

Université de Montréal

Effets d'une modification de l'environnement post-natal
dans un modèle de programmation fœtale des pathologies adultes

Par
Karine Bibeau

11609839

Programme de sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences (M.Sc.)
en sciences biomédicales

Août 2004

© Karine Bibeau, 2004



Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Effets d'une modification de l'environnement post-natal
dans un modèle de programmation fœtale des pathologies adultes

Présenté par :

Karine Bibeau

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Yahye Merhi :	Président-rapporteur
Dre Michèle Brochu :	Directrice de recherche
Dr François Audibert :	Membre du jury

RÉSUMÉ

La théorie de la programmation fœtale propose que les maladies cardiovasculaires apparaissant à l'âge adulte seraient d'origine fœtale. Afin d'étudier ce phénomène, le laboratoire a créé un modèle animal d'environnement fœtal défavorable (EFD) en donnant une diète faible en sodium à des rates pour la dernière semaine de gestation (sur 3). Cet environnement fœtal défavorable entraîne des conséquences à long terme telles qu'une augmentation de la pression artérielle systolique, une suractivation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et une dysfonction rénale. L'hypothèse du présent mémoire est que des changements de l'environnement post-natal amènent des modifications physiologiques ayant des conséquences fonctionnelles sur le devenir des animaux dont l'environnement intra-utérin était défavorable (animaux EFD). Il est connu que la plasticité développementale des systèmes biologiques fait de la période post-natale précoce une seconde fenêtre susceptible à la programmation. Le premier volet de l'étude se concentre donc sur les effets d'un changement précoce de l'environnement post-natal chez les animaux EFD. Les objectifs sont d'évaluer, chez des rats adultes nés de mères ayant reçu ou non des soins particuliers (nourriture humide déposée dans la cage) pendant la lactation, l'activité du SRAA ainsi que la fonction rénale. Ces travaux démontrent que malgré un environnement fœtal défavorable, les bons soins apportés à la mère au cours de la lactation peuvent améliorer le devenir des animaux en normalisant la fonction rénale chez les femelles et l'activité du SRAA chez les deux sexes. Puisqu'il existe un lien entre la consommation excessive de sel et l'hypertension, la seconde section du projet porte sur les conséquences d'une modification de l'environnement nutritionnel chez les animaux EFD. Les objectifs sont de déterminer, chez des rats de 12 semaines, l'effet d'un supplément de 0.9% NaCl donné à partir de la 6^e semaine de vie sur des paramètres physiologiques, sanguins et urinaires. De façon générale, l'homéostasie systémique est maintenue chez tous les groupes d'animaux à l'exception des femelles EFD qui ne s'adaptent pas à l'augmentation de la consommation de sel, la capacité fonctionnelle de leur système rénal semblant être réduite. Ces résultats suggèrent donc un dimorphisme sexuel quant à la réponse au sel suite à un environnement fœtal défavorable.

Mots-clés : Programmation fœtale, environnement fœtal défavorable, restriction de croissance intra-utérine, environnement post-natal immédiat, supplément sodique, pression artérielle systolique, hypertension artérielle, système rénine-angiotensine-aldostérone, fonction rénale.

ABSTRACT

The hypothesis of fetal programming proposes that cardiovascular diseases could originate during fetal development. To study this phenomenon, an animal model of an adverse intrauterine environment (AIE) has been created in the laboratory by providing a low-sodium diet to rats for the last week of gestation (out of 3). This adverse intrauterine environment involves long-term consequences such as an increase in the systolic blood pressure, an overactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and a renal dysfunction. The hypothesis of the present report is that changes of the post-natal environment bring long-term physiological modifications that have functional consequences on the outcome of the adult rats that suffered from an adverse intrauterine environment (AIE animals). It is known that developmental plasticity of biological systems gives the early post-natal period another window prone to programming. So, the first part of the study concentrates on the effects of an early change in the postnatal environment on AIE animals. The objective is to evaluate, in adult rats born from mothers having received or not particular care (wet food in the cage) during lactation, the RAAS activity and the renal function. This work shows that in spite of an adverse intrauterine environment, the good care given to the mother during the lactation period can improve the general health of the animals by standardizing the female's renal function and the RAAS activity in the two sexes. Since there is a well-recognized association between salt consumption and hypertension, the second section of the project relates to the consequences of a modification of the nutritional environment on AIE animals. The objective is to determine, in 12-week-old rats, the effect of a 0.9% NaCl supplement given from the 6th week of life on physiological, blood and urinary parameters. In general, systemic homeostasis is maintained in all groups of animals except for AIE females, which do not adapt to the increase salt consumption, showing reduced functional capacity of their renal system. These results suggest a sexual dimorphism in response to salt following an adverse intrauterine environment.

Key words: Fetal programming, adverse intrauterine environment, fetal growth retardation, early post-natal environment, sodium supplement, systolic blood pressure, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, renal function.

TABLE DES MATIÈRES

PAGE DE PRÉSENTATION DU MÉMOIRE	i
PAGE DE PRÉSENTATION DU JURY	ii
RÉSUMÉ ET MOTS-CLÉS	iii
ABSTRACT AND KEY WORDS	v
TABLE DES MATIÈRES	vii
Liste des figures et tableaux	ix
Liste des abréviations	xi
1. <u>INTRODUCTION</u>	1
1.1 <u>SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE</u>	2
1.1.1 COMPOSANTES DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE	2
1.1.2 FONCTIONS DE L'ANGIOTENSINE II	4
1.1.2.1 Effets de l'angiotensine II sur l'équilibre hydro-électrolytique	4
1.1.2.2 Effets de l'angiotensine II sur la résistance vasculaire	5
1.1.2.3 Effets trophiques de l'angiotensine II	5
1.1.2.4 Autres effets de l'angiotensine II	5
1.2 <u>PHYSIOLOGIE RÉNALE</u>	6
1.2.1 FORMATION DE L'URINE	6
1.2.1.1 Filtration glomérulaire	7
1.2.1.2 Réabsorption tubulaire	8
1.2.1.3 Sécrétion tubulaire	9
1.2.2 RÉGULATION DE LA FONCTION RÉNALE	9
1.2.2.1 Régulation du débit de filtration glomérulaire	10
1.2.2.2 Régulation de la réabsorption et de la sécrétion tubulaires	12
1.3 <u>LA PRESSION ARTÉRIELLE</u>	13
1.3.1 RÉGULATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE	13
1.3.1.1 Régulation nerveuse de la pression artérielle	14
1.3.1.2 Régulation hormonale de la pression artérielle	15
1.3.1.3 Régulation locale de la pression artérielle	16
1.3.2 L'HYPERTENSION	16
1.3.2.1 Définition	17
1.3.2.2 Mécanismes pouvant être impliqués dans l'hypertension	17
1.3.2.2.1 Rôle du système rénine-angiotensine	17
1.3.2.2.2 Rôle du rein	19
1.4 <u>LE SEL</u>	21
1.4.1 RÉPONSE PHYSIOLOGIQUE FACE À UNE ALTÉRATION DE LA NATRÉMIE	21
1.4.2 IMPLICATION DANS L'HYPERTENSION	23
1.4.2.1 Études épidémiologiques	23
1.4.2.2 Études animales	23

1.5 ENVIRONNEMENT PÉRINATAL ET DEVENIR DE LA PROGÉNITURE	24
1.5.1 RESTRICTION DE CROISSANCE INTRA-UTÉRINE	25
1.5.1.1 Définition	25
1.5.1.2 Étiologies	26
1.5.1.3 Conséquences	26
1.5.2 PROGRAMMATION FŒTALE	27
1.5.2.1 Études épidémiologiques : le poids de naissance et l'hypertension	28
1.5.2.2 Modèles animaux de programmation fœtale de l'hypertension	29
1.5.2.2.1 Aperçu des modèles animaux de programmation fœtale	29
1.5.2.2.2 Rôle du système rénine-angiotensine	31
1.5.2.2.3 Rôle du système rénal	33
1.5.2.2.4 Notre modèle : la restriction sodique	34
1.5.3 ENVIRONNEMENT POST-NATAL IMMÉDIAT	36
1.5.3.1 Études épidémiologiques	36
1.5.3.2 Études animales	37
1.6 HYPOTHÈSE DE TRAVAIL	38
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	40
2.1 EFFET DE L'ENVIRONNEMENT POST-NATAL IMMÉDIAT	41
2.1.1 MODÈLE ANIMAL ET PROTOCOLE D'ÉTUDE	41
2.1.2 COLLECTE D'ÉCHANTILLONS ET ANALYSES	42
2.1.3 ANALYSES STATISTIQUES	43
2.2 ÉTUDE PORTANT SUR L'INFLUENCE D'UN SUPPLÉMENT SODIQUE	43
2.2.1 MODÈLE ANIMAL ET PROTOCOLE D'ÉTUDE	43
2.2.2 MESURES PHYSIOLOGIQUES	44
2.2.3 COLLECTE D'ÉCHANTILLONS ET ANALYSES	45
2.2.4 ANALYSES STATISTIQUES	45
3. RÉSULTATS	47
3.1 EFFET DE L'ENVIRONNEMENT POST-NATAL IMMÉDIAT	48
3.2 ÉTUDE PORTANT SUR L'INFLUENCE D'UN SUPPLÉMENT SODIQUE	50
3.2.1 PRESSION ARTÉRIELLE SYSTOLIQUE	50
3.2.2 CARACTÉRISATION PHYSIOLOGIQUE DES ANIMAUX	51
3.2.3 ACTIVITÉ DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRON ET CONCENTRATION EN CORTICOSTÉRON	53
3.2.4 PARAMÈTRES PLASMATIQUES	55
3.2.5 PARAMÈTRES URINAIRES	57
4. DISCUSSION	60
5. BIBLIOGRAPHIE	72
6. REMERCIEMENTS	85

LISTE DES FIGURES

- Figure 1.** Cascade enzymatique du système rénine-angiotensine.
- Figure 2.** Structure du rein et des néphrons.
- Figure 3.** Pressions à l'origine de la filtration glomérulaire.
- Figure 4.** Morphologie du glomérule rénal.
- Figure 5.** Paramètres hémodynamiques influençant la pression artérielle.
- Figure 6.** Rôle proposé du rein dans l'hypertension.
- Figure 7.** Fluctuations hormonales consécutives à une augmentation de la consommation en sel.
- Figure 8.** Protocole d'étude portant sur l'influence de l'environnement post-natal immédiat dans un modèle animal des pathologies adultes.
- Figure 9.** Protocole d'étude portant sur les effets d'un supplément sodique dans un modèle animal des pathologies adultes.
- Figure 10.** Effets de l'environnement post-natal immédiat sur le poids relatif des reins, la fonction rénale et l'activité du SRAA des animaux adultes de 12 semaines.
- Figure 11.** Effet du supplément sodique sur la pression artérielle systolique des animaux âgés de 5 et 12 semaines.
- Figure 12.** Effets du supplément sodique sur le poids corporel et le poids relatif des organes des animaux adultes de 12 semaines.
- Figure 13.** Effets du supplément sodique sur l'activité du SRAA et la corticostérone des animaux adultes de 12 semaines.
- Figure 14.** Effets du supplément sodique sur les concentrations plasmatiques de glucose, d'électrolytes, d'urée, de créatinine et d'hématocrite des animaux adultes de 12 semaines.
- Figure 15.** Effets du supplément sodique sur le volume et l'excrétion urinaire de protéines, d'urée, de créatinine et d'électrolytes des animaux adultes de 12 semaines.

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1.** Régulation du débit de filtration glomérulaire et de la réabsorption et de la sécrétion tubulaires
- Tableau 2.** Régulation nerveuse, hormonale et locale de la pression artérielle.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

°C	: Degrés celcius
A	: Adrénaline
ACE	: Enzyme de conversion de l'angiotensine (<i>Angiotensin converting enzyme</i>)
AGT	: Angiotensinogène
AI	: Angiotensine I
AII	: Angiotensine II
aMLC-1	: Chaîne légère de la myosine de l'atrium (<i>Atrial myosin light chain-1</i>)
ANP	: Peptide natriurétique auriculaire (<i>Atrial natriuretic peptide</i>)
AT ₁	: Récepteur de l'angiotensine II de type I
AT ₂	: Récepteur de l'angiotensine II de type II
ATP	: Adénosine triphosphate
AVP	: Arginine-vasopressine
Ca ²⁺	: Calcium
CAGE	: Enzyme génératrice d'AII sensible à la chymostatine (<i>Chymostatin-sensitive AII generating enzyme</i>)
Cl ⁻	: Chlore
CMV	: Cytomégalovirus
CO ₂	: Dioxyde de carbone
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DOCA	: Déoxycorticostérone acétate
DSR	: Débit sanguin rénal
EFD	: Environnement foetal défavorable
FGF	: Facteur de croissance des fibroblastes (<i>Fibroblast growth factor</i>)
GH	: Hormone de croissance (<i>Growth hormone</i>)
H ⁺	: Hydrogène
HCO ₃ ⁻	: Bicarbonate
IGF	: Facteur de croissance similaire à l'insuline (<i>Insulin-like growth factor</i>)
K ⁺	: Potassium
NA	: Noradrénaline
Na ⁺	: Sodium

NaCl	: Chlorure de sodium (sel)
NH₄⁺	: Ammonium
NO	: Oxyde nitrique
O₂	: Oxygène
PA	: Pression artérielle
PDGF	: Facteur de croissance dérivé des plaquettes (<i>Platelet-derived growth factor</i>)
PRA	: Activité rénine plasmatique (<i>Plasma renin activity</i>)
RCIU	: Restriction de croissance intra-utérine
SHR	: Rat spontanément hypertendu (<i>Spontaneously hypertensive rat</i>)
SNA	: Système nerveux autonome
SP	: Soins particuliers
SRA	: Système rénine-angiotensine
SRAA	: Système rénine-angiotensine-aldostérone
TGF-β	: Facteur de croissance tumoral β (<i>Transforming growth factor-β</i>)
WKY	: Wistar-Kyoto

1. INTRODUCTION

1.1 SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE

Via la production d'angiotensine II (AII), le système rénine-angiotensine (SRA) agit sur plusieurs organes et systèmes afin d'assumer son rôle principal : préserver la stabilité hémodynamique de l'organisme via la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique du sang et de la fonction cardiovasculaire. Les multiples actions du SRA sont médiées par des récepteurs hautement spécifiques (Bottari *et al.*, 1993;Perazella & Setaro, 2003).

1.1.1 COMPOSANTES DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE

La protéolyse intracellulaire de la prépro-rénine, un précurseur inactif de 406 acides aminés, conduit à la formation de la pro-rénine. Cette protéine est à son tour clivée pour produire la rénine, une enzyme principalement synthétisée par les cellules juxtaglomérulaires du rein (cellules musculaires lisses spécialisées de la paroi de l'artériole afférente glomérulaire, figure 1). Répondant à des changements de la composition sanguine, à une stimulation du système nerveux autonome (SNA) sympathique ou à l'activation des barorécepteurs rénaux, la rénine est libérée dans la circulation sanguine où elle rencontre son substrat, l'angiotensinogène (AGT). Cette caractéristique fait de la rénine l'enzyme limitante du SRA.

Continuellement sécrété par le foie et relâché dans le sang, l'AGT se transforme en angiotensine I (AI) sous l'action de la rénine. Des 452 acides aminés que contient l'AGT, seuls les dix premiers forment l'AI qui demeure toutefois une molécule physiologiquement inactive. L'AI est rapidement convertie en AII, l'octapeptide actif du SRA, via son clivage par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), principalement présente au niveau des cellules endothéliales pulmonaires (figure 1). L'ACE possède également la capacité de dégrader la bradykinine et certains neuropeptides en produits inactifs.

Via sa liaison à des récepteurs hautement spécifiques, les récepteurs de l'AII de type 1 et 2 (AT₁ et AT₂), l'AII exerce plusieurs effets physiologiques (figure 1). Dégradés par une série d'aminopeptidases, l'AI et l'AII génèrent des métabolites dont quelques-uns, comme l'angiotensine III, possèdent une activité biologique (Bottari *et al.*, 1993;Lumbers, 1999;Perazella & Setaro, 2003;Persson, 2003).

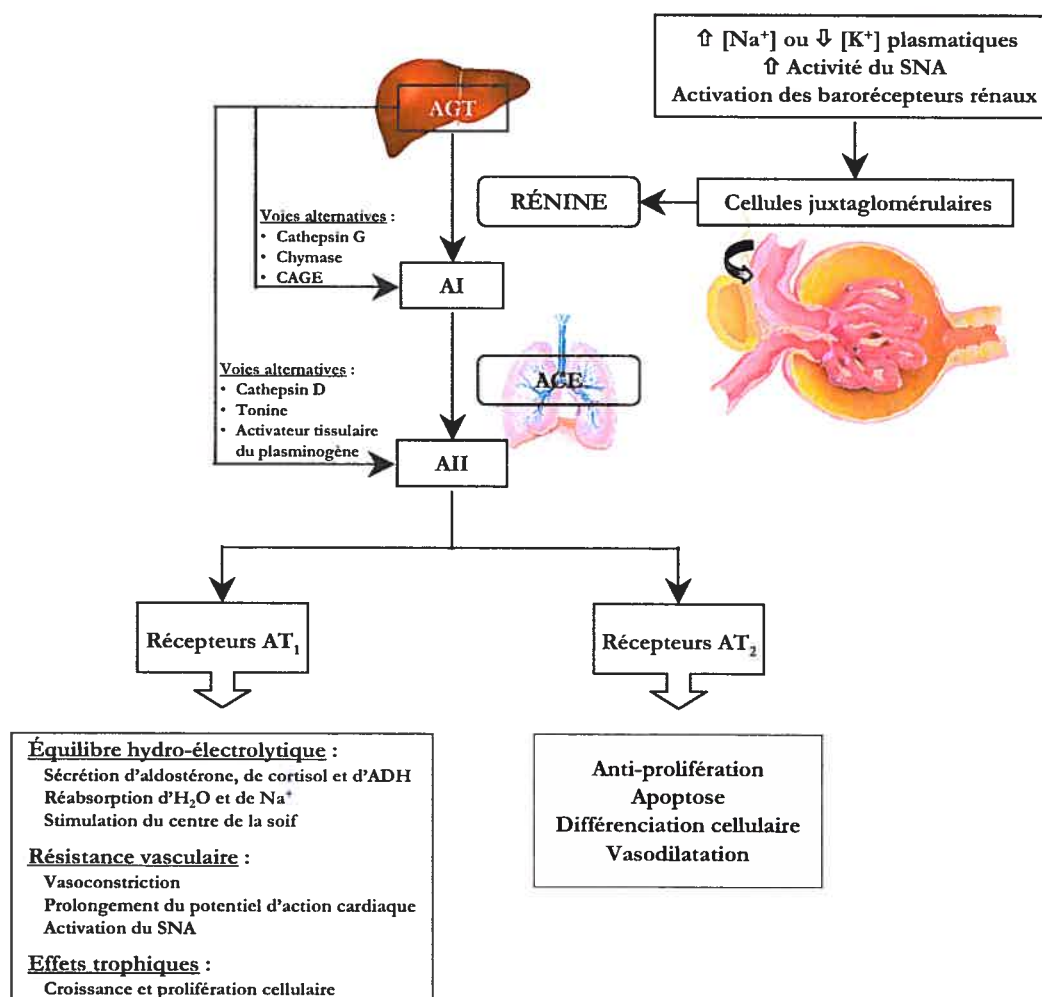


Figure 1. Cascade enzymatique du système rénine-angiotensine.

Références : Bottari *et al.*, 1993; Dinh *et al.*, 2001; Lavoie & Sigmund, 2003; Perazella & Setaro, 2003.

Depuis quelques années, il devient évident que certains tissus possèdent toute la machinerie nécessaire assurant la production et la réponse à l'AII. En effet, toutes les composantes du SRA ont été décelées entre autres au niveau du cerveau, du cœur, du système vasculaire, du tissu adipeux, des gonades, du placenta, du pancréas et des reins. Chacun de ces SRA locaux participerait à une fonction particulière au sein du tissu où il se trouve, la production locale d'AII ayant alors le potentiel de médier des actions autocrines et/ou paracrines. Il a, par exemple, été postulé que le SRA intrarénal serait responsable du contrôle de la pression artérielle (PA) systémique ainsi que de certains aspects de la fonction rénale tels que la réabsorption de sodium (Na^+). Dans certains tissus, seulement quelques-unes des composantes du SRA ont été identifiées suggérant des voies alternatives à la

formation d'AII (figure 1), voies qui seraient indépendantes des activités enzymatiques exercées par la rénine (cathepsin G, chymase, enzyme génératrice d'AII sensible à la chymostatine [CAGE]) et/ou l'ACE (cathepsin D, tonine, activateur du plasminogène) (Lavoie & Sigmund, 2003). Toutefois, ces voies secondaires ne semblent pas jouer un rôle *in vivo*, leur potentiel physiologique demeurant encore obscur (Danser, 2003;Lavoie & Sigmund, 2003).

1.1.2 FONCTIONS DE L'ANGIOTENSINE II

L'AII a pour rôle principal de modifier l'excrétion rénale de Na^+ et d'eau ainsi que la résistance vasculaire en réponse à une altération du volume extracellulaire ou de la PA. Ses actions sont médiées par deux sous-types distincts de récepteurs, les récepteurs AT_1 et les récepteurs AT_2 . Le récepteur AT_1 est largement distribué au sein de l'organisme adulte, se retrouvant principalement au niveau des vaisseaux, du rein, de la glande surrénale, du cœur, du foie et du cerveau. Bien qu'ubiquitaire dans les tissus fœtaux, le récepteur AT_2 n'est présent chez l'adulte que dans la médulla de la glande surrénale, l'utérus, l'ovaire, l'endothélium vasculaire et certaines régions du cerveau (Perazella & Setaro, 2003). Virtuellement, tous les rôles proposés de l'AII sont associés à sa liaison avec le récepteur AT_1 puisque le rôle fonctionnel du récepteur AT_2 n'est que partiellement élucidé (Dinh *et al.*, 2001).

1.1.2.1 Effets de l'angiotensine II sur l'équilibre hydro-électrolytique

Au niveau du cortex de la glande surrénale, l'AII stimule la synthèse et la relâche d'aldostérone par la zone glomérulée et de cortisol par la zone fasciculée. L'aldostérone, par son action au niveau des tubules rénaux contourné distal et collecteur, permet la réabsorption de Na^+ et d'eau. L'AII exerce également un contrôle direct sur la fonction rénale via la régulation de la réabsorption tubulaire de Na^+ et d'eau, de certains aspects hémodynamiques et de la perméabilité glomérulaire. L'AII stimule les cellules hypothalamiques du centre de la soif ainsi que l'appétit pour le salé afin d'augmenter l'apport hydrique et sodé. De plus, en réponse à l'AII, les cellules sécrétrices de l'hypothalamus libèrent l'arginine-vasopressine (AVP, aussi connue sous le nom d'hormone

antidiurétique) qui a pour rôle d'assurer la réabsorption d'eau par le tubule rénal collecteur (Bottari *et al.*, 1993;Dinh *et al.*, 2001).

1.1.2.2 Effets de l'angiotensine II sur la résistance vasculaire

L'AII agit sur les muscles lisses vasculaires afin de permettre leur constriction, augmentant ainsi la résistance périphérique impliquée dans la régulation de la PA. Cette réponse varie toutefois en intensité selon le lit vasculaire ciblé. Sur le cœur, l'AII a pour effet de prolonger la phase plateau du potentiel d'action, c'est-à-dire d'entraîner une augmentation de la force de contraction des cardiomyocytes. L'AII exerce également diverses actions sur le SNA. En effet, elle facilite la transmission synaptique en augmentant la relâche de noradrénaline (NA) par les terminaisons nerveuses périphériques sympathiques et elle stimule la synthèse de catécholamines par la portion médullaire de la glande surrénale (Bottari *et al.*, 1993;Dinh *et al.*, 2001).

1.1.2.3 Effets trophiques de l'angiotensine II

L'AII possède des effets trophiques (croissance et prolifération) sur divers types cellulaires de l'organisme tels que les cardiomyocytes, les fibroblastes et les cellules musculaires lisses vasculaires. Ce peptide peut également induire l'expression et la relâche de différents facteurs de croissance tels que le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), le facteur de croissance transformant β (TGF- β) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) (Bottari *et al.*, 1993;Dinh *et al.*, 2001).

1.1.2.4 Autres effets de l'angiotensine II

Il a été proposé que le récepteur AT_2 soit responsable, dans certains types cellulaires, des propriétés anti-prolifératives de l'AII ainsi que des phénomènes d'apoptose et de différenciation cellulaire. Le récepteur AT_2 est entre autres impliqué dans la production de substances vasodilatatrices dans le rein, suggérant un rôle important dans la fonction rénale et la régulation de la PA. Des études semblent également indiquer que ce récepteur joue un rôle dans la réparation des lésions vasculaires (Bottari *et al.*, 1993;Dinh *et al.*, 2001).

1.2 PHYSIOLOGIE RÉNALE

Les reins jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie. De par leurs multiples fonctions, ceux-ci équilibrent le volume et la composition chimique du sang et entraînent la formation d'urine. Les reins sont donc richement vascularisés, recevant près du quart du débit cardiaque au repos. L'unité fonctionnelle du rein est le néphron (figure 2) constitué d'une capsule de Bowman entourant le glomérule, d'un tubule contourné proximal, d'une anse, d'un tubule contourné distal et d'un tubule collecteur. Chaque néphron est irrigué par une artériole afférente et drainé par une artériole efférente (Marieb EN, 1999b; Tortora GJ, 2001b).

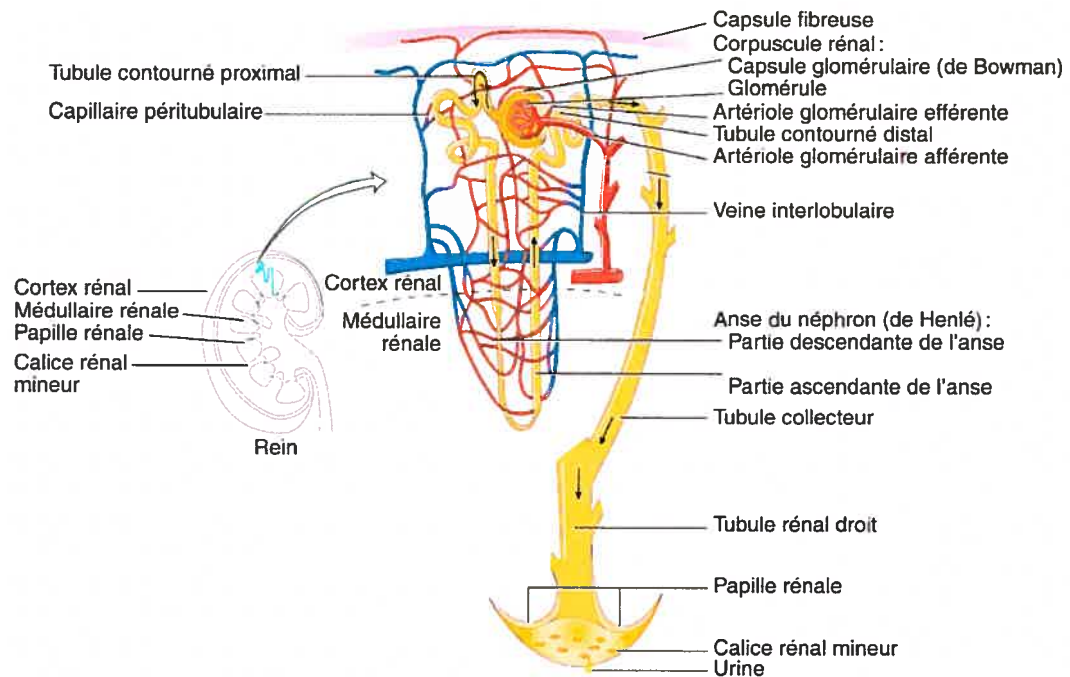


Figure 2. Structure du rein et des néphrons.

Références : Tortora GJ, 2001b.

1.2.1 FORMATION DE L'URINE

Simultanément, les reins permettent l'ajustement de la composition sanguine et l'élaboration de l'urine selon trois processus : la filtration glomérulaire ainsi que la réabsorption et la sécrétion tubulaires.

1.2.1.1 Filtration glomérulaire

Première étape de la formation de l'urine, la filtration se produit dans le glomérule au niveau d'une membrane poreuse. Ce processus repose essentiellement sur le transport passif et non sélectif d'électrolytes et de molécules du compartiment vasculaire vers la chambre glomérulaire. Ainsi, la pression sanguine présente au sein du glomérule, la pression hydrostatique glomérulaire, pousse l'eau et les solutés à travers la membrane de filtration. De par la dimension des pores formés par l'endothélium vasculaire et la membrane basale des capillaires glomérulaires, seules les molécules de faible poids moléculaire traversent le filtre. Se forme alors le filtrat glomérulaire dont la composition chimique est équivalente à celle du plasma dépourvu de protéines. Deux types de pression s'opposent toutefois à la filtration : la pression hydrostatique capsulaire engendrée par la pression du filtrat glomérulaire contre la membrane de filtration et la pression oncotique liée à la présence de protéines dans les capillaires glomérulaires (figure 3). Ensemble, ces trois types de pressions déterminent la pression nette de filtration (Marieb EN, 1999b; Tortora GJ, 2001b).

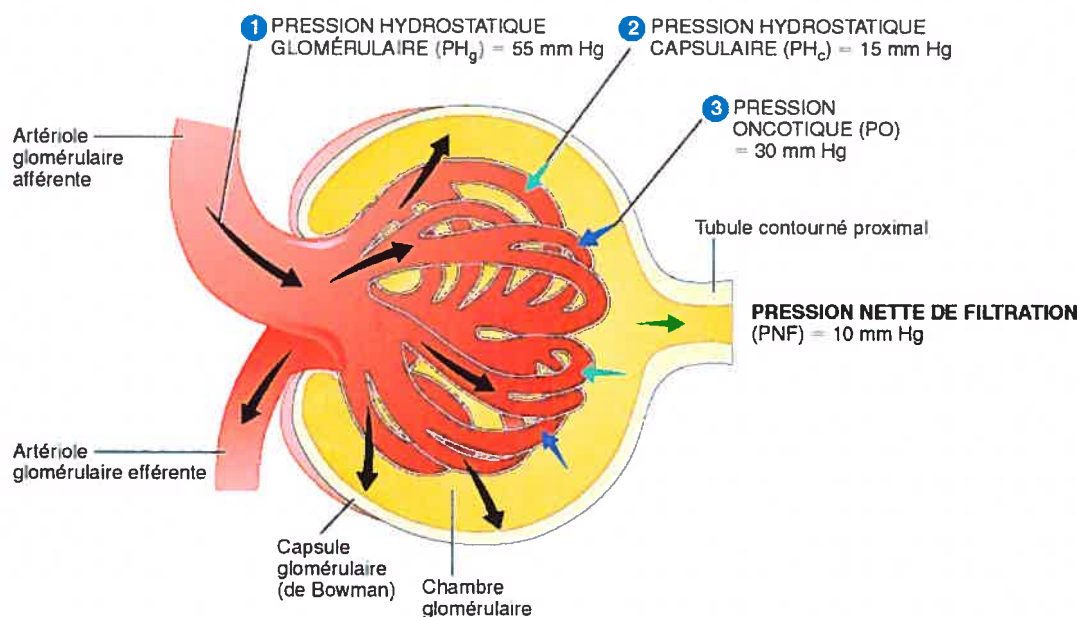


Figure 3. Pressions à l'origine de la filtration glomérulaire.

Références : Tortora GJ, 2001b.

1.2.1.2 Réabsorption tubulaire

Débutant dès que le filtrat glomérulaire pénètre dans le tubule contourné proximal, la réabsorption est un mécanisme de transport transépithélial assurant le retour des électrolytes et des nutriments organiques dans les capillaires sanguins entourant les tubules et les anses des néphrons. Selon la substance transportée, la réabsorption peut être passive ou active, nécessitant alors la consommation d'ATP (Marieb EN, 1999b; Tortora GJ, 2001b).

La capacité de réabsorption diffère selon les parties du tubule rénal. Le tubule contourné proximal est de loin le site majeur de réabsorption. La majorité des nutriments ainsi qu'une grande partie des électrolytes, en particulier le Na^+ , le potassium (K^+), le chlore (Cl^-) et le bicarbonate (HCO_3^-), y sont réabsorbés. Suivant cette réabsorption massive de solutés, l'eau diffuse par osmose vers le compartiment plasmatique. À ce moment, le fluide tubulaire se distingue nettement du plasma de par sa composition chimique, mais demeure tout de même semblable au point de vue de son osmolarité.

Divisé en deux segments, descendant et ascendant, l'anse du néphron réabsorbe près du tiers du Na^+ , du K^+ , du Cl^- et du calcium (Ca^{2+}), 20% du HCO_3^- ainsi que 15% d'eau. En fait, la partie descendante assure la réabsorption de l'eau par osmose, mais celle-ci n'est pas automatiquement couplée à la réabsorption des solutés filtrés. Cette particularité contribue à l'augmentation de l'osmolarité du fluide tubulaire. Imperméable à l'eau, le segment ascendant permet uniquement le passage des ions. Le passage du fluide tubulaire dans cette section de l'anse dilue les solutés qui s'y trouvent et diminue ainsi son osmolarité.

La réabsorption au niveau des tubules contourné distal et collecteur repose essentiellement sur un contrôle hormonal. En l'absence d'hormones de régulation, les cellules sont relativement imperméables à l'eau et aux ions. Pour répondre aux besoins de l'organisme, l'eau peut être réabsorbée en présence d'AVP alors que la réabsorption sodique est sous l'influence de l'Angiotensin II, de l'aldostérone et/ou du peptide natriurétique auriculaire (ANP) (Marieb EN, 1999b; Tortora GJ, 2001b).

Certaines substances sont peu ou pas réabsorbées et sont excrétées dans l'urine parce qu'elles n'ont pas de transporteurs protéiques, ne sont pas liposolubles et/ou sont trop

volumineuses pour traverser les pores des cellules tubulaires. Les plus importantes de ces substances sont les produits azotés du métabolisme des protéines et des acides nucléiques tels que l'urée et l'acide urique. Grosse molécule liposoluble, la créatinine provenant du métabolisme musculaire n'est sécrétée qu'en faible quantité et n'est pas réabsorbée. Cette caractéristique particulière en fait un indice précieux pour mesurer le débit de filtration glomérulaire (DFG) et évaluer la fonction glomérulaire (Marieb EN, 1999b; Tortora GJ, 2001b).

1.2.1.3 Sécrétion tubulaire

La sécrétion tubulaire est le processus au cours duquel les substances passent des capillaires périrubulaires au filtrat en vue d'être excrétées dans l'urine. Les ions excédentaires (hydrogène $[H^+]$, K^+ et ammonium $[NH_4^+]$), les médicaments et les déchets du métabolisme tels que l'urée et la créatinine sont les principaux éléments sécrétés par les cellules tubulaires. La sécrétion remplit donc deux fonctions importantes au maintien de l'homéostasie : l'élimination des substances indésirables hors de l'organisme et l'équilibre du pH sanguin via l'excrétion de H^+ . À l'image de la réabsorption tubulaire, les parties du néphron possèdent des habiletés différentes à sécréter les ions et autres déchets. De plus, la sécrétion répond à différents stimuli tels que la modification du pH sanguin et les fluctuations hormonales (Marieb EN, 1999b; Tortora GJ, 2001b).

1.2.2 RÉGULATION DE LA FONCTION RÉNALE

La régulation du DFG s'effectue via le contrôle du débit sanguin à l'entrée et à la sortie du glomérule ainsi que par la modification de la superficie des capillaires glomérulaires disponibles pour la filtration. Le DFG est donc régi par des mécanismes responsables de l'ajustement de ces paramètres, soit l'autorégulation ainsi que les régulations nerveuse et hormonale (tableau 1). La réabsorption ainsi que la sécrétion d'eau et d'électrolytes sont des fonctions sous le contrôle de différentes hormones, à savoir l'Angiotensin II, l'aldostérone, l'AVP et l'ANP (Marieb EN, 1999b; Tortora GJ, 2001b).

<u>RÉGULATION DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉROLAIRE</u>	
Autorégulation	
Mécanisme myogène	Contraction des cellules musculaires lisses de l'artériole afférente en réponse à un étirement de la paroi vasculaire ⇒ ↓ DFG
Rétroaction tubulo-glomérulaire	Libération d'un vasoconstricteur ciblant l'artériole afférente suite à la stimulation des cellules de la macula densa agissant comme osmorécepteurs ⇒ ↓ DFG
Régulation nerveuse	Innervation des vaisseaux par la portion sympathique du SNA provoquant une constriction de l'artériole afférente et/ou de l'artériole efférente selon les besoins de l'organisme ⇒ ↓ DFG
Régulation hormonale	
ANG II	Vasoconstriction des artérioles glomérulaires ⇒ ↓ DFG
ANP	Relâchement des cellules mésangiales du glomérule afin d'accroître la superficie des capillaires disponibles ⇒ ↑ DFG
<u>RÉGULATION DE LA RÉABSORPTION ET DE LA SÉCRÉTION TUBULAIRES</u>	
Régulation hormonale	
ANG II	Réabsorption des ions Na ⁺ et Cl ⁻ et d'eau dans le tubule contourné proximal Stimulation de la sécrétion d'aldo par la glande surrénale, hormone assurant la réabsorption d'ions Na ⁺ et Cl ⁻ et d'eau dans le tubule collecteur ⇒ ↑ volume sanguin
AVP	Réabsorption sélective d'eau dans le tubule collecteur ⇒ ↑ volume sanguin
ANP	Inhibition de la réabsorption des ions Na ⁺ et Cl ⁻ et d'eau dans les tubules contourné proximal et collecteur ⇒ ↓ volume sanguin

Tableau 1. Régulation du débit de filtration glomérulaire et de la réabsorption et de la sécrétion tubulaires.

Références : Marieb EN, 1999b; Tortora GJ, 2001b.

1.2.2.1 Régulation du débit de filtration glomérulaire

L'autorégulation assure le maintien du débit sanguin rénal (DSR) et du DFG à un niveau constant malgré les fluctuations quotidiennes de la PA systémique. Deux mécanismes sont responsables de cette fonction, le mécanisme myogène et la rétroaction tubulo-glomérulaire. Le mécanisme myogène répond principalement à l'étirement des fibres musculaires lisses de l'artériole afférente du glomérule suite à une augmentation de la PA.

Pour pallier l'élévation du DFG qui suit ce changement, les cellules musculaires se contractent afin de rétrécir la lumière de l'artériole afférente et par le fait même, de diminuer le DSR et le DFG. Dirigé par les cellules de la macula densa de l'appareil juxta-glomérulaire (figure 4), le mécanisme de rétroaction tubulo-glomérulaire réagit à la vitesse d'écoulement du filtrat et aux signaux osmotiques. Situées où la portion distale de l'anse ascendante du néphron s'appuie sur les artérioles glomérulaires, ces cellules sont des osmorécepteurs qui, croit-on, libèrent un vasoconstricteur responsable de la diminution du diamètre de l'artériole afférente. Par exemple, un DFG élevé et par conséquent, une vitesse de transit plus rapide au niveau du tubule contourné proximal et de l'anse du néphron réduit la réabsorption des électrolytes et d'eau, augmentant ainsi leur quantité dans le filtrat. Les cellules de la macula densa détectent ces changements et y répondent en relâchant un vasoconstricteur ciblant l'artériole afférente. La constriction de l'artériole afférente permet alors la diminution du DFG.

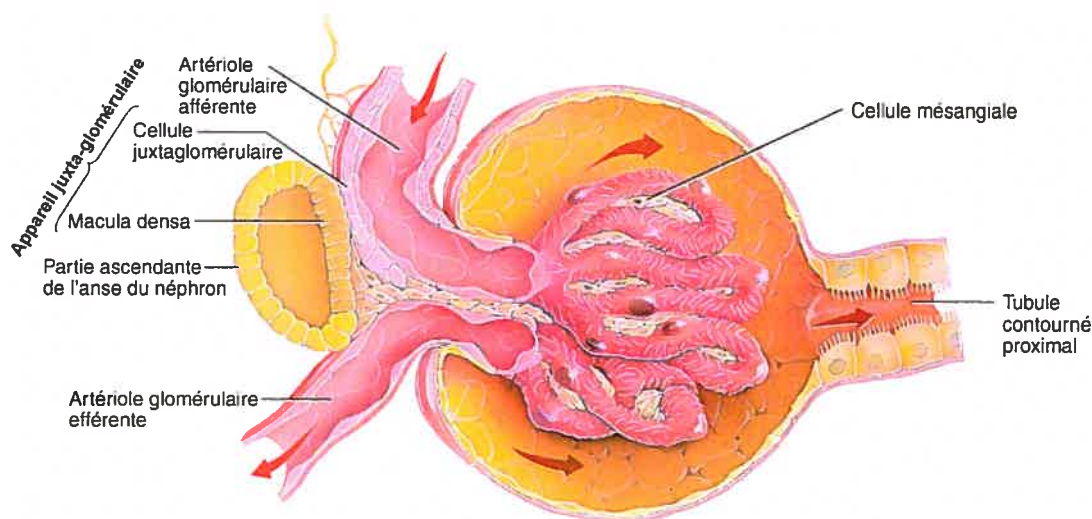


Figure 4. Morphologie du glomérule rénal.

Références : (Tortora GJ, 2001b).

Les vaisseaux sanguins rénaux sont innervés par la portion sympathique du SNA qui libère la NA. Cette hormone cause une vasoconstriction principalement au niveau de l'artériole afférente. Au repos, la stimulation sympathique est faible et n'intervient pratiquement pas dans la régulation du DFG. Lors d'une stimulation modérée, les artérioles glomérulaires se contractent avec la même intensité et affectent peu le DFG. Toutefois,

dans les cas où la stimulation s'intensifie (exercice, stress, hémorragie), la constriction de l'artériole afférente devient plus marquée et provoque une diminution importante du DSR et du DFG. Les cellules juxta-glomérulaires (figure 4) répondent également à une stimulation sympathique intensive par la libération de rénine, enzyme responsable de la formation de l'Angiotensin II (Ang II) et de la vasoconstriction des artérioles glomérulaires.

Au niveau hormonal, le DFG est contrôlé par deux peptides, l'Angiotensin II (Ang II) et l'ANP, dont les actions sont antagonistes. Puissant vasoconstricteur des artérioles glomérulaires, l'Ang II est relâchée dans la circulation en réponse à une diminution du volume circulant ou de la PA pour réduire le DSR et le DFG. L'ANP est sécrété par les oreillettes cardiaques suite à la stimulation des barorécepteurs causée par l'étirement des parois auriculaires (exemple : augmentation du volume sanguin). Cette hormone agit au niveau des cellules mésangiales (cellules contractiles) du glomérule (figure 4) afin d'accroître la superficie des capillaires disponibles pour la filtration et ainsi, le DFG (Marieb EN, 1999b; Tortora GJ, 2001b).

1.2.2.2 Régulation de la réabsorption et de la sécrétion tubulaires

L'Ang II influence la physiologie rénale de plusieurs façons. Elle est entre autres responsable de l'augmentation de la réabsorption de Na^+ et d'eau dans le tubule contourné proximal via la stimulation de l'activité de certains transporteurs de Na^+ . Elle permet ainsi l'accroissement du volume sanguin et de la PA. Sur la zone glomérulée du cortex surrénalien, l'Ang II entraîne la libération d'aldostérone. Cette hormone assure la réabsorption du Na^+ par les cellules du tubule collecteur. Suivant le mouvement des ions, l'eau est réabsorbée par osmose et contribue à l'augmentation du volume sanguin et de la PA.

Libérée par la neurohypophyse, l'AVP répond à une augmentation de l'osmolarité du liquide extracellulaire et est sous le contrôle de la concentration plasmatique d'Ang II. L'AVP permet la réabsorption sélective de l'eau au niveau du tubule collecteur par l'insertion d'aquaporines dans la membrane apicale des cellules. Cette réabsorption diminue l'osmolarité des liquides organiques.

Les fonctions de l'ANP dans la régulation de la fonction rénale demeurent à préciser. Il est toutefois connu que cette hormone peut inhiber la réabsorption du Na^+ et d'eau dans les tubules contourné proximal et collecteur ainsi que la production d'aldostérone et d'AVP.

Ces effets augmentent la natrurie et la diurèse contribuant ainsi à la diminution du volume sanguin et de la PA (Marieb EN, 1999b;Tortora GJ, 2001b).

1.3 LA PRESSION ARTÉRIELLE

La PA est la pression hydrostatique exercée par le sang sur les parois des vaisseaux sanguins. Elle dépend du débit cardiaque ainsi que de la résistance périphérique provenant de la friction du sang contre les parois des vaisseaux systémiques (figure 5). Le débit cardiaque, reflet du volume sanguin, est fonction de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection au cours de la systole alors que la résistance périphérique est en relation avec la viscosité du sang ainsi que la longueur et le diamètre des vaisseaux (Marieb EN, 1999c;Tortora GJ, 2001c).

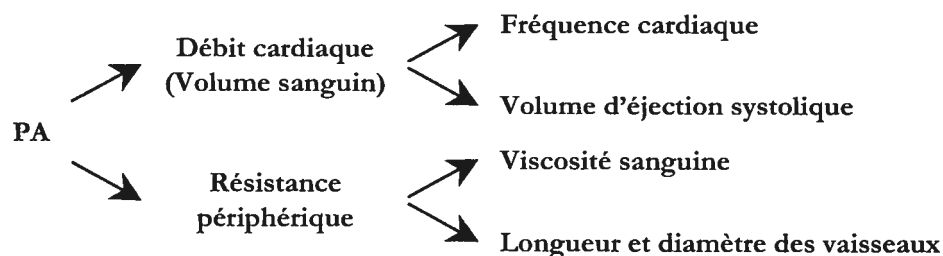


Figure 5. Paramètres hémodynamiques influençant la pression artérielle.

Références : Marieb EN, 1999c;Tortora GJ, 2001c.

1.3.1 RÉGULATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

Chacun des paramètres mentionnés précédemment est finement contrôlé afin de réduire les écarts de PA systémique au sein de l'organisme. Cette régulation (tableau 2) s'effectue sur différents niveaux, c'est-à-dire nerveux, hormonal et local (Marieb EN, 1999c;Tortora GJ, 2001c).

<u>RÉGULATION NERVEUSE</u>	
Barorécepteurs	Répondent à des changements d'étirement des parois des vaisseaux afin d'empêcher des fluctuations transitoires de la PA
Chimiorécepteurs	Détectent des changements des variations de la concentration sanguine en O ₂ , en CO ₂ et en ions H ⁺
<u>RÉGULATION HORMONALE</u>	
A / NA	Débit cardiaque ⇒ ↑ fréquence cardiaque ↑ force de contraction Résistance périphérique ⇒ vasoconstriction des artéoles de la peau et de l'abdomen vasodilatation des artéoles des muscles cardiaque et squelettique
Angiotensine II (AII)	Résistance périphérique ⇒ vasoconstriction
ANP	Résistance périphérique ⇒ vasodilatation Volume sanguin ⇒ diminution
AVP	Résistance périphérique ⇒ vasoconstriction Volume sanguin ⇒ augmentation
Aldostérone	Volume sanguin ⇒ augmentation
Endothéline	Résistance périphérique ⇒ vasoconstriction
NO	Résistance périphérique ⇒ vasodilatation
<u>RÉGULATION LOCALE</u>	
Métabolique	Substances chimiques relâchées par une variété de types cellulaires influençant le diamètre des artéoles locales
Myogène	Stimulation directe du muscle vasculaire lisse qui répond à un étirement par une vasoconstriction et à une diminution de l'étirement par une vasodilatation

Tableau 2. Régulation nerveuse, hormonale et locale de la pression artérielle.

Références : Marieb EN, 1999c; Tortora GJ, 2001c.

1.3.1.1 Régulation nerveuse de la pression artérielle

Le système nerveux régit la PA par des boucles de rétro-inhibition qui font intervenir deux types de réflexes : les réflexes déclenchés par les barorécepteurs et ceux déclenchés par les chimiorécepteurs.

Principalement situés dans les sinus carotidiens et aortiques, les barorécepteurs répondent rapidement à des changements d'étirement des parois des vaisseaux afin d'empêcher des fluctuations transitoires de la PA. Le réflexe sinu-carotidien protège l'encéphale alors que le réflexe aortique est responsable du maintien de la PA systémique.

En réponse à une augmentation de la PA, les barorécepteurs s'étirent et transmettent des influx nerveux jusqu'au centre de régulation (centre cardiovasculaire) situé dans le bulbe rachidien. L'inhibition de celui-ci provoque l'augmentation de la stimulation du SNA parasympathique et la diminution de l'influence sympathique de façon à réduire le débit cardiaque et la résistance périphérique.

Localisés tout près des barorécepteurs, les chimiorécepteurs détectent des changements des variations de la concentration sanguine en oxygène (O_2), en dioxyde de carbone (CO_2) et en H^+ . En fait, l'hypoxie, l'hypercapnie ou l'acidose sont trois conditions qui stimulent les chimiorécepteurs et le centre cardiovasculaire afin d'augmenter le tonus sympathique provoquant dès lors une vasoconstriction et une élévation de la PA. Ces récepteurs sont toutefois davantage impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire (Marieb EN, 1999c; Tortora GJ, 2001c).

1.3.1.2 Régulation hormonale de la pression artérielle

Le contrôle hormonal de la PA fait intervenir la participation de plusieurs organes et systèmes afin de participer à la régulation du débit cardiaque et la résistance périphérique.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est impliqué dans cette régulation via la stimulation de trois hormones : l'Angiotensine II (Ang II), l'aldostérone et l'AVP. Appuyée par l'AVP, l'Ang II induit une puissante vasoconstriction au niveau systémique afin d'augmenter la résistance périphérique. L'aldostérone et l'AVP contribuent à l'augmentation du volume sanguin via la réabsorption de Na^+ et d'eau par les tubules rénaux. Ces actions permettent une élévation de la PA.

La médullosurrénale assure la biosynthèse et la sécrétion des cathécolamines, soient l'adrénaline (A) et la NA. Ces deux hormones interviennent afin d'accroître le débit cardiaque via une augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction. Au niveau des vaisseaux de la peau et des viscères, l'A et la NA stimulent la vasoconstriction alors qu'elles induisent une vasodilatation dans les artérioles du cœur et des muscles squelettiques. Globalement, la PA s'en trouve ainsi augmentée.

Les cellules des oreillettes cardiaques libèrent l'ANP afin de réduire la PA en causant une vasodilatation ainsi qu'en favorisant une perte de Na^+ et d'eau par le rein, ce qui a pour effet de diminuer le volume sanguin.

Les muscles lisses vasculaires sont influencés par la libération de facteurs endothéliaux. Alors que certains agissent à titre de puissant vasoconstricteur comme l'endothéline, d'autres comme l'oxyde nitrique (NO) assurent une vasodilatation (Marieb EN, 1999c; Tortora GJ, 2001c).

1.3.1.3 Régulation locale de la pression artérielle

L'autorégulation est un phénomène d'adaptation automatique au cours duquel le débit sanguin est ajusté en fonction des besoins d'un tissu donné. Il s'agit d'un mécanisme intrinsèque puisque l'autorégulation relève de la modification du diamètre des artérioles locales qui alimentent le réseau de capillaires au sein d'un tissu. Ces variations locales du débit sanguin ont toutefois peu d'influence sur la PA systémique. L'autorégulation est stimulée par des mécanismes métaboliques ainsi que myogènes.

Généralement, la diminution des concentrations en nutriments tel que l'O₂ est le principal stimulus métabolique de l'autorégulation. Une grande variété de types cellulaires (globules blancs, cellules endothéliales, fibres musculaires lisses, macrophages, plaquettes) libèrent dans le sang des substances vasoactives permettant la modification du diamètre des vaisseaux sanguins à l'endroit où elles sont relarguées.

La réponse myogène est le reflet d'une stimulation directe du muscle vasculaire lisse. Les variations locales de la PA et du volume sanguin dans les artérioles sont à l'origine de cette réponse. Ainsi, le muscle vasculaire lisse répond à un étirement passif par une augmentation de son tonus, provoquant une vasoconstriction. De même, lorsque cet étirement diminue, le muscle se relâche et entraîne une vasodilatation. Ce mécanisme myogène maintient constante l'irrigation d'un tissu malgré les changements de la PA systémique (Marieb EN, 1999c; Tortora GJ, 2001c).

1.3.2 L'HYPERTENSION

Affligeant 21% de la population canadienne, l'hypertension constitue un facteur de risque majeur dans le développement des maladies cardiovasculaires, vasculaires-cérébrales, rénales et vasculaires périphériques (Drouin Denis & Milot Alain, 2002). Il existe en effet une forte corrélation positive entre la PA et la survenue de ces pathologies qui sont par

ailleurs la première cause de mortalité dans la plupart des pays développés (Carretero & Oparil, 2000).

1.3.2.1 Définition

Le diagnostic d'hypertension est posé lorsqu'au moins 2 lectures de la PA prises au cours d'une visite sont égales ou supérieures à 140 mmHg/90 mmHg (PA systolique/PA diastolique) et ce, lors de une à 5 visites couvrant une période de 6 mois (Drouin Denis & Milot Alain, 2002).

L'hypertension est dite primaire, essentielle ou idiopathique lorsqu'elle n'a aucune cause connue ou apparente. Survenant dans 95% des cas, ce type d'hypertension serait le résultat de nombreuses interactions entre les gènes et les facteurs environnementaux. L'hypertension secondaire est quant à elle subséquente à un autre problème de santé tel que des troubles hormonaux (hyperaldostéronisme, phéochromocytome), des maladies rénales (insuffisance rénale) ou une coarctation de l'aorte (Carretero & Oparil, 2000).

1.3.2.2 Mécanismes pouvant être impliqués dans l'hypertension

La pathophysiologie de l'hypertension est complexe et apparaît comme étant le résultat de l'interaction de nombreux facteurs tels que la génétique, l'environnement et les divers systèmes biologiques. Toutefois, l'hypertension semble être la conséquence d'un dérèglement des différents systèmes impliqués dans le contrôle de la PA et plus particulièrement, ceux intervenant dans l'équilibre du Na^+ puisque 35 à 50% des patients souffrant d'hypertension essentielle voient leur pression corrigée par une diète faible en Na^+ (Buikema, 2003). Ainsi, le SRA et la régulation rénale de l'homéostasie sodique sont deux aspects très étudiés dans le développement de l'hypertension.

1.3.2.2.1 Rôle du système rénine-angiotensine

Selon certains auteurs (Genest, 2001; Buikema, 2003), le processus de développement de l'hypertension s'exprimerait via une voie finale commune représentée par le SRA. Ainsi, l'activation du SRA induirait des changements fonctionnels dans les artérioles précapillaires

conduisant à des modifications structurelles de ces vaisseaux, à savoir une augmentation du ratio paroi/lumière (Simon, 2004) ainsi qu'à l'augmentation de la résistance périphérique, un facteur-clé impliqué dans l'hypertension essentielle (Genest, 2001). Puisqu'une activité rénine plasmatique (PRA) élevée et, par conséquent, une forte concentration d'Angiotensine II (Ang II) circulante sont prédictives du développement futur de l'hypertension (Harrap *et al.*, 2000), il apparaît en outre que ces altérations de structure des vaisseaux seraient induites par l'Ang II (Simon, 2004). Par ailleurs, des travaux proposent plutôt que les effets d'une suractivation du SRA seraient délétères de par une insuffisance de l'activité des systèmes opposés à son action tel que le système kallikréine-kinine (Buikema, 2003; Sanchez *et al.*, 2003).

Tous les gènes des composantes du SRAA ont été clonés et caractérisés à l'aide de modèles animaux transgéniques. Des polymorphismes associés à l'hypertension essentielle ont été mis en évidence au niveau des gènes de l'AGT et du récepteur AT_1 alors que d'autres, tel que le polymorphisme de l'ACE, sont davantage associés à des dommages cardiovasculaires et rénaux (Rothermund & Paul, 1998; Miller & Scholey, 2004). Toutefois, les nombreuses influences non-génomiques et environnementales semblent facilement perturber la corrélation entre ces polymorphismes et la réponse physiologique observée, ce qui explique la diversité des résultats obtenus dans les études publiées (Miller & Scholey, 2004). Quant au gène de la rénine, il ne paraît pas contribuer à la pathogenèse de l'hypertension (Rothermund & Paul, 1998). En effet, l'expression quasi ubiquitaire du gène *mRen-2* (gène additionnel exprimant la rénine présent chez certaines souches de souris) chez le rat transgénique provoque une hypertension fulgurante malgré une apparente suppression de la rénine circulante, excluant dès lors le SRA plasmatique comme étant la cause du phénotype observé (Langheinrich *et al.*, 1996). Dans ce modèle, les SRA locaux, autre que celui du rein puisque le transgène n'y est pas exprimé, paraissent jouer un rôle prépondérant dans l'apparition de l'hypertension (Rothermund & Paul, 1998). Il existe également un certain nombre de maladies compliquées par l'hypertension qui sont le résultat d'anomalies au niveau des gènes assurant la production et/ou la sécrétion de l'aldostérone et d'autres stéroïdes activant le récepteur des minéralocorticoïdes (Lifton *et al.*, 2001).

Le SRA est une cible de choix dans le traitement de l'hypertension, témoignant ainsi de sa contribution à la pathologie. Les inhibiteurs de l'ACE et les antagonistes des récepteurs AT_1 sont deux classes de drogues très efficaces pour diminuer la PA chez les patients souffrant d'hypertension essentielle. Plusieurs données suggèrent que ces agents peuvent également réduire les événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires et rénovasculaires (Ball & White, 2003). Donnée avant le développement de l'hypertension chez des rats spontanément hypertendus (SHR), un traitement avec un inhibiteur de l'ACE ou un antagoniste des récepteurs AT_1 peut améliorer, voir prévenir, l'apparition de l'hypertension, démontrant l'implication possible de l'AAI dans ce modèle (Harrap *et al.*, 1986; Harrap *et al.*, 1990; Gillies *et al.*, 1997).

1.3.2.2.2 Rôle du rein

De plus en plus d'observations cliniques et expérimentales supportent l'idée du rein comme régulateur ultime de la PA à long terme. En effet, les études de transplantation entre des souches normotendues et hypertendues de rats suggèrent que l'hypertension serait déterminée par les caractéristiques intrinsèques du rein du donneur plutôt que par le milieu dans lequel ce rein est transplanté (Rettig *et al.*, 1996; Grisk *et al.*, 2002; Grisk *et al.*, 2004).

Depuis de nombreuses années, il devient évident que la pression rénale de natriurèse joue un rôle central dans la régulation à long terme de la PA et que son dérèglement est impliqué dans plusieurs formes d'hypertension, incluant l'hypertension primaire (Hall, 2003). L'altération de l'homéostasie sodique a par ailleurs été associée avec plusieurs mutations et polymorphismes de gènes codant pour des protéines impliquées directement dans le transport du Na^+ ou dans la régulation hormonale de celui-ci (Lifton *et al.*, 2001; Strazzullo *et al.*, 2003).

Vers la fin des années 1980, une hypothèse proposant que le nombre de néphrons présent à la naissance serait inversement relié au risque de développer de l'hypertension essentielle au cours de la vie adulte a été émise (Brenner *et al.*, 1988). Ainsi, une réduction de la surface filtrante via une diminution du nombre de néphrons ou de la surface filtrante par glomérule serait suivie d'une rétention sodique conduisant à une expansion volumique

(figure 6). Dès lors, la PA systémique s'en trouve augmentée contribuant à l'élévation du DFG au sein des néphrons. Cette élévation soutenue de la PA entraîne une sclérose des glomérules résultant en une perte accrue de néphrons fonctionnels. Un cycle se met alors en place pour soutenir la fonction hémodynamique du rein, menant progressivement et de façon irréversible à une détérioration rénale ainsi qu'à une hypertension (Brenner, 1985; Brenner *et al.*, 1988; Brenner & Chertow, 1993; Brenner & Chertow, 1994; Mackenzie & Brenner, 1995; Mackenzie *et al.*, 1996). Chez l'humain (Keller *et al.*, 2003) comme chez l'animal (Skov *et al.*, 1994; Fassi *et al.*, 1998; Woods, 1999; Moritz *et al.*, 2002b), il a été démontré qu'une réduction de la surface filtrante, qu'elle soit congénitale ou acquise au cours d'une maladie rénale ou suite à l'ablation d'un rein, pouvait conduire à l'hypertension. Des études ont cependant échoué à démontrer une corrélation négative entre le nombre de glomérules et la PA chez certaines souches de rats présentant des prédispositions génétiques au développement de l'hypertension (Hellmann *et al.*, 1998; Black *et al.*, 2004). D'autres travaux utilisant un modèle d'hypertension induite *in utero* par une diète faible en protéines ont conclu que le nombre de néphrons et la PA étaient déterminés par des mécanismes différents et que les deux n'étaient pas nécessairement liés par un phénomène de cause à effet (Marchand & Langley-Evans, 2001; Jackson *et al.*, 2002). Par ailleurs, une hypothèse impliquant l'acide urique comme joueur-clé dans la pathogenèse de l'hypertension essentielle a été proposée et pourrait unifier les différentes théories sur les origines de cette pathologie (Feig *et al.*, 2004).

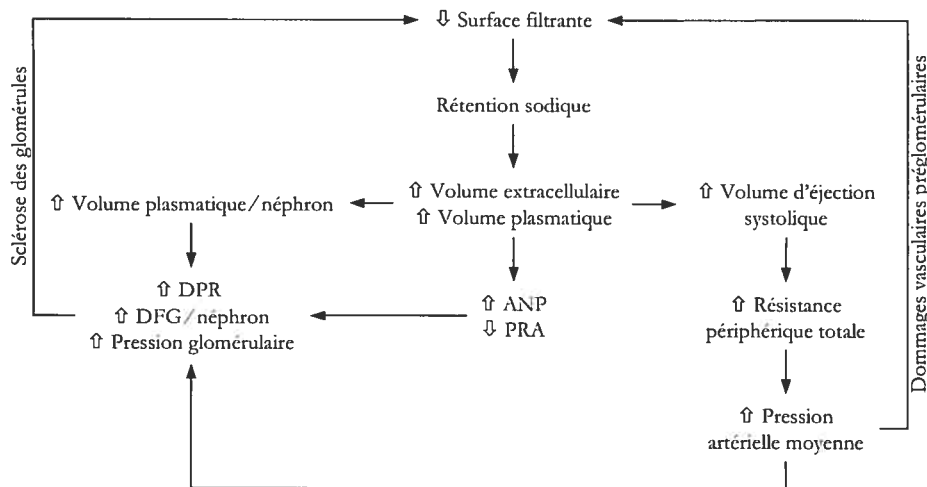


Figure 6. Rôle proposé du rein dans l'hypertension.

Références : Brenner, 1985; Brenner *et al.*, 1988. **1.4 LE SEL**

Puisque l'humain et l'animal se développent dans un environnement pauvre en sel, les mécanismes liés à l'homéostasie sodique sont axés sur la rétention du sel plutôt que sur son excrétion (MacGregor, 2001). Programmées pour consommer moins de 1g de sel par jour, une grande majorité des populations ingèrent maintenant des diètes contenant entre 6 et 12g de sel par jour (De Wardener & MacGregor, 2002b). Il n'est peut-être donc pas si surprenant que l'organisme trouve difficile de pallier l'ingestion d'une diète riche en sel et que, à long terme, celle-ci entraîne une augmentation de la PA.

1.4.1 RÉPONSE PHYSIOLOGIQUE FACE À UNE ALTÉRATION DE LA NATRÉMIE

La consommation quotidienne de sel (NaCl) varie considérablement selon les aliments ingérés, l'excrétion de Na^+ et de Cl^- doit être finement contrôlée de manière à conserver l'homéostasie de l'organisme. Plusieurs mécanismes interviennent dans cette régulation de l'apport sodé (figure 7).

Suite à l'ingestion d'un repas salé, les concentrations plasmatiques de Na^+ et de Cl^- augmentent dans le milieu extracellulaire contribuant donc à l'élévation de son osmolarité. Les osmorécepteurs de l'hypothalamus répondent à ce changement en stimulant le centre de la soif et la libération d'AVP par la neurohypophyse. Le mécanisme de sécrétion d'AVP ne dure toutefois que quelques minutes puisque son action est rapidement compensée par l'ingestion accrue de liquides. Il s'ensuit alors une diminution de l'osmolarité du liquide extracellulaire.

Afin de rétablir la normalité de ces concentrations dans le liquide extracellulaire, l'eau quitte le milieu intracellulaire vers le compartiment sanguin par osmose et entraîne un accroissement du volume sanguin. Cette réaction provoque la production d'ANP via la stimulation des barorécepteurs situés dans les parois des oreillettes cardiaques. Les cellules juxta-glomérulaires du rein diminuent leur sécrétion de rénine. La formation d'Ang II s'en trouve alors réduite permettant ainsi l'augmentation du DFG et la diminution de la synthèse d'aldostérone. Le DFG étant plus rapide, le transit du filtrat dans la portion tubulaire du néphron augmente et jumelé à une concentration d'aldostérone faible, il en résulte une

diminution de la réabsorption de Na^+ et de Cl^- . Par osmose, la natrurie entraîne une diurèse, rétablissant ainsi le volume sanguin et la natrémie (Marieb EN, 1999a; Tortora GJ, 2001a).

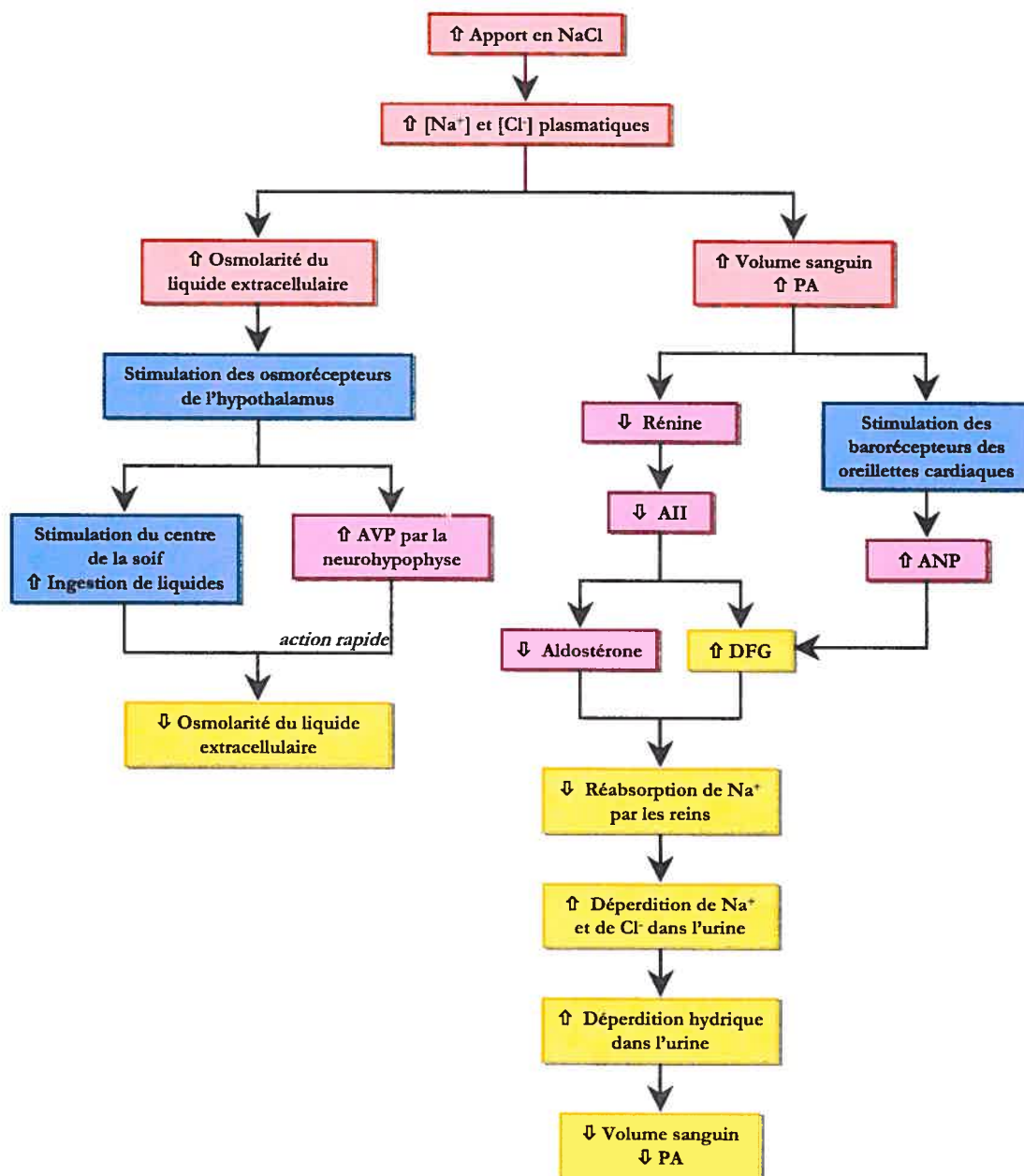


Figure 7. Fluctuations hormonales consécutives à une augmentation de la consommation de sel.

Références : Marieb EN, 1999a; Tortora GJ, 2001a.

1.4.2 IMPLICATION DANS L'HYPERTENSION

Il est maintenant reconnu qu'une diète riche en sel est l'un des nombreux facteurs prédisposant à l'augmentation de la PA (Beilin, 1992). Cette relation a été mise en évidence grâce à plusieurs études épidémiologiques incluant des interventions au sein de populations locales et des essais cliniques sur les effets d'une réduction de la consommation de sel ainsi qu'à de nombreux travaux sur différentes espèces animales.

1.4.2.1 Études épidémiologiques

Il existe une quarantaine d'études démontrant que dans les communautés ayant accès au sel, la PA de la population est élevée et il existe une augmentation de la PA avec l'âge alors que dans les communautés n'utilisant pas de sel dans leur alimentation, les habitants ont une PA plus faible et la relation entre la PA et l'âge est inexistante (MacGregor, 2001).

L'étude INTERSALT (1988) est la plus importante étude publiée portant sur la relation entre la consommation de sel et la PA. Regroupant 52 communautés à travers le monde, soit quelques 10 000 individus, cette étude confirme que l'ingestion de sel, déterminée par l'excrétion urinaire de Na^+ sur 24 heures, est associée positivement à la PA et qu'elle est en partie responsable de l'augmentation de pression observée avec l'âge dans les communautés ayant accès au sel (Elliott, 1989; Elliott *et al.*, 1996).

Plusieurs études ont été mises en place afin d'évaluer l'impact d'une restriction sodique sur la prévalence de l'hypertension. Alors que certaines ont été produites directement au sein de communautés cibles et donnent des résultats inconsistants, d'autres sont des essais cliniques visant le contrôle de la PA par des diètes adéquates. Ces derniers se sont révélés fructueux puisque certains parlent de stratégies planétaires afin de diminuer la consommation de sel (Elliott *et al.*, 1996; MacGregor, 2001; De Wardener & MacGregor, 2002b).

1.4.2.2 Études animales

Certaines souches de rats sont résistantes au sel, c'est-à-dire que la PA des animaux n'augmente pas en réponse à une diète riche en sel, alors que d'autres y sont sensibles (Hall

et al., 1975). Des études démontrent toutefois que la consommation d'une diète riche en sel au cours de la période précoce de développement peut altérer de façon permanente les mécanismes qui contrôlent la fonction cardiovasculaire et entraîner l'hypertension même si la souche utilisée n'y est pas génétiquement prédisposée (Contreras, 1989; Contreras *et al.*, 2000).

Certains modèles animaux utilisés dans l'étude de la pathogenèse de l'hypertension et de ses complications nécessitent une diète riche en sel pour provoquer le développement du phénotype hypertendu. Pour que l'hypertension apparaisse chez le rat DOCA-salt, celui-ci doit être uninephrectomisé, infusé aux minéralocorticoïdes (déoxycorticostérone acétate - DOCA) et recevoir une diète riche en sel (1% dans l'eau de breuvage). Afin de comprendre les fluctuations de la PA en réponse au sel, des modèles animaux présentant une hypertension sensible au sel ont également été créés. Chez le rat Dahl/Rapp sensible au sel, le développement de l'hypertension peut être contrôlé via le titrage de la quantité de sel inclus dans leur diète. L'addition de 8% NaCl à leur diète à partir du sevrage induit le développement très rapide de l'hypertension alors que la progression de la pathologie peut être retardée lorsque la diète est donnée quelques semaines après le sevrage (Dahl *et al.*, 1975; Doggrel & Brown, 1998).

L'étude la plus citée et la plus reconnue mettant en évidence l'implication du Na⁺ dans l'augmentation de la PA a été produite chez le chimpanzé, un de nos plus proches cousins avec qui nous partageons 98.8% de notre bagage génétique. À l'image de l'homme voilà maintenant environ 10 000 ans, le chimpanzé consomme normalement une diète faible en sel (moins de 1g/jour). Un groupe a servi de référence et l'autre a vu sa consommation de sel augmentée progressivement jusqu'à 15g/jour sur une période couvrant 20 mois. Au cours de cette période, la PA du groupe expérimental a augmenté de façon significative suivant l'ingestion de sel et est retournée à des valeurs normales lorsque le traitement a été interrompu (Denton *et al.*, 1995; De Wardener & MacGregor, 2002b).

1.5 ENVIRONNEMENT PÉRINATAL ET DEVENIR DE LA PROGÉNITURE

Depuis longtemps, la science tente d'expliquer certaines pathologies associées à l'âge adulte par la génétique et les facteurs environnementaux. Cependant, depuis l'association de la restriction de croissance intra-utérine (RCIU) au développement de telles pathologies,

une nouvelle théorie émerge et prône l'importance de l'environnement anténatal comme facteur de risque de ces maladies : il s'agit de la programmation fœtale. Puisque certains systèmes physiologiques n'acquièrent leur maturité qu'après la naissance, la période post-natale précoce est également sujette à la programmation des différentes fonctions biologiques.

1.5.1 RESTRICTION DE CROISSANCE INTRA-UTÉRINE

Selon la définition employée, la RCIU est une pathologie affectant avec une sévérité variable entre 3 et 10% des grossesses (Gagnon, 2003). Ces retards sont à l'origine d'une importante part de la morbidité et de la mortalité périnatale, taux qui sont 6 à 10 fois plus élevés que ceux présentés lors d'une grossesse normale (Vandenbosche & Kirchner, 1998).

1.5.1.1 Définition

Un nouveau-né dont le poids est en dessous du 10^e percentile pour l'âge gestationnel par rapport aux courbes pondérales d'une population témoin est, par définition, un fœtus qui souffre de RCIU (Resnik, 2002).

La RCIU est divisée en deux catégories : symétrique et asymétrique. La RCIU symétrique regroupe les fœtus possédant un faible taux de croissance également réparti au niveau de la tête, de l'abdomen et des os longs indiquant la survenue précoce d'une insulte intrinsèque (facteurs génétiques, anomalies chromosomiques, infections virales ou autres) dérégulant la croissance fœtale, c'est-à-dire au moment où la croissance résulte principalement de la division cellulaire. À la naissance, ces enfants sont de faible poids et de longueur moindre et une récupération du poids lors de la poussée de croissance post-natale est rarement observée. La RCIU asymétrique réfère aux fœtus dont la tête et les os longs sont épargnés comparativement à l'abdomen et aux viscères ; le poids est donc faible, mais la longueur est conservée. Ce type de RCIU survient au cours du dernier trimestre de la grossesse au moment où la croissance fœtale découle d'une augmentation de la taille des cellules plutôt que de leur nombre. La RCIU asymétrique est principalement la conséquence de facteurs extrinsèques tel que la disponibilité inadéquate de substrats assurant le bon fonctionnement du métabolisme fœtal. Une phase de récupération lors de la poussée de

croissance post-natale est généralement observée chez les enfants ayant souffert d'une RCIU de type asymétrique (Resnik, 2002; Kanaka-Gantenbein *et al.*, 2003).

1.5.1.2 Étiologies

Les facteurs génétiques sont responsables d'environ le tiers des variations du poids de naissance alors que les deux tiers restants sont déterminés par des facteurs environnementaux. Ainsi, les désordres génétiques tels que les malformations congénitales et les aberrations chromosomiques sont responsables d'environ 20% des cas de RCIU. Les facteurs environnementaux pouvant être impliqués dans la RCIU sont nombreux et regroupent les conditions maternelles, extrinsèques et placentaires. L'hypertension chronique, la pré-éclampsie et/ou le diabète sont parmi les causes maternelles susceptibles d'engendrer une RCIU. Le milieu socio-économique, la malnutrition ainsi que par la consommation de cigarettes, de drogues et/ou d'alcool sont des facteurs extrinsèques pouvant être à l'origine d'une RCIU. Environ 10% des cas de RCIU sont également attribuables à des infections telles que le cytomégalo virus (CMV) et la rubéole. Entre 25 et 30% des cas de RCIU sont dus à une diminution de la perfusion utéroplacentaire ou à une placentation anormale. Il n'en demeure pas moins que près de 40% des cas de RCIU sont de causes inconnues (Peleg *et al.*, 1998; Resnik, 2002; Kanaka-Gantenbein *et al.*, 2003; Baschat, 2004). Toutefois, l'association entre une diminution de l'expansion du volume circulant et le poids de naissance pourrait documenter une certaine proportion des cas idiopathiques de RCIU (Rosso *et al.*, 1993; Salas *et al.*, 1993).

1.5.1.3 Conséquences

Dans une grande majorité des cas, les enfants nés avec une RCIU connaissent un taux normal de croissance au cours de l'enfance et de l'adolescence, même si près d'un tiers d'entre eux n'atteindront jamais une taille normale (Peleg *et al.*, 1998).

Plusieurs travaux ont démontré une variété de complications chez les enfants nés avec une RCIU. En fait, les conséquences de la RCIU sont aussi nombreuses qu'il existe de causes à ce déficit de croissance, les complications étant différentes dépendant du moment au cours duquel se produit l'insulte (Resnik, 2002). Depuis quelques années, de nombreuses

études tant chez l'homme que chez l'animal ont proposé l'idée que la RCIU serait associée à des conséquences à long terme sur le développement cardiovasculaire, métabolique et neurologique (Barker *et al.*, 1989;Barker, 1998;Barker, 2000).

1.5.2 PROGRAMMATION FOETALE

Plusieurs maladies survenant au cours de la vie adulte telles que les maladies cardiovasculaires sont généralement attribuées à la combinaison de prédispositions génétiques et du style de vie. Toutefois, des études épidémiologiques menées par le professeur Barker au début des années 1990 ont mis en évidence le rôle de l'environnement fœtal dans le développement de ces maladies. En effet, des corrélations entre le petit poids à la naissance et les maladies coronariennes et ses facteurs de risque, l'hypertension et le diabète de type II, ont été établies (Barker *et al.*, 1989;Barker, 1998;Barker, 2000). Depuis l'avènement de ces travaux, un nombre croissant d'études démontrant l'implication de l'environnement fœtal dans la programmation de différents systèmes et le développement de pathologies sont publiées et corroborent les observations du docteur Barker (Davies & Norman, 2002;Dodic *et al.*, 2002;Holt, 2002;Matthews, 2002;Ozanne & Hales, 2002;Young, 2002).

De ces travaux est né le concept de la programmation fœtale. Cette théorie stipule que des mécanismes seraient mis en place au cours de la vie *in utero* afin d'assurer la survie du fœtus dans de mauvaises conditions. Ces mécanismes deviendraient permanents et seraient responsables des altérations du métabolisme et de la réponse à divers stimuli au cours de la période post-natale.

Ainsi, il devient possible de lier la RCIU à un environnement fœtal défavorable (EFD) tel qu'une diminution de l'apport en oxygène et en nutriments provoquée par une insuffisance placentaire. Au cours de la vie *in utero*, les organes et les tissus de l'embryon traversent des périodes critiques de développement. Ces périodes coïncident avec des phases très actives de prolifération cellulaire. La programmation décrit le processus par lequel un stimulus perçu au cours de ces périodes critiques de développement se traduit par des effets à long terme, c'est-à-dire prenant place au cours de la vie adulte. Ainsi, selon cette théorie, le fœtus s'adapterait au manque de nutriments et d'oxygène et transformerait par le

fait même sa physiologie, son métabolisme et ses fonctions biologiques. Ces changements entraîneraient une reprogrammation au sein du fœtus et seraient à l'origine de certaines pathologies observées à l'âge adulte (Barker, 1998;Barker, 2000).

1.5.2.1 Études épidémiologiques : le poids de naissance et l'hypertension

Depuis les 20 dernières années, plusieurs études épidémiologiques ont été menées afin de déterminer s'il existe réellement une relation entre le poids à la naissance et le développement de certaines pathologies observées à l'âge adulte. L'hypertension, un facteur de risque des maladies coronariennes, est très étudiée comme pathologie pouvant être programmée au cours de la vie *in utero*.

Dans une revue de la littérature regroupant toutes les études publiées de 1956 à 1996 et décrivant la relation entre le poids de naissance et la PA, Law et collègues (Law & Shiell, 1996) concluent que la PA est inversement corrélée au poids de naissance. Cette relation négative est observable chez l'enfant et l'adulte. L'association positive chez le nouveau-né et la corrélation très variable chez l'adolescent peuvent être reliées aux poussées de croissance survenant à ces âges ainsi qu'aux modifications du statut hormonal présentes chez l'adolescent.

Une seconde revue de la littérature incluant les études publiées au cours des années 1996 à 2000 indique que chaque kilogramme gagné au moment de la naissance atténue la PA d'environ 2 mmHg. Cette corrélation est observable chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte. Cependant, alors que la relation semblait contradictoire et variable chez l'adolescent dans l'étude précédente, la corrélation est maintenant visible, bien que moins négative que celles observées au cours de l'enfance et de l'âge adulte. De plus, la présence d'une phase de récupération de la croissance pendant la période post-natale serait positivement corrélée à la PA suggérant dès lors que les enfants nés petits, mais dont la croissance est rapide, sont plus à risque de développer une PA supérieure (Huxley *et al.*, 2000).

Bien que Huxley et al. (Huxley *et al.*, 2002) remettent en question cette association sur la base d'erreurs de mesure, de biais d'observateurs et de hasard, bien des travaux effectués avec différents modèles animaux suggèrent bel et bien l'existence d'une programmation au

cours de la vie fœtale qui influence à long terme le contrôle de la PA (Persson & Jansson, 1992; Langley & Jackson, 1994; Dodic *et al.*, 1998).

1.5.2.2 Modèles animaux de programmation fœtale de l'hypertension

Étant donné la longévité de l'humain et l'influence de nombreux facteurs incontrôlables (hérédité, tabagisme, régime alimentaire, etc.), ce phénomène de programmation est difficile à étudier. Pour ces raisons, plusieurs modèles animaux ont été développés pour l'étude des conséquences d'un environnement fœtal défavorable et de la programmation fœtale et ainsi permettre une meilleure compréhension des mécanismes supportant cette théorie. Plusieurs systèmes tels que le rein (Dodic *et al.*, 2002), le SRA (Langley-Evans *et al.*, 1999a), l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Matthews, 2002) et la fonction vasculaire (Lamireau *et al.*, 2002) ont d'ailleurs été étudiés afin de déterminer l'origine fœtale de l'hypertension. Deux d'entre eux seront abordés ici, soit le SRA et le système rénal.

1.5.2.2.1 Aperçu des modèles animaux de programmation fœtale

Il existe plusieurs approches expérimentales permettant d'induire un environnement fœtal défavorable et par conséquent, une RCIU. Les sites d'interventions sont classifiés selon qu'ils soient maternels, placentaires ou fœtaux avec des manipulations spécifiques à chacun de ces niveaux. Les expériences peuvent se concentrer sur la manipulation de la disponibilité des substrats ou encore sur le contrôle direct de la croissance fœtale.

La réduction du flot sanguin placentaire associée à une RCIU peut être induite par la ligature (Wigglesworth, 1974) ou l'occlusion (Hayashi & Dorko, 1988) de l'artère utérine au cours de la gestation tardive. Persson et collègues (Persson & Jansson, 1992) ont d'ailleurs démontré que la ligature de l'apport sanguin de l'une des deux cornes utérines chez le cochon d'Inde provoquait une RCIU chez les fœtus alors que le poids des bébés de la corne intacte n'était pas affecté. À l'âge de 3-4 mois, les rejetons de la corne utérine ligaturée présente une PA plus élevée que leurs comparses, bien qu'une augmentation de 10mmHg nécessite une diminution très sévère (50-60%) du poids de naissance. Puisqu'une dysfonction de la perfusion utéro-placentaire semble être l'une des causes majeures des cas

de RCIU dans les pays industrialisés (Bernstein I, 2002), ce type d'intervention est parfois préférée à d'autres. Toutefois, la ligature de l'artère utérine peut entraîner des pertes fœtales et nécessite une RCIU sévère pour entraîner des effets à long terme.

La manipulation de la nutrition maternelle est depuis longtemps connue pour entraîner une programmation des différents systèmes de l'organisme. En effet, au milieu des années 1960, Winick et collègues (Winick & Noble, 1966) avaient déjà démontré que la malnutrition au cours de la gestation diminuait de façon irréversible le nombre de cellules dans certains tissus tels que le pancréas. Il existe plusieurs stratégies permettant d'interférer sur la croissance fœtale via la diète maternelle telles qu'une déficience en un nutriment spécifique comme le fer (Crowe *et al.*, 1995) et la sous-nutrition par une déficience calorique (Woodall *et al.*, 1996) ou en protéines (Langley & Jackson, 1994). La malnutrition au cours de la grossesse est l'une des causes principales de RCIU dans les pays en voie de développement et sous-développés (Bernstein I, 2002). Ce type d'intervention est par conséquent très utilisé par les différents laboratoires. De plus, aucune chirurgie n'étant requise, ce modèle est peu invasif. Cependant, comme l'intervention se situe au niveau maternel, il devient parfois difficile de départager l'origine et la cause des effets observés. La fréquence d'utilisation de ce modèle étant toutefois élevée, il est bien documenté dans la littérature et sert souvent de point de comparaison aux diverses études sur la programmation fœtale.

Le traitement aux glucocorticoïdes au cours de la grossesse tant chez l'homme que chez l'animal cause une réduction du poids de naissance (Reinisch *et al.*, 1978). Leurs rôles dans la programmation fœtale ont donc été étudiés par plusieurs groupes de recherche (Benediktsson *et al.*, 1993; Dodic *et al.*, 1998). Ce type d'intervention est également très utilisé dans la littérature et les travaux qui en résultent sont régulièrement cités.

Bien qu'une très grande majorité des modèles reproduisent les conséquences à long terme d'un environnement fœtal défavorable telles que l'hypertension, l'obésité et le diabète de type II, les mécanismes investigués diffèrent d'un groupe de recherche à un autre. Cette diversité permet de mettre en évidence l'implication de certains systèmes biologiques par rapport à d'autres dans la survenue des pathologies associées à l'âge adulte. Par conséquent, ces recherches révèlent plusieurs mécanismes physiologiques et systèmes pouvant expliquer les cas de RCIU rencontrés en clinique.

1.5.2.2.2 Rôle du système rénine-angiotensine

À partir du sang de cordon ombilical, des corrélations négatives entre le poids de naissance et la PRA ainsi que la concentration en AII (Kingdom *et al.*, 1993;Konje *et al.*, 1996) ont été mises en évidence chez l'humain, suggérant dès lors une implication du SRAA dans la programmation de l'hypertension *in utero*. De plus, des travaux indiquent que le contenu rénal en rénine est augmenté dans les cas de nouveau-nés présentant une RCIU (Kingdom *et al.*, 1999). À l'âge adulte, il a toutefois été démontré que l'hypertension associée à une RCIU était accompagnée d'une faible concentration plasmatique en rénine inactive (Martyn *et al.*, 1996).

La concentration plasmatique d'AII tend à augmenter chez les rats adultes exposés *in utero* à une diète faible en protéines, mais ces données ne sont pas statistiquement significatives ou consistantes (Langley-Evans & Jackson, 1995;Langley-Evans *et al.*, 1996). Il en est de même en ce qui concerne la PRA (Langley-Evans & Jackson, 1995;Langley-Evans *et al.*, 1996) et l'activité de l'ACE pulmonaire (Langley & Jackson, 1994;Langley-Evans & Jackson, 1995). Il semblerait toutefois que l'activité de l'ACE plasmatique soit augmentée et ceci pourrait en partie expliquer l'effet bénéfique d'un traitement au captopril, un inhibiteur de l'ACE, jusqu'à 7 ou 8 semaines suivant le retrait du médicament (Langley-Evans & Jackson, 1995). Par ailleurs, lorsque le captopril ou le losartan, un antagoniste des récepteurs AT₁, est donné de façon précoce au cours du développement, l'apparition de l'hypertension est retardée, sinon prévenue (Sherman & Langley-Evans, 1998;Sherman & Langley-Evans, 2000). Cet effet semble spécifique au SRA puisqu'un antagoniste des canaux calciques ne produit aucun changement au niveau de la PA, démontrant l'implication de l'AII dans la programmation de l'hypertension présente dans ce modèle (Sherman & Langley-Evans, 2000). Récemment, une étude similaire a été produite en utilisant toutefois une fenêtre d'intervention plus précoce. En effet, des rats dont l'hypertension a été programmée *in utero* par une restriction protéique maternelle ont été exposés à une diète faible en Na⁺ ou à un inhibiteur de l'ACE pendant les trois semaines suivant le sevrage. À 16 semaines de vie, ces animaux n'ont toujours pas développé d'hypertension alors que leurs comparses ayant reçu une diète riche en sel au cours de la même période présente une hypertension plus sévère (Manning & Vehaskari, 2004).

D'autres études éliminent toutefois le SRA comme ayant un rôle à jouer dans le développement de l'hypertension résultant d'un environnement fœtal défavorable. En effet, des travaux produits chez l'agneau exposé *in utero* aux glucocorticoïdes démontrent l'absence de changement des composantes plasmatiques du SRA. De plus, la PA de ces animaux ne répond pas à un antagoniste des récepteurs AT_1 permettant ainsi d'écarter l'implication du SRA périphérique dans ce modèle (Peers *et al.*, 2001). Bien que supprimée chez le nouveau-né, la PRA augmente avec l'âge subséquemment à l'apparition de l'hypertension induite par une diète faible en protéines au cours de la gestation. Ainsi, la suractivation du SRA n'est pas responsable du phénotype observé, même si un traitement à l'énalapril, un inhibiteur de l'ACE, réduit la PA (Manning & Vehaskari, 2001; Vehaskari *et al.*, 2001). Dans un modèle où la mère est soumise à une diète faible en fer, l'activité de l'ACE plasmatique est augmentée, mais n'est pas corrélée à l'augmentation de PA observée, ce qui laisse croire aux auteurs que l'hypertension n'est pas médiée par les changements du niveau d'ACE (Lewis *et al.*, 2002).

De plus en plus d'évidences suggèrent que le SRA intrarénal peut être impliqué dans la régulation de la PA indépendamment du SRA systémique (Navar *et al.*, 2002). Plusieurs études se sont donc attardées à ce système local, d'autant plus qu'un SRA intact est nécessaire au développement normal du rein (Woods & Rasch, 1998; Moritz *et al.*, 2003), une composante essentielle au maintien de la PA. Il a été démontré qu'une insulte produite au cours de la vie *in utero* supprimait le SRA intrarénal chez les fœtus (Zhang *et al.*, 2000) et les nouveau-nés (Woods *et al.*, 2001), affectant dès lors la croissance et le développement du rein. Une surexpression de l'ARNm de l'AGT et des deux sous-types de récepteurs AT semble tout aussi délétère puisque la fonction rénale est atteinte chez les fœtus exposés *in utero* aux glucocorticoïdes (Moritz *et al.*, 2002a). Plusieurs travaux mettent également en évidence un dérèglement de l'expression des récepteurs AT en période post-natale. En effet, selon les groupes, les récepteurs AT_1 sont augmentés (Sahajpal & Ashton, 2003; Vehaskari *et al.*, 2004) ou inchangés (McMullen *et al.*, 2004) et les récepteurs AT_2 sont augmentés (Vehaskari *et al.*, 2004) ou diminués (McMullen *et al.*, 2004). Compensatoires ou non à l'activité du SRA au moment de la naissance, ces fluctuations d'expression pourraient contribuer au développement de l'hypertension.

En définitive, la contribution du SRA dans l'hypertension observée au sein des divers modèles de programmation fœtale semble controversée. En effet, son implication paraît varier selon le modèle animal utilisé et/ou selon les mesures effectuées à savoir l'étude des composantes du système périphérique et/ou intra-tissulaire.

1.5.2.2.3 Rôle du système rénal

La programmation de la PA via un mécanisme rénal a fait l'objet de plusieurs études. En effet, le rein traversant une période critique de développement au cours de la grossesse tardive, sa croissance peut être compromise par un environnement fœtal défavorable. En 1993, Brenner et collègues (Brenner & Chertow, 1993) ont proposé que la RCIU perturberait le développement et la croissance des reins, conduisant à une diminution du nombre de néphrons et de la surface filtrante. Il en résulterait une hypertension glomérulaire et systémique suivie d'une sclérose des glomérules ainsi que d'une perte consécutive de néphrons et d'une augmentation subséquente de la PA systémique. Certaines études chez l'humain semblent d'ailleurs confirmer cette hypothèse d'une programmation *in utero* du système rénal et son implication possible dans le développement de l'hypertension (Hinchliffe *et al.*, 1992; Manalich *et al.*, 2000; Hughson *et al.*, 2003; Silver *et al.*, 2003; Singh & Hoy, 2004).

Chez l'animal présentant une PA élevée, la majorité des études démontrent une diminution du nombre de glomérules. De plus, ce déficit peut être associé à une perte progressive de la fonction physiologique rénale au cours de la période post-natale, à savoir une hypertrophie des glomérules restants, des altérations de la perméabilité de la membrane glomérulaire, du DFG et/ou de la résistance vasculaire ainsi qu'une sclérose des glomérules (Merlet-Benichou *et al.*, 1994; Lucas *et al.*, 1997; Celsi *et al.*, 1998; Langley-Evans *et al.*, 1999b; Bassan *et al.*, 2000; Nwagwu *et al.*, 2000; Ortiz *et al.*, 2001; Regina *et al.*, 2001; Vehaskari *et al.*, 2001; Woods *et al.*, 2001; Welham *et al.*, 2002; Alexander, 2003; Lisle *et al.*, 2003; Ortiz *et al.*, 2003; Pham *et al.*, 2003; Sahajpal & Ashton, 2003; McMullen *et al.*, 2004; Mitchell *et al.*, 2004; Woods *et al.*, 2004). Alors que certains travaux démontrent une réduction du nombre de néphrons en absence d'hypertension (Bauer *et al.*, 2002), d'autres ont échoué à mettre en

évidence ce déficit (Jones *et al.*, 2001) et ce, malgré une augmentation de la PA (Battista *et al.*, 2002).

Le déficit en néphrons observé dans ces modèles serait, selon certains travaux, le résultat d'une augmentation de l'activité apoptotique. En effet, il a été démontré que le nombre de cellules présentes dans le métanéphros, le précurseur embryonnaire du rein adulte, est réduit en réponse à un environnement fœtal défavorable, entraînant ainsi la perte de cellules précurseuses nécessaires à la formation des glomérules (Welham *et al.*, 2002). De plus, une augmentation d'apoptose ainsi qu'une réduction du nombre de cellules en mitose sont observées dans les reins des rats nouveau-nés et au cours de la période post-natale (Celsi *et al.*, 1998; Vehaskari *et al.*, 2001; Pham *et al.*, 2003). Tel que mentionné précédemment, la suppression ou la surexpression du SRA intrarénal peut également être à l'origine des conséquences fonctionnelles observées dans ces différents modèles de programmation.

De plus, une rétention sodique inappropriée menant à une augmentation du volume extracellulaire via la régulation à la hausse de certains transporteurs de Na^+ dans différentes portions du néphron a été mise en évidence, suggérant l'implication d'une dysfonction rénale dans l'hypertension (Manning & Vehaskari, 2001; Manning *et al.*, 2002).

1.5.2.2.4 Notre modèle : la restriction sodique

Notre laboratoire a créé un environnement fœtal défavorable en donnant une diète faible en Na^+ à des rates pour la dernière des trois semaines de gestation. La réduction du volume circulant et du diamètre des artères utérines sous-entend une diminution de la perfusion placentaire chez les mères recevant la diète faible en Na^+ (Roy-Clavel *et al.*, 1999; St-Louis, résultats non publiés]. De plus, la réduction du poids des placentas suggère une diminution des échanges entre la mère et le fœtus. Des suites de cet environnement fœtal défavorable, les rats naissent petits (en poids et en longueur) par rapport aux rats témoins et ont donc souffert de RCIU (Roy-Clavel *et al.*, 1999). Il a déjà été démontré en clinique qu'une réduction de l'expansion volumique au cours de la grossesse pourrait être impliquée dans les cas de RCIU idiopathiques (Rosso *et al.*, 1993; Salas *et al.*, 1993). Ce modèle animal représente donc un outil simple pour étudier les relations entre le volume plasmatique et la croissance fœtale (Roy-Clavel *et al.*, 1999).

L'étude développementale menée par Battista et collègues (Battista *et al.*, 2002) démontre que le cœur et le cerveau des fœtus EFD ont un poids similaire à ceux des fœtus normaux alors que les reins sont de poids inférieur. Ces observations sont en accord avec les données de la littérature suggérant que, lors d'un environnement fœtal défavorable, le flot sanguin destiné aux organes périphériques tel que le rein est redistribué vers des organes nobles comme le cerveau et le cœur (Jensen *et al.*, 1999). La comparaison des courbes de croissance démontre que les rats nés de faible poids ne récupèrent pas de la RCIU au niveau pondéral et ce, jusqu'à 12 semaines de vie. La concentration élevée de corticostérone de ces fœtus pourrait expliquer ce phénomène puisque certaines études démontrent un lien entre le taux élevé de cortisol au cours de l'enfance et l'absence de poussée de croissance post-natale (Cianfarani *et al.*, 2002).

La PA systolique des femelles EFD est plus élevée que celle des animaux témoins et ce, de la 5^e à la 12^e semaine de vie. Les fortes concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine suggèrent une diminution de la fonction glomérulaire chez ces femelles à l'âge adulte. Toutefois, ni le nombre de glomérules ni la surface occupée par les glomérules ne peuvent documenter cette altération de la fonction rénale. Les femelles nées de petit poids présentent une augmentation de PRA et de corticostérone alors que l'aldostérone est diminuée par rapport aux animaux témoins. Une hypertrophie ventriculaire gauche est remarquée par une élévation du ratio poids du ventricule gauche : poids total. Ceci a d'ailleurs été confirmé par une augmentation de l'expression de l'ARNm de l'ANP. Les mesures histologiques ont toutefois échoué à démontrer une hypertrophie des cardiomyocytes et le niveau de collagène exprimé dans le ventricule gauche est inchangé (Battista *et al.*, 2002). Récemment, l'hypertrophie cardiaque observée chez ces femelles a été caractérisée aux niveaux génique, cellulaire et métabolique [Battista, soumis]. Ces travaux démontrent qu'un environnement fœtal défavorable réactive certains gènes du programme fœtal d'expression génique, tels que l'ANP et la chaîne légère de la myosine de l'atrium (aMLC-1). Alors que l'ANP semble compensatoire à l'hypertrophie observée, l'aMLC-1 pourrait être associée à l'augmentation de la longueur des sarcomères, unités contractiles des cellules cardiaques, observée dans le modèle. Une augmentation de l'épaisseur des cardiomyocytes, modifiant ainsi à la hausse le volume cellulaire et confirmant l'hypertrophie au niveau cellulaire, est également remarquée. La diminution de l'expression de l'ARNm et

de la protéine de la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ pourrait être impliquée dans le déficit de contractilité des cardiomyocytes présent dans le modèle. Au point de vue métabolique, la diminution de l'activité de l'aconitase, une enzyme du cycle de Krebs, suggère une implication du stress oxydatif dans l'hypertrophie cardiaque.

À l'image de ce qui est observé chez les femelles, la PA systolique est élevée chez les mâles EFD et ce, dès la 5^e semaine de vie. À 12 semaines, ces mâles présentent une PRA augmentée alors que les taux d'aldostérone et de corticostérone demeurent inchangés. La fonction rénale semble également altérée puisque l'urée plasmatique est augmentée, mais ne résulte pas d'un déficit en néphrons ou d'une hypertrophie des glomérules. Aucun signe d'hypertrophie cardiaque n'a été mis en évidence chez les mâles EFD (Battista *et al.*, 2002).

1.5.3 ENVIRONNEMENT POST-NATAL IMMÉDIAT

À l'image de la vie fœtale au cours de laquelle les différents systèmes manifestent une grande plasticité, la période post-natale est également sujette à la programmation. En effet, pendant les premières années de vie, l'organisme demeure sensible à son environnement. Les glandes sudoripares sont un bel exemple de ce type d'adaptation. Tous les individus naissent avec un nombre similaire de glandes sudoripares, mais aucune n'est encore fonctionnelle. Au cours des trois premières années de la vie, une certaine proportion de ces glandes deviendra fonctionnelle selon la température à laquelle la personne est exposée. Ainsi, cette période d'ajustement à l'environnement conditionnera la capacité d'acclimatation d'un individu face à un climat donné (Diamond, 1991).

1.5.3.1 Études épidémiologiques

Les effets bénéfiques de l'allaitement au cours de l'enfance sont bien connus (Angelsen *et al.*, 2001; Gillman *et al.*, 2001; Kull *et al.*, 2002; Martin *et al.*, 2004), mais ses conséquences sur la santé des adolescents et des adultes sont encore incertaines. Toutefois, de plus en plus d'études tendent à démontrer que la nutrition en période post-natale précoce peut altérer de façon permanente les diverses composantes du syndrome métabolique (hypertension, dyslipidémie, obésité et résistance à l'insuline), un important facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires, l'allaitement étant bénéfique pour

l'individu (Ravelli *et al.*, 2000;Owen *et al.*, 2002;Martin *et al.*, 2003;Owen *et al.*, 2003;Singhal & Lucas, 2004). Il a par ailleurs été proposé que cet effet à long terme serait médié par la vitesse de croissance de l'enfant, plutôt que par la qualité de son environnement foetal et/ou maternel; il s'agit de l'hypothèse de la croissance accélérée (Singhal & Lucas, 2004).

1.5.3.2 Études animales

De plus en plus d'évidences impliquent l'environnement post-natal immédiat au même titre que l'environnement intra-utérin comme modulateur à long terme de la PA. En effet, plusieurs études démontrent que des stimuli environnementaux tels que l'isolation sociale (Hallback, 1975) et la stimulation tactile (Tang *et al.*, 1982) peuvent influencer la sévérité de l'hypertension observée dans diverses souches de rats utilisés pour l'étude de cette pathologie.

Lorsque des bébés SHR sont nourris par une mère normotendue, qu'elle soit de souche Wistar-Kyoto (WKY) (Cierpial & McCarty, 1987) ou Sprague-Dawley (Di, 1987), ceux-ci développent à l'âge adulte une PA inférieure à celle de leurs comparses nourris par une mère SHR. Ces résultats ont d'ailleurs été confirmés par de nombreux travaux (Azar *et al.*, 1991;Cierpial & McCarty, 1991;Gouldsbrough *et al.*, 1998) et étendus à d'autres souches de rats présentant une hypertension (Murphy & McCarty, 1989;Sanders & Gray, 1997;Ashton *et al.*, 2003). Il apparaît en outre que l'exposition à une mère normotendue doit se produire dans les deux premières semaines de vie pour être effective (McCarty & Fields-Okotcha, 1994). Deux avenues ont été étudiées pour tenter d'identifier la nature du stimulus hypertenseur chez les mères SHR : les comportements maternels ainsi que la qualité et/ou la quantité de lait. Ainsi, il semble que les mères SHR nourrissant leur portée naturelle passent plus de temps (contact général et positions d'allaitement) avec leurs bébés que les mères WKY (Cierpial *et al.*, 1987). Toutefois, bien que le contenu en électrolytes du lait de ces mères ne soit pas différent au cours des deux premières semaines post-natales (Gouldsbrough & Ashton, 1998b;Ashton, 2000), les mères SHR produisent moins de lait (Rose & McCarty, 1994;Gouldsbrough *et al.*, 1998). Par conséquent, les ratons SHR ingèrent moins de Na^+ et de Ca^{2+} au cours de cette période comparativement aux ratons WKY et aux bébés SHR nourris par une mère WKY (Gouldsbrough & Ashton, 1998a;Ashton, 2000). Les mécanismes potentiellement responsables de l'effet anti-

hypertenseur du croisement des portées sont peu connus. Des études pointent cependant le rein et son SRA puisque le croisement des portées renverse l'augmentation de sensibilité rénale à l'Ang II et d'expression du récepteur AT_1 , normalement observée chez les rats SHR (Gouldsbrough & Ashton, 2001; Gouldsbrough *et al.*, 2003).

1.6 HYPOTHÈSE DE TRAVAIL

Tel que mentionné précédemment, plusieurs études épidémiologiques suggèrent que les pathologies apparaissant à l'âge adulte seraient d'origine fœtale telles que l'hypertension et les maladies cardiovasculaires. Il ne s'agit alors plus de maladies génétiques, mais de l'impact probable de l'environnement intra-utérin sur le devenir du fœtus. C'est la théorie de la programmation fœtale. Un modèle animal de programmation fœtale des pathologies adultes a été développé dans le laboratoire en donnant une diète faible en Na^+ à des rates pour la dernière semaine de gestation (sur 3). Cet environnement fœtal défavorable induit une RCIU chez les fœtus et provoque, chez l'adulte, une perturbation du SRAA pouvant être impliquée dans l'élévation de PA systolique présente chez ces animaux. De plus, ces animaux présentent une atteinte rénale, leur filtration glomérulaire étant diminuée. L'hypothèse émise pour le présent mémoire est que des changements environnementaux, à savoir l'environnement post-natal immédiat et nutritionnel, amènent des modifications physiologiques ayant des conséquences fonctionnelles sur le devenir des animaux ayant subi un environnement fœtal défavorable (animaux EFD).

La plasticité des systèmes biologiques en période post-natale immédiate permet également une programmation des diverses fonctions physiologiques. Des travaux produits chez les rats SHR ont en outre démontré la contribution de l'environnement maternel dans le développement de l'hypertension exprimée chez ces animaux. Ainsi, le premier volet de l'étude se concentre sur les effets d'un changement de l'environnement post-natal précoce chez les animaux EFD. Les objectifs sont de déterminer, chez des animaux adultes nés de mères ayant reçu ou non des soins particuliers (nourriture humide déposée dans la cage) au cours de la période de lactation (4 semaines), l'activité du SRAA ainsi que la fonction rénale.

Puisque qu'il existe un lien entre la consommation excessive de sel et l'hypertension, la seconde section du projet porte sur les conséquences d'une modification de

l'environnement nutritionnel chez les animaux EFD. Les objectifs sont de déterminer, chez des rats de 12 semaines, l'effet d'un supplément de 0.9% NaCl (dans l'eau de breuvage) donné à partir de la 6^e semaine de vie sur divers paramètres physiologiques (PA systolique, consommations d'eau et de nourriture, courbe pondérale et poids des organes), plasmatiques (activité du SRAA ainsi que concentrations plasmatiques de glucose, d'électrolytes, d'urée et de créatinine) et urinaires (concentrations urinaires d'électrolytes, d'urée et de créatinine).

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 EFFET DE L'ENVIRONNEMENT POST-NATAL IMMÉDIAT

2.1.1 MODÈLE ANIMAL ET PROTOCOLE D'ÉTUDE

Cette étude a reçu l'appui du comité local de protection des animaux, accrédité par le Conseil Canadien de Protection des Animaux.

Des rates Sprague-Dawley (Charles River Canada, Saint-Constant, Québec, Canada) pesant environ 225-250g ont été accouplées avec des mâles de la même souche. Le premier jour de gestation a été déterminé par la présence de spermatozoïdes dans le liquide vaginal. Les animaux ont été gardés dans des conditions où la période lumineuse (cycle jour/nuit de 12 heures) et la température ($21^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) étaient contrôlées.

Au hasard, les rates gestantes ont été assignées à l'une des deux diètes pour la dernière semaine de gestation (sur 3). Un groupe de rates a été soumis à une diète basale contenant 0.21% de Na^+ (diète basale 5755; PMI Feed Inc., Ren's Feed and Supplies, Oakville, Ontario, Canada) et à une eau de breuvage du robinet. Ces femelles ont donné naissance aux ratons formant le groupe témoin. Le second groupe de femelles gestantes a reçu une diète faible en Na^+ contenant 0.03% de Na^+ (diète faible en Na^+ 5882; PMI Feed Inc.) et une eau de breuvage déminéralisée. Ces femelles ont donné naissance aux ratons ayant subi un environnement fœtal défavorable (groupe EFD). Suivant la parturition, toutes les rates ont reçu une diète régulière (0.23% de Na^+ , Tecklab global 18% protein rodent diet 2018, Harlan Tecklab, Montréal, Québec, Canada) et une eau de breuvage du robinet.

Afin d'étudier l'influence de l'environnement post-natal immédiat sur le devenir des ratons, des soins particuliers ont été apportés aux mères au cours de la période de lactation (jusqu'à 4 semaines post-natales).

Parmi les rates nourries avec la diète faible en Na^+ , un groupe aléatoirement déterminé a reçu des soins particuliers (SP), soit une nourriture humide déposée dans le fond de la cage afin d'y faciliter l'accès et l'ingestion. Ces soins ont été administrés de la parturition jusqu'au sevrage. À quatre semaines post-natales, les ratons ont été sevrés et séparés selon le sexe. Trois groupes par sexe ont donc été utilisés pour cette expérience : les animaux témoins, les rats EFD et les animaux EFD+SP (figure 8).

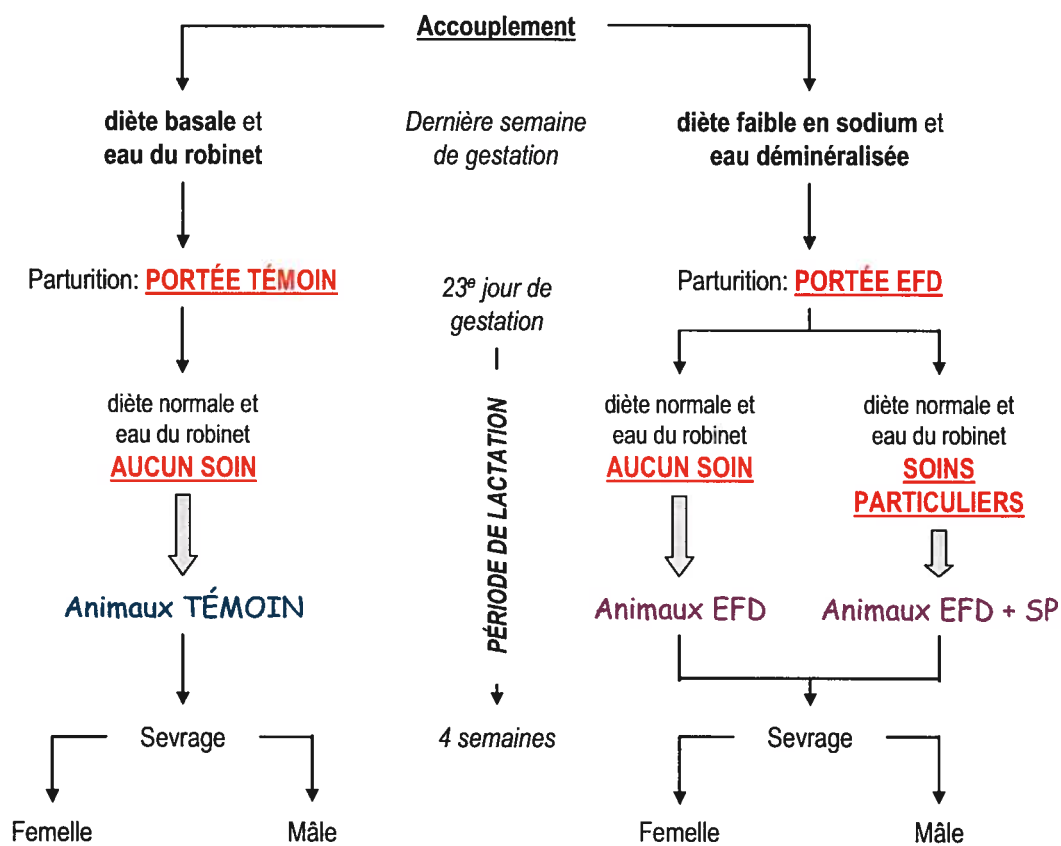


Figure 8. Protocole d'étude portant sur l'influence de l'environnement post-natal immédiat dans un modèle de programmation fœtale des pathologies adultes.

2.1.2 COLLECTE D'ÉCHANTILLONS ET ANALYSES

Suite au sacrifice à la 12^e semaine de vie, les reins ont été prélevés, pesés, congelés dans l'azote liquide et conservés à -80°C jusqu'à utilisation.

Lors du sacrifice, deux échantillons de sang ont été prélevés : le premier dans un tube Vacutainer K₂ EDTA (Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey, États-Unis) afin de mesurer la PRA et le second dans un tube Vacutainer lithium héparine (Becton Dickinson) pour les dosages biochimiques et hormonaux. Les prélèvements ont été centrifugés à 3000rpm pendant 20 minutes à 4°C. Le plasma a par la suite été recueilli et conservé à -80°C.

L'urée ainsi que la créatinine plasmatique ont été respectivement dosées par électrode de conductibilité et par test enzymatique.

Tel que décrit par Gutkowska et collègues (Gutkowska *et al.*, 1977), la PRA a été mesurée indirectement par radioimmunoessai de l'AI générée pendant une période d'incubation de deux heures. L'anticorps utilisé pour cette technique a été fourni par la compagnie Peninsula Laboratories Inc. (Belmont, Californie, États-Unis).

La concentration d'aldostérone a été quantifiée directement dans le plasma par radioimmunoessai à l'aide d'une trousse commerciale (Intermedico, Montréal, Québec, Canada).

2.1.3 ANALYSES STATISTIQUES

Tous les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Les résultats ont été comparés par analyse de variance à un critère de classification (Prism GraphPad Software, Inc.), c'est-à-dire l'environnement (environnement fœtal défavorable avec ou sans soins particuliers apportés à la mère pendant la période de lactation). Un post-test Student-Newman-Keuls a par la suite été appliqué afin de rechercher les moyennes qui diffèrent significativement les unes des autres. Un $p \leq 0.05$ a été considéré comme statistiquement significatif. Il est important de noter que les mâles et les femelles ont été étudiés séparément.

2.2 ÉTUDE PORTANT SUR L'INFLUENCE D'UN SUPPLÉMENT SODIQUE

2.2.1 MODÈLE ANIMAL ET PROTOCOLE D'ÉTUDE

Les processus d'accouplement et d'induction de l'environnement fœtal défavorable sont identiques à ceux décrits à la section 2.1.1.

Afin d'étudier l'influence de l'environnement nutritionnel sur le devenir des rats, un supplément sodique a été donné aux rats pendant une période totalisant six semaines.

Après le sevrage, soit à quatre semaines, les rats sont séparés selon le sexe. À la 6^e semaine de vie, les mâles comme les femelles sont à nouveau divisés aléatoirement en deux

groupes. Deux des quatre groupes ainsi formés reçoivent une diète régulière et une eau de breuvage du robinet et les deux autres sont soumis à une diète régulière et à une eau de breuvage contenant 0.9% de Na^+ (0.9% de NaCl dans l'eau du robinet). Ainsi, quatre groupes par sexe ont été formés : les animaux témoins non traités et recevant 0.9% NaCl ainsi que les rats EFD non traités et 0.9% NaCl (figure 9).

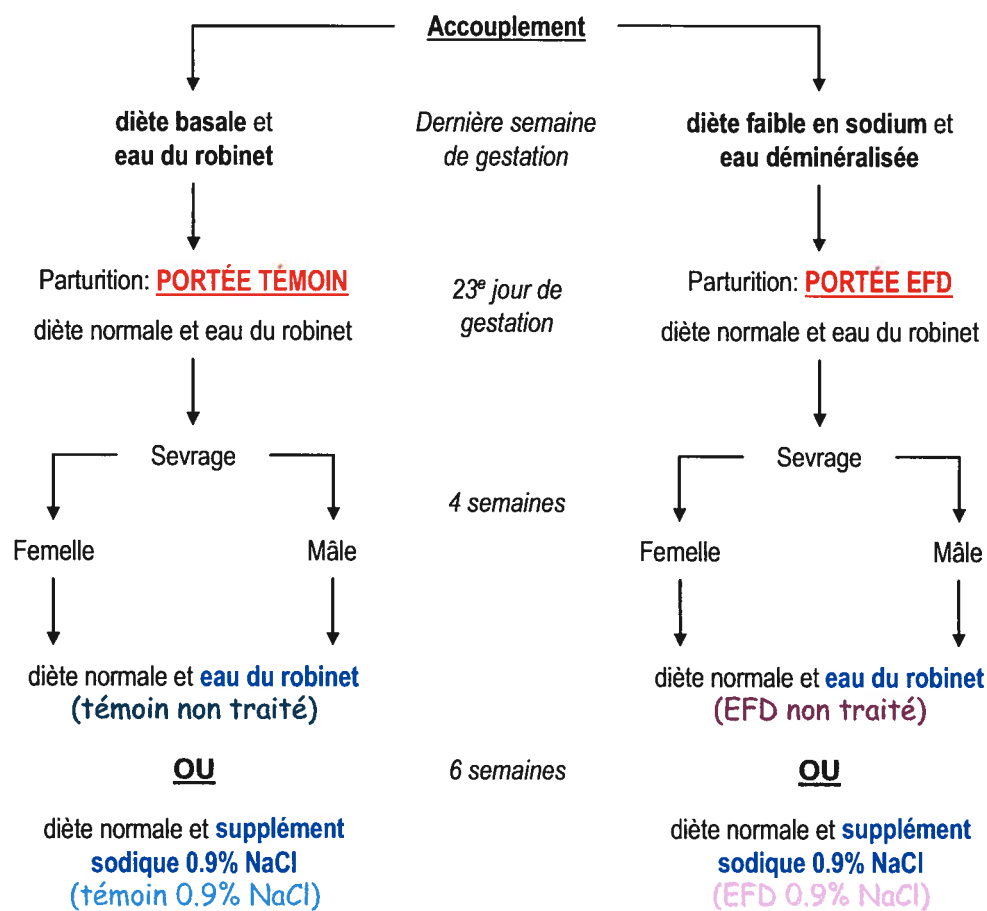


Figure 9. Protocole d'étude portant sur les effets d'un supplément sodique dans un modèle de programmation fœtale des pathologies adultes.

2.2.2 MESURES PHYSIOLOGIQUES

Chez des mâles et des femelles non anesthésiés de chacun des huit groupes, la PA systolique a été évaluée par une méthode de mesure indirecte de pression (Non-Invasive Blood Pressure System for Rats and Mice RTBP 2000, Kent Scientific Corporation,

Torrington, Connecticut, États-Unis) et analysée par un système d'acquisition de données BioPac (Logiciel Biopac Acknowledge 3.7.3). Les mesures de pression ont été prises au cours des semaines 5 et 12 et ce, au moins deux fois par semaine.

2.2.3 COLLECTE D'ÉCHANTILLONS ET ANALYSES

À la 11^e semaine, les rats ont été placés individuellement dans une cage métabolique pour une durée de 24 heures, dans le but de mesurer la quantité d'urine et d'effectuer des dosages urinaires (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} total, urée, créatinine et protéines). La collecte de sang et des tissus a été produite selon la description qui en a été faite à la section 2.1.2. Le cerveau, les surrénales, les reins et le cœur ont été prélevés et pesés. L'hypertension et la consommation de sel étant fortement corrélées à une hypertrophie du ventricule gauche, seul ce ventricule a été conservé et pesé.

Lors du sacrifice, trois échantillons de sang ont été prélevés : les deux premiers étant identiques à ceux obtenus à la section 2.1.2 et un dernier dans un tube Vacutainer sans anticoagulant (Becton Dickinson) afin d'évaluer la concentration en hormones stéroïdiennes. L'hématocrite a été obtenu suite à la centrifugation d'un échantillon provenant du premier prélèvement sanguin.

Les dosages biochimiques ont permis d'évaluer les concentrations plasmatiques de plusieurs substances : glucose, Na^+ et K^+ à l'aide d'électrodes spécifiques, Ca^{2+} total via réaction colorimétrique, urée et créatinine (section 2.1.3).

La PRA et l'aldostérone ont été dosées tel que décrit à la section 2.1.2. La concentration sérique de corticostérone a été quantifiée directement par radioimmunoessai à l'aide d'une trousse commerciale (Médicorp, Montréal, Québec, Canada).

2.2.4 ANALYSES STATISTIQUES

Les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Cependant, afin de démontrer la variabilité de la réponse au sel chez les individus, les données concernant l'activité du SRAA, la concentration sérique de corticostérone ainsi que les valeurs d'excrétion urinaire sont exprimées selon la médiane, les percentiles et les valeurs extrêmes.

La comparaison des résultats a été effectuée par analyse factorielle de variance à deux critères de classification (Prism GraphPad Software, Inc.), soient l'environnement fœtal défavorable et le supplément sodique. Toutefois, dans le cas des données exprimées selon la médiane, les deux conditions d'application (normalité des distributions et équivariance des groupes) de l'analyse factorielle de variance n'ont pas toujours été respectées. La normalité des distributions a été assumée compte tenu de l'effectif dans certains groupes. Le choix des unités de mesure pour démontrer les effets du supplément sodique a parfois impliqué une inégalité des variances. L'analyse factorielle de variance à deux facteurs a cependant été préférée à un test non-paramétrique pour appuyer les observations puisqu'un tel test statistique n'aurait pas tenu compte de l'effet de l'environnement fœtal défavorable et/ou du supplément de 0.9% NaCl.

3. RÉSULTATS

3.1 EFFET DE L'ENVIRONNEMENT POST-NATAL IMMÉDIAT

À l'image de ce qui a été publié [Battista, 2002], l'environnement fœtal défavorable entraîne une diminution du poids relatif (ratio poids du tissu : poids corporel) des reins (figure 10A) ainsi qu'une augmentation de l'urée plasmatique (figure 10C) chez les animaux adultes de 12 semaines. Bien que non significative, la créatinine plasmatique (figure 10B) et la PRA (figure 10D) tendent à augmenter chez les deux sexes. Chez les mâles, l'aldostérone plasmatique (figure 10E) est inchangée et tend à diminuer chez les femelles.

L'apport de soins particuliers aux mères normalise la fonction rénale chez les femelles EFD âgées de 12 semaines puisque le poids relatif des reins (figure 10A) et l'urée plasmatique (figure 10C) ne sont pas différents des animaux témoins. Toutefois, ces effets ne sont pas observés chez les mâles adultes où une diminution du poids relatif des reins (figure 10A) ainsi qu'une augmentation de l'urée plasmatique (figure 10C) sont toujours remarquées. Il semble également que les soins particuliers administrés aux mères diminuent l'activité du SRAA chez les deux sexes puisque la PRA (figure 10D) et l'aldostérone plasmatique (figure 10E) se comparent aux concentrations notées chez les animaux témoins.

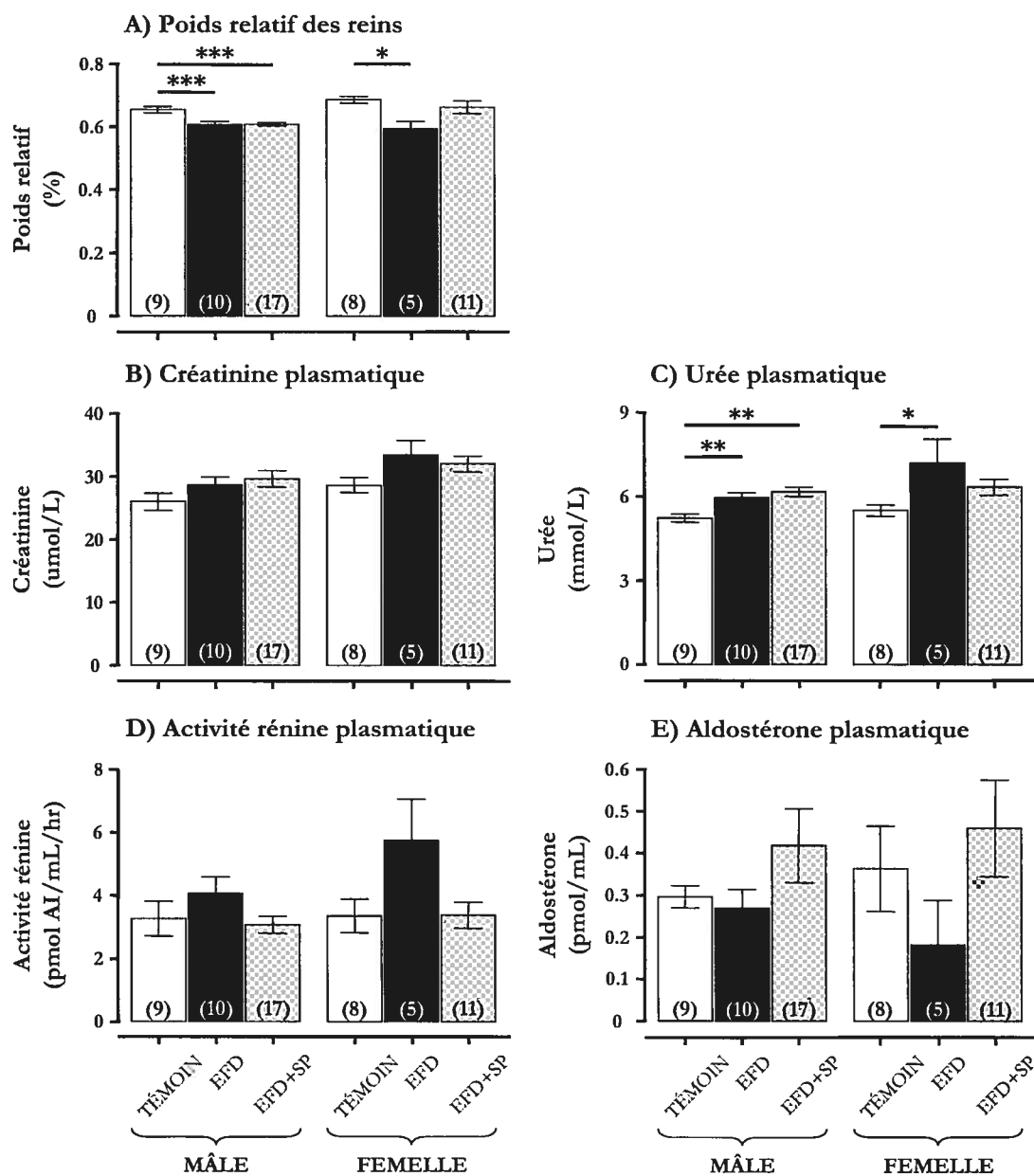


Figure 10. Effets de l'environnement post-natal immédiat sur le poids relatif des reins, la fonction rénale et l'activité du SRAA des animaux adultes de 12 semaines. (A) Poids relatif des reins; (B) créatinine plasmatique; (C) urée plasmatique; (D) activité rénine plasmatique et (E) aldostérone plasmatique. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés. Ce nombre d'animaux provient de portées différentes, allant de 3 à 7 portées par groupe. Les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Les résultats sont comparés par analyse de variance à un critère de classification. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ et *** $p < 0.001$ comparativement au groupe témoin du même sexe. Abréviations : EFD, environnement fœtal défavorable; SP, soins particuliers.

3.2 ÉTUDE PORTANT SUR L'INFLUENCE D'UN SUPPLÉMENT SODIQUE

3.2.1 PRESSION ARTÉRIELLE SYSTOLIQUE

La figure 11 illustre la PA systolique des mâles et des femelles âgés de 5 (figure 11A) et 12 semaines (figure 11B). À 5 semaines, les groupes sont déjà divisés selon qu'ils recevront ou non le supplément sodique. Ce supplément de 0.9% NaCl n'est cependant donné qu'à partir de la 6^e semaine de vie. Ainsi, le fait que la PA systolique des mâles EFD de 5 semaines qui recevront le supplément sodique soit légèrement inférieure influence l'analyse factorielle de variance. Toutefois, afin que les analyses statistiques soient fiables, la mesure indirecte de la PA nécessite une vingtaine d'animaux par groupe. La cueillette des données se poursuivant toujours, cette différence de PA au sein du groupe EFD devrait disparaître avec l'augmentation de l'effectif. La PA systolique est inchangée chez les femelles de 5 semaines. La PA systolique tend à augmenter chez les mâles EFD0.9% âgés de 12 semaines, mais n'atteint pas un seuil statistique. Chez les femelles adultes, la PA systolique n'est pas différente chez les 4 groupes étudiés.

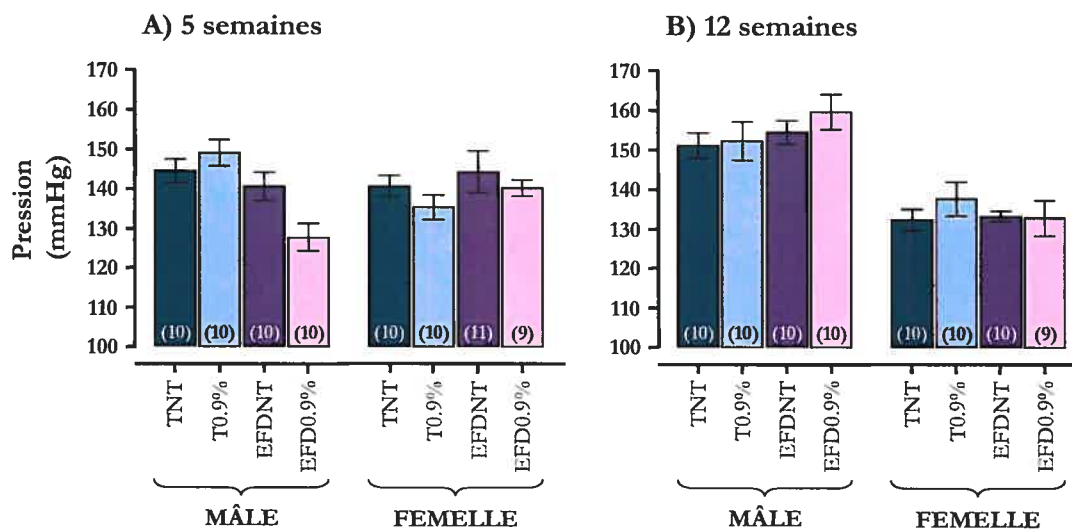


Figure 11. Effet du supplément sodique sur la pression artérielle systolique des animaux âgés de 5 et 12 semaines. (A) 5 semaines et (B) 12 semaines. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés. Ce nombre d'animaux provient de 5 portées différentes par groupe. Les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Les résultats sont comparés par analyse factorielle de variance à deux critères de classification. Abréviations : TNT, groupe témoin non traité; T0.9%, groupe témoin recevant 0.9% NaCl, EFDNT, groupe ayant subi un environnement fœtal défavorable non traité; EFD0.9%, groupe EFD recevant 0.9% NaCl.

3.2.2 CARACTÉRISATION PHYSIOLOGIQUE DES ANIMAUX

La consommation de nourriture augmente avec l'âge jusqu'à environ 8 semaines de vie avant de se stabiliser. Elle n'est par ailleurs aucunement influencée par l'environnement fœtal défavorable et le supplément sodique (mâles de 11 semaines (g/semaine) : TNT, 26.3 ± 0.2 ; T0.9%, 26.3 ± 0.6 , EFDNT, 25.6 ± 0.5 et EFD0.9%, 26.5 ± 0.6 ; femelles de 11 semaines (g/semaine) : TNT, 17.8 ± 1.2 ; T0.9%, 17.5 ± 0.9 ; EFDNT, 17.9 ± 0.7 et FEFD0.9%, 18.4 ± 1.1). La consommation d'eau augmente légèrement avec l'âge chez les mâles des groupes non traités alors qu'elle ne varie pratiquement pas chez les femelles non traitées. La consommation d'eau est augmentée d'approximativement deux fois en réponse au supplément sodique chez les animaux témoins et EFD des deux sexes (mâles de 11 semaines (mL/semaine) : TNT, 43 ± 4 ; T0.9%, 92 ± 2 , EFDNT, 39 ± 3 et EFD0.9%, 101 ± 14 ; femelles de 11 semaines (mL/semaine) : TNT, 28 ± 2 ; T0.9%, 76 ± 3 ; EFDNT, 26 ± 1 et EFD0.9%, 60 ± 6). Le poids corporel des mâles EFD âgés de 12 semaines est diminué par rapport aux groupes témoins ($p < 0.01$, figure 12A) et n'est pas affecté par le supplément 0.9% NaCl. Aucun des deux facteurs n'influence le poids total des femelles adultes à 12 semaines.

Chez les mâles de 12 semaines, les poids relatifs du cœur et du ventricule cardiaque gauche à 12 semaines sont augmentés par la consommation du supplément sodique (respectivement, $p < 0.001$, figure 12C et $p < 0.0001$, figure 12D). De plus, l'augmentation de ce poids est principalement observée chez mâles témoins plutôt que chez les mâles EFD (interaction de l'environnement fœtal défavorable et du supplément sodique : $p < 0.05$). Chez les femelles âgées de 12 semaines, ni le poids relatif du cœur ni celui du ventricule gauche n'est affecté par l'environnement fœtal défavorable et le supplément de 0.9% NaCl.

Le poids relatif des reins est augmenté par le supplément de 0.9% NaCl chez les deux sexes à l'âge adulte (mâle : $p < 0.0001$ et femelle : $p < 0.0001$, figure 12E). Cette augmentation du poids relatif en réponse au supplément sodique est toutefois de moindre importance chez les femelles EFD que celle observée chez les femelles du groupe témoin.

Aucune différence n'a été observée quant au poids relatif du cerveau (figure 12B) et des surrénales (figure 12F) entre les différents groupes d'un même sexe à l'âge adulte.

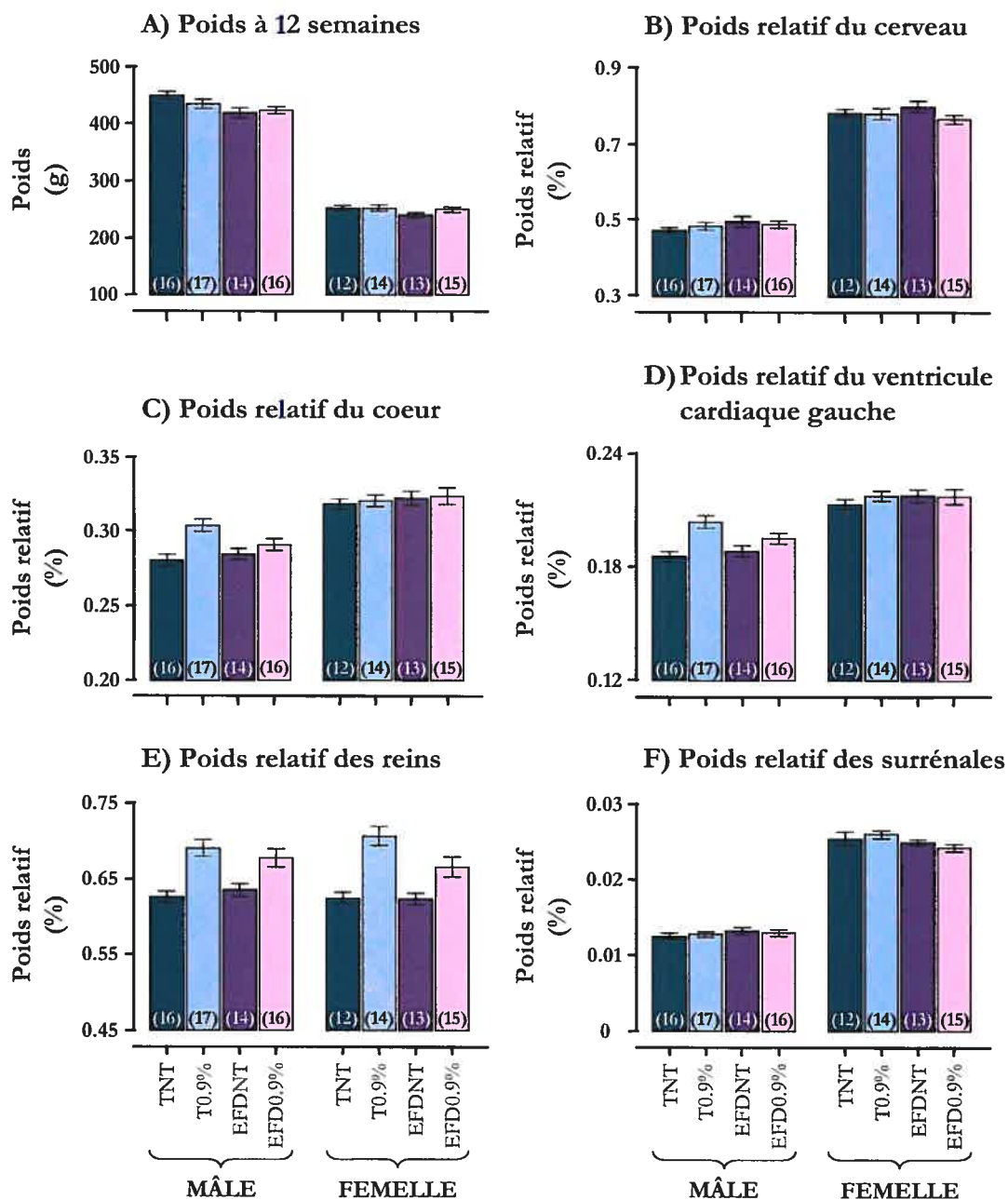


Figure 12. Effets du supplément sodique sur le poids corporel et le poids relatif des organes des animaux adultes de 12 semaines. (A) Poids total et poids relatif du/ (B) cerveau; (C) cœur; (D) ventricule cardiaque gauche; (E) reins et (F) surrénales. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés. Ce nombre d'animaux provient de 4 portées différentes par groupe. Les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Les résultats sont comparés par analyse factorielle de variance à deux critères de classification. Abréviations : TNT, groupe témoin non traité; T0.9%, groupe témoin recevant 0.9% NaCl, EFDNT, groupe ayant subi un environnement fœtal défavorable non traité; EFD0.9%, groupe EFD recevant 0.9% NaCl.

3.2.3 ACTIVITÉ DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONE ET CONCENTRATION EN CORTICOSTÉRONE

La distribution des données de PRA (figure 13A) est plus étendue chez les mâles TNT qu'au sein des autres groupes de mâles. La PRA diminue chez les mâles EFD adultes ($p < 0.01$). Chez les femelles de 12 semaines, une plus grande dispersion des données est remarquée au sein du groupe EFDNT, groupe dont la PRA tend par ailleurs à augmenter. Tel qu'attendu, la PRA est réduite chez les groupes recevant le supplément sodique (mâle : $p < 0.0001$ et femelle : $p < 0.05$). Cependant, la réponse de l'organisme des femelles à l'augmentation de la consommation de sel semble moins efficace puisque la PRA n'est diminuée que de 19% chez le groupe témoin et de 43% chez le groupe EFD par rapport à 52% et 68% chez les mâles témoins et EFD.

La dispersion des données d'aldostérone sérique (figure 13B) est plus importante chez les groupes mâles et femelles ne recevant que l'eau du robinet. Au sein des deux groupes de femelles, la médiane est plus élevée chez les groupes EFD comparativement à leur témoin recevant le même traitement. En réponse au supplément sodique, cette dispersion est réduite et tel qu'attendu, les taux d'aldostérone sont diminués (mâle : $p < 0.0001$ et femelle : $p < 0.001$).

Le niveau de corticostérone sérique n'est pas différent entre les 4 groupes de mâles adultes (figure 13C). Par contre, la concentration de corticostérone chez les femelles EFD augmente de façon non significative ($p = 0.056$).

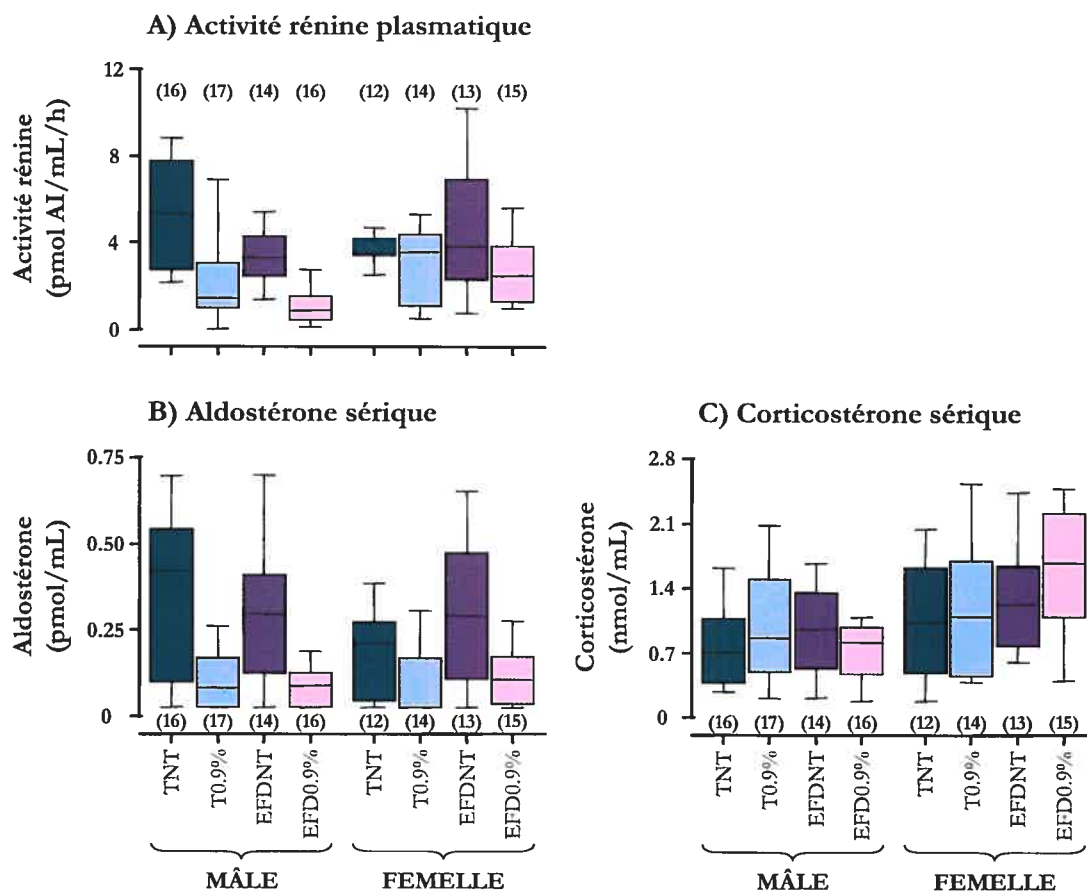


Figure 13. Effets du supplément sodique sur l'activité du SRAA et la corticostérone des animaux adultes de 12 semaines. (A) Activité rénine plasmatique; (B) aldostérone sérique et (C) corticostérone sérique. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés. Ce nombre d'animaux provient de 4 portées différentes par groupe. Les résultats sont exprimés selon la médiane, les percentiles et les valeurs extrêmes. Les résultats sont comparés par analyse factorielle de variance à deux critères de classification. Abréviations : TNT, groupe témoin non traité; T0.9%, groupe témoin recevant 0.9% NaCl, EFDNT, groupe ayant subi un environnement fœtal défavorable non traité; EFD0.9%, groupe EFD recevant 0.9% NaCl.

3.2.4 PARAMÈTRES PLASMATIQUES

La concentration plasmatique de glucose est augmentée chez les mâles et les femelles EFD, mais n'atteint pas un seuil statistique chez les mâles (mâle : $p=0.059$ et femelle : $p<0.05$, figure 14A). Le taux de glucose chez les femelles recevant le supplément sodique est augmenté de façon non significative ($p=0.053$). Ce paramètre ne sera cependant pas discuté puisque la mesure de glucose n'ayant pas été effectuée chez des animaux à jeun, de fausses interprétations pourraient en résulter.

Le taux plasmatique de K^+ est similaire entre les 4 groupes de mâles et femelles adultes (figure 14B). Le Na^+ (figure 14C) et le Ca^{2+} (figure 14D) plasmatiques ne sont pas modifiés entre les groupes de mâles âgés de 12 semaines. Une augmentation des concentrations plasmatiques de Na^+ ($p<0.01$) et de Ca^{2+} ($p<0.0001$) est observée chez les femelles EFD adultes.

Chez les femelles EFD, une augmentation d'urée plasmatique est observée ($p<0.0001$). L'urée plasmatique est diminuée chez les deux groupes de mâles ($p<0.0001$) suivant l'ingestion du supplément sodique. Par contre, chez les femelles EFD0.9%, l'urée plasmatique est augmentée par rapport aux femelles T0.9% (interaction des deux facteurs : $p<0.01$). La créatinine plasmatique est diminuée chez les mâles EFD adultes ($p<0.0001$, figure 14F) et est inchangée chez les femelles. Le supplément de 0.9% NaCl n'a aucun effet sur la mesure de créatinine plasmatique chez les deux sexes.

L'hématocrite est réduit de façon non significative chez les mâles suite à un environnement fœtal défavorable ($p=0.063$, figure 14F). Chez les femelles, l'hématocrite n'est pas influencé par l'environnement fœtal défavorable et le supplément sodique.

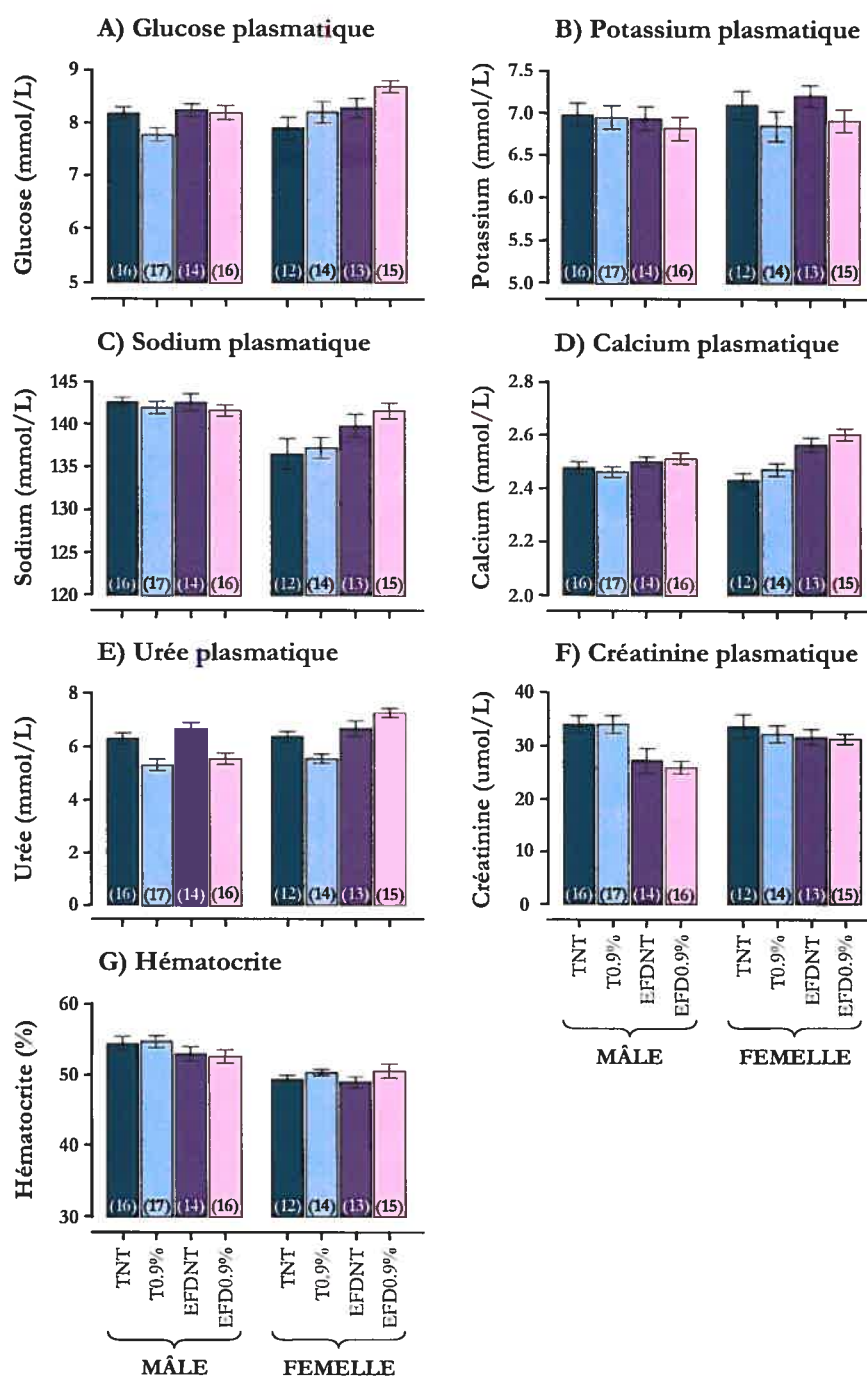


Figure 14. Effets du supplément sodique sur les concentrations plasmatiques de glucose, d'électrolytes, d'urée, de créatinine et d'hématocrite des animaux adultes de 12 semaines. (A) Glucose; (B) potassium; (C) sodium; (D) calcium; (E) urée; (F) créatinine et (G) hématocrite. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés. Ce nombre d'animaux provient de 4 portées différentes par groupe. Les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Les résultats sont comparés par analyse factorielle de variance à deux critères de classification. Abréviations : TNT, groupe témoin non traité; T0.9%, groupe témoin recevant 0.9% NaCl, EFDNT, groupe ayant subi un environnement fœtal défavorable non traité; EFD0.9%, groupe EFD recevant 0.9% NaCl.

3.2.5 PARAMÈTRES URINAIRES

De façon générale, la dispersion des données urinaires est très étendue chez les groupes d'animaux consommant le supplément sodique par rapport aux groupes non traités. Ceci indique donc que la réponse au sel est très variable d'un animal à l'autre.

Pour quelques animaux recevant le supplément de 0.9% NaCl, le volume urinaire a dépassé la capacité du tube (nombre d'animaux : mâle, T0.9% : 2 et EFD0.9% : 3; femelle, T0.9% : 5 et EFD0.9% : aucun). Dans ces cas, le volume a donc été établi à 60mL. Le volume urinaire n'est pas différent entre les mâles des groupes recevant le même traitement (figure 15A). Le supplément de 0.9% NaCl augmente considérablement le volume urinaire chez les deux sexes (mâle : $p < 0.0001$ et femelle : $p < 0.0001$). Par contre, chez les femelles EFD, le volume urinaire est diminué par rapport à leur témoin sous même breuvage (interaction : $p < 0.01$).

La quantité de protéines excrétées dans l'urine (figure 15B) n'est pas modifiée chez les animaux EFD des deux sexes. Le supplément sodique entraîne toutefois une élévation de la quantité de protéines urinaires chez les mâles ($p < 0.0001$) comme chez les femelles ($p < 0.0001$).

La quantité d'urée excrétée dans l'urine est plus faible chez les mâles EFD adultes que chez les animaux témoins ($p < 0.05$, figure 15C). L'urée est augmentée en réponse au supplément de 0.9% NaCl chez les deux sexes (mâle : $p < 0.0001$ et femelle : $p < 0.0001$). Ces résultats concordent partiellement avec les données plasmatiques présentées précédemment. En effet, l'urée plasmatique tend à augmenter chez les groupes EFDNT, ce qui se reflète par une diminution de son excrétion dans le compartiment urinaire. Chez les femelles témoins et les mâles, la concentration plasmatique d'urée diminue et son excrétion dans l'urine augmente suivant l'ingestion de sel. Toutefois, l'excrétion urinaire d'urée des femelles EFD0.9% se compare à celle des femelles T0.9% bien que leur concentration plasmatique d'urée soit élevée. Le fait que la créatinine urinaire soit réduite chez les mâles EFD ($p < 0.05$, figure 15D) ne concorde pas avec la diminution plasmatique de ce métabolite. Toutefois, la créatinine étant un déchet du métabolisme musculaire, sa faible concentration plasmatique pourrait résulter d'une masse musculaire inférieure coïncidant avec la réduction du poids corporel à 12 semaines chez les mâles EFD. Il serait alors normal d'observer une diminution de l'excrétion urinaire de créatinine. Bien que le supplément sodique n'affecte

pas les concentrations plasmatiques de créatinine chez les deux sexes, il entraîne une augmentation de son excrétion urinaire chez les mâles ($p < 0.0001$) et les femelles ($p < 0.0001$). L'élévation de la quantité urinaire de créatinine est cependant plus prononcée chez les groupes EFD0.9% (interaction des deux facteurs : mâle : $p < 0.05$ et femelle : $p < 0.05$).

L'excrétion urinaire de Na^+ (figure 15E), de Ca^{2+} (figure 15F) et de K^+ (figure 15G) n'est pas modifiée chez les mâles adultes recevant le même breuvage. Suite à la consommation du supplément sodique, l'homéostasie plasmatique des électrolytes chez les mâles est maintenue grâce à une augmentation de la quantité de Na^+ ($p < 0.0001$), de Ca^{2+} ($p < 0.0001$) et de K^+ ($p < 0.0001$) excrétée dans l'urine. L'effet de l'environnement fœtal défavorable sur les concentrations plasmatiques de Na^+ et de Ca^{2+} chez les femelles se retrouve également au niveau urinaire où une diminution de l'excrétion sodique ($p < 0.05$) et calcique ($p < 0.05$) est remarquée. L'excrétion urinaire de K^+ est diminuée chez les femelles EFD, mais n'atteint pas un seuil statistique ($p = 0.0503$). Ceci se reflète toutefois dans le compartiment plasmatique par une concentration qui tend à augmenter chez les femelle EFDNT. Une augmentation de la quantité de Na^+ ($p < 0.0001$), de Ca^{2+} ($p < 0.0001$) et de K^+ ($p < 0.0001$) excrétée dans l'urine est observée suivant l'ingestion du supplément sodique chez les femelles adultes. Cette augmentation de Na^+ urinaire est toutefois plus faible chez les femelles EFD0.9% (interaction des deux facteurs : $p < 0.05$).

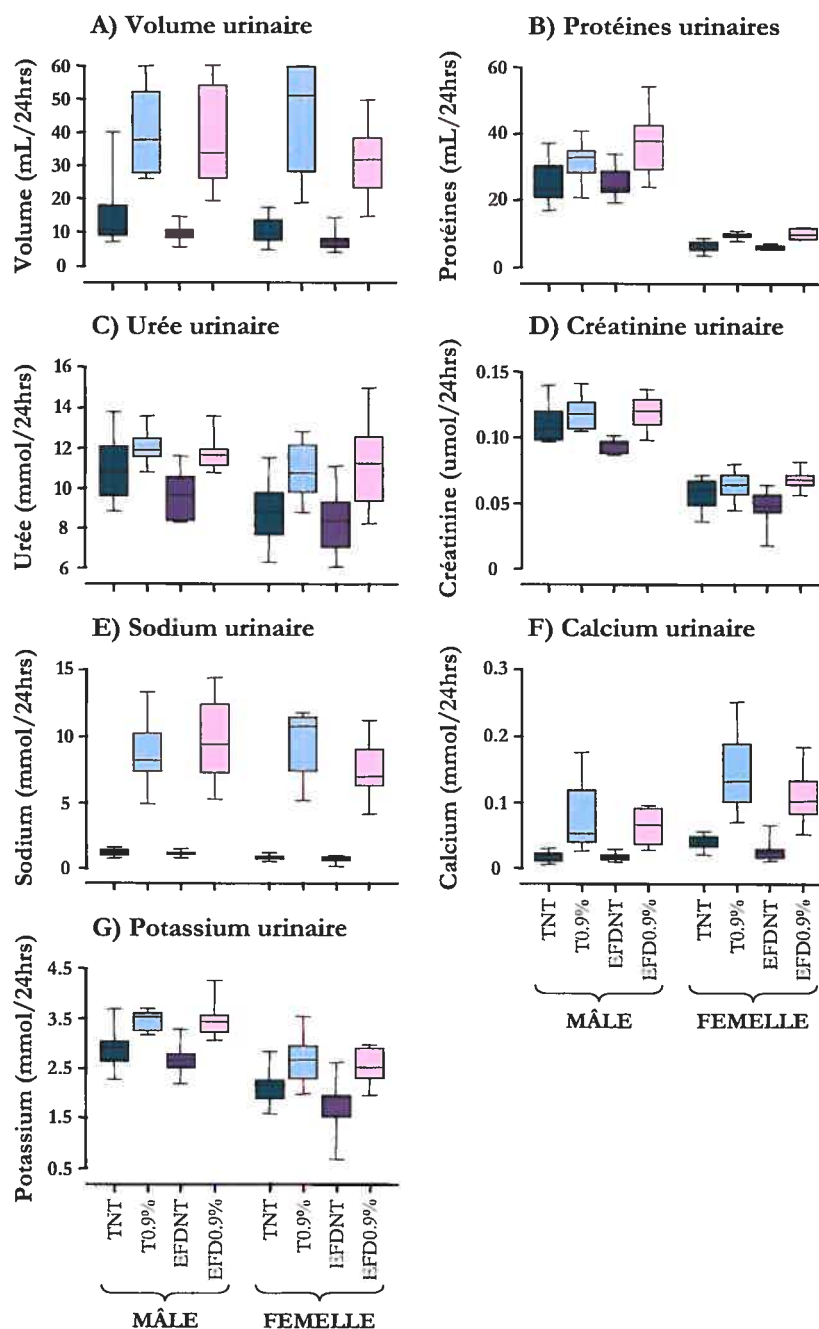


Figure 15. Effets du supplément sodique sur le volume et les concentrations urinaires de protéines, d'électrolytes, d'urée et de créatinine des animaux adultes de 12 semaines. (A) Volume; (B) protéines; (C) urée; (D) créatinine; (E) sodium; (F) calcium et (G) potassium. 12 animaux par groupe ont été utilisés. Ce nombre d'animaux provient de 6 portées différentes par groupe. Les résultats sont exprimés selon la médiane, les percentiles et les valeurs extrêmes. Les résultats sont comparés par analyse factorielle de variance à deux critères de classification. Abréviations : TNT, groupe témoin non traité; T0.9%, groupe témoin recevant 0.9% NaCl, EFDNT, groupe ayant subi un environnement fœtal défavorable non traité; EFD0.9%, groupe EFD recevant 0.9% NaCl.

4. DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était de documenter les effets à l'âge adulte d'une modification de l'environnement post-natal dans un modèle de programmation fœtale des pathologies adultes. Tel que démontré par Battista et collègues (Battista *et al.*, 2002), un environnement fœtal défavorable induit par une diète faible en Na⁺ au cours de la dernière semaine de gestation chez la rate (sur 3) entraîne une augmentation de la PA systolique, une dysfonction rénale ainsi qu'une altération de l'activité du SRAA chez les animaux adultes. À partir de ce modèle, deux situations ont donc été créées en vue d'évaluer les conséquences fonctionnelles d'un changement environnemental survenant après la naissance. Dans un premier temps, des soins particuliers (nourriture humide déposée dans la cage) ont été apportés aux mères au cours de la lactation afin d'investiguer l'influence de la période post-natale précoce sur la fonction rénale et l'activité du SRAA des animaux à l'âge adulte. Le second volet du projet avait quant à lui pour but d'exacerber les effets à long terme de l'environnement fœtal défavorable en modifiant l'environnement nutritionnel par la consommation d'un supplément sodique (0.9% NaCl dans l'eau de breuvage) pour une période couvrant 6 semaines.

Ainsi, la première portion de cette étude a permis d'évaluer les effets de l'environnement post-natal immédiat via l'apport de soins particuliers aux mères pendant la période de lactation sur la fonction rénale et l'activité du SRAA des animaux EFD âgés de 12 semaines. Nos travaux démontrent que malgré un environnement fœtal défavorable, les bons soins apportés à la mère au cours de la période post-natale précoce peuvent améliorer le devenir des animaux adultes en normalisant la fonction rénale chez les femelles et l'activité du SRAA chez les deux sexes.

À l'image des résultats publiés par Battista et collègues (Battista *et al.*, 2002), l'environnement fœtal défavorable entraîne, chez les deux sexes, une diminution du poids relatif des reins suggérant une redistribution du flot sanguin au cours de la vie fœtale, une augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine proposant une réduction de la filtration glomérulaire ainsi que des modifications au niveau de l'activité du SRAA.

Bien qu'une grande majorité des études se soient attardées à la programmation *in utero* des différents systèmes biologiques (Davies & Norman, 2002; Dodic *et al.*, 2002; Holt, 2002; Matthews, 2002; Ozanne & Hales, 2002; Young, 2002), de plus en plus de travaux

tendent de démontrer la plasticité dont fait preuve l'organisme au cours de la période développementale. Déjà, au milieu des années 1950, l'effet bénéfique d'une brève séparation maternelle sur la réponse émotionnelle dans diverses conditions à l'âge adulte avait été démontré (Levine *et al.*, 1956). Des études ultérieures ont depuis mis en évidence que la manipulation des animaux au cours de la période précédant le sevrage réduisait l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en réponse à une situation stressante à l'âge adulte (Levine, 2000). Ainsi, des changements de l'environnement post-natal immédiat peuvent moduler à long terme les divers systèmes biologiques de façon à modifier les réponses comportementales et physiologiques.

D'ailleurs, l'implication de l'environnement maternel dans la normalisation de la PA a été maintes fois reproduite au sein de différentes souches de rats prédisposées à l'hypertension (Cierpial & McCarty, 1987; Murphy & McCarty, 1989; Cierpial & McCarty, 1991; Sanders & Gray, 1997; Ashton *et al.*, 2003). Des résultats préliminaires obtenus chez les animaux EFD dont les mères ont reçu des soins particuliers pendant la période de lactation indiquent que la PA systolique n'est pas augmentée à l'âge adulte contrairement à la celle des animaux EFD. Des résultats similaires ont été obtenus suite à une étude pilote menée par Battista et collègues [résultats non publiés] dans le laboratoire. Dès la naissance, les portées témoins et EFD ont été interverties de manière à ce que les rats témoins soient allaités par une mère ayant reçu la diète faible en Na⁺ et que les animaux EFD soient nourris par une mère ayant reçu la diète basale. La différence de PA observée entre ces deux groupes d'animaux est plus faible que celle démontrée entre les rats témoins et EFD nourris par leur mère respective (Battista *et al.*, 2002). Bien que ces résultats soient préliminaires, ils suggèrent que les systèmes responsables de la régulation de la PA des animaux à l'âge adulte peuvent être modulés au cours de la période post-natale précoce.

Un stress occasionné pendant la lactation tel que la manipulation des animaux peut être à l'origine d'altérations à long terme du comportement et des fonctions endocriniennes, en particulier de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Moles *et al.*, 2004). Ces effets, similaires à ceux observés lors d'une exposition aux glucocorticoïdes au cours du développement post-natal, suggèrent une implication de la corticostérone (Catalani *et al.*, 2000). L'augmentation des comportements maternels a également été proposée comme étant responsable des modifications du comportement et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez les rejetons devenus adultes (Liu *et al.*, 1997). Il a d'ailleurs été démontré

que les ratons dont le contact général avec la mère est naturellement élevé présentent ce type de changements à long terme de la réponse comportementale et physiologique (Champagne *et al.*, 2003). De plus, selon la nature et l'intensité du stimulus (Lau, 1992), le stress peut avoir un effet inhibiteur sur la lactation par suppression directe de la synthèse/éjection de lait via des altérations de la prolactine et/ou de l'ocytocine ou par actions indirectes sur d'autres facteurs tels que les comportements maternels (Lau & Simpson, 2004). Il est également établi que la malnutrition pendant la lactation peut entraîner des effets à long terme chez les rejetons. Plusieurs études ont en effet démontré un déficit de croissance pouvant être attribué à une dysfonction thyroïdienne (Passos *et al.*, 2002) ou à une perturbation de l'axe hormone de croissance - facteur de croissance similaire à l'insuline (GH-IGF) (Houdijk *et al.*, 2003) chez les animaux devenus adultes. Ce faible taux de croissance serait associé à des altérations dans la composition et la quantité de lait maternel (Pine *et al.*, 1994). D'autres conséquences telles qu'un retard de la puberté (da Silva *et al.*, 2004), une inhabileté à produire une réponse inflammatoire aiguë (Barja-Fidalgo *et al.*, 2003) ainsi qu'une altération de l'homéostasie du glucose (Moura *et al.*, 2002) et une augmentation de la sensibilité à l'insuline (Sampaio de *et al.*, 2003) ont aussi été documentées. De nombreux travaux chez le rat SHR semblent cependant exclure la contribution des comportements maternels dans la normalisation de la PA. Puisque les mères SHR produisent 50% moins de lait que les mères WKY, d'autres études pointent plutôt le lait maternel comme étant le stimulus hypertenseur transmis par la mère SHR et responsable de l'hypertension observée chez les rejetons. Le fait que les ratons SHR ingèrent une plus grande quantité de lait lorsque jumelés à une mère WKY pourrait donc contribuer à la normalisation de la PA chez ces animaux (Ashton, 2000). Selon des données préliminaires, le lait des mères recevant une diète faible en Na^+ contiendrait une concentration en protéines plus faible que celui des mères témoins. L'apport de soins particuliers pendant la lactation pourrait restaurer le contenu en protéines dans le lait maternel, évitant ainsi une possible période de malnutrition chez les ratons EFD.

Il serait intéressant de vérifier la physiologie maternelle au cours de la période de lactation afin de dresser un bilan de leur état de santé, de poursuivre les investigations quant à la composition du lait et du volume produit/éjecté ainsi que d'observer les comportements maternels. Ces diverses informations pourraient être impliquées dans les

conséquences à long terme observées chez les animaux EFD et ainsi mettre en évidence la contribution de la mère dans ces effets.

Le rein et son SRA semblent contribuer à la diminution de la PA observée chez les rats SHR nourris par une mère WKY puisque le croisement des portées renverse l'augmentation de sensibilité rénale à l'Ang II et d'expression du récepteur AT_1 normalement notée chez les rats SHR (Gouldsbrough & Ashton, 2001; Gouldsbrough *et al.*, 2003). La normalisation du poids relatif des reins ainsi que de la fonction rénale chez les femelles EFD+SP âgées de 12 semaines pourrait en partie expliquer la diminution de PA systolique. Cette caractéristique paraît être spécifique au genre puisqu'aucun changement de la fonction rénale n'est constaté chez les mâles. Des résultats semblables ont également été observés lors du croisement des animaux EFD à une mère témoin au cours de la période de lactation où une amélioration de la fonction rénale est notée chez les deux sexes [Battista et collègues, résultats non publiés]. Chez le rat, la néphrogenèse se poursuit jusqu'à 8 jours après la naissance (Moritz & Wintour, 1999) permettant donc sa modulation par l'environnement post-natal précoce. Ainsi, il semblerait que les soins particuliers donnés au cours de la lactation aux mères recevant la diète faible en Na^+ assurent un environnement suffisamment adéquat pour amoindrir les effets à long terme de l'environnement fœtal défavorable.

Chez les deux sexes, les soins particuliers apportés aux mères nourries avec la diète faible en Na^+ atténuent l'augmentation de l'activité du SRAA présente chez les animaux EFD adultes. Bien que l'implication du SRAA dans l'élévation de PA observée chez les animaux EFD n'ait pas été formellement démontrée dans le modèle utilisé (Battista *et al.*, 2002), la normalisation de son activité pourrait être en partie responsable de la baisse de PA constatée chez les animaux EFD+SP.

La caractérisation du SRA intra-rénal et des études approfondies sur les capacités fonctionnelles du rein permettraient une meilleure compréhension de l'implication de ces deux systèmes dans la normalisation de la PA chez les animaux EFD+SP.

Finalement, une période post-natale précoce adéquate semble entraîner des effets à long terme positifs puisque les bons soins donnés aux mères en période de lactation atténuent les conséquences néfastes d'un environnement fœtal défavorable dans le modèle animal utilisé. Ces résultats encourageants permettent ainsi d'entrevoir des possibilités quant à l'amélioration de la qualité de vie des enfants nés des suites d'une RCIU.

Le second volet de l'étude avait pour but de déterminer l'impact d'un supplément sodique donné dès la 6^e semaine de vie sur la physiologie des animaux EFD âgés de 12 semaines. Nos travaux démontrent que l'environnement fœtal défavorable entraîne des conséquences à long terme chez les deux sexes telles que des altérations de l'activité du SRAA et de la fonction rénale où des diminutions de la filtration glomérulaire et de la réabsorption de Na⁺ et d'eau sont observées. De façon générale, l'homéostasie systémique est maintenue chez tous les groupes d'animaux consommant le supplément sodique à l'exception des femelles EFD qui ne s'adaptent pas à l'augmentation de l'ingestion de sel, la capacité fonctionnelle de leur système rénal semblant être réduite. Ces résultats suggèrent un dimorphisme sexuel dans la réponse au sel dans le modèle de programmation fœtale induite par une diète faible en Na⁺.

Des études chez l'humain (Hinchliffe *et al.*, 1992; Manalich *et al.*, 2000; Hughson *et al.*, 2003; Silver *et al.*, 2003; Singh & Hoy, 2004) et l'animal (Merlet-Benichou *et al.*, 1994; Lucas *et al.*, 1997; Celsi *et al.*, 1998; Langley-Evans *et al.*, 1999b; Bassan *et al.*, 2000; Nwagwu *et al.*, 2000; Ortiz *et al.*, 2001; Regina *et al.*, 2001; Vehaskari *et al.*, 2001; Woods *et al.*, 2001; Welham *et al.*, 2002; Alexander, 2003; Lisle *et al.*, 2003; Ortiz *et al.*, 2003; Pham *et al.*, 2003; Sahajpal & Ashton, 2003; McMullen *et al.*, 2004; Mitchell *et al.*, 2004; Woods *et al.*, 2004) ont déjà démontré que le développement, la croissance et la capacité fonctionnelle du rein pouvaient être altérés à la suite d'un environnement fœtal défavorable. Les dosages d'urée et de créatinine semblent indiquer une diminution de la fonction glomérulaire chez les deux sexes à l'âge adulte tel que déjà observé dans ce modèle par Battista et collègues (Battista *et al.*, 2002). Chez les mâles, la diminution non significative de l'hématocrite sous-entend une rétention d'eau ainsi qu'une augmentation du volume plasmatique pouvant être le résultat d'altérations au niveau des mécanismes assurant la réabsorption de l'eau. Chez les femelles, l'augmentation plasmatique de Na⁺ jumelée à une réduction de son excrétion urinaire suggère une altération de la réabsorption sodique. Cette diminution de la fonction rénale remarquée chez les animaux EFD adultes ne serait toutefois pas le fruit d'un déficit en néphrons (Battista *et al.*, 2002) tel que proposé par certaines études (Woods, 2000). Des travaux utilisant une diète faible en protéines pour induire un environnement fœtal défavorable ont mis en évidence une régulation à la hausse de certains transporteurs apicaux de Na⁺ dans le néphron impliquant probablement une rétention sodique inappropriée pouvant mener à une augmentation du volume extracellulaire (Manning & Vehaskari,

2001; Manning *et al.*, 2002). D'autres études ont également démontré que l'expression rénale de l'ARNm de la Na/K/ATPase était augmentée chez les animaux adultes proposant une fois encore une augmentation de la rétention sodique (Bertram *et al.*, 2001).

Par ailleurs, la diminution de PRA observée chez les mâles EFD pourrait être le reflet d'une réduction de la production, de la sécrétion et/ou de l'activation de la rénine, l'enzyme-clé du SRAA. En favorisant un accroissement du volume extracellulaire, l'augmentation de la rétention d'eau chez les mâles adultes pourrait entre autres agir à titre d'agent inhibiteur du SRAA. Cette réduction de PRA n'est cependant pas associée à une diminution d'aldostérone sérique, une hormone assurant la réabsorption de Na⁺ et d'eau. Alors que certaines études utilisant une diète faible en protéines pour induire un environnement fœtal défavorable n'ont rapporté aucune différence de PRA à 13 semaines de vie (Langley-Evans & Jackson, 1995), d'autres démontrent que la PRA est faible au cours des deux premiers mois et est augmentée à partir de 6 mois (Manning & Vehaskari, 2001). Chez les femelles adultes, la PRA et le niveau d'aldostérone tendent à augmenter suggérant une contribution possible du SRAA dans la réabsorption accrue de Na⁺. Les modifications de la concentration de K⁺ pourraient également être responsables de la suractivation du SRAA. Selon le degré et la durée de la restriction protéique au cours de la gestation, la régulation à la hausse du récepteur AT₁ dans le rein des rats âgés de 4 semaines peut être ou non associée à des changements dans la réabsorption tubulaire de Na⁺ (Sahajpal & Ashton, 2003; Vehaskari *et al.*, 2004). Puisque l'expression de l'ARNm du récepteur AT₁ dans le cortex rénal des femelles EFD n'est pas modifiée [Houde, résultats non publiés], il semblerait que ce récepteur ne soit pas impliqué dans l'augmentation de Na⁺ plasmatique observée dans le modèle.

Les résultats concernant les effets à long terme de l'environnement fœtal défavorable notés dans cette étude diffèrent de ceux publiés par Battista et collègues (Battista *et al.*, 2002), surtout au niveau de la PA systolique. Ceci peut être expliqué de plusieurs façons, citons entre autres des changements de l'environnement (salle accessible à quatre chercheurs *versus* cubicule individuel par chercheur; salles isolées pour la prise de PA *versus* salles bruyantes) et de personnel (nouvelle technicienne de recherche). Toutefois, des expériences conduites chez les femelles EFD adultes démontrent un déficit de contractilité des cardiomyocytes [Battista, soumis]. De plus, une hypertrophie des cellules cardiaques [Battista, soumis] a été mise en évidence chez ces animaux malgré l'absence d'augmentation

du poids relatif du ventricule gauche. Ces données suggèrent donc que la diète faible en Na^+ induit bel et bien un environnement fœtal défavorable ayant des conséquences à l'âge adulte.

Afin de mieux comprendre les dysfonctions rénales présentes chez les animaux EFD, des travaux de caractérisation du rein pourraient être entrepris. La détermination du débit sanguin rénal, du débit de filtration glomérulaire et de la fonction de réabsorption, le dosage des hormones impliquées dans la régulation de ces fonctions rénales (AVP, AII, ANP) ainsi que l'évaluation de l'expression des transporteurs de Na^+ dans les différentes sections du néphron et des composantes du SRA intra-rénal en sont des exemples. L'activité du SRAA semble être dépendante du genre chez les animaux EFD. Il serait donc intéressant d'investiguer le rôle des hormones sexuelles dans cette régulation différentielle puisqu'il a été démontré que les androgènes seraient impliqués dans le dimorphisme sexuel du contrôle de la PA chez les rats SHR via le SRAA (Reckelhoff *et al.*, 2000; Reckelhoff, 2001). Par ailleurs, l'étude des animaux au cours de leur développement pourrait permettre de déterminer laquelle des altérations du rein ou du SRAA précède l'autre et si elles sont à l'origine d'autres dysfonctions à un âge ultérieur telles qu'une augmentation de la PA systolique ou une néphropathie. D'autres perspectives de recherche sont également offertes quant au métabolisme du glucose et de l'insuline. En effet, l'augmentation de la concentration plasmatique de glucose chez les animaux EFD jumelée à des données préliminaires indiquant une augmentation de la concentration plasmatique d'insuline chez les mâles EFD [Battista, résultats non publiés] pourrait indiquer une programmation de ce métabolisme dans le modèle étudié.

Il est maintenant reconnu que la sensibilité au sel varie considérablement au sein de la population, c'est-à-dire que la PA répond ou non à des altérations de la consommation de sel et ce, indépendamment de la PA normalement exprimée par l'individu en question (Weinberger, 1996). Certaines souches de rats sont également classées selon leur résistance au sel. Des études de plusieurs laboratoires québécois (Larivière, St-Louis et autres) suggèrent que les rats Sprague-Dawley en provenance de chez Charles River (St-Constant, Canada) sont résistants au sel, c'est-à-dire que leur PA n'est pas modifiée suivant une altération de leur consommation en sel. En effet, ni une surcharge sodique ni une diète faible en Na^+ donnée pendant 7 jours consécutifs n'entraînent de changement de PA systolique alors que l'activité du SRAA est respectivement inhibée (Beausejour *et al.*, 2003)

et augmentée (Roy-Clavel *et al.*, 1999). Bien que la PRA ne soit pas modifiée lors de la déplétion en Na^+ , la concentration d'aldostérone est augmentée de 2 fois (Roy-Clavel *et al.*, 1999). Toutefois, lorsque cette diète est donnée à des rats Long-Evans de chez Charles River, la PRA et le niveau d'aldostérone augmentent respectivement de 1.5 fois et 7.5 fois [Bédard, résultats non publiés].

Chez les sujets présentant une PA normale, l'hypertrophie du ventricule cardiaque gauche est positivement corrélée avec l'excrétion urinaire de Na^+ (De Wardener & MacGregor, 2002a). En réponse à un supplément sodique donné pendant plusieurs semaines, le poids du cœur de rats normotendus augmente, principalement en raison d'une hypertrophie du ventricule gauche, sans changement apparent de la PA (Fields *et al.*, 1991). L'augmentation du poids du ventricule gauche est cependant prédictive du développement futur de l'hypertension (De Wardener & MacGregor, 2002a). Une augmentation du poids relatif du ventricule gauche, responsable de l'élévation du poids relatif du cœur est observée chez les animaux mâles de 12 semaines suivant l'ingestion du supplément de 0.9% NaCl, sans modification apparente de la PA. Cet effet n'est cependant pas observé chez les femelles adultes. Ces résultats suggèrent un dimorphisme sexuel de la réponse au sel quant au degré d'hypertrophie ventriculaire gauche. Une observation similaire a déjà été produite au niveau de la PA chez les rats WKY et SHR, les mâles des deux souches étant sensibles au sel alors que les femelles y sont résistantes (Calhoun *et al.*, 1995). La différence de genre est toutefois bien documentée en ce qui concerne la prévalence de l'hypertrophie cardiaque, la masse du ventricule gauche demeurant supérieure chez les hommes même après correction de la grandeur, de la surface totale du corps et de nombreux facteurs de risque par rapport aux femmes pré-ménopausées (Babiker *et al.*, 2002).

En réponse à la consommation du supplément sodique, la fonction glomérulaire est augmentée telle qu'observée par la diminution des taux plasmatiques et l'élévation de l'excrétion urinaire d'urée et de créatinine chez les deux sexes. La mesure du débit de filtration glomérulaire, débit connu pour augmenter avec l'ingestion de sel (MacGregor, 1997), permettrait en outre de vérifier ce fait. Le nombre ainsi que la grosseur des glomérules sont positivement corrélés au poids des reins (Nyengaard & Bendtsen, 1992). Chez les rats de souche Dahl sensible et résistante au sel (McCormick *et al.*, 1989) ainsi que chez les rats WKY et SHR (Kihara *et al.*, 1985), la consommation d'une diète riche en sel entraîne une augmentation du poids des reins. Il a été démontré que l'élévation du volume

rénal était reliée à une hyperfiltration dans les cas de diabète induit expérimentalement, l'augmentation du volume des reins précédant l'hyperfiltration (Bak *et al.*, 2000). L'élévation du poids relatif des reins remarquée chez les animaux recevant le supplément de 0.9% NaCl pourrait donc être le reflet de l'augmentation de filtration glomérulaire. Des coupes histologiques permettraient cependant de calculer l'aire occupée par les glomérules pour ainsi confirmer que l'élévation du poids relatif des reins est bien due à une hypertrophie des glomérules plutôt qu'à une augmentation du contenu en eau. L'excrétion urinaire accrue de protéines suggère une détérioration de la membrane de filtration ou une augmentation de la perméabilité glomérulaire tel qu'observée chez le sujet présentant une pathologie rénale (De Wardener & MacGregor, 2002a). L'excrétion urinaire de Na^+ , de Ca^{2+} et de K^+ semble cependant compensée l'augmentation de la consommation de sel puisqu'il y a absence de changement des niveaux plasmatiques de ces électrolytes. Des études ont démontré que l'augmentation du flot sanguin dans le cortex rénal suivant la consommation de Na^+ jouerait un rôle important dans la régulation de l'excrétion sodique. En effet, l'absence d'augmentation de ce flot en réponse au sel entraîne une élévation de la PA et serait impliquée dans les formes d'hypertension sensibles au sel (Gross *et al.*, 1998). Toutefois, les mécanismes par lesquels cette élévation du flot sanguin augmente l'excrétion urinaire de Na^+ sont peu connus. Il serait donc intéressant d'évaluer la réabsorption tubulaire afin de vérifier si elle est réduite ou non en réponse au supplément de 0.9% puisque les données présentées ne permettent pas de tirer de conclusions définitives.

L'inhibition de l'activité du SRAA suivant l'ingestion de sel est bien documentée dans la littérature (Sagnella *et al.*, 1990; Wolf & Kurtz, 1997; Cholewa & Mattson, 2001). Les résultats obtenus lors de cette étude confirment donc les nombreux travaux produits sur le sujet. Par ailleurs, la concentration plasmatique d'Ang II fournirait un meilleur indice que la PRA quant à l'activité du SRAA. Il serait également intéressant de mesurer l'ANP, une hormone permettant l'excrétion de Na^+ et d'eau, afin de déterminer son implication dans la régulation des ajustements de l'organisme en réponse à la consommation d'un supplément sodique.

Seules les femelles EFD recevant le supplément sodique éprouvent de la difficulté à maintenir leur organisme dans un état d'homéostasie. En effet, certaines interactions entre l'environnement fœtal défavorable et le supplément de 0.9% NaCl semblent indiquer que les altérations rénales résultant de l'environnement fœtal défavorable réduisent l'adaptation

de la capacité fonctionnelle des reins en réponse au supplément sodique chez ces femelles. Ainsi, le poids relatif des reins est plus faible chez les femelles EFD0.9% et leur concentration plasmatique d'urée est fortement augmentée par rapport aux femelles T0.9%. Ces observations sous-entendent que la fonction glomérulaire en réponse à la consommation de sel n'est pas augmentée. De plus, l'excrétion urinaire de Na^+ et d'eau est diminuée chez les femelles EFD0.9% par rapport à leurs consœurs du groupe témoin. Jumelées au fait que la concentration plasmatique de Na^+ est élevée, ces observations pointent vers une dysfonction des mécanismes de réabsorption d'eau et de Na^+ . Une étude a cependant démontré l'absence d'effet au niveau rénal d'un supplément sodique chez des animaux présentant une hypertension induite par une diète maternelle faible en protéines donnée tout au long de la gestation. Ces expériences n'ont toutefois été effectuées que chez des mâles (Langley-Evans & Jackson, 1996). Puisque la réponse au supplément de 0.9% NaCl présente un dimorphisme sexuel, il serait intéressant d'investiguer la contribution des hormones sexuelles dans ce modèle. De plus, les altérations semblent être restreintes au système rénal, une étude approfondie des diverses fonctions rénales et des systèmes impliqués dans la réabsorption de Na^+ et d'eau pourrait permettre une meilleure compréhension de ces dysfonctions.

En résumé, l'environnement fœtal défavorable entraîne des perturbations à long terme de la fonction rénale et de l'activité du SRAA chez les deux sexes. Toutefois, seules les femelles EFD ne s'adaptent pas à l'augmentation de la consommation de sel puisque la capacité fonctionnelle de leur système rénal semble être réduite. Ces résultats ouvrent entre autres la porte à plusieurs travaux sur le dimorphisme sexuel de la réponse à un changement nutritionnel chez les animaux EFD. De plus, ils mettent en lumière l'importance de certains facteurs environnementaux tels que la nutrition et le régime alimentaire dans l'accentuation des effets à long terme d'un environnement fœtal défavorable.

Ainsi, selon la nature et la durée des modifications de l'environnement au cours de la période post-natale, la plasticité de l'organisme au cours du développement permet ou non une adaptation des différents systèmes biologiques. Un environnement adéquat avant le sevrage semble atténuer certaines des conséquences à long terme provoquées par un environnement fœtal défavorable telles que la fonction rénale et l'activité du SRAA. Un changement de l'environnement nutritionnel comme une augmentation de l'ingestion de sel

paraît quant à lui détériorer davantage la fonction rénale, du moins chez les femelles EFD. Ces observations sont certes encourageantes puisqu'elles permettent d'envisager des façons d'intervenir afin d'améliorer le devenir des enfants nés d'un environnement fœtal défavorable.

5. BIBLIOGRAPHIE

1. (1988). Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* **297**, 319-328.
2. Alexander, B. T. (2003). Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension* **41**, 457-462.
3. Angelsen, N. K., Vik, T., Jacobsen, G., & Bakketeig, L. S. (2001). Breast feeding and cognitive development at age 1 and 5 years. *Arch.Dis.Child* **85**, 183-188.
4. Ashton, N. (2000). Perinatal development and adult blood pressure. *Braz.J.Med.Biol.Res.* **33**, 731-740.
5. Ashton, N., Kelly, P., & Ledingham, J. M. (2003). Effect of cross-fostering on blood pressure and renal function in the New Zealand genetically hypertensive rat. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* **30**, 820-826.
6. Azar, S., Kabat, V., & Bingham, C. (1991). Environmental factor(s) during suckling exert long-term effects upon blood pressure and body weight in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *J.Hypertens.* **9**, 309-327.
7. Babiker, F. A., De Windt, L. J., van, E. M., Grohe, C., Meyer, R., & Doevendans, P. A. (2002). Estrogenic hormone action in the heart: regulatory network and function. *Cardiovasc.Res.* **53**, 709-719.
8. Bak, M., Thomsen, K., Christiansen, T., & Flyvbjerg, A. (2000). Renal enlargement precedes renal hyperfiltration in early experimental diabetes in rats. *J.Am.Soc.Nephrol.* **11**, 1287-1292.
9. Ball, S. G. & White, W. B. (2003). Debate: angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers—a gap in evidence-based medicine. *Am.J.Cardiol.* **91**, 15G-21G.
10. Barja-Fidalgo, C., Souza, E. P., Silva, S. V., Rodrigues, A. L., njos-Valotta, E. A., Sannomyia, P., DeFreitas, M. S., & Moura, A. S. (2003). Impairment of inflammatory response in adult rats submitted to maternal undernutrition during early lactation: role of insulin and glucocorticoid. *Inflamm.Res.* **52**, 470-476.
11. Barker, D. J. (1998). In utero programming of chronic disease. *Clin.Sci.(Lond)* **95**, 115-128.
12. Barker, D. J. (2000). In utero programming of cardiovascular disease. *Theriogenology* **53**, 555-574.
13. Barker, D. J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., & Wadsworth, M. E. (1989). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* **298**, 564-567.
14. Baschat, A. A. (2004). Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet.Gynecol.Surv.* **59**, 617-627.
15. Bassan, H., Trejo, L. L., Kariv, N., Bassan, M., Berger, E., Fattal, A., Gozes, I., & Harel, S. (2000). Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr.Nephrol.* **15**, 192-195.
16. Battista, M. C., Oligny, L. L., St-Louis, J., & Brochu, M. (2002). Intrauterine growth restriction in rats is associated with hypertension and renal dysfunction in adulthood. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab* **283**, E124-E131.
17. Bauer, R., Walter, B., Bauer, K., Klupsch, R., Patt, S., & Zwiener, U. (2002). Intrauterine growth restriction reduces nephron number and renal excretory function in newborn piglets. *Acta Physiol Scand.* **176**, 83-90.

18. Beausejour, A., Auger, K., St-Louis, J., & Brochu, M. (2003). High-sodium intake prevents pregnancy-induced decrease of blood pressure in the rat. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* **285**, H375-H383.
19. Beilin, L. J. (1992). Dietary salt and risk factors for cardiovascular disease. *Kidney Int.Suppl* **37**, S90-S96.
20. Benediktsson, R., Lindsay, R. S., Noble, J., Seckl, J. R., & Edwards, C. R. (1993). Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* **341**, 339-341.
21. Bernstein I, G. S. a. R. K. (2002). Intrauterine growth restriction. In *Obstetrics. Normal and problems pregnancies.*, ed. Gabbe SG, N. J. a. S. J., pp. 869-891. Churchill Livingstone Inc., Philadelphia.
22. Bertram, C., Trowern, A. R., Copin, N., Jackson, A. A., & Whorwood, C. B. (2001). The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology* **142**, 2841-2853.
23. Black, M. J., Briscoe, T. A., Constantinou, M., Kett, M. M., & Bertram, J. F. (2004). Is there an association between level of adult blood pressure and nephron number or renal filtration surface area? *Kidney Int.* **65**, 582-588.
24. Bottari, S. P., de, G. M., Steckelings, U. M., & Levens, N. R. (1993). Angiotensin II receptor subtypes: characterization, signalling mechanisms, and possible physiological implications. *Front Neuroendocrinol.* **14**, 123-171.
25. Brenner, B. M. (1985). Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am.J.Physiol* **249**, F324-F337.
26. Brenner, B. M. & Chertow, G. M. (1993). Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.* **2**, 691-695.
27. Brenner, B. M. & Chertow, G. M. (1994). Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am.J.Kidney Dis.* **23**, 171-175.
28. Brenner, B. M., Garcia, D. L., & Anderson, S. (1988). Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am.J.Hypertens.* **1**, 335-347.
29. Buikema, H. (2003). Essential hypertension and left ventricular hypertrophy in cardiovascular disease: beyond overactivity of the renin-angiotensin-aldosterone-sodium system. *J.Hypertens.* **21**, 265-267.
30. Calhoun, D. A., Zhu, S. T., Chen, Y. F., & Oparil, S. (1995). Gender and dietary NaCl in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Hypertension* **26**, 285-289.
31. Carretero, O. A. & Oparil, S. (2000). Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* **101**, 329-335.
32. Catalani, A., Casolini, P., Scaccianoce, S., Patacchioli, F. R., Spinozzi, P., & Angelucci, L. (2000). Maternal corticosterone during lactation permanently affects brain corticosteroid receptors, stress response and behaviour in rat progeny. *Neuroscience* **100**, 319-325.
33. Celsi, G., Kistner, A., Aizman, R., Eklof, A. C., Ceccatelli, S., de, S. A., & Jacobson, S. H. (1998). Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. *Pediatr.Res.* **44**, 317-322.

34. Champagne, F. A., Francis, D. D., Mar, A., & Meaney, M. J. (2003). Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiol Behav.* **79**, 359-371.
35. Cholewa, B. C. & Mattson, D. L. (2001). Role of the renin-angiotensin system during alterations of sodium intake in conscious mice. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* **281**, R987-R993.
36. Cianfarani, S., Geremia, C., Scott, C. D., & Germani, D. (2002). Growth, IGF system, and cortisol in children with intrauterine growth retardation: is catch-up growth affected by reprogramming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Pediatr.Res.* **51**, 94-99.
37. Cierpial, M. A. & McCarty, R. (1987). Hypertension in SHR rats: contribution of maternal environment. *Am.J.Physiol* **253**, H980-H984.
38. Cierpial, M. A. & McCarty, R. (1991). Adult blood pressure reduction in spontaneously hypertensive rats reared by normotensive Sprague-Dawley mothers. *Behav.Neural Biol.* **56**, 262-270.
39. Cierpial, M. A., Shasby, D. E., & McCarty, R. (1987). Patterns of maternal behavior in the spontaneously hypertensive rat. *Physiol Behav.* **39**, 633-637.
40. Contreras, R. J. (1989). Differences in perinatal NaCl exposure alters blood pressure levels of adult rats. *Am.J.Physiol* **256**, R70-R77.
41. Contreras, R. J., Wong, D. L., Henderson, R., Curtis, K. S., & Smith, J. C. (2000). High dietary NaCl early in development enhances mean arterial pressure of adult rats. *Physiol Behav.* **71**, 173-181.
42. Crowe, C., Dandekar, P., Fox, M., Dhingra, K., Bennet, L., & Hanson, M. A. (1995). The effects of anaemia on heart, placenta and body weight, and blood pressure in fetal and neonatal rats. *J.Physiol* **488 (Pt 2)**, 515-519.
43. da Silva, F. T., da Fonte, R. C., & Sampaio, F. J. (2004). Puberty onset in the female offspring of rats submitted to protein or energy restricted diet during lactation. *J.Nutr.Biochem.* **15**, 123-127.
44. Dahl, L. K., Knudsen, K. D., Ohanian, E. V., Muirhead, M., & Tuthill, R. (1975). Role of the gonads in hypertension-prone rats. *J.Exp.Med.* **142**, 748-759.
45. Danser, A. H. (2003). Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions. *Int.J.Biochem.Cell Biol.* **35**, 759-768.
46. Davies, M. J. & Norman, R. J. (2002). Programming and reproductive functioning. *Trends Endocrinol.Metab* **13**, 386-392.
47. De Wardener, H. E. & MacGregor, G. A. (2002a). Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension. *J.Hum.Hypertens.* **16**, 213-223.
48. De Wardener, H. E. & MacGregor, G. A. (2002b). Sodium and blood pressure. *Curr.Opin.Cardiol.* **17**, 360-367.
49. Denton, D., Weisinger, R., Mundy, N. I., Wickings, E. J., Dixon, A., Moisson, P., Pingard, A. M., Shade, R., Carey, D., & Ardaillou, R. (1995). The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat.Med.* **1**, 1009-1016.
50. Di, N. R. (1987). Blood pressure and salt appetite of cross-suckled spontaneously hypertensive and normotensive rats. *J.Hypertens.* **5**, 413-416.
51. Diamond, J. (1991). Pearl Harbor and the Emperor's physiologists. *Nat.Hist* **2-7**.

52. Dinh, D. T., Frauman, A. G., Johnston, C. I., & Fabiani, M. E. (2001). Angiotensin receptors: distribution, signalling and function. *Clin.Sci.(Lond)* **100**, 481-492.
53. Dodic, M., May, C. N., Wintour, E. M., & Coghlan, J. P. (1998). An early prenatal exposure to excess glucocorticoid leads to hypertensive offspring in sheep. *Clin.Sci.(Lond)* **94**, 149-155.
54. Dodic, M., Moritz, K., Koukoulas, I., & Wintour, E. M. (2002). Programmed hypertension: kidney, brain or both? *Trends Endocrinol.Metab* **13**, 403-408.
55. Doggrell, S. A. & Brown, L. (1998). Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc.Res.* **39**, 89-105.
56. Drouin Denis & Milot Alain (2002). *Guide thérapeutique de la Société québécoise d'hypertension artérielle*, 2e édition ed. Imprimeries Canada Inc., Québec.
57. Elliott, P. (1989). The INTERSALT study: an addition to the evidence on salt and blood pressure, and some implications. *J.Hum.Hypertens.* **3**, 289-298.
58. Elliott, P., Stamler, J., Nichols, R., Dyer, A. R., Stamler, R., Kesteloot, H., & Marmot, M. (1996). Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* **312**, 1249-1253.
59. Fassi, A., Sangalli, F., Maffi, R., Colombi, F., Mohamed, E. I., Brenner, B. M., Remuzzi, G., & Remuzzi, A. (1998). Progressive glomerular injury in the MWF rat is predicted by inborn nephron deficit. *J.Am.Soc.Nephrol.* **9**, 1399-1406.
60. Feig, D. I., Nakagawa, T., Karumanchi, S. A., Oliver, W. J., Kang, D. H., Finch, J., & Johnson, R. J. (2004). Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* **66**, 281-287.
61. Fields, N. G., Yuan, B. X., & Leenen, F. H. (1991). Sodium-induced cardiac hypertrophy. Cardiac sympathetic activity versus volume load. *Circ.Res.* **68**, 745-755.
62. Gagnon, R. (2003). Placental insufficiency and its consequences. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* **110 Suppl 1**, S99-107.
63. Genest, J. (2001). Progress in hypertension research: 1900-2000. *Hypertension* **38**, E13-E18.
64. Gillies, L. K., Lu, M., Wang, H., & Lee, R. M. (1997). AT1 receptor antagonist treatment caused persistent arterial functional changes in young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* **30**, 1471-1478.
65. Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S. L., Camargo, C. A., Jr., Berkey, C. S., Frazier, A. L., Rockett, H. R., Field, A. E., & Colditz, G. A. (2001). Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* **285**, 2461-2467.
66. Gouldsbrough, I. & Ashton, N. (1998a). Effect of cross-fostering on neonatal sodium balance and adult blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* **25**, 1024-1031.
67. Gouldsbrough, I. & Ashton, N. (1998b). Milking procedure alters the electrolyte composition of spontaneously hypertensive and normotensive rat milk. *Physiol Behav.* **63**, 883-887.
68. Gouldsbrough, I. & Ashton, N. (2001). Maternal environment alters renal response to angiotensin II in the spontaneously hypertensive rat. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* **28**, 504-509.

69. Gouldsbrough, I., Black, V., Johnson, I. T., & Ashton, N. (1998). Maternal nursing behaviour and the delivery of milk to the neonatal spontaneously hypertensive rat. *Acta Physiol Scand*, **162**, 107-114.
70. Gouldsbrough, I., Lindop, G. B., & Ashton, N. (2003). Renal renin-angiotensin system activity in naturally reared and cross-fostered spontaneously hypertensive rats. *Am.J.Hypertens*, **16**, 864-869.
71. Grisk, O., Heukauf, M., Steinbach, A., Gruska, S., & Rettig, R. (2004). Analysis of arterial pressure regulating systems in renal post-transplantation hypertension. *J.Hypertens*, **22**, 199-207.
72. Grisk, O., Kloting, I., Exner, J., Spiess, S., Schmidt, R., Junghans, D., Lorenz, G., & Rettig, R. (2002). Long-term arterial pressure in spontaneously hypertensive rats is set by the kidney. *J.Hypertens*, **20**, 131-138.
73. Gross, V., Kurth, T. M., Skelton, M. M., Mattson, D. L., & Cowley, A. W., Jr. (1998). Effects of daily sodium intake and ANG II on cortical and medullary renal blood flow in conscious rats. *Am.J.Physiol* **274**, R1317-R1323.
74. Gutkowska, J., Boucher, R., & Genest, J. (1977). [Radioimmunologic determination of plasma renin activity]
2. *Union Med.Can.* **106**, 446-450.
75. Hall, C. E., Ayachi, S., & Hall, O. (1975). Genetic influence on saline consumption and salt hypertension as exhibited by the response of various rat strains and sub-strains. *Tex.Rep.Biol.Med.* **33**, 509-517.
76. Hall, J. E. (2003). The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* **41**, 625-633.
77. Hallback, M. (1975). Consequence of social isolation on blood pressure, cardiovascular reactivity and design in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand*, **93**, 455-465.
78. Harrap, S. B., Cumming, A. D., Davies, D. L., Foy, C. J., Fraser, R., Kamitani, A., Connor, J. M., Lever, A. F., & Watt, G. C. (2000). Glomerular hyperfiltration, high renin, and low- extracellular volume in high blood pressure. *Hypertension* **35**, 952-957.
79. Harrap, S. B., Nicolaci, J. A., & Doyle, A. E. (1986). Persistent effects on blood pressure and renal haemodynamics following chronic angiotensin converting enzyme inhibition with perindopril. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* **13**, 753-765.
80. Harrap, S. B., Van der Merwe, W. M., Griffin, S. A., Macpherson, F., & Lever, A. F. (1990). Brief angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in young spontaneously hypertensive rats reduces blood pressure long-term. *Hypertension* **16**, 603-614.
81. Hayashi, T. T. & Dorko, M. E. (1988). A rat model for the study of intrauterine growth retardation. *Am.J.Obstet.Gynecol.* **158**, 1203-1207.
82. Hellmann, H., Davis, J. M., & Thurau, K. (1998). Glomerulus number and blood pressure in the Prague hypertensive rat. *Kidney Int.Suppl* **67**, S211-S212.
83. Hinchliffe, S. A., Lynch, M. R., Sargent, P. H., Howard, C. V., & van, V. D. (1992). The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* **99**, 296-301.
84. Holt, R. I. (2002). Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol.Metab* **13**, 392-397.

85. Houdijk, M. E., Engelbregt, M. T., Popp-Snijders, C., & Delemarre van der Waal HA (2003). Long-term effects of early postnatal food restriction on growth hormone secretion in rats. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.* **27**, 260-267.
86. Hughson, M., Farris, A. B., III, Douglas-Denton, R., Hoy, W. E., & Bertram, J. F. (2003). Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* **63**, 2113-2122.
87. Huxley, R., Neil, A., & Collins, R. (2002). Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* **360**, 659-665.
88. Huxley, R. R., Shiell, A. W., & Law, C. M. (2000). The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J.Hypertens.* **18**, 815-831.
89. Jackson, A. A., Dunn, R. L., Marchand, M. C., & Langley-Evans, S. C. (2002). Increased systolic blood pressure in rats induced by a maternal low-protein diet is reversed by dietary supplementation with glycine. *Clin.Sci.(Lond)* **103**, 633-639.
90. Jensen, A., Garnier, Y., & Berger, R. (1999). Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* **84**, 155-172.
91. Jones, S. E., Nyengaard, J. R., Flyvbjerg, A., Bilous, R. W., & Marshall, S. M. (2001). Birth weight has no influence on glomerular number and volume. *Pediatr.Nephrol.* **16**, 340-345.
92. Kanaka-Gantenbein, C., Mastorakos, G., & Chrousos, G. P. (2003). Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* **997**, 150-157.
93. Keller, G., Zimmer, G., Mall, G., Ritz, E., & Amann, K. (2003). Nephron number in patients with primary hypertension. *N.Engl.J.Med.* **348**, 101-108.
94. Kihara, M., Utagawa, N., Mano, M., Nara, Y., Horie, R., & Yamori, Y. (1985). Biochemical aspects of salt-induced, pressure-independent left ventricular hypertrophy in rats. *Heart Vessels* **1**, 212-215.
95. Kingdom, J. C., Hayes, M., McQueen, J., Howatson, A. G., & Lindop, G. B. (1999). Intrauterine growth restriction is associated with persistent juxtamedullary expression of renin in the fetal kidney. *Kidney Int.* **55**, 424-429.
96. Kingdom, J. C., McQueen, J., Connell, J. M., & Whittle, M. J. (1993). Fetal angiotensin II levels and vascular (type I) angiotensin receptors in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* **100**, 476-482.
97. Konje, J. C., Bell, S. C., Morton, J. J., de, C. R., & Taylor, D. J. (1996). Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin.Sci.(Lond)* **91**, 169-175.
98. Kull, I., Wickman, M., Lilja, G., Nordvall, S. L., & Pershagen, G. (2002). Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch.Dis.Child* **87**, 478-481.
99. Lamireau, D., Nuyt, A. M., Hou, X., Bernier, S., Beauchamp, M., Gobeil, F., Jr., Lahaie, I., Varma, D. R., & Chemtob, S. (2002). Altered vascular function in fetal programming of hypertension. *Stroke* **33**, 2992-2998.
100. Langheinrich, M., Lee, M. A., Bohm, M., Pinto, Y. M., Ganten, D., & Paul, M. (1996). The hypertensive Ren-2 transgenic rat TGR (mREN2)27 in hypertension research. Characteristics and functional aspects. *Am.J.Hypertens.* **9**, 506-512.

101. Langley, S. C. & Jackson, A. A. (1994). Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin.Sci.(Lond)* **86**, 217-222.
102. Langley-Evans, S. C. & Jackson, A. A. (1995). Captopril normalises systolic blood pressure in rats with hypertension induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Comp Biochem.Physiol A Physiol* **110**, 223-228.
103. Langley-Evans, S. C. & Jackson, A. A. (1996). Rats with hypertension induced by in utero exposure to maternal low-protein diets fail to increase blood pressure in response to a high salt intake. *Ann.Nutr.Metab* **40**, 1-9.
104. Langley-Evans, S. C., Sherman, R. C., Welham, S. J., Nwagwu, M. O., Gardner, D. S., & Jackson, A. A. (1999a). Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system. *Biochem.Soc.Trans.* **27**, 88-93.
105. Langley-Evans, S. C., Welham, S. J., & Jackson, A. A. (1999b). Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci.* **64**, 965-974.
106. Langley-Evans, S. C., Welham, S. J., Sherman, R. C., & Jackson, A. A. (1996). Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin.Sci.(Lond)* **91**, 607-615.
107. Lau, C. (1992). Effects of various stressors on milk release in the rat. *Physiol Behav.* **51**, 1157-1163.
108. Lau, C. & Simpson, C. (2004). Animal models for the study of the effect of prolonged stress on lactation in rats. *Physiol Behav.* **82**, 193-197.
109. Lavoie, J. L. & Sigmund, C. D. (2003). Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system. *Endocrinology* **144**, 2179-2183.
110. Law, C. M. & Shiell, A. W. (1996). Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J.Hypertens.* **14**, 935-941.
111. Levine, S. (2000). Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur.J.Pharmacol.* **405**, 149-160.
112. Levine, S., CHEVALIER, J. A., & KORCHIN, S. J. (1956). The effects of early shock and handling on later avoidance learning. *J.Pers.* **24**, 475-493.
113. Lewis, R. M., Forhead, A. J., Petry, C. J., Ozanne, S. E., & Hales, C. N. (2002). Long-term programming of blood pressure by maternal dietary iron restriction in the rat. *Br.J.Nutr.* **88**, 283-290.
114. Lifton, R. P., Gharavi, A. G., & Geller, D. S. (2001). Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* **104**, 545-556.
115. Lisle, S. J., Lewis, R. M., Petry, C. J., Ozanne, S. E., Hales, C. N., & Forhead, A. J. (2003). Effect of maternal iron restriction during pregnancy on renal morphology in the adult rat offspring. *Br.J.Nutr.* **90**, 33-39.
116. Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., Sharma, S., Pearson, D., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* **277**, 1659-1662.
117. Lucas, S. R., Costa, S., V, Miraglia, S. M., & Zaladek, G. F. (1997). Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. *Pediatr.Nephrol.* **11**, 719-723.

118. Lumbers, E. R. (1999). Angiotensin and aldosterone. *Regul.Pept.* **80**, 91-100.
119. MacGregor, G. A. (1997). Salt--more adverse effects. *Am.J.Hypertens.* **10**, 37S-41S.
120. MacGregor, G. A. (2001). Blood pressure: importance of the kidney and the need to reduce salt intake. *Am.J.Kidney Dis.* **37**, S34-S38.
121. Mackenzie, H. S. & Brenner, B. M. (1995). Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension? *Am.J.Kidney Dis.* **26**, 91-98.
122. Mackenzie, H. S., Lawler, E. V., & Brenner, B. M. (1996). Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension? *Kidney Int.Suppl* **55**, S30-S34.
123. Manalich, R., Reyes, L., Herrera, M., Melendi, C., & Fundora, I. (2000). Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.* **58**, 770-773.
124. Manning, J., Beutler, K., Knepper, M. A., & Vehaskari, V. M. (2002). Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. *Am.J.Physiol Renal Physiol* **283**, F202-F206.
125. Manning, J. & Vehaskari, V. M. (2001). Low birth weight-associated adult hypertension in the rat. *Pediatr.Nephrol.* **16**, 417-422.
126. Manning, J. & Vehaskari, V. M. (2004). Postnatal Modulation of Prenatally Programmed Hypertension by Dietary Na and ACE Inhibition. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.*
127. Marchand, M. C. & Langley-Evans, S. C. (2001). Intrauterine programming of nephron number: the fetal flaw revisited. *J.Nephrol.* **14**, 327-331.
128. Marieb EN (1999a). Équilibre hydrique, électrolytique et acido-basique. In *Anatomie et physiologie humaines*, ed. Addison Wesley Longman, I., pp. 1008-1037. Les éditions du nouveau pédagogique Inc., Saint-Laurent.
129. Marieb EN (1999b). Le système urinaire. In *Anatomie et physiologie humaines*, ed. Addison Wesley Longman, I., pp. 972-1007. Les éditions du nouveau pédagogique Inc., Saint-Laurent.
130. Marieb EN (1999c). Système cardiovasculaire: les vaisseaux sanguins. In *Anatomie et physiologie humaines*, ed. Addison Wesley Longman, I., pp. 692-745. Les éditions du nouveau pédagogique Inc., Saint-Laurent.
131. Martin, R. M., McCarthy, A., Smith, G. D., Davies, D. P., & Ben-Shlomo, Y. (2003). Infant nutrition and blood pressure in early adulthood: the Barry Caerphilly Growth study. *Am.J.Clin.Nutr.* **77**, 1489-1497.
132. Martin, R. M., Ness, A. R., Gunnell, D., Emmett, P., & Davey, S. G. (2004). Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation* **109**, 1259-1266.
133. Martyn, C. N., Lever, A. F., & Morton, J. J. (1996). Plasma concentrations of inactive renin in adult life are related to indicators of foetal growth. *J.Hypertens.* **14**, 881-886.
134. Matthews, S. G. (2002). Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol.Metab* **13**, 373-380.
135. McCarty, R. & Fields-Okotcha, C. (1994). Timing of preweaning maternal effects on development of hypertension in SHR rats. *Physiol Behav.* **55**, 839-844.

136. McCormick, C. P., Rauch, A. L., & Buckalew, V. M., Jr. (1989). Differential effect of dietary salt on renal growth in Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats. *Hypertension* **13**, 122-127.
137. McMullen, S., Gardner, D. S., & Langley-Evans, S. C. (2004). Prenatal programming of angiotensin II type 2 receptor expression in the rat. *Br.J.Nutr.* **91**, 133-140.
138. Merlet-Benichou, C., Gilbert, T., Muffat-Joly, M., Lelievre-Pegorier, M., & Leroy, B. (1994). Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr.Nephrol.* **8**, 175-180.
139. Miller, J. A. & Scholey, J. W. (2004). The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.* **13**, 101-106.
140. Mitchell, E. K., Louey, S., Cock, M. L., Harding, R., & Black, M. J. (2004). Nephron endowment and filtration surface area in the kidney after growth restriction of fetal sheep. *Pediatr.Res.* **55**, 769-773.
141. Moles, A., Rizzi, R., & D'Amato, F. R. (2004). Postnatal stress in mice: does "stressing" the mother have the same effect as "stressing" the pups? *Dev.Psychobiol.* **44**, 230-237.
142. Moritz, K. M., Dodic, M., & Wintour, E. M. (2003). Kidney development and the fetal programming of adult disease. *Bioessays* **25**, 212-220.
143. Moritz, K. M., Johnson, K., Douglas-Denton, R., Wintour, E. M., & Dodic, M. (2002a). Maternal glucocorticoid treatment programs alterations in the renin-angiotensin system of the ovine fetal kidney. *Endocrinology* **143**, 4455-4463.
144. Moritz, K. M. & Wintour, E. M. (1999). Functional development of the meso- and metanephros. *Pediatr.Nephrol.* **13**, 171-178.
145. Moritz, K. M., Wintour, E. M., & Dodic, M. (2002b). Fetal uninephrectomy leads to postnatal hypertension and compromised renal function. *Hypertension* **39**, 1071-1076.
146. Moura, A. S., Franco de Sa, C. C., Lopez da, C. C., Vicente, L. L., Guerreiro, S. M., & Pinto, A. M. (2002). Association between nutrition and gender during lactation influencing glucose homeostasis and blood pressure of the adult offspring. *Biol.Neonate* **82**, 263-270.
147. Murphy, C. A. & McCarty, R. (1989). Maternal environment and development of high blood pressure in Dahl hypertensive rats. *Am.J.Physiol* **257**, H1396-H1401.
148. Navar, L. G., Harrison-Bernard, L. M., Nishiyama, A., & Kobori, H. (2002). Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* **39**, 316-322.
149. Nwagwu, M. O., Cook, A., & Langley-Evans, S. C. (2000). Evidence of progressive deterioration of renal function in rats exposed to a maternal low-protein diet in utero. *Br.J.Nutr.* **83**, 79-85.
150. Nyengaard, J. R. & Bendtsen, T. F. (1992). Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat.Rec.* **232**, 194-201.
151. Ortiz, L. A., Quan, A., Weinberg, A., & Baum, M. (2001). Effect of prenatal dexamethasone on rat renal development. *Kidney Int.* **59**, 1663-1669.
152. Ortiz, L. A., Quan, A., Zarzar, F., Weinberg, A., & Baum, M. (2003). Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. *Hypertension* **41**, 328-334.
153. Owen, C. G., Whincup, P. H., Gilg, J. A., & Cook, D. G. (2003). Effect of breast feeding in infancy on blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **327**, 1189-1195.

154. Owen, C. G., Whincup, P. H., Odoki, K., Gilg, J. A., & Cook, D. G. (2002). Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics* **110**, 597-608.
155. Ozanne, S. E. & Hales, C. N. (2002). Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol.Metab* **13**, 368-373.
156. Passos, M. C., da Fonte, R. C., Dutra, S. C., Mouco, T., & de Moura, E. G. (2002). Long-term effects of malnutrition during lactation on the thyroid function of offspring. *Horm.Metab Res.* **34**, 40-43.
157. Peers, A., Campbell, D. J., Wintour, E. M., & Dodic, M. (2001). The peripheral renin-angiotensin system is not involved in the hypertension of sheep exposed to prenatal dexamethasone. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* **28**, 306-311.
158. Peleg, D., Kennedy, C. M., & Hunter, S. K. (1998). Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am.Fam.Physician* **58**, 453-457.
159. Perazella, M. A. & Setaro, J. F. (2003). Renin-angiotensin-aldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders. *J.Nucl.Cardiol.* **10**, 184-196.
160. Persson, E. & Jansson, T. (1992). Low birth weight is associated with elevated adult blood pressure in the chronically catheterized guinea-pig. *Acta Physiol Scand.* **145**, 195-196.
161. Persson, P. B. (2003). Renin: origin, secretion and synthesis. *J.Physiol* **552**, 667-671.
162. Pham, T. D., MacLennan, N. K., Chiu, C. T., Laksana, G. S., Hsu, J. L., & Lane, R. H. (2003). Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* **285**, R962-R970.
163. Pine, A. P., Jessop, N. S., & Oldham, J. D. (1994). Maternal protein reserves and their influence on lactational performance in rats. 3. The effects of dietary protein restriction and stage of lactation on milk composition. *Br.J.Nutr.* **72**, 815-830.
164. Ravelli, A. C., Van Der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., & Bleker, O. P. (2000). Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch.Dis.Cchild* **82**, 248-252.
165. Reckelhoff, J. F. (2001). Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* **37**, 1199-1208.
166. Reckelhoff, J. F., Zhang, H., & Srivastava, K. (2000). Gender differences in development of hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension* **35**, 480-483.
167. Regina, S., Lucas, R., Miraglia, S. M., Zaladek, G. F., & Machado, C. T. (2001). Intrauterine food restriction as a determinant of nephrosclerosis. *Am.J.Kidney Dis.* **37**, 467-476.
168. Reinisch, J. M., Simon, N. G., Karow, W. G., & Gandelman, R. (1978). Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* **202**, 436-438.
169. Resnik, R. (2002). Intrauterine growth restriction. *Obstet.Gynecol.* **99**, 490-496.
170. Rettig, R., Bandelow, N., Patschan, O., Kuttler, B., Frey, B., & Uber, A. (1996). The importance of the kidney in primary hypertension: insights from cross-transplantation. *J.Hum.Hypertens.* **10**, 641-644.
171. Rose, J. L. & McCarty, R. (1994). Maternal influences on milk intake in SHR and WKY pups. *Physiol Behav.* **56**, 901-906.

172. Rosso, P., Donoso, E., Braun, S., Espinoza, R., Fernandez, C., & Salas, S. P. (1993). Maternal hemodynamic adjustments in idiopathic fetal growth retardation. *Gynecol.Obstet.Invest* **35**, 162-165.
173. Rothermund, L. & Paul, M. (1998). Hypertension and the renin-angiotensin system--evidence from genetic and transgenic studies. *Basic Res.Cardiol.* **93 Suppl 2**, 1-6.
174. Roy-Clavel, E., Picard, S., St-Louis, J., & Brochu, M. (1999). Induction of intrauterine growth restriction with a low-sodium diet fed to pregnant rats. *Am.J.Obstet.Gynecol.* **180**, 608-613.
175. Sagnella, G. A., Markandu, N. D., Buckley, M. G., Miller, M. A., Singer, D. R., & MacGregor, G. A. (1990). Plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone, and plasma renin activity responses to gradual changes in dietary sodium intake. *Am.J.Hypertens.* **3**, 863-865.
176. Sahajpal, V. & Ashton, N. (2003). Renal function and angiotensin AT1 receptor expression in young rats following intrauterine exposure to a maternal low-protein diet. *Clin.Sci.(Lond)* **104**, 607-614.
177. Salas, S. P., Rosso, P., Espinoza, R., Robert, J. A., Valdes, G., & Donoso, E. (1993). Maternal plasma volume expansion and hormonal changes in women with idiopathic fetal growth retardation. *Obstet.Gynecol.* **81**, 1029-1033.
178. Sampaio de, F. M., Garcia De Souza, E. P., Vargas da, S. S., da Rocha, K. A., da S., V, Sanchez, M. A., & Barja-Fidalgo, C. (2003). Up-regulation of phosphatidylinositol 3-kinase and glucose transporter 4 in muscle of rats subjected to maternal undernutrition. *Biochim.Biophys.Acta* **1639**, 8-16.
179. Sanchez, R., Nolly, H., Giannone, C., Baglivo, H. P., & Ramirez, A. J. (2003). Reduced activity of the kallikrein-kinin system predominates over renin-angiotensin system overactivity in all conditions of sodium balance in essential hypertensives and family-related hypertension. *J.Hypertens.* **21**, 411-417.
180. Sanders, B. J. & Gray, M. J. (1997). Early environmental influences can attenuate the blood pressure response to acute stress in borderline hypertensive rats. *Physiol Behav.* **61**, 749-754.
181. Sherman, R. C. & Langley-Evans, S. C. (1998). Early administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril, prevents the development of hypertension programmed by intrauterine exposure to a maternal low-protein diet in the rat. *Clin.Sci.(Lond)* **94**, 373-381.
182. Sherman, R. C. & Langley-Evans, S. C. (2000). Antihypertensive treatment in early postnatal life modulates prenatal dietary influences upon blood pressure in the rat. *Clin.Sci.(Lond)* **98**, 269-275.
183. Silver, L. E., Decamps, P. J., Korst, L. M., Platt, L. D., & Castro, L. C. (2003). Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am.J.Obstet.Gynecol.* **188**, 1320-1325.
184. Simon, G. (2004). Pathogenesis of structural vascular changes in hypertension. *J.Hypertens.* **22**, 3-10.
185. Singh, G. R. & Hoy, W. E. (2004). Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community. *Am.J.Kidney Dis.* **43**, 254-259.
186. Singhal, A. & Lucas, A. (2004). Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* **363**, 1642-1645.
187. Skov, K., Nyengaard, J. R., Korsgaard, N., & Mulvany, M. J. (1994). Number and size of renal glomeruli in spontaneously hypertensive rats. *J.Hypertens.* **12**, 1373-1376.
188. Strazzullo, P., Galletti, F., & Barba, G. (2003). Altered renal handling of sodium in human hypertension: short review of the evidence. *Hypertension* **41**, 1000-1005.

189. Tang, M., Gandelman, R., & Falk, J. L. (1982). Amelioration of genetic (SHR) hypertension: a consequence of early handling. *Physiol Behav.* **28**, 1089-1091.
190. Tortora GJ, G. S. (2001a). L'équilibre hydrique, électrolytique et acidobasique. In *Principes d'anatomie et de physiologie*, ed. John Wiley & Sons, I., pp. 1016-1035. Les éditions du nouveau pédagogique Inc, Saint-Laurent.
191. Tortora GJ, G. S. (2001b). Le système urinaire. In *Principes d'anatomie et de physiologie*, ed. John Wiley & Sons, I., pp. 971-1015. Les éditions du nouveau pédagogique Inc., Saint-Laurent.
192. Tortora GJ, G. S. (2001c). Système cardiovasculaire: les vaisseaux sanguins et l'hémodynamique. In *Principes d'anatomie et de physiologie*, ed. John Wiley & Sons, I., pp. 709-779. Les éditions du nouveau pédagogique Inc., Saint-Laurent.
193. Vandenbosche, R. C. & Kirchner, J. T. (1998). Intrauterine growth retardation. *Am.Fam.Physician* **58**, 1384.
194. Vehaskari, V. M., Aviles, D. H., & Manning, J. (2001). Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int.* **59**, 238-245.
195. Vehaskari, V. M., Stewart, T., Lafont, D., Soyez, C., Seth, D., & Manning, J. (2004). Kidney angiotensin and angiotensin receptor expression in prenatally programmed hypertension. *Am.J.Physiol Renal Physiol* **287**, F262-F267.
196. Weinberger, M. H. (1996). Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* **27**, 481-490.
197. Welham, S. J., Wade, A., & Woolf, A. S. (2002). Protein restriction in pregnancy is associated with increased apoptosis of mesenchymal cells at the start of rat metanephrogenesis. *Kidney Int.* **61**, 1231-1242.
198. Wigglesworth, J. S. (1974). Fetal growth retardation. Animal model: uterine vessel ligation in the pregnant rat. *Am.J.Pathol.* **77**, 347-350.
199. Winick, M. & Noble, A. (1966). Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J Nutr.* **89**, 300-306.
200. Wolf, K. & Kurtz, A. (1997). Influence of salt intake on atrial natriuretic peptide gene expression in rats. *Pflugers Arch.* **433**, 809-816.
201. Woodall, S. M., Breier, B. H., Johnston, B. M., & Gluckman, P. D. (1996). A model of intrauterine growth retardation caused by chronic maternal undernutrition in the rat: effects on the somatotrophic axis and postnatal growth. *J.Endocrinol.* **150**, 231-242.
202. Woods, L. L. (1999). Neonatal uninephrectomy causes hypertension in adult rats. *Am.J.Physiol* **276**, R974-R978.
203. Woods, L. L. (2000). Fetal origins of adult hypertension: a renal mechanism? *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.* **9**, 419-425.
204. Woods, L. L., Ingelfinger, J. R., Nyengaard, J. R., & Rasch, R. (2001). Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr.Res.* **49**, 460-467.
205. Woods, L. L. & Rasch, R. (1998). Perinatal ANG II programs adult blood pressure, glomerular number, and renal function in rats. *Am.J.Physiol* **275**, R1593-R1599.

206. Woods, L. L., Weeks, D. A., & Rasch, R. (2004). Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int.* **65**, 1339-1348.
207. Young, J. B. (2002). Programming of sympathoadrenal function. *Trends Endocrinol.Metab* **13**, 381-385.
208. Zhang, D. Y., Lumbers, E. R., Simonetta, G., Wu, J. J., Owens, J. A., Robinson, J. S., & McMillen, I. C. (2000). Effects of placental insufficiency on the ovine fetal renin-angiotensin system. *Exp.Physiol* **85**, 79-84.

6. REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier ma famille pour les encouragements et les précieux conseils fournis tout au long de mon cheminement.

Un merci particulier à Bruno pour la patience dont il a fait preuve à mon égard, pour les multiples et judicieuses recommandations données lors des moments plus difficiles ainsi que pour toute l'attention et l'écoute accordées à mes nombreux questionnements.

Je dédie un sincère remerciement à Michèle, ma directrice de recherche et ma source d'inspiration, pour m'avoir transmis la passion de la recherche, le goût du savoir et surtout, la volonté de voir les choses de façon positive en regardant toujours en avant.

Je remercie également mes collègues et compagnons de travail, Marie-Claude, Annie, Mélanie, Pierre-André, Benoît et Cindy, pour tous les petits moments de bonheur vécus au cours de ces deux dernières années.