

## Osmolalité et sécrétion de vasopressine au cours de la gestation chez *Meriones crassus*

K Baddouri, A Quayou

Université Mohammed V, faculté des sciences, laboratoire de physiologie animale,  
Unité d'endocrinologie comparée, Rabat, Maroc

(Reçu le 2 avril 1990; accepté le 14 mai 1991)

**Résumé** — Les paramètres endocriniens et rénaux ont été mesurés chez une espèce de rongeur désertique, *Meriones crassus*. La femelle vierge présente une osmolalité urinaire et plasmatique de  $2\ 018 \pm 136$  et  $325 \pm 3$  mosm/kg ( $m \pm esm$ ), un taux circulant de vasopressine de  $162 \pm 22$  pg/ml et une activité rénine plasmatique de  $14,3 \pm 0,9$  ng/ml par h. Durant la gestation, le système rénine-angiotensine s'active, mais la concentration plasmatique de l'arginine vasopressine reste similaire à ce qu'elle est chez les animaux non gravides, malgré une diminution de la pression osmotique du plasma sanguin. Durant cette période, la régulation de l'équilibre hydrominéral est modifiée. Ces résultats suggèrent qu'il y a, chez ce rongeur désertique, à la fois un abaissement du seuil osmotique de l'AVP et probablement aussi de celui de la soif pendant la gestation.

rongeur désertique / équilibre hydrominéral / rein / AVP / gestation

**Summary** — Osmolality and vasopressin secretion in pregnant *Meriones crassus*. Endocrine and renal parameters were measured in a desert rodent, *Meriones crassus*. In virgin females, the urine and plasma osmolality was  $2\ 018 \pm 136$  and  $325 \pm 3$  mosm/kg ( $m \pm SEM$ ), the level of circulating vasopressin,  $162 \pm 22$  pg/ml and the plasma renin activity  $14.3 \pm 0.9$  ng/ml per h. During pregnancy, the renin-angiotensin system was activated, and the plasma vasopressin values remained similar to those of virgin animals in spite of a lower blood plasma osmotic pressure. During this period, the regulation of the hydromineral balance was modified. These data suggest a lowering of the osmotic thresholds for vasopressin and possibly also for thirst during pregnancy in this desert rodent.

desert rodent / hydromineral balance / kidney / AVP / pregnancy

### INTRODUCTION

Au cours de la gestation, l'équilibre hydrique est marqué par une expansion du volume plasmatique reliée à une rétention sodique (Lindheimer et Katz, 1970) et par une réduction de l'osmolalité plasmatique, alors que cette dernière varie peu au

cours du cycle œstral (Atherton *et al*, 1982; Barron *et al*, 1984; Davison *et al*, 1984). La baisse de l'osmolalité plasmatique devrait supprimer la sécrétion de l'arginine vasopressine (AVP) et entraîner une polyurie hypotonique, ce qui n'est pas le cas au cours de la gestation, suggérant qu'un nouvel équilibre hydrique s'est éta-

bli. L'implication éventuelle de la vasopressine dans ces changements homéostatiques a été recherchée chez *Meriones crassus*, espèce de rongeur du désert chez laquelle la vasopressine est aisément quantifiable au cours de sa modulation, comme c'est le cas pour d'autres rongeurs désertiques (Baddouri *et al*, 1981, 1984).

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### **Préparation des animaux et mesure de la filtration glomérulaire (FGR)**

L'expérimentation est menée sur des *Meriones crassus* vierges (5–8 femelles par lot). Dans une première étape, les animaux sont adaptés durant 15 j à un régime alimentaire composé de graines d'orge et de tournesol; l'apport d'eau est donné sous forme de salade et de carottes. La filtration glomérulaire est mesurée sur les animaux éveillés par la clairance à la créatinine sur du sang prélevé au niveau du sinus infraorbital et sur les urines de 24 h. Dans une seconde étape, les mêmes animaux sont étudiés pendant la dernière semaine de gestation (19<sup>e</sup> j). Les animaux gravides ont reçu le même régime alimentaire que les contrôles.

### **Activité rénine plasmatique (ARP), concentration de rénine plasmatique (CRP) et natrémie**

Les échantillons plasmatiques sont recueillis à froid sur EDTA lors du sacrifice des animaux, et congelés jusqu'au moment de leur utilisation. L'activité rénine plasmatique (ARP) et la concentration de rénine dans le plasma sanguin (CRP) sont mesurées par un dosage enzymatique indirect (Menard et Catt, 1972). La mesure de l'ARP est basée sur celle de l'angiotensine I formée pendant l'incubation du plasma lui-même (2 h à 37 °C) au cours de laquelle l'angiotensinogène qu'il contient est en partie hydrolysé en angiotensine I par la rénine plasmatique. La concentration de rénine plasmatique (CRP)

est mesurée par la quantité d'angiotensine I libérée lors de l'incubation d'un autre échantillon de plasma avec un excès d'angiotensinogène. Cet excès de substrat est fourni par l'addition de plasma de rat bilobectomisé depuis 24 h.

### **Vasopressine plasmatique et neurohypophysaire**

L'AVP neurohypophysaire a été extraite et dosée selon la technique d'Amatruda *et al* (1963) et celle du plasma par la méthode de Thibonnier *et al* (1980) modifiée (Baddouri *et al*, 1981).

La natrémie a été dosée par photométrie de flamme et les osmolalités plasmatiques et urinaires par cryométrie (osmomètre Knauer).

## RÉSULTATS

### **Activité rénine plasmatique (ARP), concentration de rénine (CPR) et filtration glomérulaire (FGR)**

Durant la période œstrale, l'ARP et la concentration de sodium plasmatique sont étroitement corrélées ( $r = 0,99$ ;  $P < 0,01$ ), mais ce n'est plus le cas en fin de gestation. L'activité rénine plasmatique de *Meriones crassus* non gravide est significativement inférieure (–24%) à celle observée chez les animaux en fin de gestation ( $18,9 \pm 0,4$  ng/ml;  $P < 0,005$ ). La concentration de rénine dans le plasma (CPR) s'élève aussi pendant la gestation (+245%;  $P < 0,005$ ) (tableau I). Il en est de même pour la filtration glomérulaire (FGR : +62%;  $P < 0,005$ ) (tableau I).

### **Pression osmotique plasmatique et urinaire**

La pression osmotique plasmatique de *Meriones crassus* au cours de la dernière se-

**Tableau I.** Natrémie, activité rénine plasmatique (ARP), concentration de rénine plasmatique (CRP) et filtration glomérulaire (FGR) chez une espèce de rongeur désertique, *Meriones crassus* non gravide (contrôle) et gravide.

	Natrémie meq.l <sup>-1</sup>	ARP ng.ml <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	CRP ng.ml <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	FGR ml.min <sup>-1</sup>
Contrôles	166 ± 5	14,3 ± 0,9	35 ± 14	0,84 ± 0,07
Gravides	147 ± 2 **	18,9 ± 0,4 **	121 ± 21 **	1,38 ± 0,17 **

Moyennes ± ESM; 5 animaux par lot; \*\*  $P < 0,005$  entre femelles contrôles et gestantes.

maine de gestation baisse d'environ 20 mosm/kg ( $P < 0,005$ ), alors que l'osmolalité urinaire et le volume urinaire ne varient pas significativement (tableau II).

### **Vasopressine plasmatique et neurohypophysaire**

La concentration plasmatique de vasopressine est élevée chez *Meriones crassus* (162 ± 22 pg/ml). Elle n'est pas modifiée

durant la gestation, pas plus que le stock de cette hormone dans la neurohypophyse (tableau II).

La vasopressinémie et le stock d'AVP neurohypophysaire sont étroitement corrélés aussi bien chez les *Meriones* gravides que non gravides ( $r = 0,96$ ;  $P < 0,01$ ). L'osmolalité plasmatique et la vasopressinémie sont significativement corrélées chez les animaux contrôles ( $r = 0,95$ ;  $0,01 < P < 0,02$ ), mais elles ne le sont plus chez les animaux à terme ( $r = 0,70$ ).

**Tableau II.** Volume urinaire, osmolalité urinaire (Uosm), plasmatique (Posm) et concentration de vasopressine chez *Meriones crassus* non gravide (contrôle) et gravide.

	Volume urinaire ml.24 h <sup>-1</sup>	Uosm mosm.kg <sup>-1</sup>	Posm mosm.kg <sup>-1</sup>	Vasopressine plasmatique pg.ml <sup>-1</sup>	Vasopressine neurohypophysaire mg/lobe nerveux
Contrôles	2,55 ± 0,39 (n = 5)	2 018 ± 136 (n = 5)	325 ± 3 (n = 5)	162 ± 22 (n = 5)	1,47 ± 0,10 (n = 5)
Gravides	3,24 ± 0,42 (n = 6)	1 749 ± 273 (n = 7)	306 ± 4 (n = 5)	192 ± 19 (n = 5)	1,41 ± 0,14 (n = 5)
	NS	NS	**	NS	NS

Moyennes ± ESM; \*\* :  $P < 0,005$  entre femelles contrôles et gestantes.

## DISCUSSION

Les résultats montrent que le système rénine-angiotensine est activé pendant la gestation de *Meriones crassus*. Cela suppose que l'angiotensine II, connue pour son action vasoconstrictrice et dipsogénique (Weir *et al*, 1975), est aussi augmentée. L'élévation de la FGR pendant la gestation, alors que la production d'angiotensine II est stimulée, peut résulter de la production accrue par l'endothélium vasculaire de prostaglandines vasodilatatrices (Gant *et al*, 1980). Celles-ci sont en partie responsables de l'augmentation du volume plasmatique (Baylis, 1980) et secondairement de la baisse de la natrémie indépendamment de l'utilisation de sodium par le fœtus (Atherton *et al*, 1982) et des facteurs natriurétiques, comme l'élévation des niveaux de progestérone (Pepe et Rothchild, 1974). La diminution de la concentration du sodium plasmatique, cation le plus osmotiquement actif, pourrait à elle seule expliquer les variations de l'osmolalité plasmatique durant la gestation. Une chute similaire de l'osmolalité plasmatique chez des femelles non gestantes entraînerait l'arrêt de la sécrétion de l'AVP, sa disparition du plasma, et aboutirait à une polyurie hypoosmotique. Ce phénomène n'est pas observé au cours de la gestation, puisque l'osmolalité urinaire ne varie pas et la concentration plasmatique de l'AVP reste inchangée. Ces résultats semblent démontrer un abaissement du seuil osmotique de la sécrétion de la vasopressine (tableau II). Des expériences de déshydratation au cours de la gestation conduites chez les rates (Durr *et al*, 1981) et chez les chèvres (Olsson *et al*, 1982) ont montré que les volumes urinaires des femelles gestantes qui étaient très élevés avant la déshydratation, prenaient des valeurs

presque égales à celles des femelles non gravides déshydratées, illustrant ainsi une forte sensibilité à l'apport hydrique.

Le contenu neurohypophysaire en AVP ne baisse pas significativement chez les animaux gravides par rapport aux animaux contrôles. Il est cependant difficile de déceler une variation de la sécrétion hormonale uniquement d'après l'évaluation du contenu neurohypophysaire, particulièrement lorsque la synthèse de l'AVP est elle-même stimulée par les prostaglandines (Vilhardt et Hedqvist, 1970) dont le taux augmente au cours de la gestation. Par ailleurs, l'activation du système rénine-angiotensine chez les femelles gravides augmente la production de l'angiotensine II qui est connu pour son effet stimulateur sur la libération de l'AVP (Anderson, 1977). Ces différents arguments militent en faveur d'une stimulation de la sécrétion de l'AVP, alors que la concentration plasmatique hormonale reste similaire entre femelles gravides et vierges. La production placentaire des vasopressinases, dont le taux augmente au cours de la gestation, ne peut être en cause car d'une part, les rongeurs ne produisent pas ces enzymes (Rosebloom *et al*, 1975) et d'autre part, le prélèvement du plasma utilisé pour le dosage de la vasopressine a toujours été effectué en présence du 1-10 phénantroline, un inhibiteur des vasopressinases (Davison *et al*, 1984). Néanmoins, ces arguments n'excluent pas l'éventualité d'une clairance augmentée de l'AVP. Compte tenu de ces différentes observations et pour comprendre la stabilité de la concentration de l'AVP chez les animaux gravides par rapport aux contrôles, il faut admettre que la paroi vasculaire des animaux gravides est si dilatée que le volume sanguin effectif malgré son augmentation demeure réduit par rapport à l'accroissement de l'espace vasculaire (Barron *et al*, 1984).

En conclusion, l'ensemble de ces résultats suggère que l'augmentation du volume extracellulaire et la baisse du seuil osmotique de la sécrétion de la vasopressine observée au cours de la gestation chez ce rongeur désertique sont probablement à l'origine d'une nouvelle homéostasie impliquant des modifications de l'osmorégulation.

## RÉFÉRENCES

- Amatruda TT, Mulrow PJ, Gallagher JC, Sawyer WH (1963) Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 269, 544-549
- Anderson B (1977) Regulation of body fluids. *Ann Rev Physiol* 39, 185-200
- Atherton JC, Dark JM, Garland JP, Morgan MRA, Pidgeon J, Soni S (1982) Changes in water and electrolyte balance, plasma volume and composition during pregnancy in the rat. *J Physiol (Lond)* 330, 81-93
- Baddouri K, Marchetti J, Hilali M, Menard J (1981) Mesure de l'hormone antidiurétique et l'activité rénine plasmatique chez les rongeurs désertiques (*Jaculus orientalis* et *Jaculus deserti*). *CR Acad Sci Paris, Sér D*, 292, 1143-1146
- Baddouri K, Butlen D, Imbert-Teboul M, Le Bouffant F, Marchetti J, Charbardes D, Morel F (1984) Plasma antidiuretic hormone levels and kidney responsiveness to vasopressin in the jerboa, *Jaculus orientalis*. *Gen Comp Endocrinol* 54, 203-215
- Barron MW, Stamoutos AB, Lindheimer MD (1984) Role of volume in the regulation of vasopressin secretion during pregnancy in the rat. *J Clin Invest* 73, 923-932
- Baylis C (1980) The mechanism of the increase in glomerular filtration rate in the twelve day pregnant rat. *J Physiol (Lond)* 305, 405-414
- Davison JM, Gilmore EA, Dürr JA, Robertson GL, Lindheimer MD (1984) Altered osmotic thresholds for vasopressin secretion and thirst in human pregnancy. *Am J Physiol (Lond)* 246, F105-F109
- Durr JA, Stamoutos AB, Lindheimer MD (1981) Osmoregulation during pregnancy in the rat. Evidence for resetting of the threshold for vasopressin secretion during pregnancy. *J Clin Invest* 68, 337-346
- Gant NF, Worley RJ, Everett BR, MacDonald PC (1980) Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int* 18, 253-258
- Lindheimer MD, Katz AJ (1970) The kidney in pregnancy. *N Engl J Med* 283, 1095-1097
- Menard J, Catt KJ (1972) Measurement of renin activity, concentration and substrate in rat plasma by radioimmunoassay of angiotensin I. *Endocrinology* 90, 422-430
- Olsson K, Benlamlih S, Dahlborn K, Fyhrquist F (1982) Effects of water deprivation and hyperhydration in pregnant and lactating goats. *Acta Physiol Scand* 115, 361-367
- Pepe GJ, Rothchild I (1974) A comparative study of serum progesterone levels in pregnancy and in various types of pseudopregnancy in rat. *Endocrinology* 95, 275-279
- Rosebloom AA, Sach J, Fisher DA (1975) The circulating vasopressinase of pregnancy: species comparison and radioimmunoassay. *Am J Obstet Gynecol* 121, 316-320
- Thibonnier M, Soto ME, Marchetti J, Corvol P, Menard J, Milliez P (1980) Dosage radio-immunologique de la vasopressine plasmatique. *Ann Endocrinol* 41, 379-385
- Vilhardt H, Hedquist P (1970) A possible role of prostaglandin E<sub>2</sub> in the regulation of vasopressin secretion in rats. *Life Sci* 9, 825-830
- Weir RJ, Brown JJ, Fraser R, Lever AF, Logan RW, Ilwaine GM, Morton JJ, Robertson JIS, Tree M (1975) Relationship between plasma renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and electrolytes in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 40, 108-109