

DIU - HTA
Année 2012-2013
Montpellier

Contrôle à long-terme de la pression artérielle Natriurèse de pression.

Bernard JOVER

Chargé de Recherche INSERM



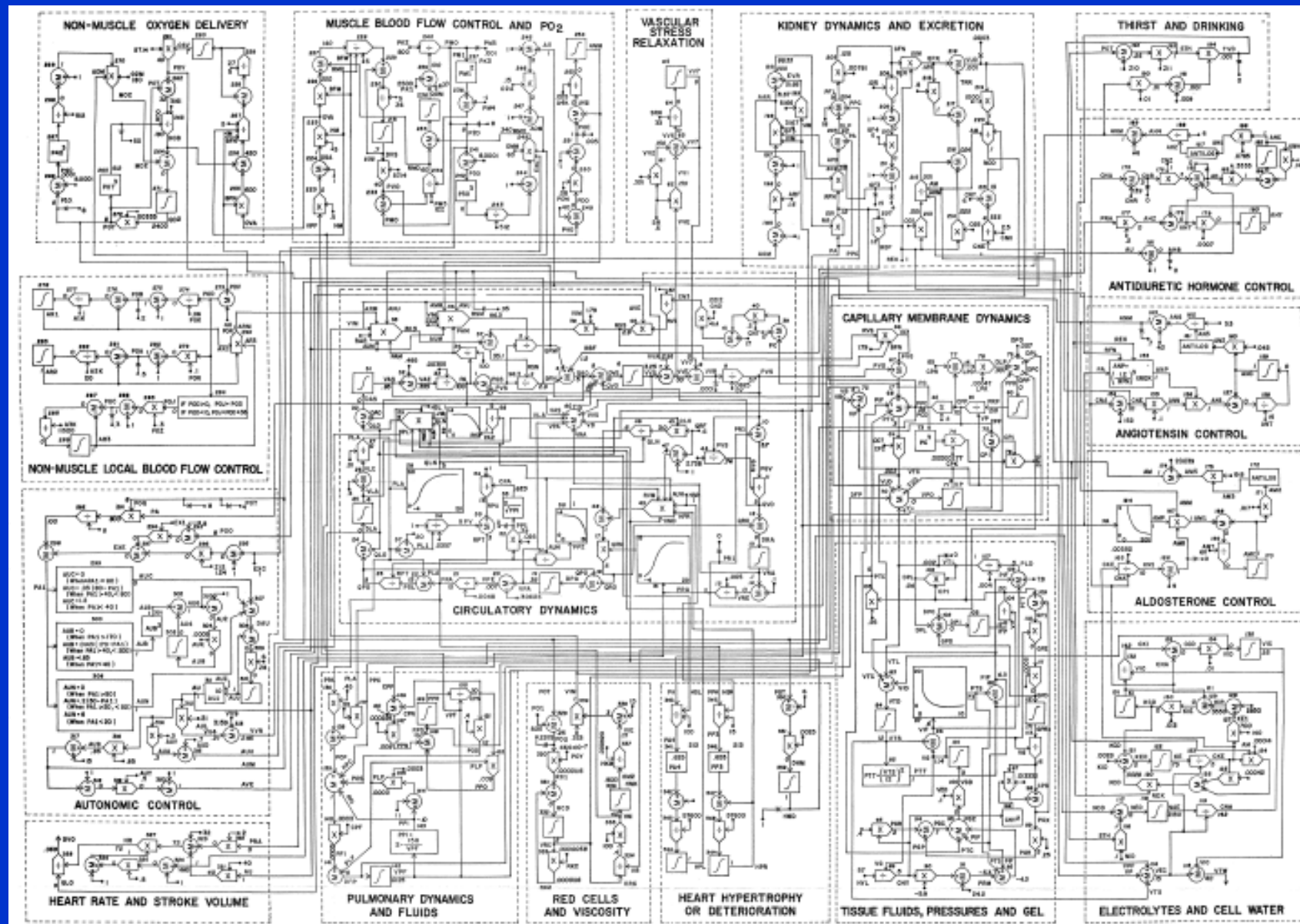
Groupe Rein et Hypertension,



Université Montpellier
Sud de France

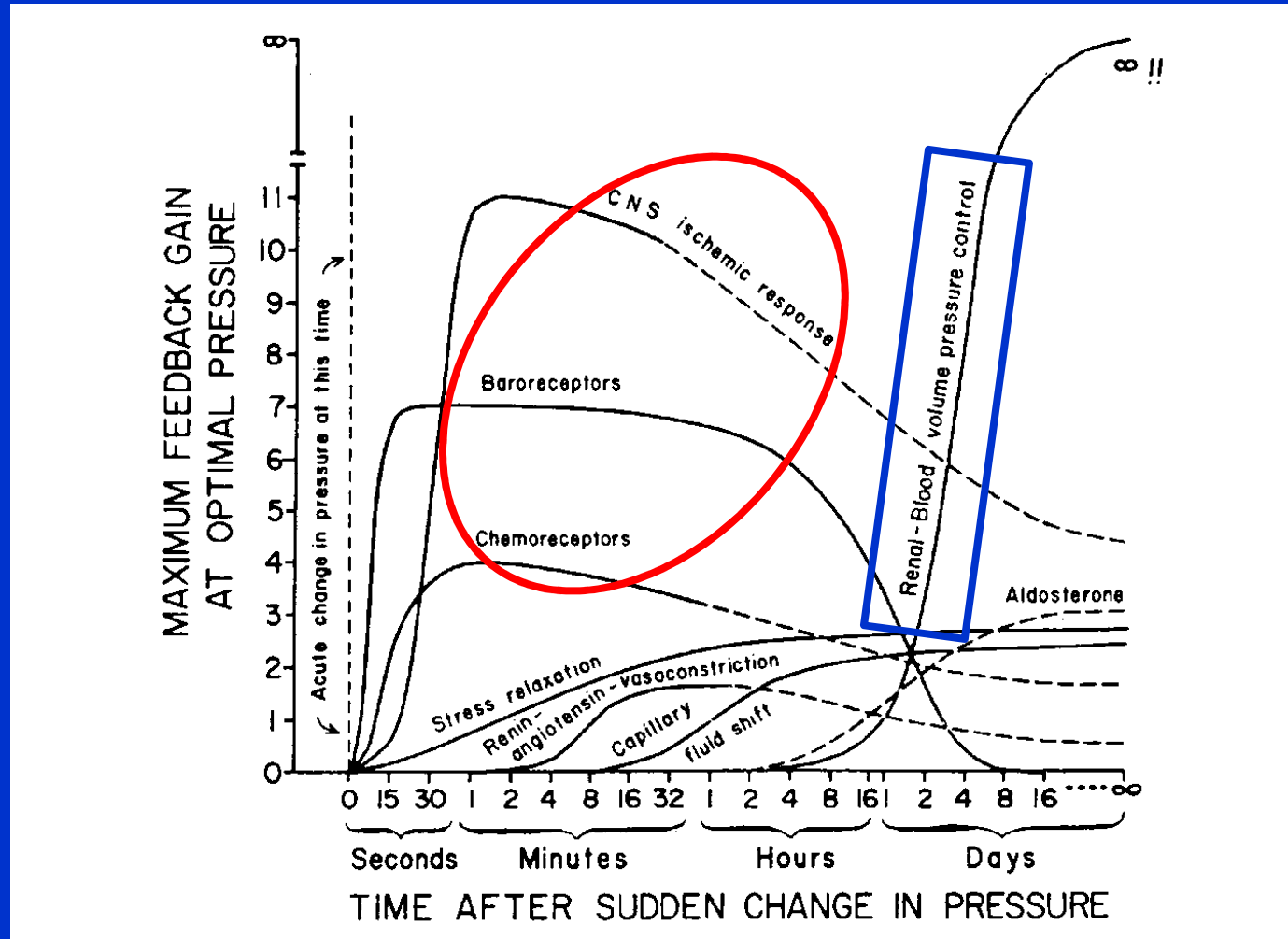
Unir nos forces, ouvrir l'avenir





Circulation: Overall Regulation, A.C. Guyton, T.G. Coleman, H.J. Granger, 1972, *Annual Review of Physiology* , 34, 13-44.

HIERARCHIE DES SYSTEMES DE CONTROLE



**PATRIMOINE
GENETIQUE**



VAISSEAUX
REMODELLAGE
TONUS



**PRESSION
ARTERIELLE**

SYSTEME NERVEUX
HYPER-REACTIVITE



SODIUM
APPORT
SENSIBILITE

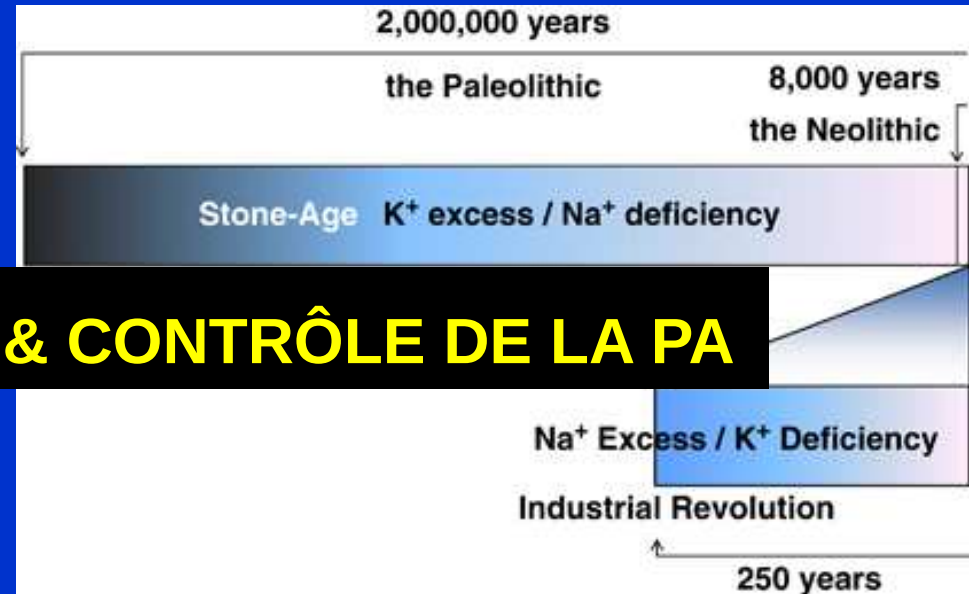


EVOLUTION

Vie aquatique $\Rightarrow$ aérienne

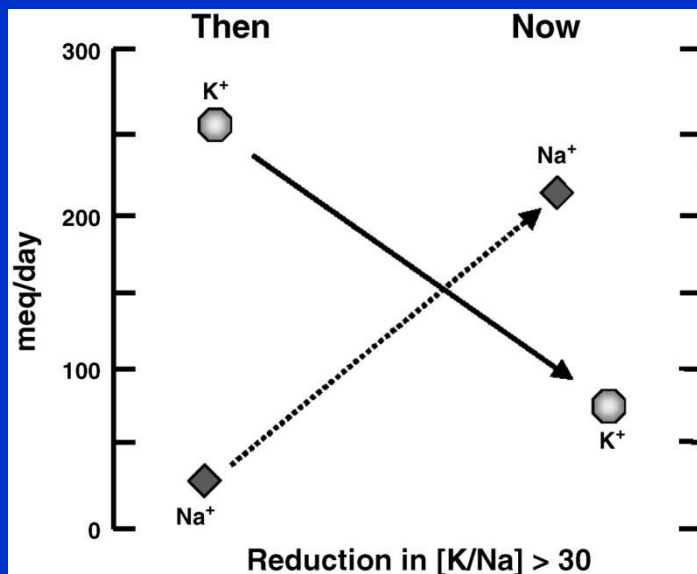


RETENTION SODIUM & CONTRÔLE DE LA PA



Vie terrestre avec un minimum de Na⁺

Takahashi Hypertension Research 2011



Exchange of potassium for sodium in the diet of Westernized societies.

Meneton. Am J Physiol Renal Physiol 2004

**PATRIMOINE
GENETIQUE**



VAISSEAUX
REMODELLAGE
TONUS



REINS
PRESSION NATRIURESE
NEPHROGENESE



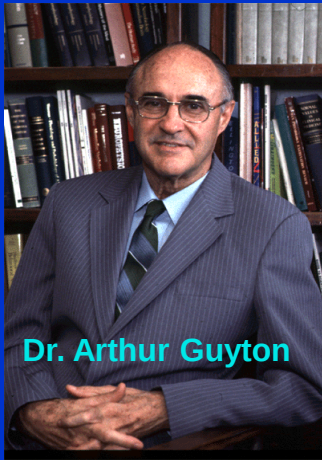
**PRESSION
ARTERIELLE**

SYSTEME NERVEUX
HYPER-REACTIVITE



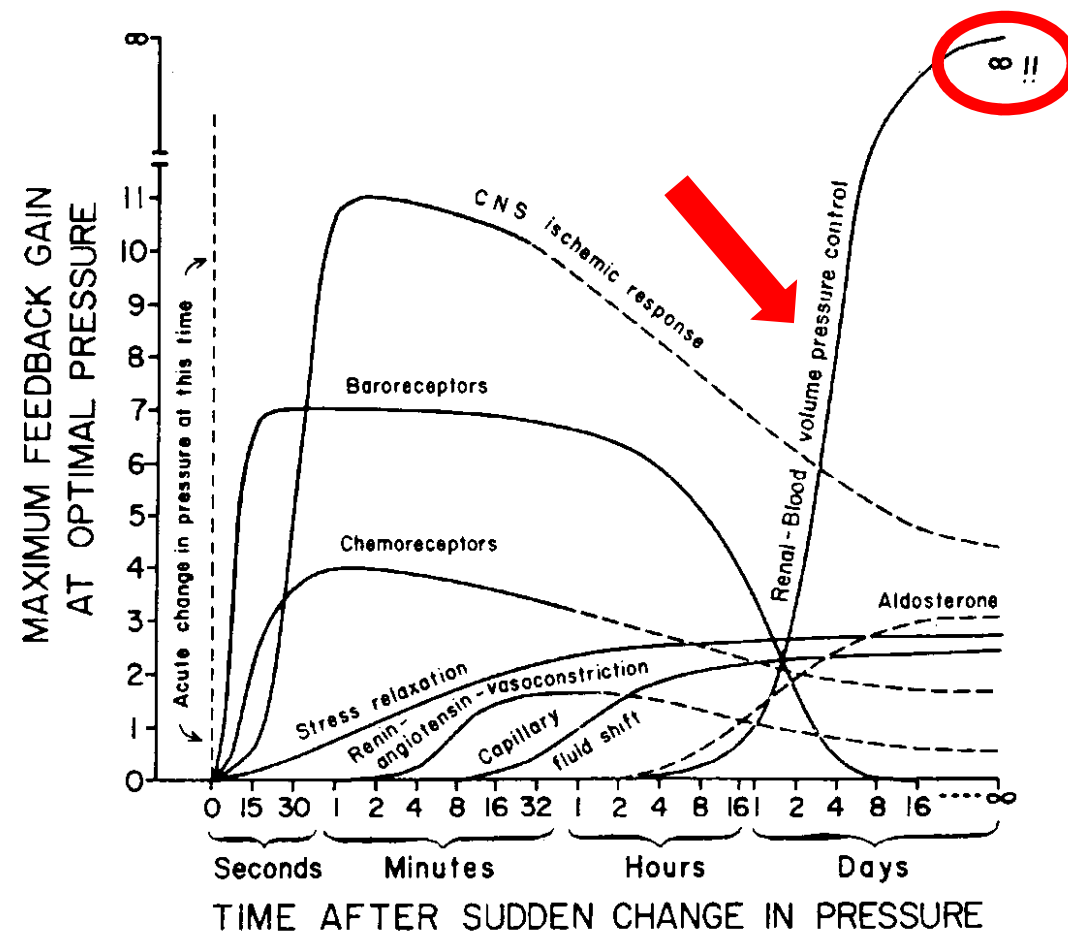
SODIUM
APPORT
SENSIBILITE





Dr. Arthur Guyton

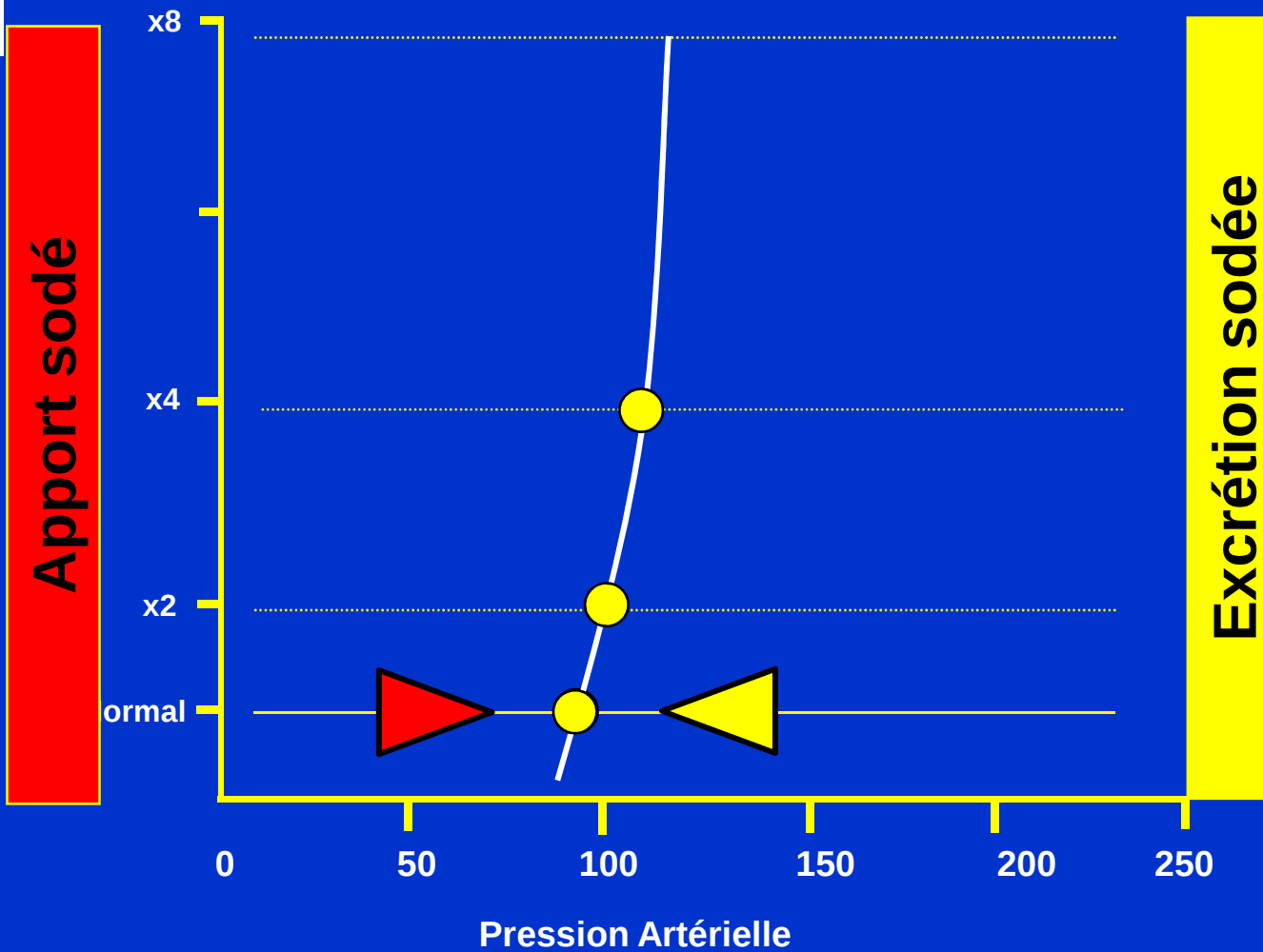
SERVOCONTROLE RENAL DU VOLUME & DE LA PRESSION ARTERIELLE



UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

EN AIGU

EN CHRONIQUE



Relation pression-natriurèse (I)

- Toute élévation de PA est suivie d'une augmentation de l'excrétion Na^+
- Cette augmentation de l'excrétion Na^+ a pour effet de réduire la volémie = le débit cardiaque = PA
- Cette augmentation de l'excrétion Na^+ dure tant que la PA n'est pas revenue à son niveau initial
- Conséquence logique: HTA ne se maintient à long terme que si la relation pression-natriurèse est altérée
- **Si HTA: soit le rein est complice, soit il est coupable**

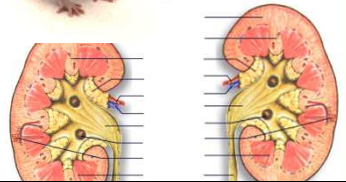
Guyton, 1972
Sekkurt, 1951

TRANSPLANTATION

HTA

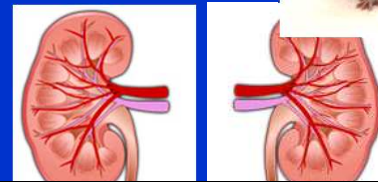


WKY



?

SHR



HTA

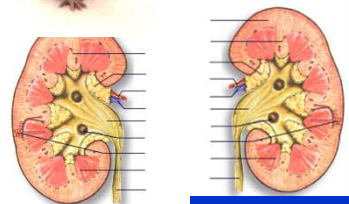


LE NIVEAU DE TENSION SUIV LE REIN !

NTA

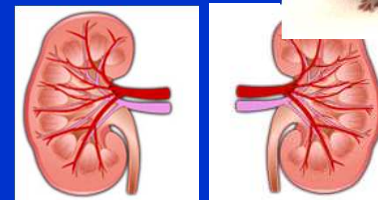


WKY



?

SHR



NTA



Transplantation chez l'homme: la PA suit le rein...

- HTA plus sévère chez les patients ayant reçu un rein d'un donneur hypertendu vs donneur normotendu (Strandgaard, 1986)
- Normalisation de la PA chez des patients hypertendus qui ont développé une IRC terminale du fait de leur HTA, après greffe d'un rein provenant d'un patient normotendu (Curtis 1983)

Origine de l'hypertension chez le rat :

Lésions rénales : **NON**

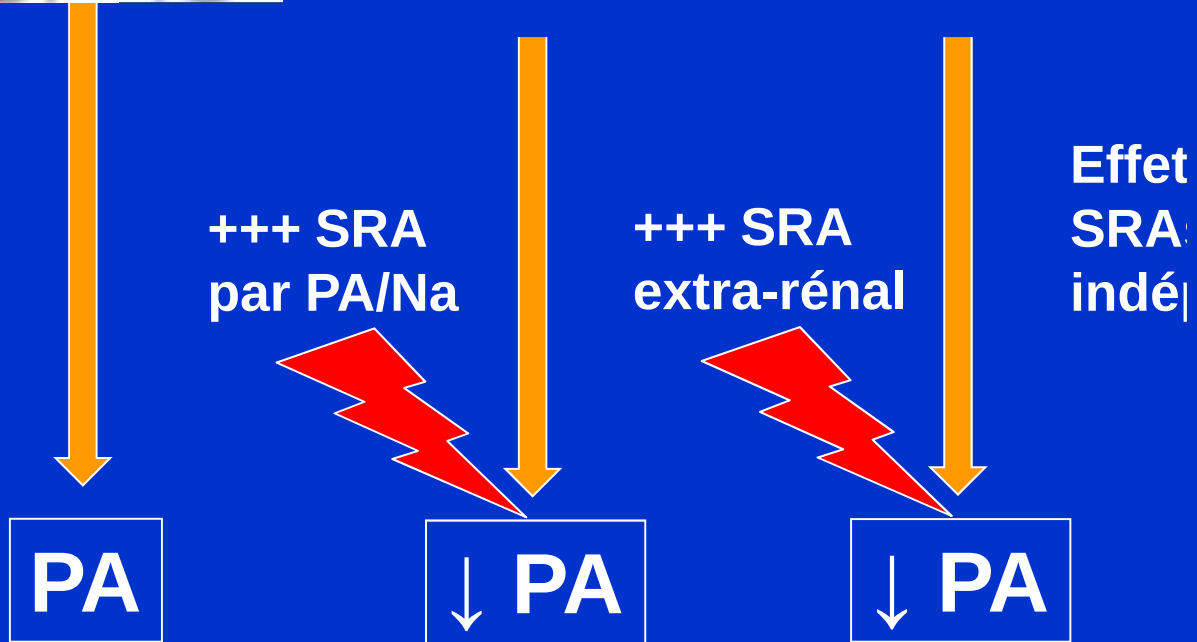
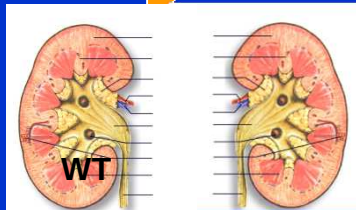
SN autonome extra-rénal : **NON**

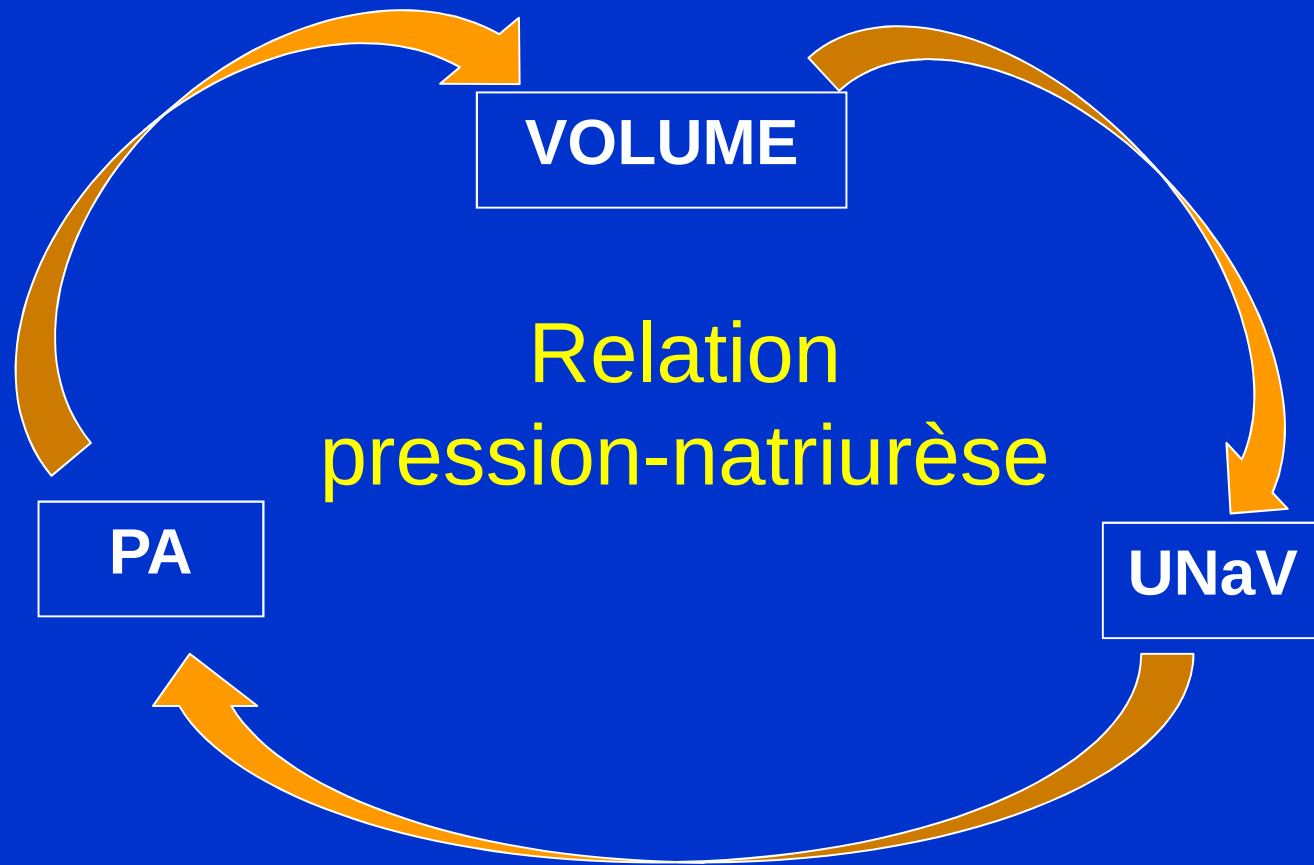
SN autonome rénal (ré-innervation/densité α - β): **NON**

Altérations de la fonction rénale : **NON**

Système rénine - angiotensine rénal : **NON**

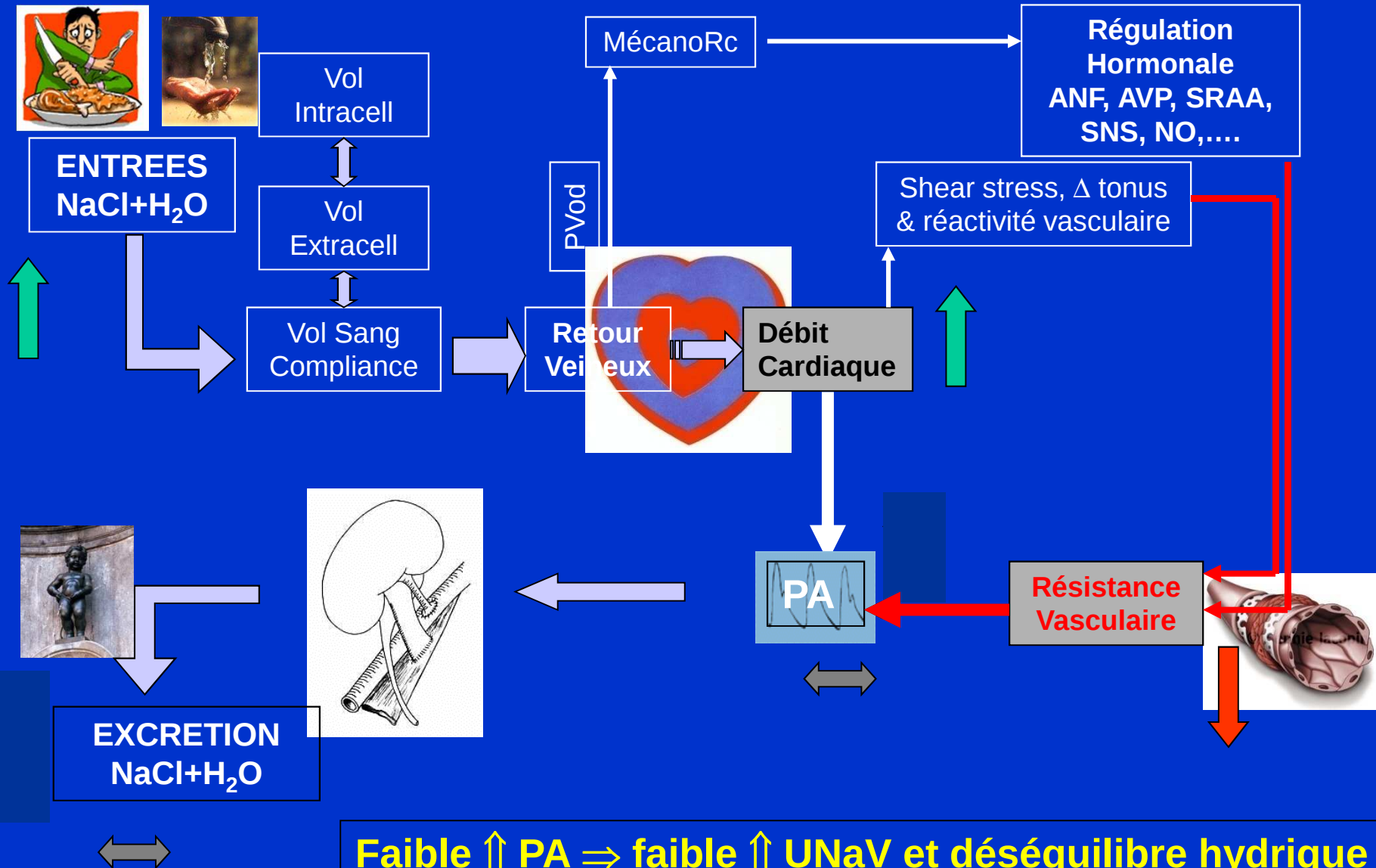
Wild Type



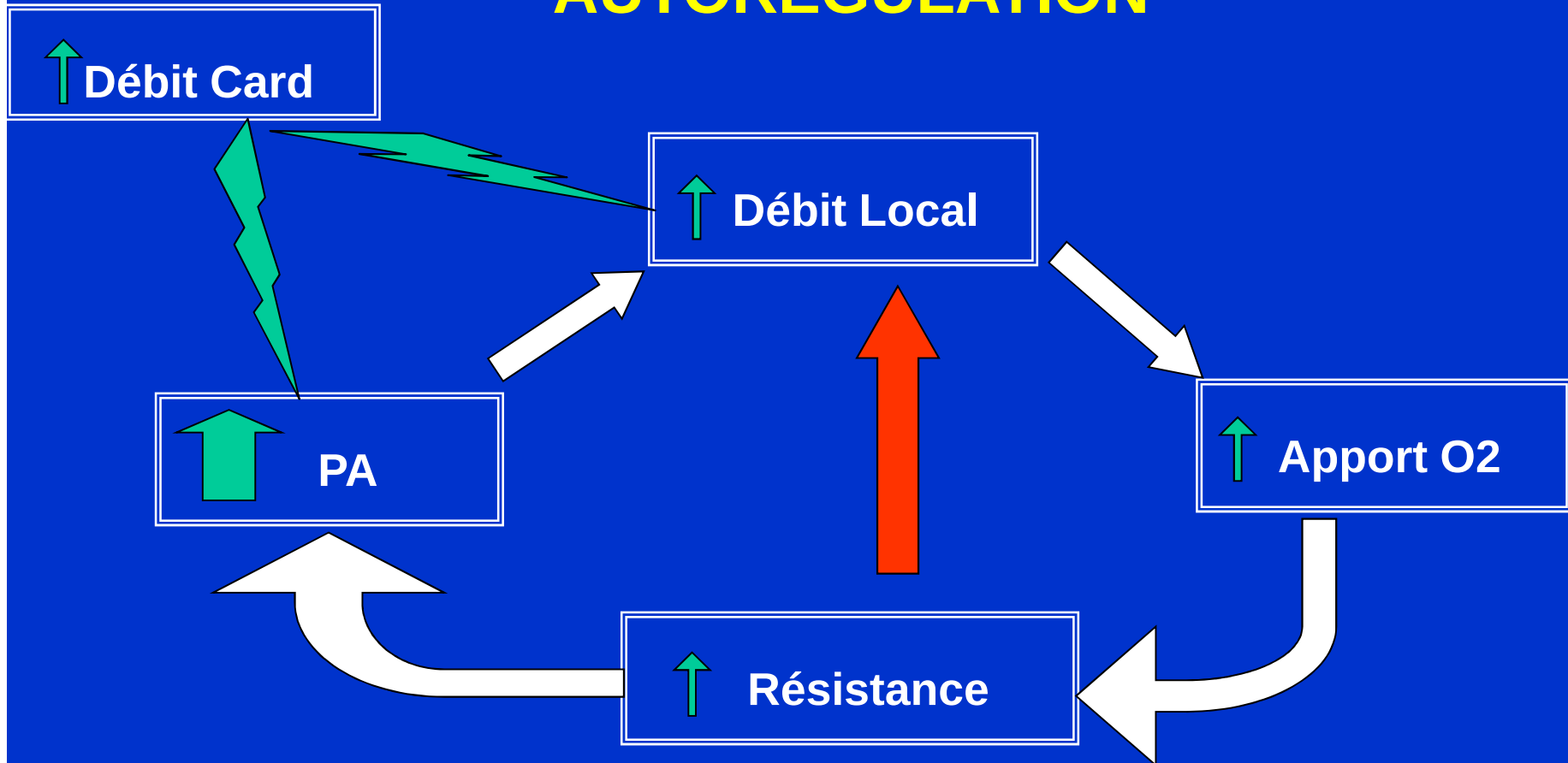


Mécanisme majeur du contrôle de
la PA à long terme

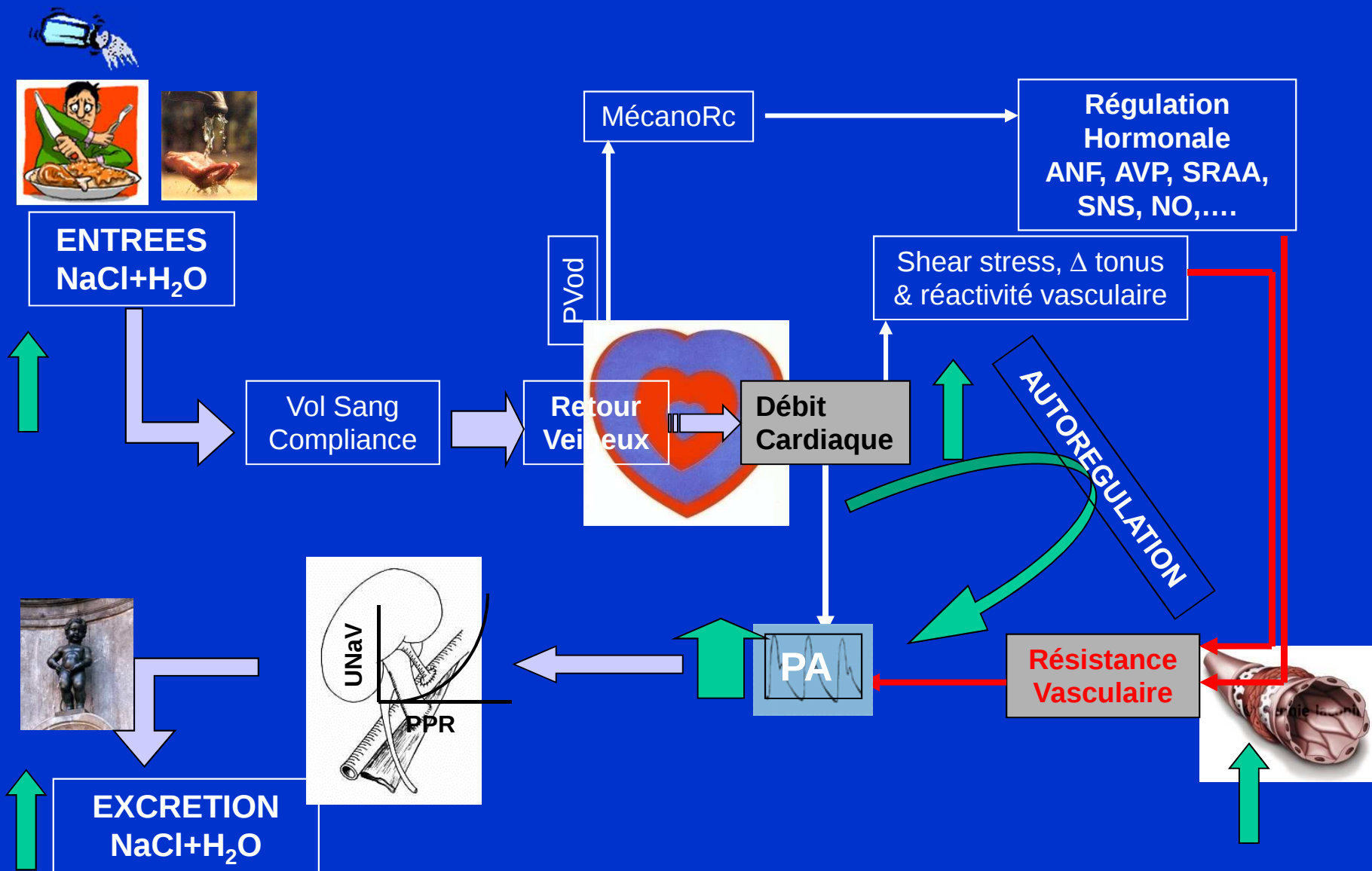
Autorégulation



AUTOREGULATION



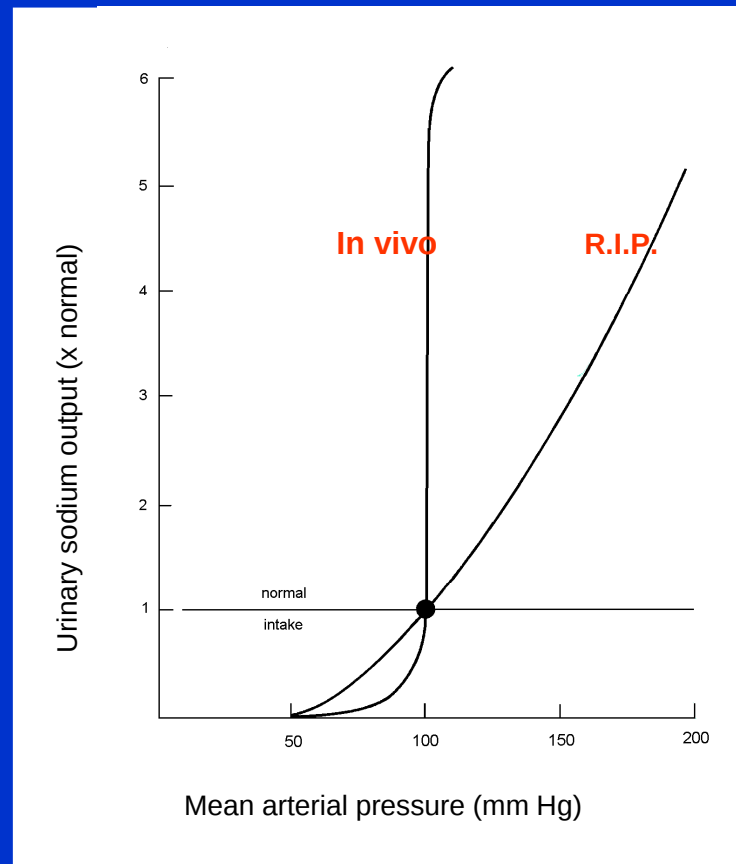
L'autorégulation s'applique au débit et non à la pression artérielle.
L'autorégulation déstabilise la pression artérielle, en amplifiant l'impact des variations de volume.



Equilibre hydro-sodé au dépend d'une augmentation importante de la PA

La PA fournit un signal continu et non adaptable vers le rein

Relation pression-natriurèse



- phénomène présent sur rein isolé et perfusé (RIP)
 - exclut mécanisme nerveux ou humoral
 - suggère **mécanisme rénal intrinsèque**

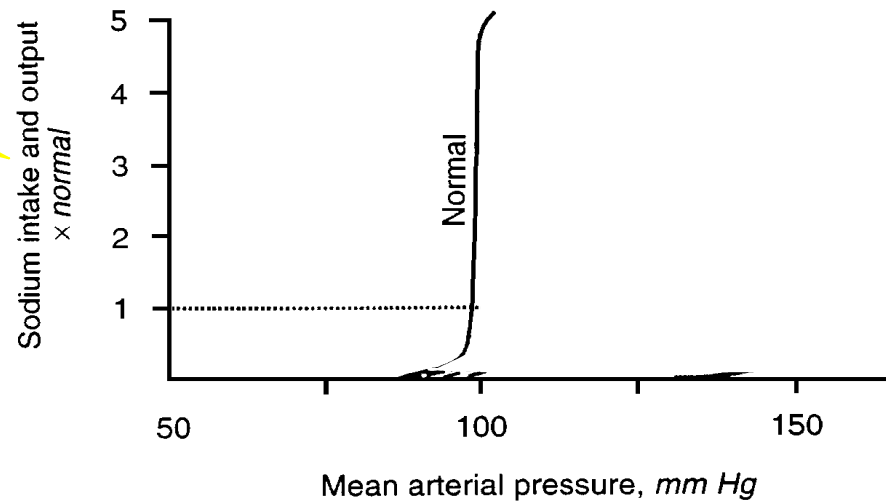
comparaison des courbes obtenues sur RIP vs *in vivo*

- pente (efficacité) beaucoup plus marquée *in vivo*
- **contrôle par des mécanismes neuro-humoraux** systémiques.

COURBE DE LA FONCTION RENALE :

- GAIN INFINI,
- NON ADAPTABLE,
- MODULABLE.

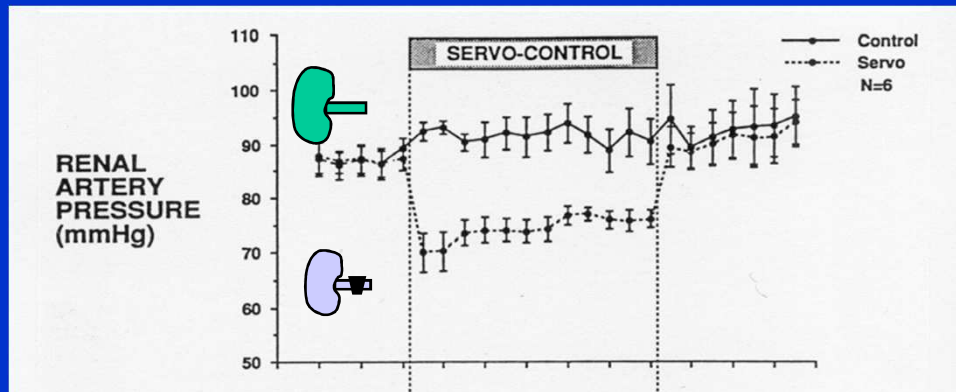
Insensible Na⁺



Sensible Na⁺



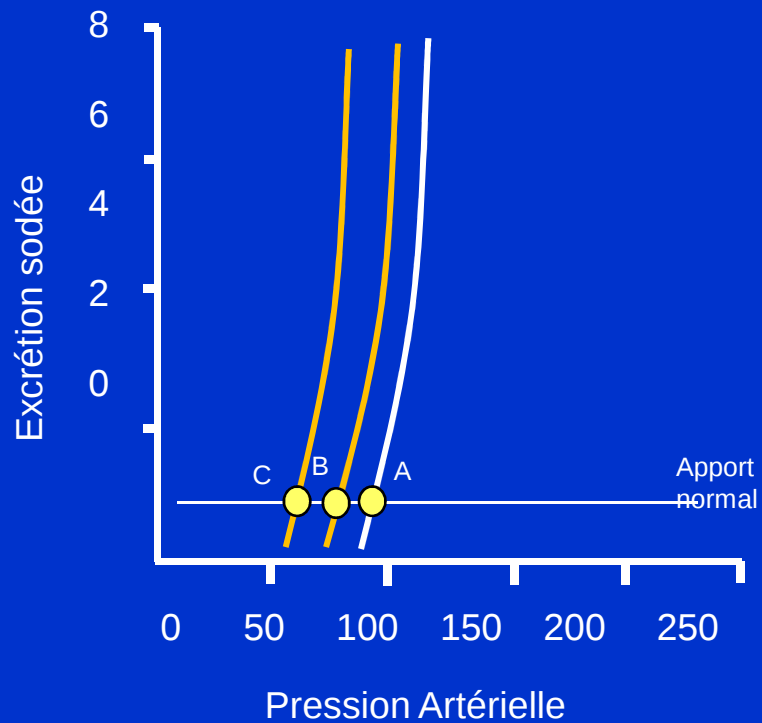
NON ADAPTABLE



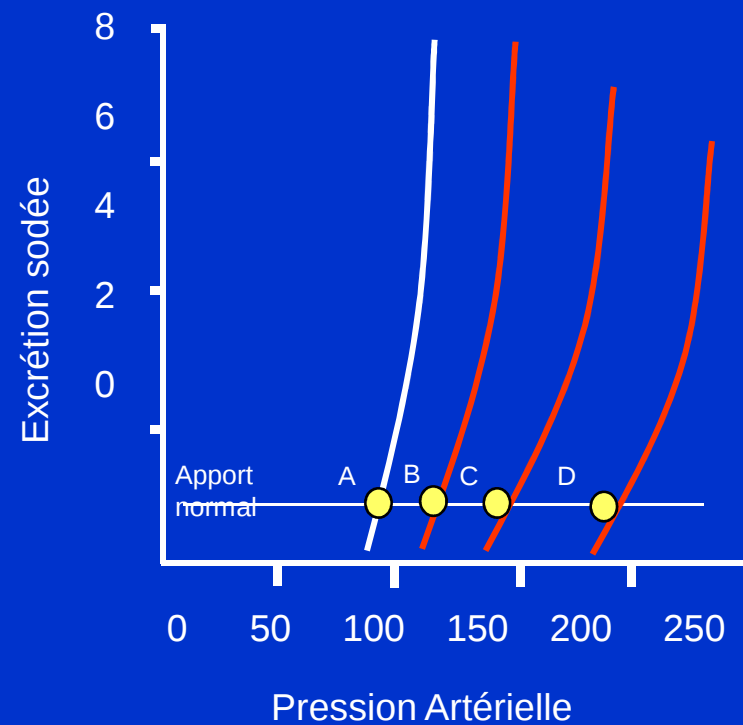
LA VARIATION D'EXCRÉTION SODÉE PERDURE TANT QUE LA VARIATION DE PA EXISTE

MODULABLE

**VASODILATATEURS/NATRIURETIQUES
DEPLACENT LA COURBE VERS LA GAUCHE.**

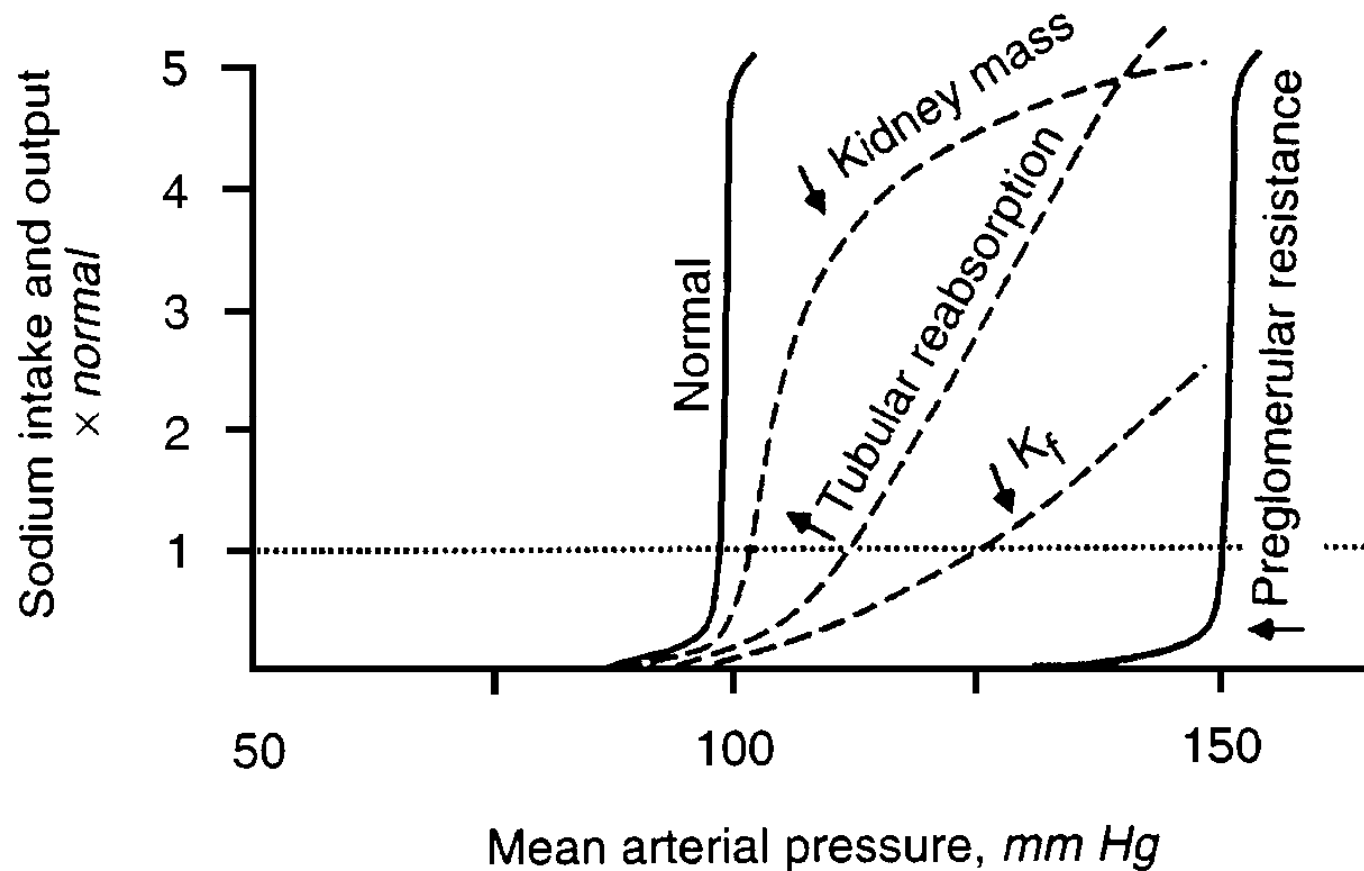


**VASOCONSTRICTEURS/ANTINATRIURETIQUES
DEPLACENT LA COURBE VERS LA DROITE.**



Physiopathologie de l'HTA

Comment le point d'équilibre peut-il être modifié ?



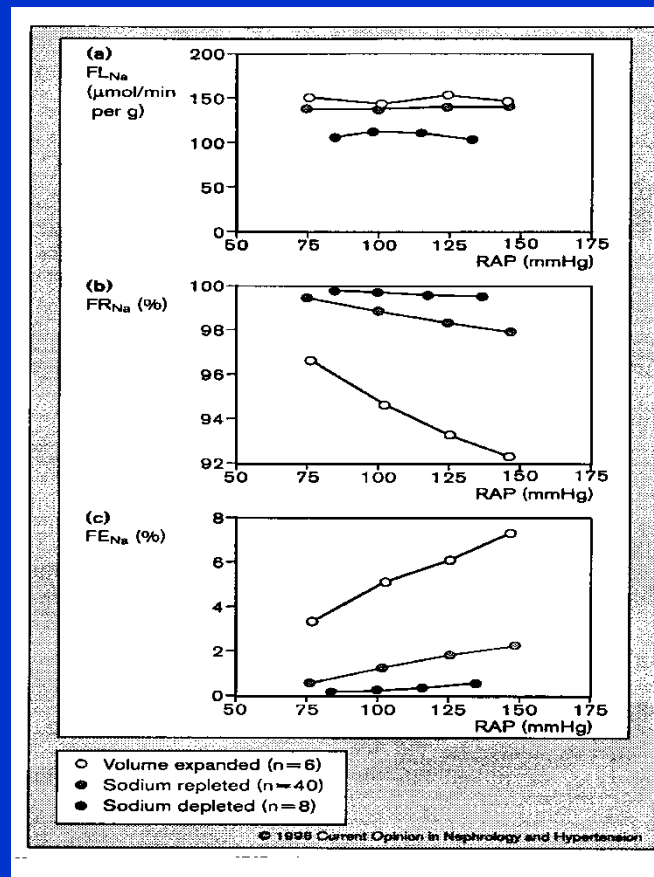
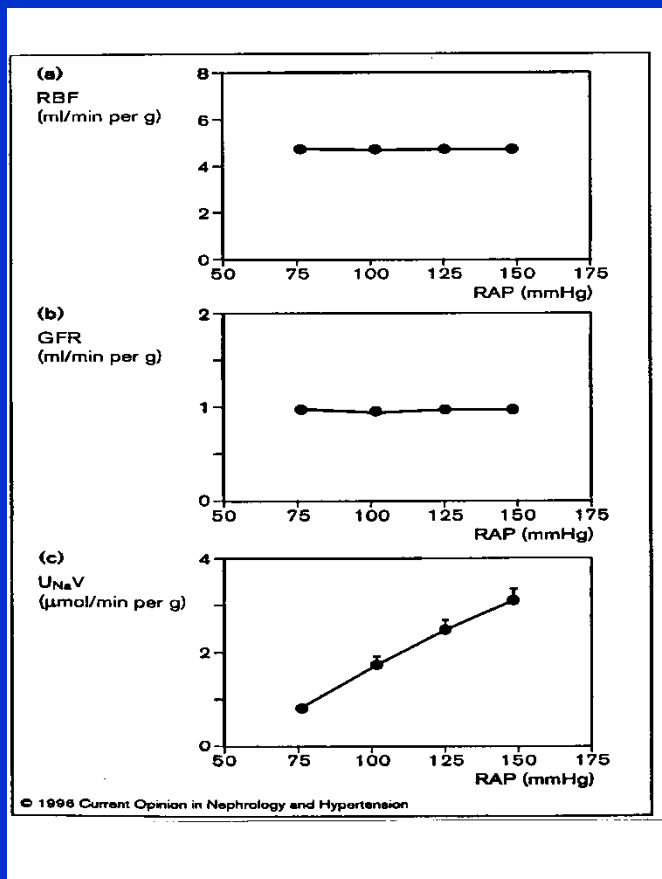
**Variation inverse de l'Angiotensine II et
de l'apport en sodium**

Segment néphronique réagissant aux variations de PA ?

Les variations de PA $\Rightarrow$ variations de natriurèse peuvent s'observer en dépit d'une autorégulation efficace :

- du débit sanguin rénal
- de la filtration glomérulaire

- de la charge sodée filtrée



La réabsorption tubulaire doit changer

Segment néphronique réagissant aux variations de PA ?

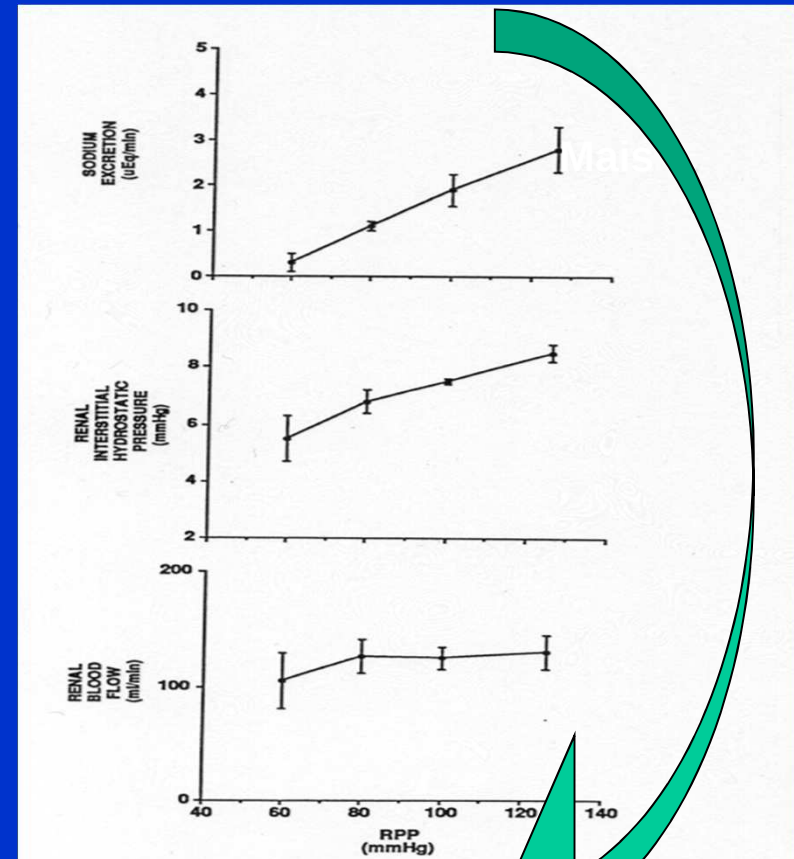
Tubule Proximal : Conductivité hydraulique transépithéliale forte

PA $\Rightarrow$ Pression Perfusion Rénale

$\Rightarrow$ Pression Hydrostatique Interstitielle Rénale (RIHP)

$\Rightarrow \downarrow$ Réabsorption proximale (sans variation de la FG)

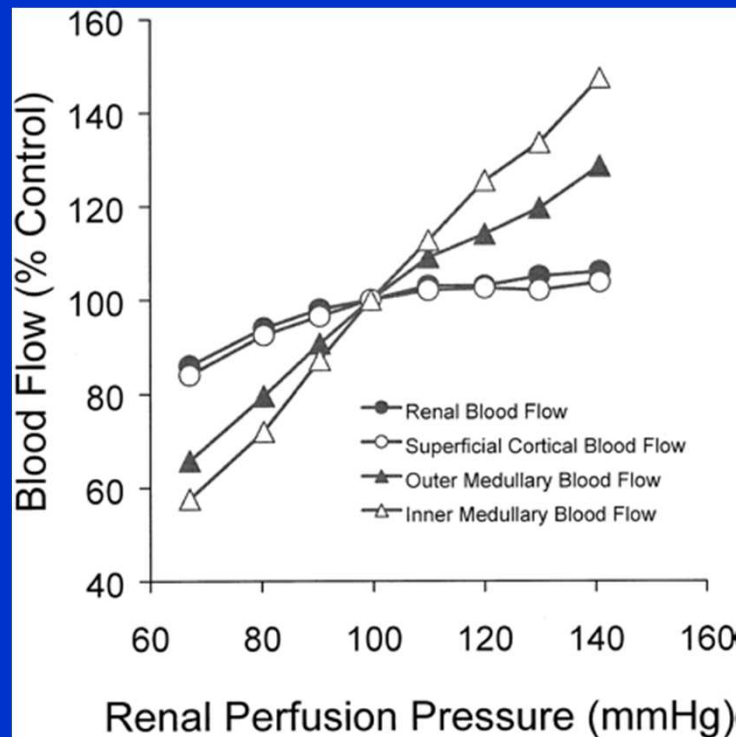
Excrétion Sodium



$\Rightarrow$ volume & sodium délivrés à la Macula Densa
 $\Rightarrow$ activation du TGF $\Rightarrow$ constriction afférente
 $\Rightarrow \downarrow P_{gc}$ & $\downarrow \text{SNGFR} \Rightarrow \downarrow$ de la charge filtrée

Hypothèse - Rôle de la Pression hydrostatique interstitielle

Contrairement à la circulation corticale, la circulation médullaire n'est pas (ou est mal) autorégulée

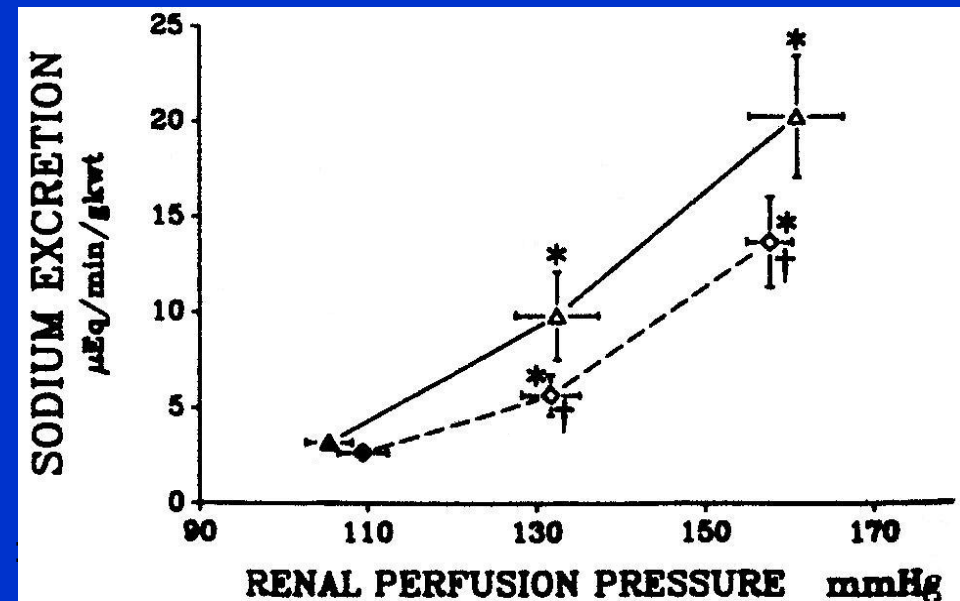
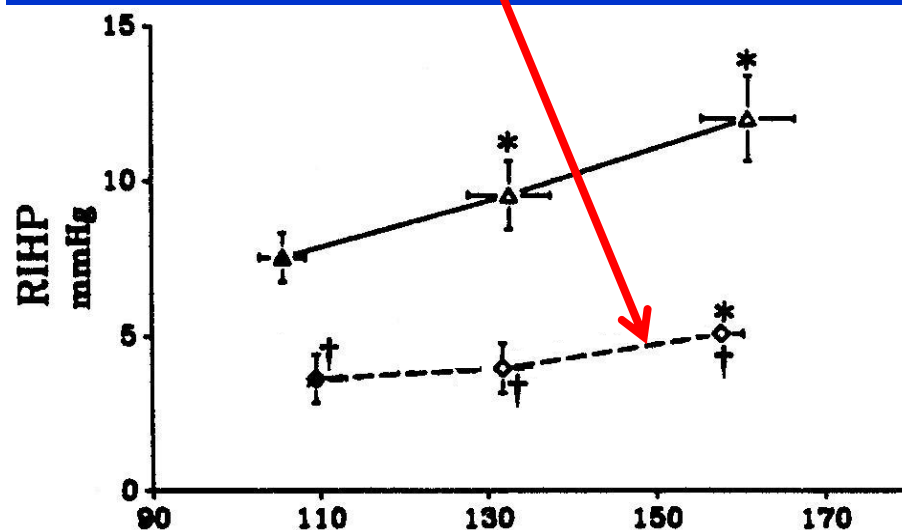


1. Toute modification de la PA (PPR) devrait entraîner des modifications de la pression hydrostatique (PH) médullaire
2. Dans la mesure où la PH influence la réabsorption sodée, toute modification de la PA (PPR) devrait entraîner des modifications de la natriurèse.

Segment néphronique réagissant aux variations de PA ?

↑ PRR ⇒ ↑ RHIP, mais :

△—△ Volume-expanded (n=10)
◇---◇ Volume-expanded
renal capsule removed (n=9)



Le mécanisme de PA/Na peut exister en absence de variation de RIHP.

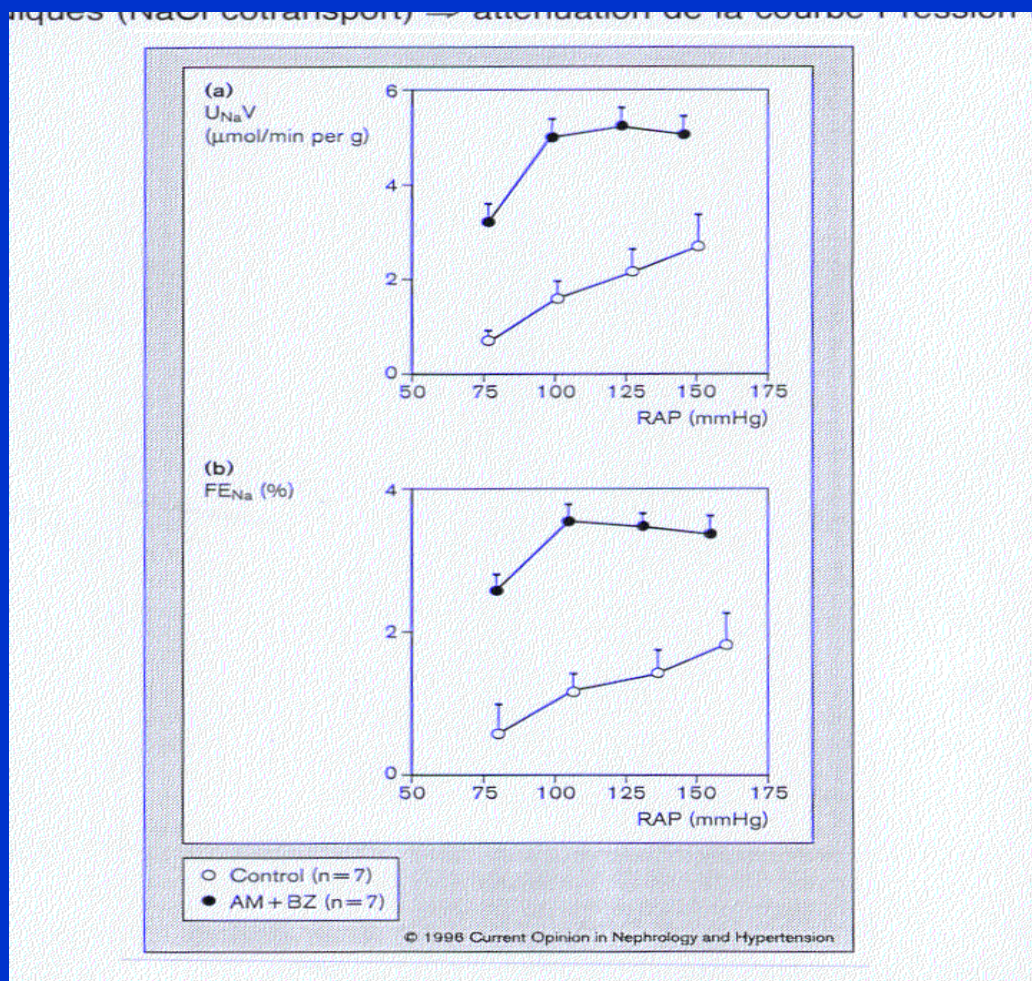
⇒ **Hypothèse alternative**

les variations de la PA et de la PPR affectent l'excrétion sodée principalement par des altérations de la réabsorption DISTALE

Segment néphronique réagissant aux variations de PA ?

Tubule Distal :

Inhibition des canaux sodiques sensibles à l'amiloride et de ceux sensible aux thiazidiques (NaCl cotransport) $\Rightarrow$ atténuation de la courbe Pression-Natriurèse



Conductivité hydraulique transépithéliale faible

$\Rightarrow$ **mécanisme paracrine intermédiaire : le NO**

Hypothèse :

PA $\Rightarrow$ shear stress $\Rightarrow$ NO (endothelial & Macula Densa)

$\Rightarrow$ effet direct sur néphron distal

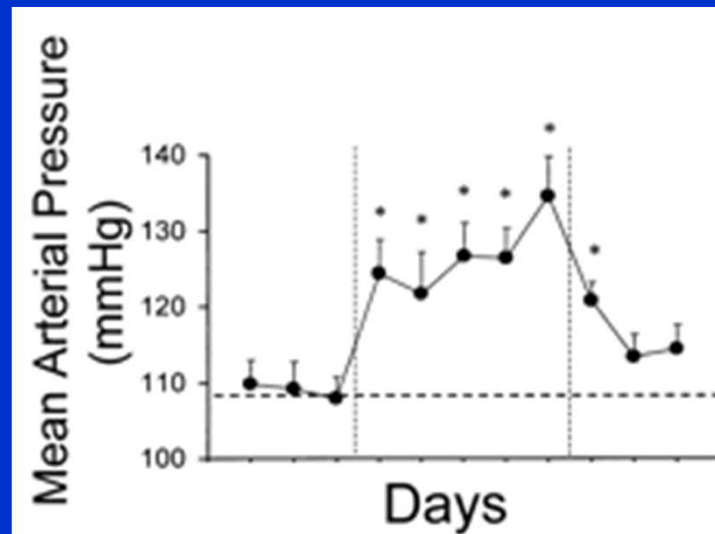
$\Rightarrow$ indirect sur TGF

$\Rightarrow$ indirect par débit médullaire & RIH

$\Rightarrow$ $\downarrow$ de la réabsorption nette de Na^+

$\Rightarrow$ excrétion de sodium

Inhibition des NOS (rat vigilant).



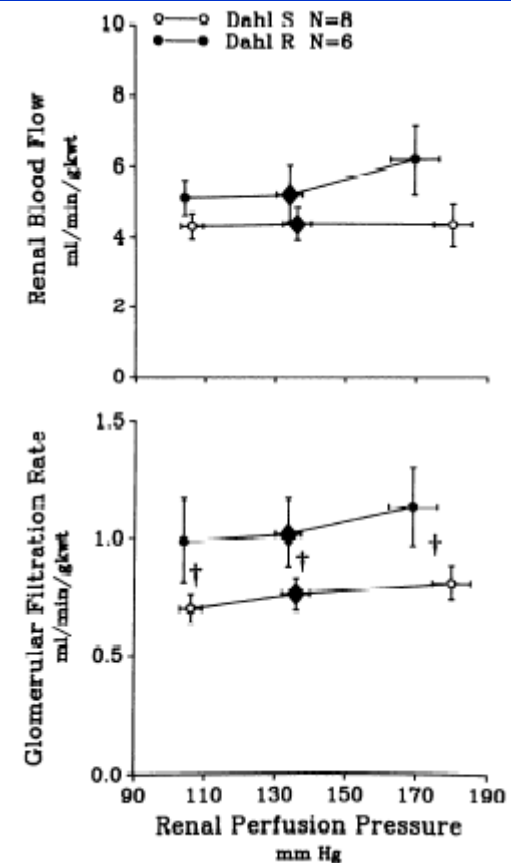
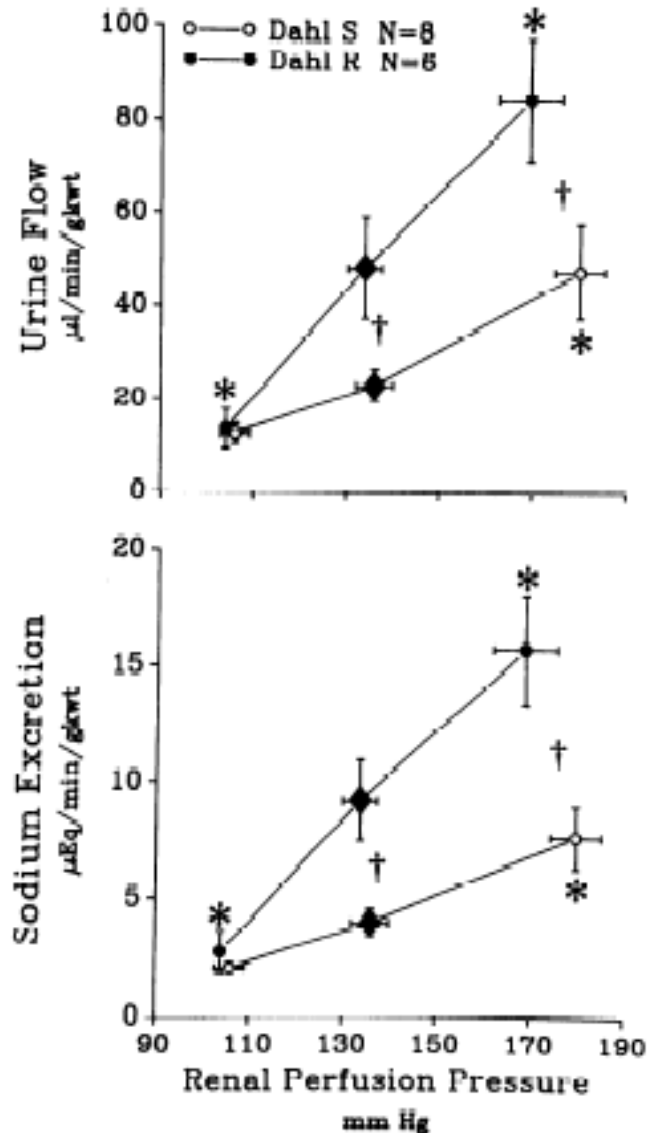
↑ PA

⇒ Rôle du NO

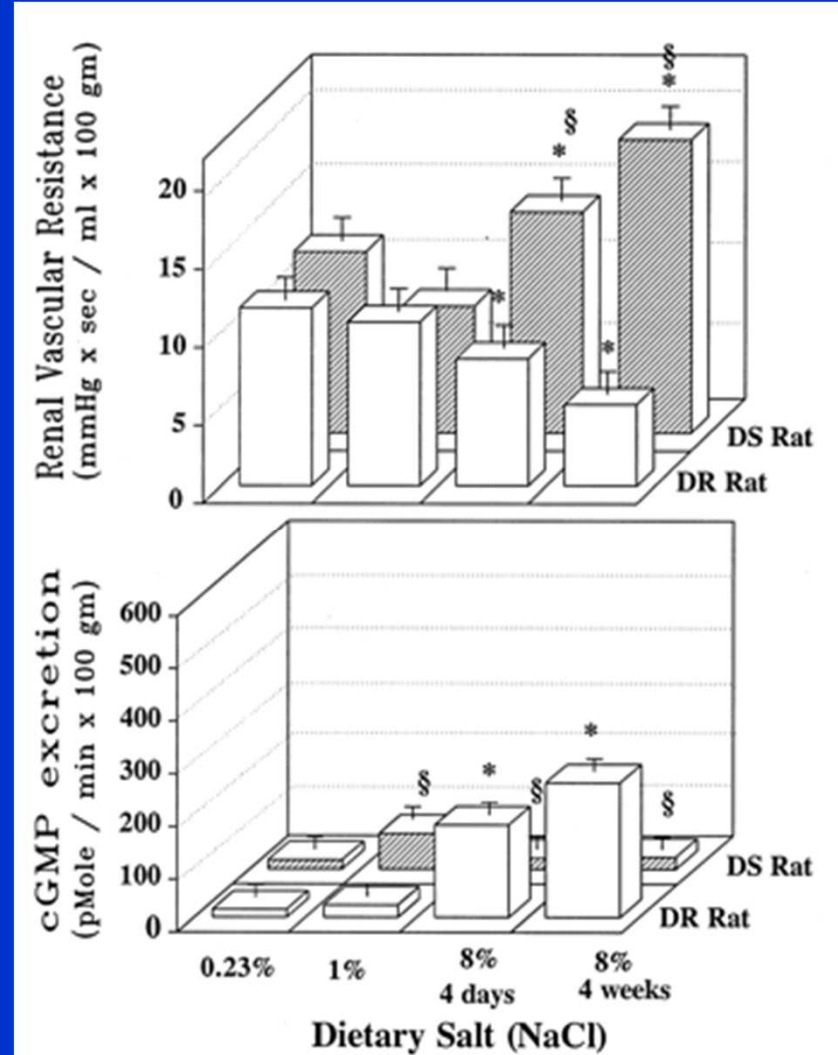
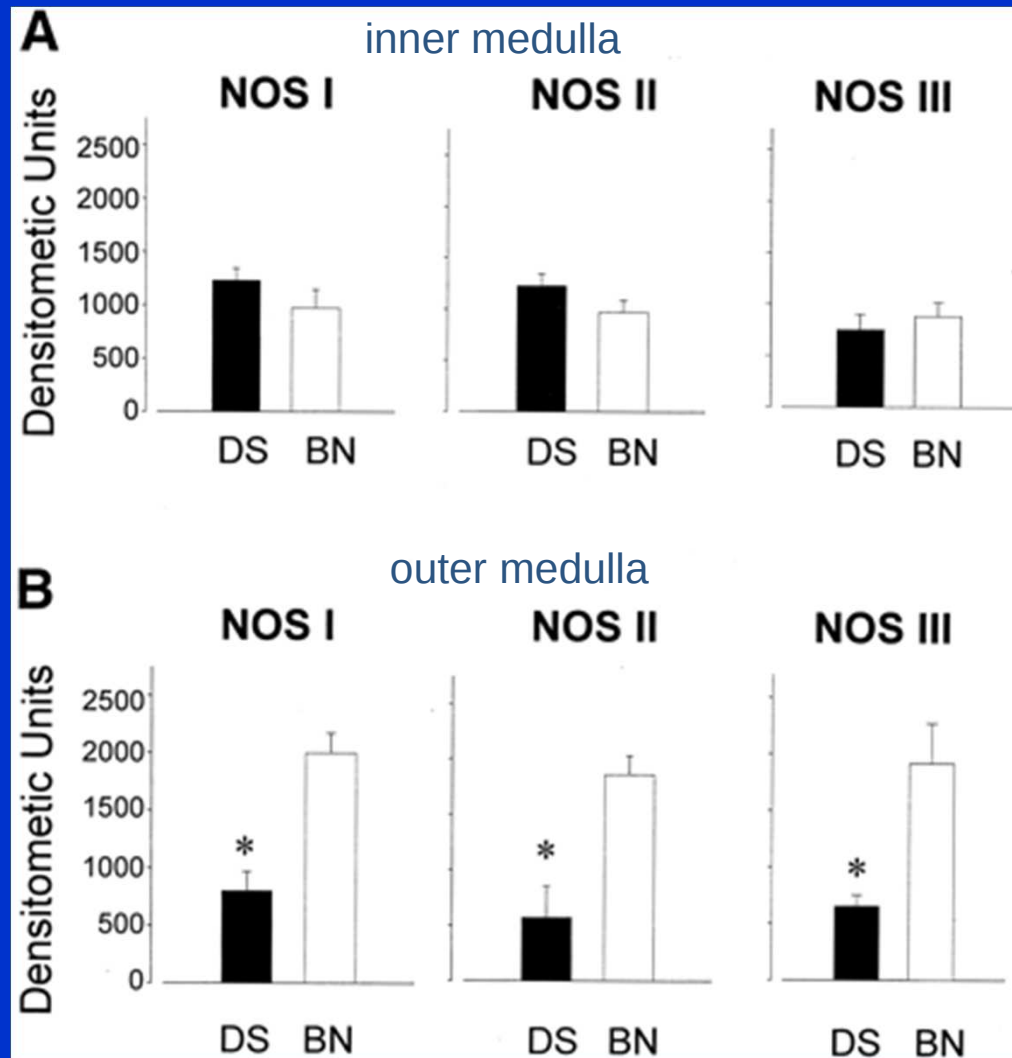
Rats de Dahl

- Lewis Dahl
- souche initiale : Sprague Dawley
- début de la sélection : années 60
- critère : sensibilité de la PA au régime salé (NaCl 8%)
- obtention de 2 lignées
 - Rats Dahl R
 - Rats Dahl S

Dahl rats – low Na⁺ diet (0.3%)



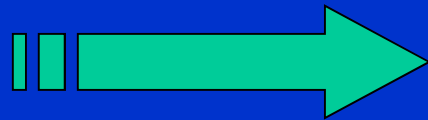
↓ Natriurèse et diurèse de pression



Western blots of the 3 isoforms of NOS for Dahl S (filled bars) and BN (open bars) rats.

Monoxyde d 'azote

NO



Pression Natriurèse

NO : « Le médiateur » ?

