

DIU - HTA
Année 2011-2012
Montpellier

Relation pression artérielle – volume Natriurèse de pression.

Bernard JOVER

Chargé de Recherche INSERM



*Groupe Rein et Hypertension,
FRE3400-CNRS,*

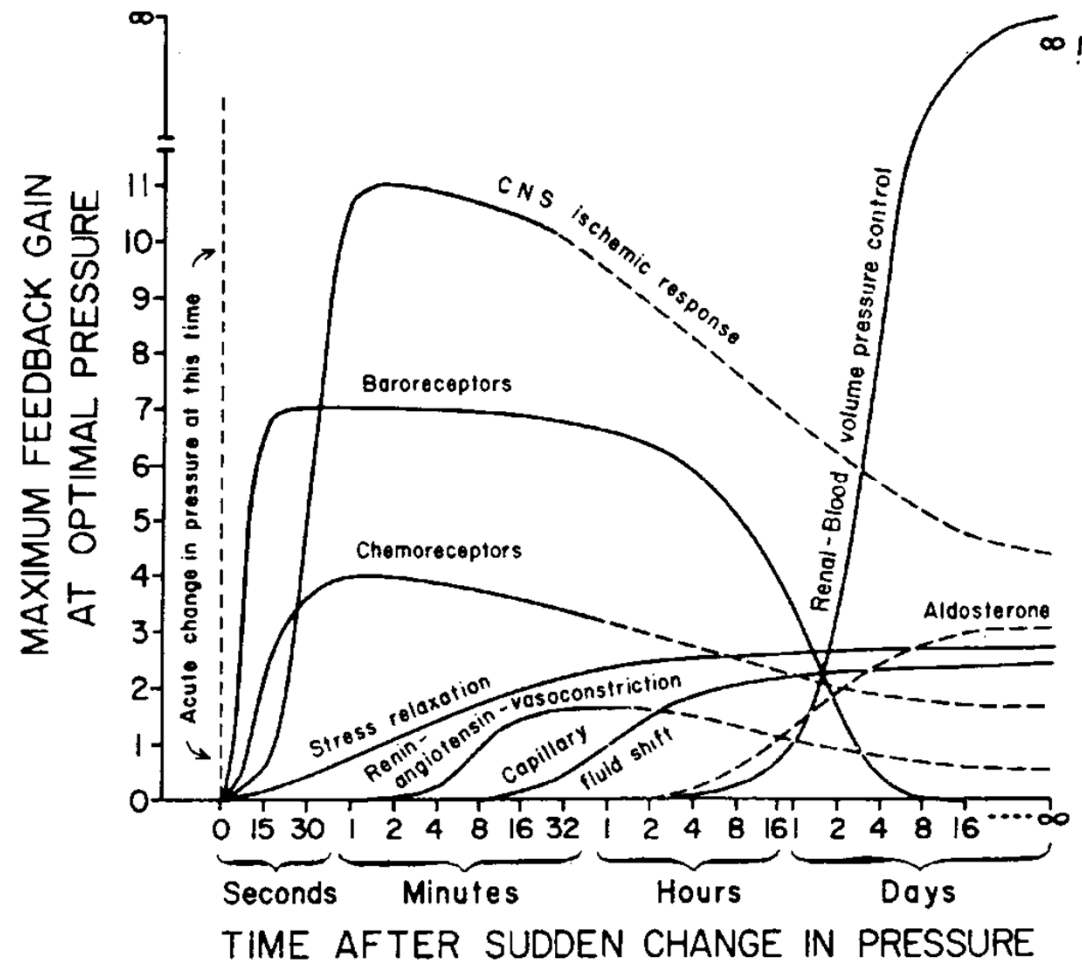


Université Montpellier
Sud de France

Unir nos forces, ouvrir l'avenir



HIERARCHIE DES SYSTEMES DE CONTROLE



**PATRIMOINE
GENETIQUE**



VAISSEAUX
REMODELLAGE
TONUS



**PRESSION
ARTERIELLE**

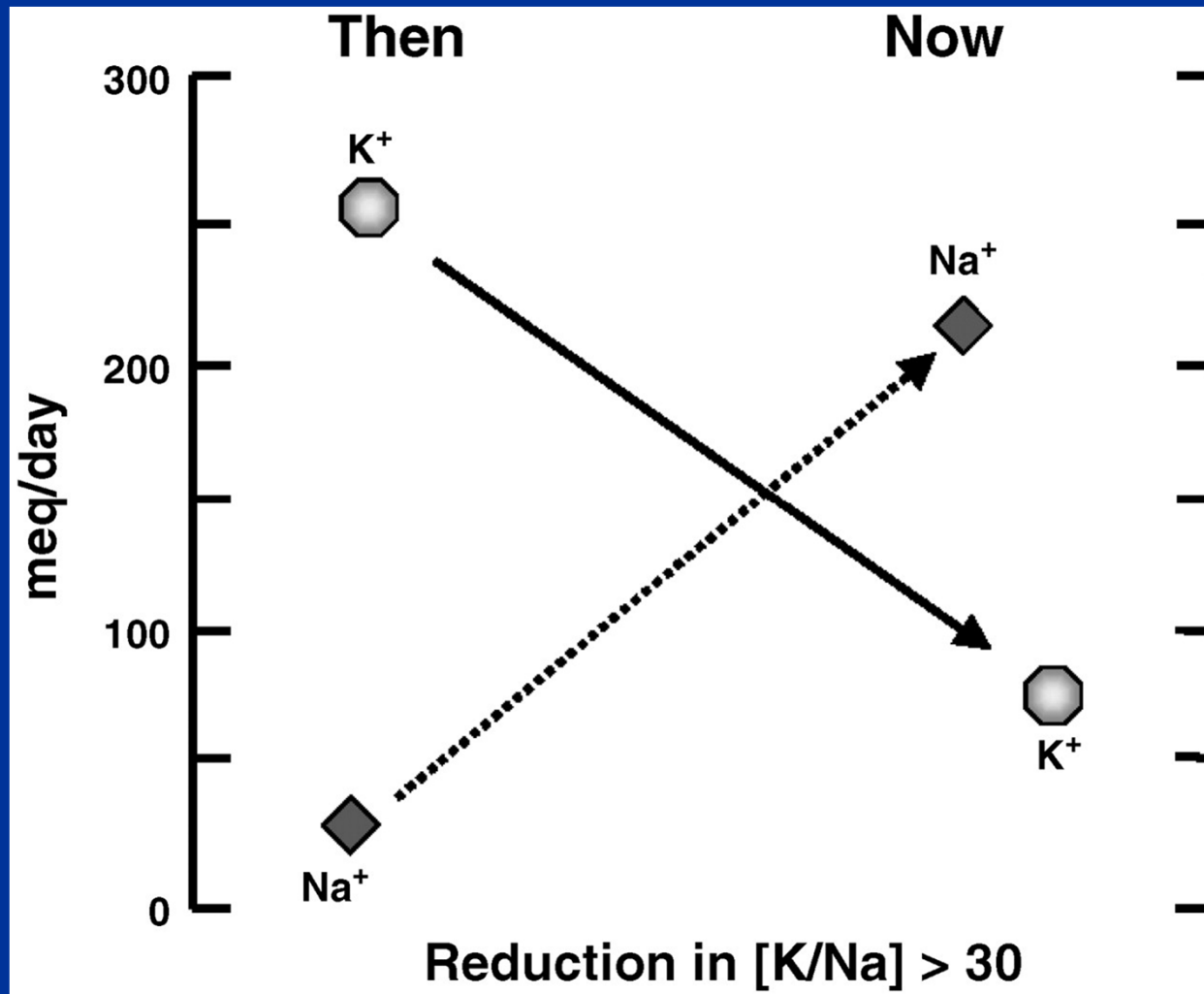
SYSTEME NERVEUX
HYPER-REACTIVITE



SODIUM
APPORT
SENSIBILITE



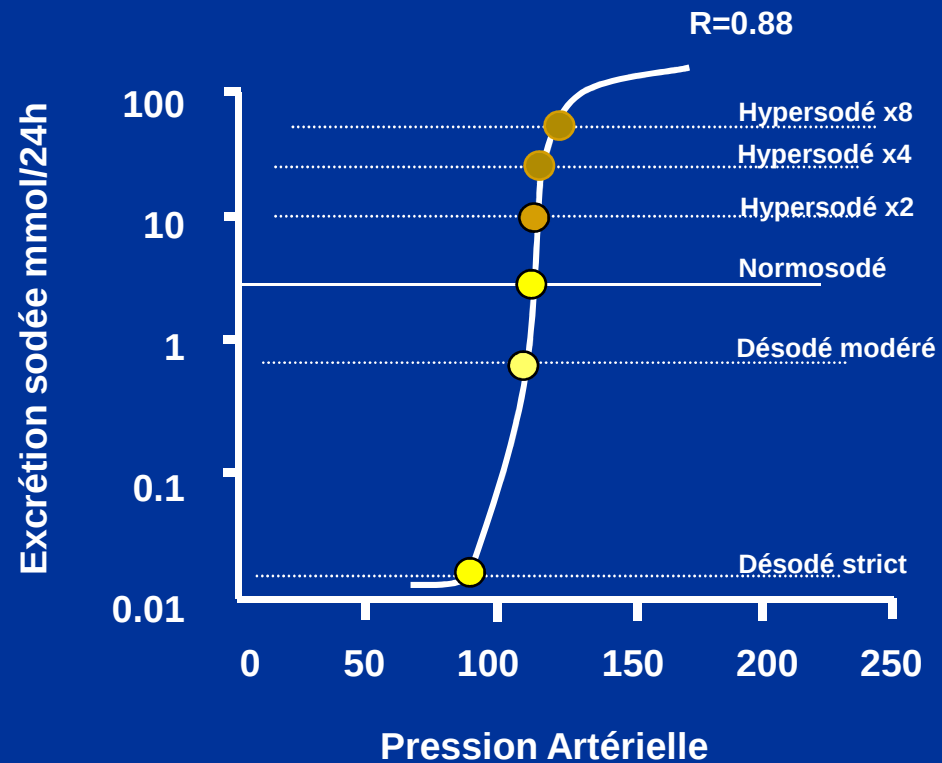
Exchange of potassium for sodium in the diet of Westernized societies



Meneton, P. et al. Am J Physiol Renal Physiol 287: F593-F601 2004

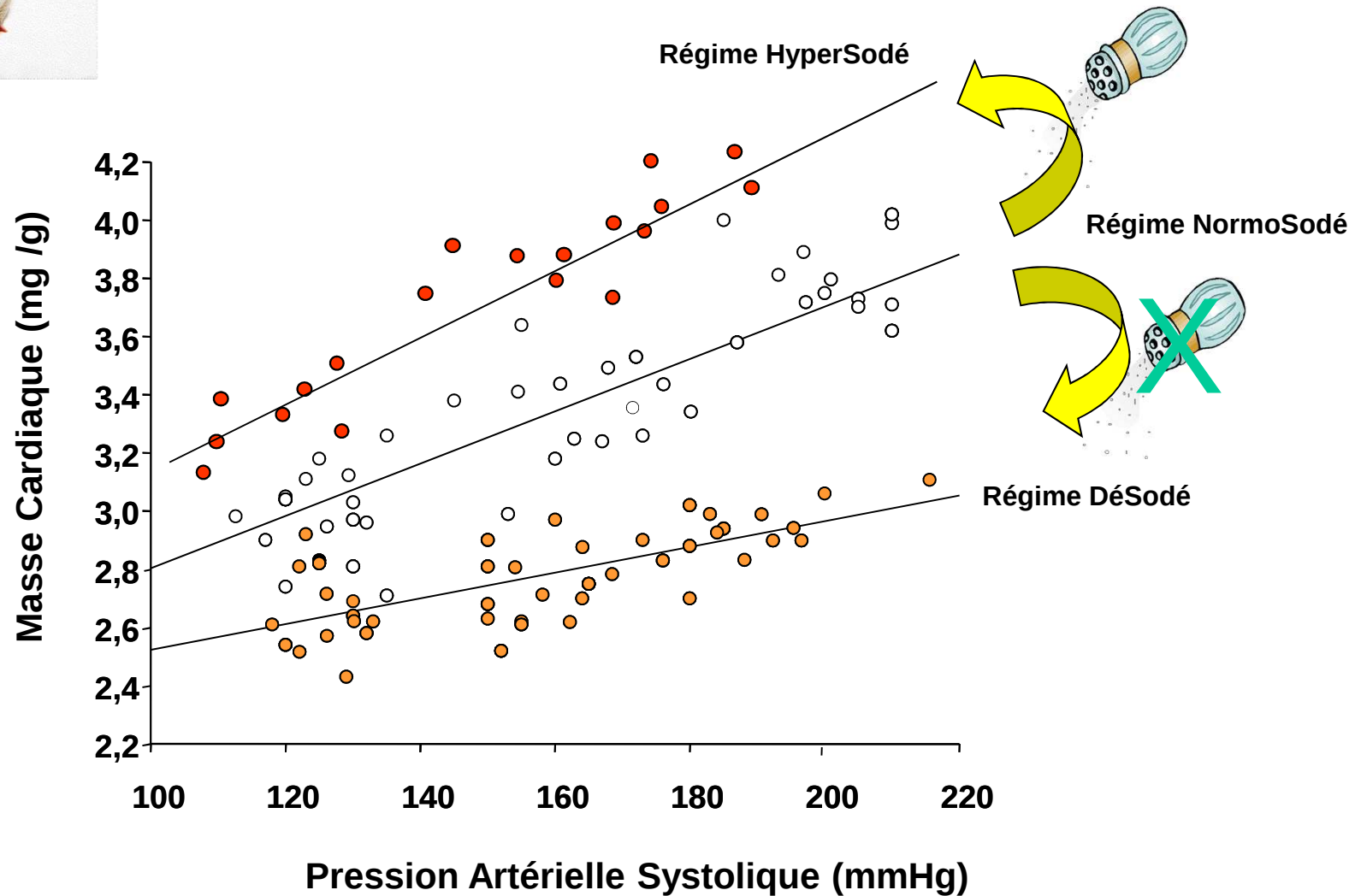
Apport alimentaire en sodium et pression artérielle

Animal sain et fonction rénale normale





Le régime sodé influence la relation entre pression artérielle et masse cardiaque, quelque soit le niveau de pression.



**PATRIMOINE
GENETIQUE**



VAISSEAUX
REMODELLAGE
TONUS



REINS
PRESSION NATRIURESE
NEPHROGENESE



**PRESSION
ARTERIELLE**

SYSTEME NERVEUX
HYPER-REACTIVITE



SODIUM
APPORT
SENSIBILITE



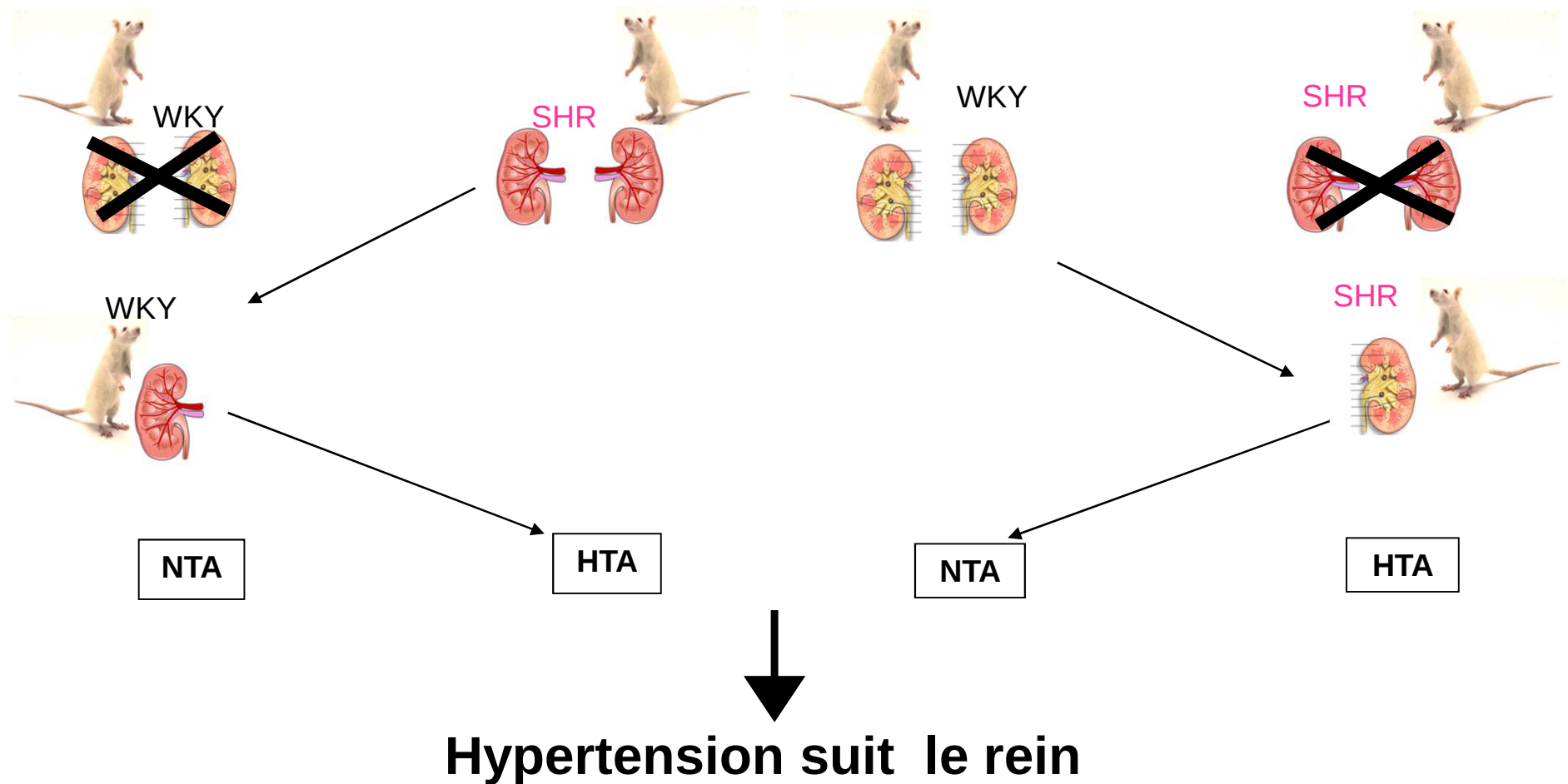
TRAVAUX DU GROUPE DE R. RETTIG

Receveur NT + Rein HTA

?

Receveur HTA + Rein NT

?



Origine de l'hypertension dans ce modèle:

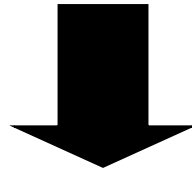
/lésions rénales : **NON**

/altérations de la fonction rénale : **NON**

/système rénine - angiotensine : **NON**

/SN autonome extra-rénal : **NON**

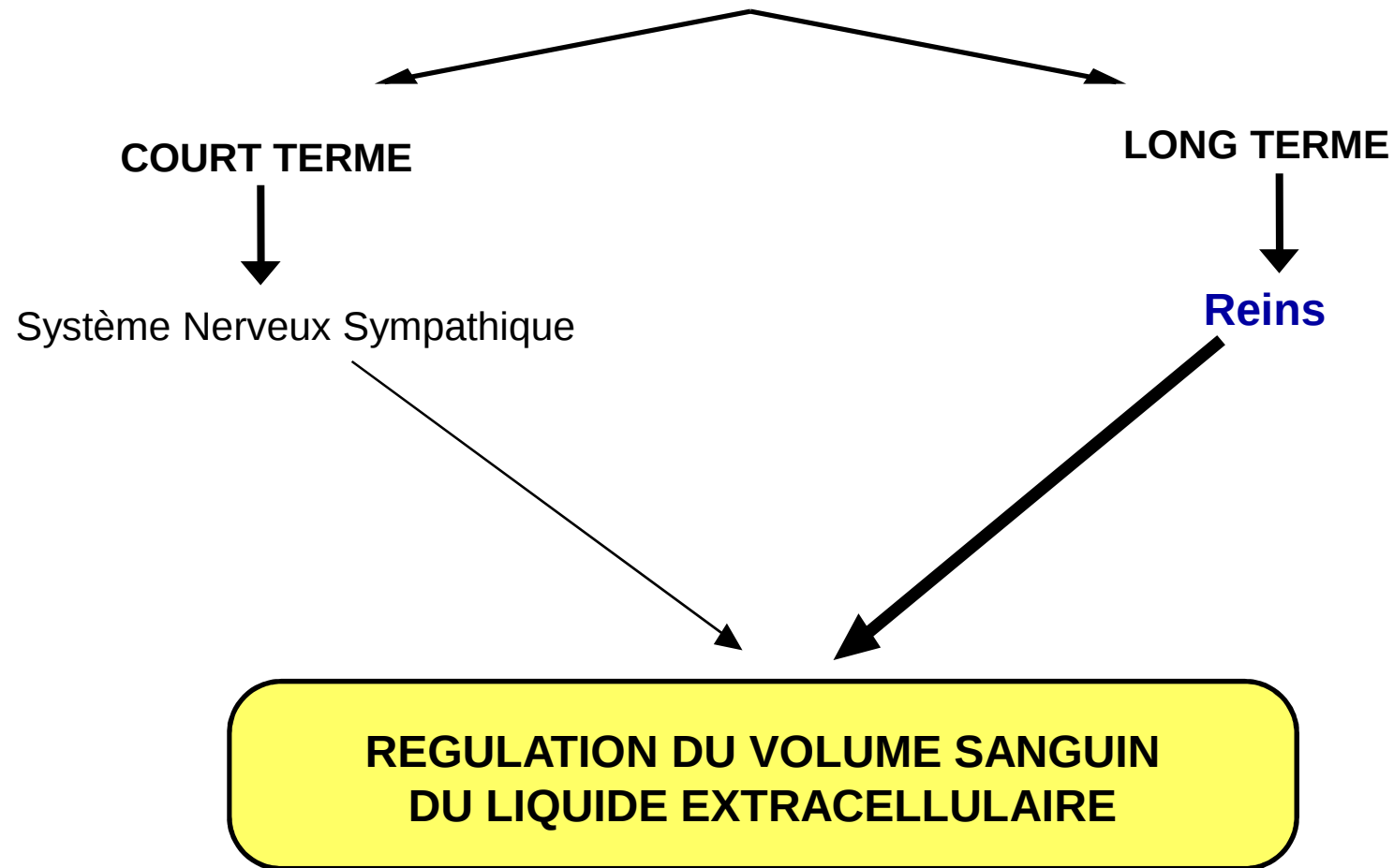
/SN autonome rénal (ré-innervation/densité de récepteurs adrénergiques rénaux): **NON**



MECANISME DE NATRIURESE DE PRESSION?

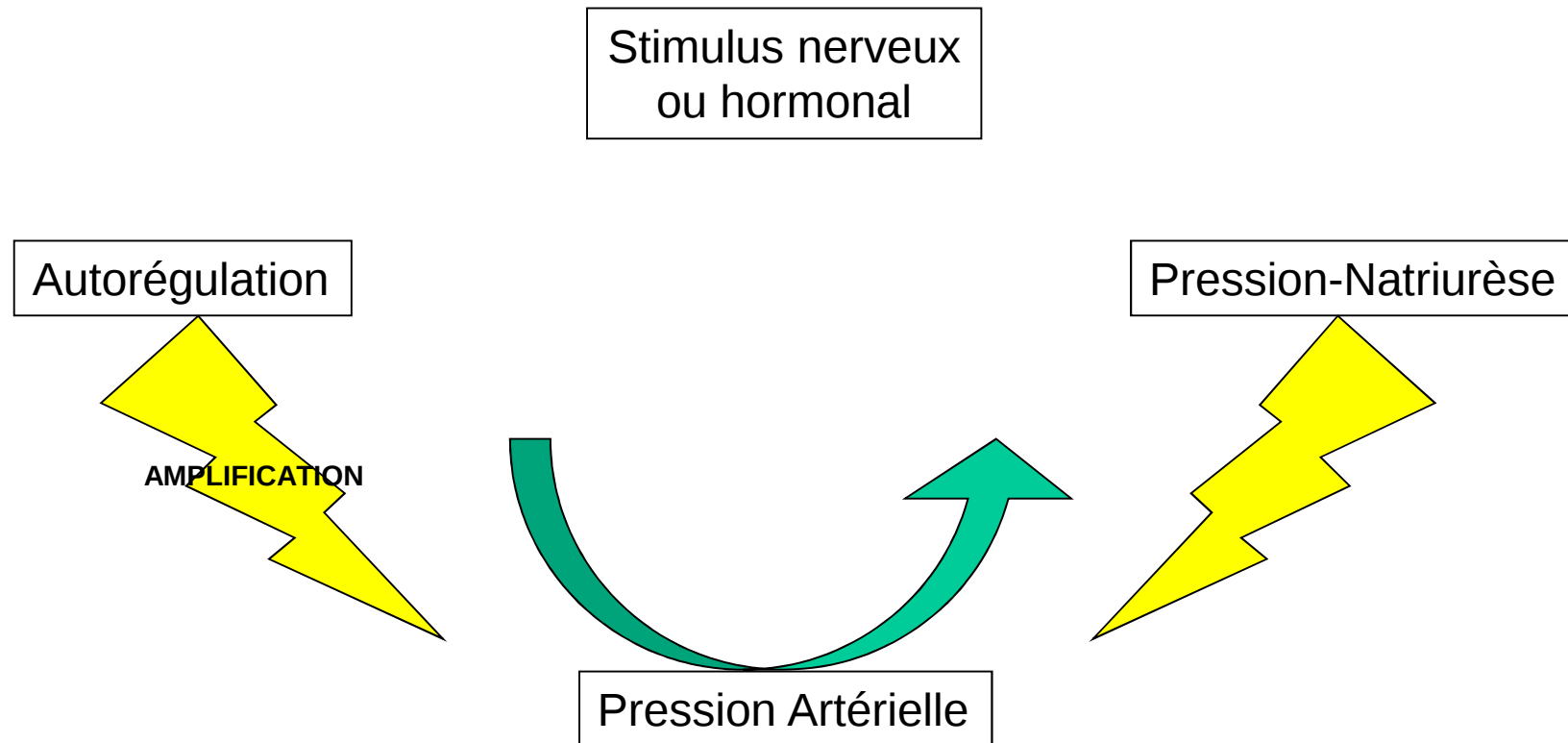
Implication du NO ?

CONTROLE de la PRESSION ARTERIELLE



$$PA = RESISTANCE \times DEBIT CARDIAQUE + PA \text{ AtD}$$

Relation Pression-Volume





ENTREES

NaCl+H₂O

Vol
intracell

Vol
extracell

Vol Sang Compliance

MécanoRc

Régulation Hormonale

ANF, AVP, SRAA, SNS, NO,....

Shear stress, Δ tonus & réactivité vasculaire

PVod

Retour
Veineux

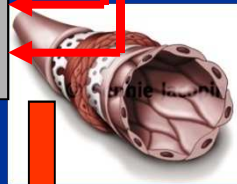
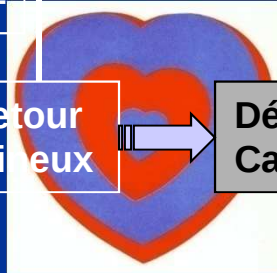
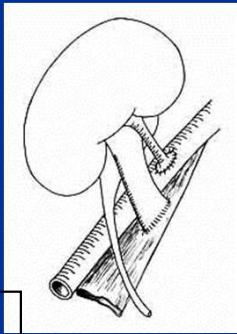
Débit Cardiaque

EXCRETION
NaCl+H₂O

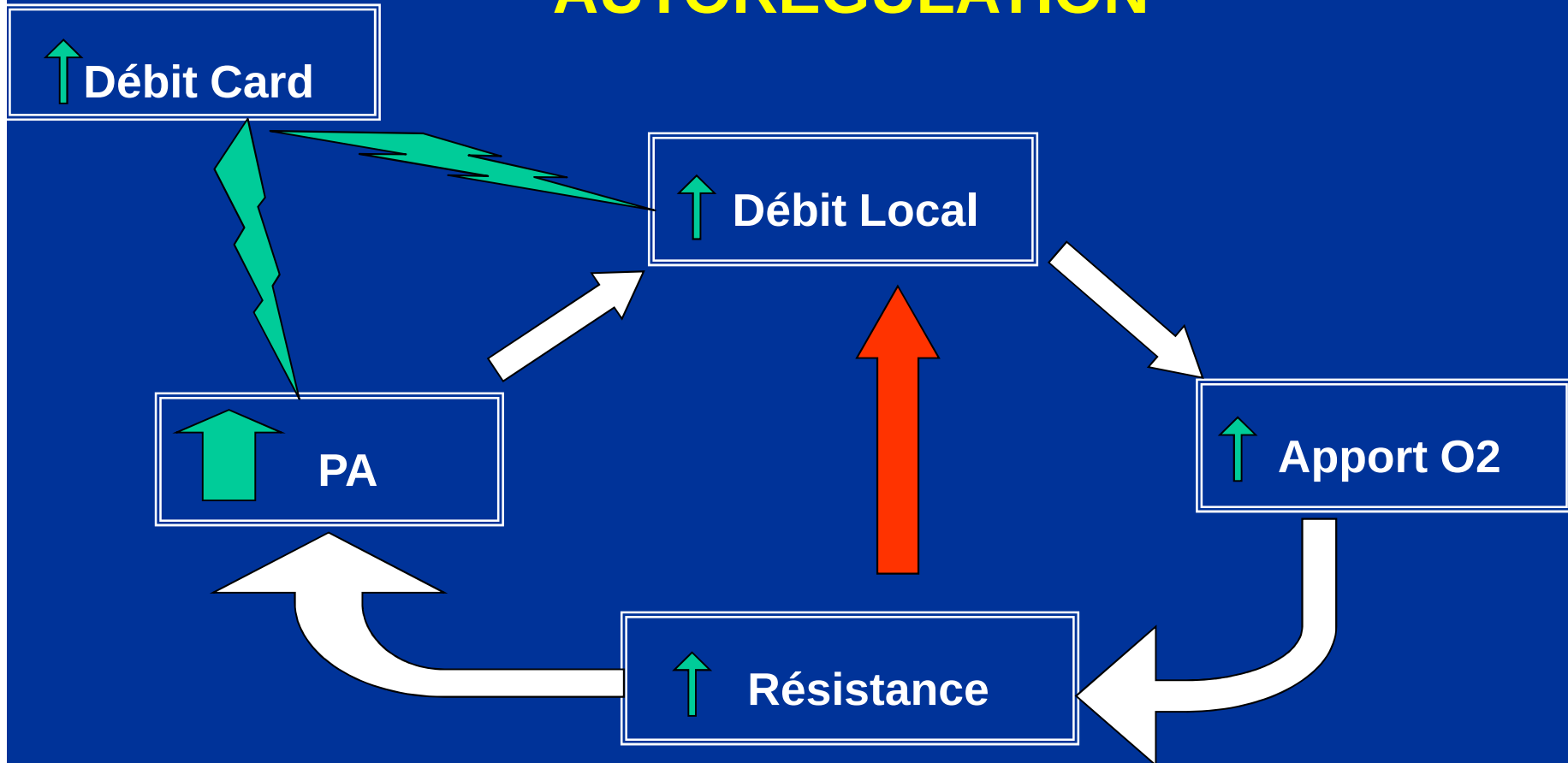
PA

Résistance Vasculaire

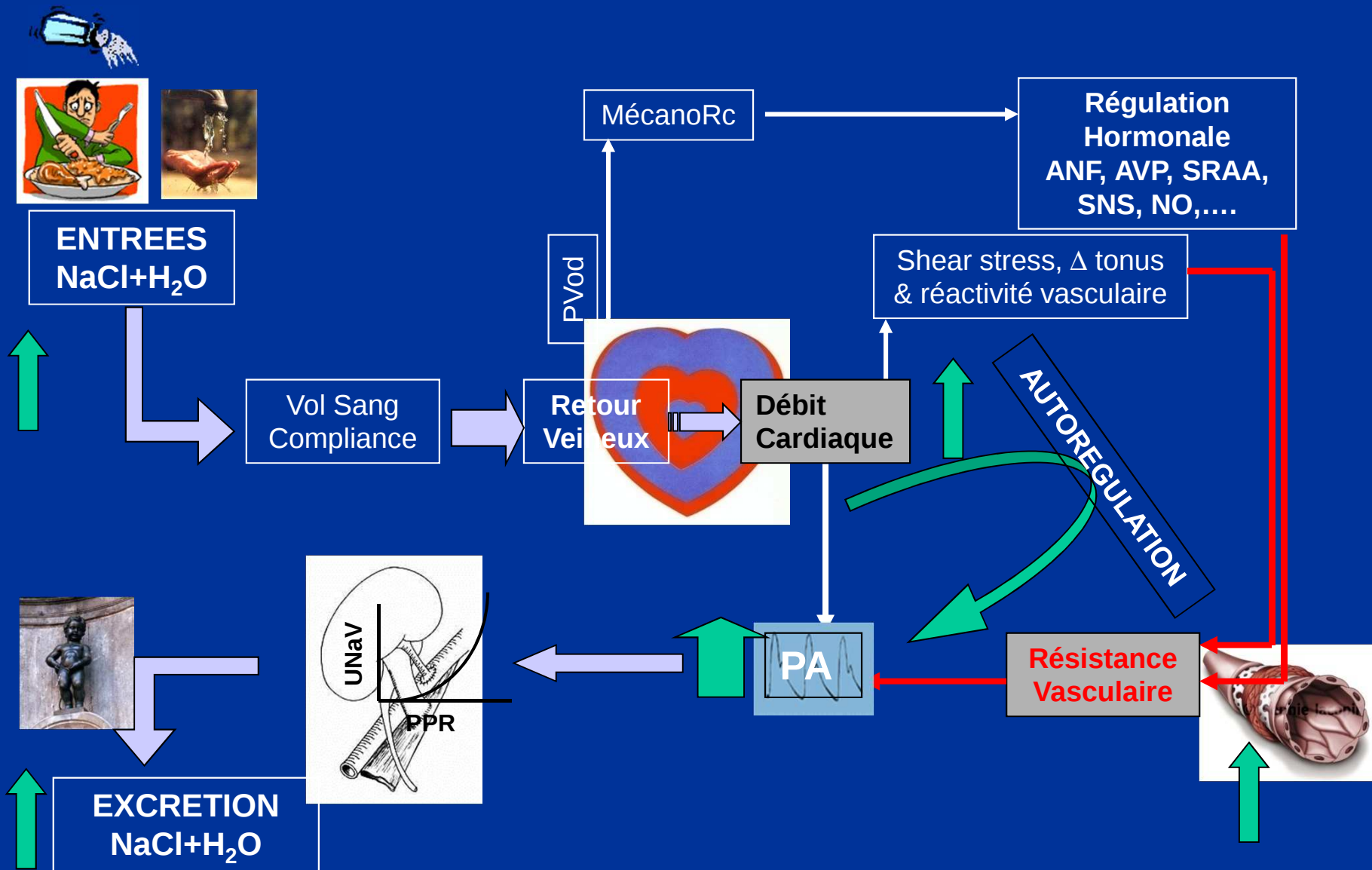
Faible $\uparrow$ PA $\Rightarrow$ faible $\uparrow$ UNaV et déséquilibre hydrique



AUTOREGULATION

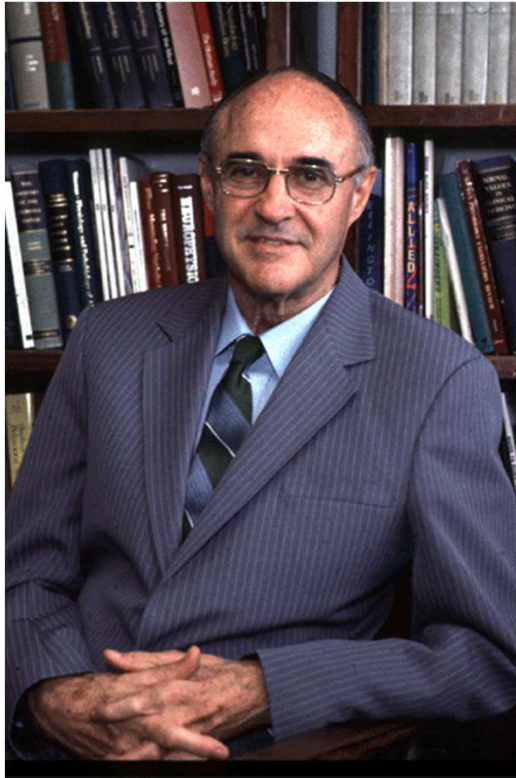


L 'autorégulation s'applique au débit et non à la pression artérielle.
L 'autorégulation déstabilise la pression artérielle, en amplifiant l'impact
des variations de volume.



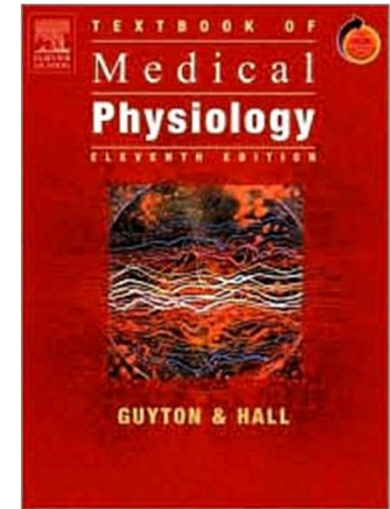
Equilibre hydro-sodé au dépend d'une augmentation importante de la PA

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



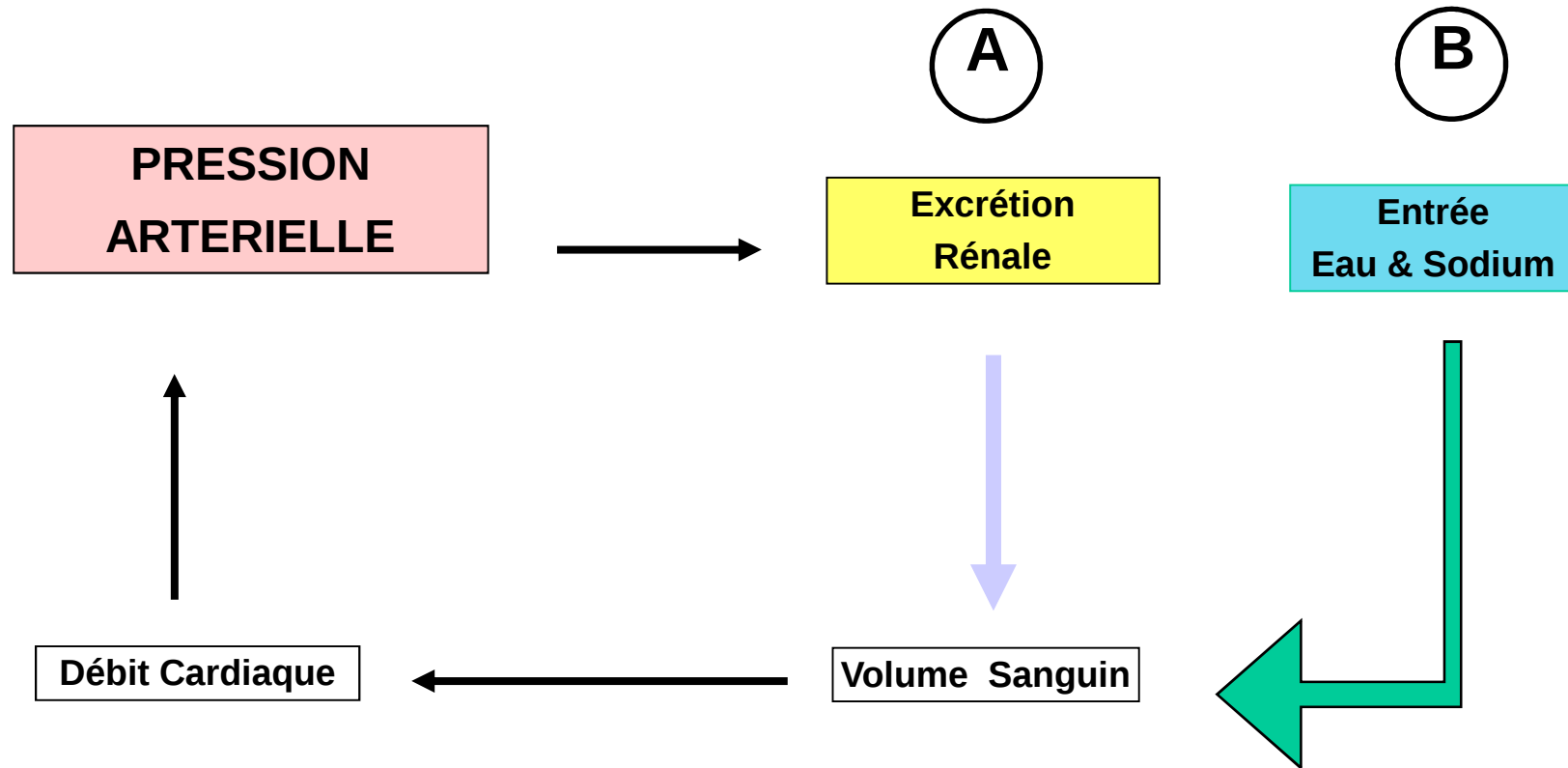
Dr. Arthur Guyton

Cardiovascular physiologist known not only for the invention of the electric wheelchair for which he received a presidential citation and his work with NASA, but also as the author of “**The Textbook of Medical Physiology**” first published in 1956 and one of the primary textbooks used to teach medical students around the world for 50 years.

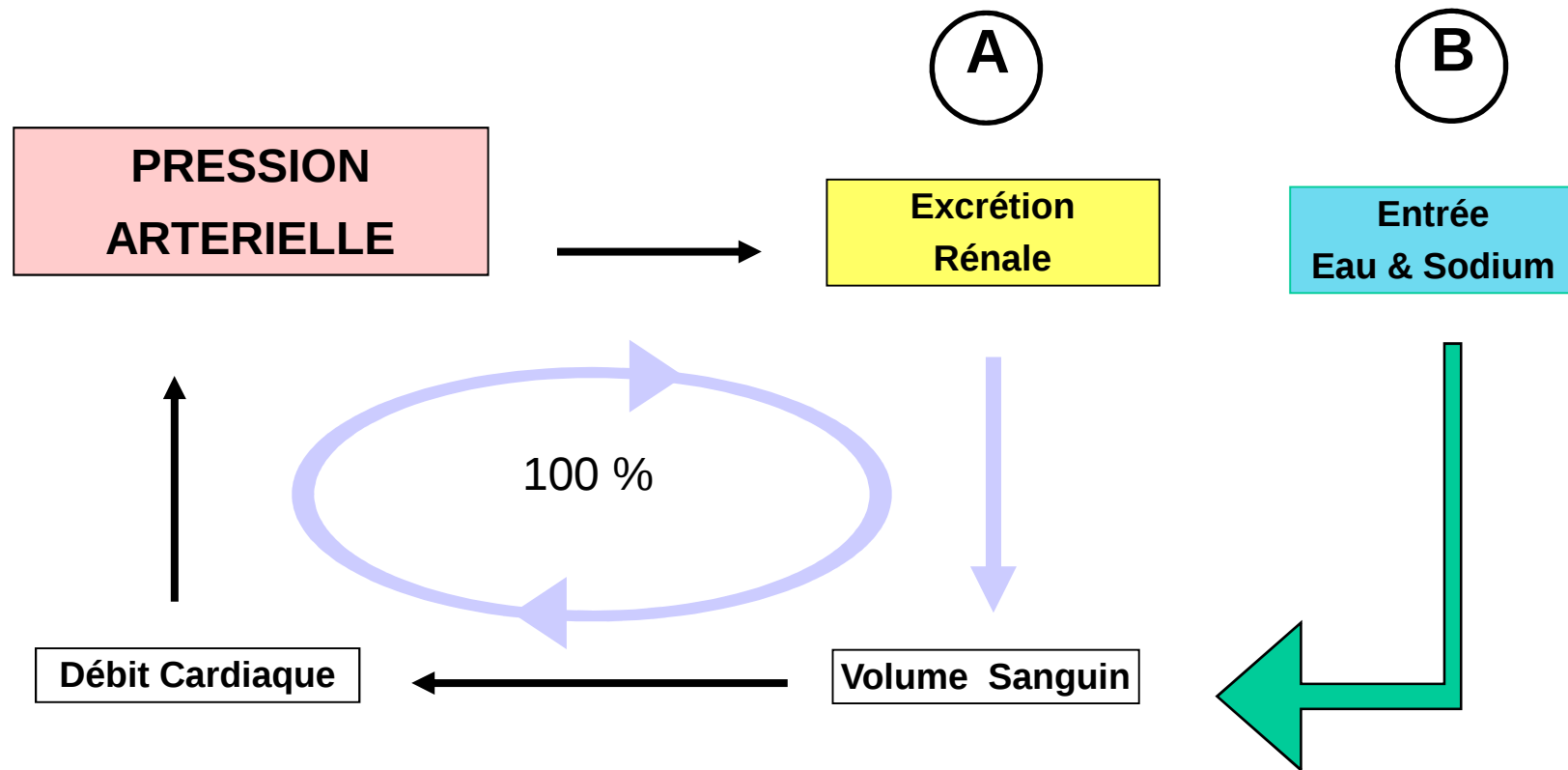


**SERVOCONTROLE RENAL DU VOLUME & DE LA PRESSION
ARTERIELLE**

SERVOCONTROLE RENAL DU VOLUME & DE LA PA



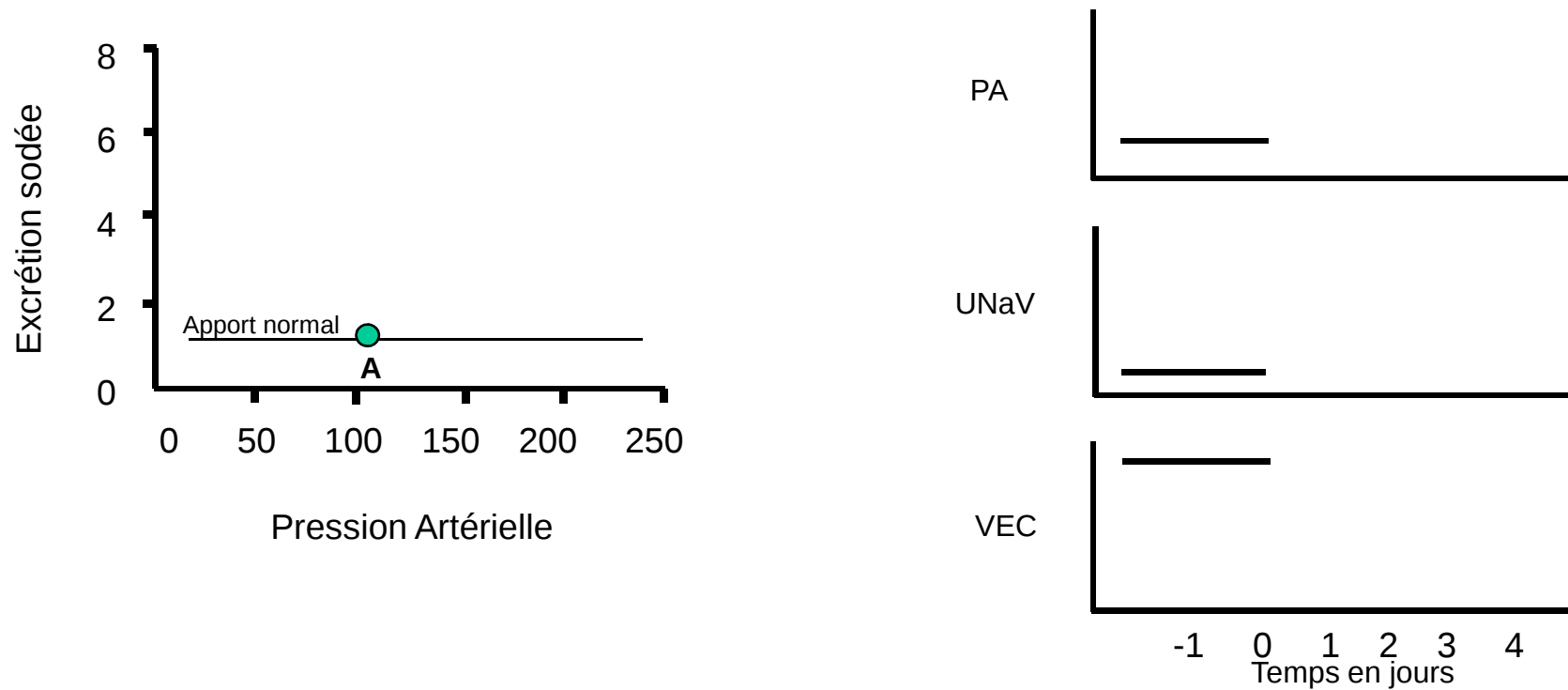
SERVOCONTROLE RENAL DU VOLUME & DE LA PA



HOMEOSTASIE DU VOLUME = HOMEOSTASIE DU SODIUM

UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

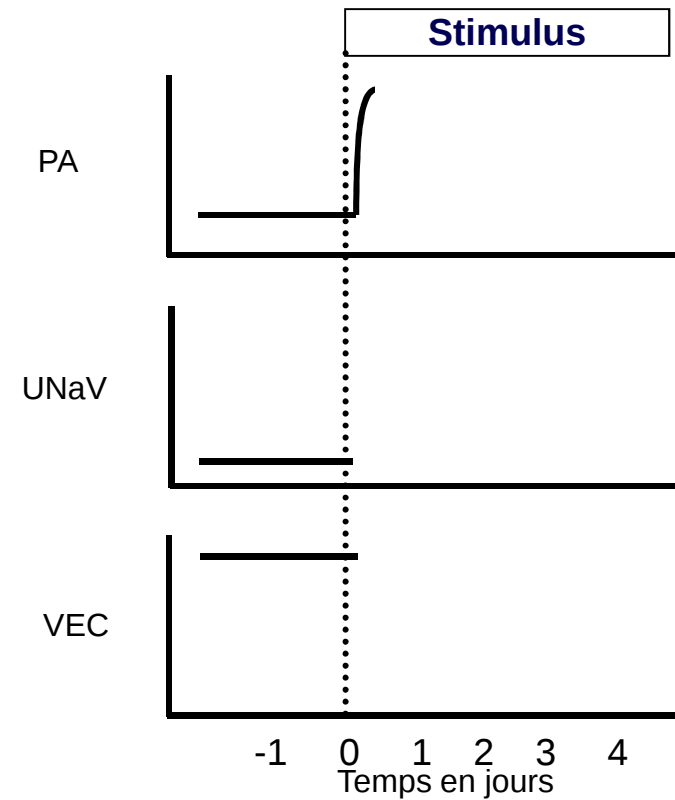
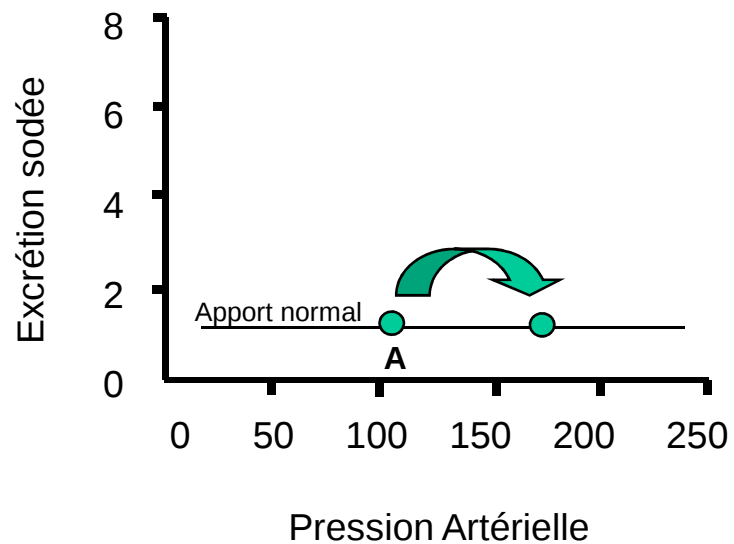
EN AIGU



HOMEOSTASIE DU VOLUME = HOMEOSTASIE DU SODIUM

UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

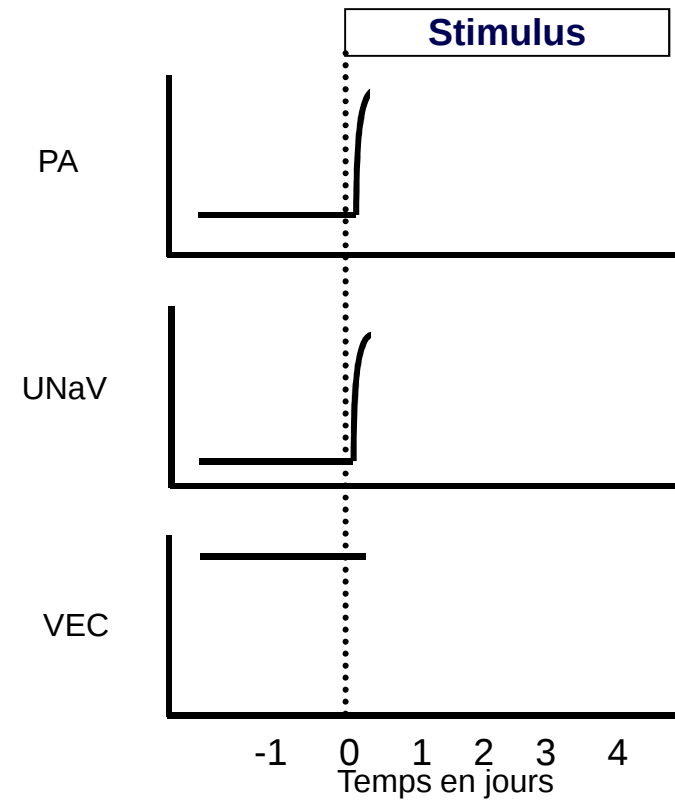
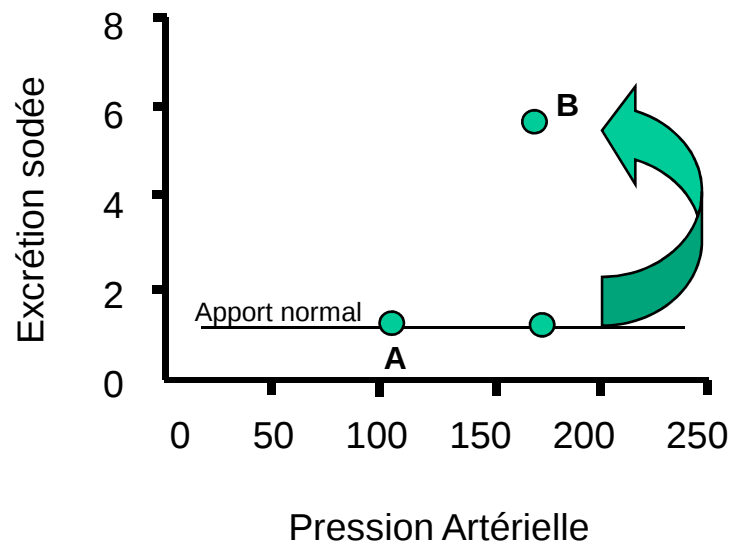
EN AIGU



HOMEOSTASIE DU VOLUME = HOMEOSTASIE DU SODIUM

UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

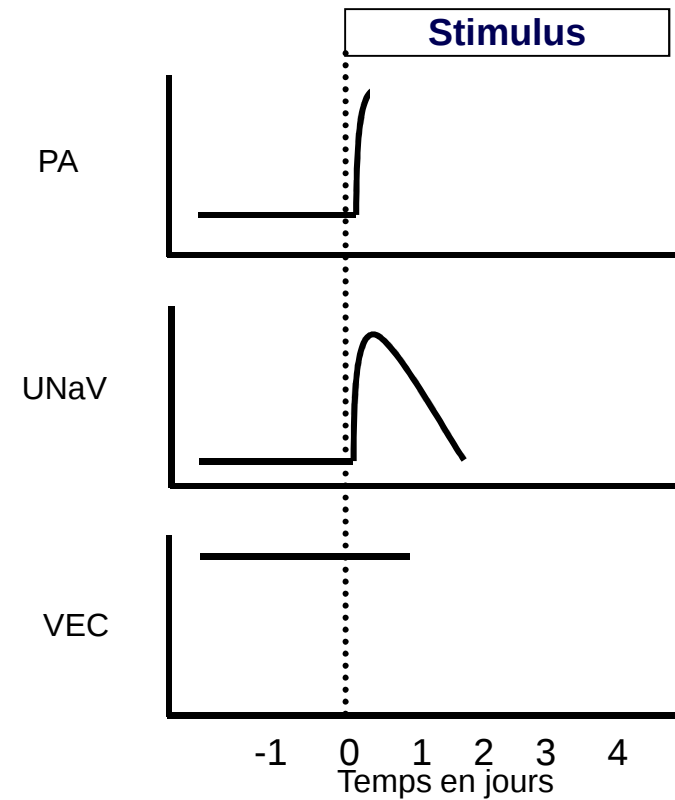
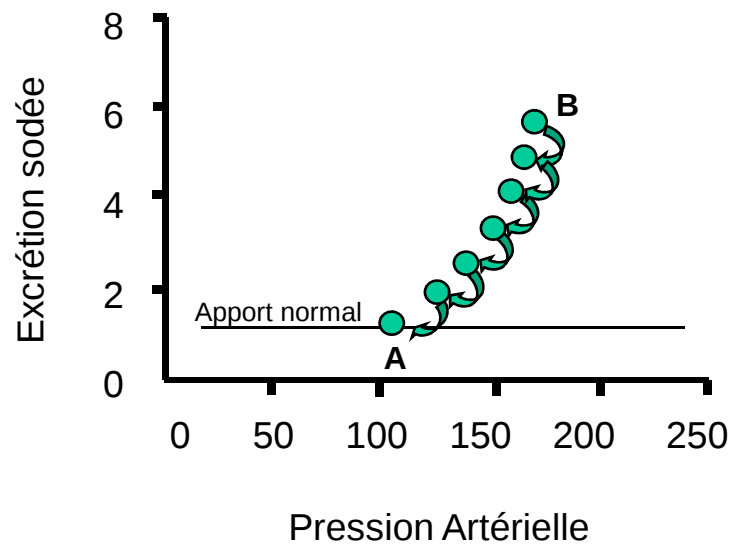
EN AIGU



HOMEOSTASIE DU VOLUME = HOMEOSTASIE DU SODIUM

UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

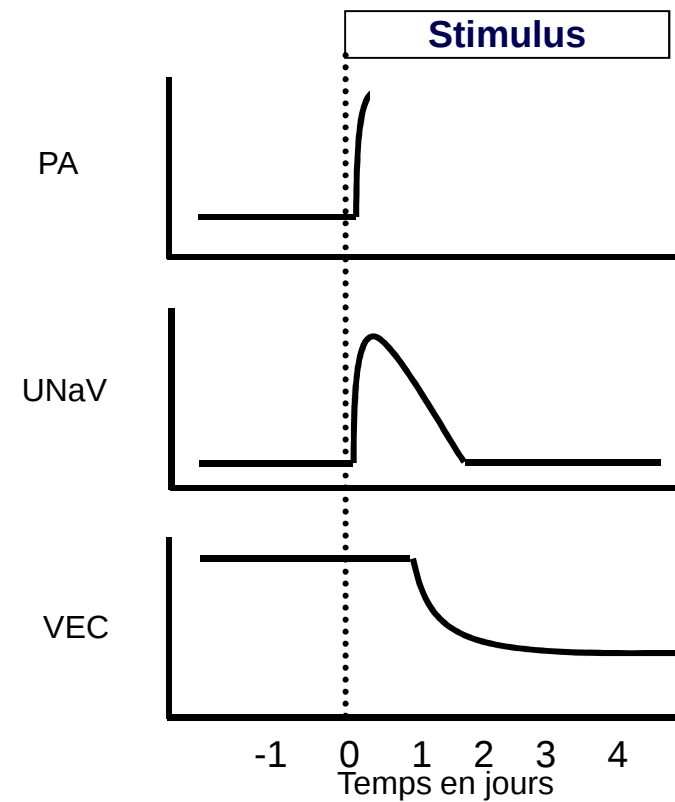
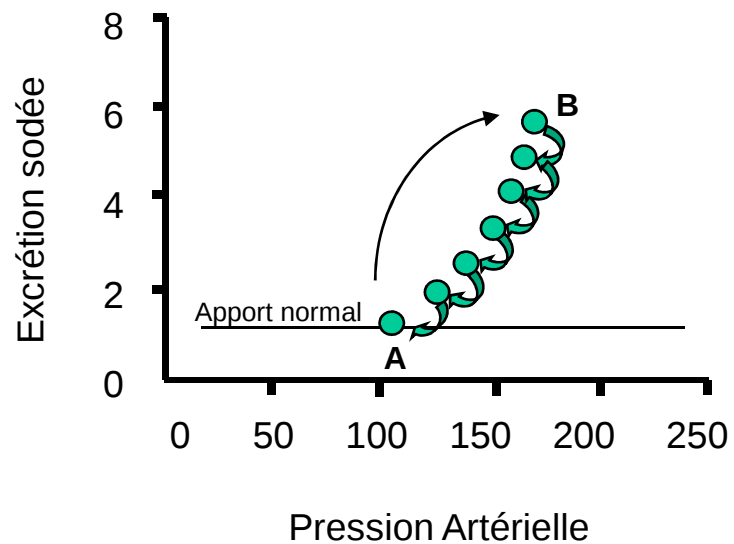
EN AIGU



HOMEOSTASIE DU VOLUME = HOMEOSTASIE DU SODIUM

UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

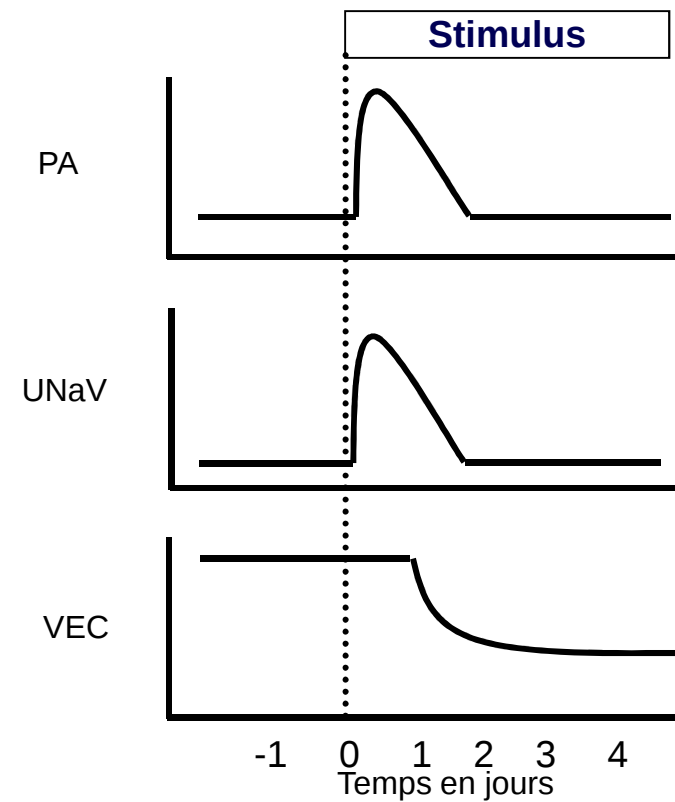
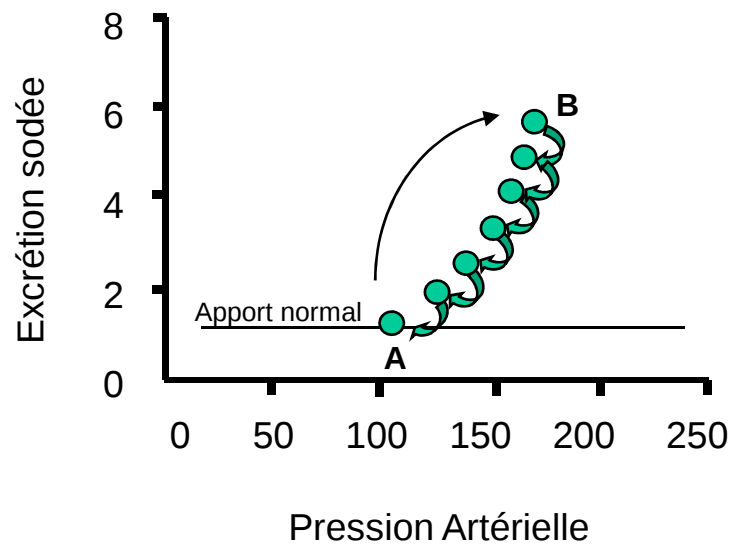
EN AIGU



HOMEOSTASIE DU VOLUME = HOMEOSTASIE DU SODIUM

UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

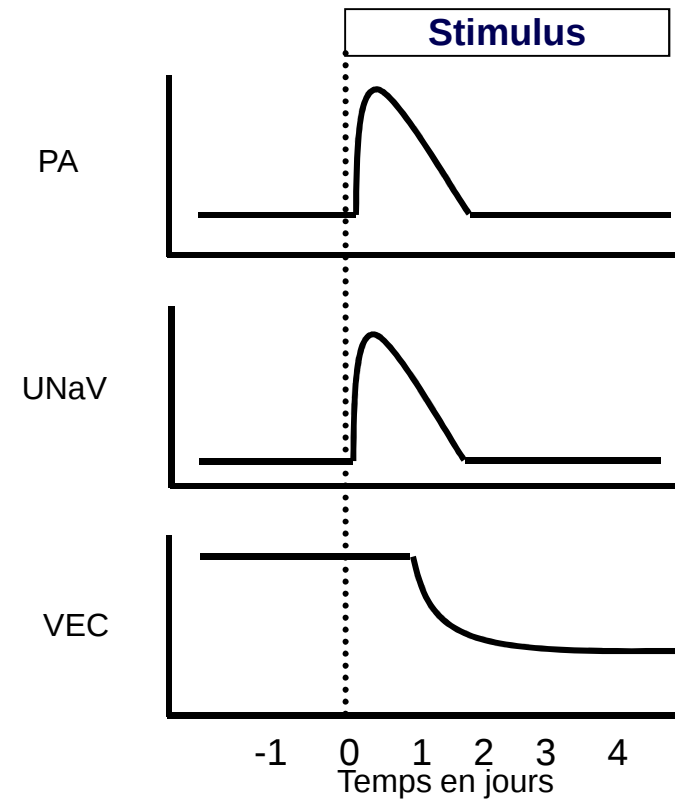
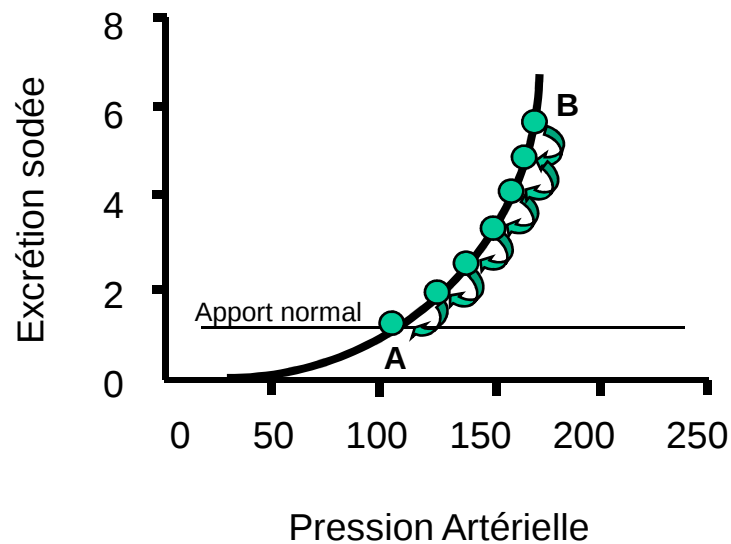
EN AIGU



HOMEOSTASIE DU VOLUME = HOMEOSTASIE DU SODIUM

UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

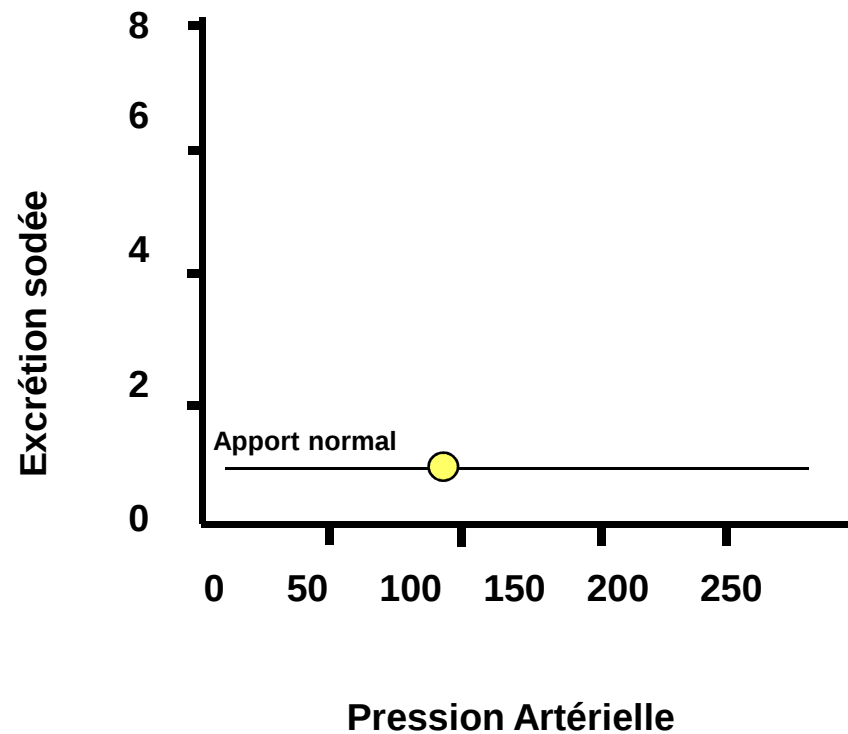
EN AIGU



HOMEOSTASIE DU VOLUME = HOMEOSTASIE DU SODIUM

UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

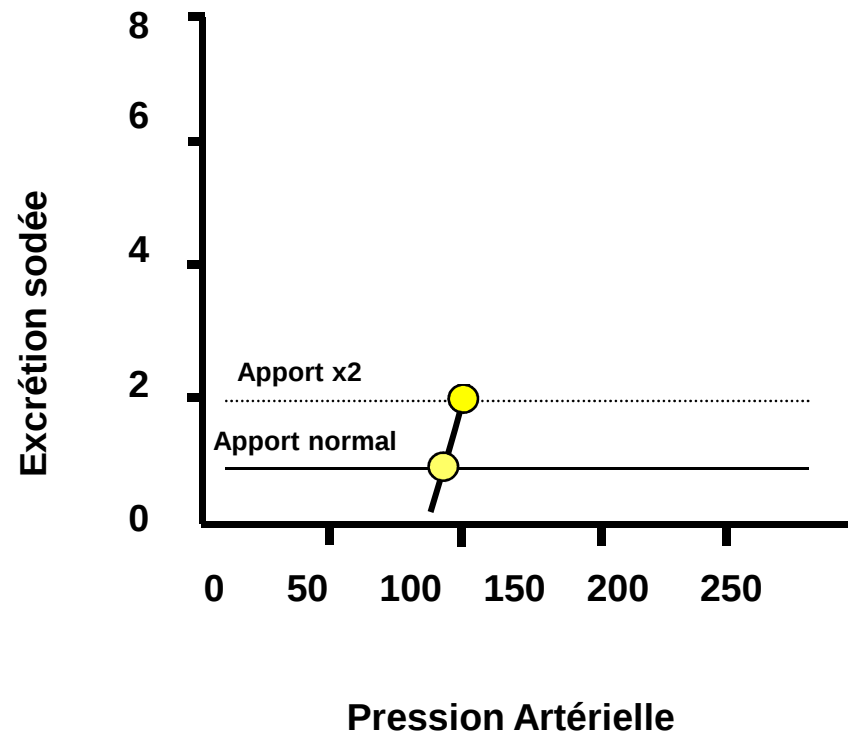
EN CHRONIQUE



HOMEOSTASIE DU VOLUME = HOMEOSTASIE DU SODIUM

UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

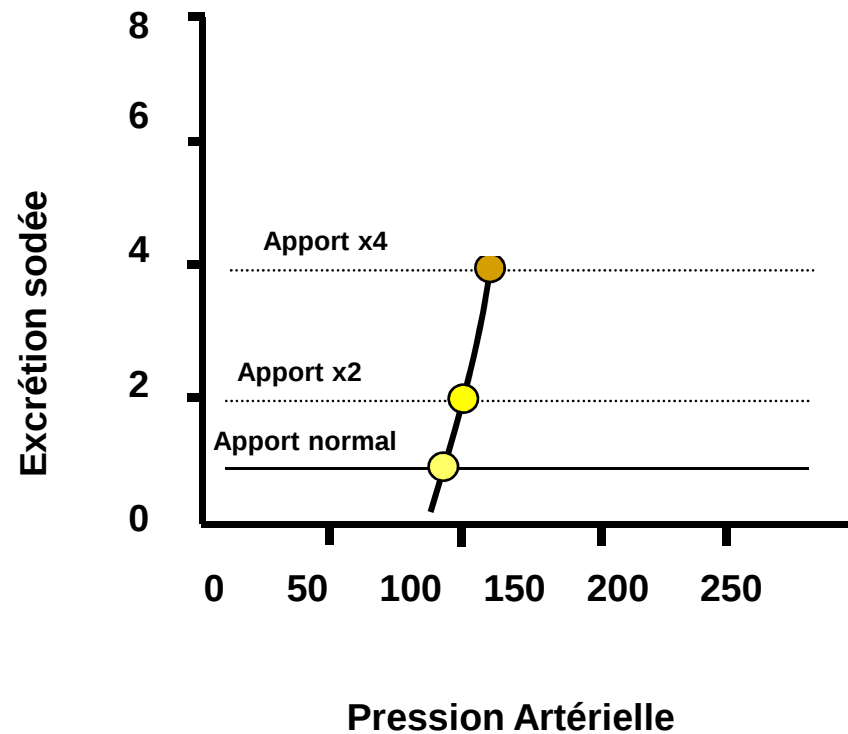
EN CHRONIQUE



HOMEOSTASIE DU VOLUME = HOMEOSTASIE DU SODIUM

UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

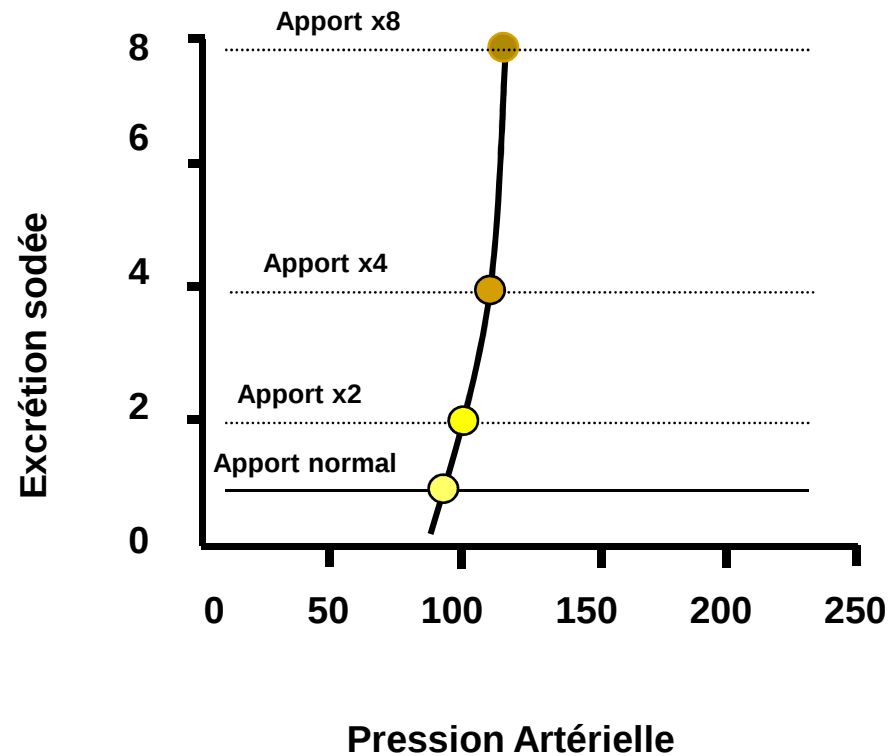
EN CHRONIQUE



HOMEOSTASIE DU VOLUME = HOMEOSTASIE DU SODIUM

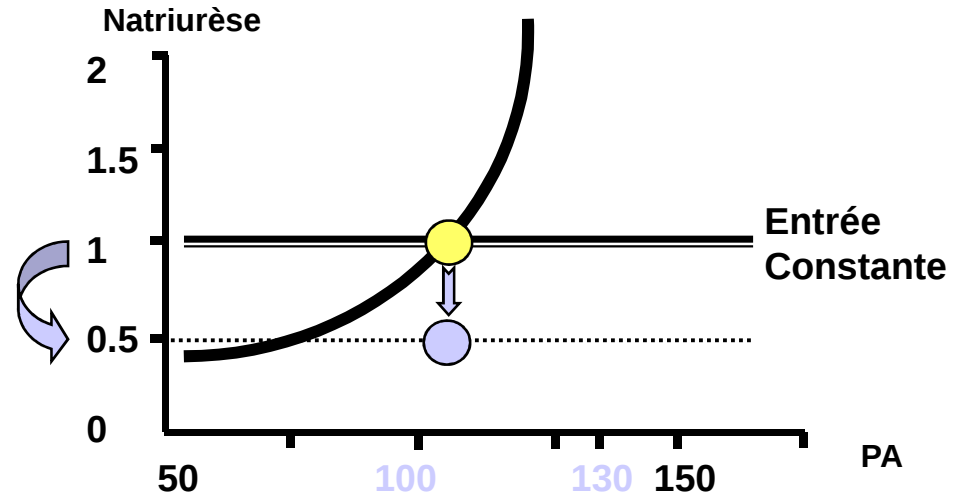
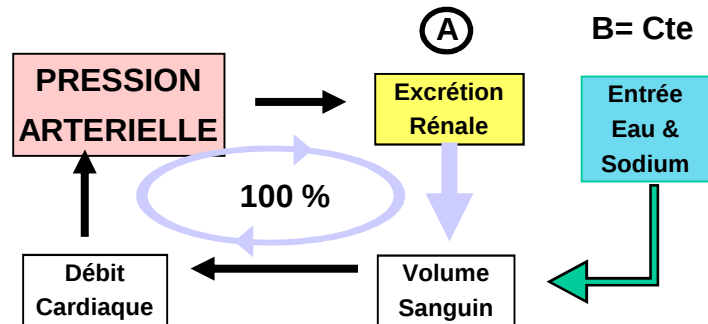
UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

EN CHRONIQUE



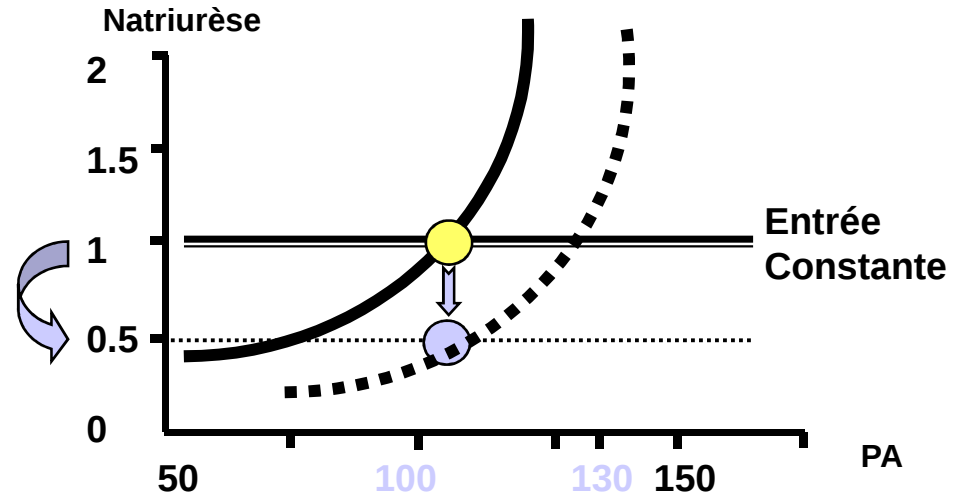
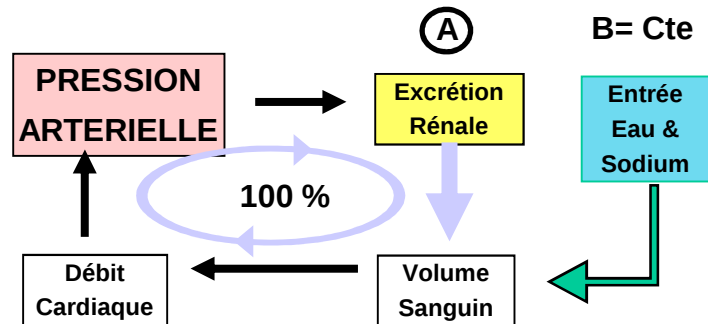
NIVEAU DE LA PA A LONG-TERME NE PEUT CHANGER QUE SI :

A/ Déplacement de la courbe de la fonction rénale



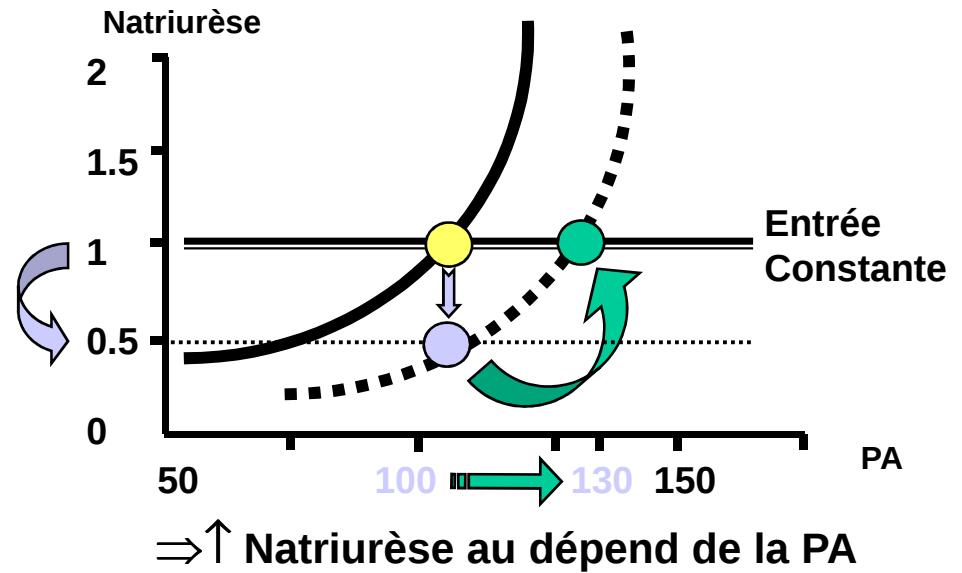
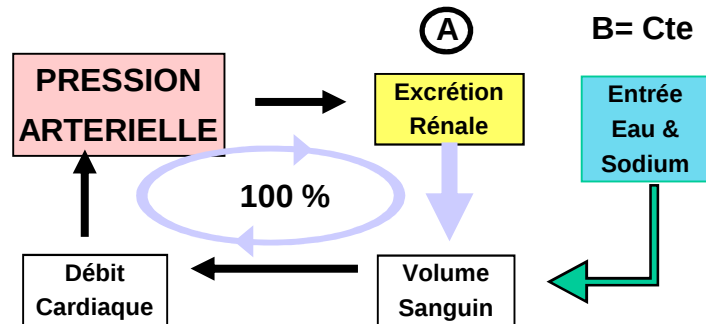
NIVEAU DE LA PA A LONG-TERME NE PEUT CHANGER QUE SI :

A/ Déplacement de la courbe de la fonction rénale



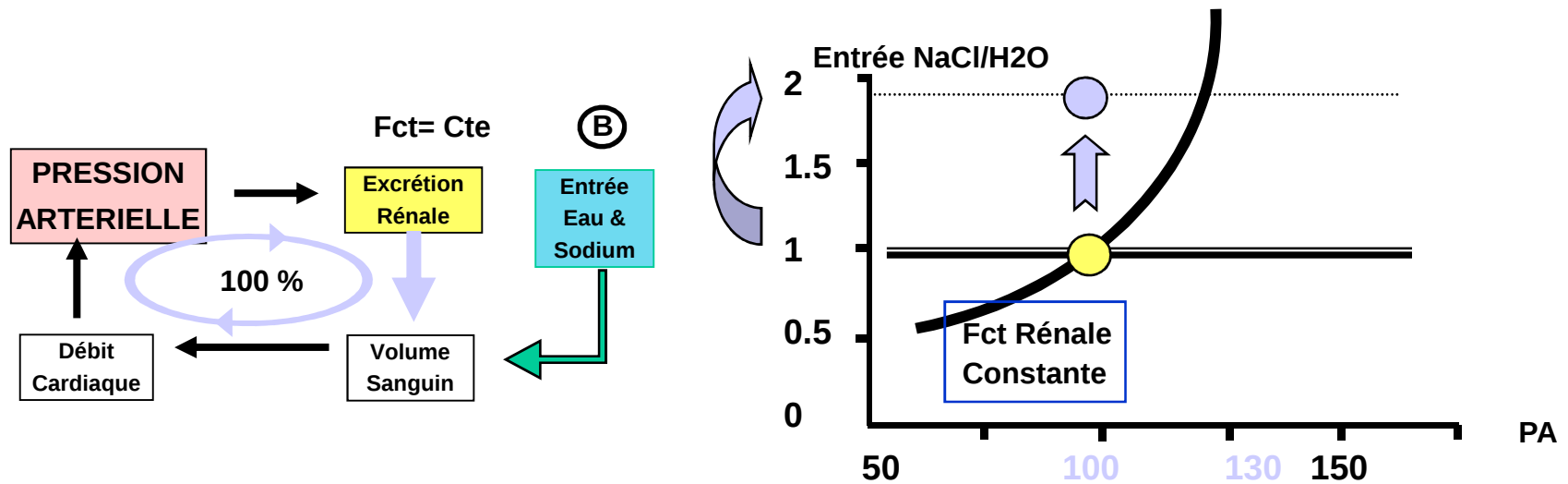
NIVEAU DE LA PA A LONG-TERME NE PEUT CHANGER QUE SI :

A/ Déplacement de la courbe de la fonction rénale



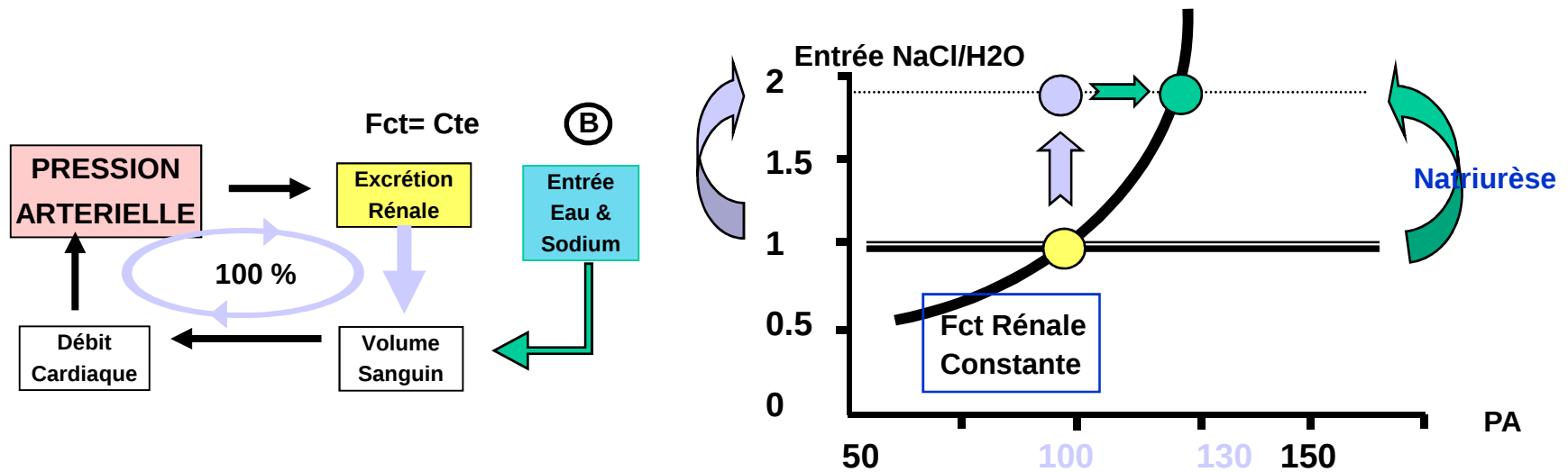
NIVEAU DE LA PA A LONG-TERME NE PEUT CHANGER QUE SI :

B/ Niveau des entrées hydrosodées (sans changement de fct rénale)



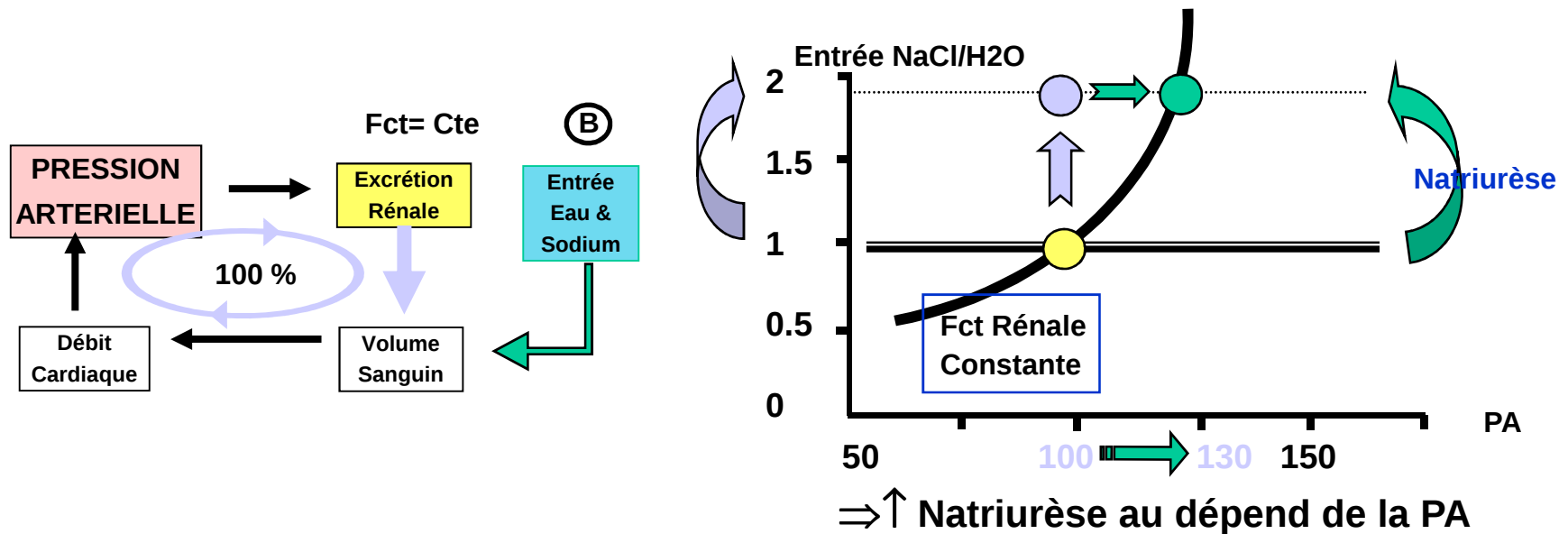
NIVEAU DE LA PA A LONG-TERME NE PEUT CHANGER QUE SI :

B/ Niveau des entrées hydrosodées (sans changement de fct rénale)



NIVEAU DE LA PA A LONG-TERME NE PEUT CHANGER QUE SI :

B/ Niveau des entrées hydrosodées (sans changement de fct rénale)



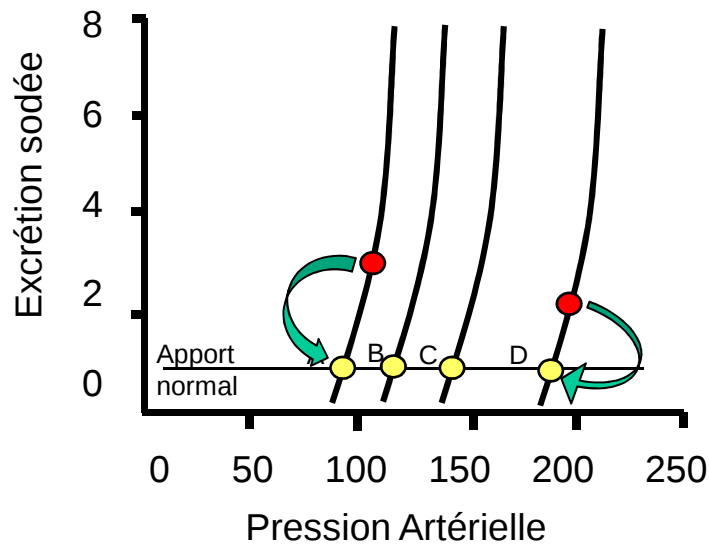
COURBE DE LA FONCTION RENALE :

- GAIN INFINI,**
- NON ADAPTABLE**
- MODULABLE**

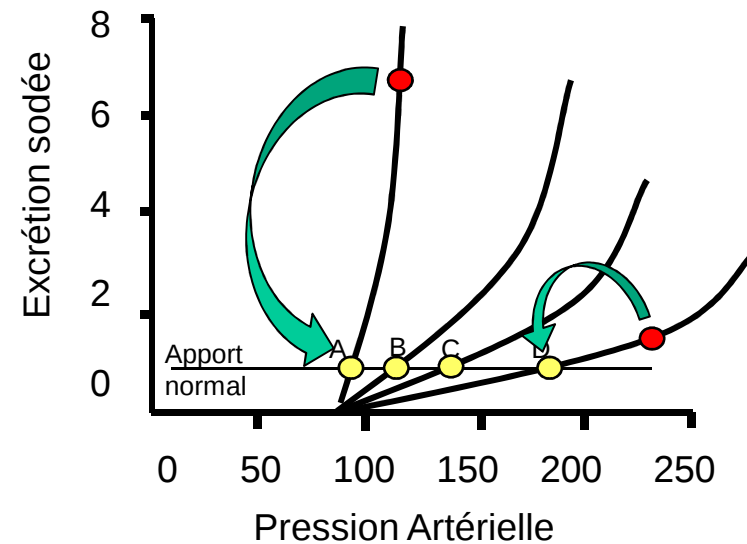
COURBE DE LA FONCTION RENALE :

GAIN INFINI

Gain = $P/\Delta P$. Si $\Delta P \Rightarrow 0$ alors $P/\Delta P \Rightarrow \infty$



Déplacement de la courbe :

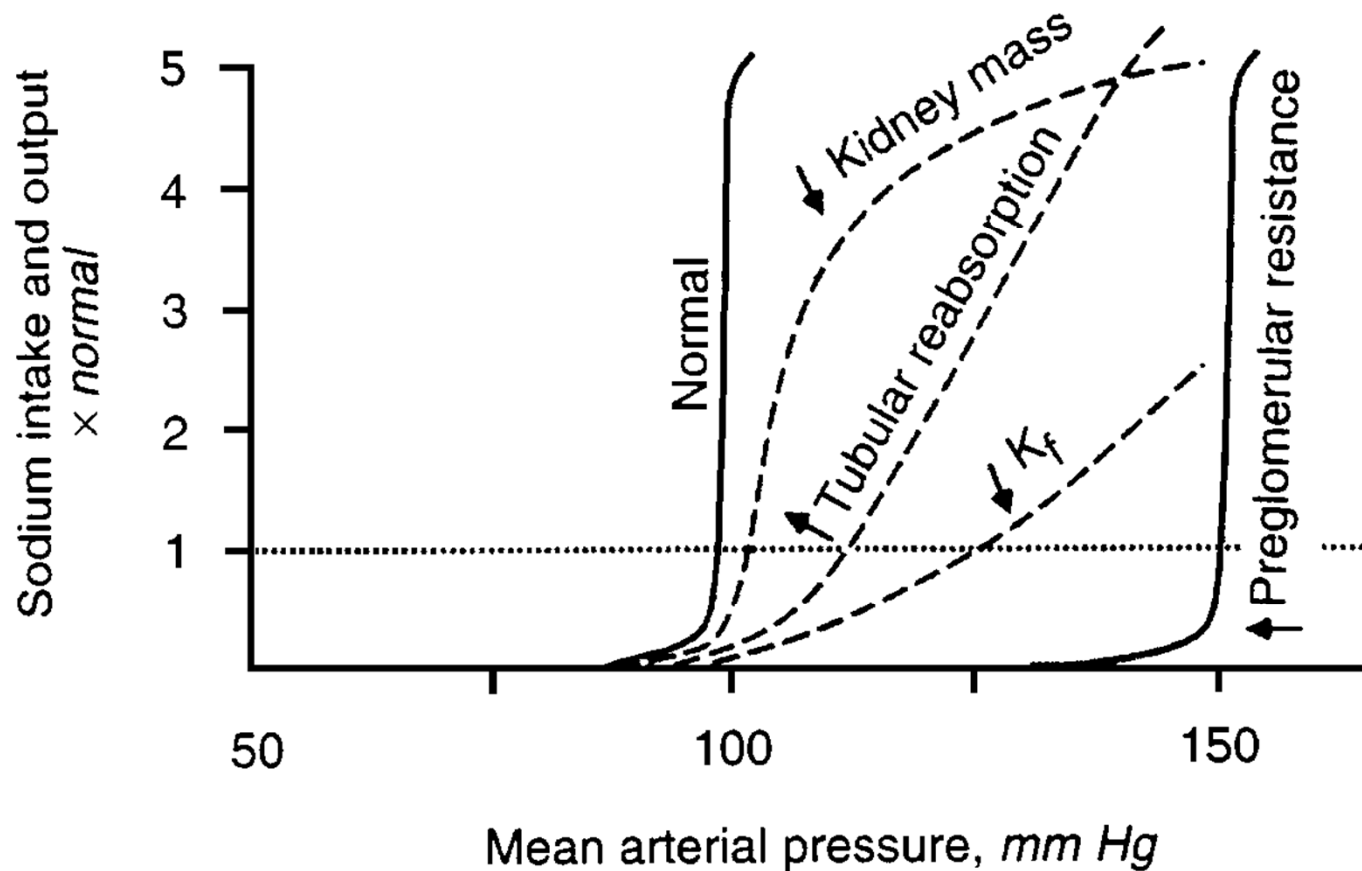


Modification de la pente :

**AUCUN CHANGEMENT DE PA N'EXISTE SANS MODIFICATION DE LA
PRESSION/NATRIURESE (en chronique,entrées fixes).**

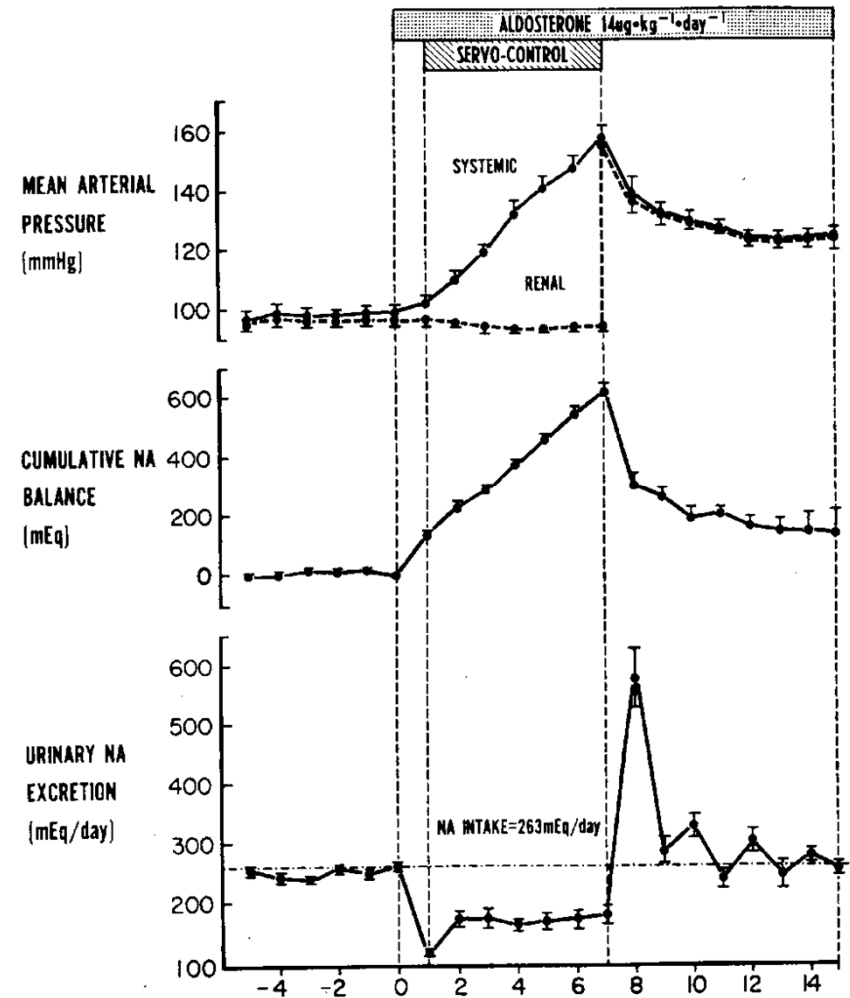
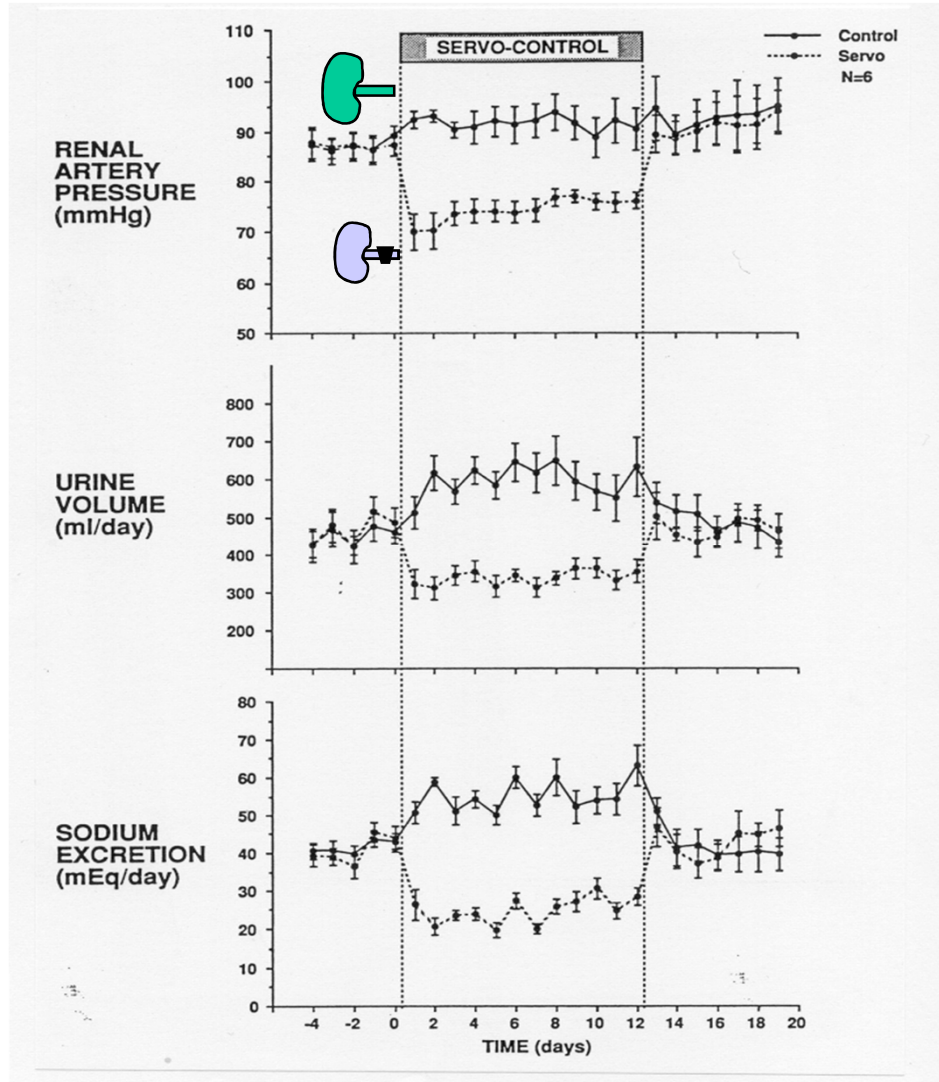
Physiopathologie de l'HTA

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



COURBE DE LA FONCTION RENALE :

NON ADAPTABLE



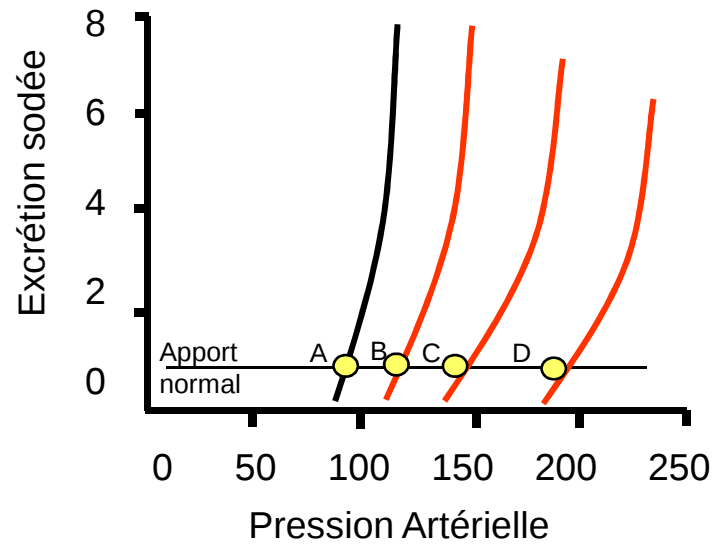
LA PRESSION-NATRIURESE > ALDOSTERONE

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

COURBE DE LA FONCTION RENALE :

MODULABLE

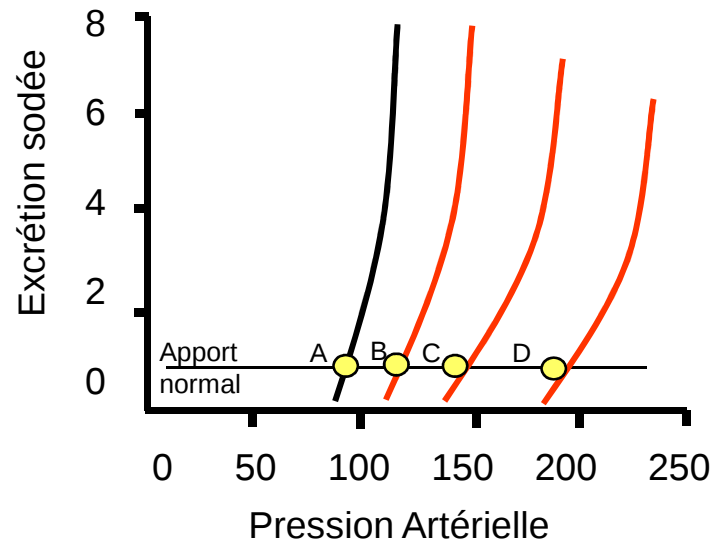
**VASOCONSTRICTEURS/ANTINATRIURETIQUES
DEPLACENT LA COURBE DE
PRESSION/NATRIURESE VERS LA DROITE.**



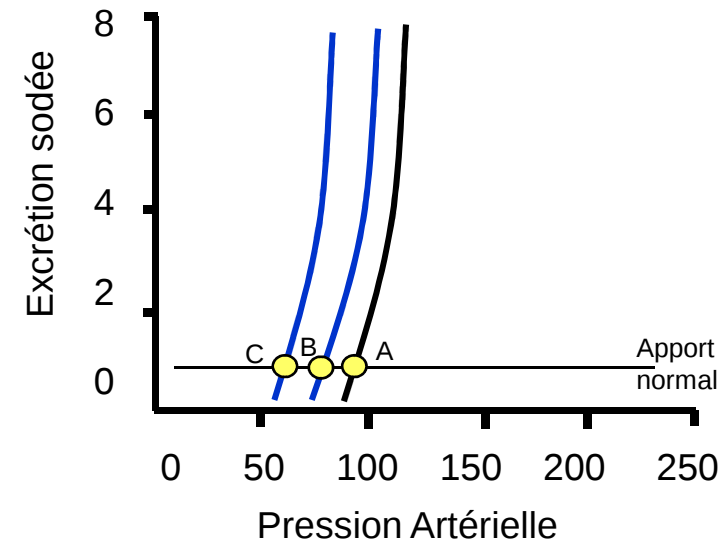
COURBE DE LA FONCTION RENALE :

MODULABLE

**VASOCONSTRICTEURS/ANTINATRIURETIQUES
DEPLACENT LA COURBE DE
PRESSION/NATRIURESE VERS LA DROITE.**

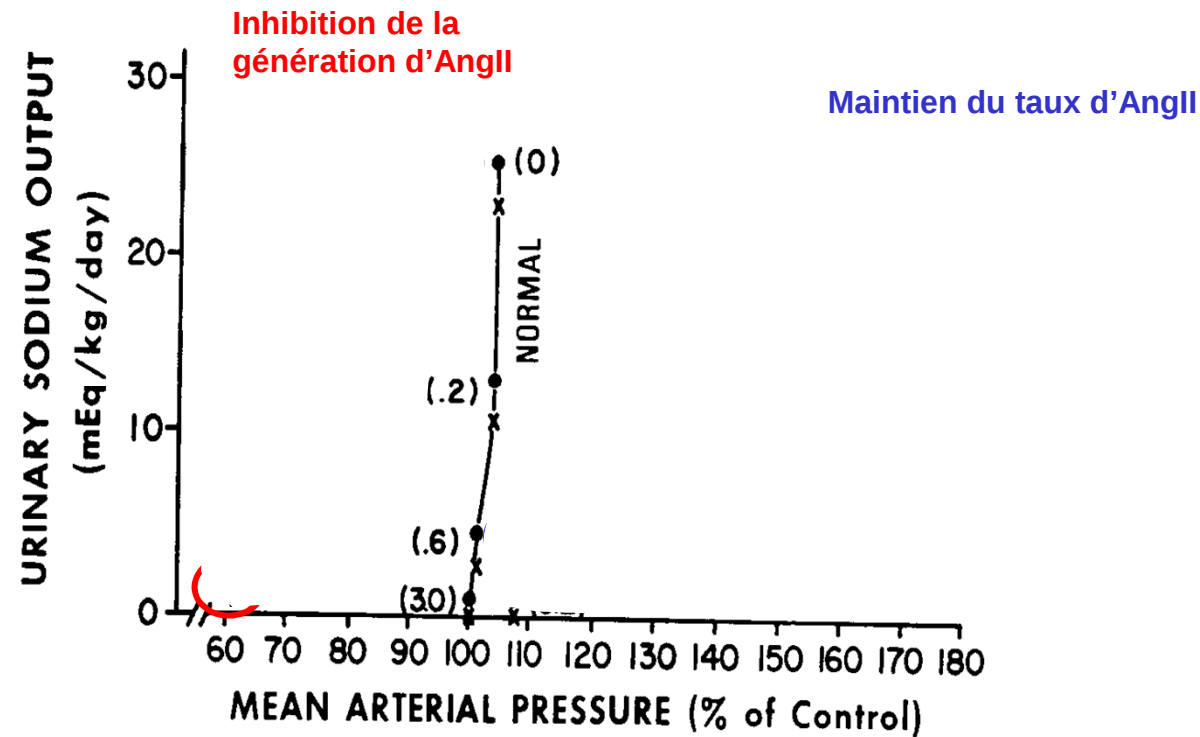


**VASODILATEURS/NATRIURETIQUES
DEPLACENT LA COURBE DE
PRESSION/NATRIURESE VERS LA GAUCHE.**



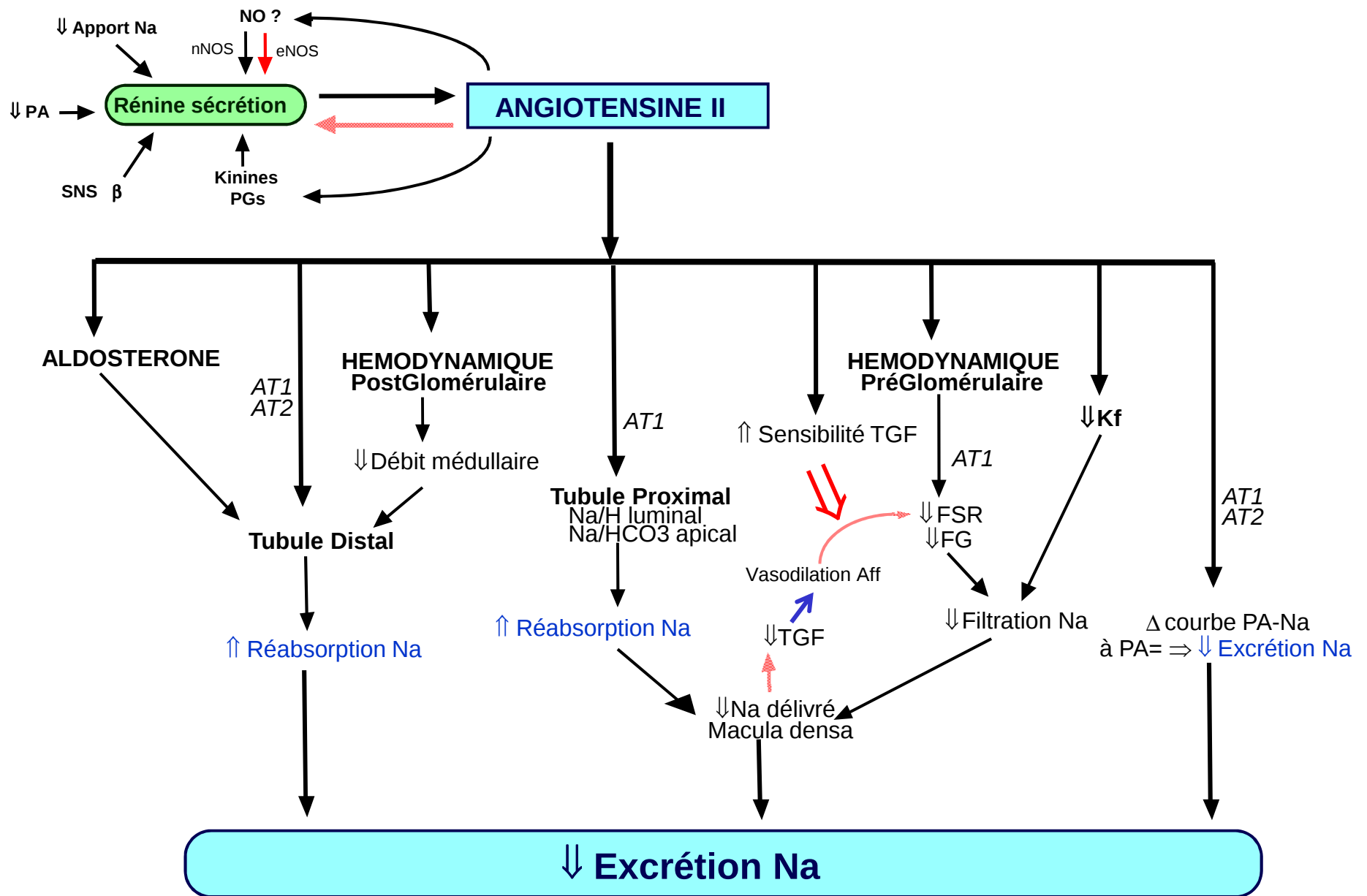
COURBE DE LA FONCTION RENALE :

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

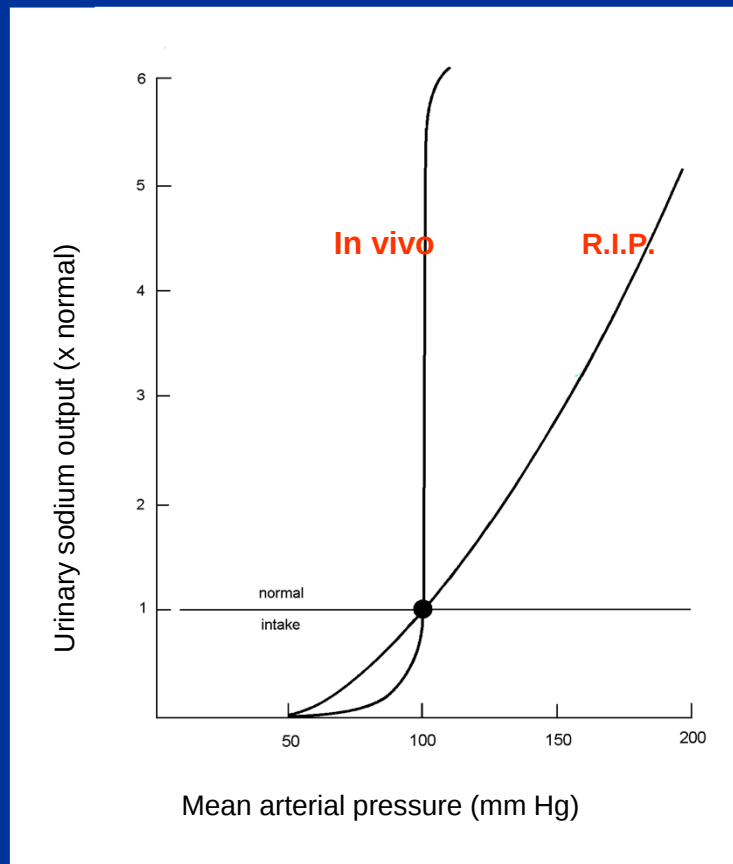


Les variations d'ANGII

- modulent la courbe PA/Natriurèse
- expliquent le contrôle à long-terme de la PA en dépit des modifications de l'apport sodé.



La natriurèse de pression - mécanismes



- 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*

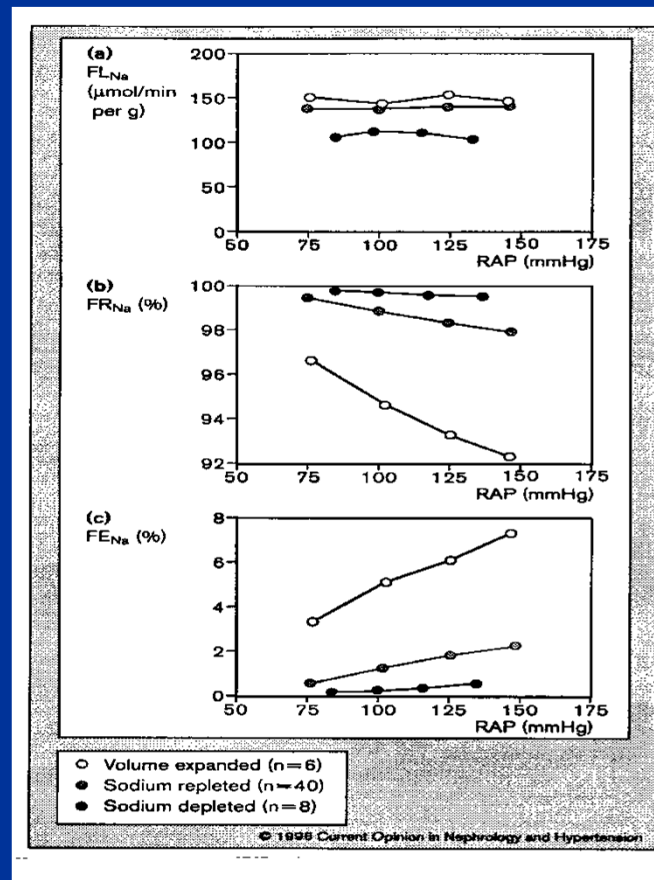
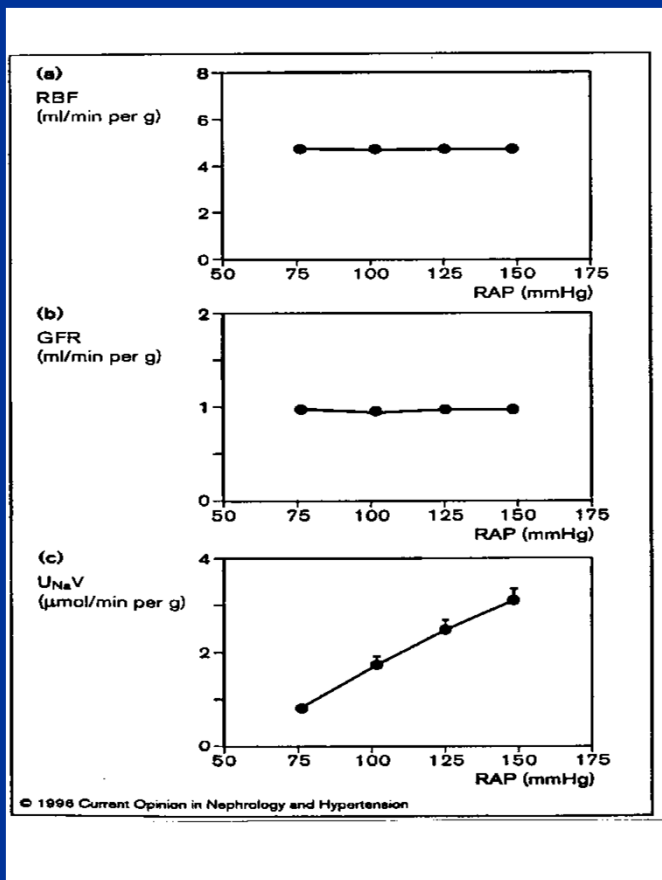
- pente (efficacité) beaucoup plus marquée *in vivo*
- **contrôle par des mécanismes neuro-humoraux** systémiques.

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

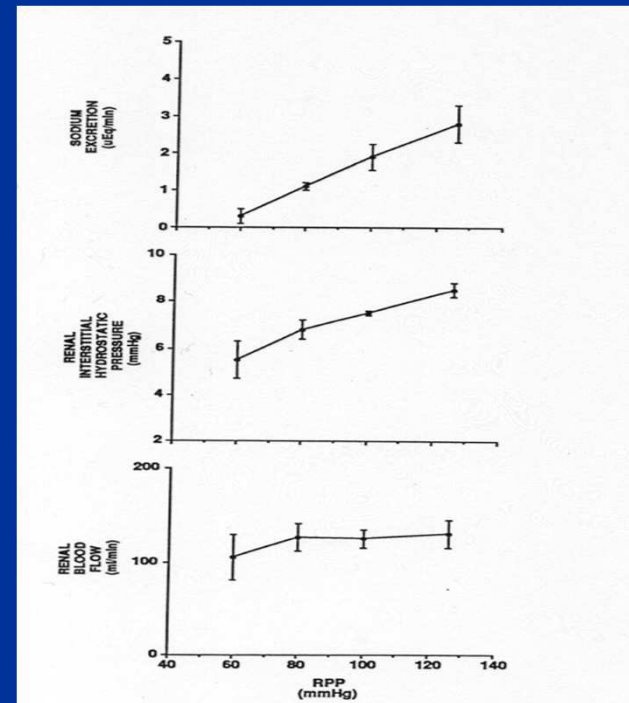
PA $\Rightarrow$ Pression Perfusion Rénale

$\Rightarrow$ Pression Hydrostatique Interstitielle Rénale (RIHP)

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



Excrétion Sodium



Segment néphronique réagissant aux variations de PA ?

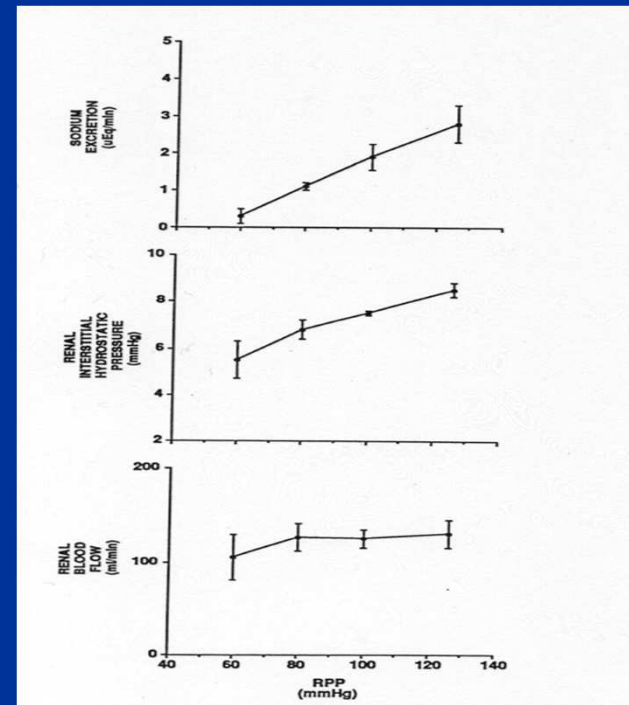
Tubule Proximal : Conductivité hydraulique transépithéliale forte

PA $\Rightarrow$ Pression Perfusion Rénale

$\Rightarrow$ Pression Hydrostatique Interstitielle Rénale (RIHP)

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

Excrétion Sodium

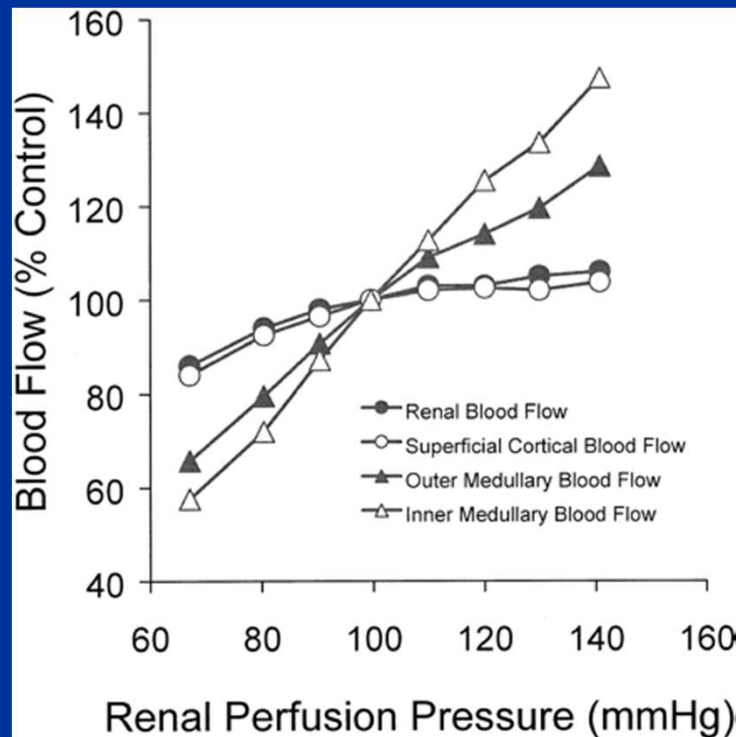


Mais

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

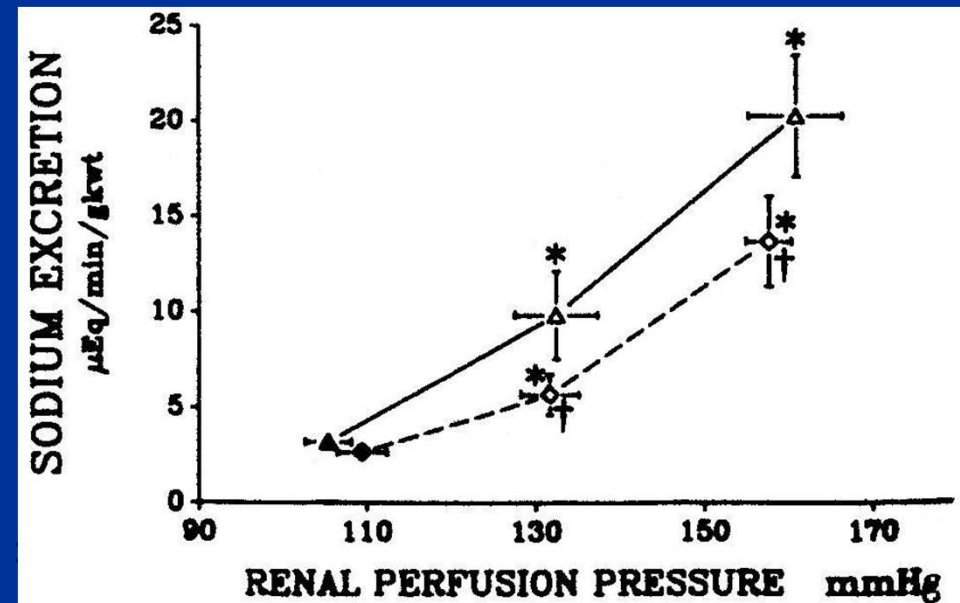
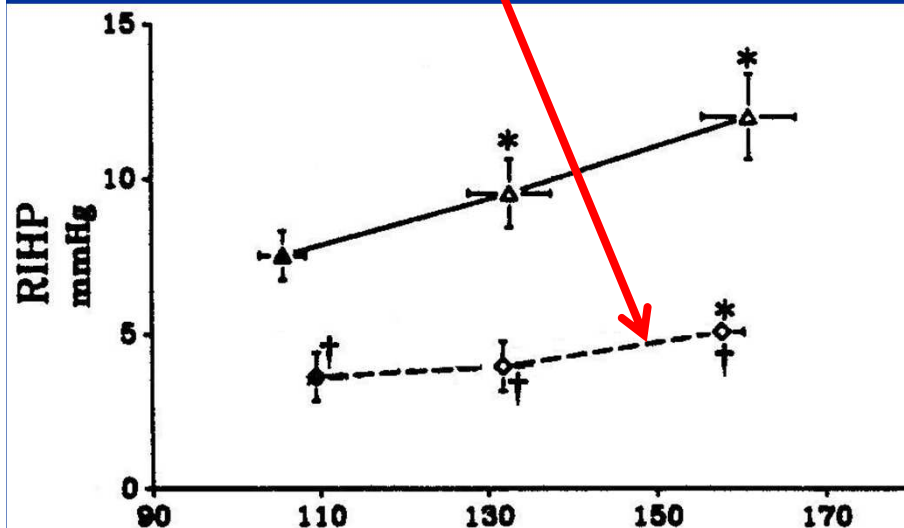


1. Toute modification de la PA (PPR) devrait entraîner des modifications de la pression hydrostatique (PH) médullaire
2. Dans la mesure où la PH influence la réabsorption sodée, toute modification de la PA (PPR) devrait entraîner des modifications de la natriurèse.

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.

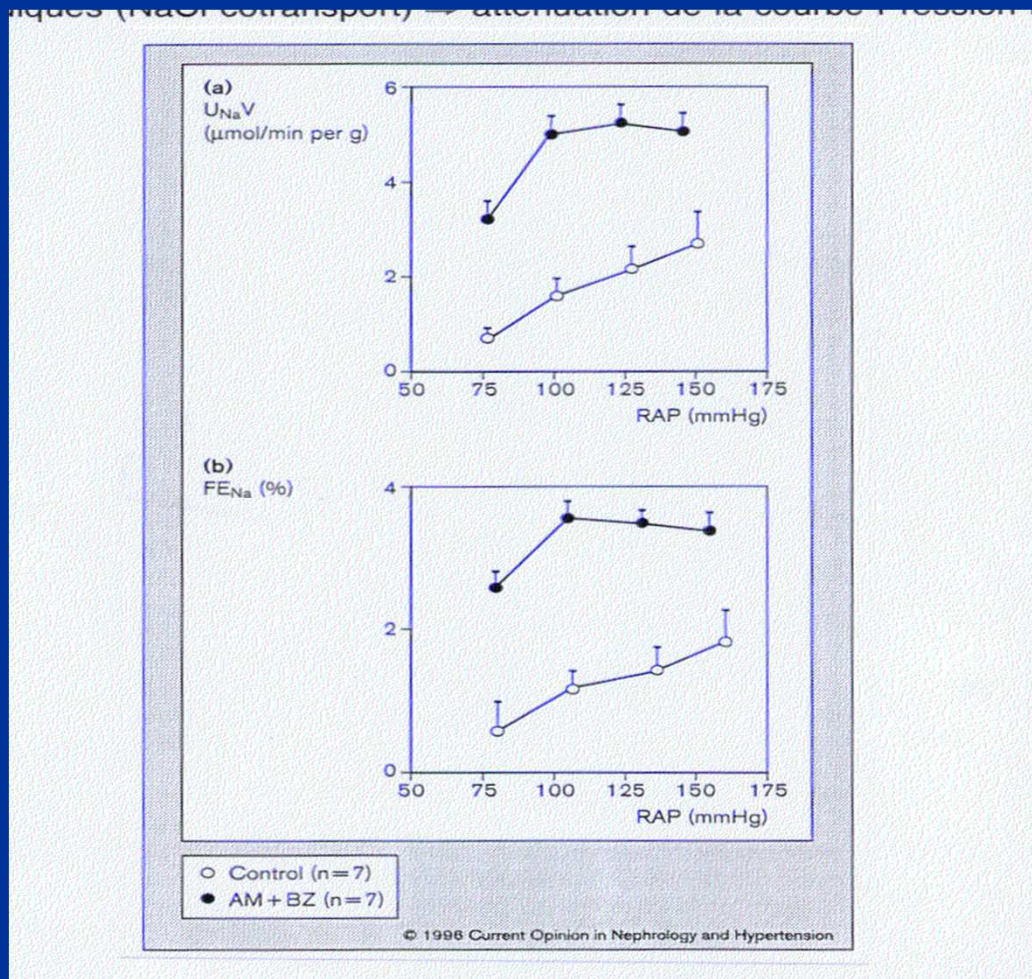
⇒ **Hypothèse alternative**

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)

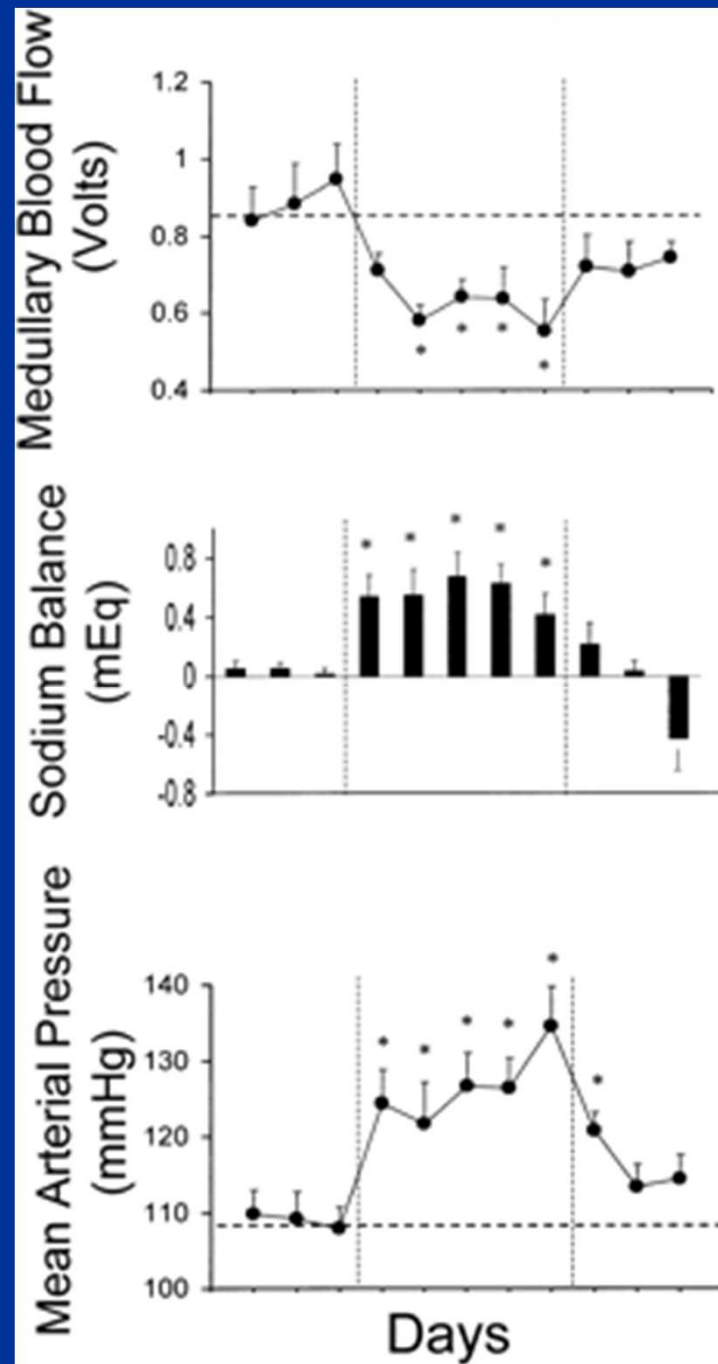
$\Rightarrow$ effet direct sur néphron distal

$\Rightarrow$ indirect sur TGF

$\Rightarrow$ indirect par débit médullaire & RIH

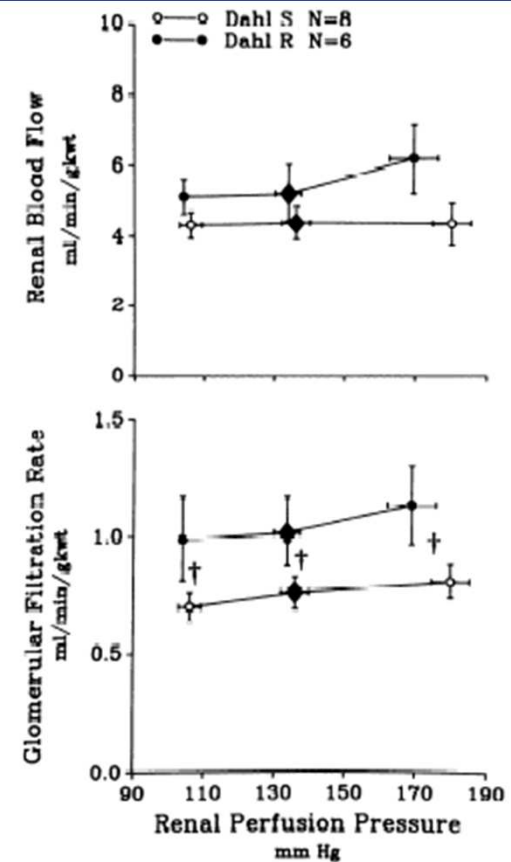
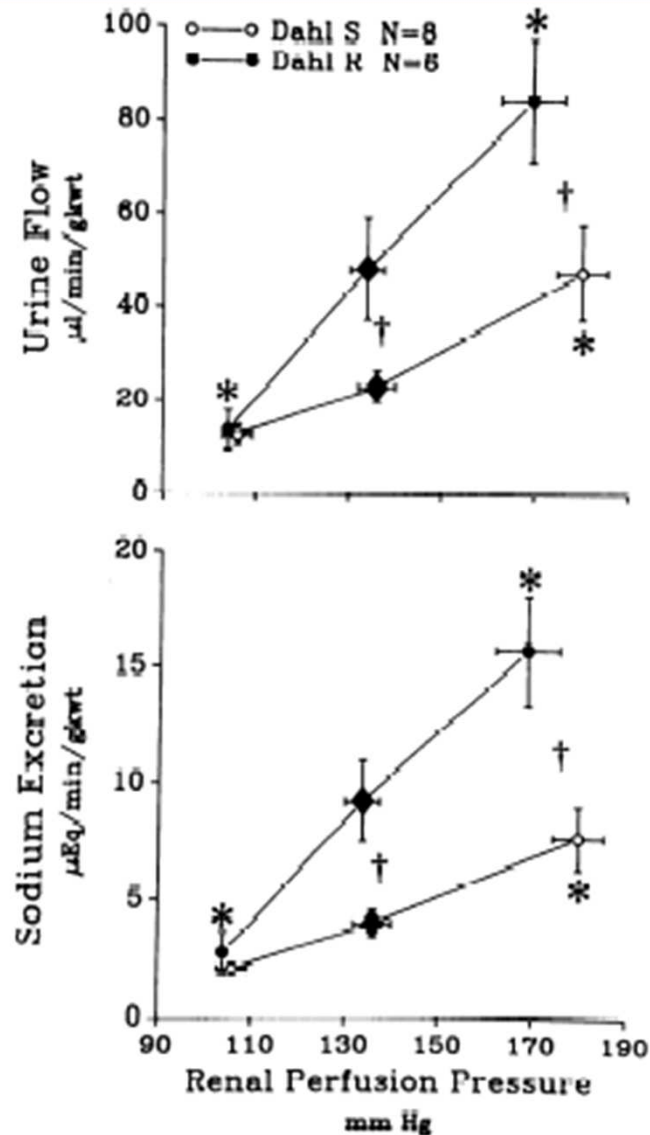
$\Rightarrow$ $\downarrow$ de la réabsorption nette de Na^+

$\Rightarrow$ excrétion de sodium

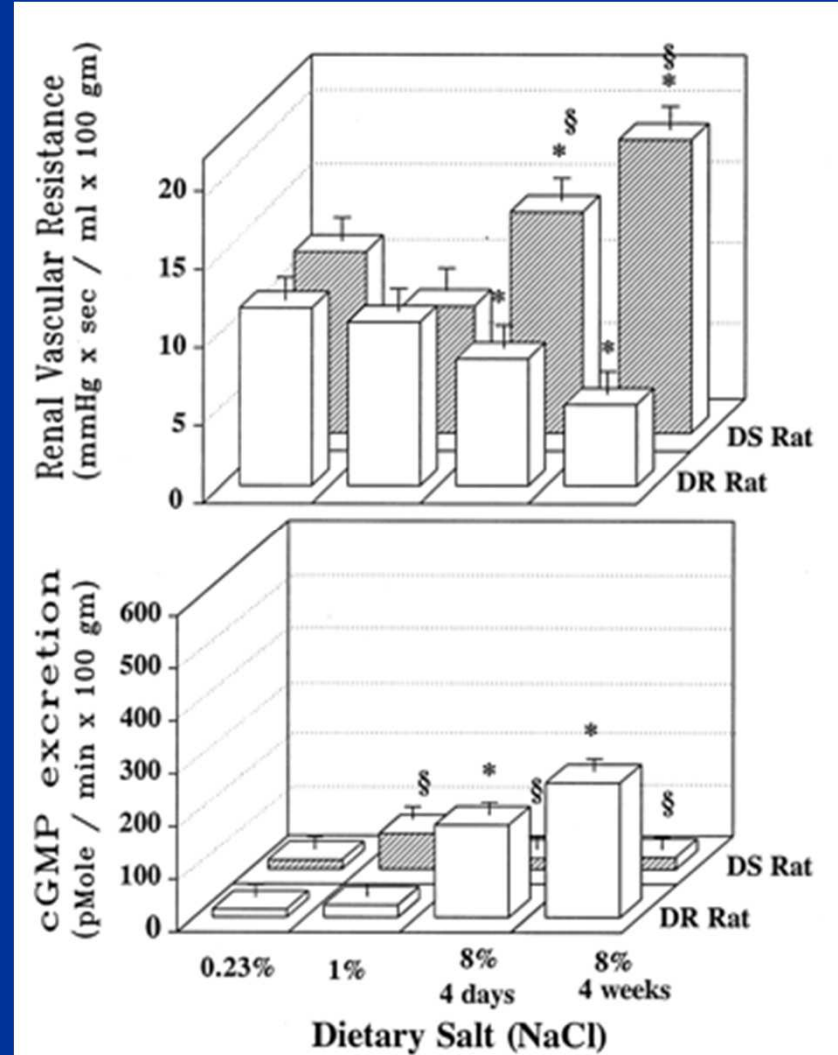
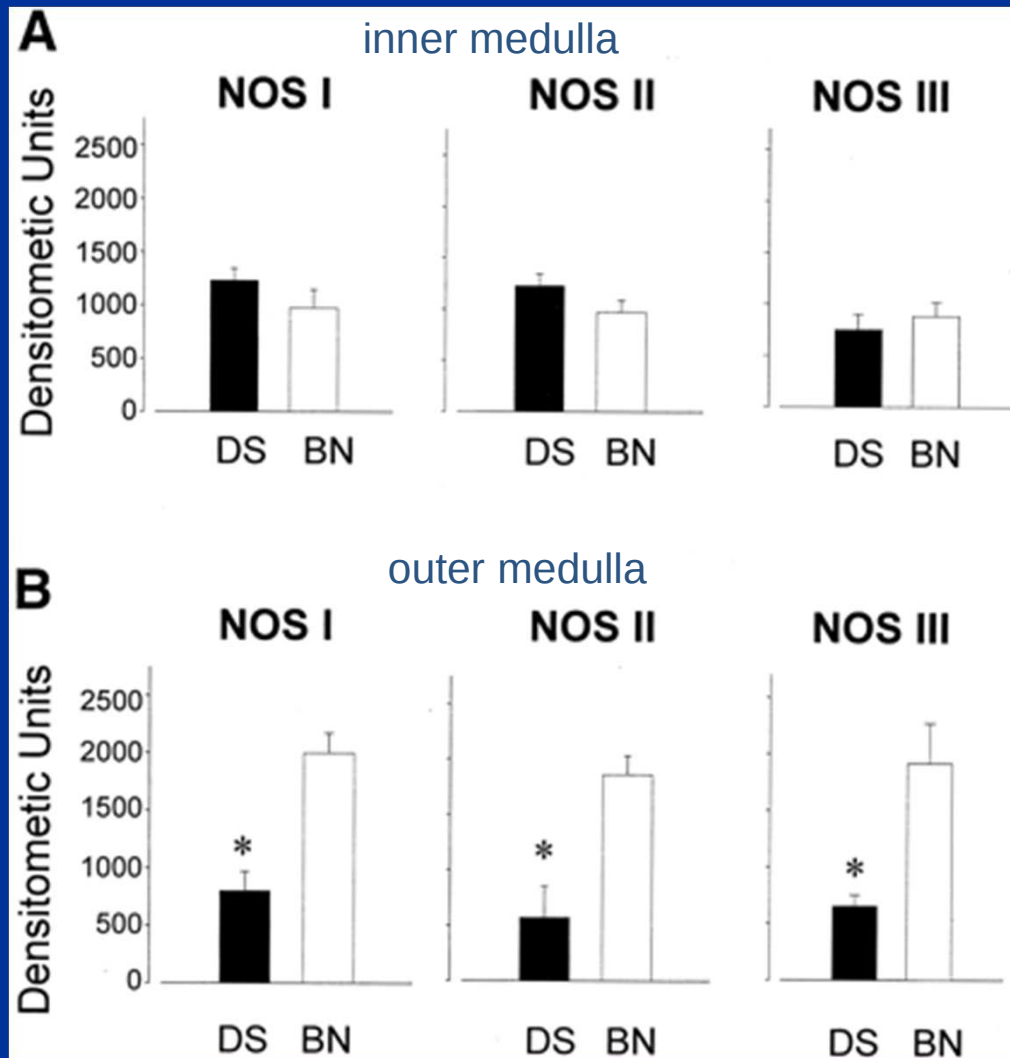


Influence de l'inhibition des NOS sur le débit sanguin médullaire, l'équilibre sodé et la PA chez le rat vigile (Sprague-Dawley).

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

Dahl résistant $\Rightarrow \nearrow$ nNOS (cerveau-rein)

$\Rightarrow$ compensation par NO d 'un défaut
d 'excrétion sodée chez les Dahl

NO



Pression Natriurèse

NO : « Le médiateur » ?



Modèles expérimentaux dans l'HTA

Bernard Jover, Montpellier

Metro Goldwyn Mayer

TRADE

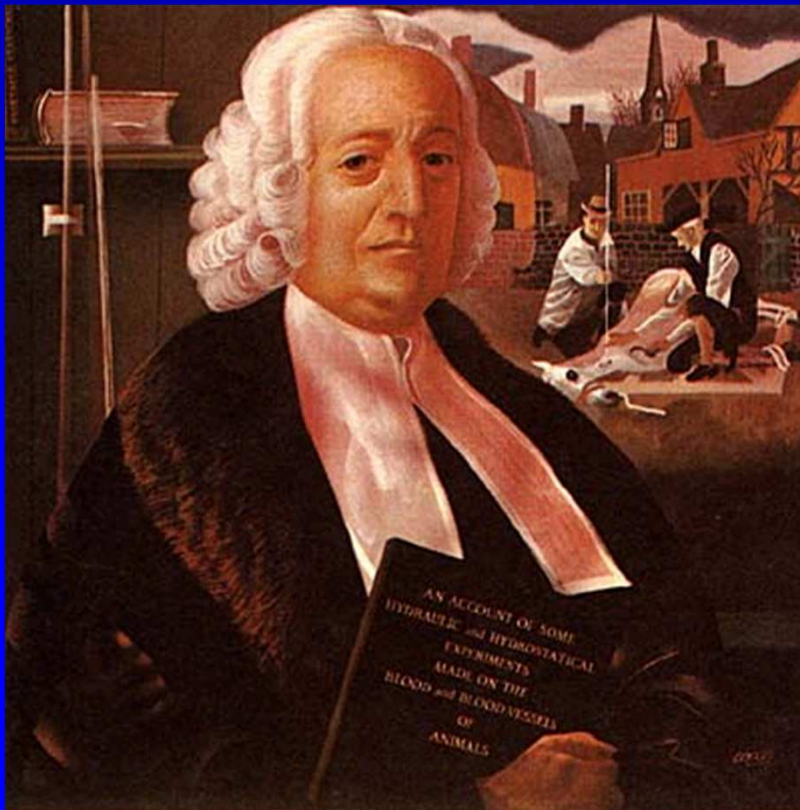
MARK

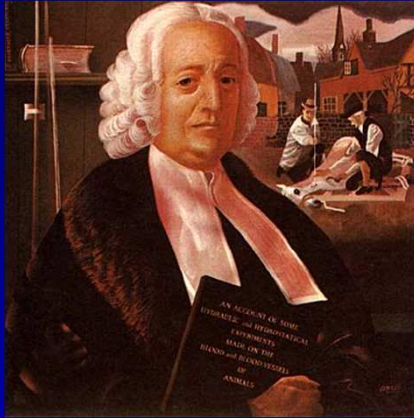


starring Guinness

SAVOIR MESURER LA PRESSION ARTERIELLE

Les premières mesures de pression artérielle, celles de Hales en 1733 et celles de Poiseuille en 1828, sont effectuées chez la jument et le chien.





« Il ne faut pas croire que le sang jaillit tout à coup à cette hauteur. Il apparaît que quand le niveau eut atteint la plus grande hauteur il y balançait, montant et descendant de 2, 3, 4 pouces et quelques fois on le voyait s'abaisser de 12 ou 14 pouces, y balançant de même à chaque pulsation du cœur »

Hales S. 1744



Variabilité de la pression

Les premières mesures de pression artérielle, chez l'homme en 1856, Faivre (Lyon)



115 - 120 mmHg

Que demandons-nous à un modèle animal?

- Mimer la maladie de l 'homme dans sa complexité,
- Permettre d 'isoler certains facteurs,
- Être manipulable (taille, durée de vie, reproductibilité, coût)

Ce qui sous-entend

- Comprendre la physiopathologie de l 'HTA clinique
- Élucider la relation entre PA et ses complications
- Disposer d 'espèces et de souches adaptées

Que connaissons-nous de l'HTA ?

- Sa cause?
 - 95% des cas: inconnue (mais cette forme d'HTA a un nom: HTA ESSENTIELLE...)
 - 5%: cause identifiée (surrénales, rein, artères, ...)
- Son pronostic à un échelon individuel?
 - QUI fera une complication?
 - LAQUELLE ?
- Savons-nous identifier la réponse à un traitement anti-hypertenseur donné à un échelon individuel?
 - Pas vraiment...

Epidémiologie:

Les paramètres associés à l'HTA

- Génétiques
 - Agrégation familiale
 - Race
 - Sexe
- Environnementaux
 - Statut socio-économique
 - Obésité
 - Sédentarité
 - Age
 - Alimentation (sel, alcool,...)
 - Exposition à des agents divers
 - ...

Pathophysiologie: les mécanismes impliqués dans l'HTA

- Hémodynamique rénale
 - réduction du flux sanguin rénal mais débit de filtration glomérulaire normal
- Endothélium
 - dysfonctionnement endothélial
- Vasculaire
 - raréfaction capillaire; remodelage vasculaire
- Système nerveux sympathique
 - rôle du baro-réflexe
- Système rénine angiotensine aldostérone

...non exhaustif (Stress Oxydatif, Inflammation,)

Modèles expérimentaux

- Il n'y a pas une HTA humaine, mais différentes formes
 - HTA du sujet jeune maigre Caucasien de 25 ans
 - HTA systolique isolée du sujet âgé
 - HTA chez un sujet obèse de 60 ans
 - HTA sur sténose de l'artère rénale
 - HTA avec hyperaldostéronisme primaire...
- Il n'y a pas un modèle expérimental, mais différents modèles pour explorer ces différentes formes
- Permettent d'analyser les différents aspects de l'étude de l'HTA
 - Génétique
 - Pathophysiologie
 - Pharmacologie



Vous avez décidé de créer un modèle expérimental d'HTA (I)

- Quelle HTA?
 - Essentielle ou secondaire? ...
- Choix de l'espèce
 - HTA spontanée: dindon, chien, rat ou primate
 - HTA secondaire: ex: Goldblatt: chien et rat
 - HTA par manipulation génétique: rat et souris (souris knock-out ou transgéniques)

Développement de modèles expérimentaux pour comprendre les différentes formes d'HTA

The various types of animal models of hypertension being used are:

1. Renovascular hypertension
2. Dietary hypertension
3. Endocrine hypertension
4. Neurogenic hypertension
5. Psychogenic hypertension
6. Genetic hypertension
7. Other models

Experimental Hypertension

Spontaneous hypertension
Renal artery stenosis hypertension
Overdosage of glucocorticoids
Overdosage of mineralocorticoids
Overdosage of salt
Obesity related hypertension
Uterine ischaemia
Reduced renal mass

Clinical Hypertension

Essential hypertension
Renal artery stenosis
Cushing syndrome
Primary aldosteronism
Chronic high salt intake
Obese hypertension
Preeclampsia
Renal diseases

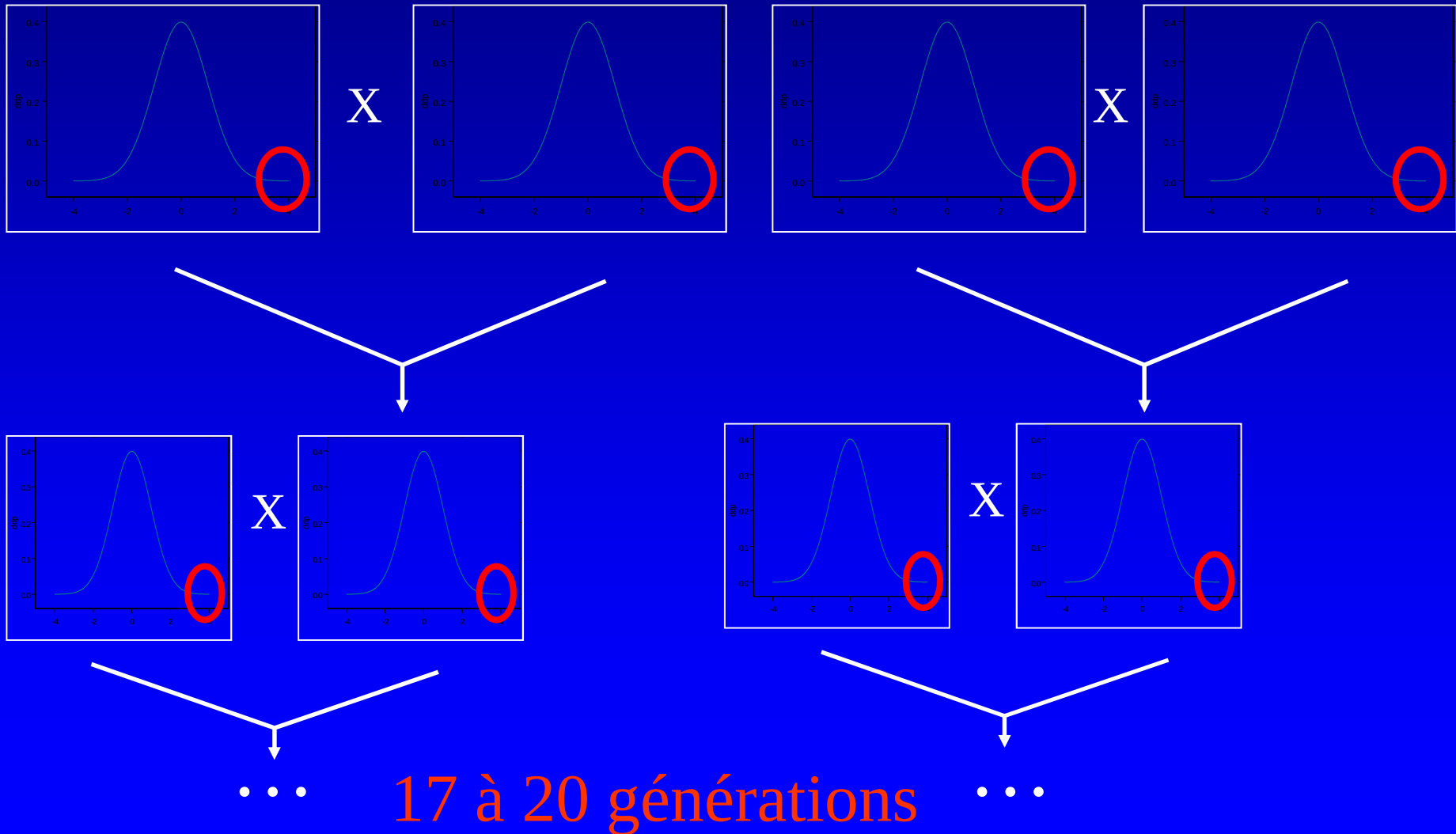
Vous avez décidé de créer un modèle expérimental d'HTA (II)

- Mesurer la PA
 - Mesure invasive: cathétérisme artériel
 - Mesures précises et répétées de la PAS, PAD, PAM (court terme ou long terme)
 - Animal éveillé ou anesthésié
 - Cathéter fixe ou télémétrie
 - Mesure non invasive
 - Pulsations artérielles en aval d'un manchon
 - Mesure peu précise de la PAS, PAD, PAM (chauffe de l'animal)

L'HTA a un composant génétique évident

Vous voulez créer des modèles de
rats génétiquement hypertendus

Pression de sélection



Principes généraux de la constitution de modèles génétiques de rats hypertendus

- **Pression de sélection**

- Croisements entre eux des rats d'une colonie
 - 17- 20 générations de consanguinité
- > Déplacement progressif de la moyenne du niveau tensionnel de la population sélectionnée vers l'HTA
- ~ 95% homozygotes
- Créer aussi une ligne de rats normotendus (voire hypotendus)

- **Problème habituel**

- Risque permanent de dérive vers l'hétérozygotie
 - Choix des reproducteurs en fonction de leur niveau tensionnel

Rats spontanément hypertendus: souches les plus utilisées

- **SHR (spontaneously hypertensive rats)**
 - HTA sévère et précoce
 - Rénine normale ou élevée (non basse)
 - Système nerveux sympathique élevé
 - Paradoxalement peu de complications
 - Contrôle: Wistar Kyoto (WKY) Okamoto
- **SP-SHR (Stroke Prone)**
 - HTA précoce très sévère en alimentation riche en sel (4% à 8% NaCl)
 - Rénine normale ou élevée (non basse)
 - AVC très fréquents - Thromboses vasculaires – Néphroangiosclérose
 - Durée de vie: 18 à 24 mois

Rats spontanément hypertendus: souches moins utilisées

- Rats Milan
 - HTA modérée avec glomérulosclérose précoce
- Rats Lyon
 - LH, LN (normotendus) et LL (rats « hypotendus »)
 - Hypercholestérolémiques, HTA modérée, Forte UVprot
- Rats Sabra
 - SBN et SBH (Hebrew University) HTA sensible au sel avec protéinurie spontanée (tumeur de l'endomètre)

Rats spontanément hypertendus: souches les moins utilisées

- Rats GH (NZ) :
 - HTA modérée avec forte HVG
- Rat Brown-Norway x NZ GH :
 - Fragilité vasculaire du BN exacerbée chez le rat F(1) = BN x New Zealand GH.
- Rat IMAI :
 - Glomérulose focale spontanée évoluant vers une HTA, un syndrome néphrotique, une hyperlipidémie, et insuffisance rénale progressive.

Rats génétiquement déterminés pour être hypertendus lorsqu'ils reçoivent du sel

- Rats Dahl
 - 8% sel dans l'alimentation
 - Rats Dahl sensible (S)
 - Rénine basse: modèle d'HTA volo-dépendante
 - Rats Dahl résistants (R): contrôles
 - Rôle majeur de la diminution de la production de monoxyde d'azote (NO)

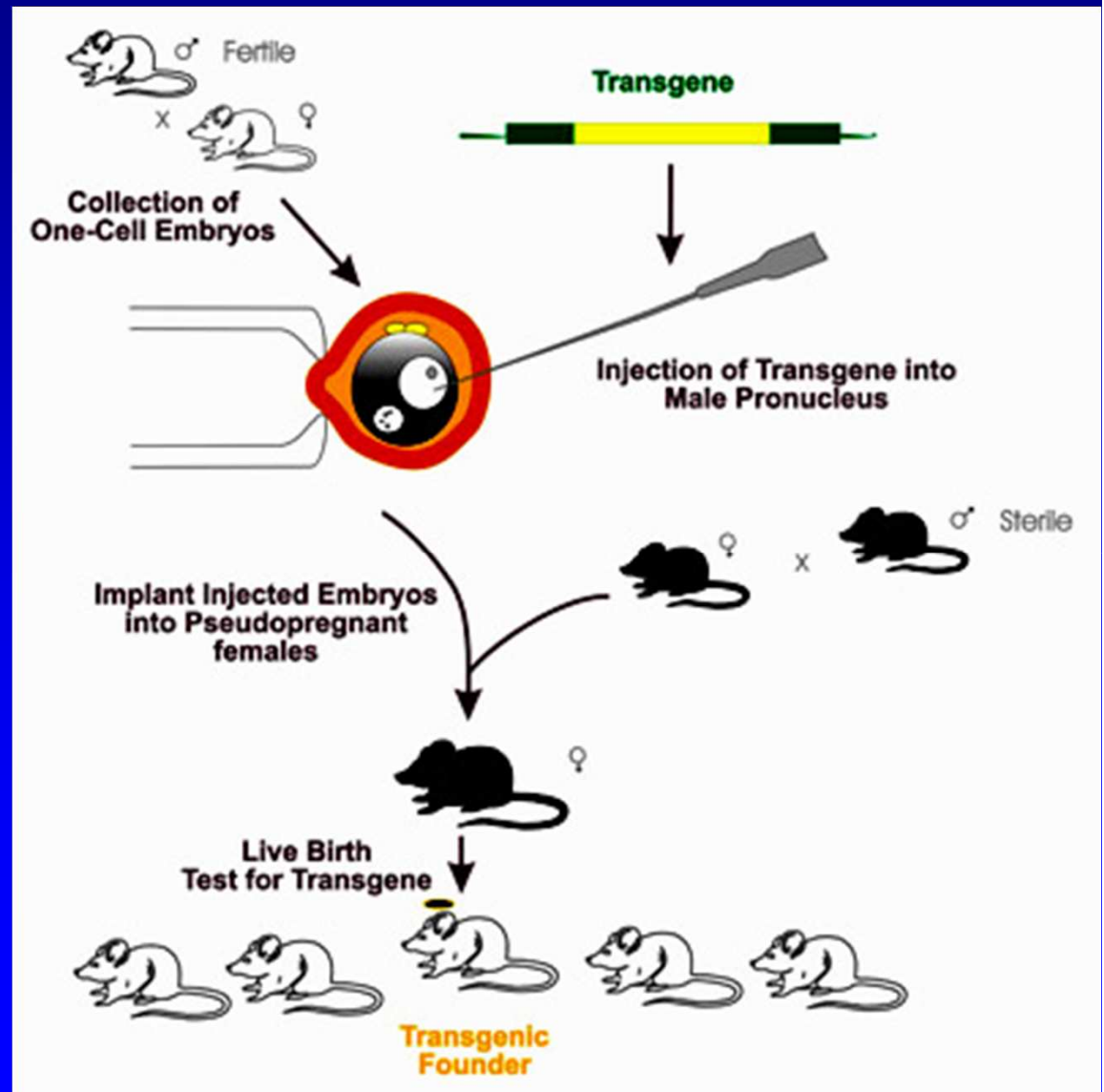
Modulation des gènes d'un animal pour développer une HTA

- **Animaux transgéniques**
 - Intégration au niveau du génome d'un gène codant pour une protéine -> surexpression de ce gène
 - Ex: Ren2: HTA maligne
- **Animaux invalidés (knock out) – uniquement la souris**
 - Toutes les protéines sont potentiellement concernées
 - Ex: NO Synthase KO, récepteurs AT1 ou AT2 de l'angiotensine II, ...
- **Surexpression ou invalidation ubiquitaire**
 - Utilisation à long terme est dictée par la pertinence du modèle

Animaux transgéniques

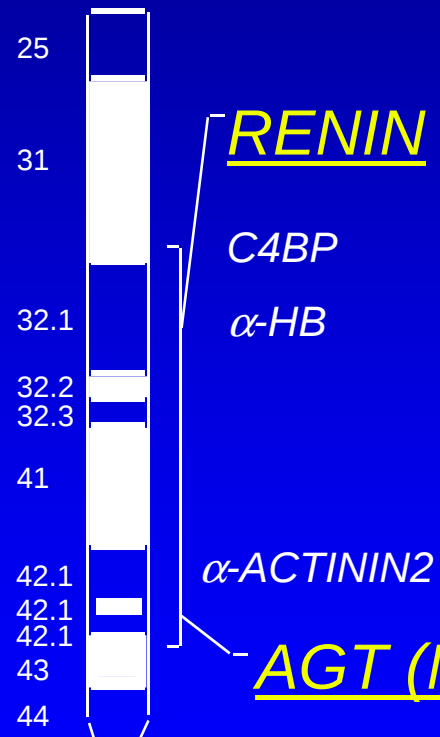
–Intégration au niveau du génome d'un gène codant pour une protéine -> surexpression de ce gène

–Quel(s) gène(s) ?

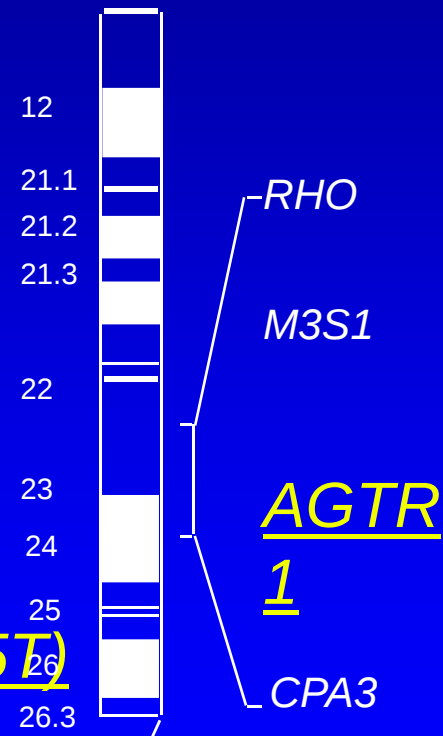


RENIN ANGIOTENSIN SYSTEM

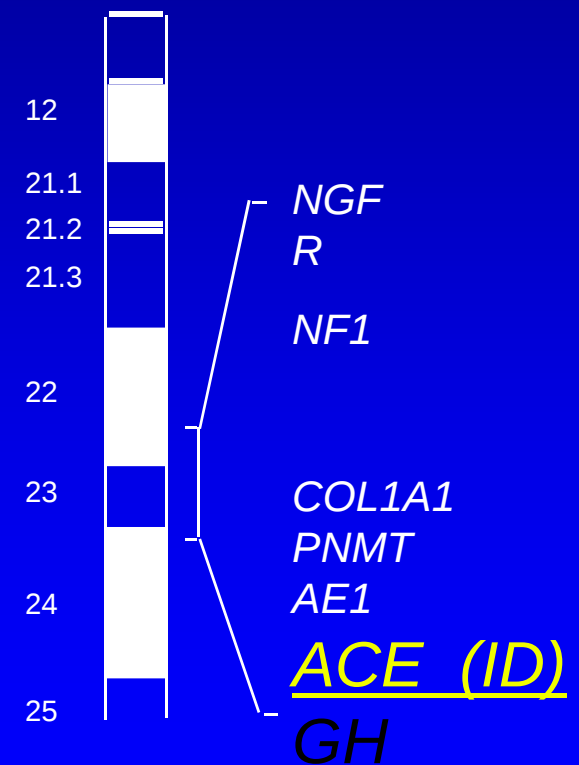
CHR 1q



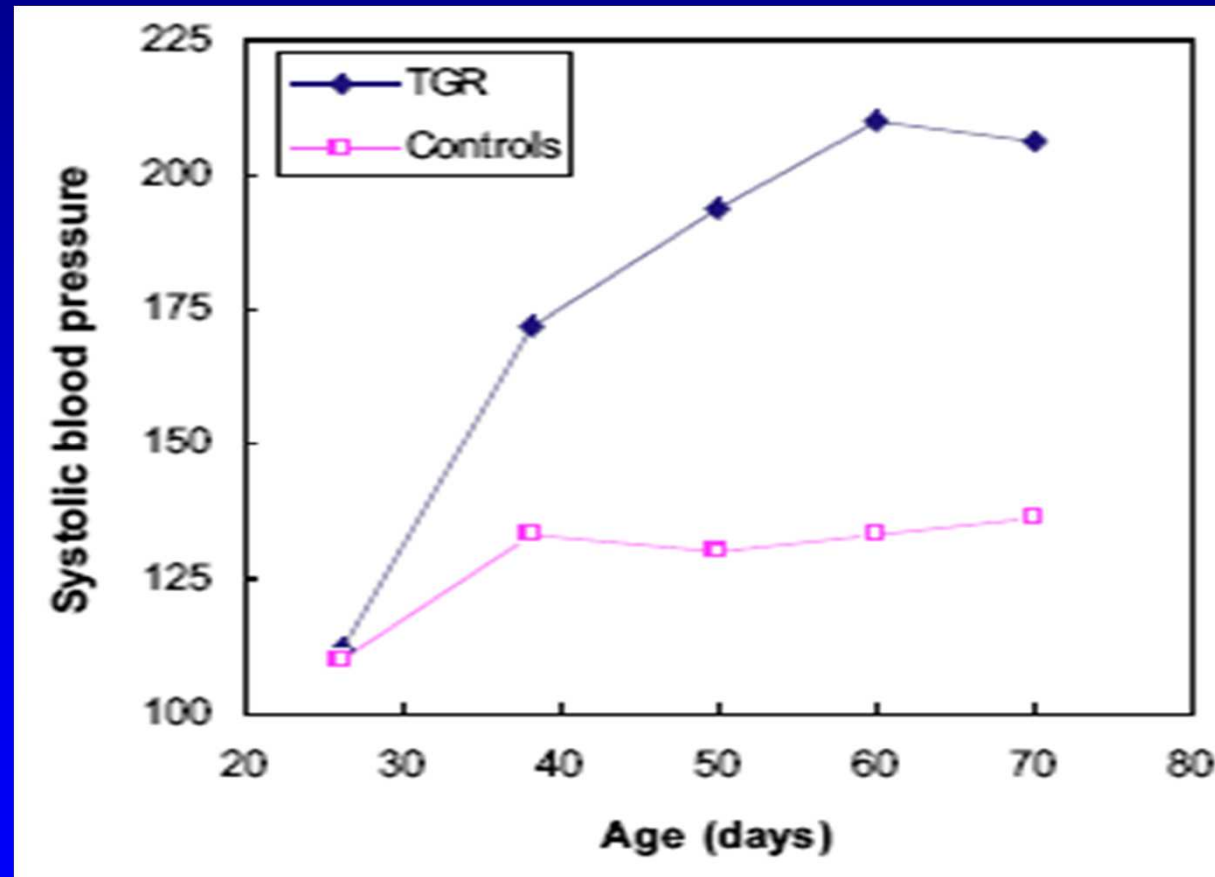
CHR 3q



CHR 17q



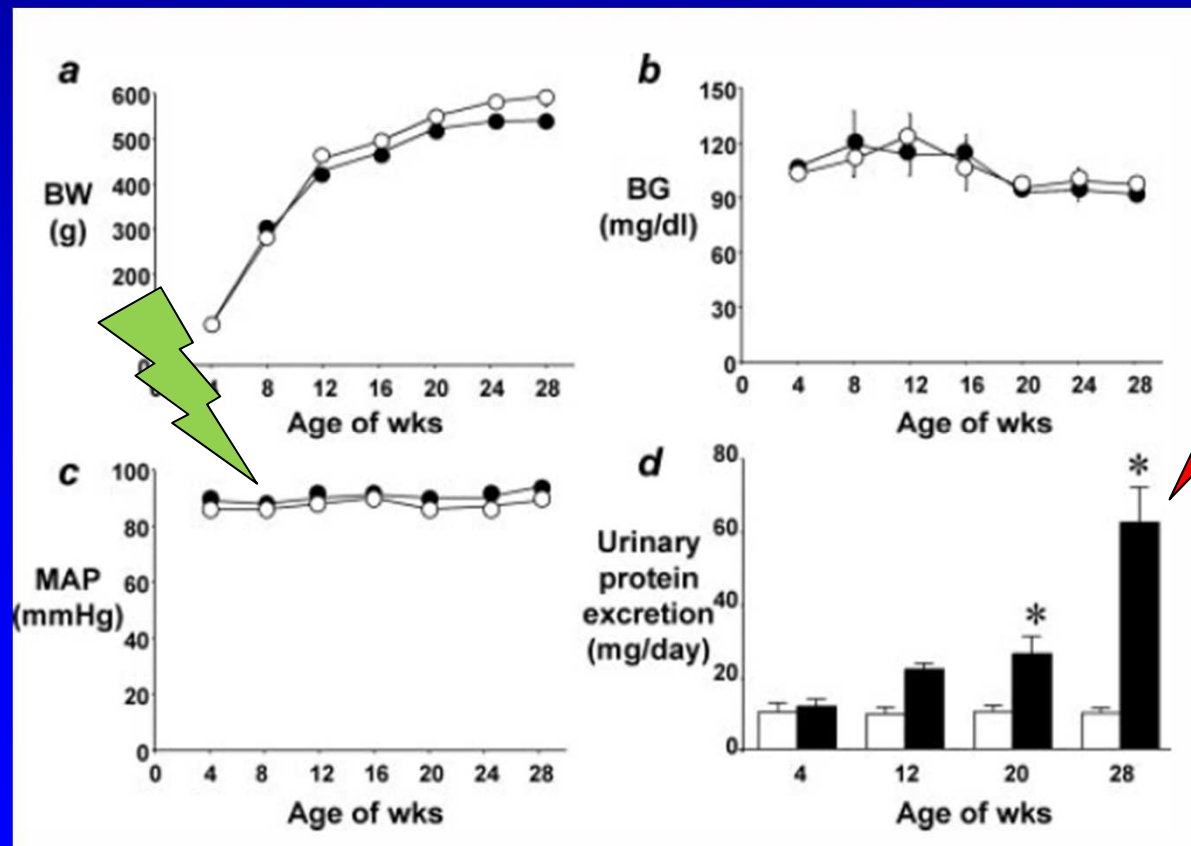
« Fulminant hypertension in transgenic rats harbouring the mouse Ren-2 gene »



Slowly Progressive, Angiotensin II-Independent Glomerulosclerosis in Human (Pro)renin Receptor- Transgenic Rats

Yuki Kaneshiro,* Atsuhiko Ichihara,* Mariyo Sakoda,* Tomoko Takemitsu,*
A.H.M. Nurun Nabi,[†] M. Nasir Uddin,[†] Tsutomu Nakagawa,[‡] Akira Nishiyama,[§]
Fumiaki Suzuki,^{††} Tadashi Inagami,^{||} and Hiroshi Itoh*

Surexpression ubiquitaire de hProRenRc

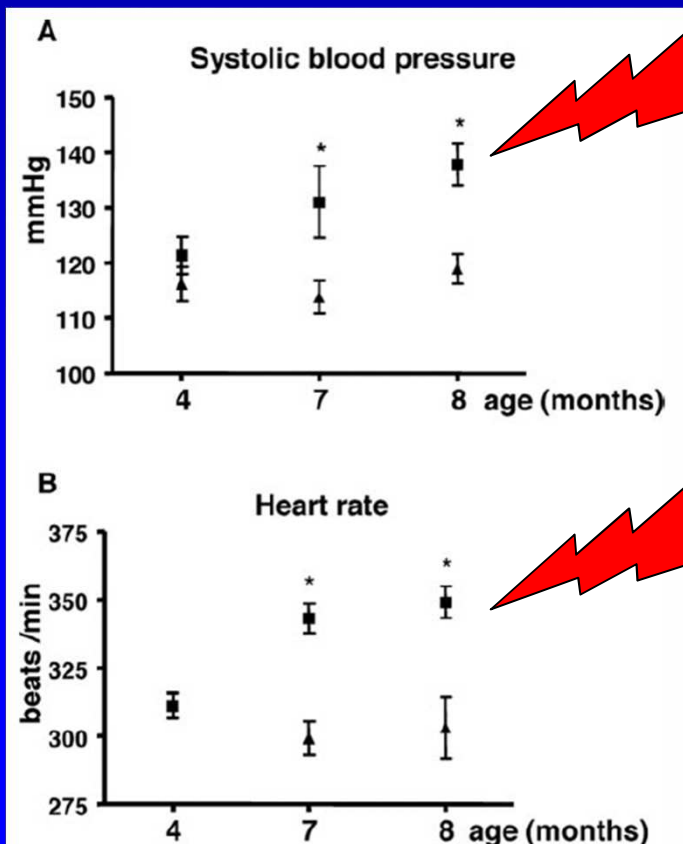


Elevated Blood Pressure and Heart Rate in **Human Renin Receptor** Transgenic Rats

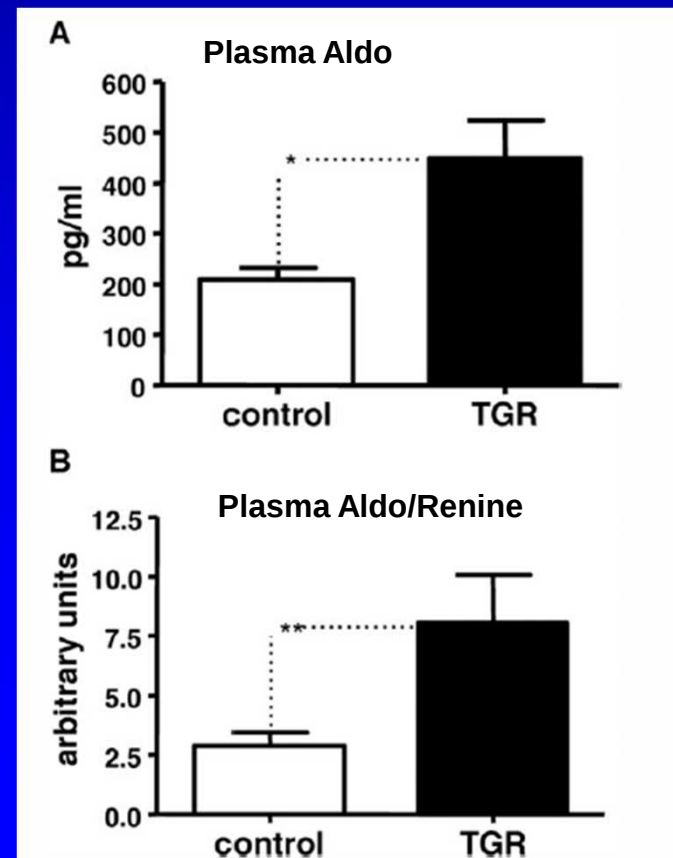
Céline A. Burcklé, A.H. Jan Danser, Dominik N. Müller, Ingrid M. Garrelds, Jean-Marie Gasc, Elena Popova, Ralph Plehm, Jörg Peters, Michael Bader and Geneviève Nguyen

Hypertension. 2006;47[part 2]:552-556

Surexpression de hR(P)R dans les cellules musculaires lisses vasculaires



Similar PRC, PRA, and angiotensin I generation $\Rightarrow$ primary adrenal cause

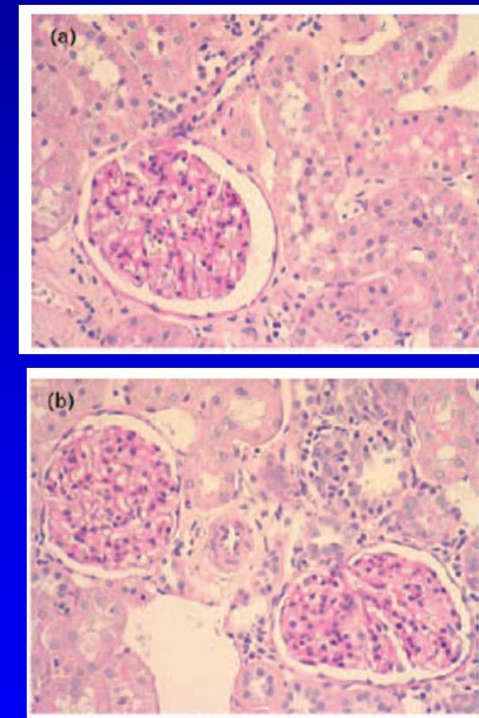
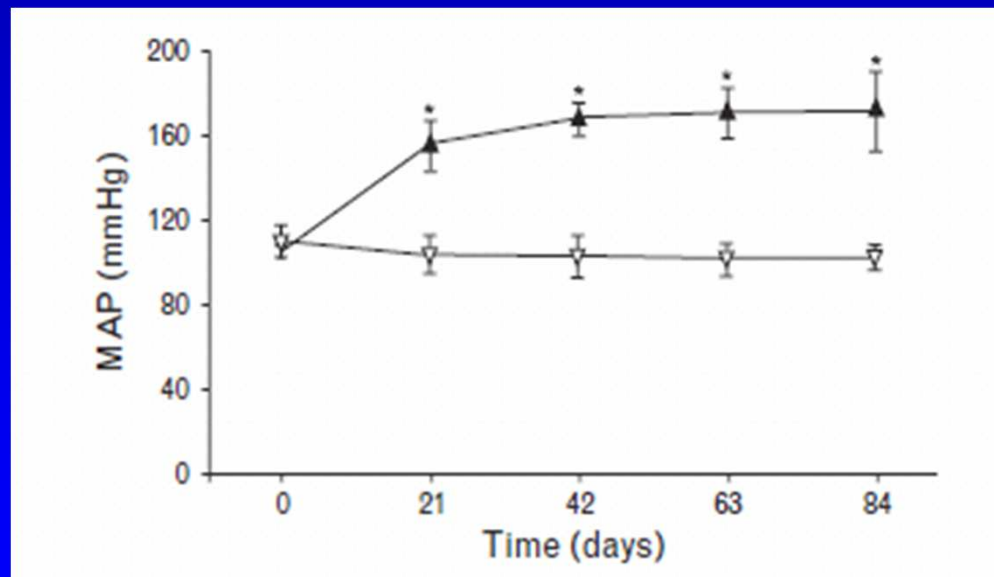


Dose-dependent titration of prorenin and blood pressure in Cyp1a1ren-2 transgenic rats: absence of prorenin-induced glomerulosclerosis

Barbara Peters^a, Olaf Grisk^a, Bertram Becher^a, Heike Wanka^a, Beate Kuttler^a, Jan Lüdemann^a, Gerd Lorenz^a, Rainer Rettig^a, John J. Mullins^b and Jörg Peters^a

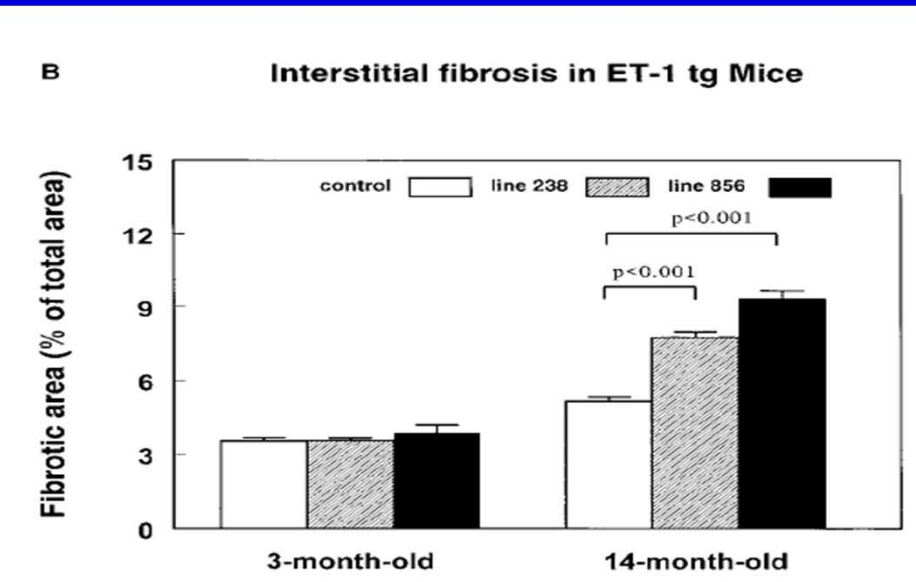
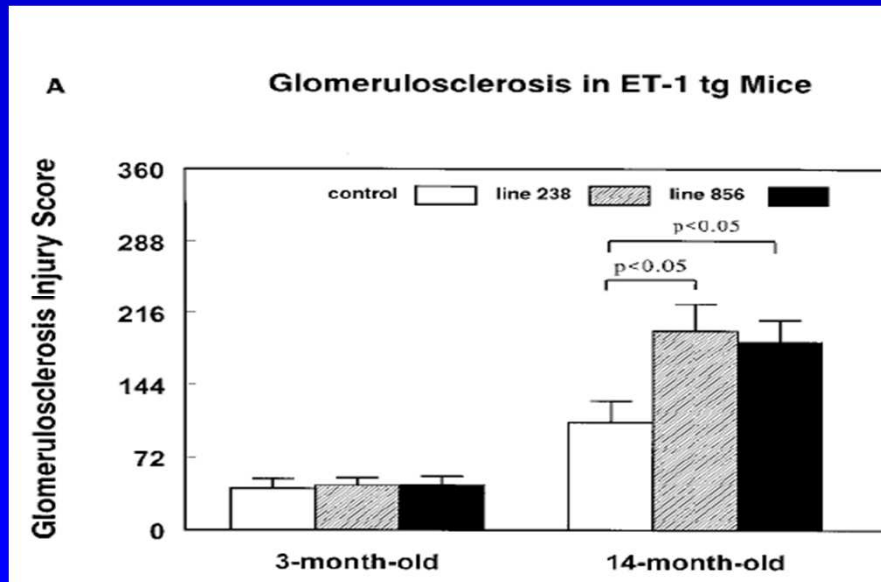
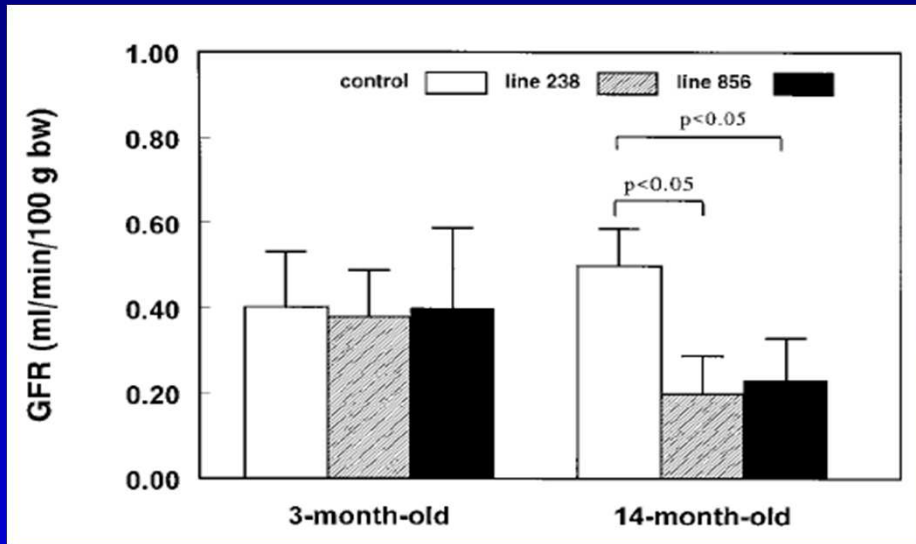
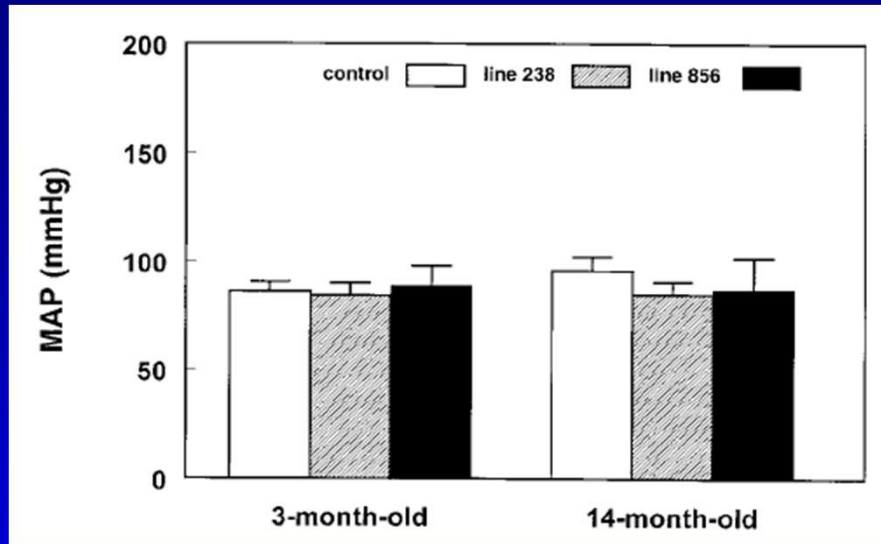
J Hypertens 26:102–109, 2008

Prorenin levels and arterial pressure can be increased by oral administration of indole-3-carbinol (I3C)



High circulating prorenin concentrations do not lead to the development of glomerulosclerosis in adult rats (despite high blood pressure).

La souris transgénique recevant le gène de l'endothéline-1 humaine n'est pas hypertendue!

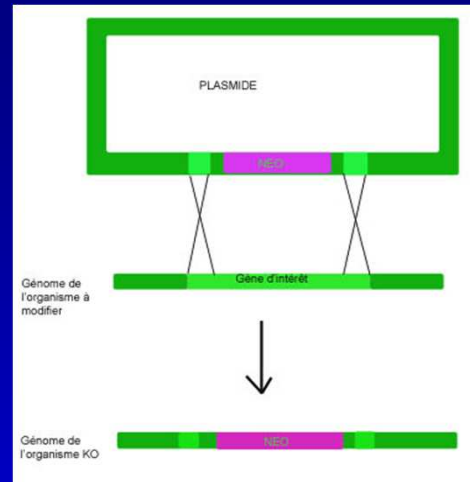


Chromosome substitution reveals the genetic basis of Dahl salt-sensitive hypertension and renal disease

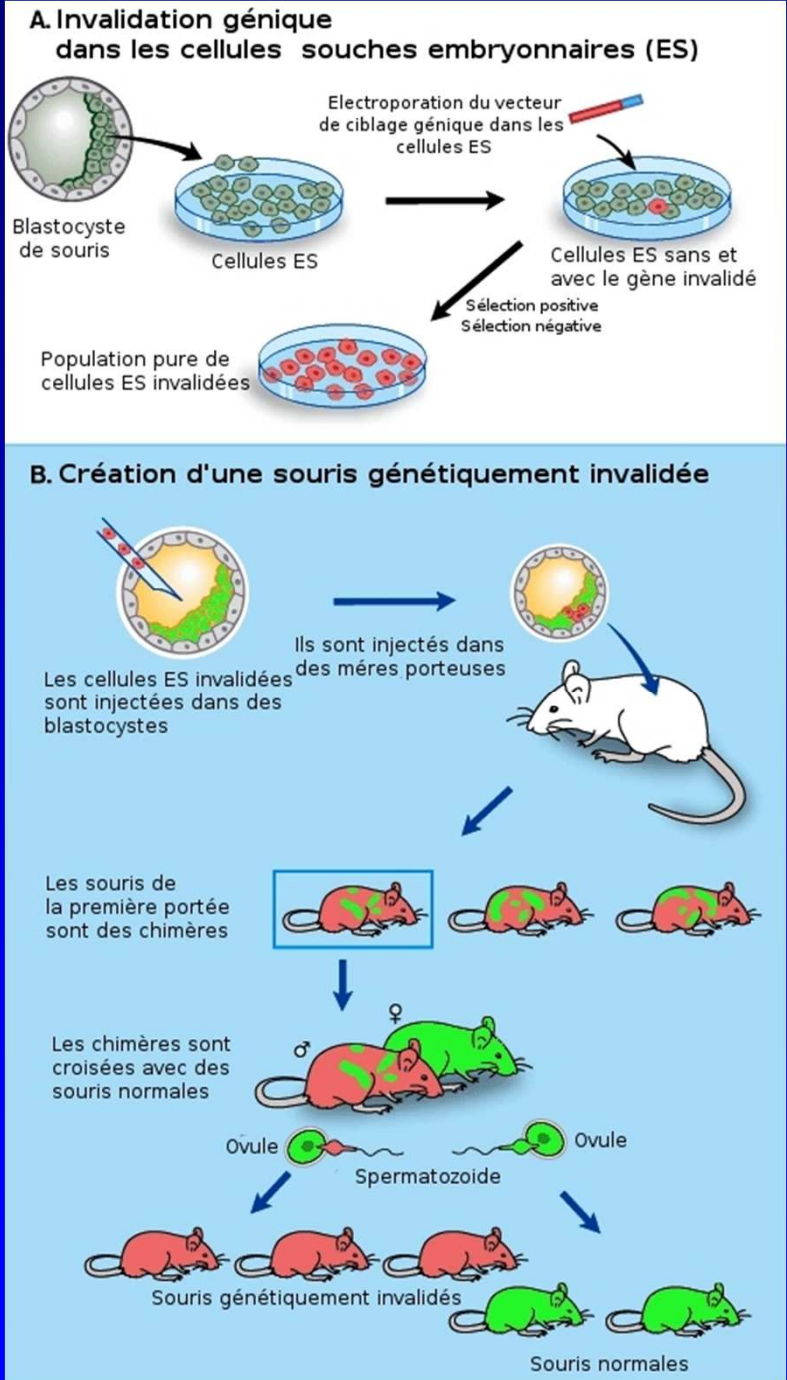
Mattson DL, Dwinell MR, Greene AS, Kwitek AE, Roman RJ, Jacob HJ, Cowley AW Jr. Chromosome substitution reveals the genetic basis of Dahl salt-sensitive hypertension and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 295: F837–F842, 2008. First published July 23, 2008; doi:10.1152/ajprenal.90341.2008.—This study examined the genetic basis of hypertension and renal disease in Dahl SS/Mcwi (Dahl Salt-Sensitive) rats using a complete chromosome substitution panel of consomic rats in which each of the 20 autosomes and the X and Y chromosomes were individually transferred from the Brown Norway (BN) rat onto the Dahl SS/Mcwi genetic background. Male and female rats of each of the two parental and 22 consomic strains (10–12 rats/group) were fed a high-salt (8.0% NaCl) diet for 3 wk. Mean arterial blood pressure rose by 60 mmHg and urinary protein and albumin excretion increased 3- and 20-fold, respectively, in male SS/Mcwi rats compared with BN controls. Substitution of chromosomes 1, 5, 7, 8, 13, or 18 from the BN onto the SS/Mcwi background attenuated the development of hypertension, proteinuria, and albuminuria in male rats. In female rats, substitution of chromosomes 1 and 5 also decreased blood pressure, protein excretion, and albumin excretion. These studies also identified several chromosomes in male (6, 11, Y) and female (4, 6, 11, 19, 20) rats that reduced albuminuria without altering blood pressure. These data indicate that genes contributing to salt-sensitive hypertension are found on multiple chromosomes of the Dahl SS/Mcwi rat. Furthermore, this consomic rat panel provides a stable genetic platform that can facilitate further gene mapping by either linkage studies or the breeding of congenic and subcongenic rats.

hypertension; kidney disease; rats; consomic

- Animaux invalidés (knock out)



- Animaux invalidés (knock out) – uniquement la souris
 - Toutes les protéines sont potentiellement concernées
 - Ex: NO Synthase KO, récepteurs AT1 ou AT2 de l'angiotensine II, ...
- Surexpression ou invalidation ubiquitaire
 - Utilisation à long terme est dictée par la pertinence du modèle



- Animaux invalidés (knock out) – uniquement la souris
(Sûr?!)

Creation and Characterization of a Renin Knockout Rat

Carol Moreno, Mathew Hoffman, Timothy J. Stodola, Daniela N. Didier, Jozef Lazar, Aron M. Geurts, Paula E. North, Howard J. Jacob, Andrew S. Greene

Abstract—The renin-angiotensin system plays an important role in the control of blood pressure (BP) and renal function. To illuminate the importance of renin in the context of a disease background in vivo, we used zinc-finger nucleases (ZFNs) designed to target the renin gene and create a renin knockout in the SS/JrHsdMcwi (SS) rat. ZFN against renin caused a 10-bp deletion in exon 5, resulting in a frameshift mutation. Plasma renin activity was undetectable in the *Ren*^{-/-} rat, and renin protein was absent from the juxtaglomerular cells in the kidney. Body weight was lower in the *Ren*^{-/-} rats (than in the *Ren*^{+/-} or wild-type littermates), and conscious BP on low-salt diet (0.4% NaCl) was 58±2 mm Hg in the *Ren*^{-/-} male rats versus 117 mm Hg in the *Ren*^{+/-} littermates, a reduction of almost 50 mm Hg. Blood urea nitrogen (BUN) and plasma creatinine levels were elevated in the *Ren*^{-/-} strain (BUN 112±7 versus 23±2 mg/dL and creatinine 0.53±0.02 versus 0.26±0.02 mg/dL), and kidney morphology was abnormal with a rudimentary inner renal medulla, cortical interstitial fibrosis, thickening of arterial walls, and abnormally shaped glomeruli. The development of the first rat knockout in the renin-angiotensin system demonstrates the efficacy of the ZFN technology for creating knockout rats for cardiovascular disease on any genetic background and emphasizes the role of renin in BP regulation and kidney function even in the low-renin SS rat. (*Hypertension*. 2011;57:00-00.)

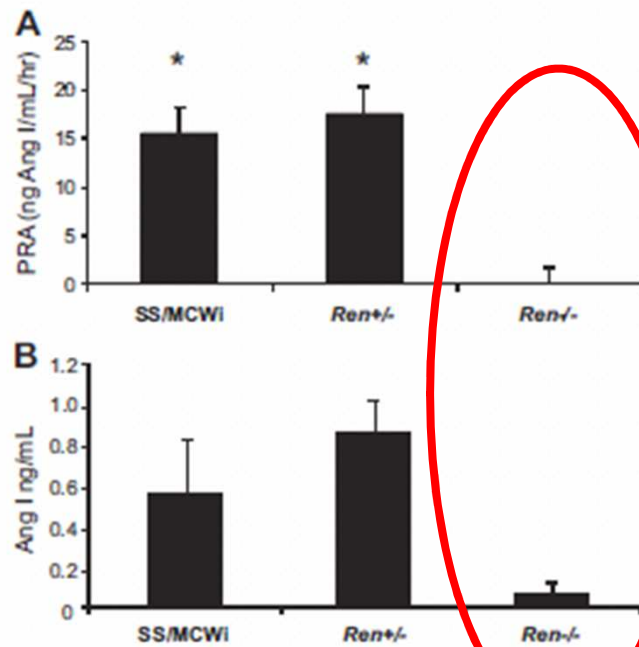
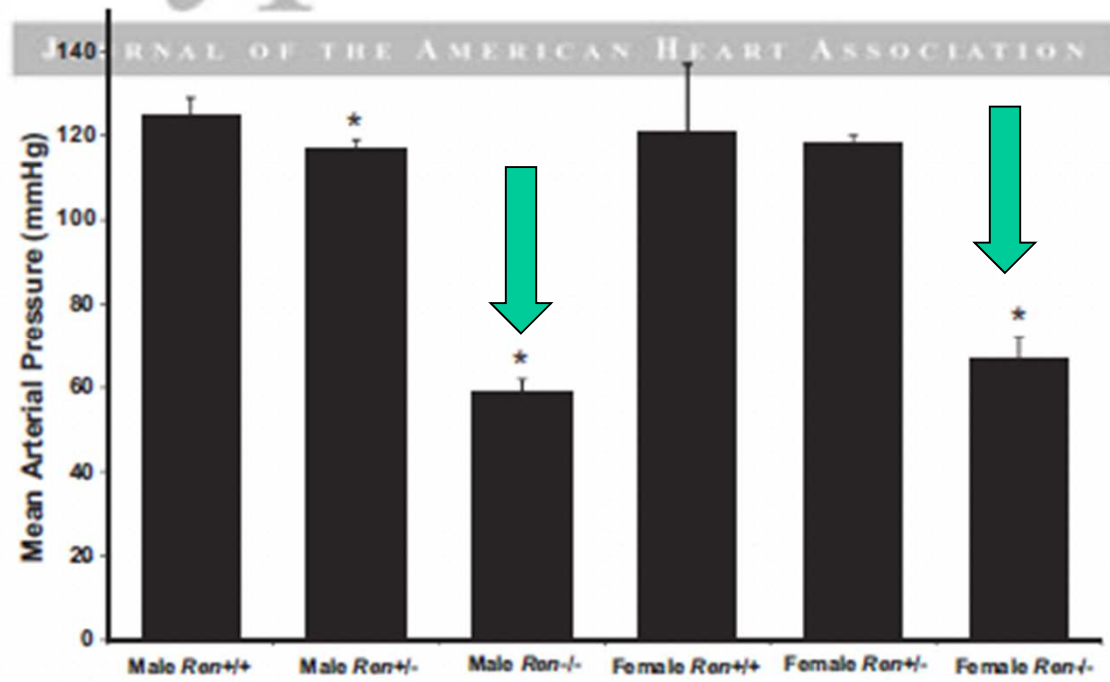
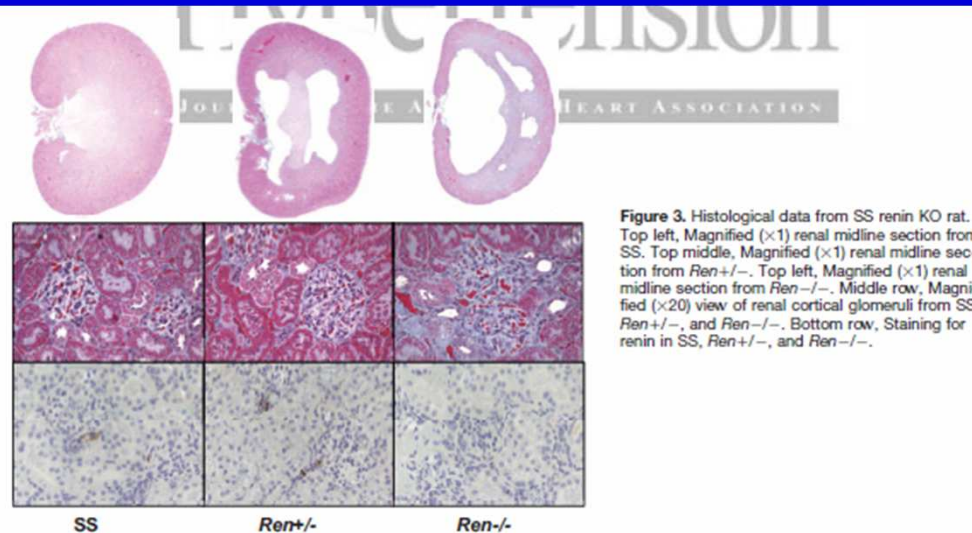


Figure 2. PRA and Ang I in anesthetized rats. A, PRA was compared in anesthetized wild-type (n=4), *Ren+/-* (n=13) and *Ren-/-* (n=5) rats. Data are expressed as mean±SE. **P*<0.005, different from *Ren-/-* by 1-way ANOVA. B, Plasma Ang I levels in the same animals.



C'est un modèle d'hypotension !



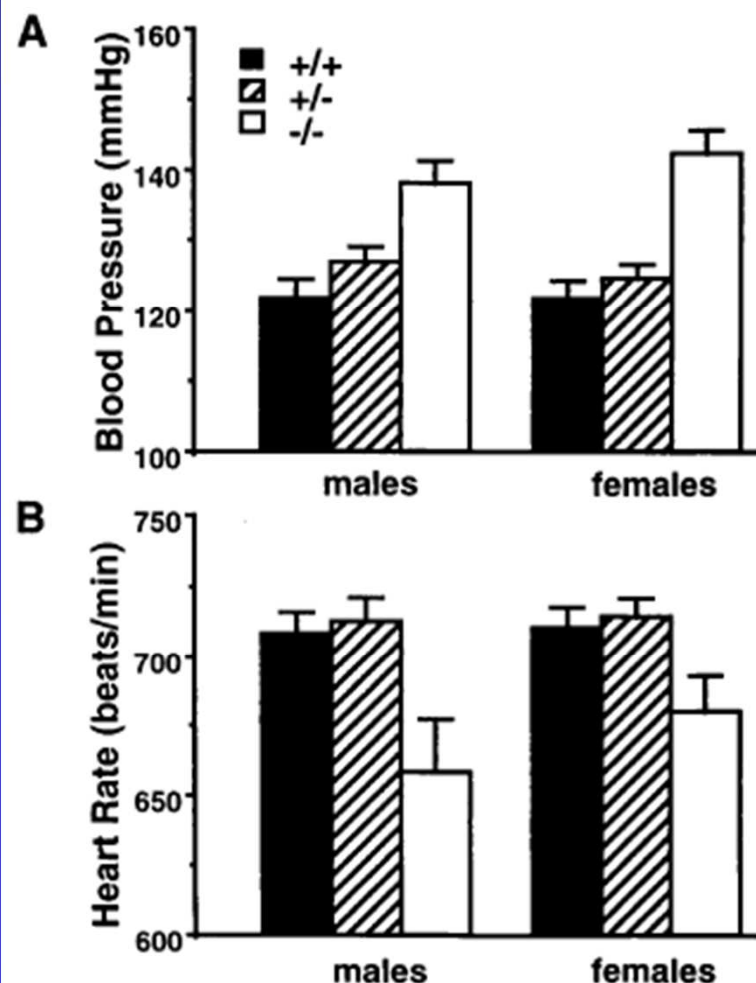
Elevated blood pressures in mice lacking endothelial nitric oxide synthase

(gene disruption/heart rate/renin concentration/lipopolysaccharide)

EDWARD G. SHESELY*, NOBUYO MAEDA*, H.-S. KIM*, KAUSHIK M. DESAI†, JOHN H. KREGE*‡, VICTOR E. LAUBACH§, PAULA A. SHERMAN‡, WILLIAM C. SESSA†, AND OLIVER SMITHIES*¶



FIG. 1. eNOS targeting strategy. (A) Targeting construct pE-NOSX. The heavy line represents eNOS genomic sequences with the disrupted exon 12 indicated by solid bars. Shaded and open boxes represent the neo (neomycin resistance) gene and herpes simplex virus thymidine kinase genes, respectively. The thin line is plasmid vector (not to scale). (B) Portion of the endogenous murine eNOS gene. (C) Correctly targeted eNOS gene. (D) Southern blot, hybridized to probe A (indicated by a horizontal bar), of *Bam*HI digested genomic DNA from offspring of an eNOS $+/- \times$ eNOS $+/-$ mating. The 5.3-kb band indicates a wild-type eNOS gene while the 6.4-kb band indicates a disrupted eNOS gene. B, *Bam*HI; N, *Not*I; X, *Xba*I.



Intérêt des modèles expérimentaux à l'étude de la génétique de l'HTA humaine

- Stratégie

- Etudes de liaison génétique (linkage analysis)

- > teste le caractère dépendant ou indépendant de la transmission d'un marqueur polymorphique avec le trait quantitatif mesuré

Etudes de coségrégation

Souche parentale	N (aa, bb....)			H (AA, BB...)		
Hybrides F1	$aa \times AA$ $\downarrow$ aA			$bb \times BB$ $\downarrow$ bB		
Hybrides F2	$aA \times aA$ $\downarrow$ $aa \quad aA \quad AA$ 25% 50% 25%			$bB \times bB$ $\downarrow$ $bb \quad bB \quad BB$ 25% 50% 25%		
Pression artérielle	130	130	130	130	135	140

Le locus B **coségrège** avec la pression artérielle
→ « *Quantitative trait locus, QTL* »

L'HTA a un composant environnemental évident

Vous voulez créer des modèles (non
génétiques) de rats hypertendus

L'HTA suit le rein

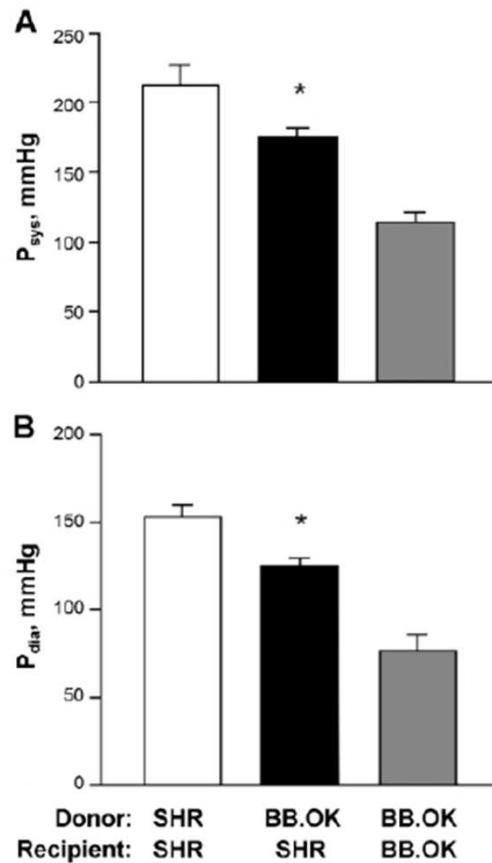
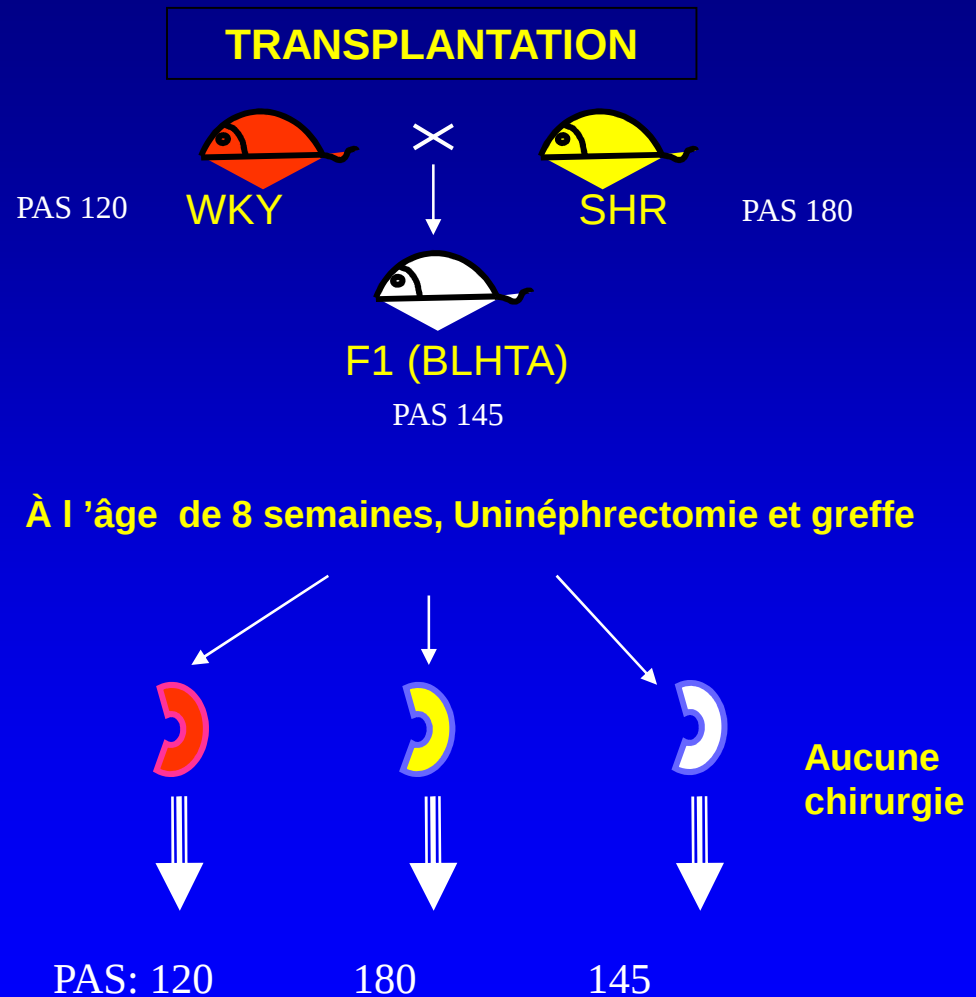
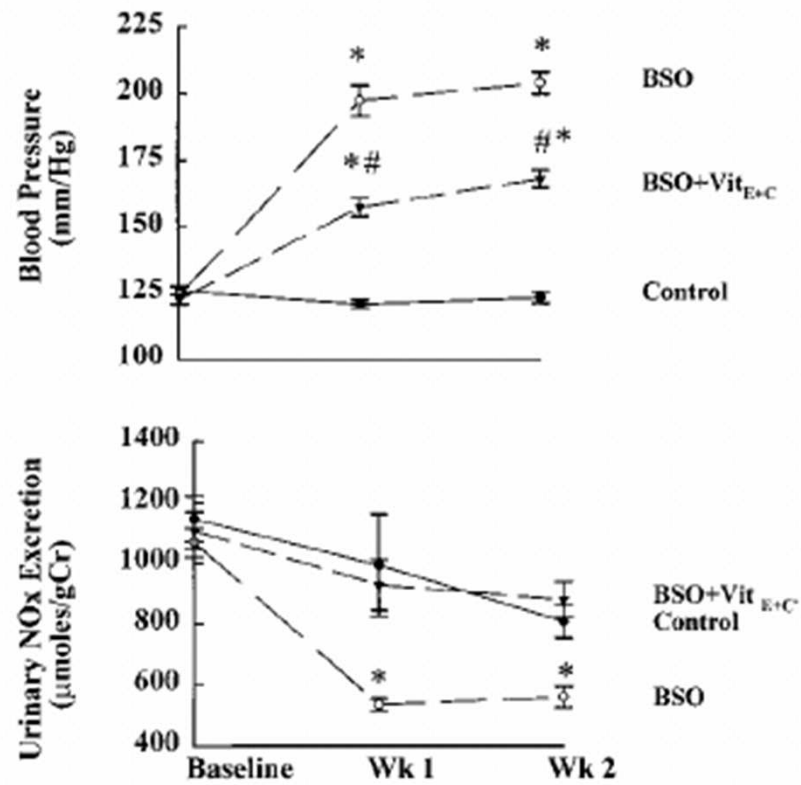


FIGURE 3. Systolic (P_{sys} ; A) and diastolic (P_{dia} ; B) arterial pressure in conscious, freely moving rats 6 wk after renal transplantation. SHR were transplanted with kidneys from genetically normotensive Biobreeding/Ottawa Karlsburg rats (BB.OK; $n = 15$). Control SHR ($n = 11$) and BB.OK ($n = 8$) were transplanted with a renal isograft. Native kidneys were removed in all animals, and treatment with an anti-CD4 antibody and cyclosporine was performed. * $P < 0.05$ vs. control groups. Reprinted from Ref. 15 with permission.

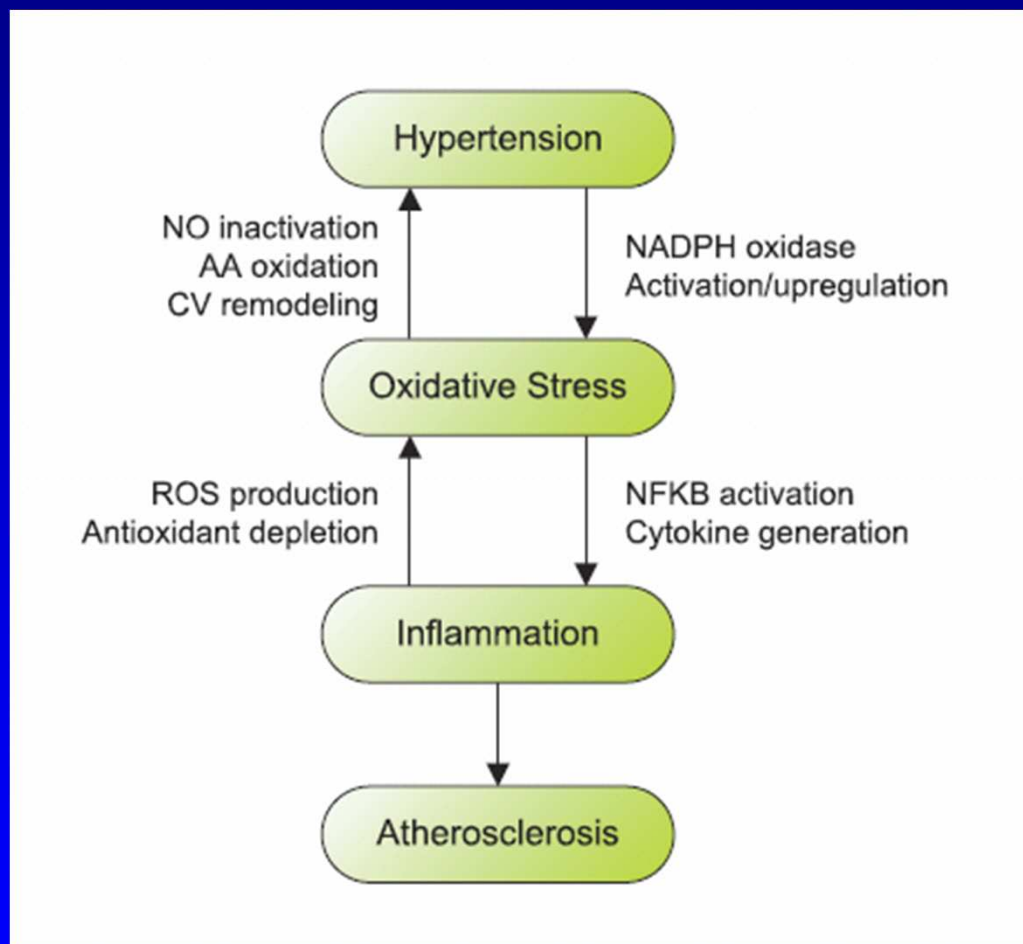


Induction of Oxidative Stress by Glutathione Depletion Causes Severe Hypertension in Normal Rats

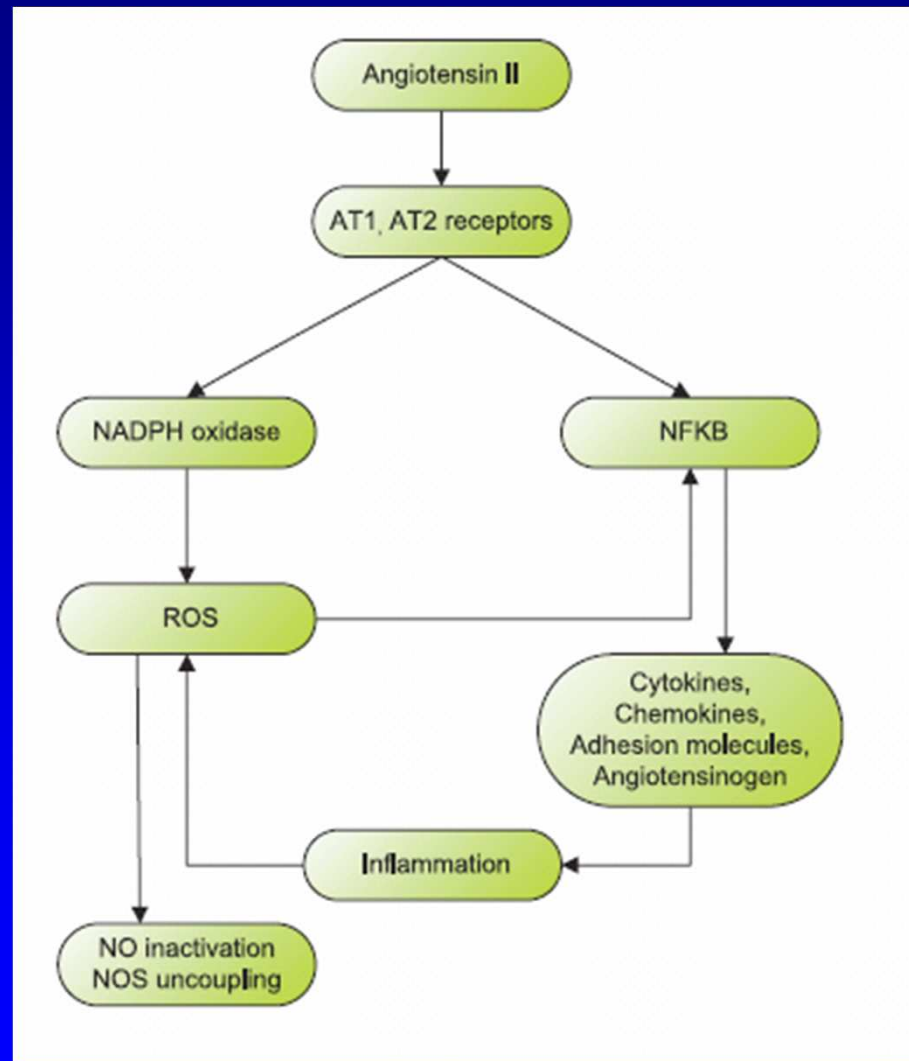
Nosratola D. Vaziri, Xiu Q. Wang, Fariba Oveisi, Behdad Rad



Causal Link Between Oxidative Stress, Inflammation, and Hypertension



Participation of tissue angiotensin system in the vicious cycle of oxidative stress, inflammation, and hypertension



This interconnection provides the rationale for renin angiotensin system blockade in the management of hypertension.

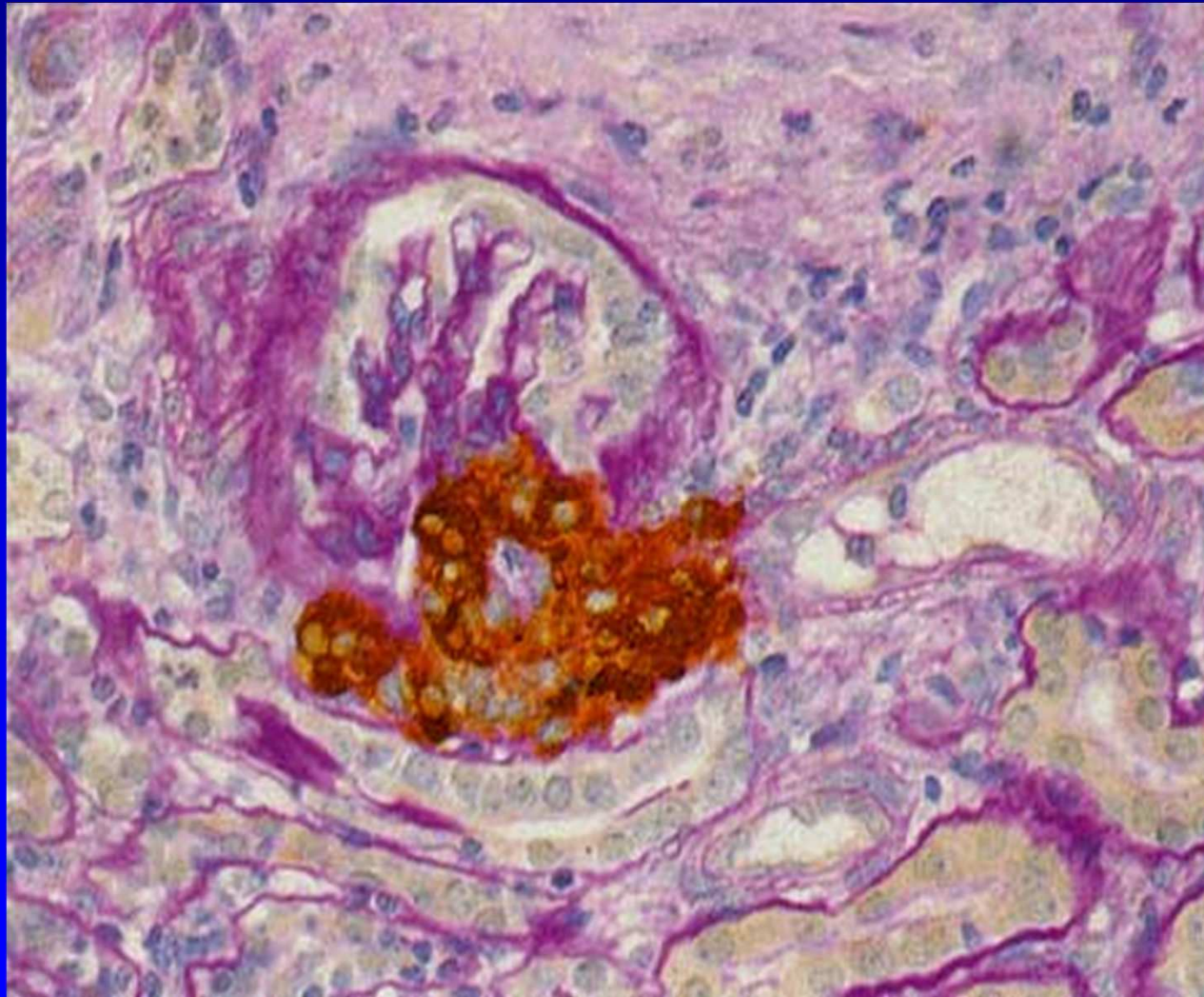
HTA rénovasculaire



Modèles d'HTA rénovasculaire

- Expériences de Goldblatt (1934)
 - 1-Kidney, 1 clip
 - volume dépendant, rénine basse
 - 2-Kidney, 1 clip
 - rénine dépendant
 - 2-Kidney, 2 clip
 - rénine basse
- Initialement: modèle d'HTA essentielle
- A l'origine de la découverte du SRAA

Hyperplasie / hypertrophie de l'appareil juxta-glomérulaire au cours d'une HTA rénovasculaire
(immunoperoxydase anti-rénine)



Modèles d'HTA par administration de minéralocorticoïde et de sel

- **Modèle DOCA- salt**
 - Uni-néphrectomie + DOCA + NaCl (1%)
 - Rénine effondrée, rétention hydrosodée
 - HTA volo-dépendante

Modèles d'HTA par administration d'un vasoconstricteur

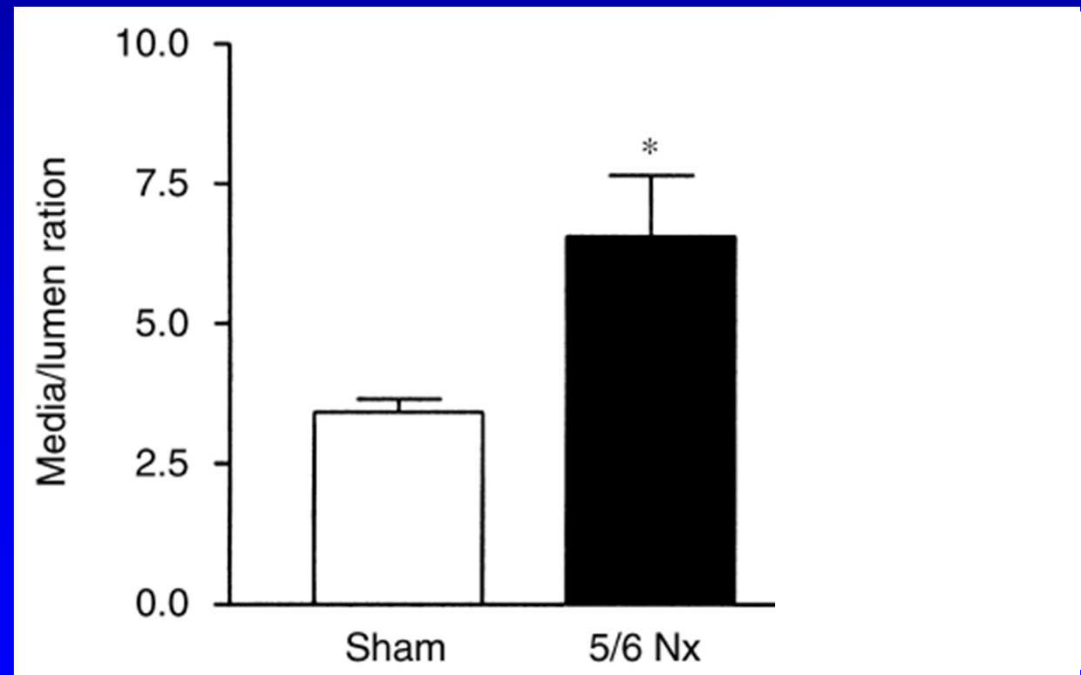
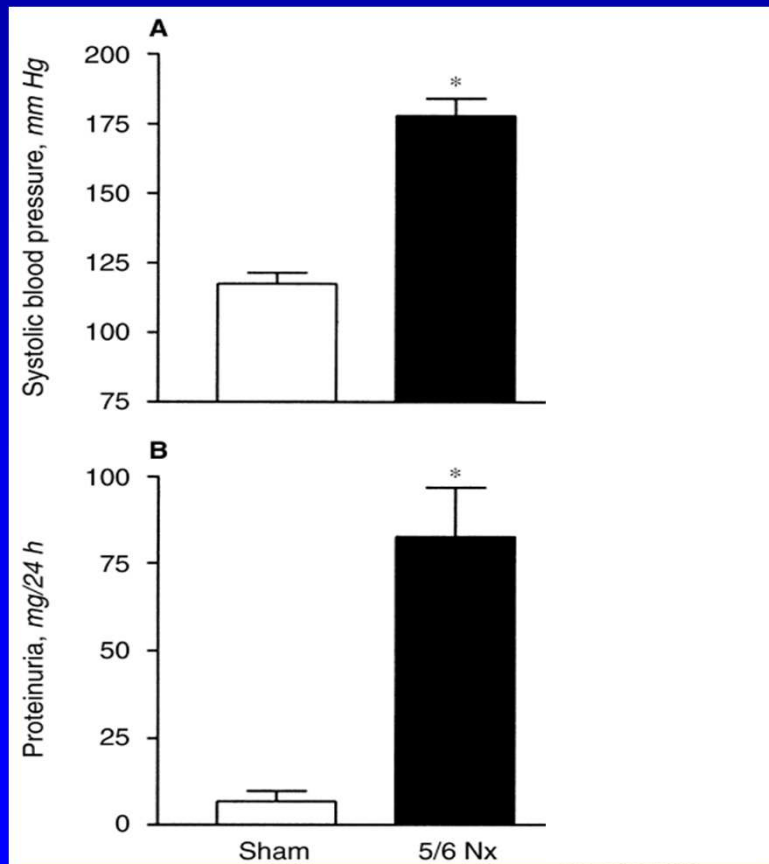
- Cyclosporine
 - Marmouset, chien, rat
 - HTA volo-dépendante ou rénine dépendante selon dose et modèle
- Angiotensine II
 - Selon la dose HTA administrée: HTA minime -> HTA maligne

Modèles d'HTA par administration d'un antagoniste d'un vasodilatateur

- L-NAME
 - Antagoniste du NO
 - Modifie la relation pression – natriurèse
 - HTA sensible au sel
 - Rénine normale ou basse
 - Forte mortalité à 3 mois

Modèles d'HTA et d'atteinte rénale

- Néphrectomie des 5-6^e
 - HTA, protéinurie puis insuffisance rénale



Autres modèles

- New England Deaconess Hospital rat line
 - Phéochromocytome spontané
- Inhibition de la Glutathione synthétase
 - HTA sévère par augmentation du stress oxydant
- Rat VDN (Vitamine D+Nicotine)
 - HTA systolique isolée (calcification des vaisseaux)
- Prééclampsie chez la souris

Autres modèles

- Prééclampsie chez la souris
 - BPH/5, souris consanguines issues de BPH/2 (hypertension) qui développent un syndrome hypertensif induit par la gestation.

Intérêt pharmacologique

Le développement des médicaments

Quel modèle utiliser pour montrer que votre médicament est efficace sur la PA?

- **Modèles rénine dépendant**
 - 2K-1C, 1K-1C désodé, Ren2...
 - > IEC – ARA 2 (diurétiques : NON; Inh. calciques: pas trop)
- **Modèles volo-dépendant**
 - DOCA-salt, Dahl sensible
 - > Inh. Calciques (IEC-ARA2: NON)
- **Modèles d'HTA spontanés**
 - SHR, LH
 - > IEC, ARA-2, inh. Calciques

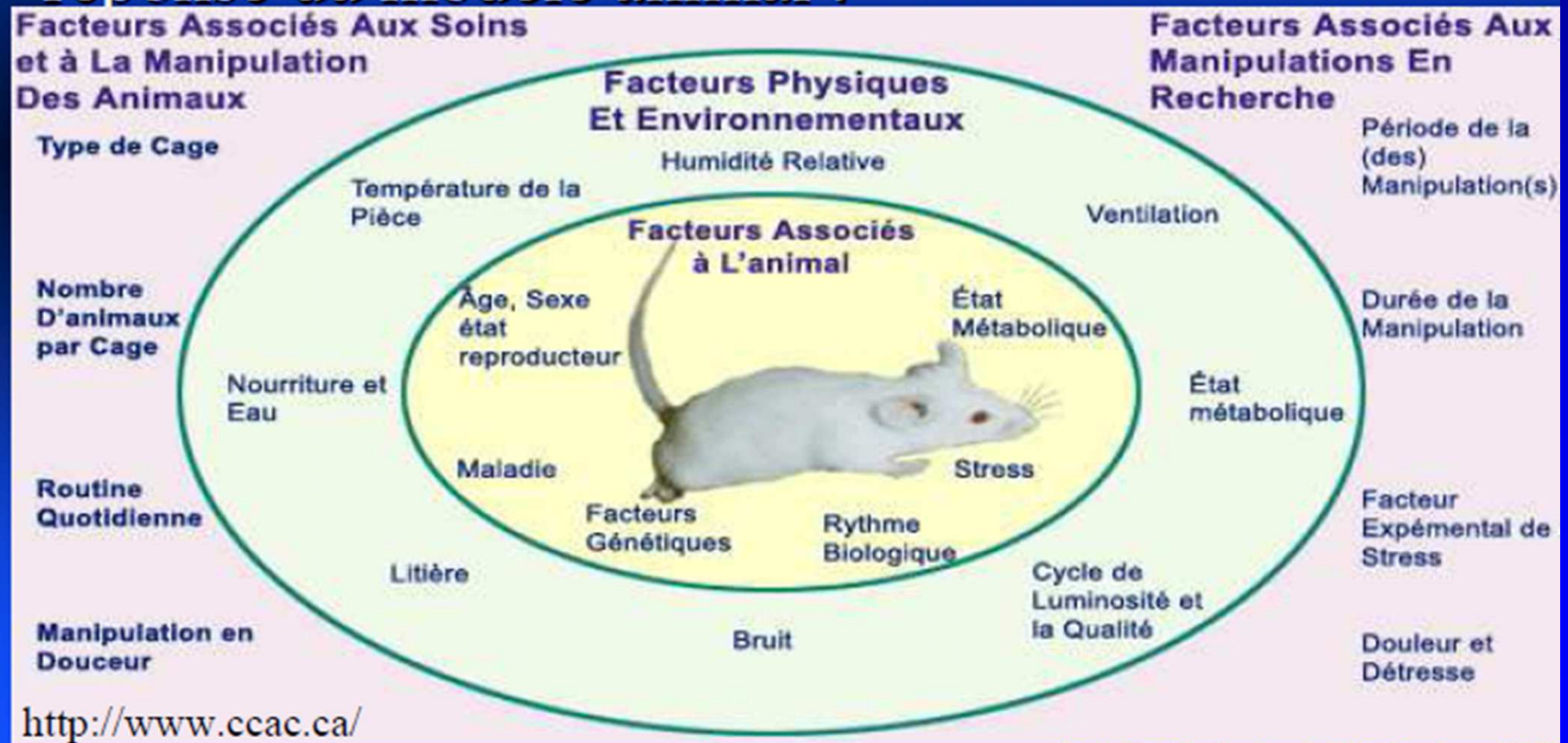
- **Modèles hybrides x HTA**

Rat hybride avec féminisation testiculaire et hypertension

- F1 Tfm x SHR ou Tfm x Ren2 : la déficience en récepteur aux androgènes réduit l'HTA et les atteintes des organes cibles.

Limites d'un modèle

- Influence des facteurs non expérimentaux sur la réponse du modèle animal :



GROUPE REIN ET HYPERTENSION – CNRS-FRE3400
INSTITUT UNIVERSITAIRE DE RECHERCHE CLINIQUE
641 Av du Doyen Gaston GIRAUD, 34093 MONTPELLIER Cedex 5, France
tél. : (33) 467 41 59 27 Fax : (33) 467 54 27 31 E-mail: jover@montp.inserm.fr



Etablissement d'Expérimentation Animale agréé auprès du **Ministère de l'Agriculture et de la Forêt**

Autorisation d'expérimenter :
N° d'agrément B-34-172-26, Arrêté N° 03 XIX 55

Autorisation d'expérimenter sur les animaux vivants N° 34.179 (validité 9 décembre 2013)