

DIU - HTA

Année 2012-2013

Montpellier

# Contrôle à long-terme de la pression artérielle

## Natriurèse de pression.

*Bernard JOVER*

*Chargé de Recherche INSERM*

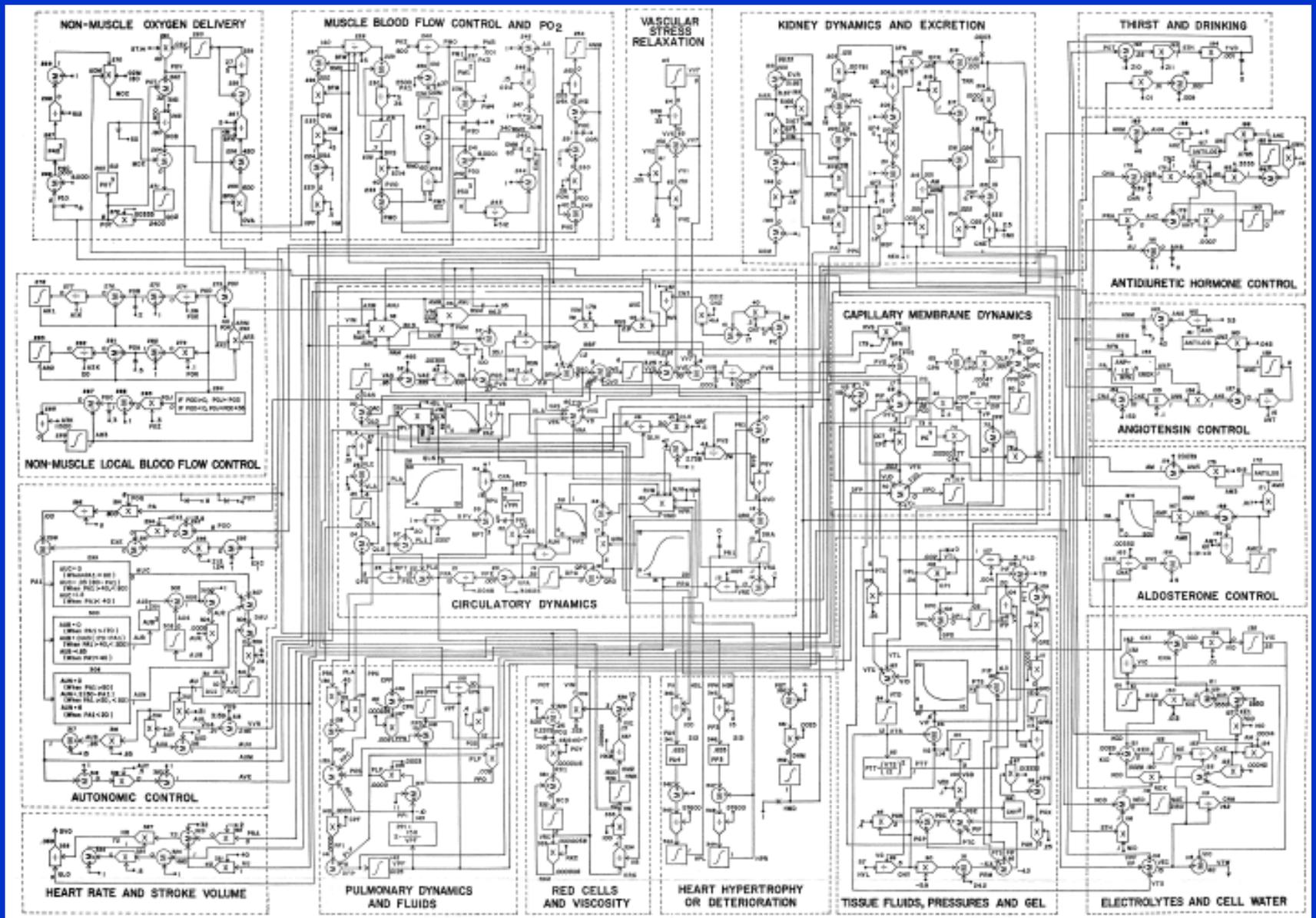


*Groupe Rein et Hypertension,*

Université Montpellier  
Sud de France

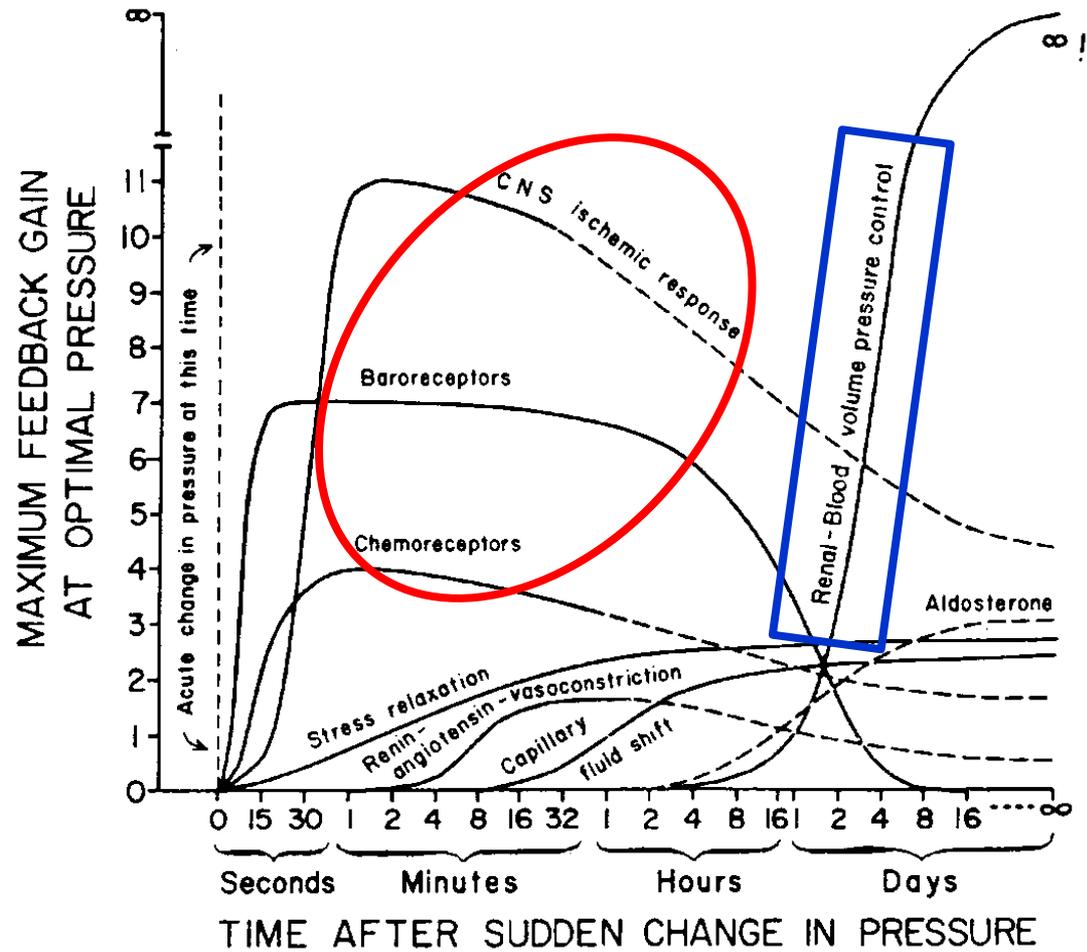
*Unir nos forces, ouvrir l'avenir*





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

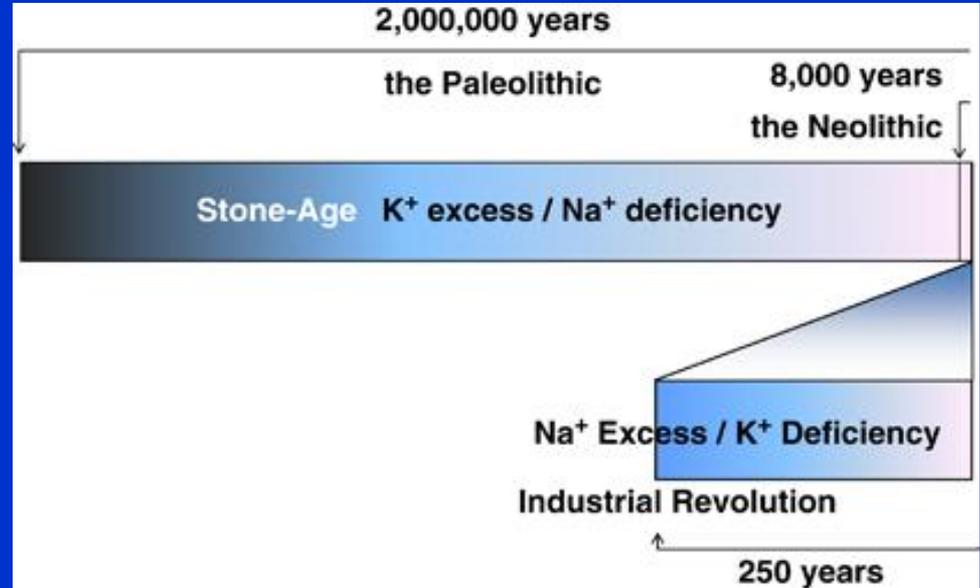


**SODIUM**  
APPORT  
SENSIBILITE



# EVOLUTION

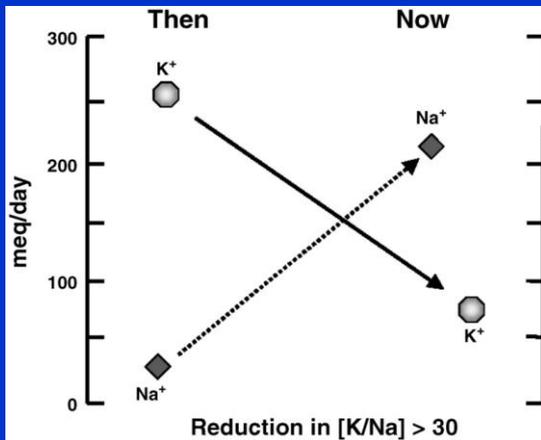
Vie aquatique  $\Rightarrow$  aérienne



**RETENTION SODIUM &  
CONTRÔLE DE LA PA**

Vie terrestre avec un minimum de Na<sup>+</sup>

*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



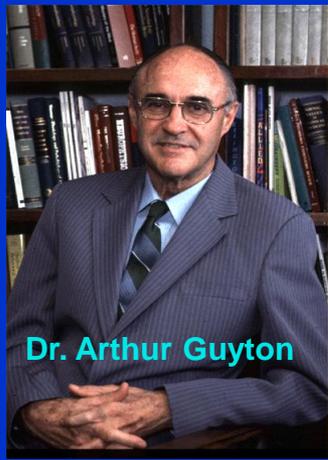
**PRESSION  
ARTERIELLE**

**SYSTEME NERVEUX**  
HYPER-REACTIVITE



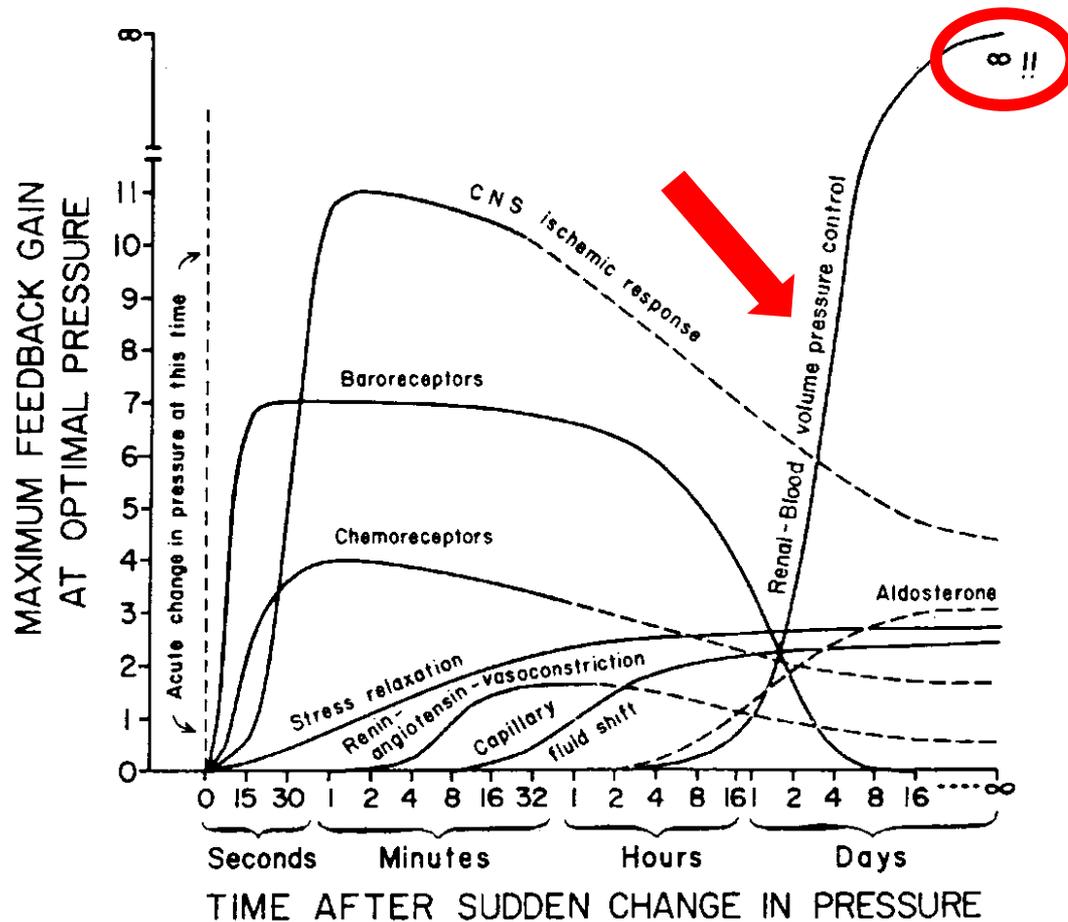
**SODIUM**  
APPORT  
SENSIBILITE





Dr. Arthur Guyton

# SERVOCONTROLE RENAL DU VOLUME & DE LA PRESSION ARTERIELLE



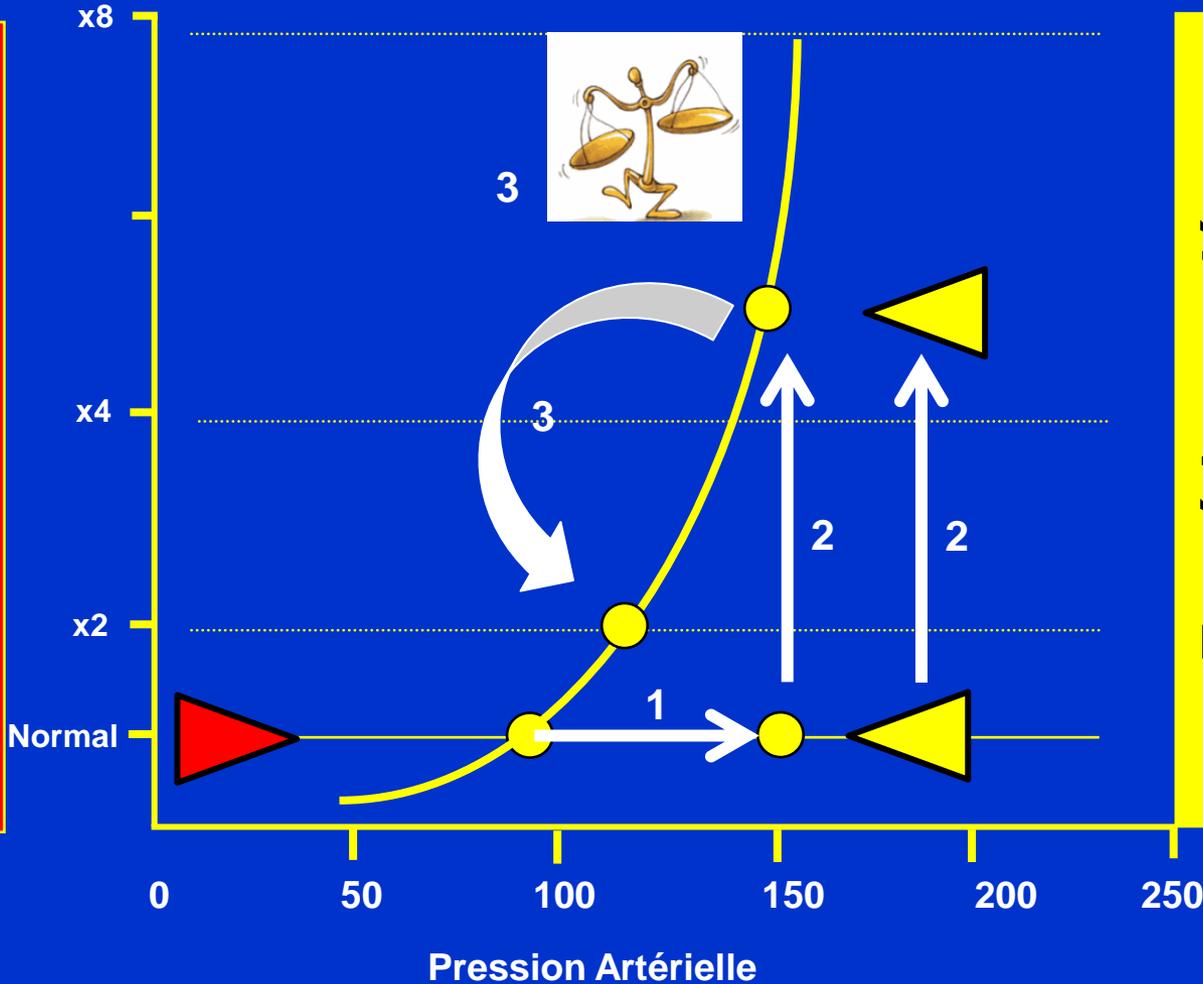
# UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

## EN AIGU

Déséquilibre Entrée-Sorties  $\Rightarrow$  Réduction du VEC  $\Rightarrow$  PA

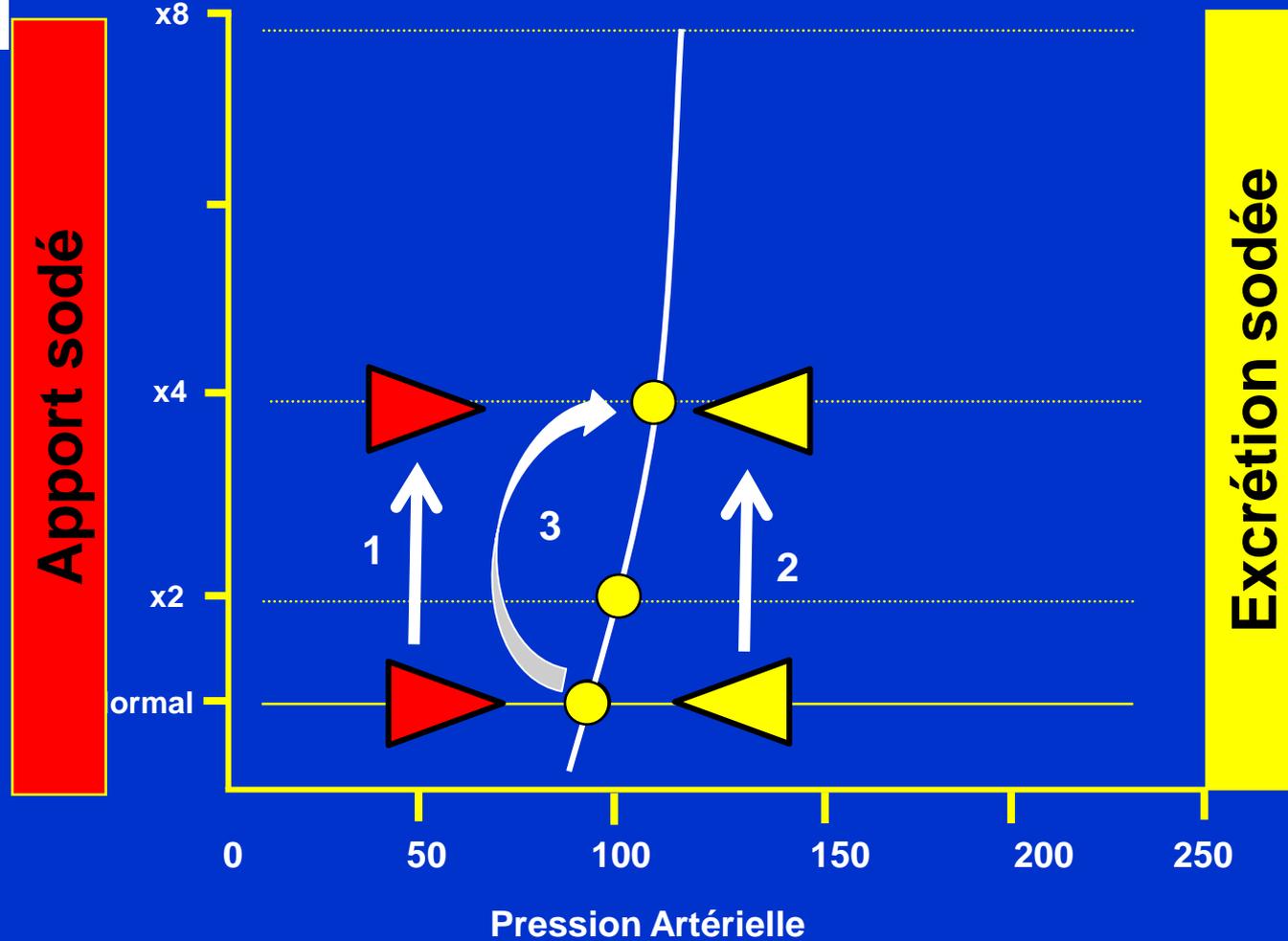


**Apport sodé fixe**



**Excrétion sodée**

# EN CHRONIQUE



# Relation pression-natriurèse (I)

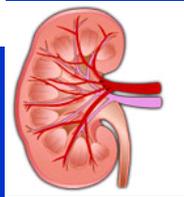
- Toute élévation de PA est suivie d'une augmentation de l'excrétion  $\text{Na}^+$
- Cette augmentation de l'excrétion  $\text{Na}^+$  a pour effet de réduire la volémie = le débit cardiaque = PA
- Cette augmentation de l'excrétion  $\text{Na}^+$  dure tant que la PA n'est pas revenue à son niveau initial
- 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**

# TRANSPLANTATION

HTA



WKY

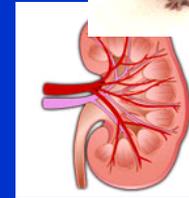


SHR

HTA



SHR

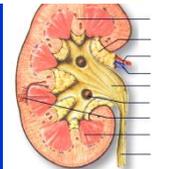


**LE NIVEAU DE TENSION SUIT LE REIN !**

NTA



WKY

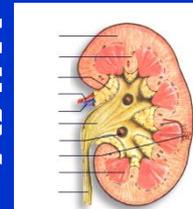


NTA



SHR

WKY



## 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**

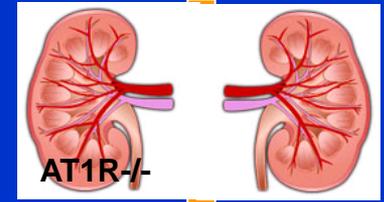
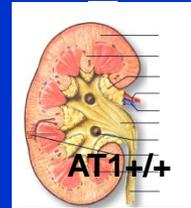
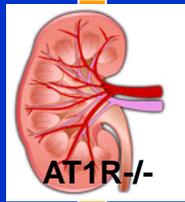
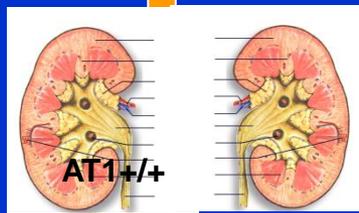
SN autonome rénal (ré-innervation/densité  $\alpha$ - $\beta$ ): **NON**

Altérations de la fonction rénale : **NON**

Système rénine - angiotensine rénal : **NON**

# Wild Type

# AT1R -/-



+++ SRA  
par PA/Na

+++ SRA  
extra-rénal

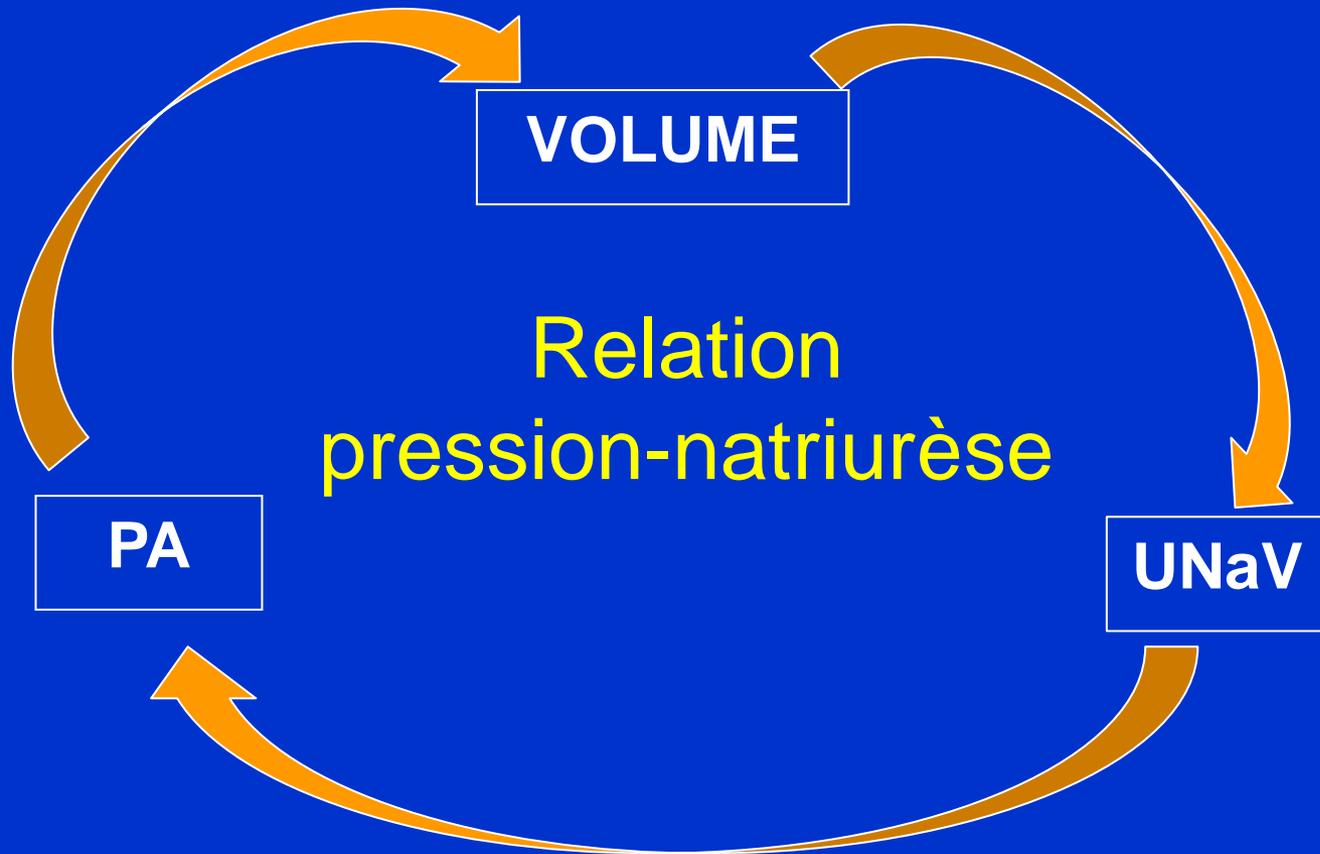
Effet additif  
SRAs  
indépendants

PA

↓ PA

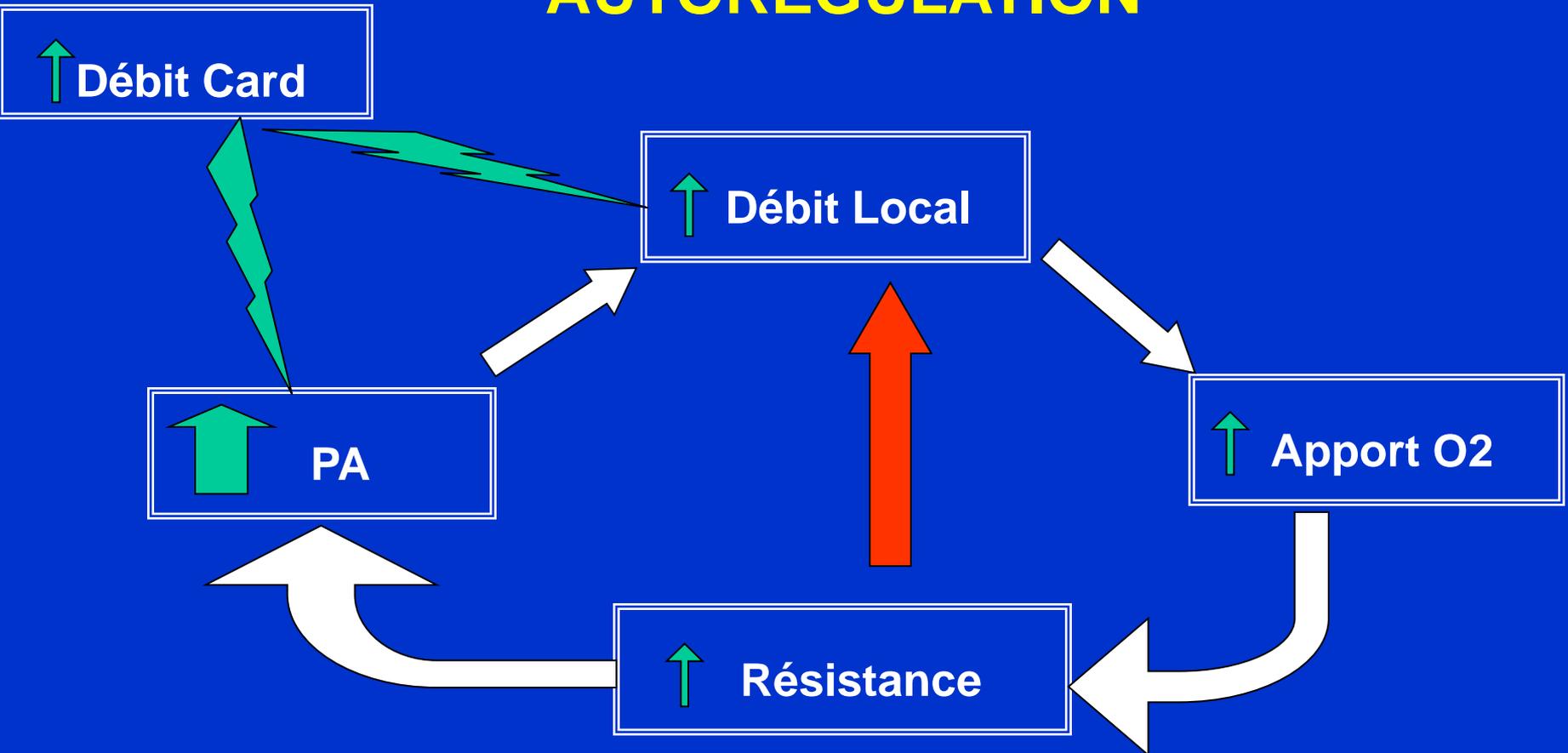
↓ PA

↓↓↓ PA

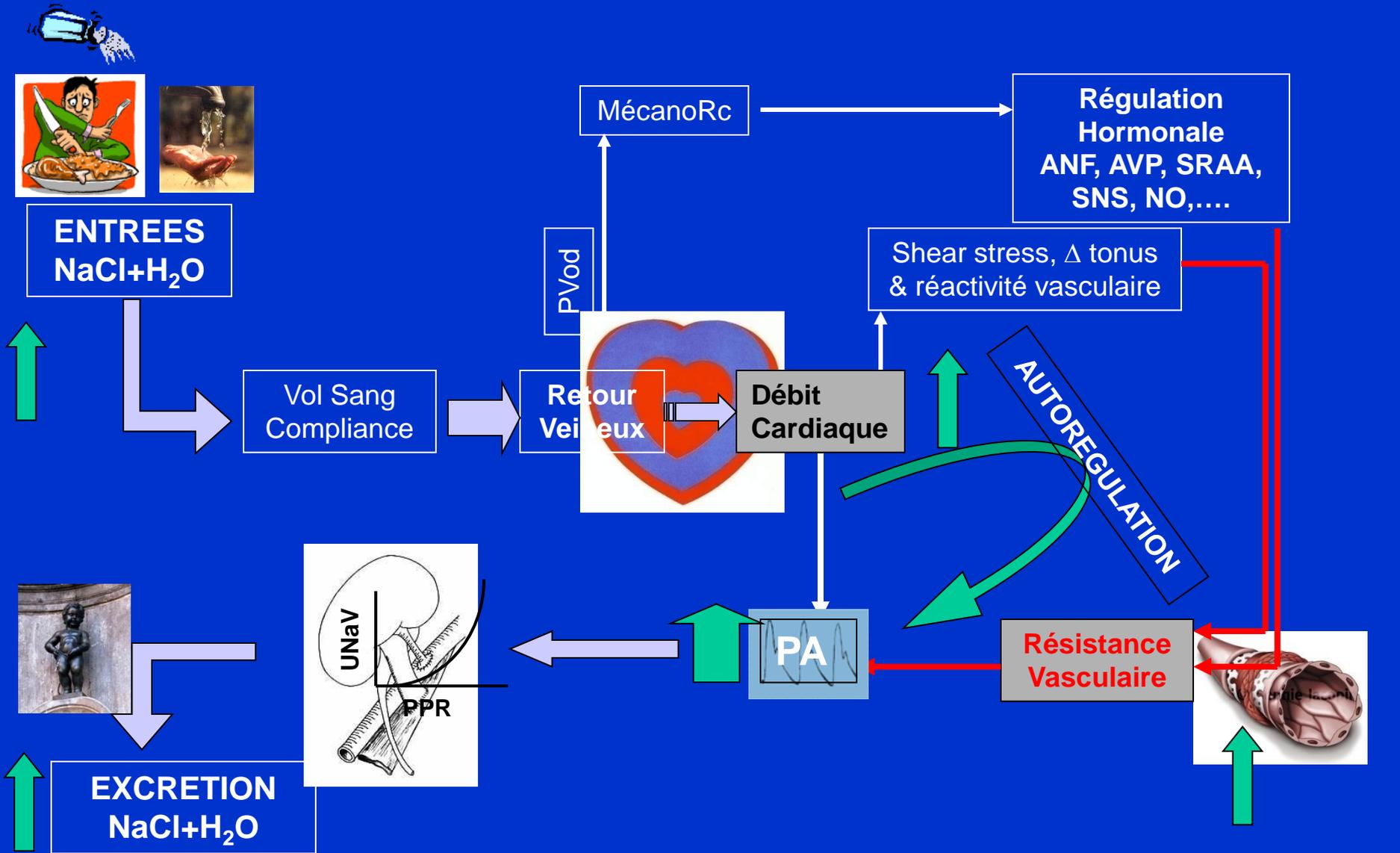


Mécanisme majeur du contrôle de la PA à long terme

# AUTOREGULATION



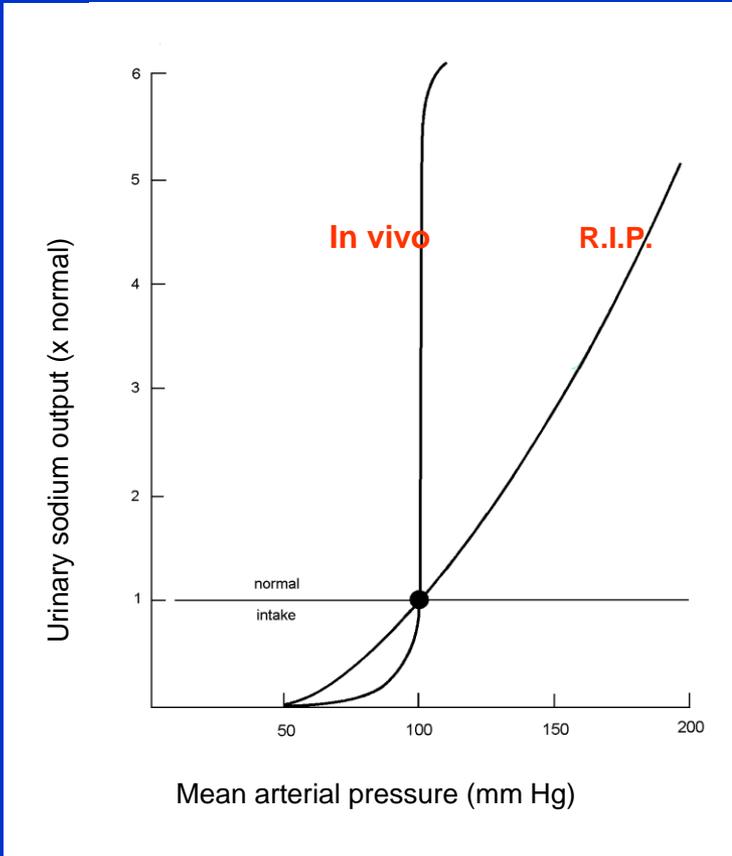
**L'autorégulation s'applique au débit et non à la pression artérielle.  
L'autorégulation déstabilise la pression artérielle, en amplifiant l'impact  
des variations de volume.**



**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.

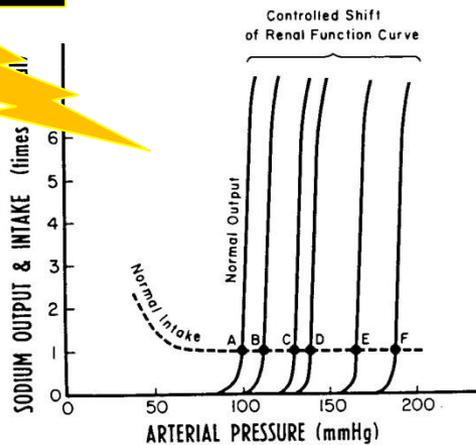
## COURBE DE LA FONCTION RENALE :

- GAIN INFINI,
- NON ADAPTABLE,
- MODULABLE.

GAIN INFINI

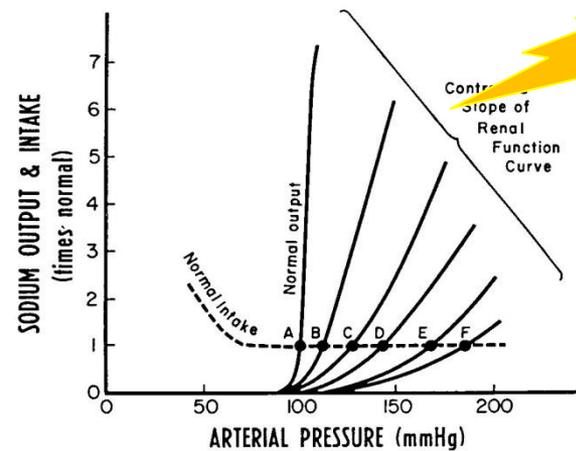
AUCUN CHANGEMENT DE PA N'EXISTE SANS MODIFICATION DE LA  
PRESSION/NATRIURESE (en chronique,entrées fixes).

Déplacement de la courbe :



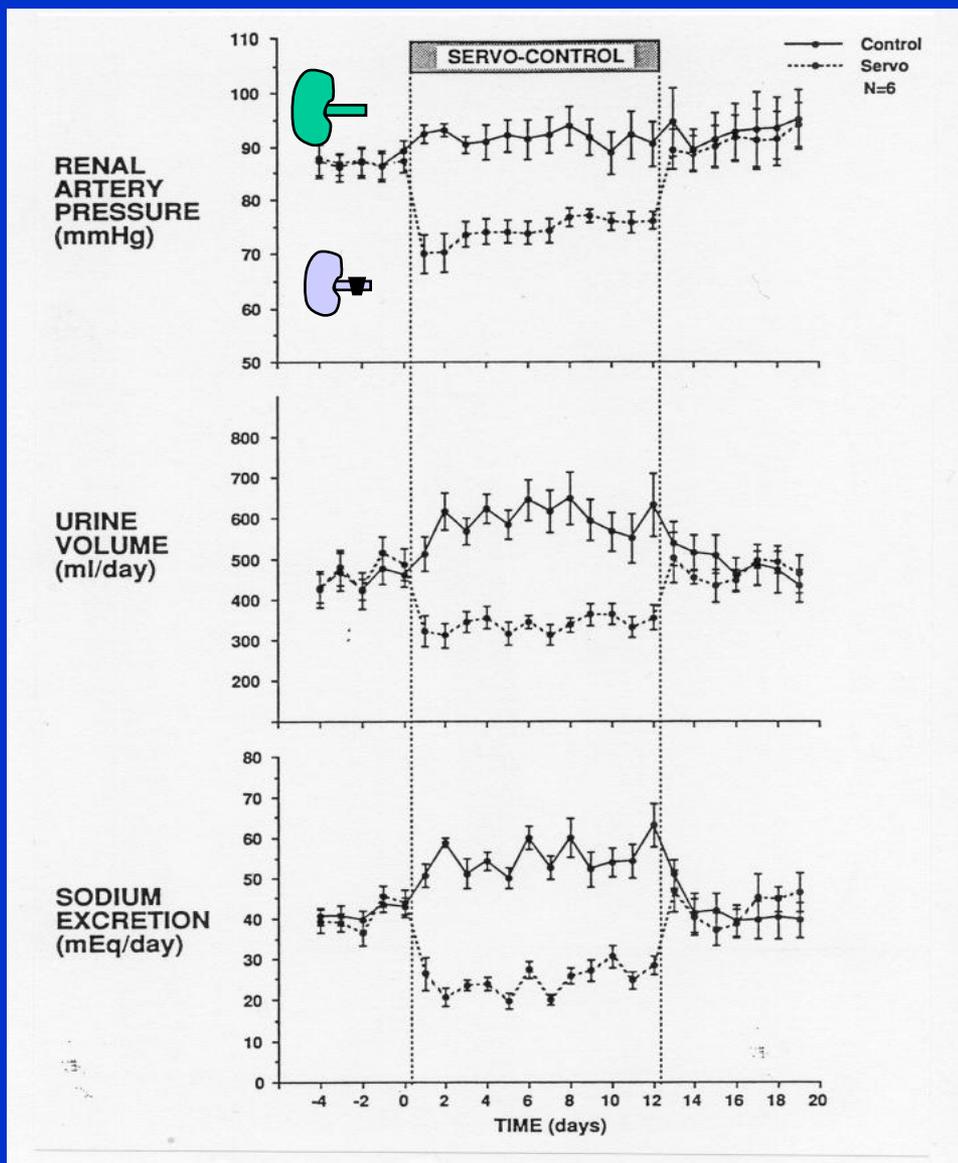
Insensible Na+

Modification de la pente :



Sensible Na+

# NON ADAPTABLE

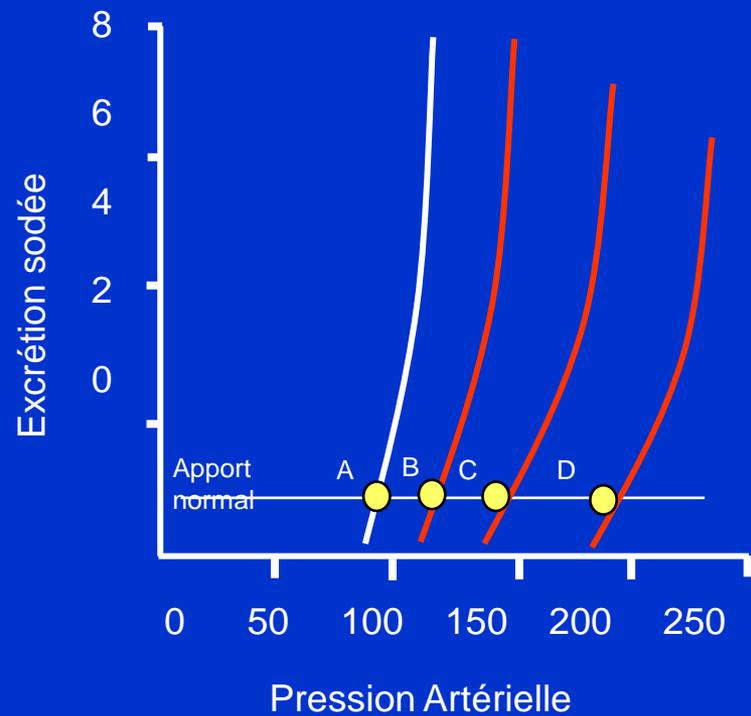
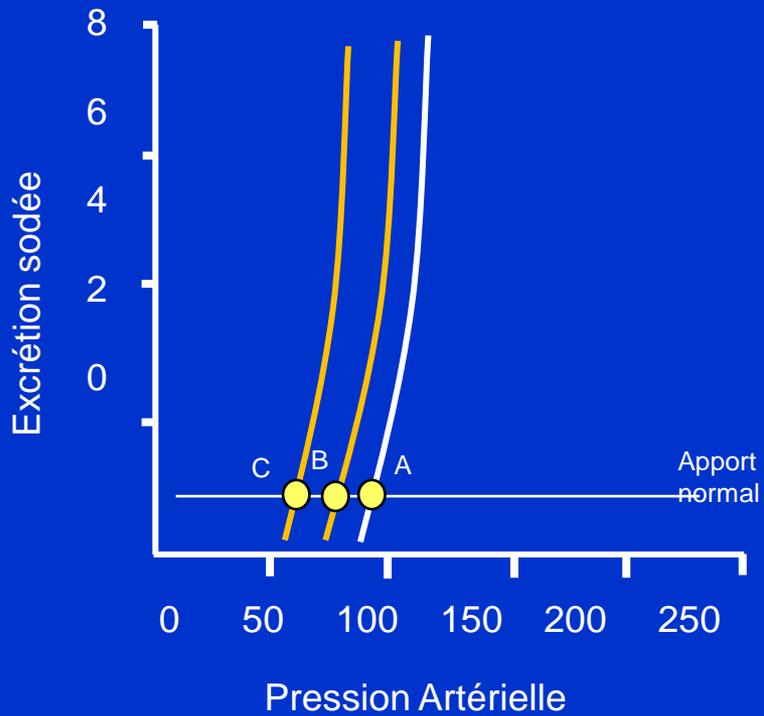


LA VARIATION D'EXCRÉTION SODÉE PERDUE TANT QUE LA VARIATION DE PA EXISTE

# MODULABLE

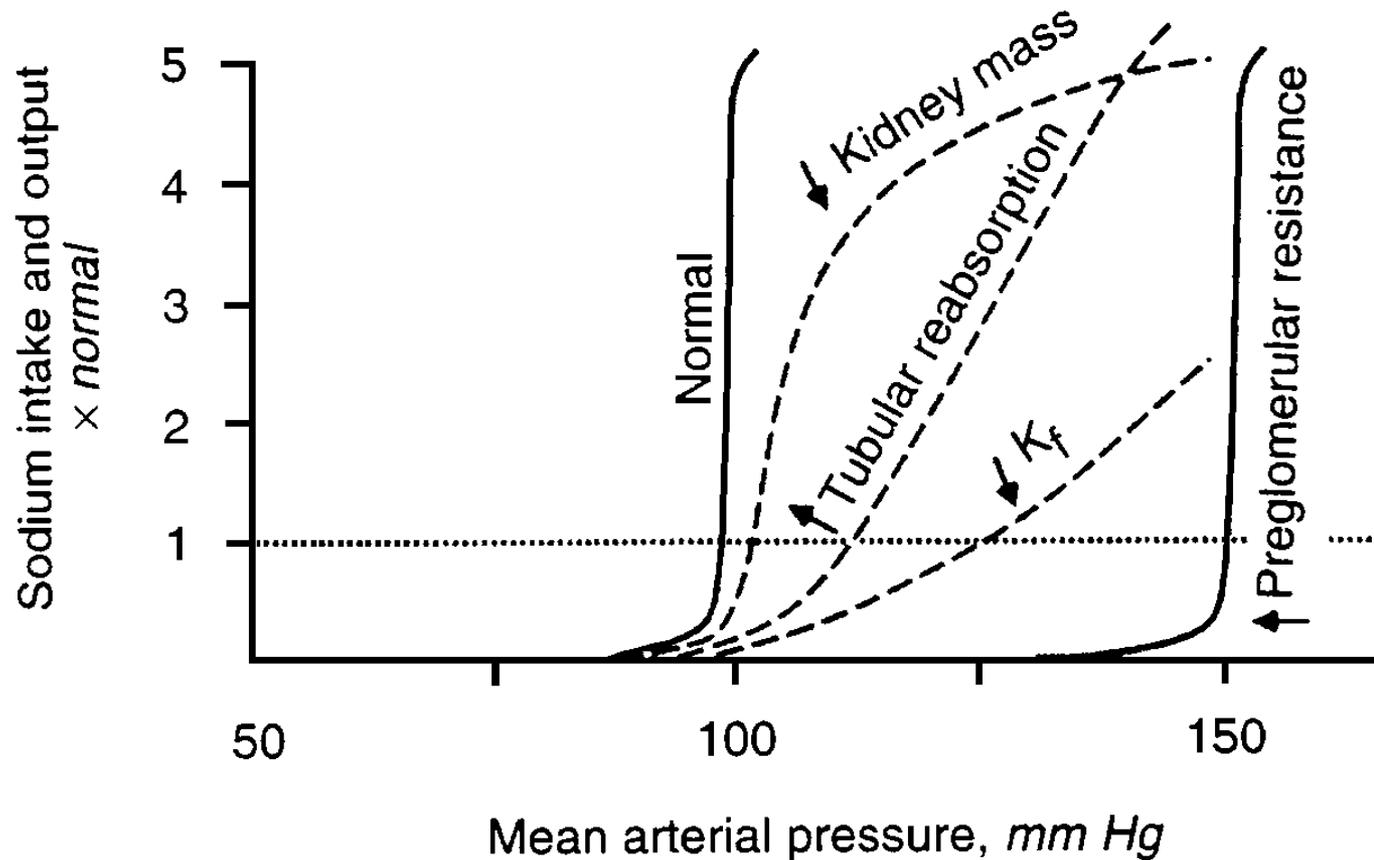
**VASODILATEURS/NATRIURETIQUES  
DEPLACENT LA COURBE VERS LA GAUCHE.**

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

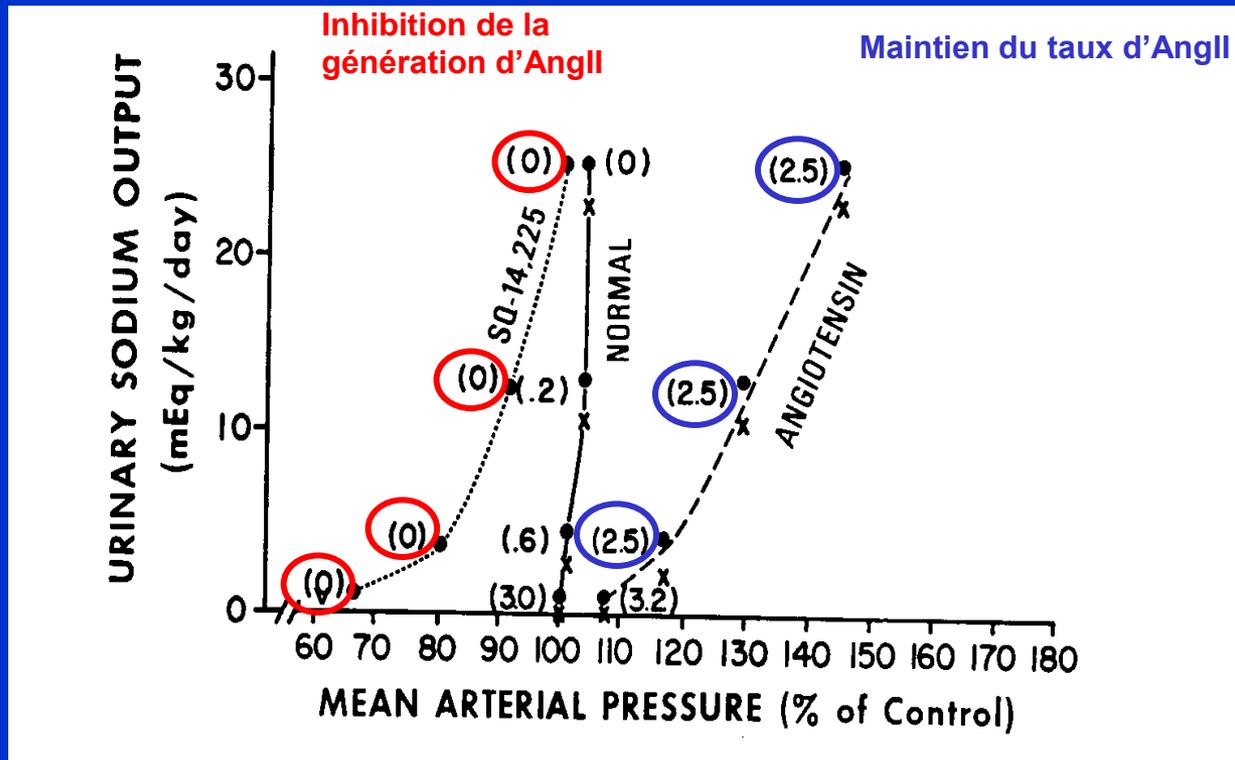


# Physiopathologie de l'HTA

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



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



### Les variations d'ANGII

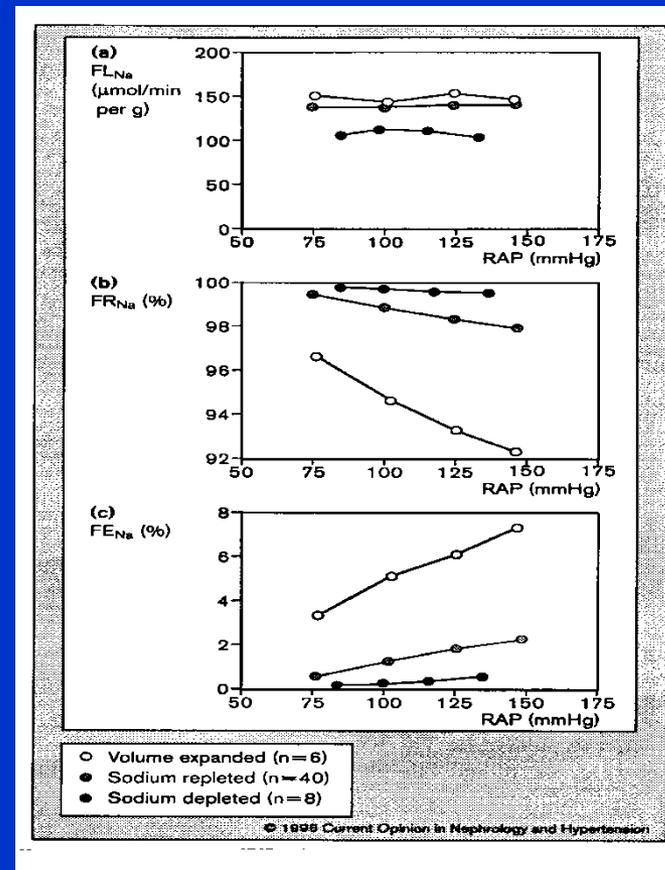
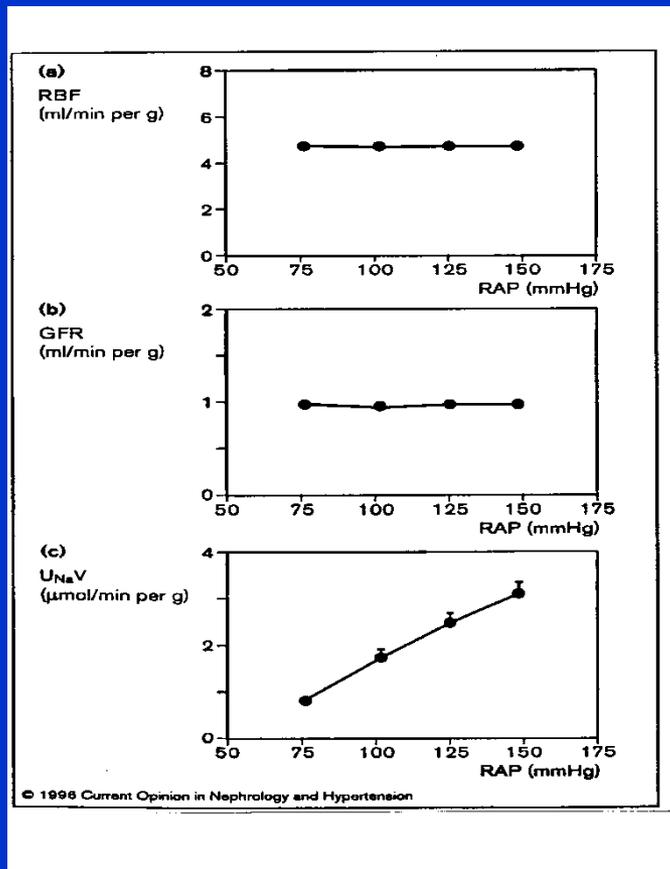
- modulent la courbe PA/Natriurèse
- expliquent le contrôle à long-terme de la PA en dépit des modifications de l'apport sodé.

# 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

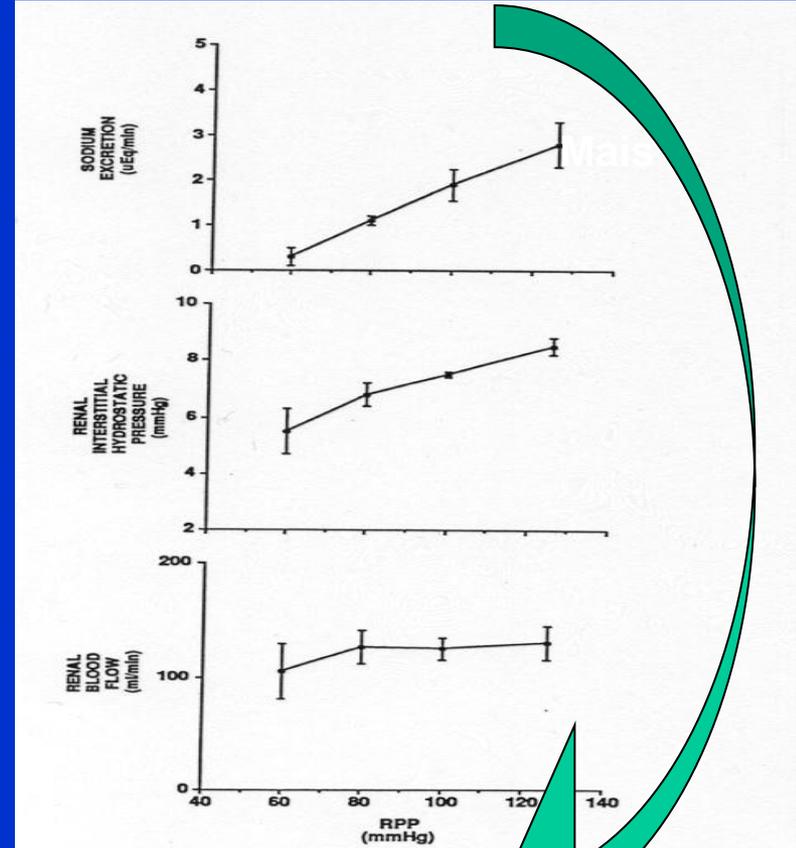
↑ PA ⇒ ↑ Pression Perfusion Rénale

⇒ ↑ Pression Hydrostatique Interstitielle Rénale (RIHP)

⇒ ↓ Réabsorption proximale (sans variation de la FG)



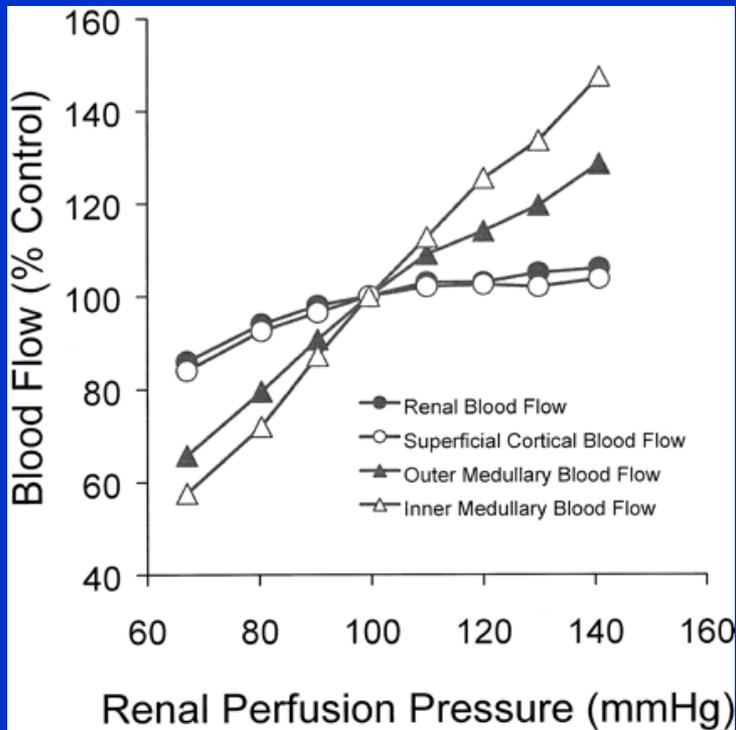
↑ Excrétion Sodium



⇒ ↑ volume & sodium délivrés à la Macula Densa  
⇒ activation du TGF ⇒ constriction afférente  
⇒ ↓ Pgc & ↓ SNGFR ⇒ ↓ 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

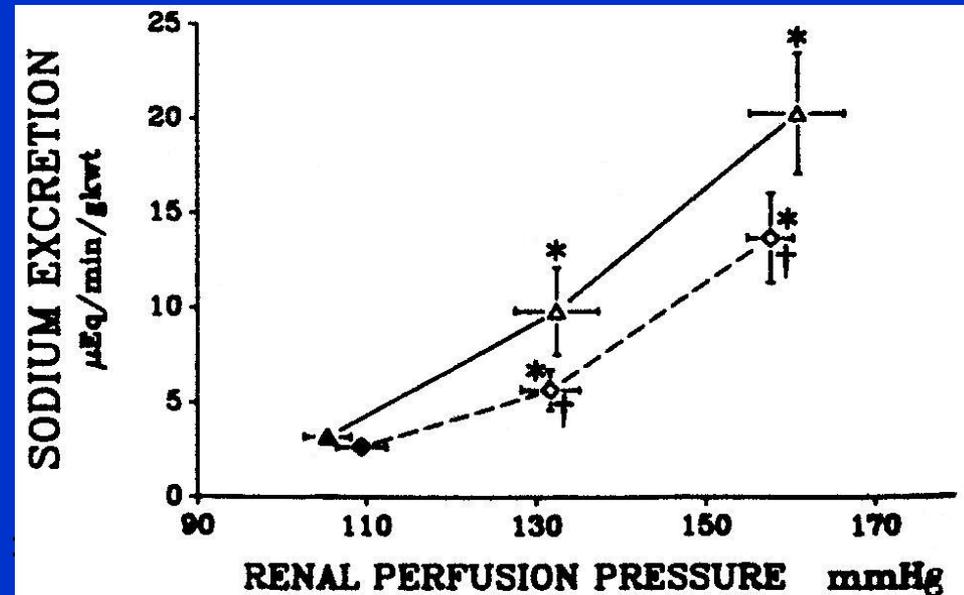
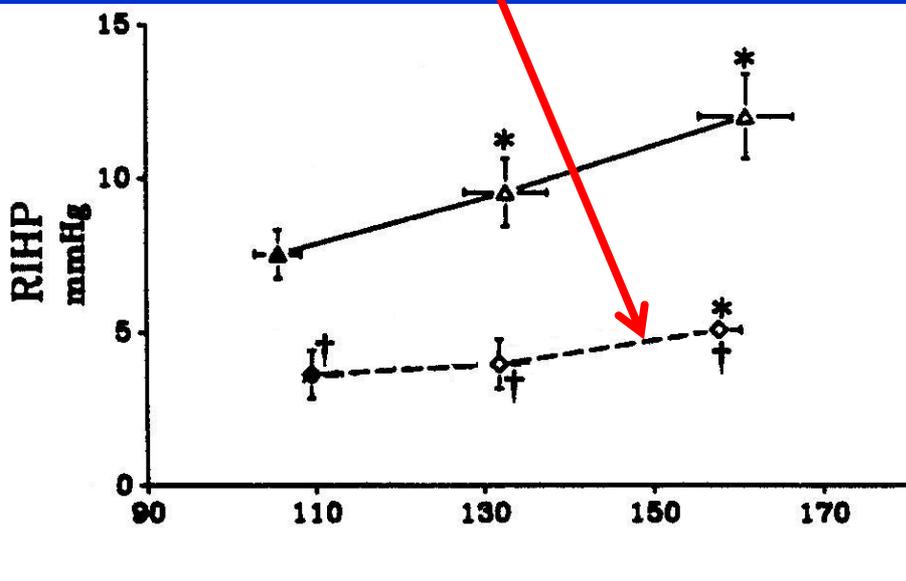


1. Toute modification de la PA (PPR) devrait entraîner des modifications de la pression hydrostatique (PH) médullaire
2. Dans la mesure où la PH influence la réabsorption sodée, toute modification de la PA (PPR) devrait entraîner des modifications de la natriurèse.

# 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.

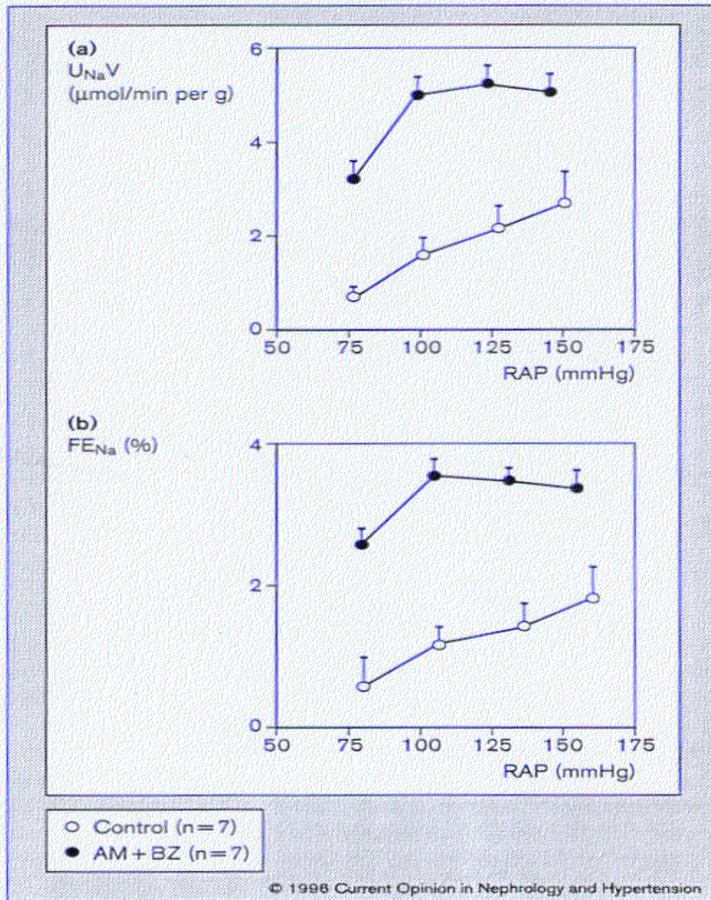
⇒ Hypothèse alternative

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 :

$\uparrow$  PA  $\Rightarrow$   $\uparrow$  shear stress  $\Rightarrow$   $\uparrow$  NO

(endothélial & Macula Densa)

$\Rightarrow$  effet direct sur néphron distal

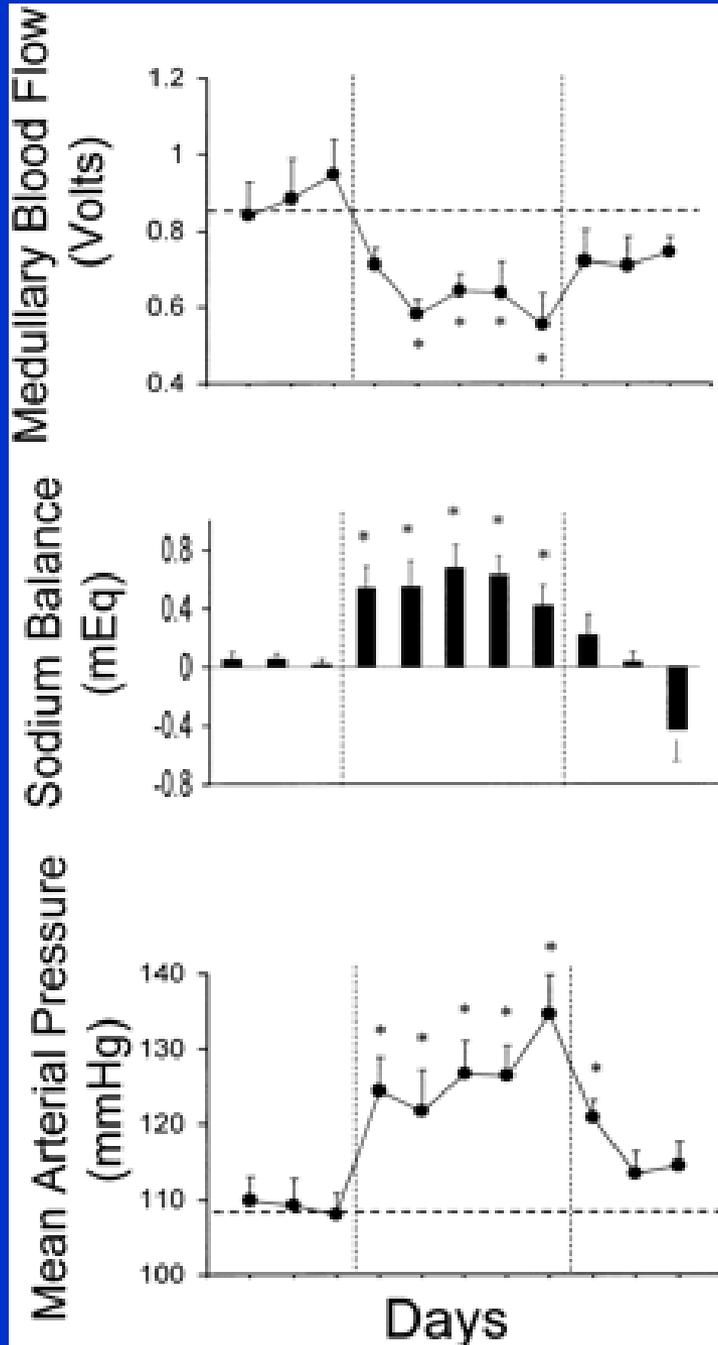
$\Rightarrow$  indirect sur TGF

$\Rightarrow$  indirect par  $\uparrow$  débit médullaire &  $\uparrow$  RIH

$\Rightarrow$   $\downarrow$  de la réabsorption nette de  $\text{Na}^+$

$\Rightarrow$   $\uparrow$  excrétion de sodium

# Inhibition des NOS (rat vigile).



↓ débit médullaire (RIPH)

↑ Balance = ↓ excrétion

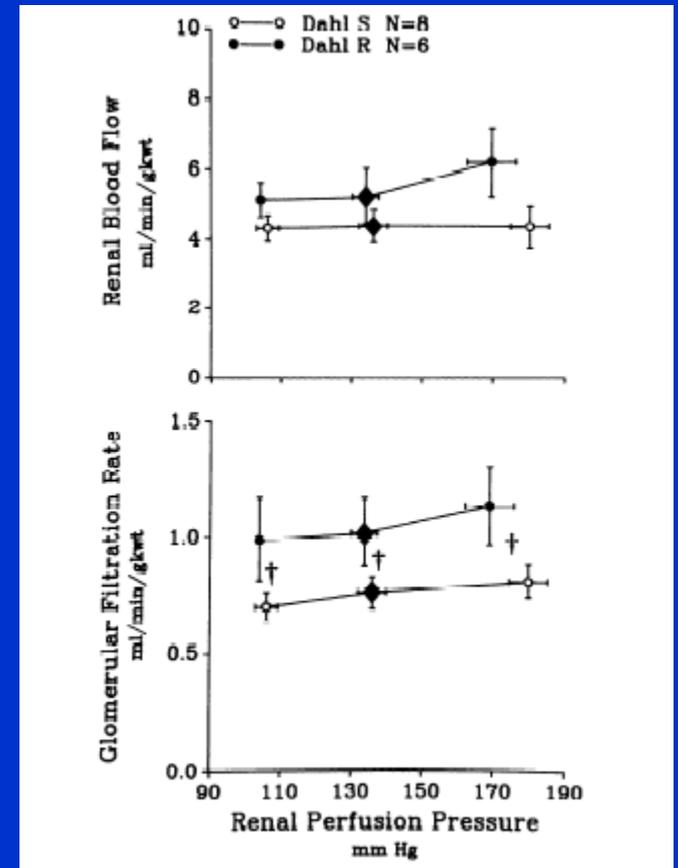
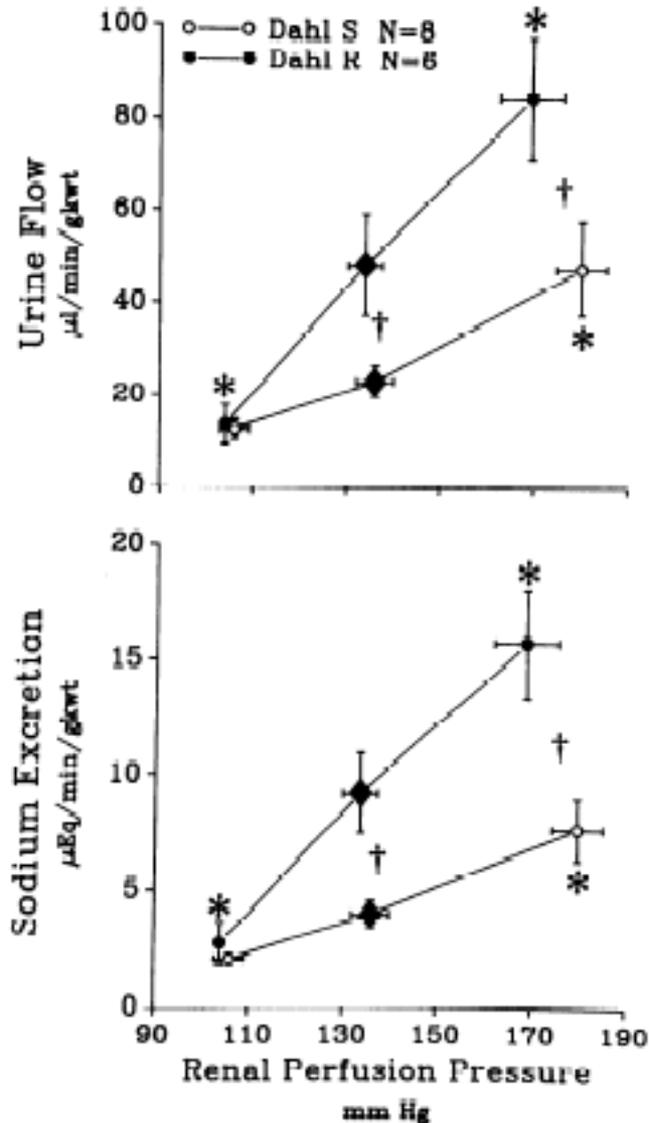
⇒ Rôle du NO

↑ PA

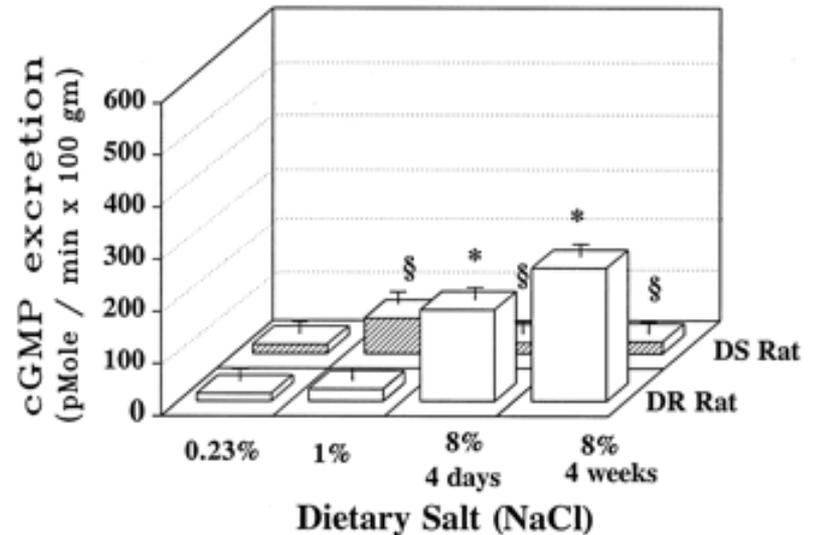
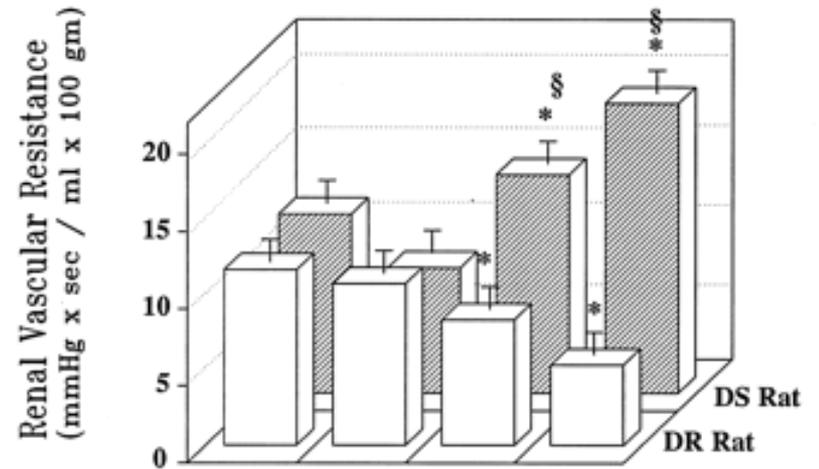
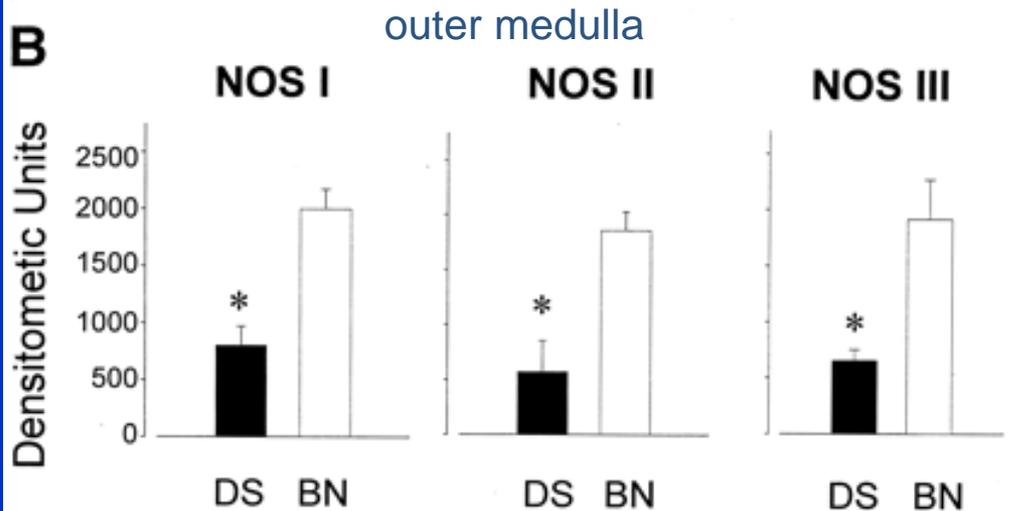
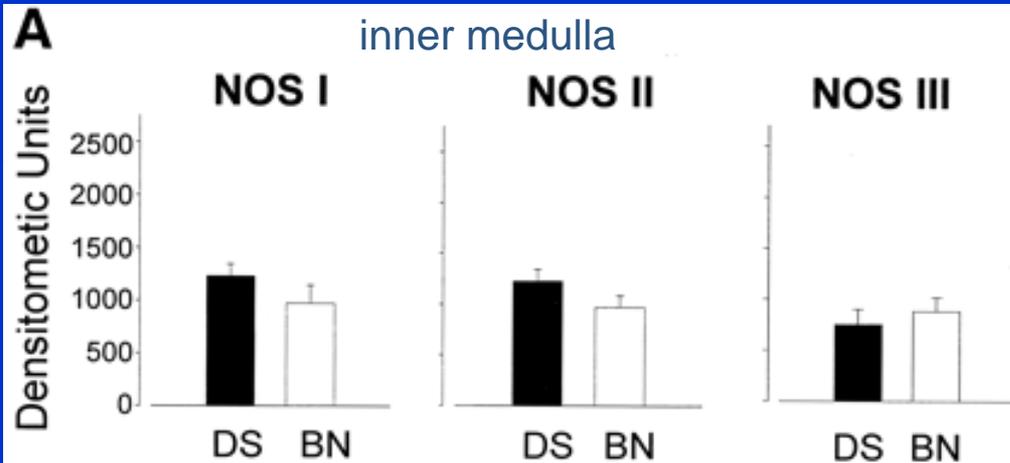
# Rats de Dahl

- 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<sup>+</sup> 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 » ?