

DIU - HTA

Année 2018-2019

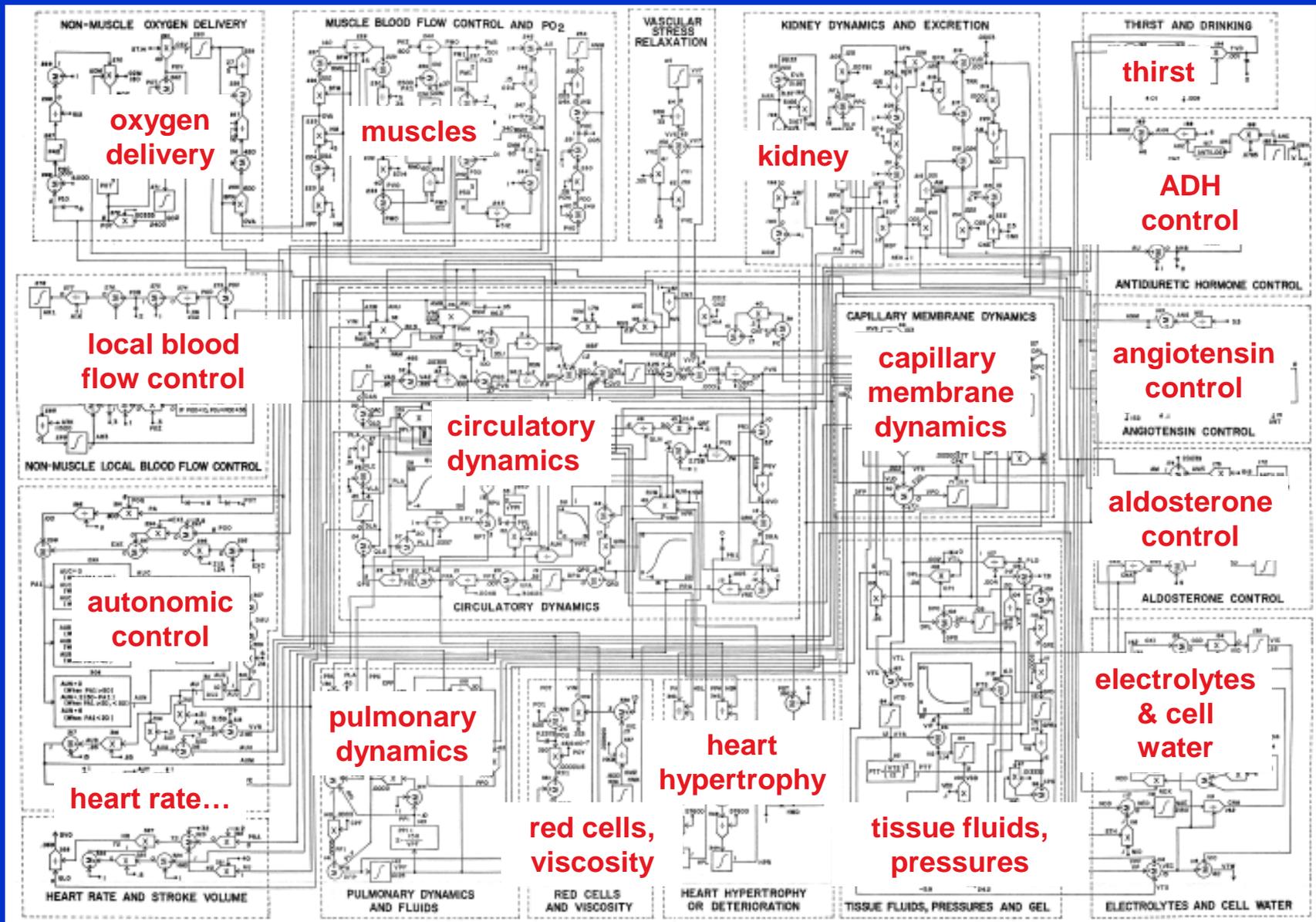
Montpellier

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

*Bernard JOVER*

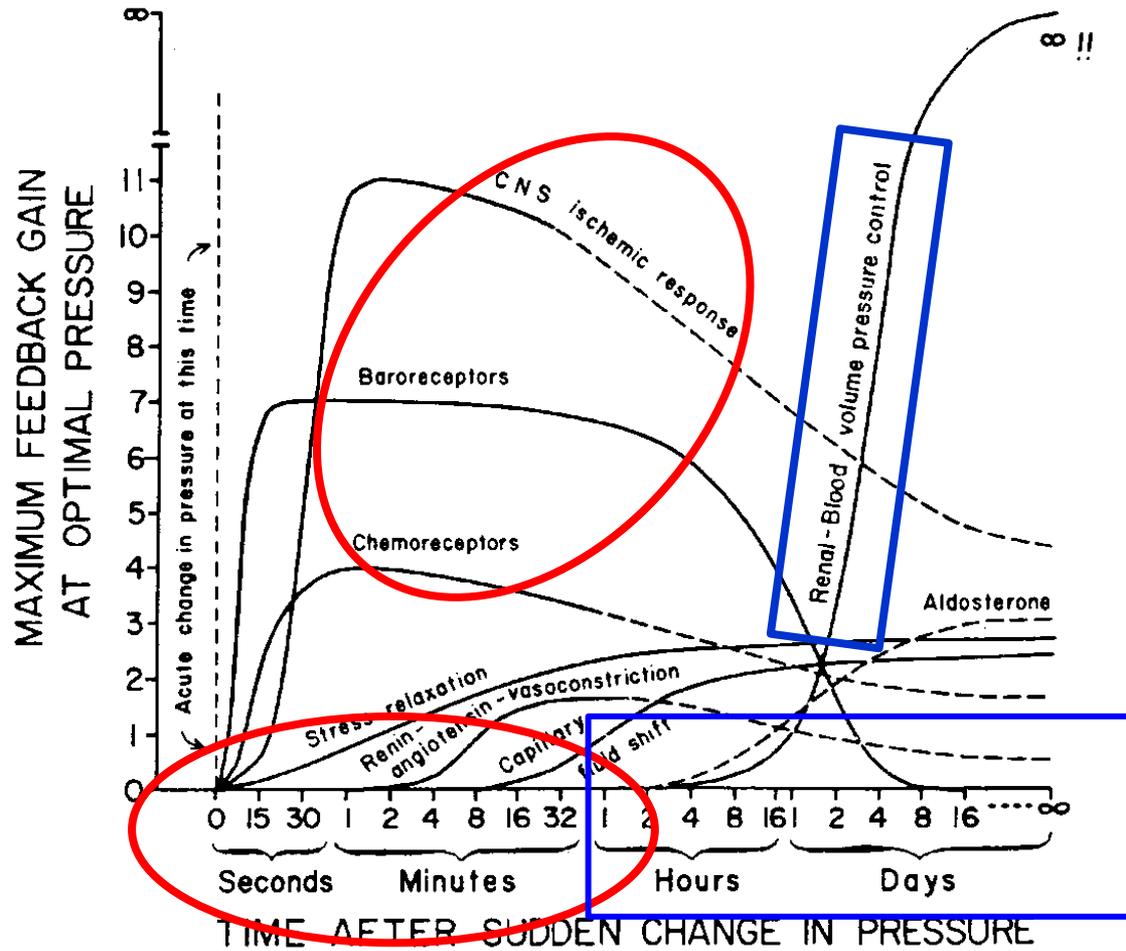
*Chargé de Recherche INSERM*





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



Niveau de Régulation

## VAISSEAUX

REMODELLAGE  
TONUS



Régulation Pulsatilité

## REINS

PRESSION NATRIURESE  
NEPHROGENESE



Régulation Long-Terme

**PRESSION  
ARTERIELLE**

Régulation Court-Terme

Régulation Sensibilité

## SYSTEME NERVEUX

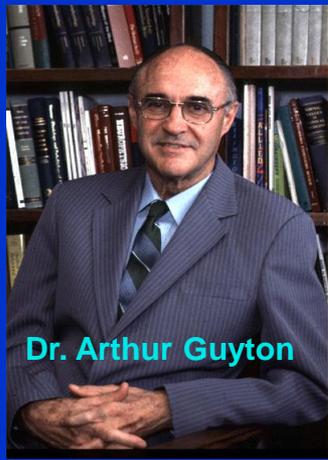
HYPER-REACTIVITE



## SODIUM

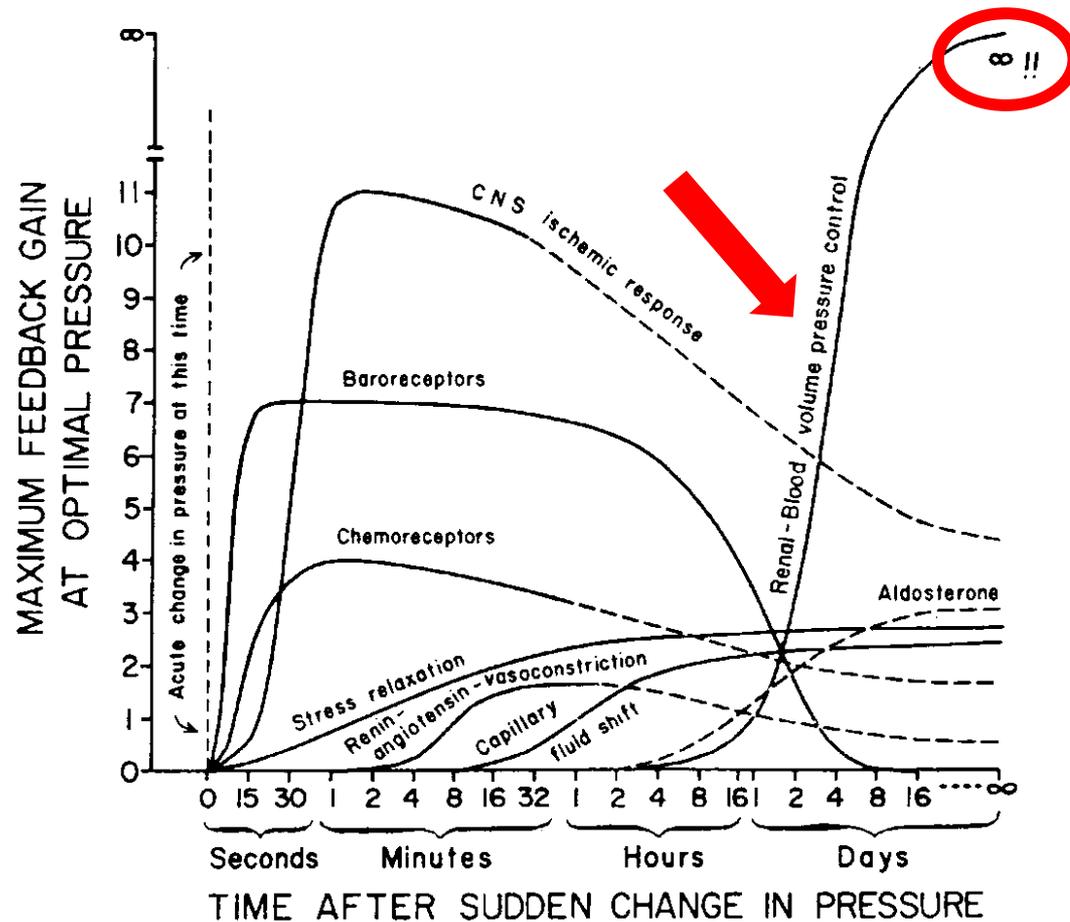
APPORT  
SENSIBILITE



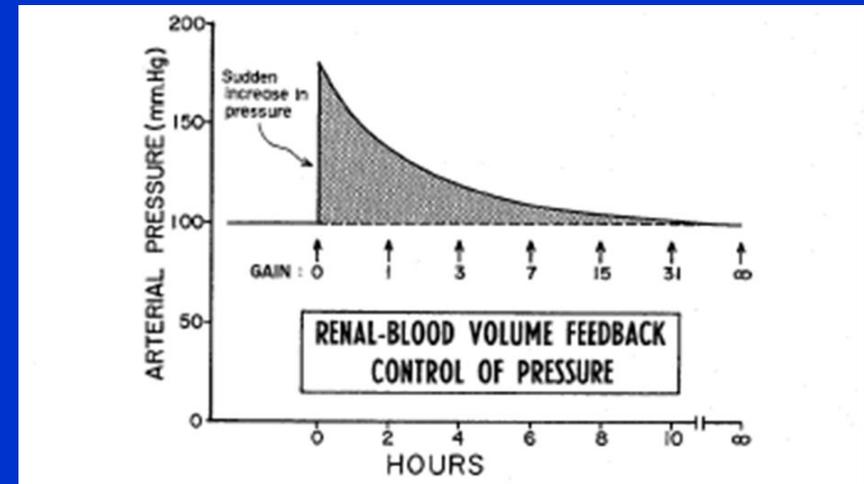
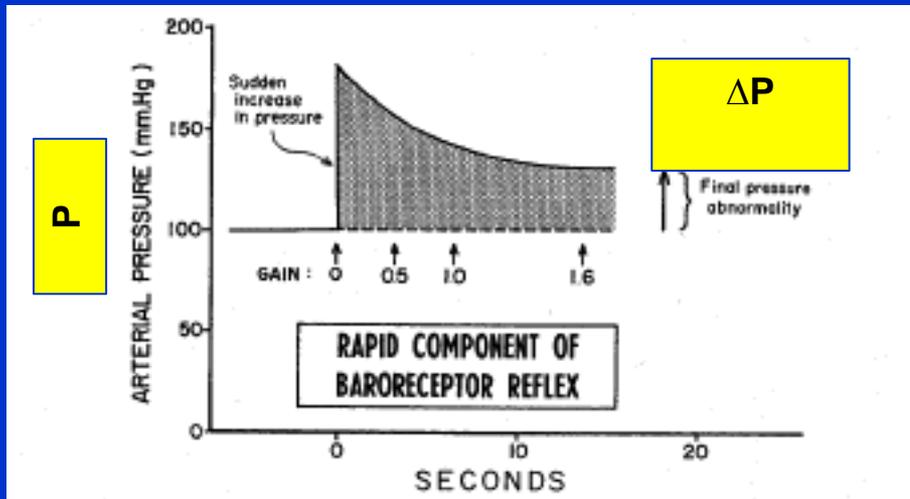


Dr. Arthur Guyton

# SERVOCONTROLE RENAL DU VOLUME & DE LA PRESSION ARTERIELLE



# Gain ( $P/\Delta P$ )



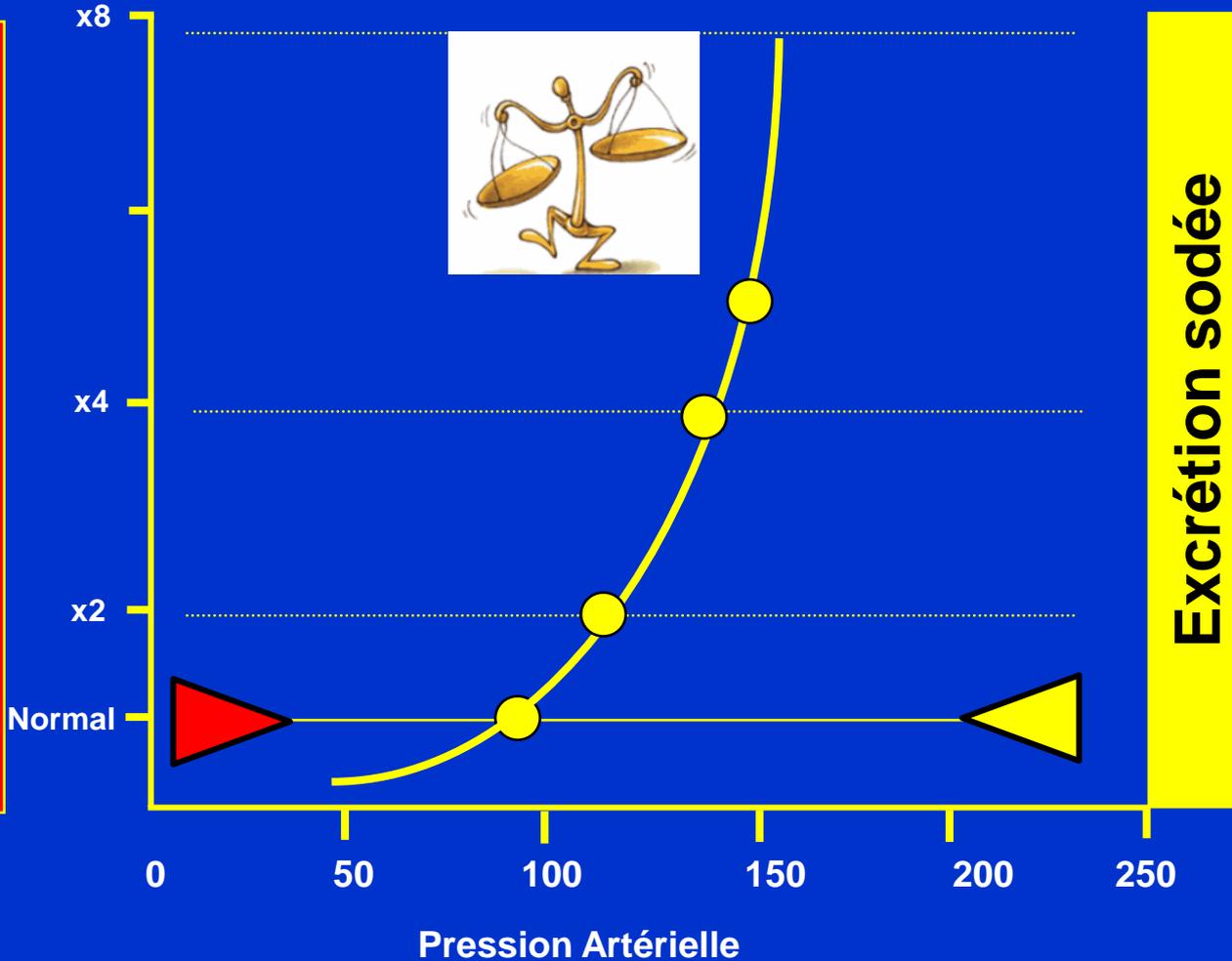
# UN MECANISME MAJEUR : LA NATRIURESE DE PRESSION

## EN AIGU : Variation de PA et Natriurèse

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

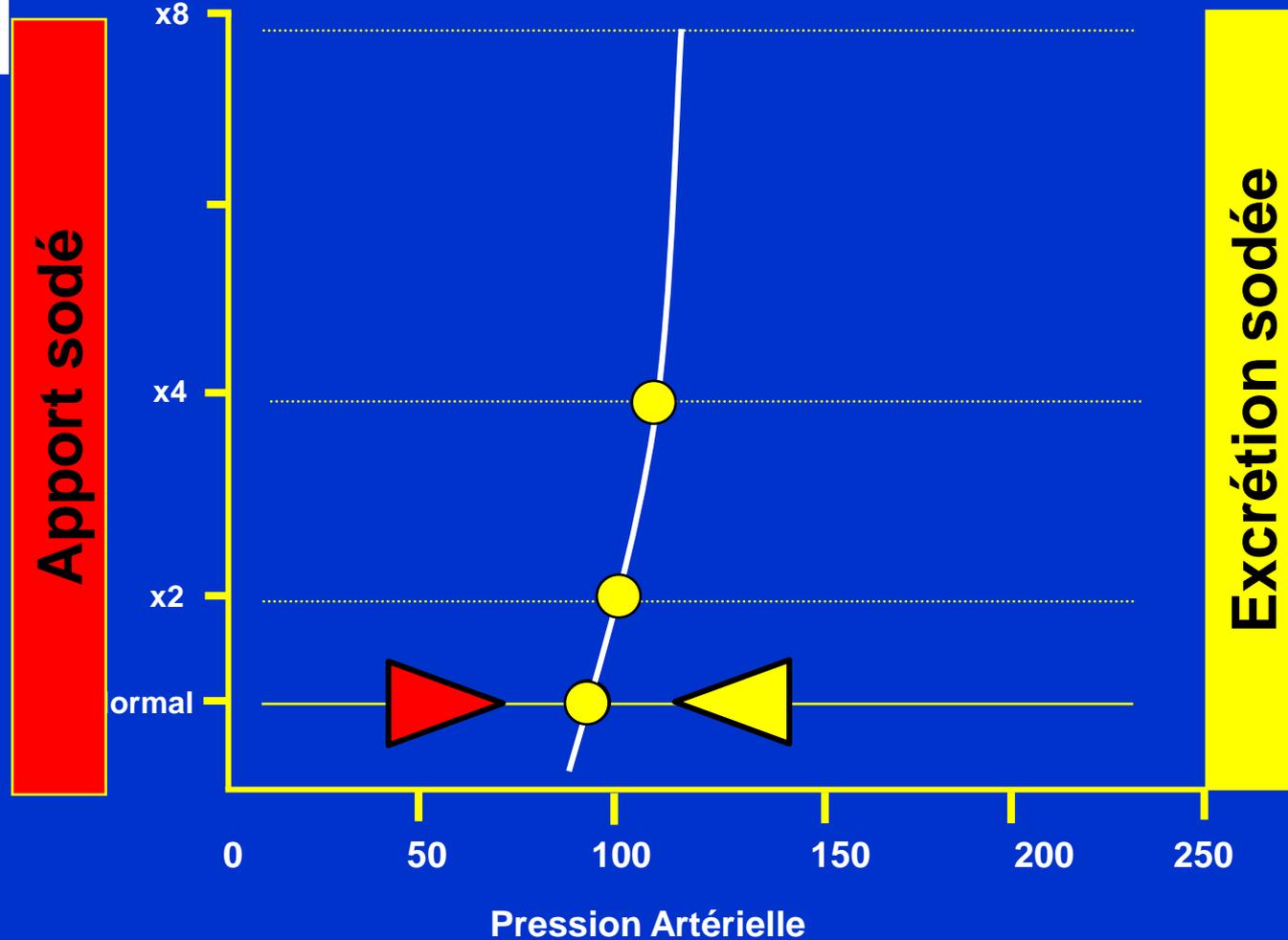


**Apport sodé fixe**



**Excrétion sodée**

# EN CHRONIQUE : Variation de consommation Na<sup>+</sup>



# 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  $\Rightarrow$  le débit cardiaque  $\Rightarrow$  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 ...

- Transplantation croisée chez le rat (Rettig)
- 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)

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

## 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,**  
**mais...**

SRA Extra-Rénal



Wild Type

SRA Extra-Rénal



SRA Extra-Rénal

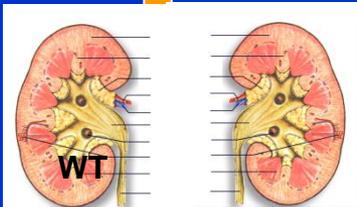


AT1R -/-

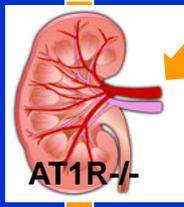
SRA Extra-Rénal



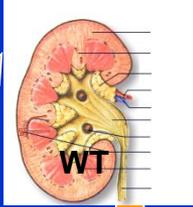
SRA Rénal



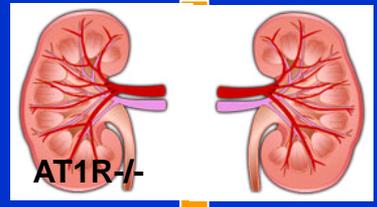
SRA Rénal



SRA Rénal



SRA Rénal



+++ SRA par PA/Na

+++ SRA extra-rénal

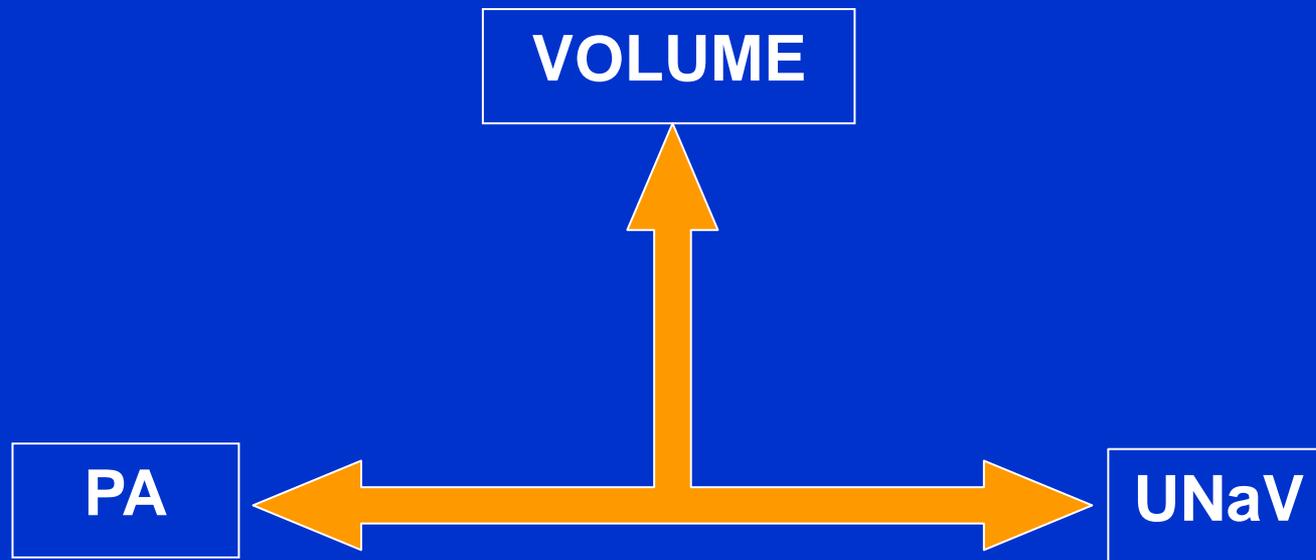
Effet additif SRAs indépendants

PA

↓ PA

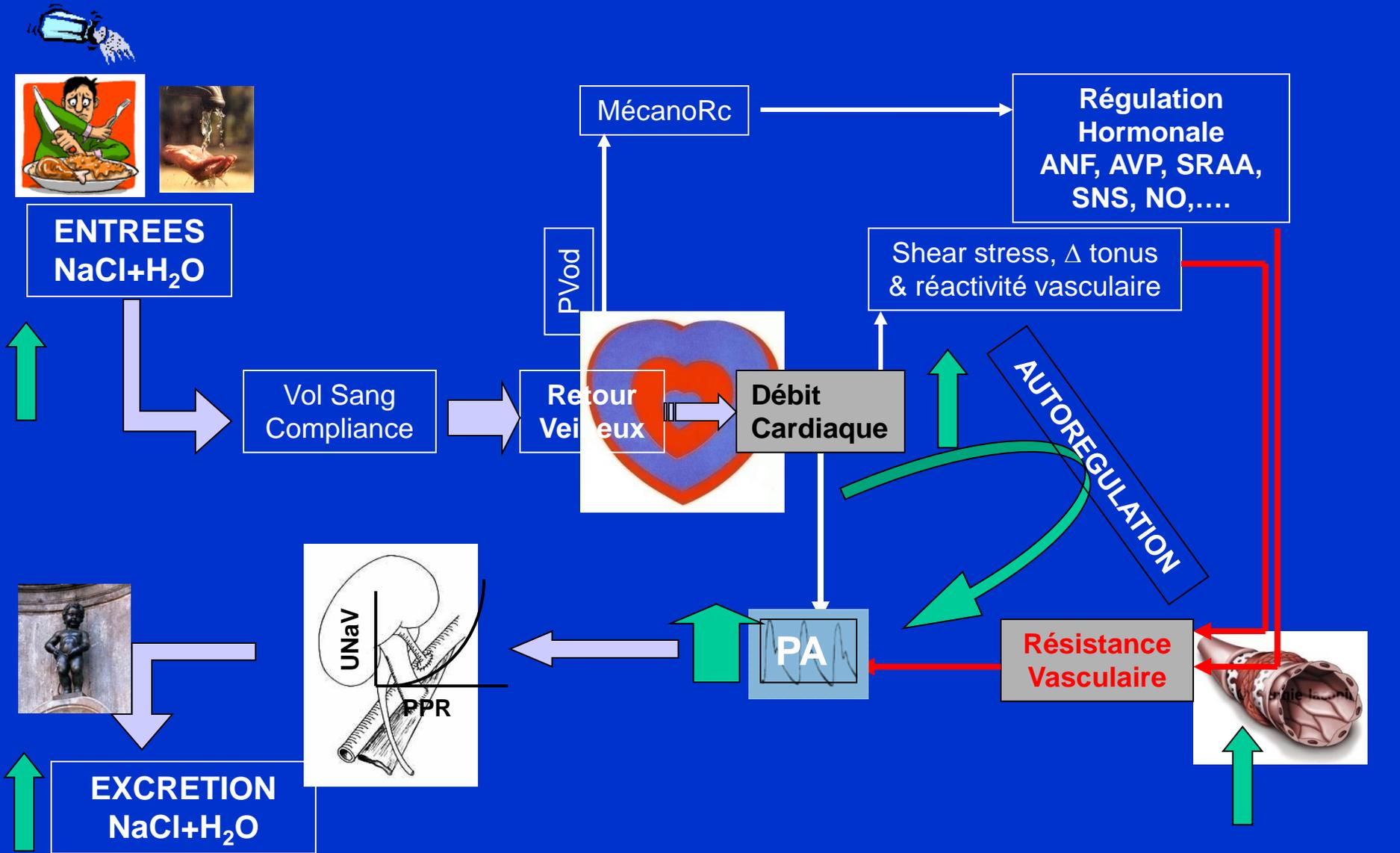
↓ PA

↓↓↓ PA



Relation  
pression-volume-natriurèse

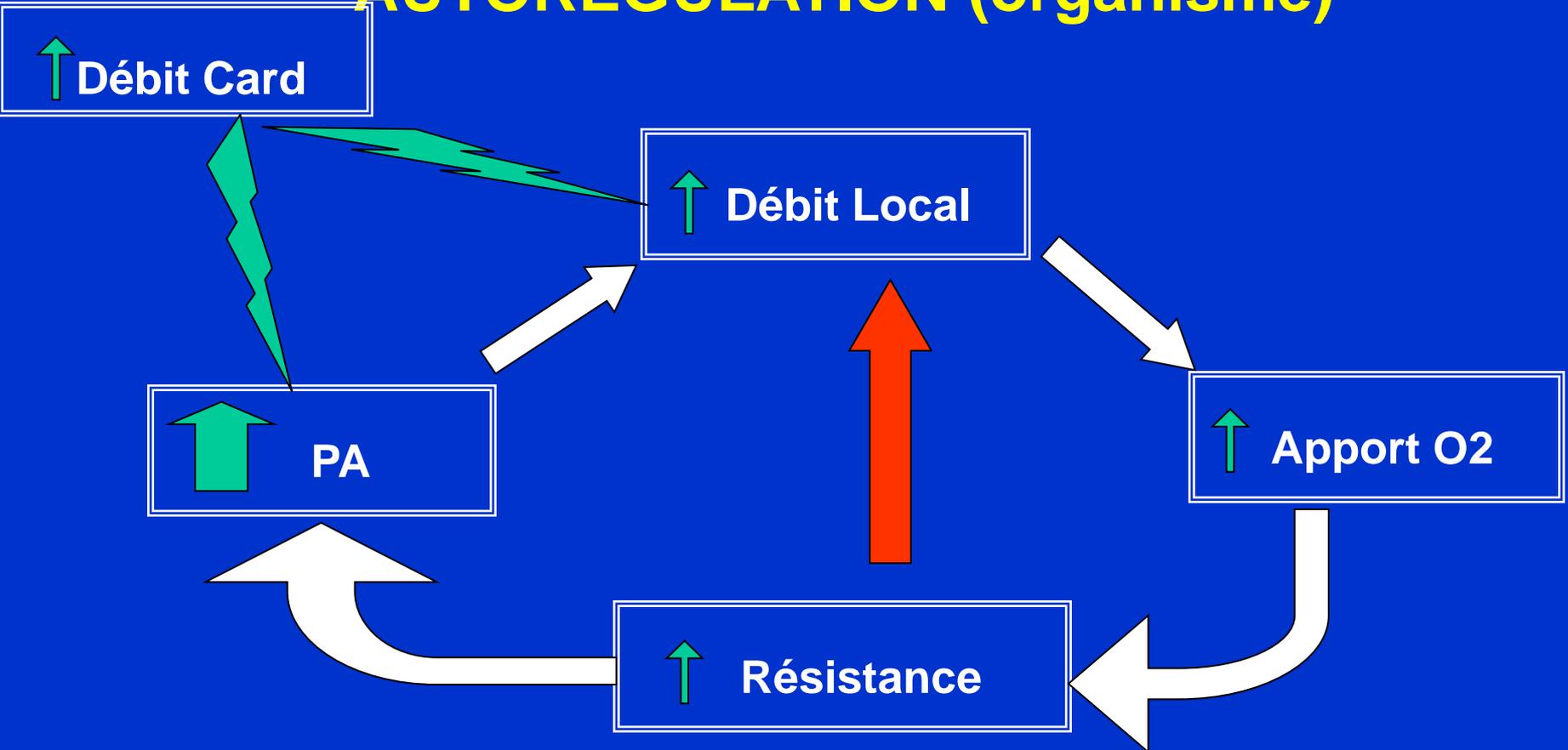
Mécanisme majeur du contrôle de  
la PA à long terme



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

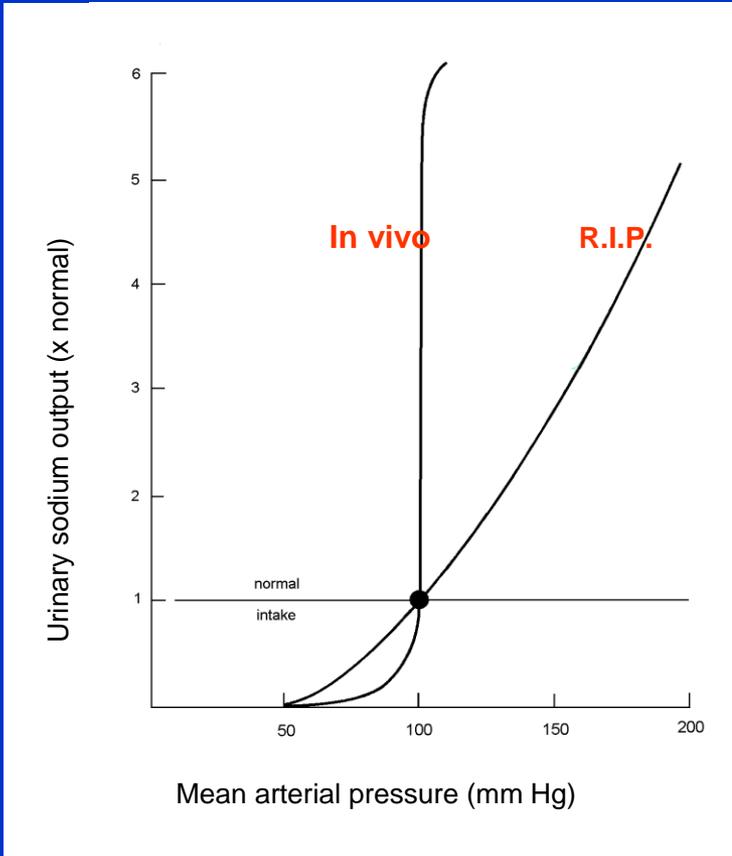
**La PA fournit un signal continu et non adaptable vers le rein**

# AUTOREGULATION (organisme)



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.

# 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*

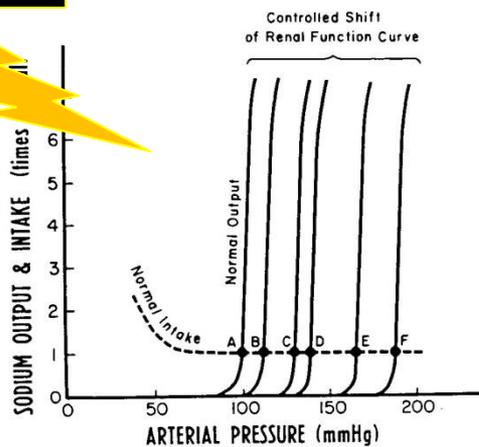
- pente (efficacité) beaucoup plus marquée *in vivo*
- **contrôle par des mécanismes neuro-humoraux** systémiques.

## COURBE DE LA FONCTION RENALE :

- GAIN INFINI,
- NON ADAPTABLE,
- MODULABLE.

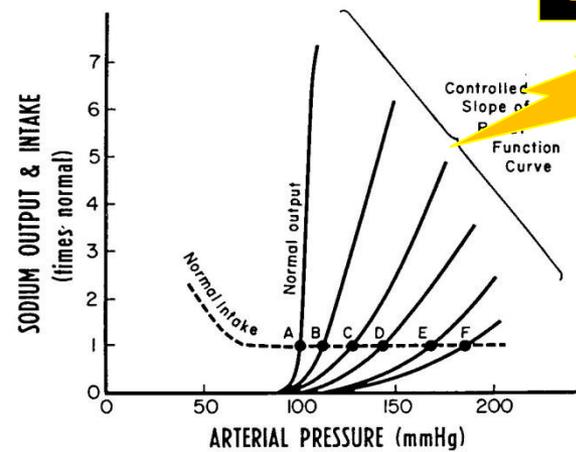
GAIN INFINI

Déplacement de la courbe :



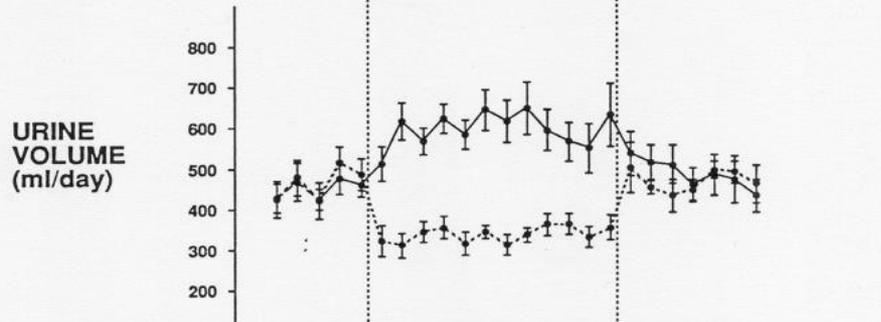
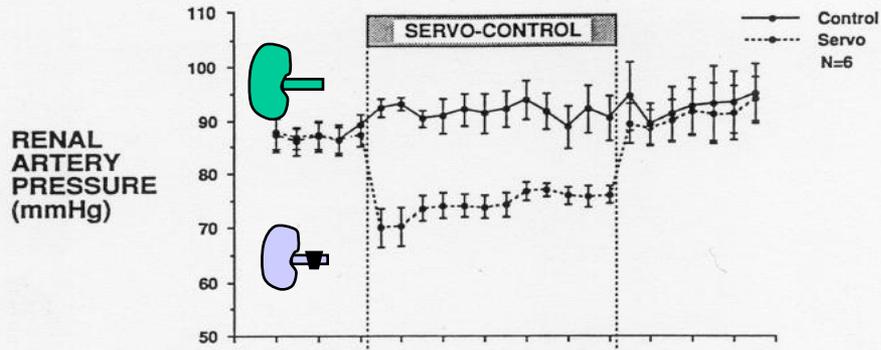
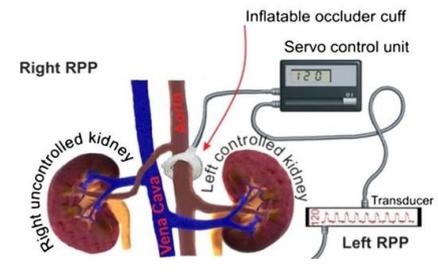
Insensible Na+

Modification de la pente :

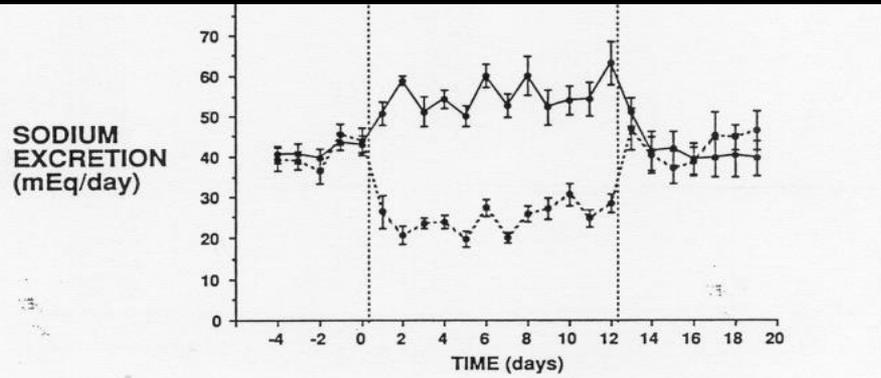


Sensible Na+

# NON ADAPTABLE



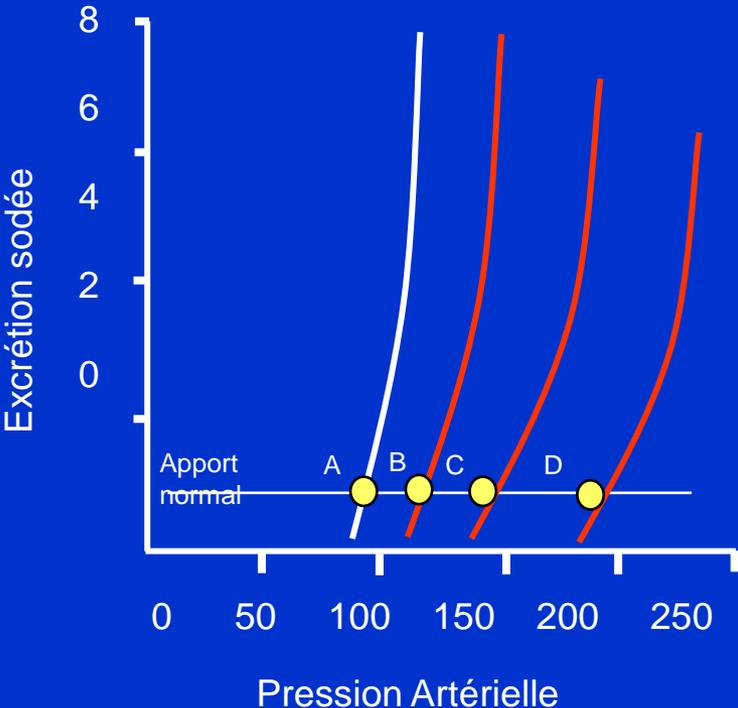
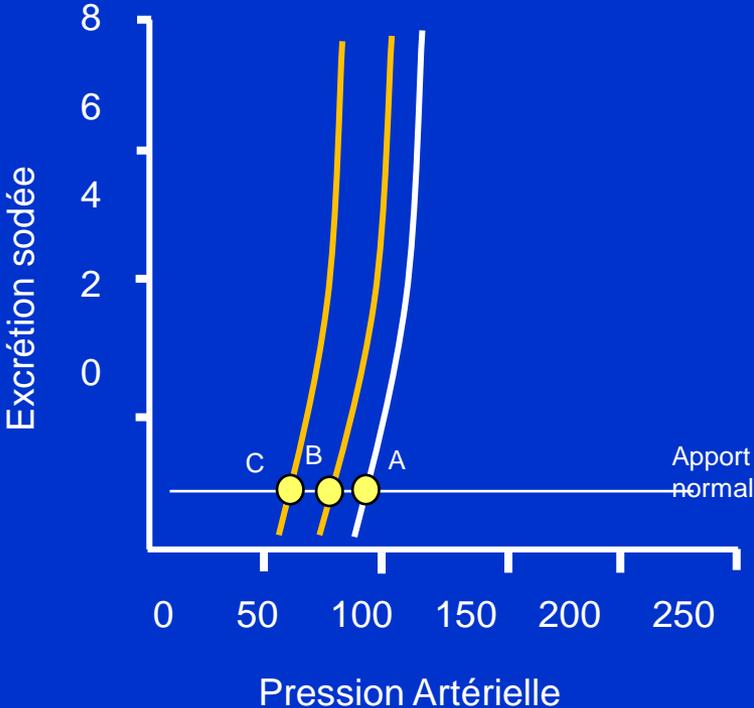
**LA VARIATION D'EXCRÉTION SODÉE PERDURE TANT QUE LA VARIATION DE PA EXISTE**



**MODULABLE**

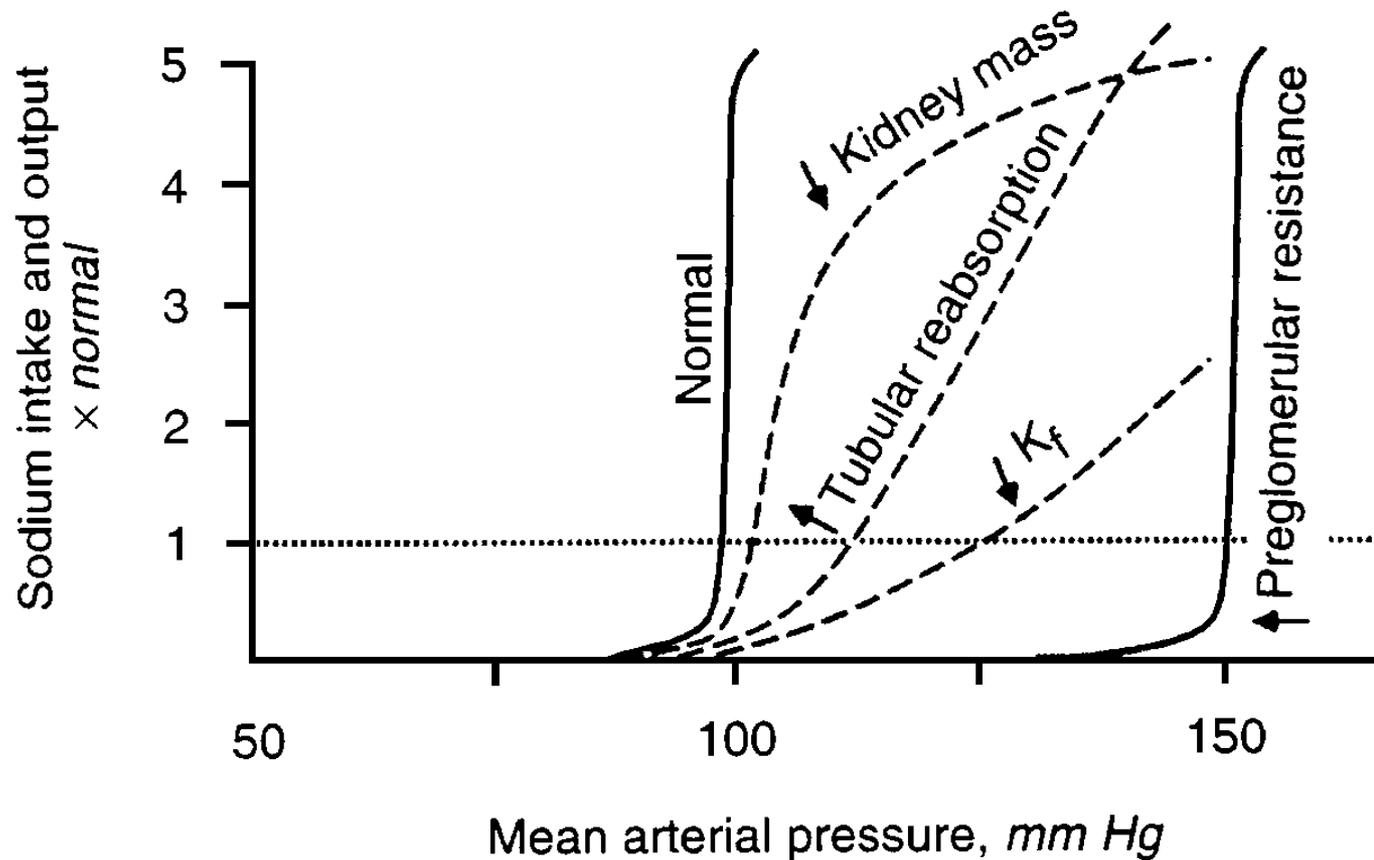
**VASODILATATEURS/NATRIURETIQUES  
DEPLACENT LA COURBE VERS LA GAUCHE.**

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

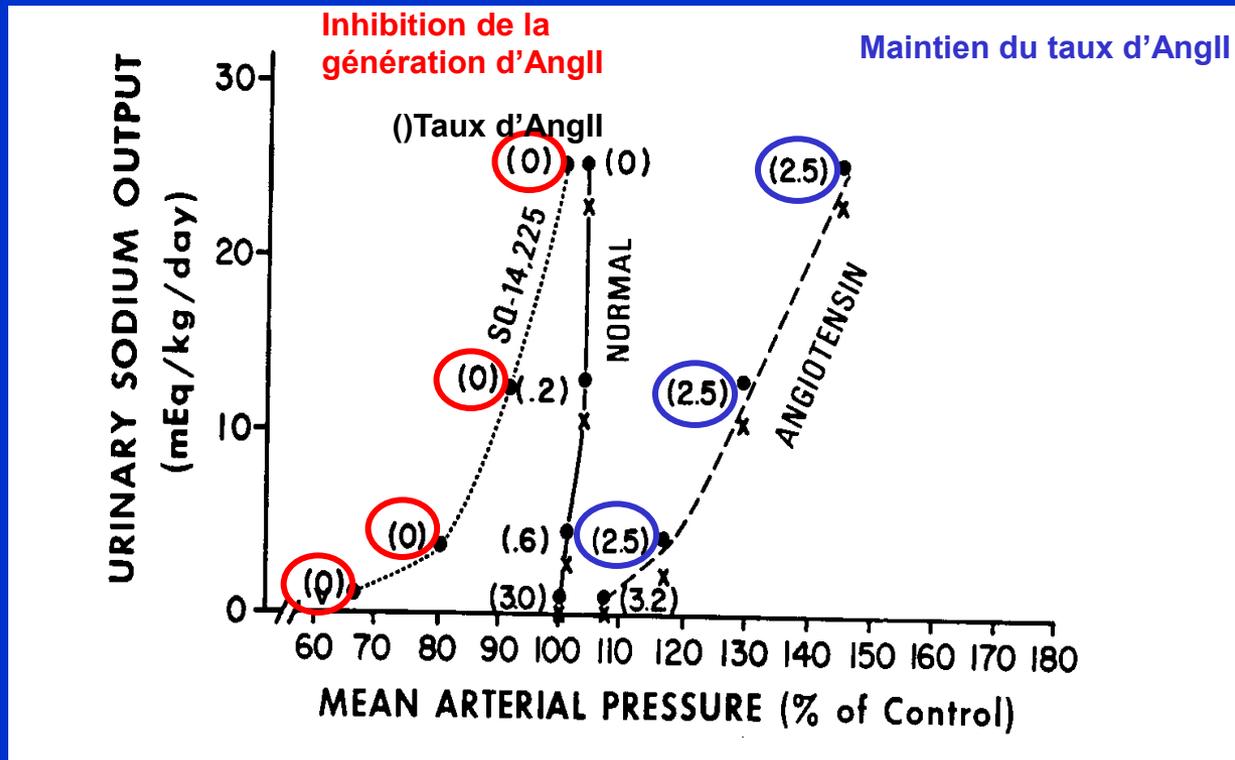


# Physiopathologie de l'HTA

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



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



### Les variations d'ANGII

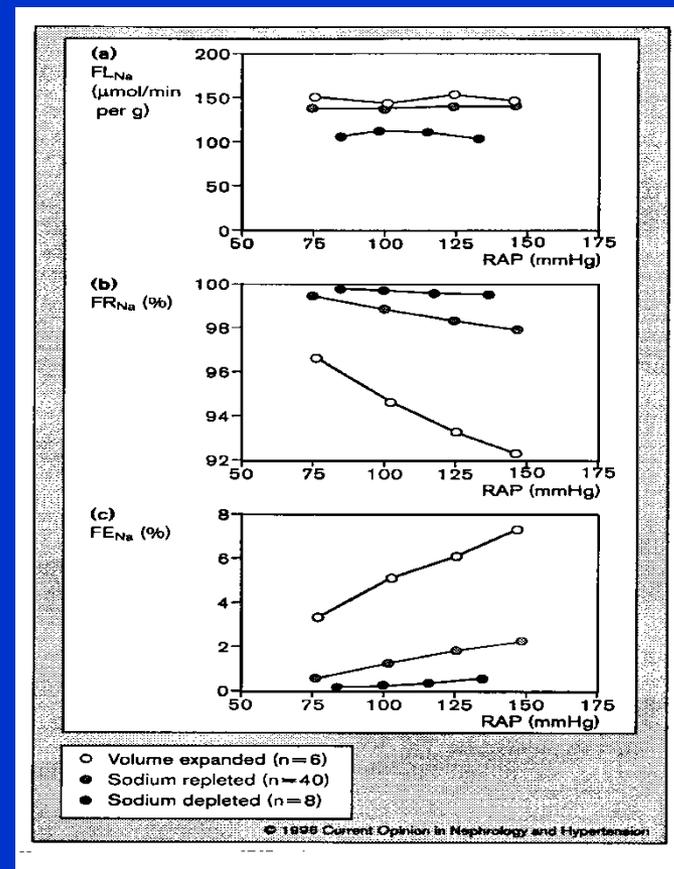
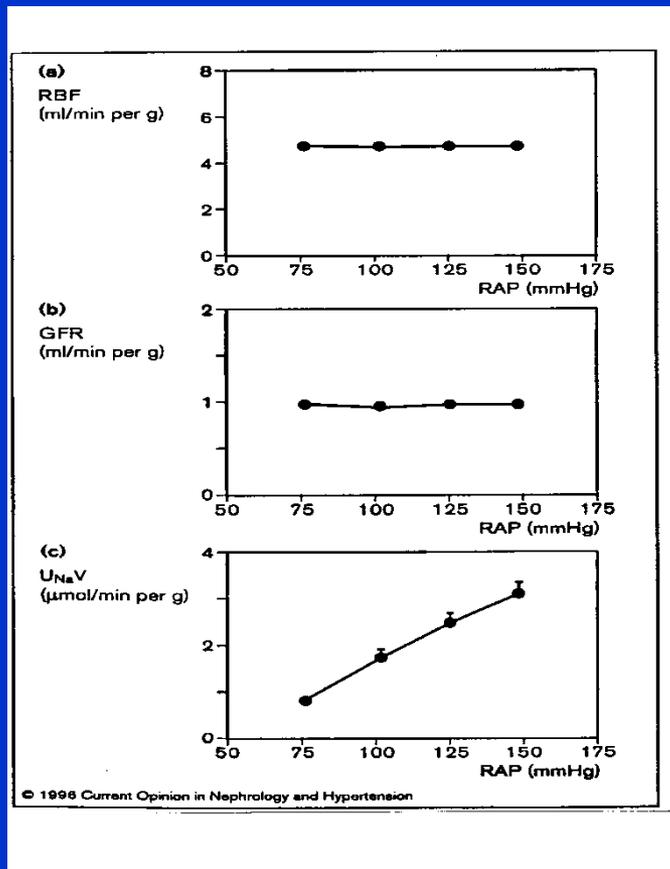
- modulent la courbe PA/Natriurèse
- expliquent le contrôle à long-terme de la PA en dépit des modifications de l'apport sodé.

# 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

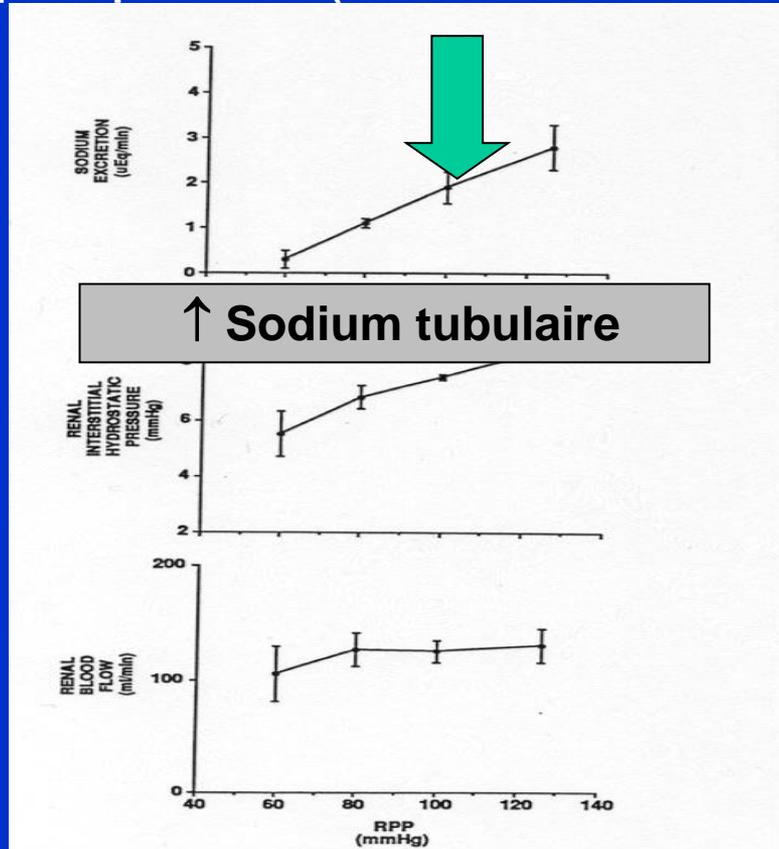


**Pas expliqué par la Filtration  $\rightarrow$  la réabsorption tubulaire doit changer**

# Segment néphronique réagissant aux variations de PA ?

**Tubule Proximal** : Conductivité hydraulique transépithéliale forte

↑ PA ⇒ Pression Perfusion Rein ⇒ Pression Hydrostatique Interstitielle Rein (RIHP)  
⇒ ↓ Réabsorption proximale (sans variation de la FG)



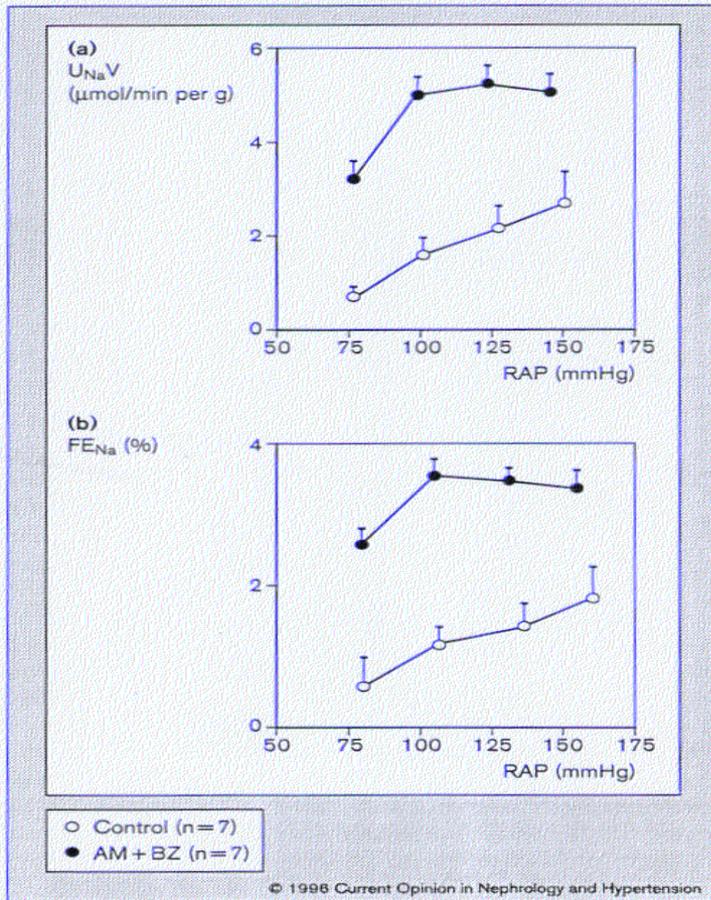
Mais

- ⇒ volume & sodium délivrés à la Macula Densa
- ⇒ activation du Feedback Tubulo-Glomérulaire
- ⇒ constriction afférente et ↓ filtration glomérulaire
- ⇒ ↓ de la charge filtrée

# Segment néphronique réagissant aux variations de PA ?

## Tubule Distal :

Inhibition des canaux sodiques sensibles à l'amiloride et sensibles 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 (endothélial & Macula Densa)

$\Rightarrow$  effet direct sur néphron distal

$\Rightarrow$  indirect sur TGF

$\Rightarrow$  indirect par débit médullaire & RIH

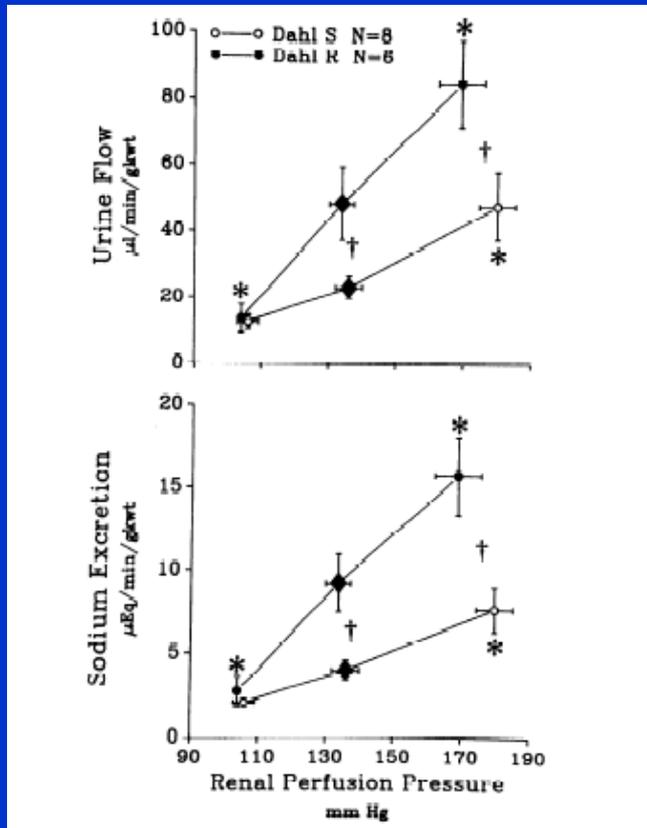
$\Rightarrow$   $\downarrow$  de la réabsorption nette de  $\text{Na}^+$

$\Rightarrow$  excrétion de sodium

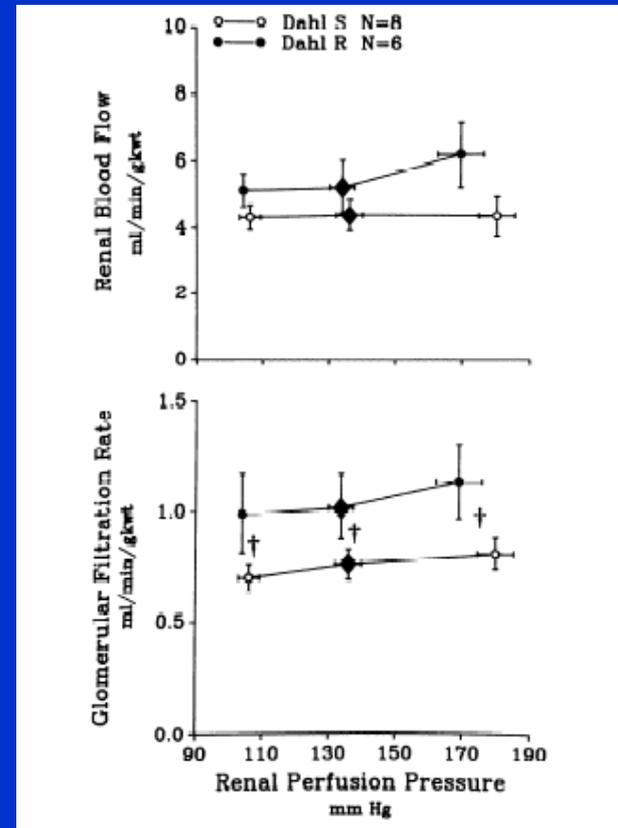
# Rats de Dahl

- 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 (résistant) & Rats Dahl S (sensible)

Dahl rats – low Na<sup>+</sup> diet (0.3%)

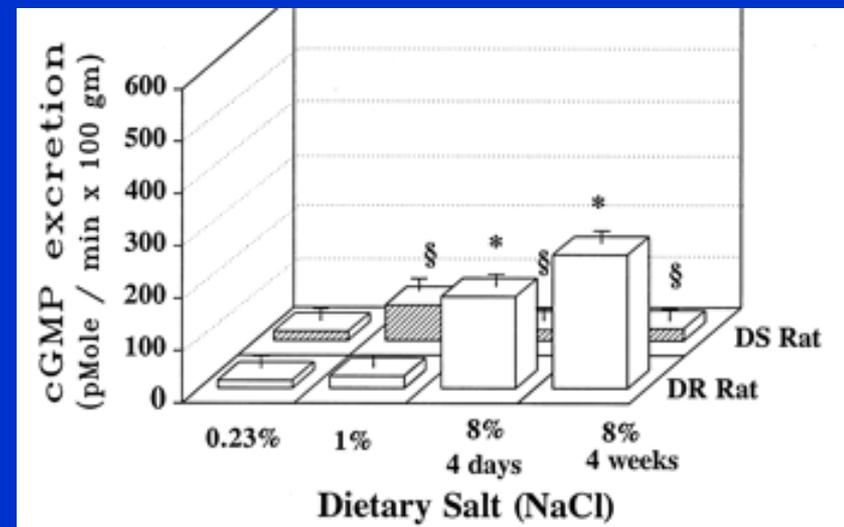
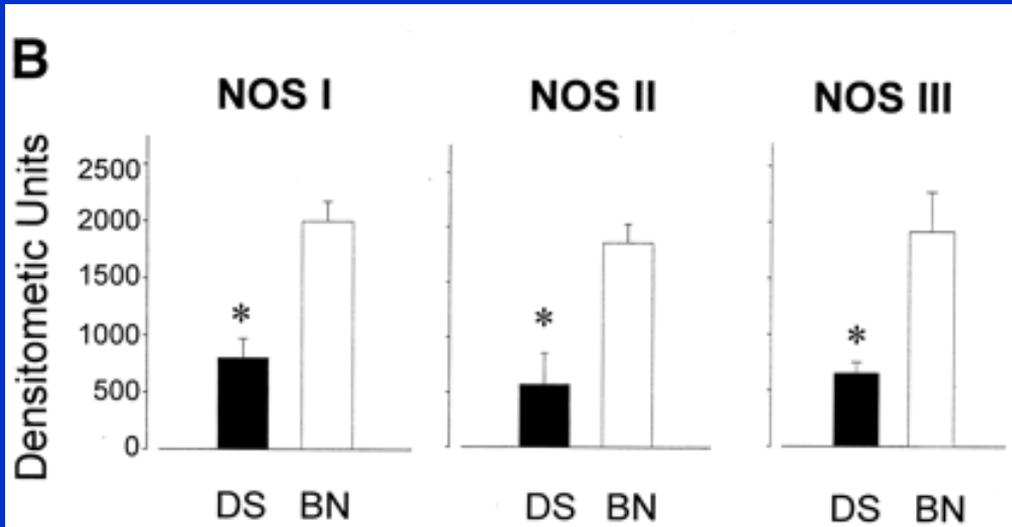


↓ Natriurèse et diurèse de pression



Autorégulation maintenue

# Monoxyde d'azote



Western blots des 3 isoformes de NOS chez le rat Dahl S et les témoins BN

**Moins de NO produit chez le rat sensible au sel**

NO  Pression Natriurèse

NO : « Le médiateur » ?

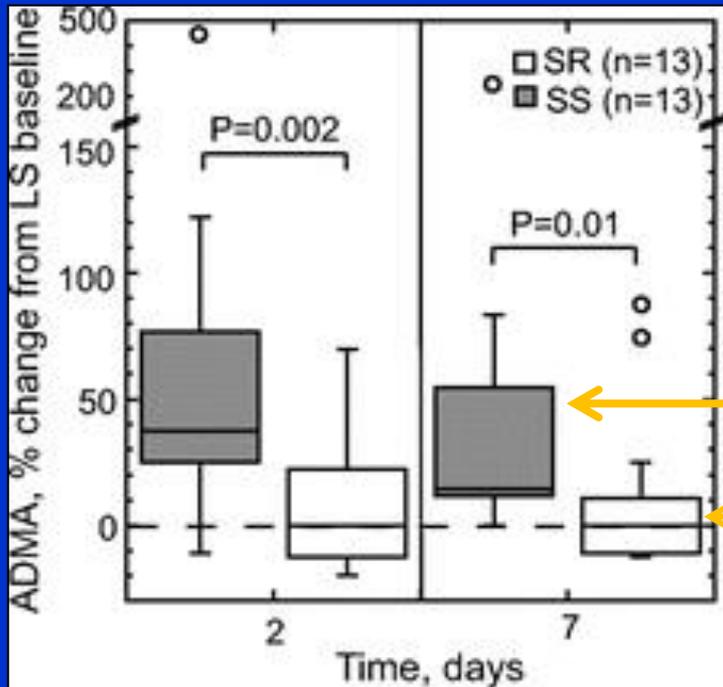


NO



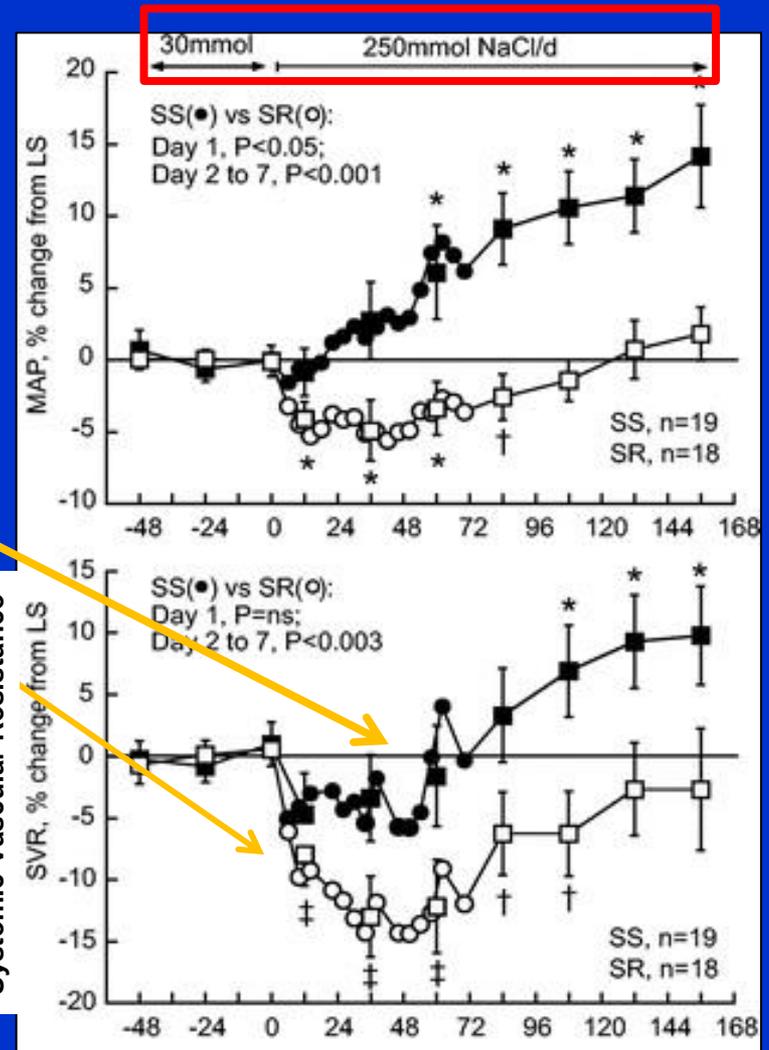
Résistance Vasculaire

L'inhibition des NOS par l'ADMA expliquerait  $\uparrow$  de pression en réponse à une charge sodée



Sensible

Résistant



## REVIEW

### Normotension, hypertension and body fluid regulation: brain and kidney

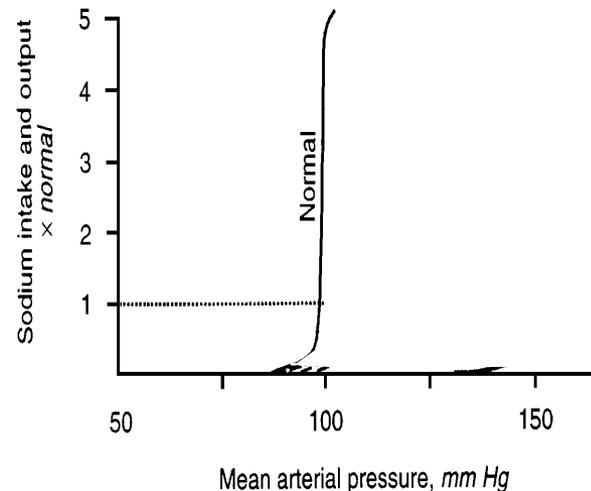
P. Bie<sup>1,2</sup> and R. G. Evans<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiovascular and Renal Research, Institute of Molecular Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

<sup>2</sup> Cardiovascular Disease Program, Biomedicine Discovery Institute and Department of Physiology, Monash University, Melbourne, Vic, Australia

**“Three lines of persuasive evidence support the notion that renal sodium excretion normally is NOT determined by arterial pressure”**

L'absence de variation de PA suggère que l'excrétion sodée n'est pas corrélée à la PA



Charge modérée de Na induit une forte excrétion sodée SANS variation de PA (↓ Résistance)

Variation de PA trop faible pour expliquer la natriurèse quand l'absorption augmente

# OPINIONS

## PRO:

**“In all forms of hypertension that have been studied, there is a shift of renal-pressure natriuresis that sustains the hypertension”.**

Granger JP, Hall JE. Role of the kidney in hypertension . In Hall JE (eds), Comprehensive Hypertension. Mosby Elsevier : Philadelphia, PA, 2007, pp. 241–263

**“...an impaired capacity of the kidney to excrete sodium in response to elevated blood pressure (BP) is a major contributor to hypertension, irrespective of the initiating cause.”**

Crowley SD, Coffman TM. The inextricable role of the kidney in hypertension. J Clin Invest 2014;124:2341–2347.

## ANTI:

**“These (Guyton’s) “laws” are not testable, predict nothing, and therefore do not represent a valid scientific.”**

Daniel A. Beard. Tautology vs. Physiology in the “Etiology of Hypertension”  
Physiology 2013;28:270–271.

**“Although the theory itself is not a tautology, it does not appear to be testable because it holds that abnormal pressure natriuresis causes salt-induced hypertension to be sustained through abnormal increases in cardiac output that are too small to be detected.**

Kurtz TW, DiCarlo SE, Curtis Morris R. Logical Issues With the Pressure Natriuresis Theory of Chronic Hypertension. Am J Hypertens 2016;29(12):1325

# OPINIONS

## ACTA PHYSIOLOGICA

Acta Physiol 2016

### REVIEW

### Normotension, hypertension and body fluid regulation: brain and kidney

P. Bie<sup>1,2</sup> and R. G. Evans<sup>2</sup>

*1 Department of Cardiovascular and Renal Research, Institute of Molecular Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark*

*2 Cardiovascular Disease Program, Biomedicine Discovery Institute and Department of Physiology, Monash University, Melbourne, Vic, Australia*

## NEUROCENTRICITY

Est-ce que une augmentation inappropriée du tonus sympathique est un élément important dans le développement de l'EH?

## RENOCENTRICITY

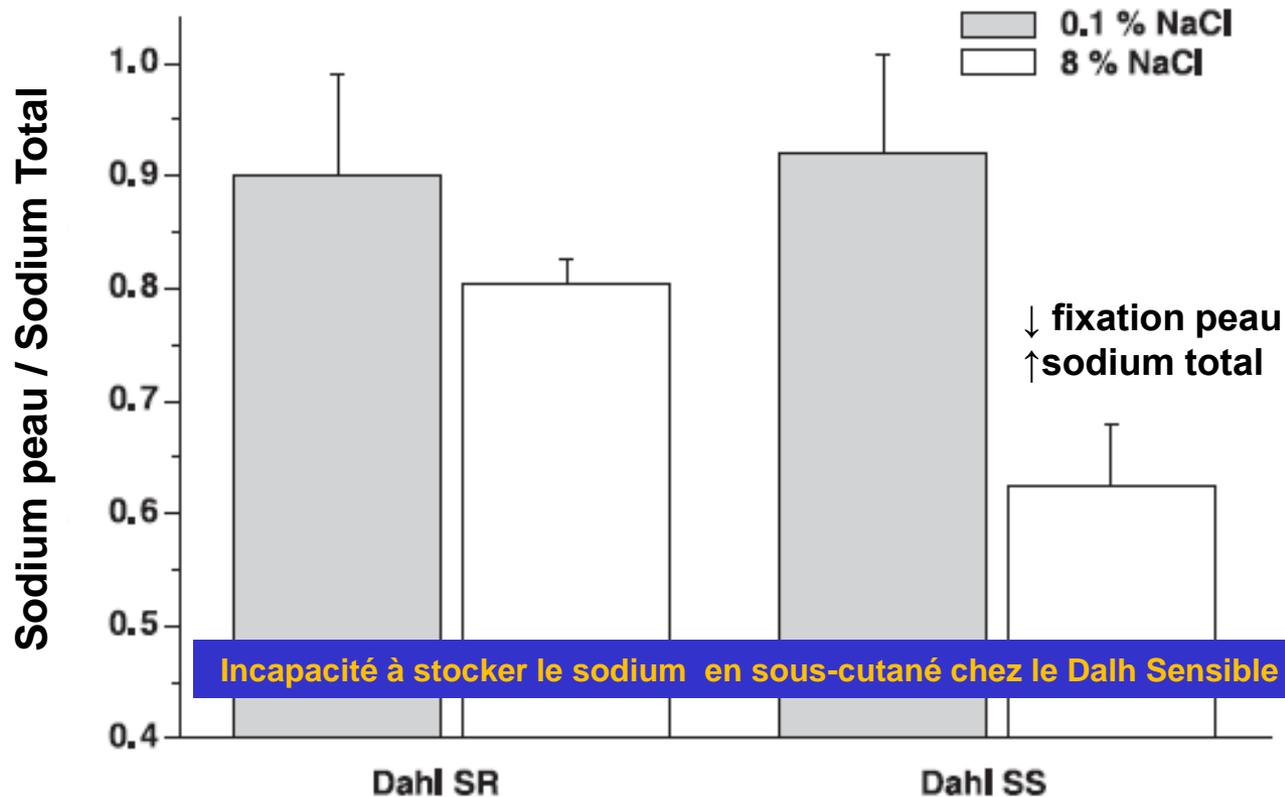
Est-ce qu'un changement dans la relation pression/natriurèse est associée à l'hypertension?

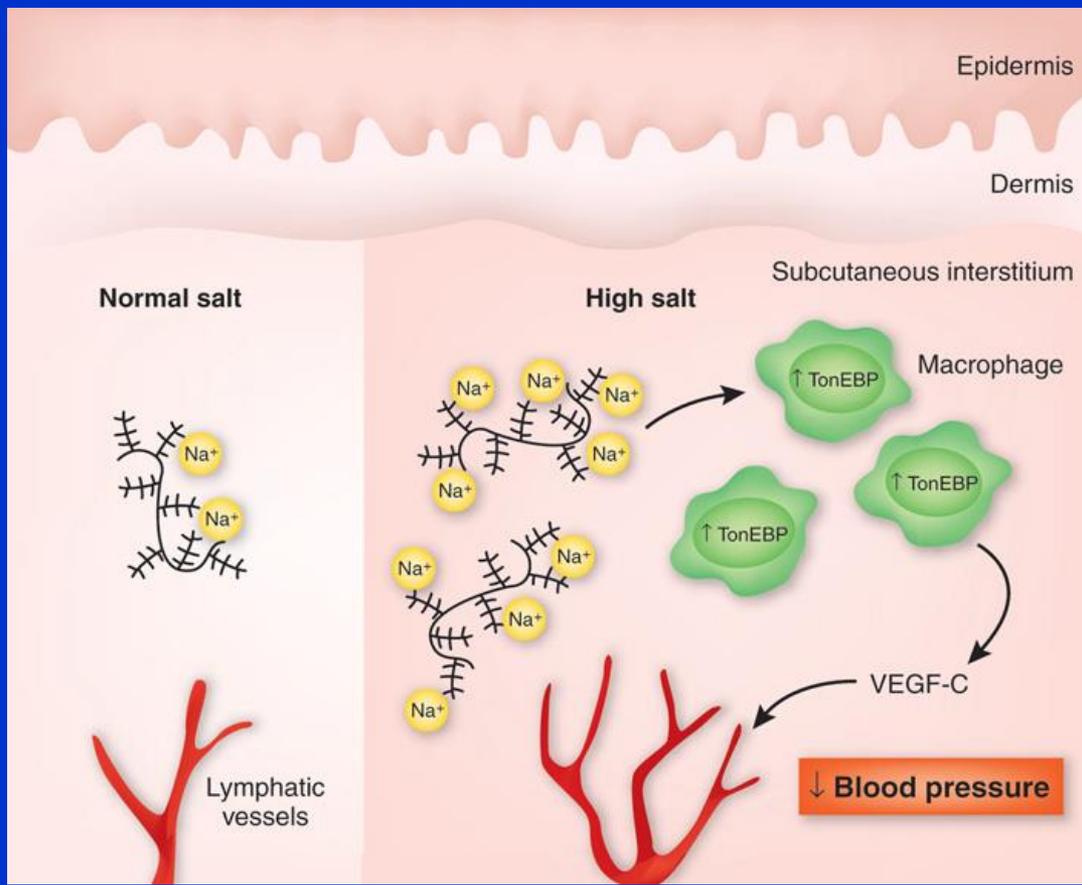
“Il apparaît intéressant de savoir si l'on peut inclure :  
un ELEMENT RENAL plus clair dans la pensée **NEUROCENTREE**,  
un COMPOSANT NERVEUX approprié dans la conception **RENOCENTREE**”

# Et si...?

## Existence d'un « troisième » compartiment de distribution du sodium (autre qu'extra ou intra-cellulaire)

Titze et coll. suggèrent une complexité accrue de la régulation de la pression





After high salt intake, **osmotically inactive Na<sup>+</sup>** accumulates in the skin interstitium, binding proteoglycans. Macrophages accumulate in the subcutaneous compartment, and increased interstitial tonicity activates TonEBP. TonEBP transactivates the VEGFC gene and increases VEGF-C secretion by macrophages. This increases lymph capillary density and attenuates the blood pressure response to high salt.

- Stock special de sodium dans l'interstitium souscutané,
- Osmotiquement inactif (water-free sodium),
- Active les macrophages et une lymphangiogénèse,
- Réduit la génération de NO

**contribuant au contrôle du volume et de la pression artérielle**