

Régulation / Dysrégulation Tensionnelle

Pierre Fesler

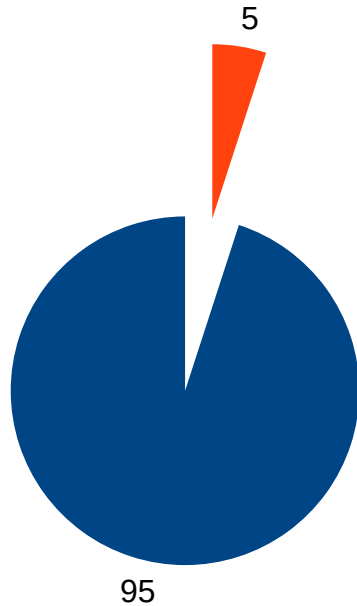
Service de Médecine Interne et HTA - Hôpital Lapeyronie

Sommaire

- ▶ Introduction
 - ▶ Régulation à court terme : SNA
 - ▶ Régulation à long terme
 - ▶ SRAA
 - ▶ Natriurèse de pression
 - ▶ Composante pulsatile de la PA
 - ▶ Mécanique des gros troncs artériels
-

HTA essentielle vs HTA secondaire

Population générale



■ Essentielle ■ Secondaire

Consultation HTA



■ Essentielle ■ Secondaire

Causes d'HTA secondaires

- Causes surrenaliennes :
 - **Hyperaldostéronismes primaires** :
 - adénome de conn ++
 - hyperplasie bilatérale des surrénales
 - adénocarcinome (rare).
 - **Syndrome de cushing (hypercortisolisme)** :
 - maladie de cushing (70%)
 - sécrétion ectopique d'ACTH (10%)
 - adénome surrénalien (15%)
 - hyperplasie macronodulaire des surrénales
 - **Phéochromocytome** :
 - localisation surrenalienne (90%)
 - Localisation extra-surrenalienne
 - +/- polyendocrinopathie (NEM 2)
- Autres causes hormonales : | hyperparathyroïdie, acromégalie
- Causes rénales :
 - toutes causes d'insuffisance rénale chronique
 - sténose des artères rénales (sténose athéromateuse ou dysplasie fibromusculaire)
 - néphropathies unilatérale (hypoplasie congénitale, hydronéphrose, tumeur rénale...)
- Causes médicamenteuses : COP, sympathicomimétiques, corticothérapie, AINS, ciclosporine
- Autres causes : SAHOS, HTA gravidique (grossesse), consommation de réglisse (hyperaldostéronisme secondaire).

- ▶ Physiopathologie souvent évidente
-

HTA essentielle : mécanismes à l'oeuvre

- ▶ **Système nerveux sympathique**

- ▶ baro-réflexe
- ▶ Afférences et efférences sympathiques rénales (dénervation)

- ▶ **Système rénine angiotensine aldostérone**

- ▶ Hémodynamique rénale

- ▶ réduction du flux sanguin rénal mais débit de filtration glomérulaire normal (↗ FF)
- ▶ **Natriurèse de pression**

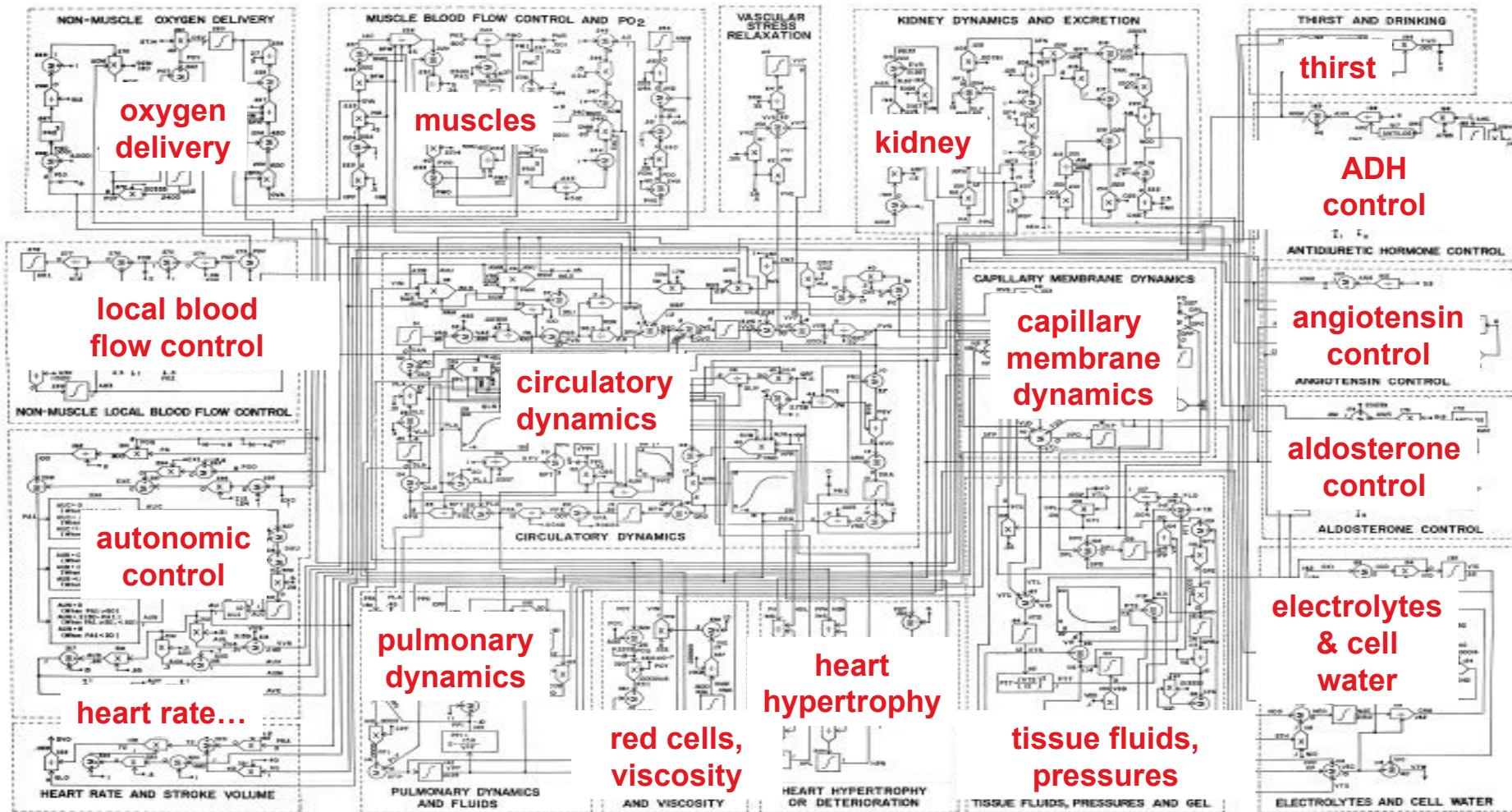
- ▶ Endothélium

- ▶ dysfonctionnement endothélial

- ▶ Vasculaire

- ▶ raréfaction capillaire; remodelage vasculaire
- ▶ **Rigidité artérielle**

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



HTA essentielle : influence génétique

▶ Etudes familiales:

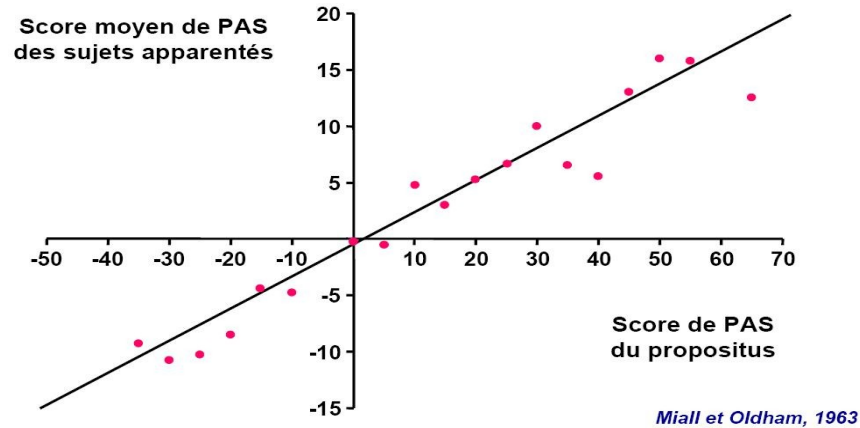
- ▶ Agrégation familiale: RR HTA < 50 ans = 4 si histoire familiale positive
- ▶ Jumeaux: incidence de le l'HTA:
 - ▶ Monozygotique > Dizygotique

▶ Etudes d'adoption:

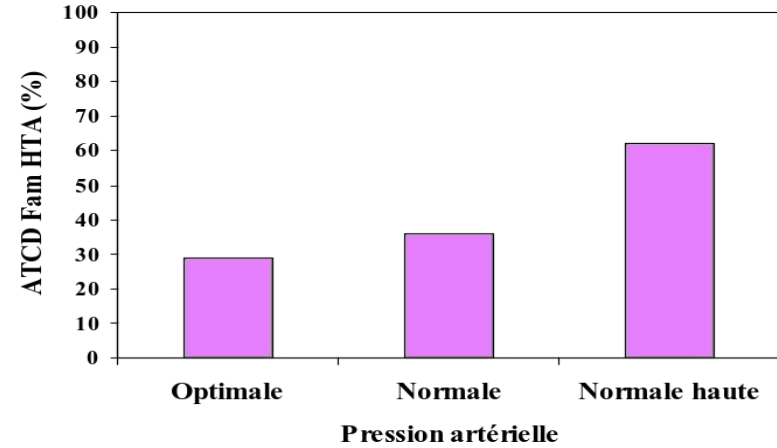
- ▶ Sujet HTA: incidence HTA 2x supérieure chez les enfants naturels p/r aux enfants adoptés
-

HTA essentielle : influence génétique

- ▶ Corrélation entre PAS des cas-index et PAS des sujets apparentés

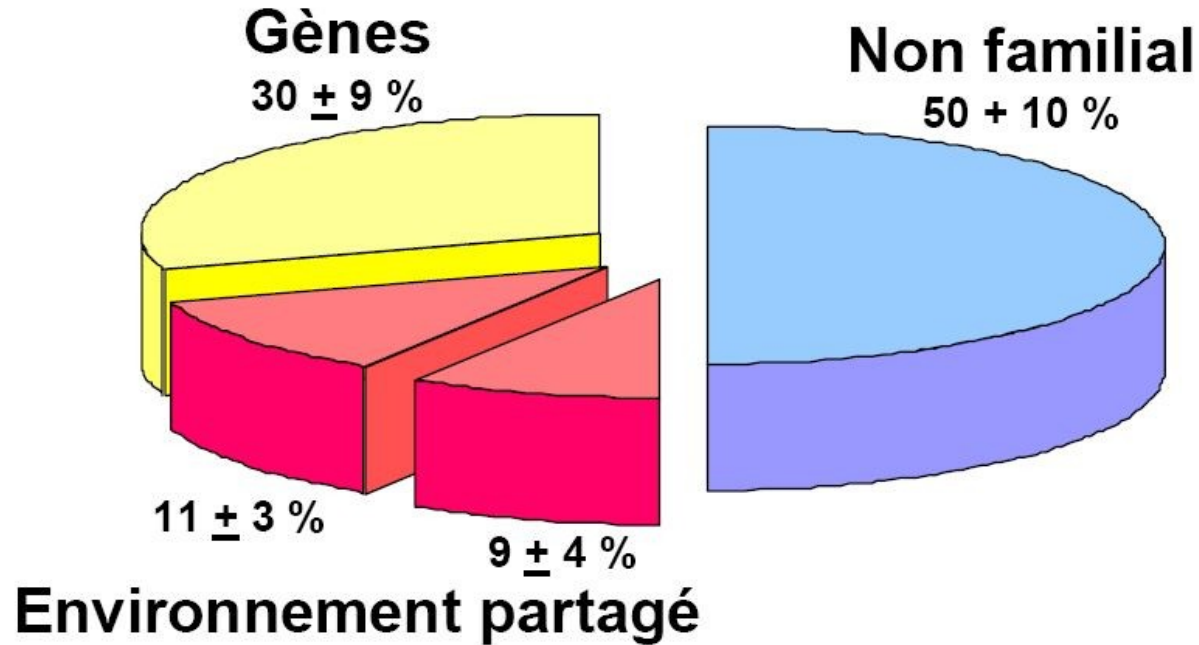


- ▶ Influence des ANTCDS familiaux sur la PA (n=250 NT)



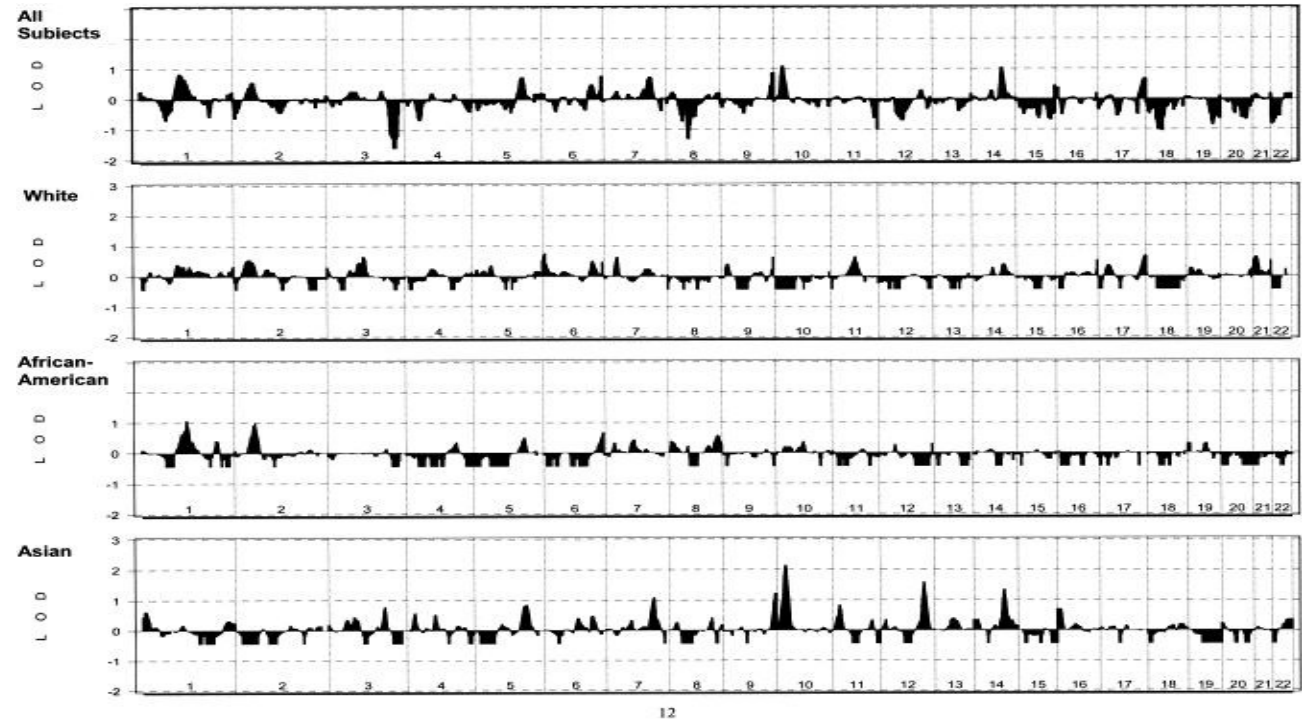
Fesler et al. Personal data

Héritabilité de la PA



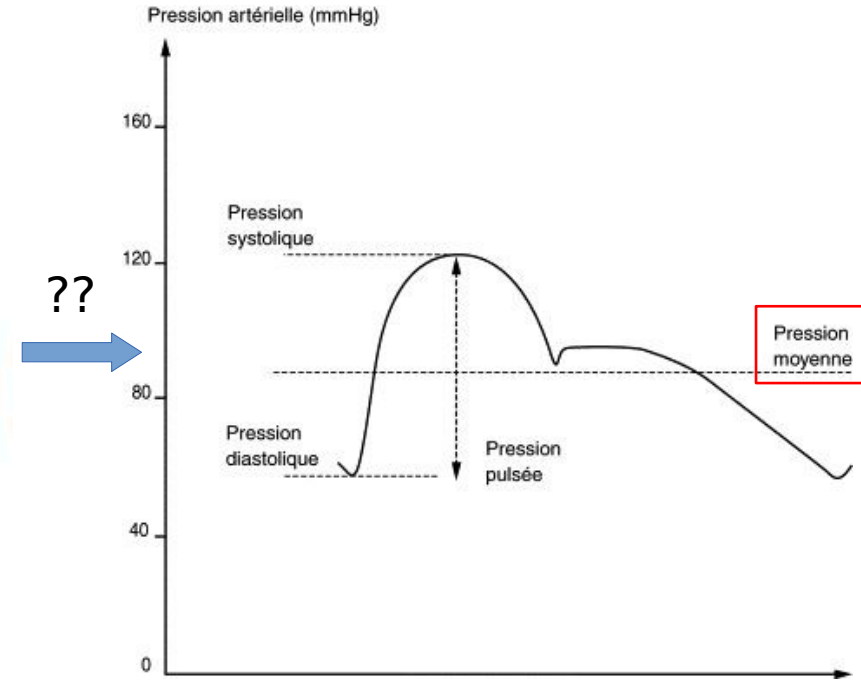
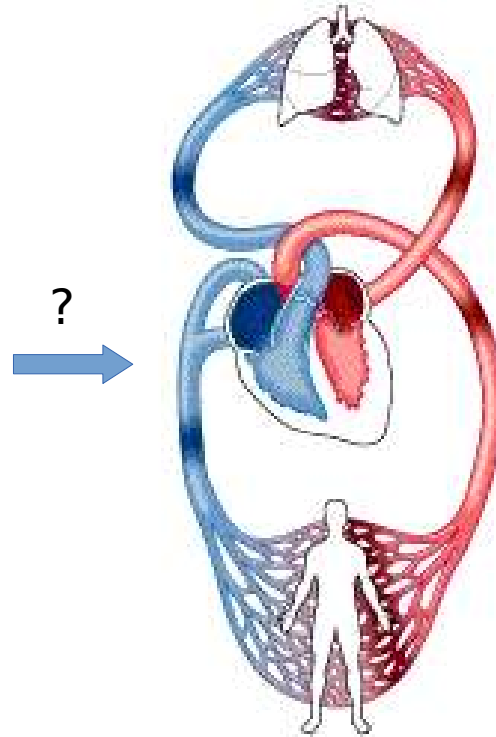
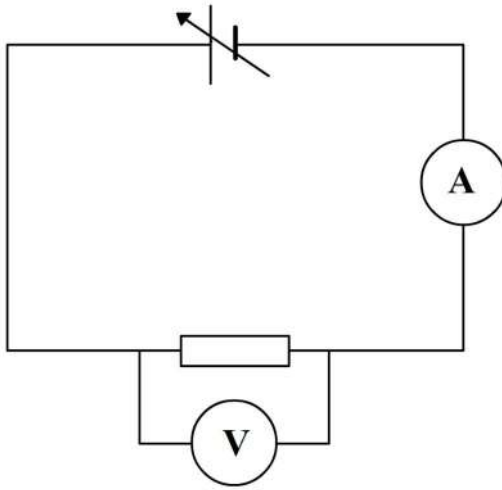
Scan total du génome humain et HTA

- ▶ 6245 patients (USA)
- ▶ 387 marqueurs microsatellites hautement polymorphiques
- ▶ Phénotype étudié: présence d'une HTA ou TA comme variable continue



La PA : une question de débit et de résistance !

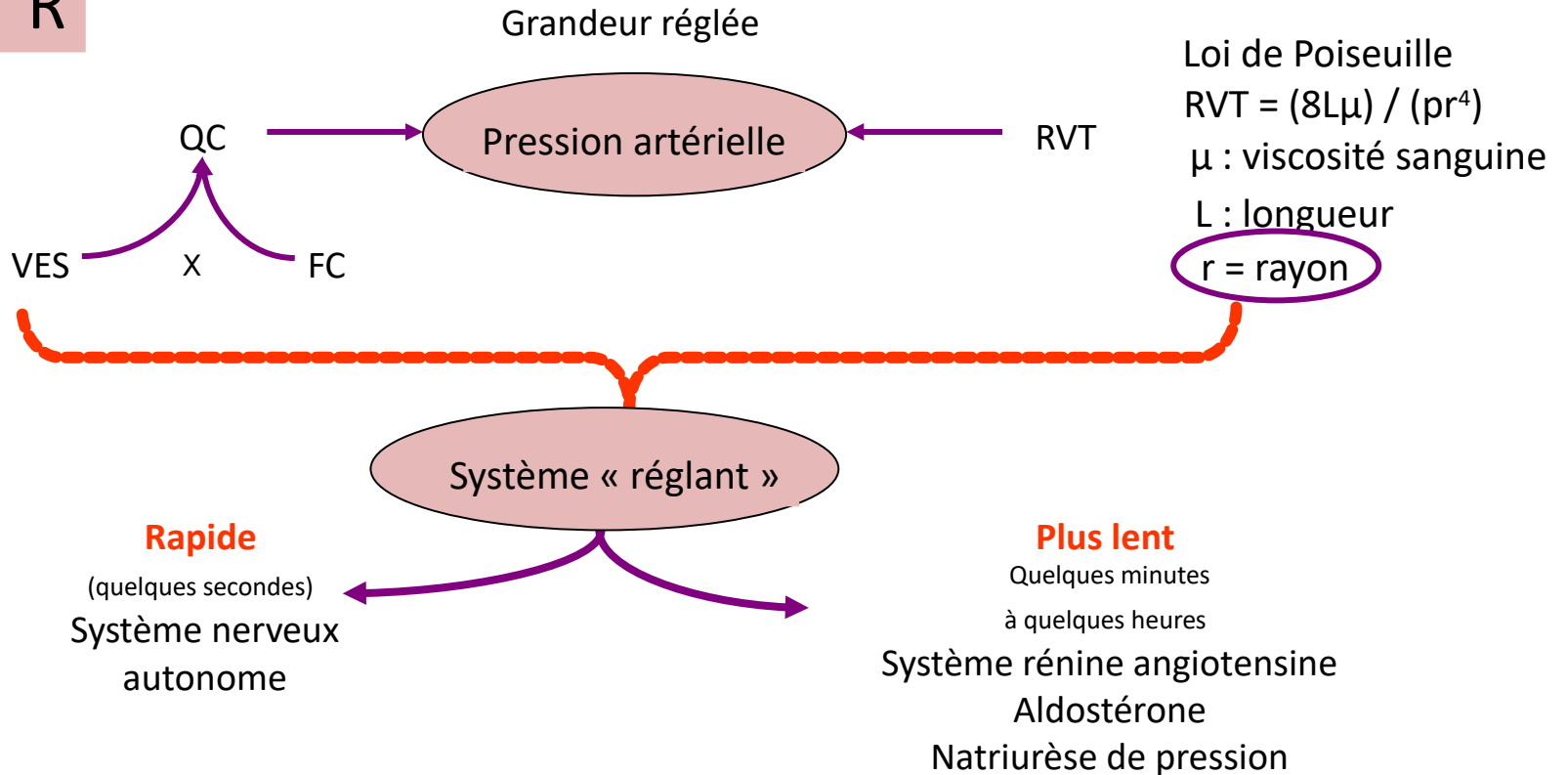
- ▶ Loi d'Ohm : $V = R \times I$




- ▶ Traduction hémodynamique : $dP = Q \times RVT$

La PA : une question de débit et de résistance !

$$dP = Q \times R$$





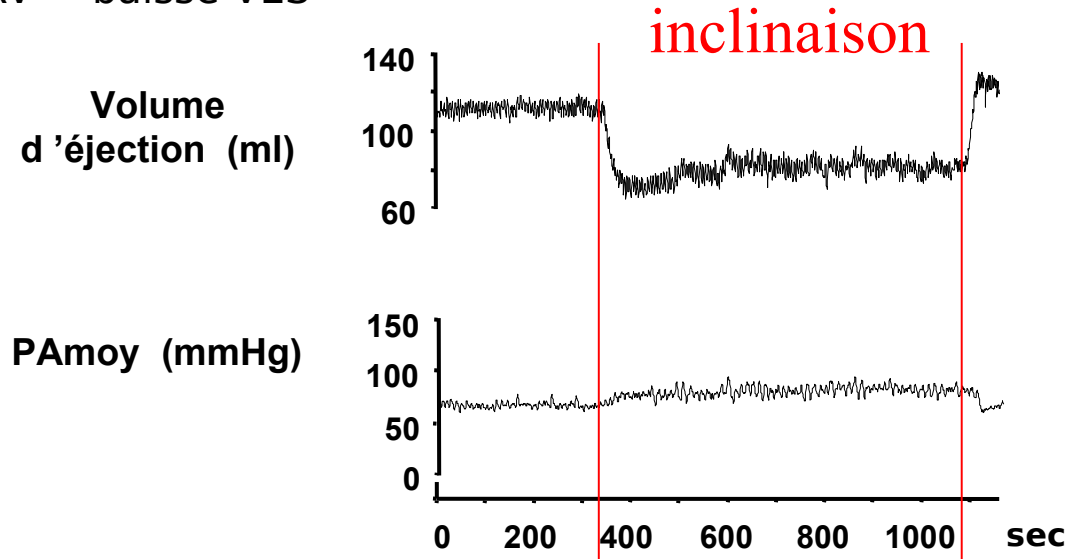
Régulation à court terme de la PA : SNA

(Nombreux emprunts à JL Elghozi et Ph Van de Borne)

Petite expérience amusante : le tilt-test

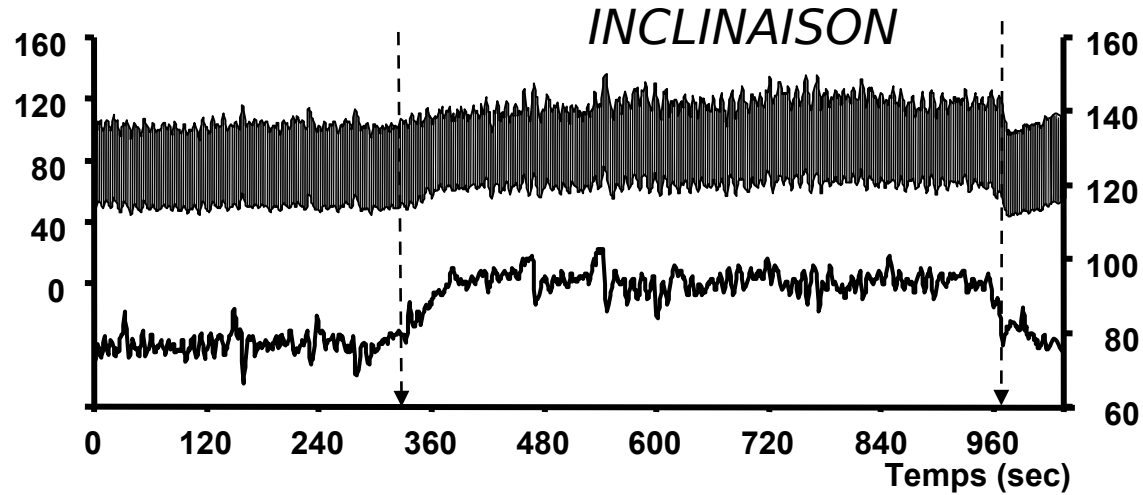
- ▶ Passage du décubitus en orthostatisme :

- ▶ Baisse du RV → baisse VES



- ▶ La PA ne baisse pas grâce au baroréflexe
-

L'inclinaison ' normale '



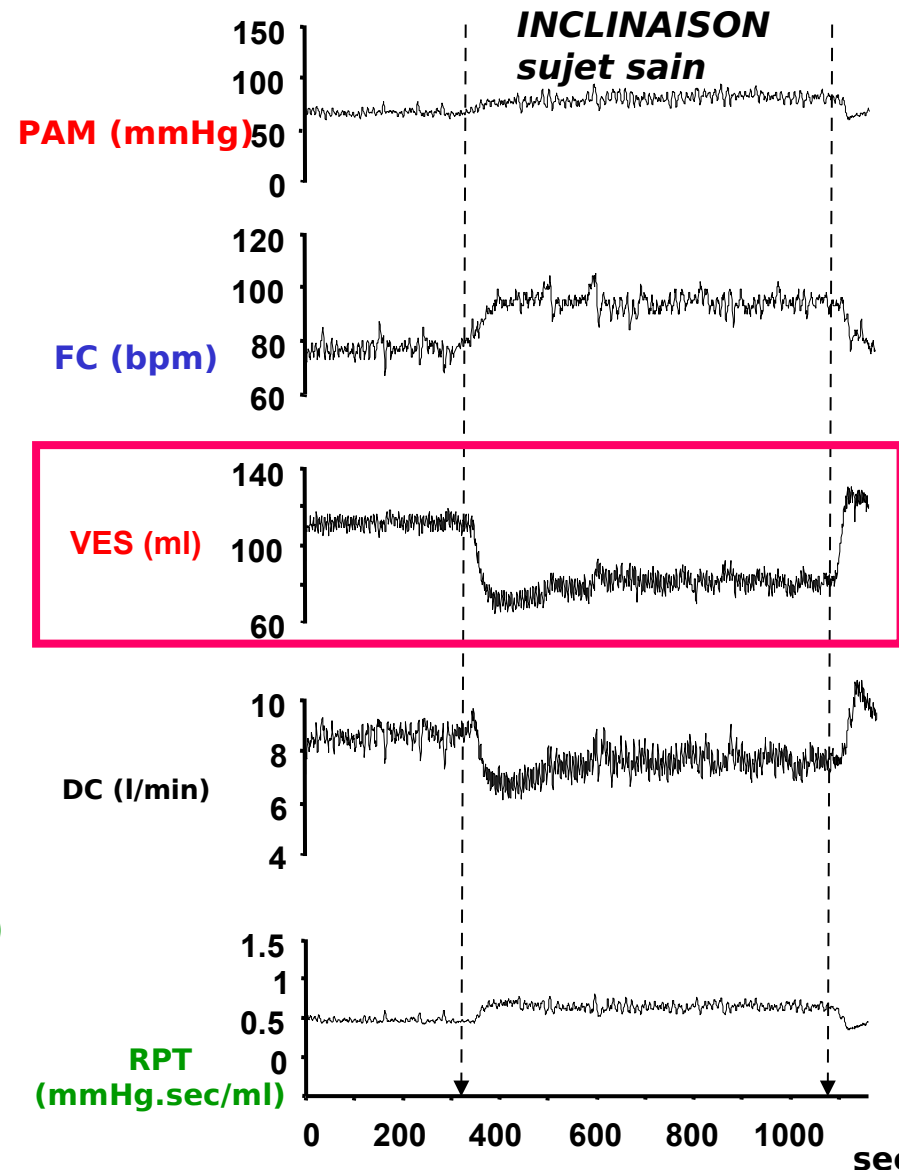
Le volume d'éjection diminue (VES)

La fréquence cardiaque augmente (FC)

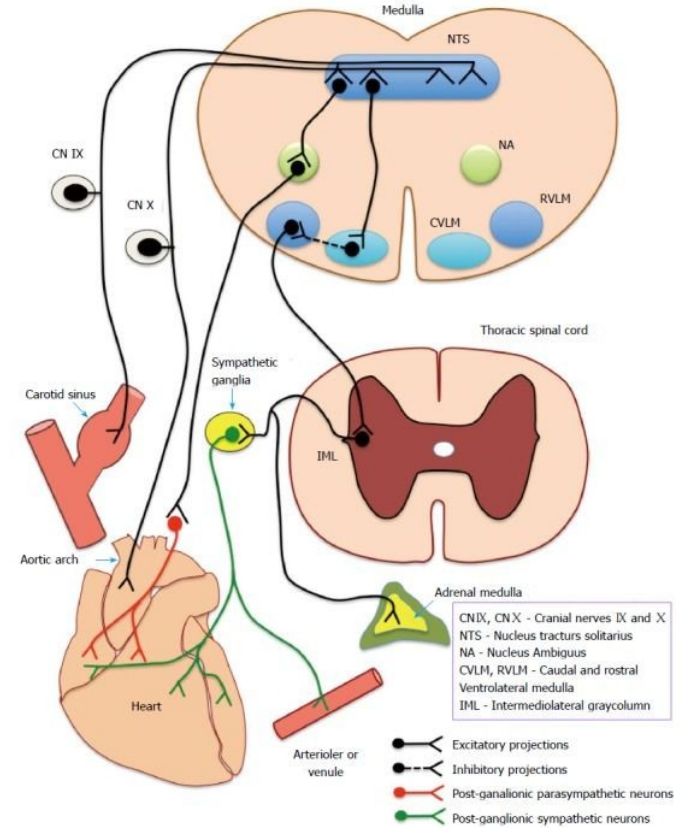
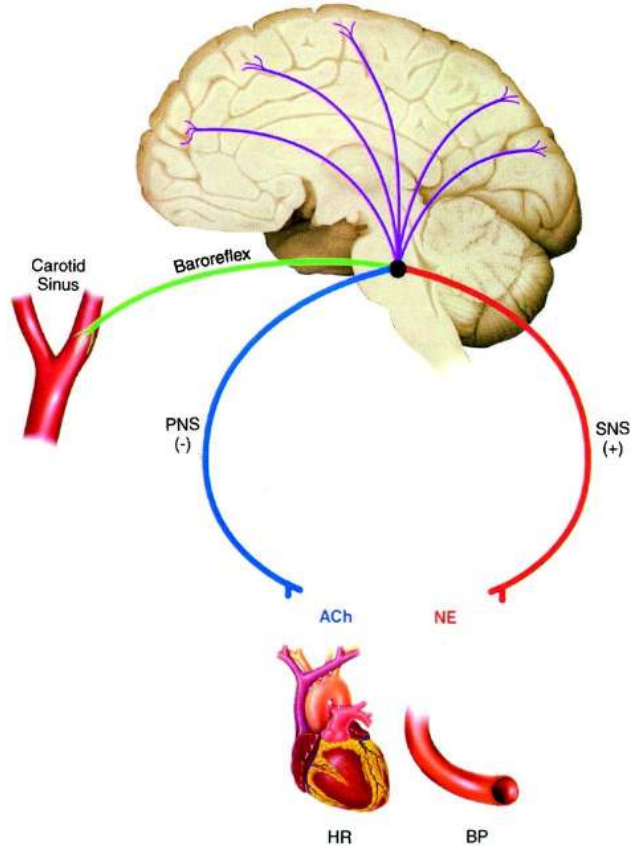
Le débit cardiaque diminue peu (DC)

Les résistances des artères augmentent (RPT)

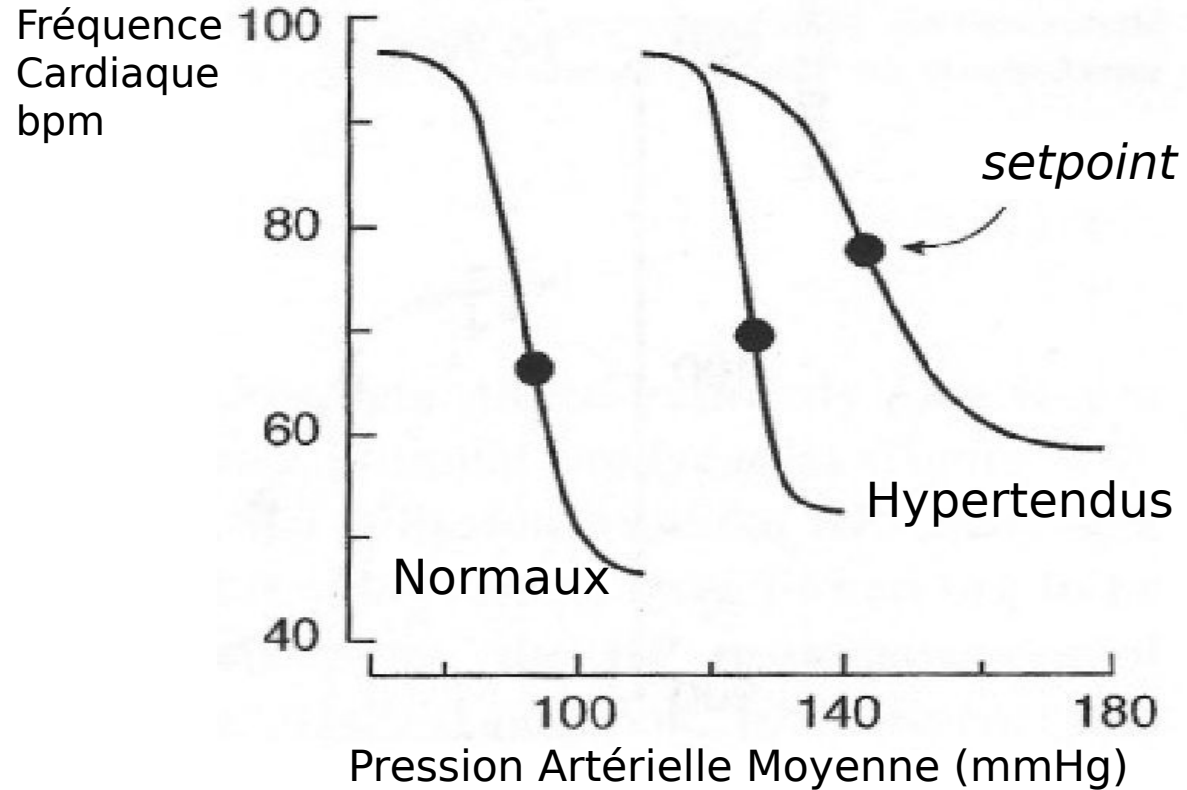
Et la pression artérielle varie peu !



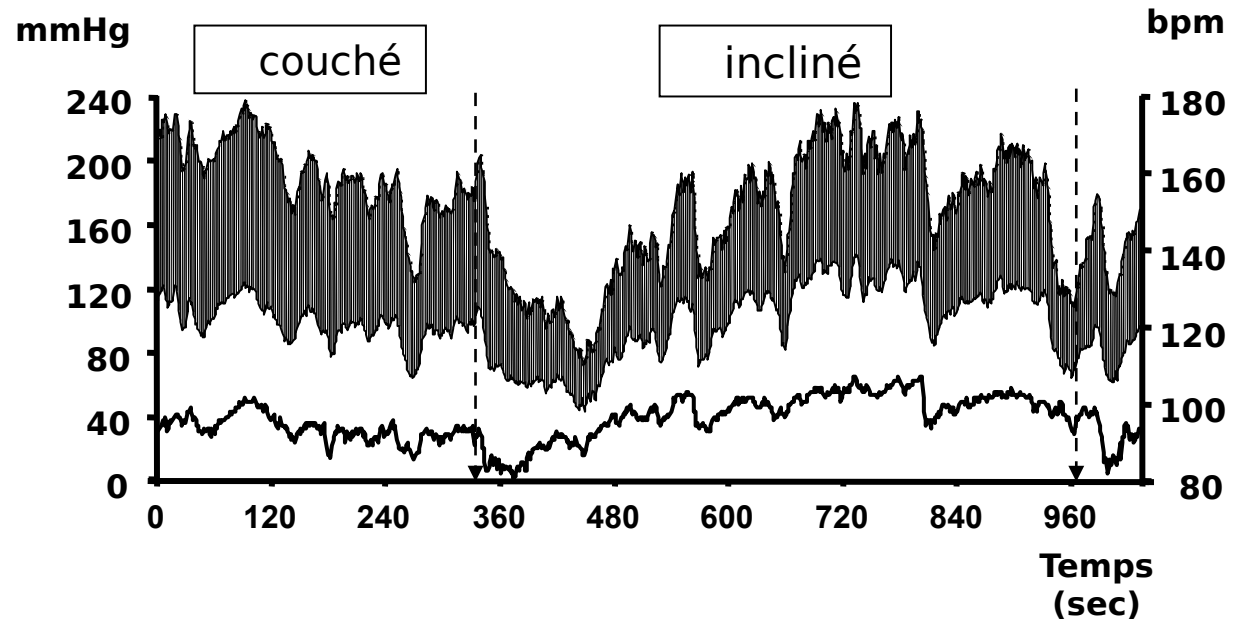
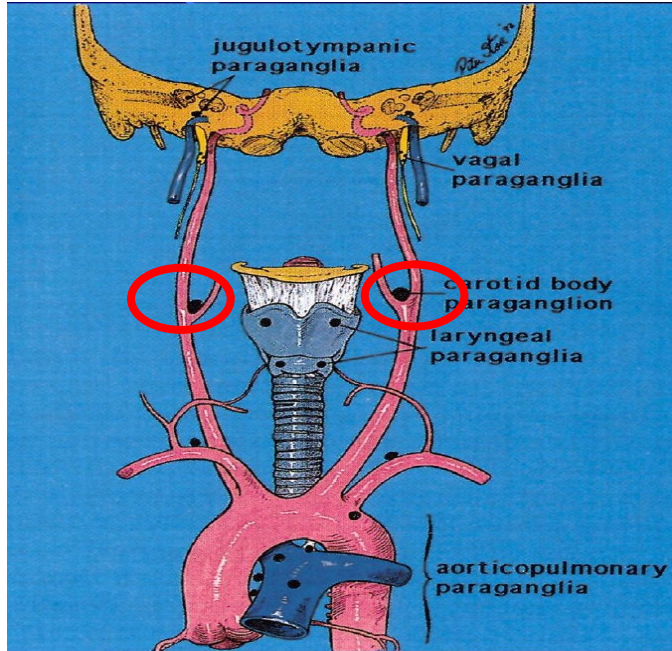
Anatomie du baroréflexe



Baroréflexe et HTA essentielle



Exemple d'insuffisance chirurgicale du baroréflexe

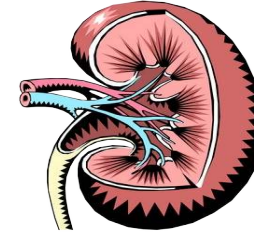
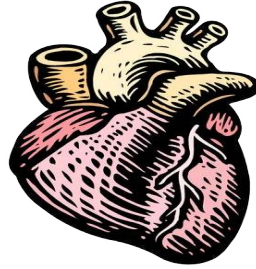


Dérèglements du baroréflexe : classification mécanistique

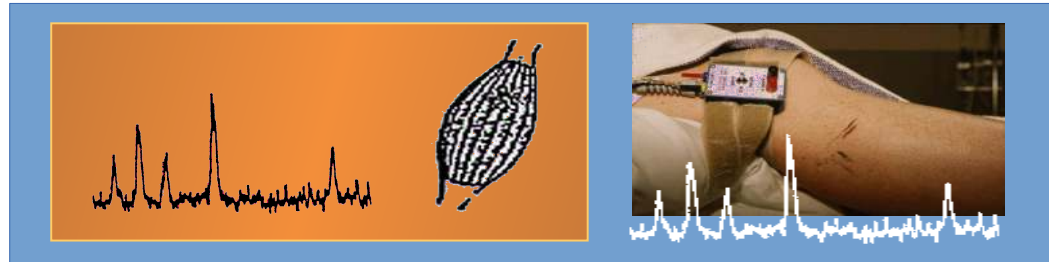
- ▶ **Le signal** de l'artère est mal relayé : Syndrome de Williams (élastine), pas de récepteurs (chirurgie du cou, radiothérapie)
 - ▶ **Les afférences** conduisent mal l'influx (Guillain-Barré, Dysautonomie Familiale)
 - ▶ **Les centres** (NTS) sont mal développés (Syndrome d'Ondine) ou détruits (accident bulbaire)
 - ▶ **Les efférences** inactives = Insuffisance autonome = neuropathie autonome
-

Quantifier l'activité nerveuse sympathique?

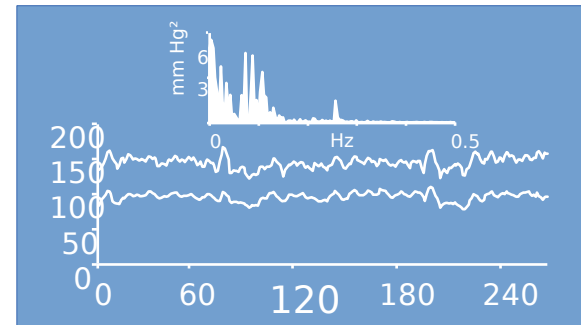
Libération de Noradrénaline



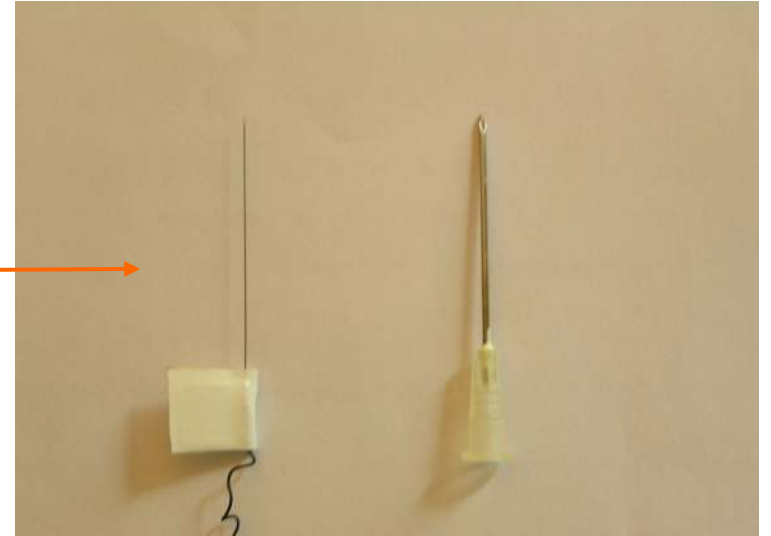
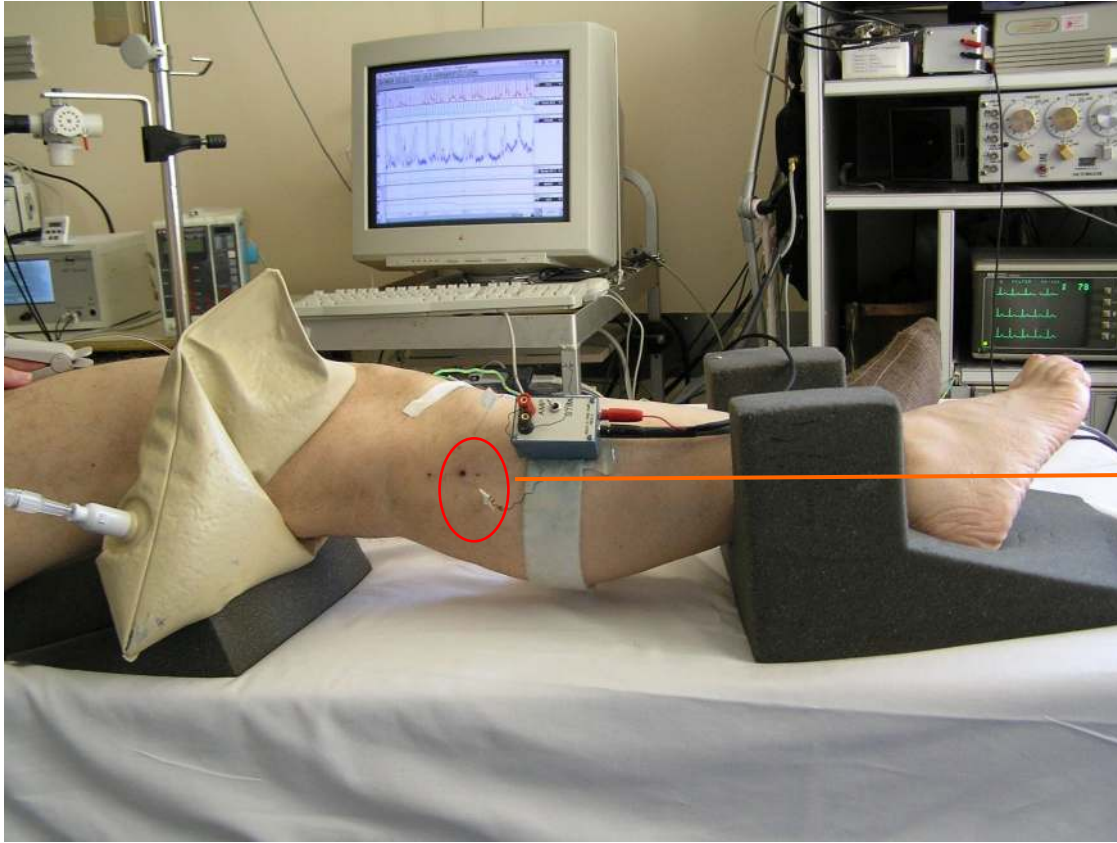
Microneurographie



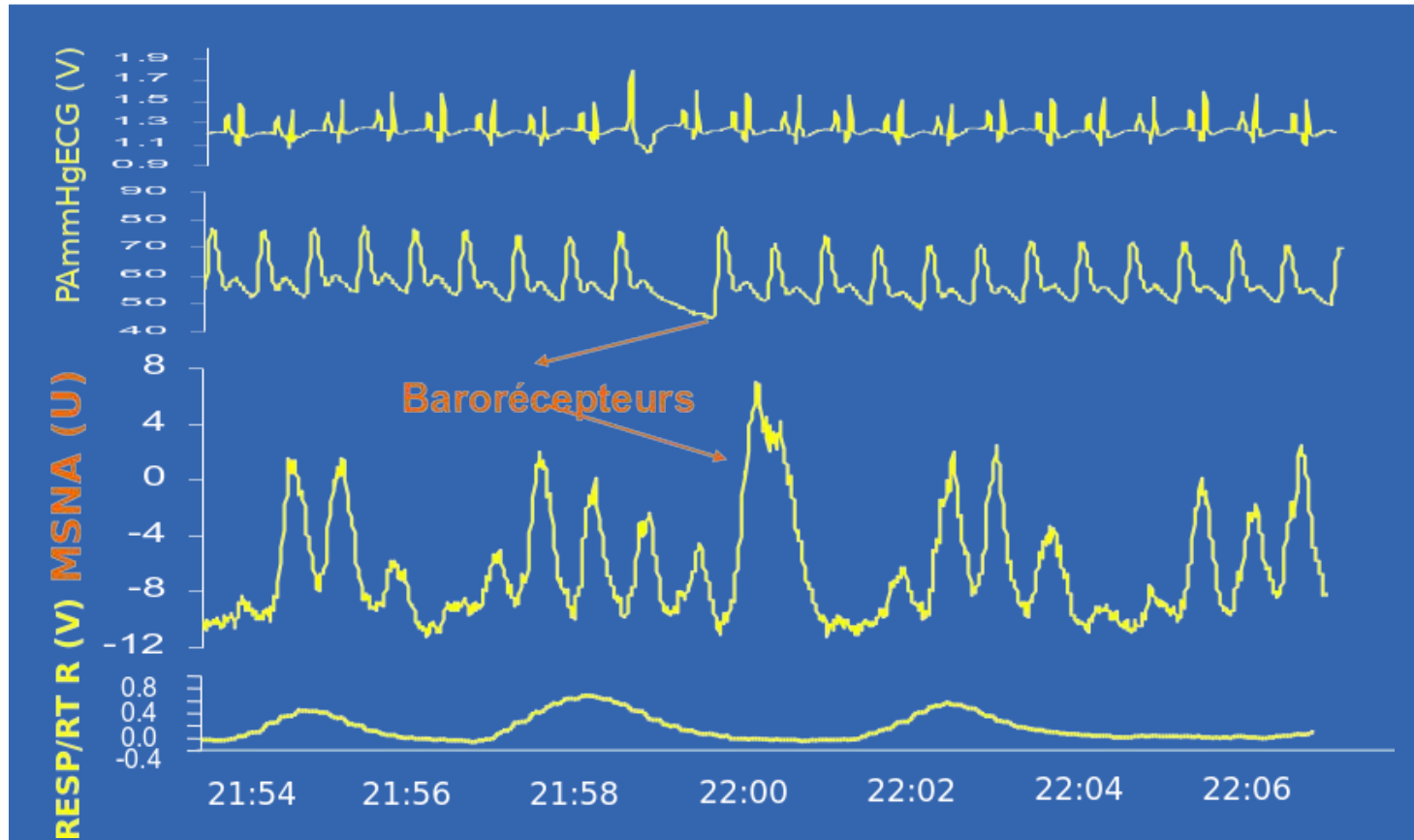
Oscillations de PA



Microneurographie

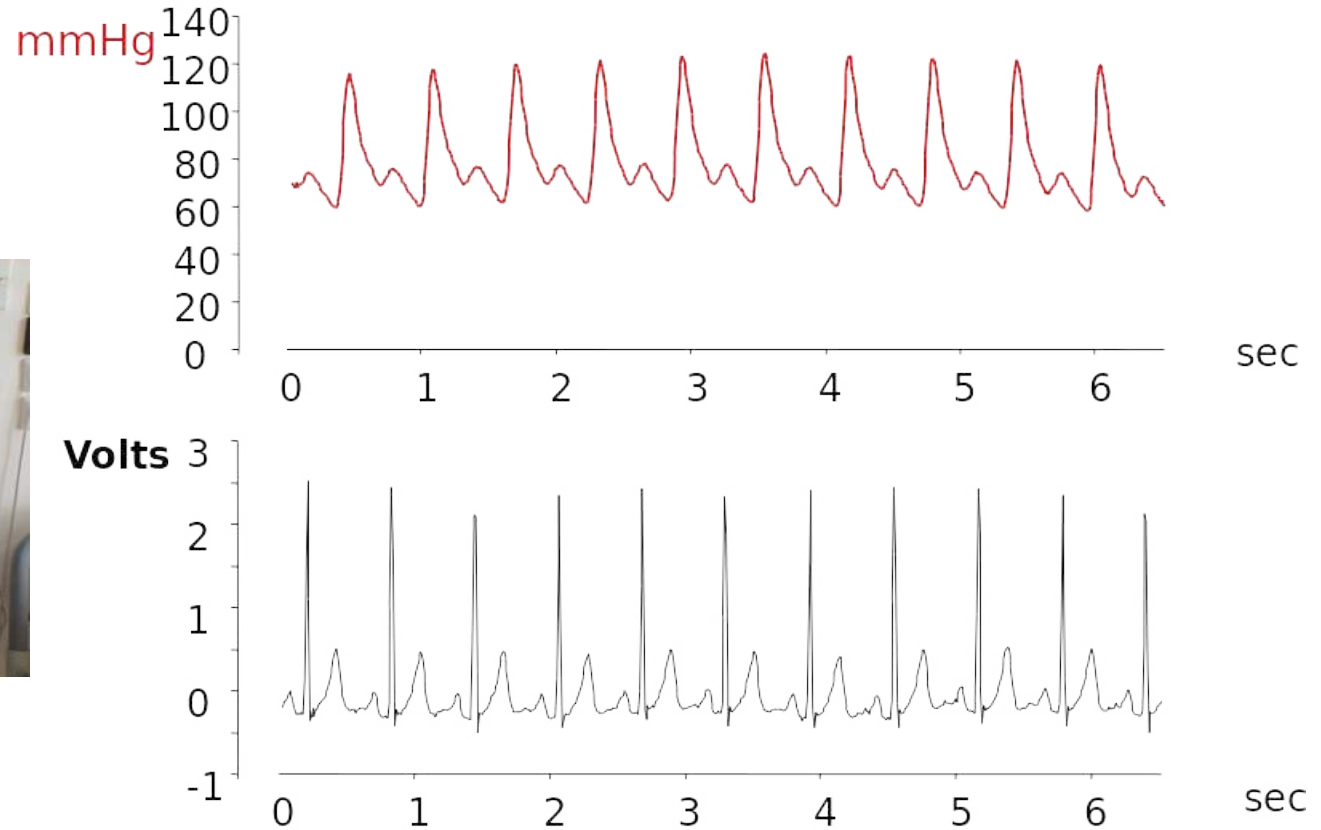


Microneurographie

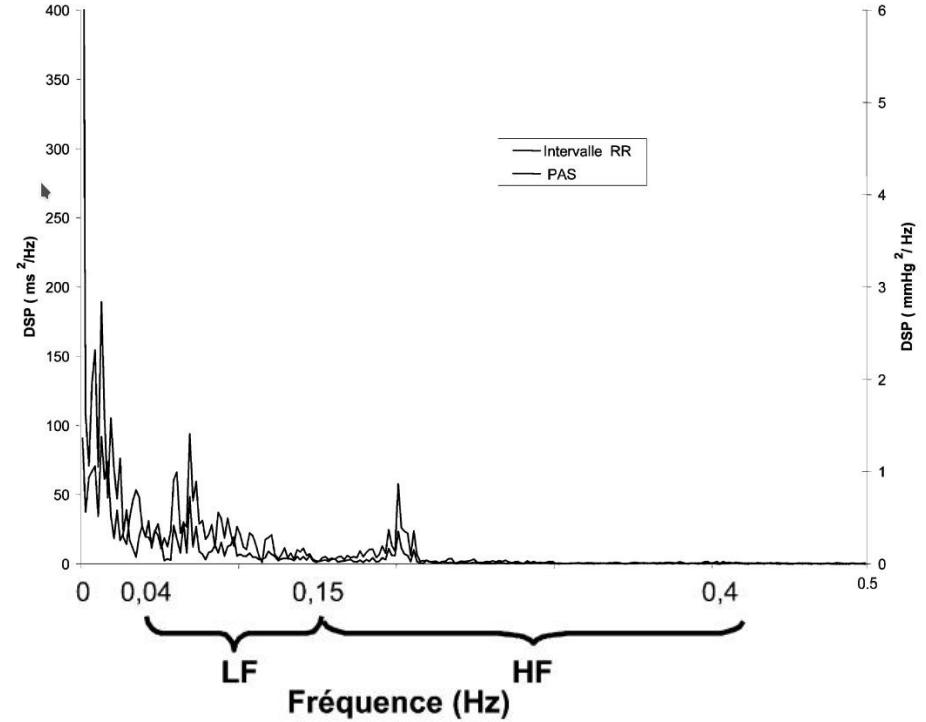
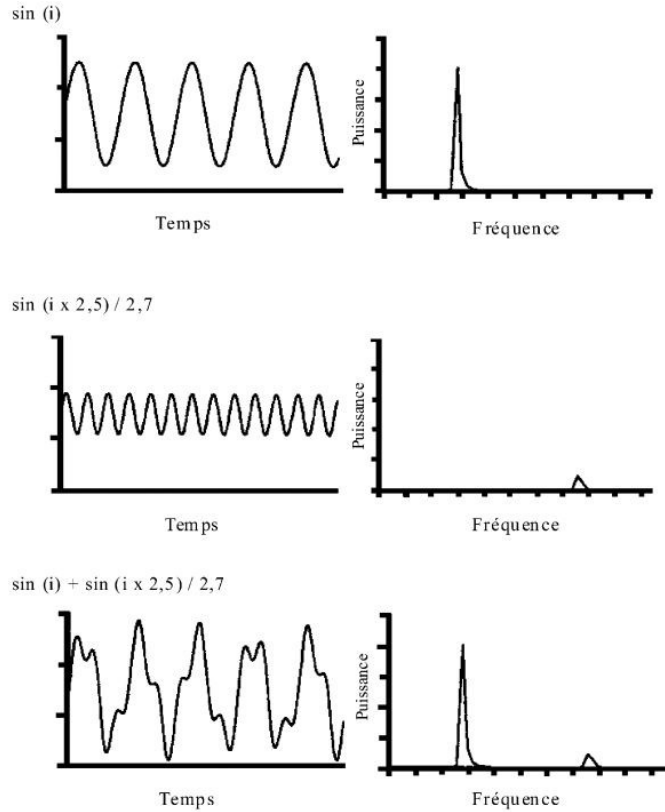


Oscillation de la PA

- ▶ Portapres – Finapres
 - ▶ Tracé PA battement/battement



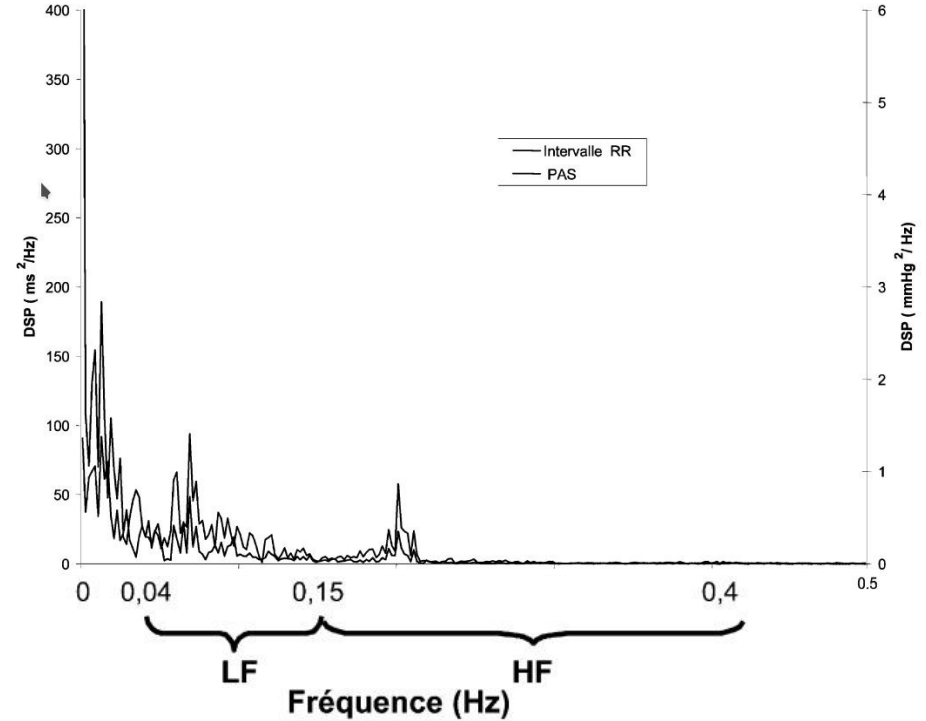
Oscillation de la PA : analyse spectrale



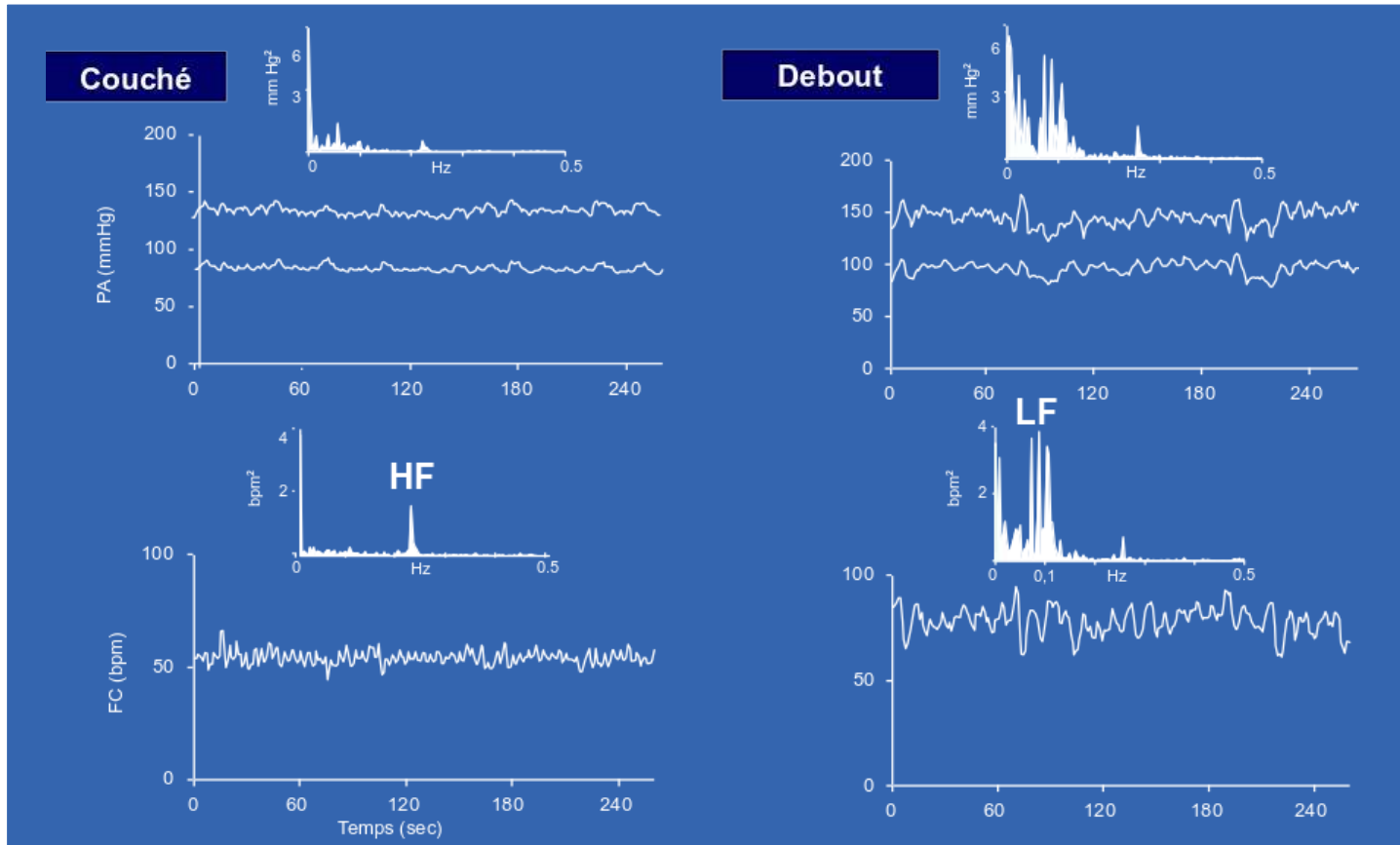
Oscillation de la PA : analyse spectrale

Tableau 1. Variabilité de la pression artérielle par l'analyse spectrale

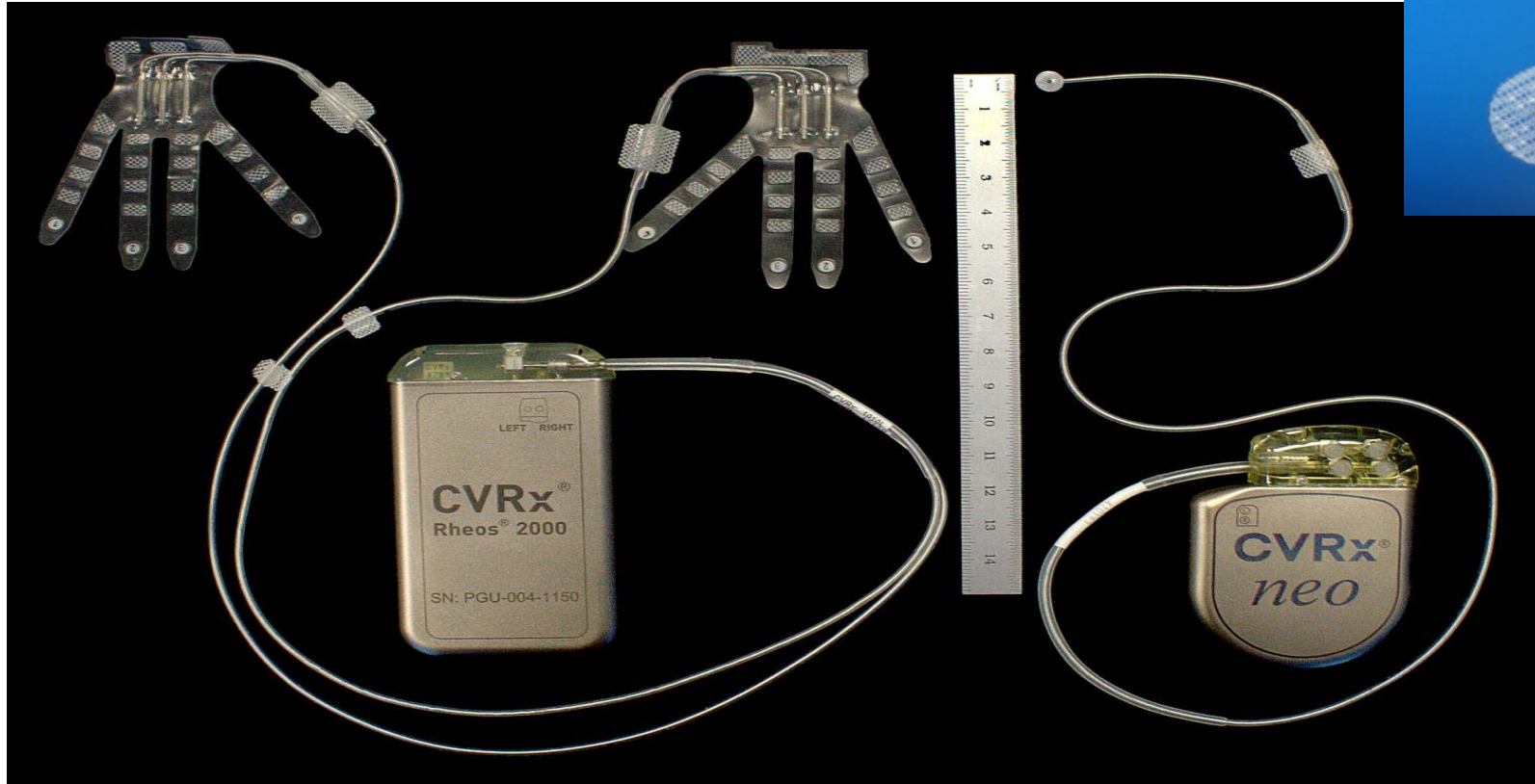
	Domaine de fréquence (Hertz)	Signification
Hautes fréquences	0,15-0,5 Hz	Oscillation respiratoire
Moyennes fréquences	0,07-0,15 Hz	Tonus sympathique
Basses fréquences	0,007-0,07 Hz	Systèmes hormonaux Système rénine-angiotensine Thermorégulation



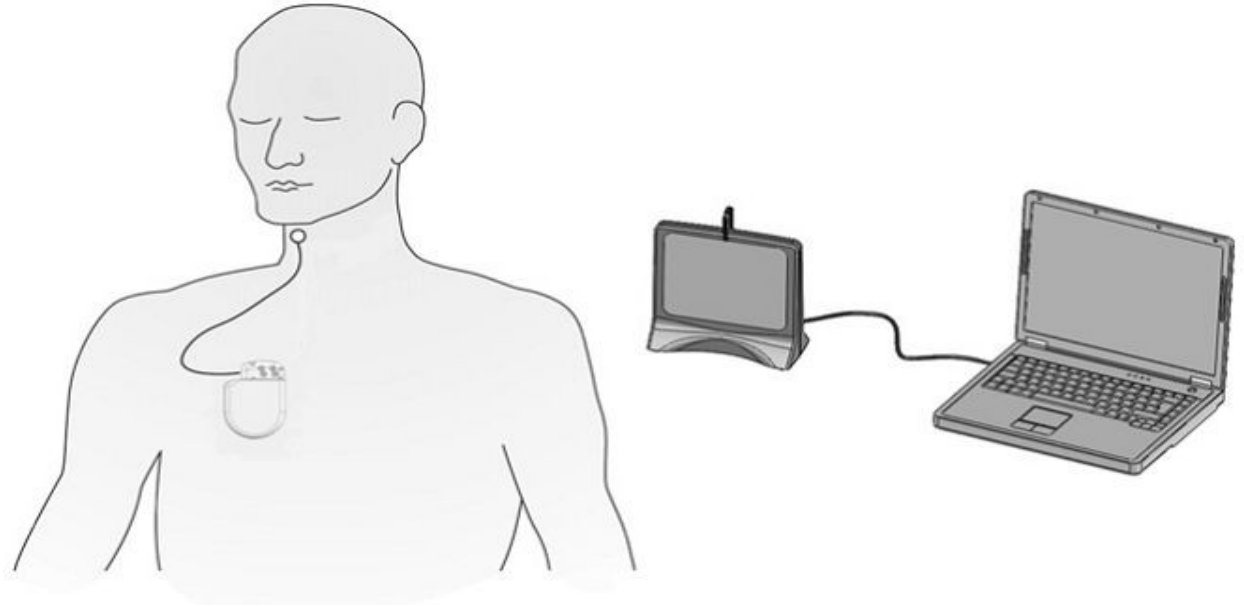
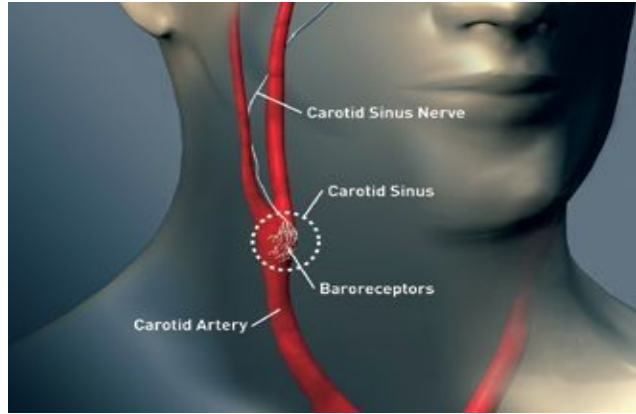
Oscillation de la PA : analyse spectrale



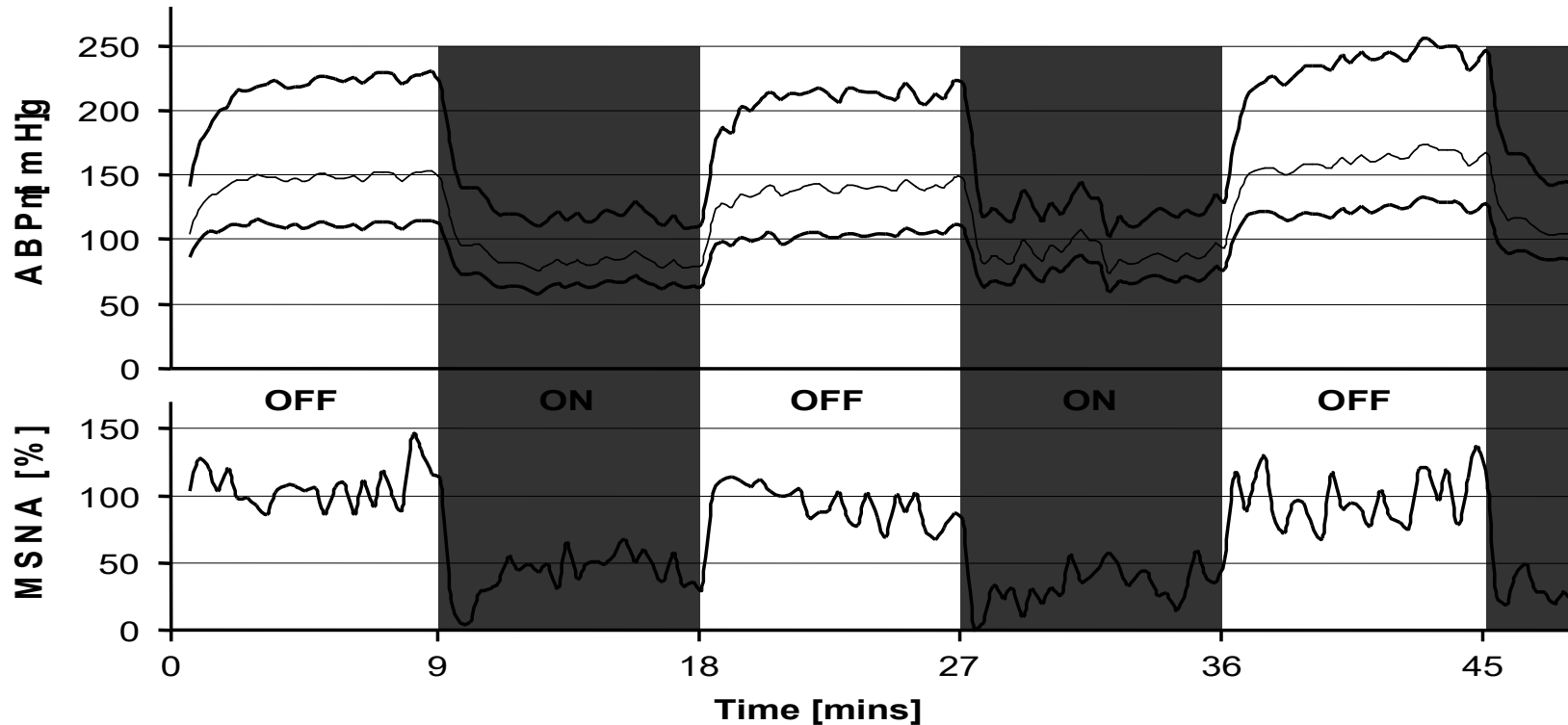
Baro-stimulation : le piège à baroréflexe



Baro-stimulation : Mise en place



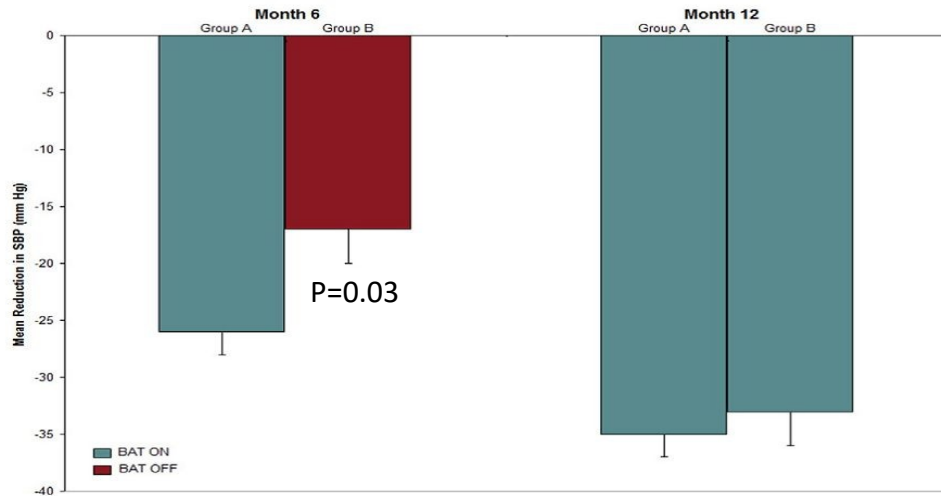
Baro-stimulation : Effets en aigu



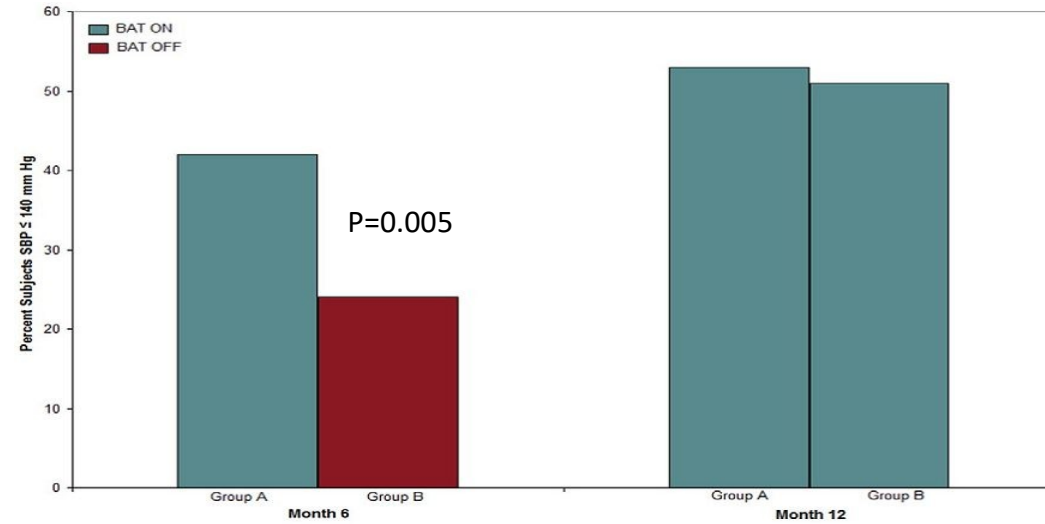
- ▶ Diminution de l'activité sympathique

Baro-stimulation : Effets à long terme sur la PA

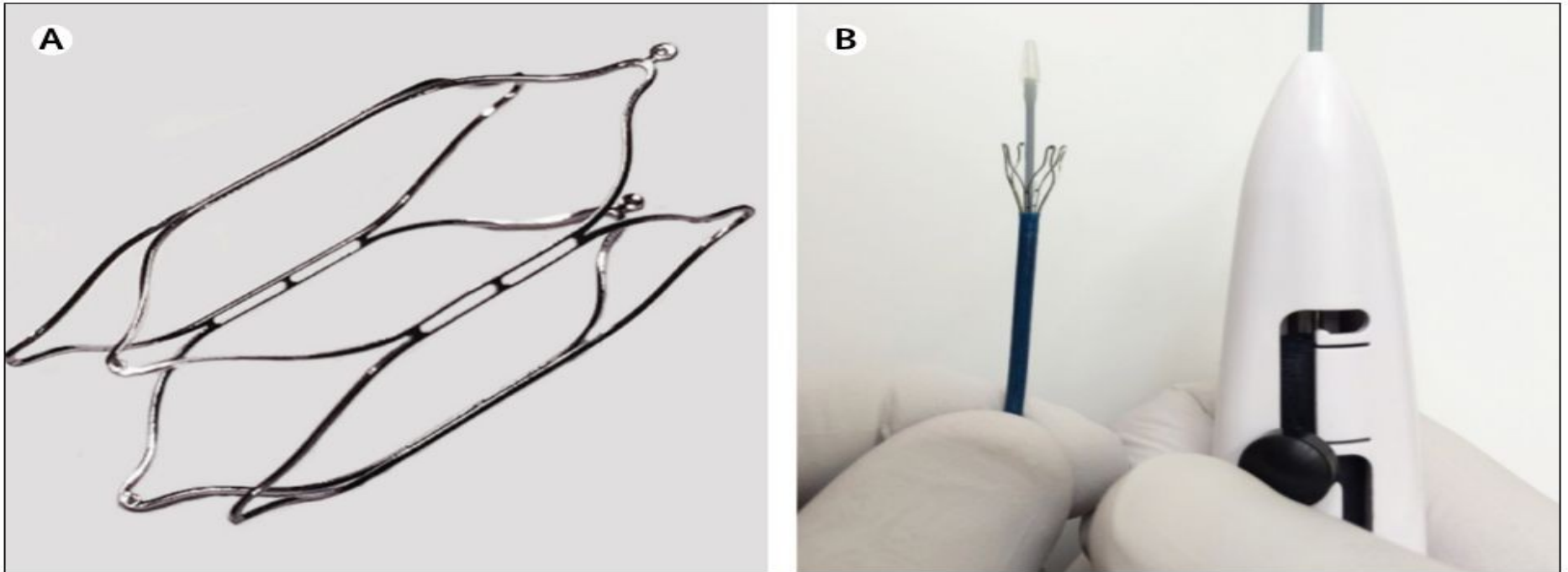
Mean reduction in SBP (mmHg)



Percent subjects with SBP \leq 140 mmHg

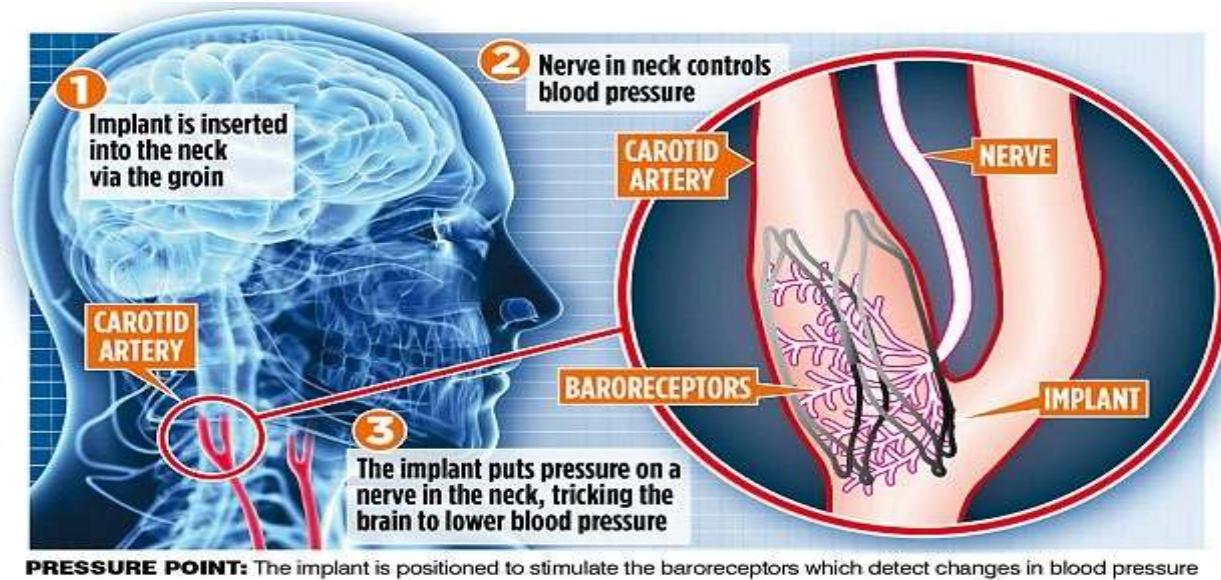


Baro-stimulation passive ?



MobiusHD®, Vascular Dynamics

Baro-stimulation passive ?

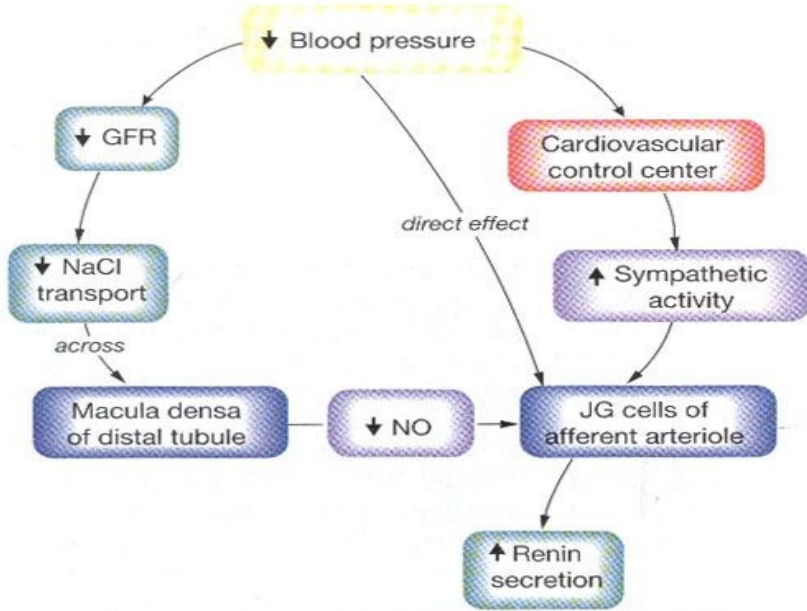


La régulation à long terme de la TA

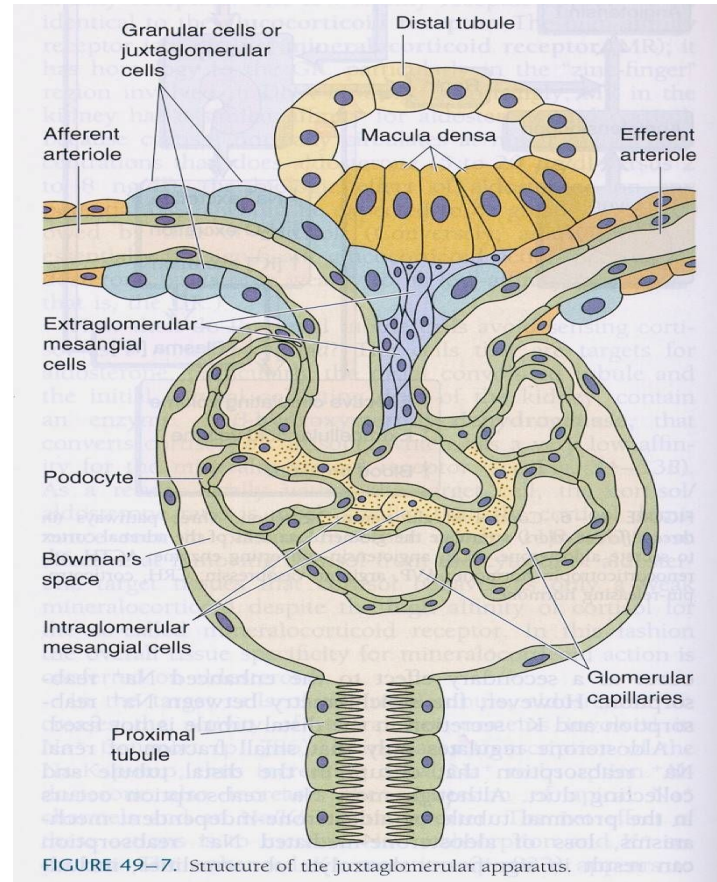
Le système rénine angiotensine aldostérone

La natriurèse de pression

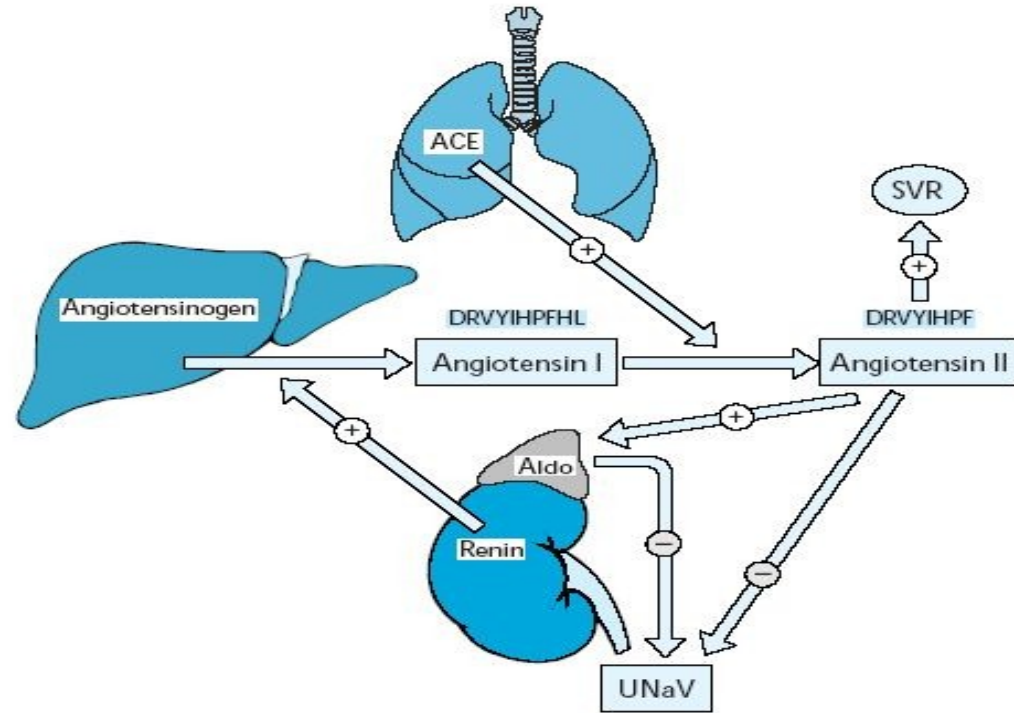
SRAA : régulation de la pression glomérulaire



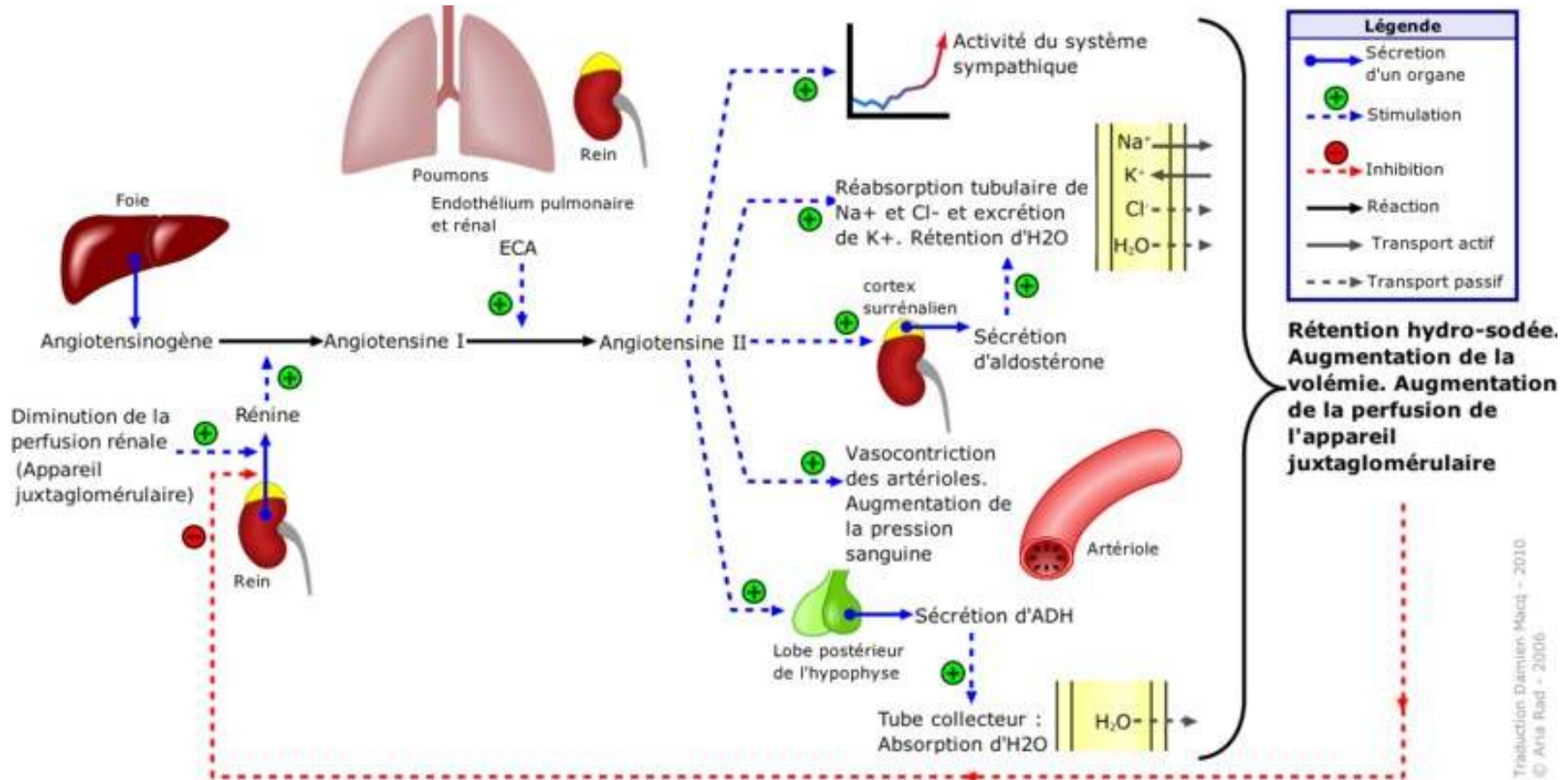
- ▶ pression de perfusion rénale
- ▶ charge NaCl TCD
- ▶ Tonus sympathique



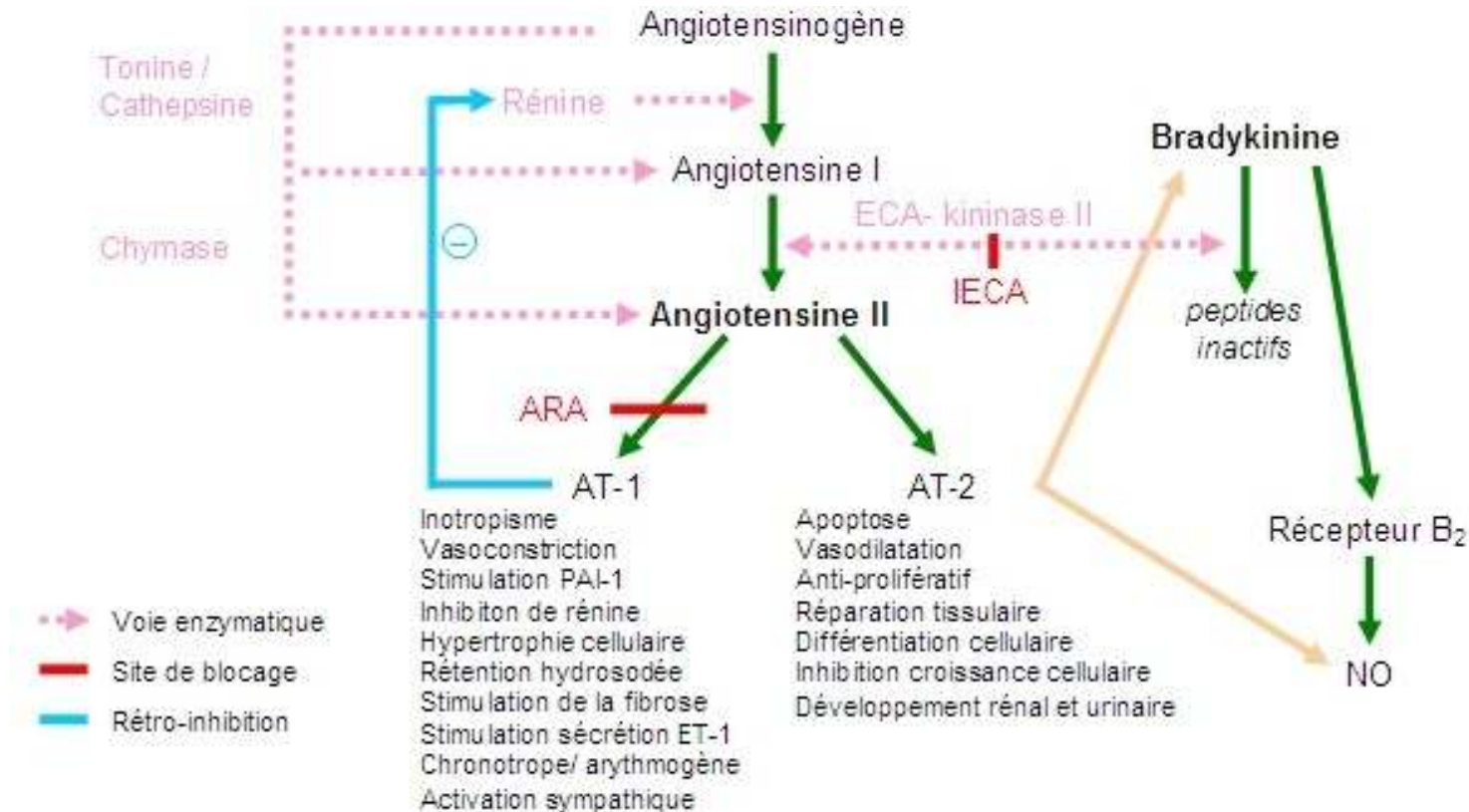
Système rénine angiotensine aldostérone : détail



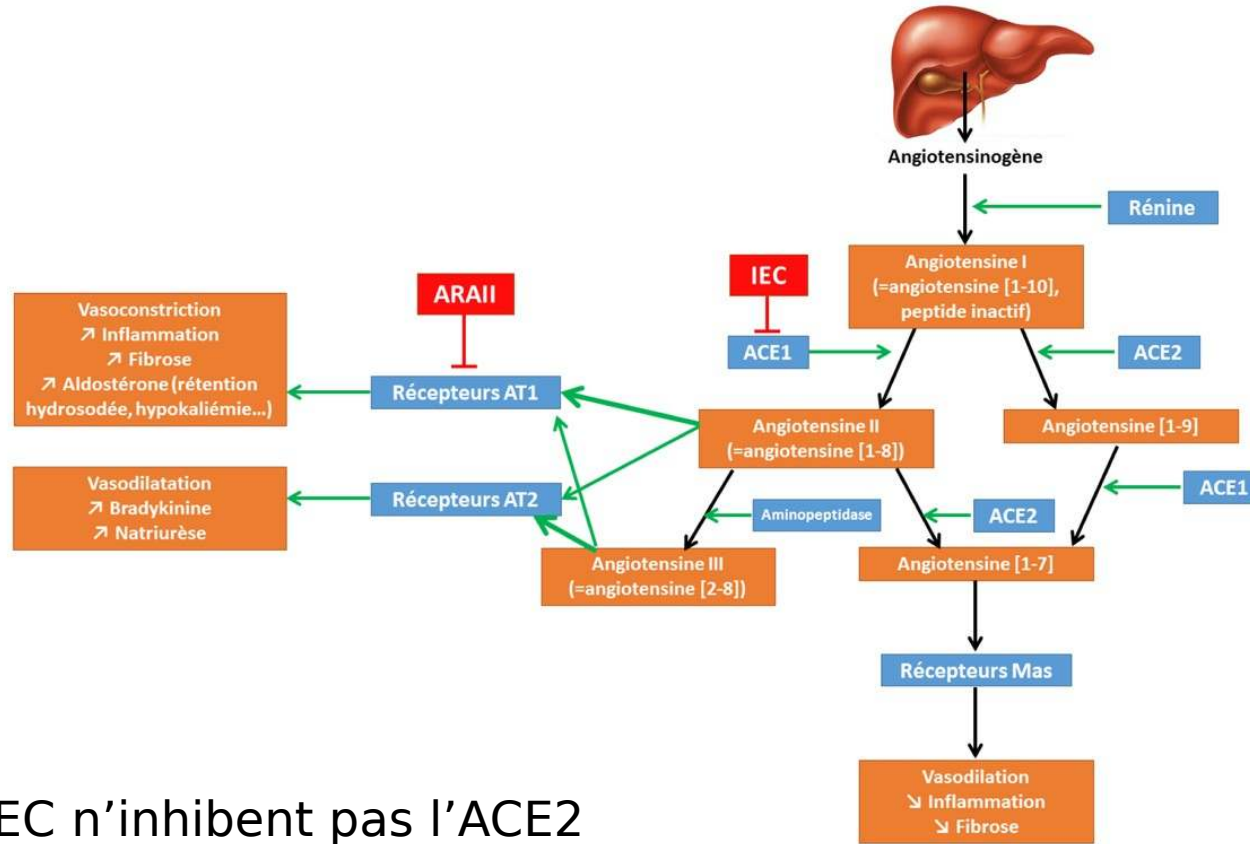
SRAA : d'avantage que la régulation hydro-sodée



Système rénine angiotensine aldostérone : IEC vs ARA2



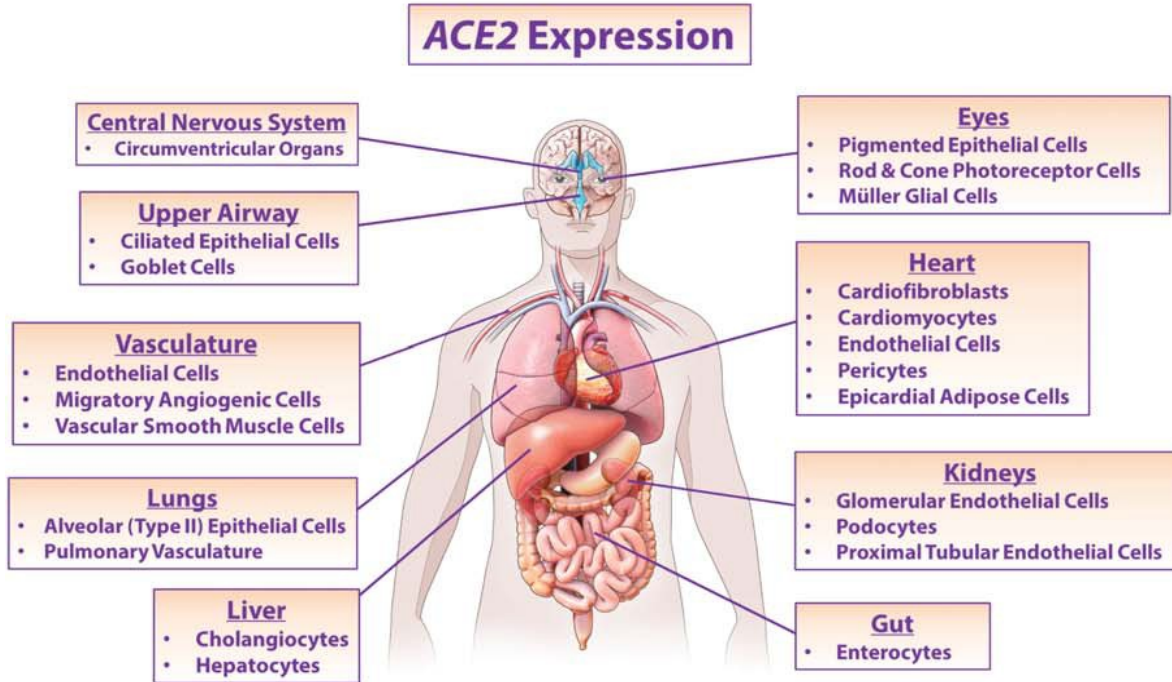
Système rénine angiotensine aldostérone : ACE1 vs ACE2



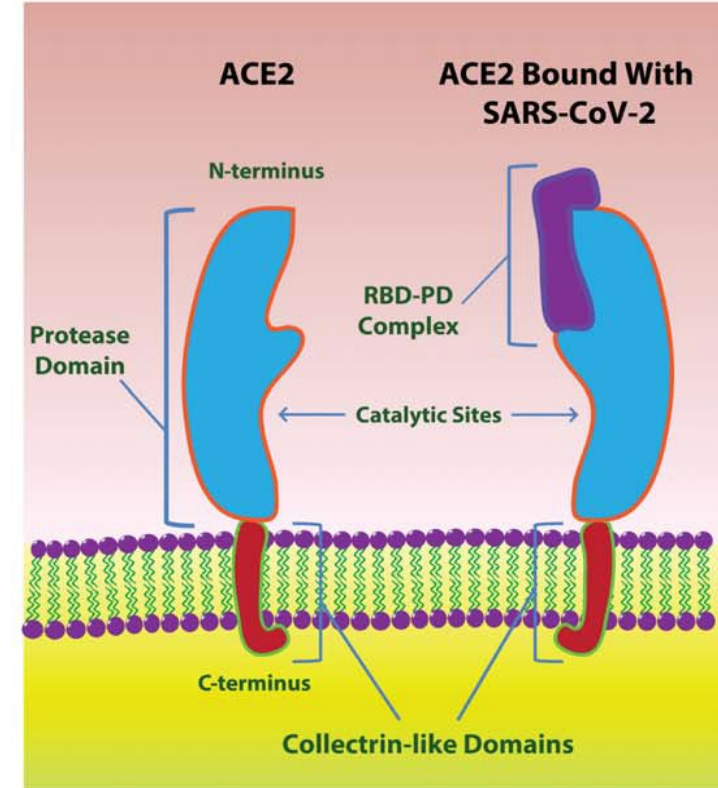
► les IEC n'inhibent pas l'ACE2

Système rénine angiotensine aldostérone : ACE1 vs ACE2

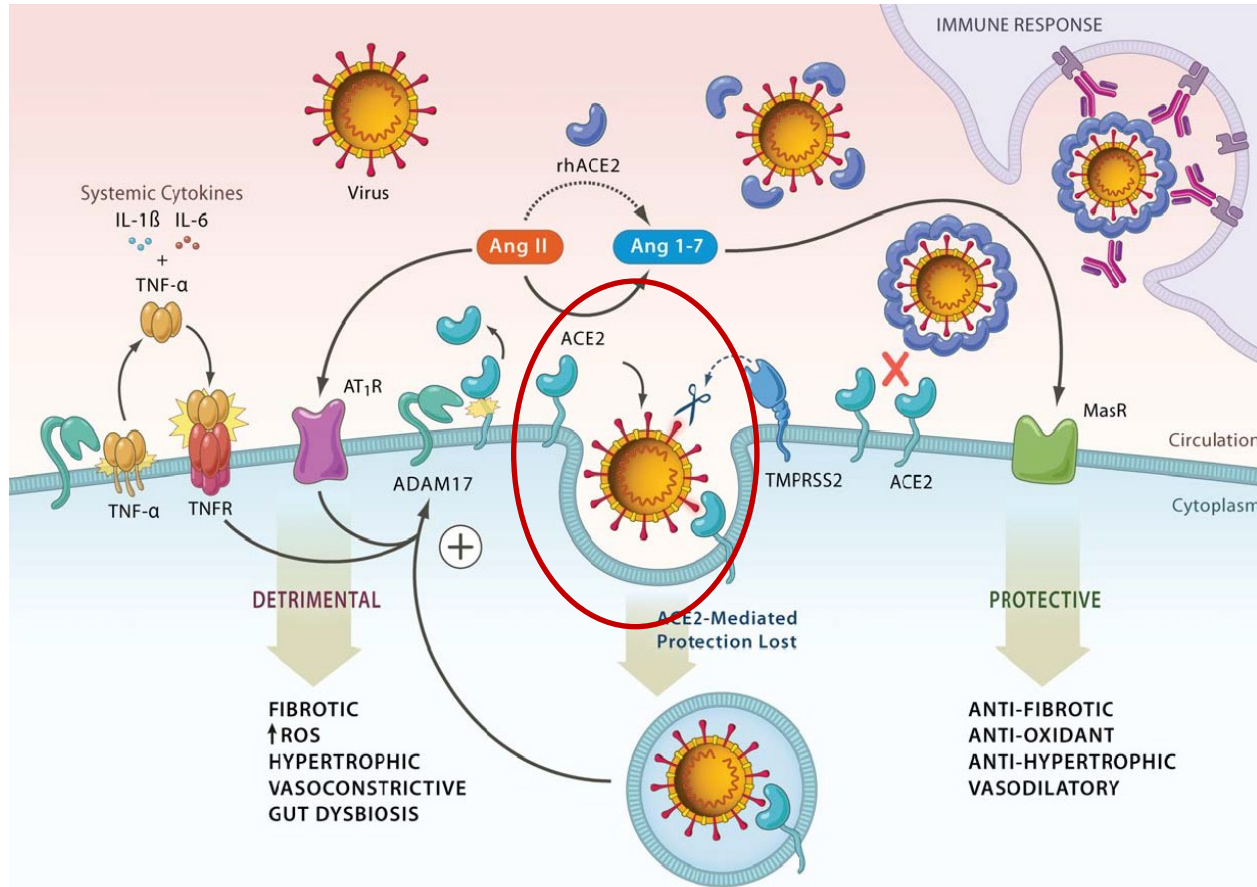
A



B



ACE2: porte d'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule ! (idem pour SARS-CoV, influenza, VRS, ...)



1. Pour pénétrer dans la cellule, le virus se fixe sur l'ACE2 membranaire

Danser AHJ et al. *Hypertension*. 2020. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.

Gheblawi M et al. *Circ Res*. 2020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

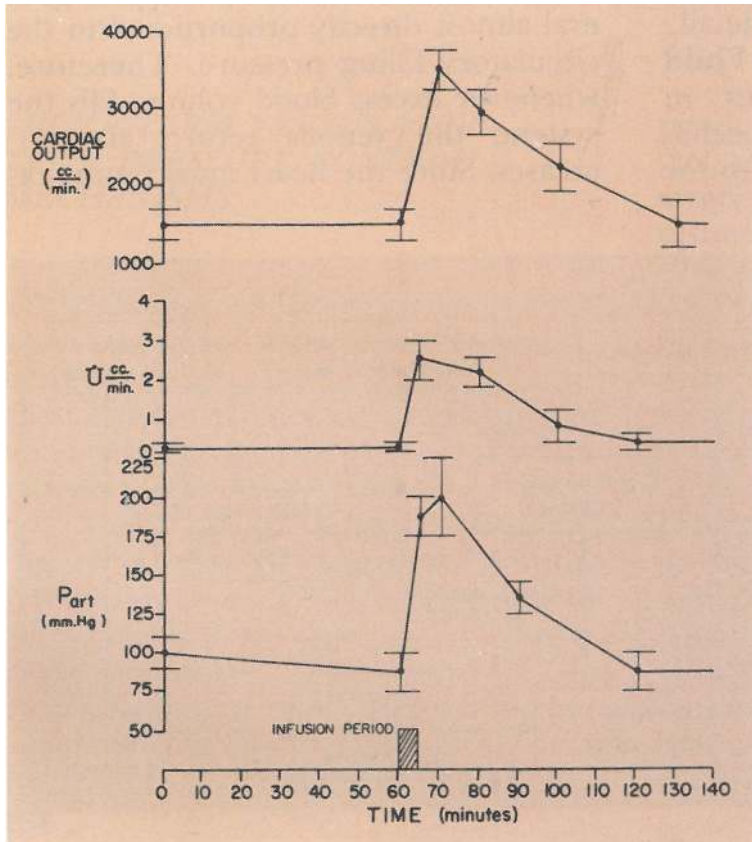
Vaduganathan M et al. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMs2005760.



Natriurèse de pression

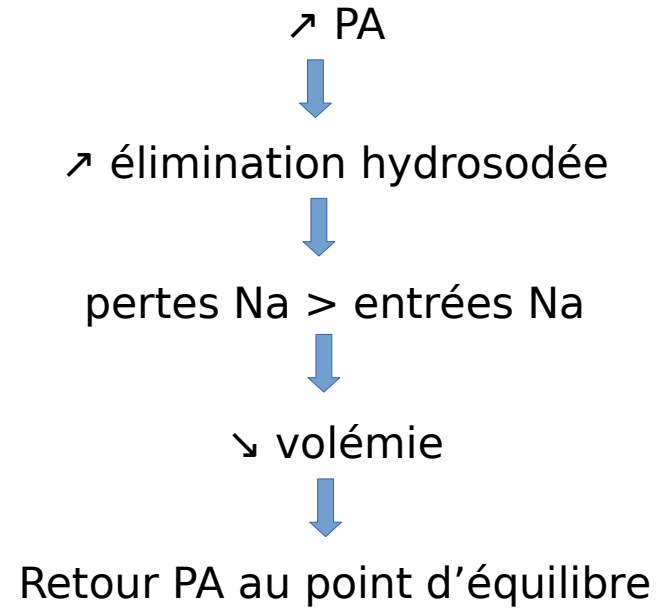
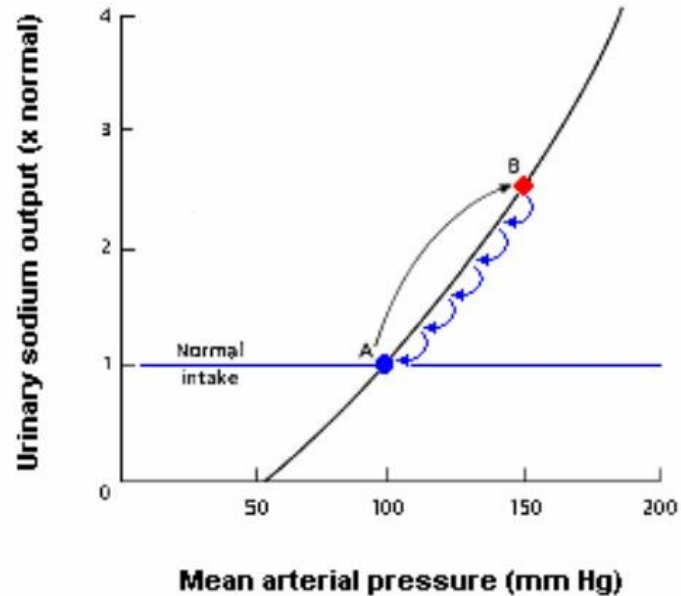
(Nombreux emprunts à B Jover)

Natriurèse de pression

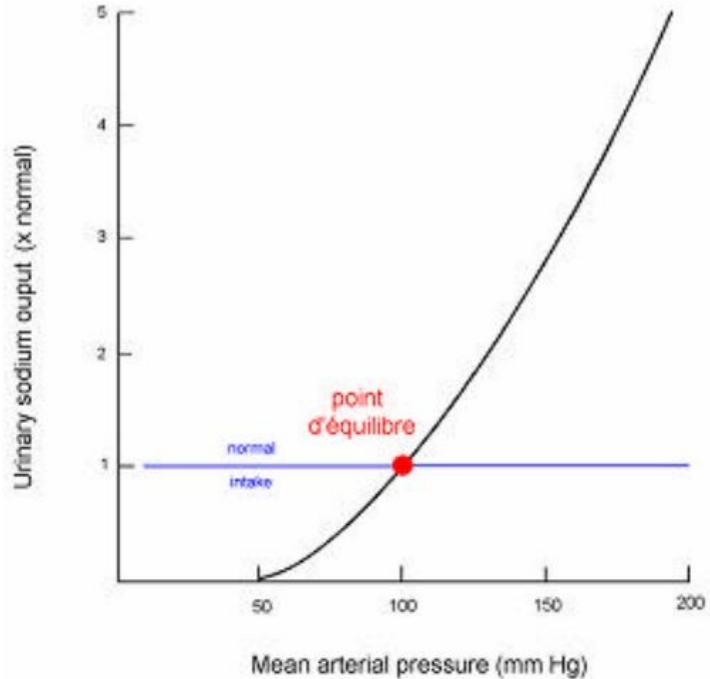


- ▶ Expérience chez le chien
- ▶ Transfusion de 300 ml de sang en 5 minutes
- ▶ Effets dans l'heure :
 - ▶ Débit cardiaque x 2
 - ▶ Pression artérielle + 135 mmHg
 - ▶ **Débit urinaire x 12**

Natriurèse de pression : fonctionnement



Natriurèse de pression : fonctionnement



- ▶ ↗ PA → ↗ excrétion sodée
- ▶ Inversement : ↘ PA → ↘ excrétion sodée
- ▶ A l'équilibre :
 - ▶ Entrées Na = sorties Na
 - ▶ **Notion de point d'équilibre**

Natriurèse de pression

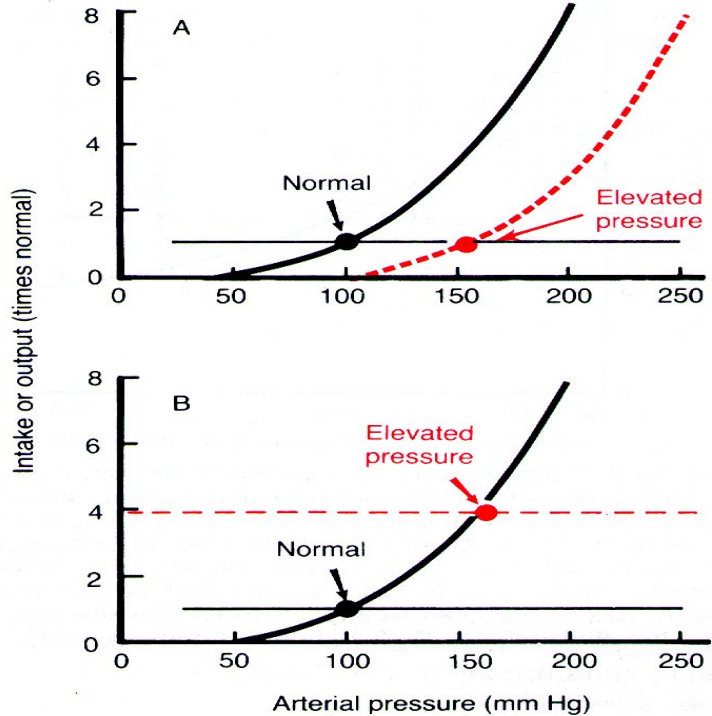
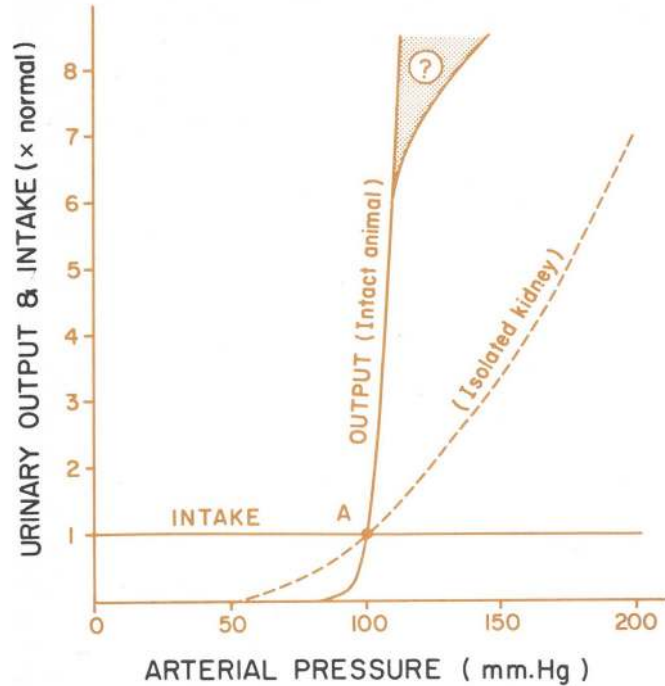


Figure 19-4. Two ways in which the arterial pressure can be increased: *A*, by shifting the renal output curve in the right-hand direction toward a higher pressure level and *B*, by increasing the intake level of salt and water.

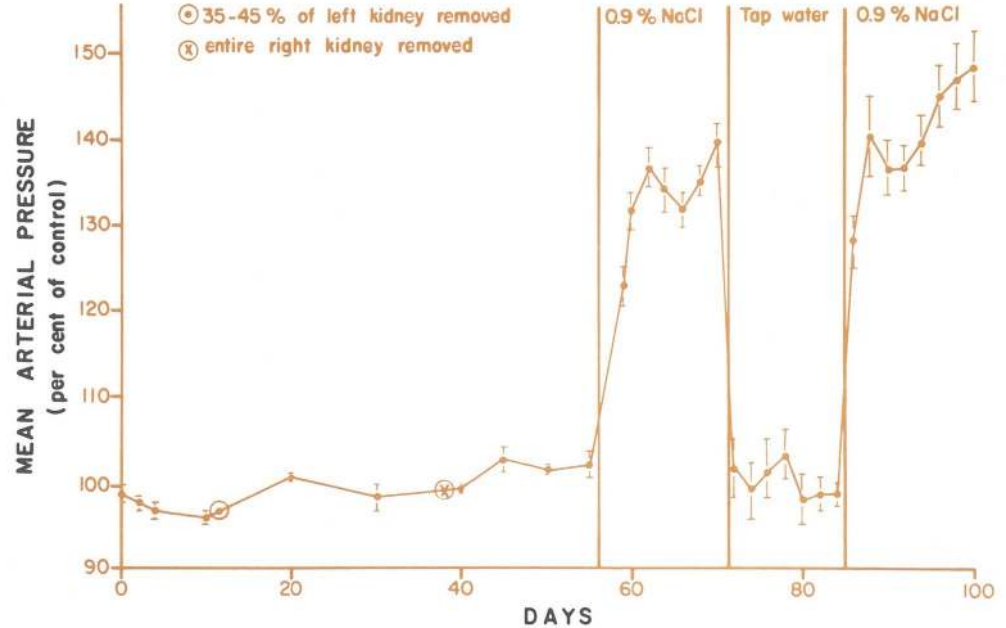
- ▶ Pour augmenter la pression de façon pérenne :
 - Déplacer la courbe vers la droite
 - Augmenter l'apport sodé de façon prolongée

Natriurèse de pression

Rein isolé perfusé (chien, ---)

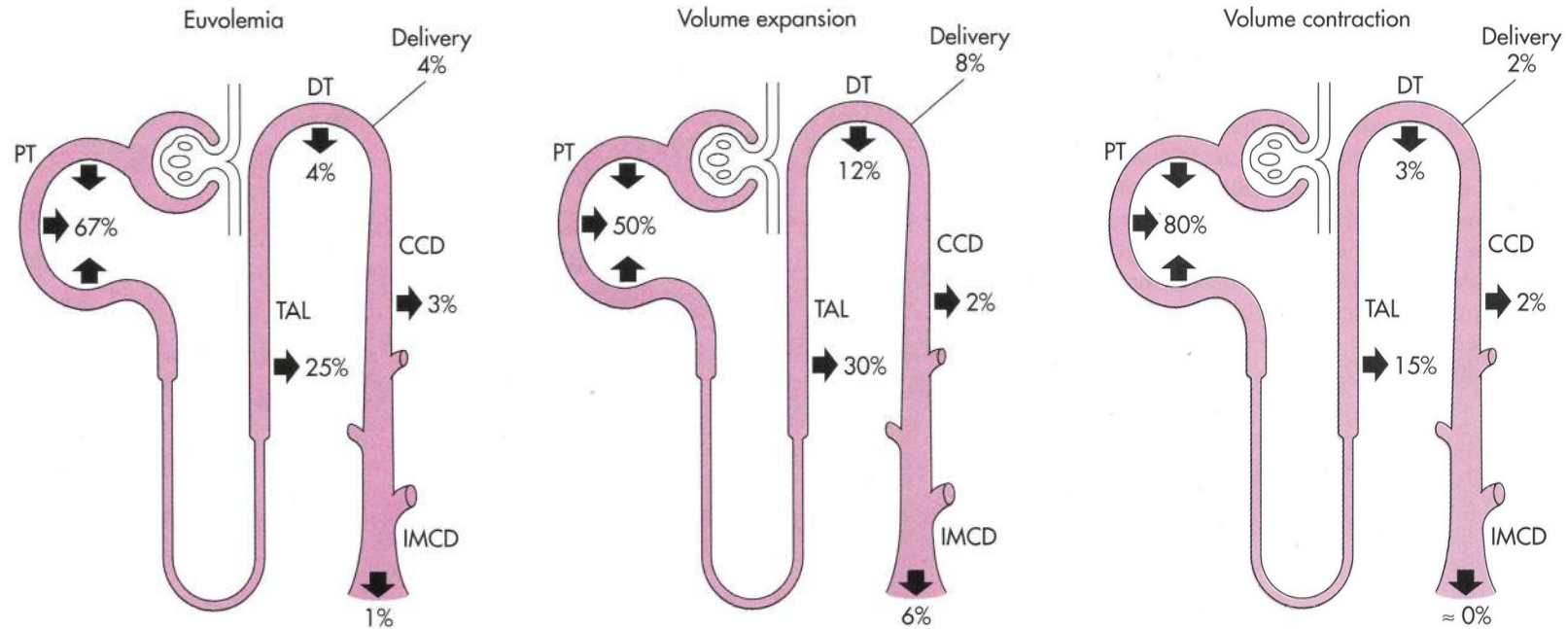


Chien néphrectomisé

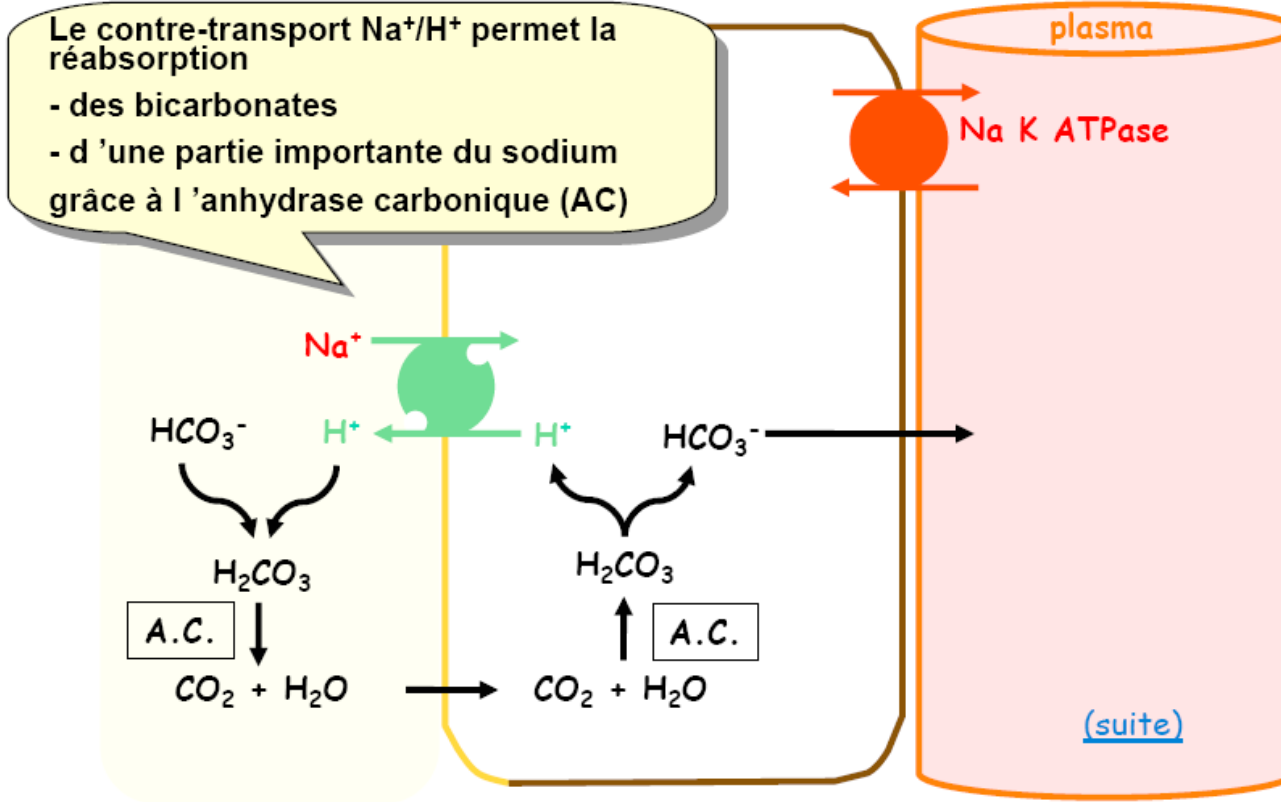


- ▶ Mécanisme en partie intrinsèque au rein

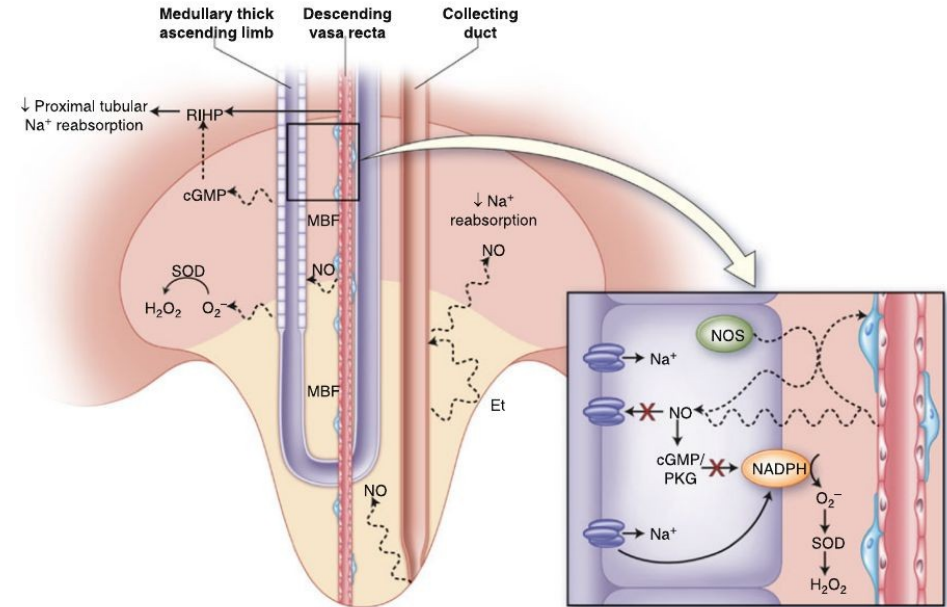
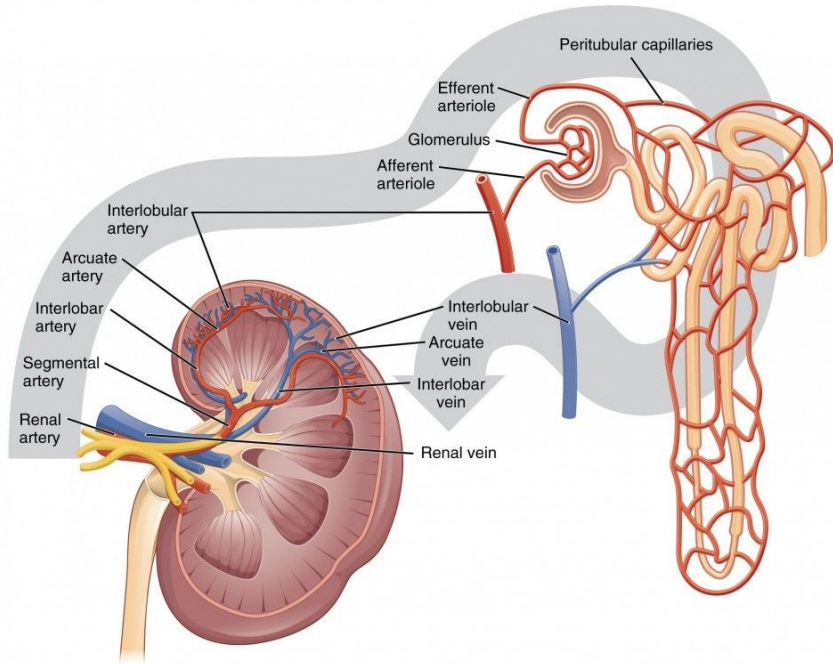
Natriurèse de pression : modulation de la réabsorption de Na



Tubule proximal : site principal ?

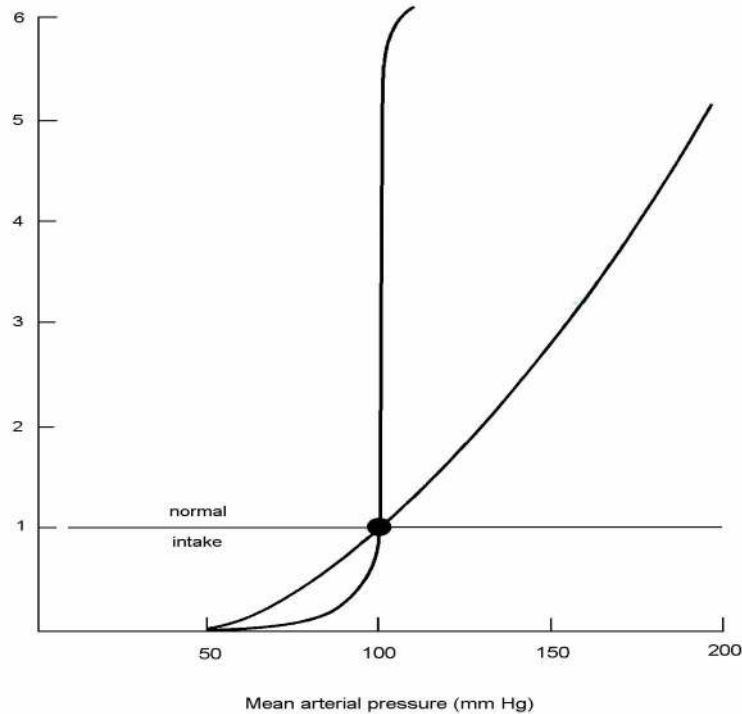


Natriurèse de pression : rôle du NO $\leftarrow \nearrow$ Pression glomérulaire



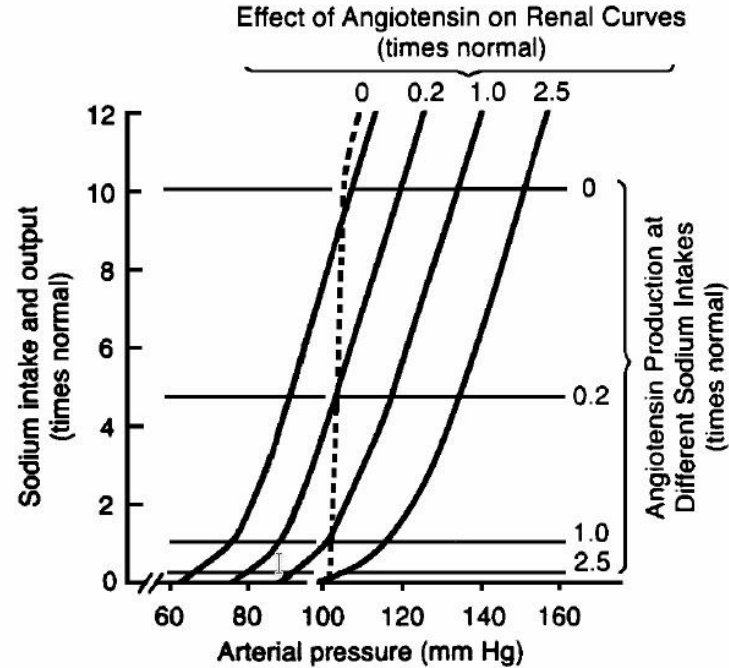
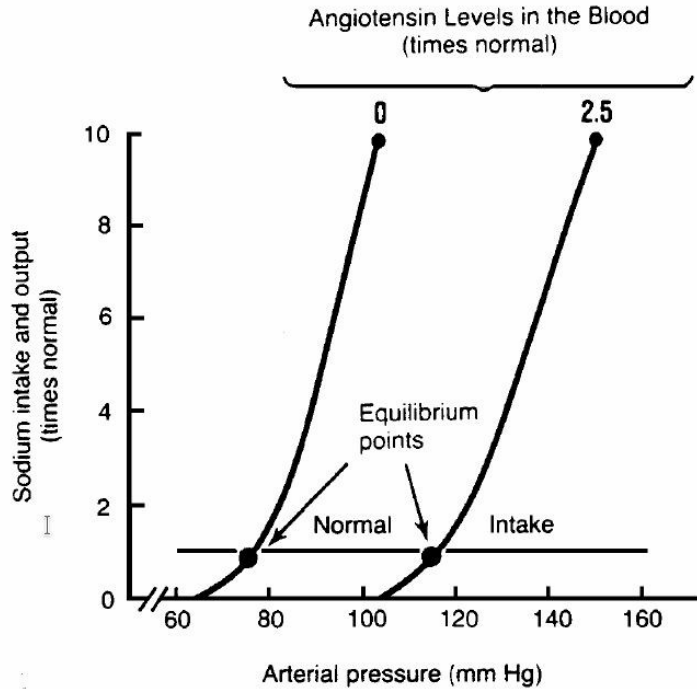
► \nearrow Pr Glom \rightarrow \nearrow shear stress vasa recta \rightarrow \nearrow NO \pm PG \rightarrow \searrow réabsorption Na

Natriurèse de pression : modulation neuro-humorale



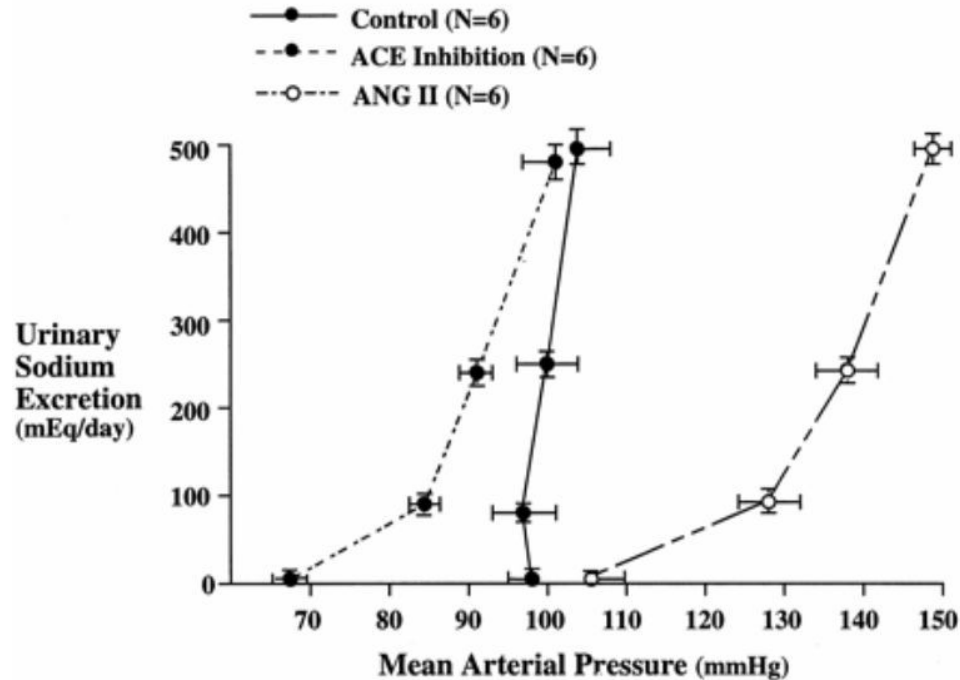
- ▶ phénomène présent sur rein isolé et perfusé (RIP)
 - exclut mécanisme nerveux ou humoral
 - suggère mécanisme rénal intrinsèque
 - ▶ comparaison des courbes obtenues sur RIP vs *in vivo*
 - pente (efficacité) beaucoup plus marquée *in vivo*
 - contrôle par des mécanismes neuro-humoraux systémiques.
-

Natriurèse de pression : modulation



- ▶ La modulation continue de la natriurèse de pression par le SRA (angiotensine) verticalise la courbe et permet une régulation fine de la PA

Natriurèse de pression : modulation

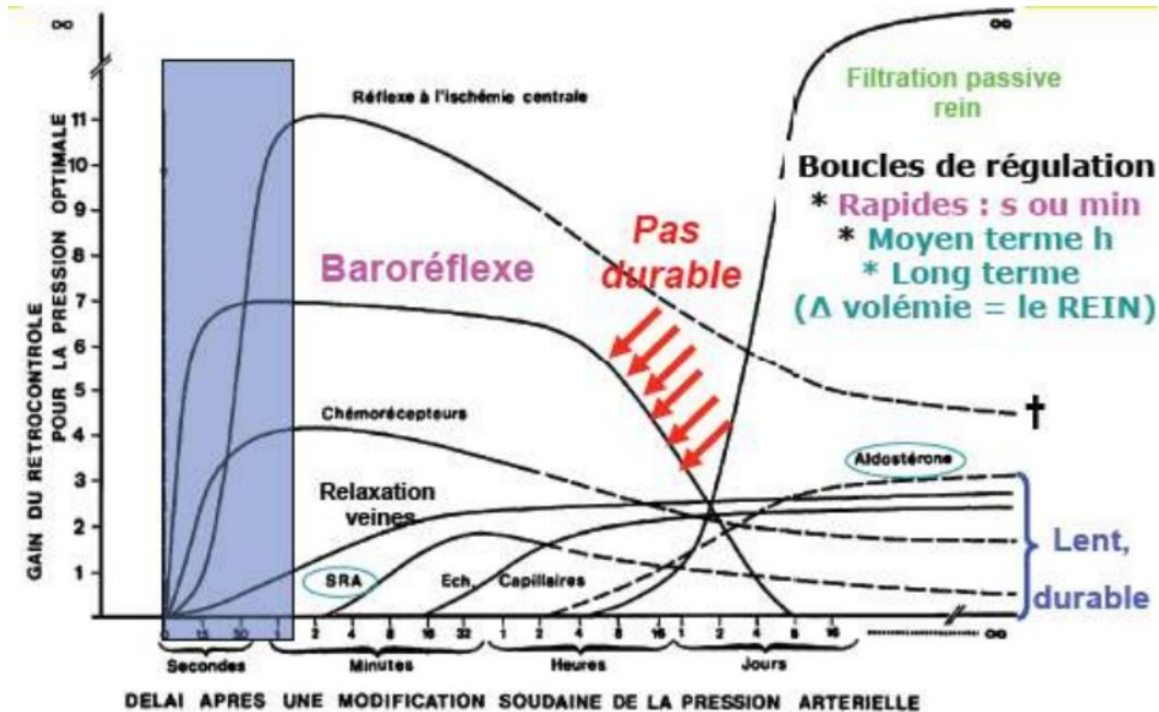


- ▶ L'inhibition du SRA déplace la courbe vers la gauche et potentialise la sensibilité à l'apport/déplétion sodé
-



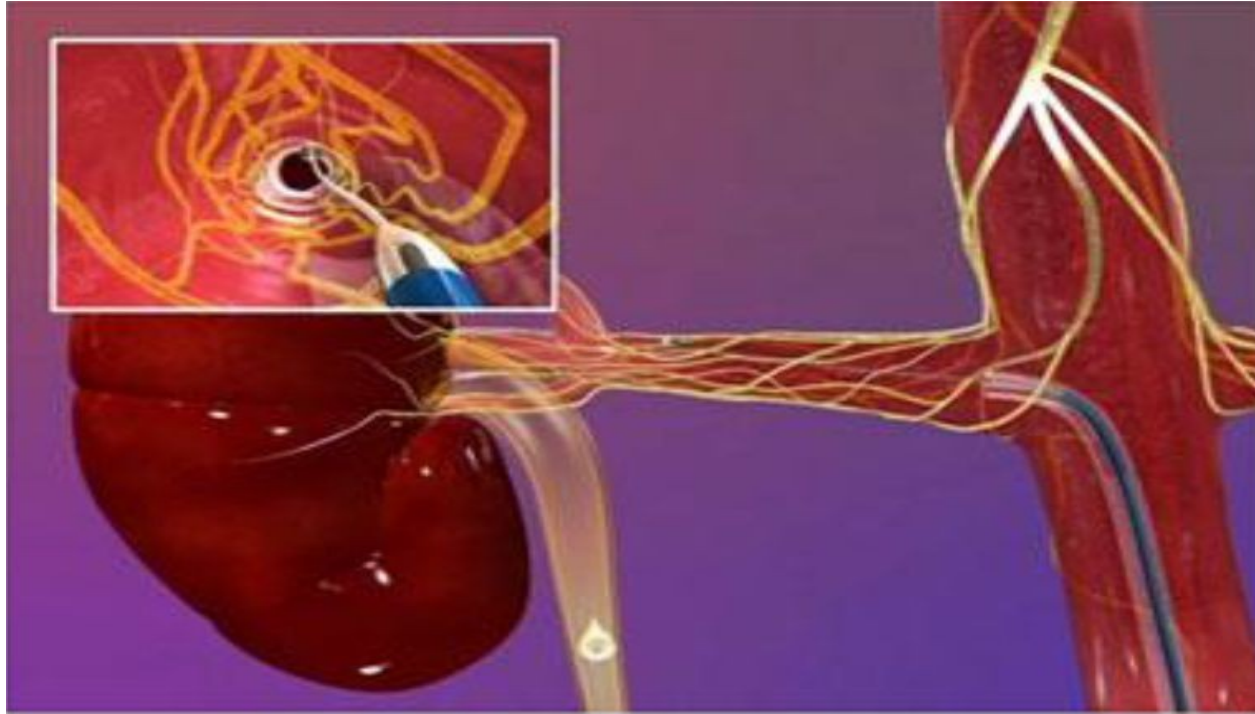
Inter-relation des différents systèmes de
régulation de la PA

Régulation PA : interaction de nombreuses boucles de régulation



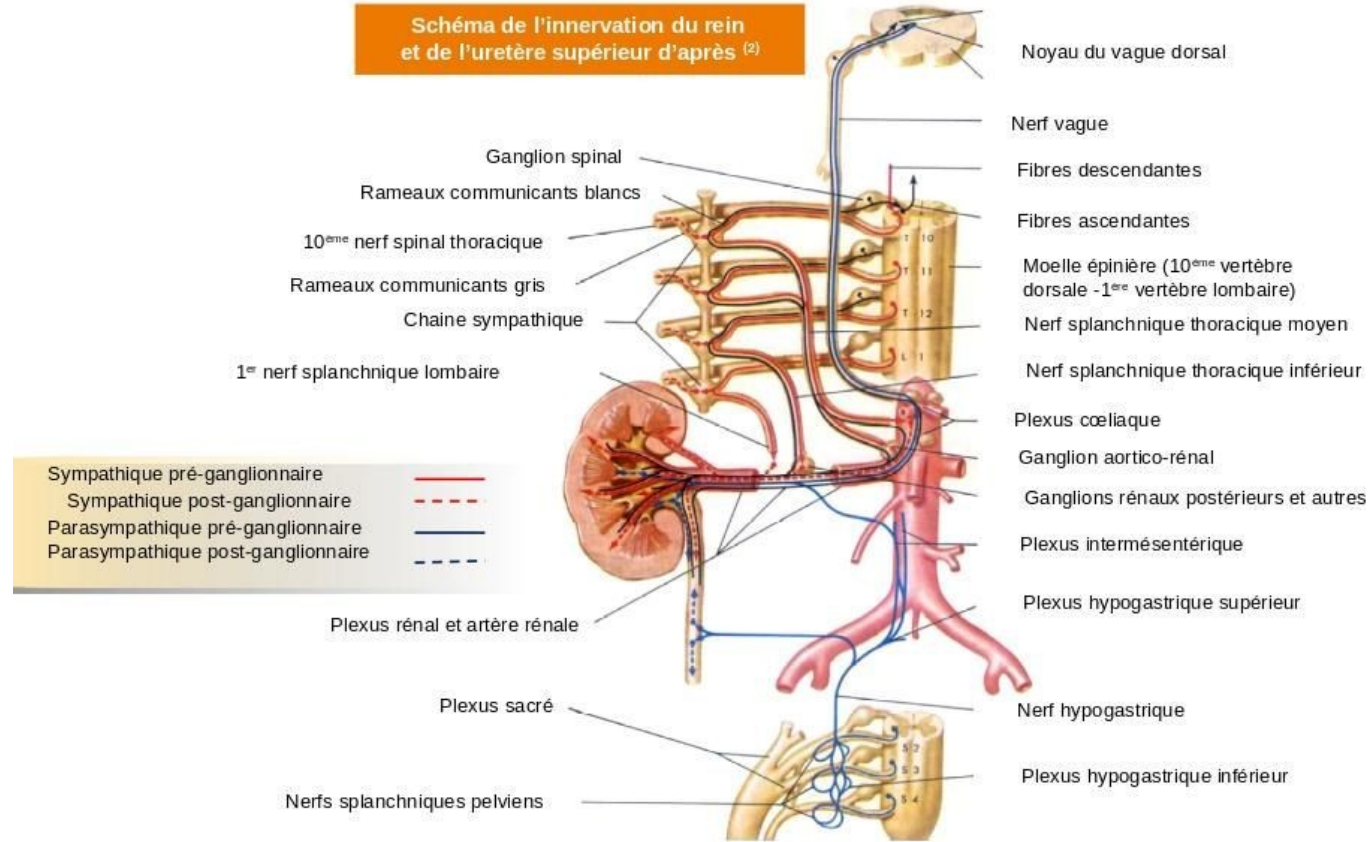
- ▶ Différentes résolutions temporelles

Exemple d'inter-relation : la dénervation rénale



Rôle du système nerveux sympathique central ⁽¹⁾

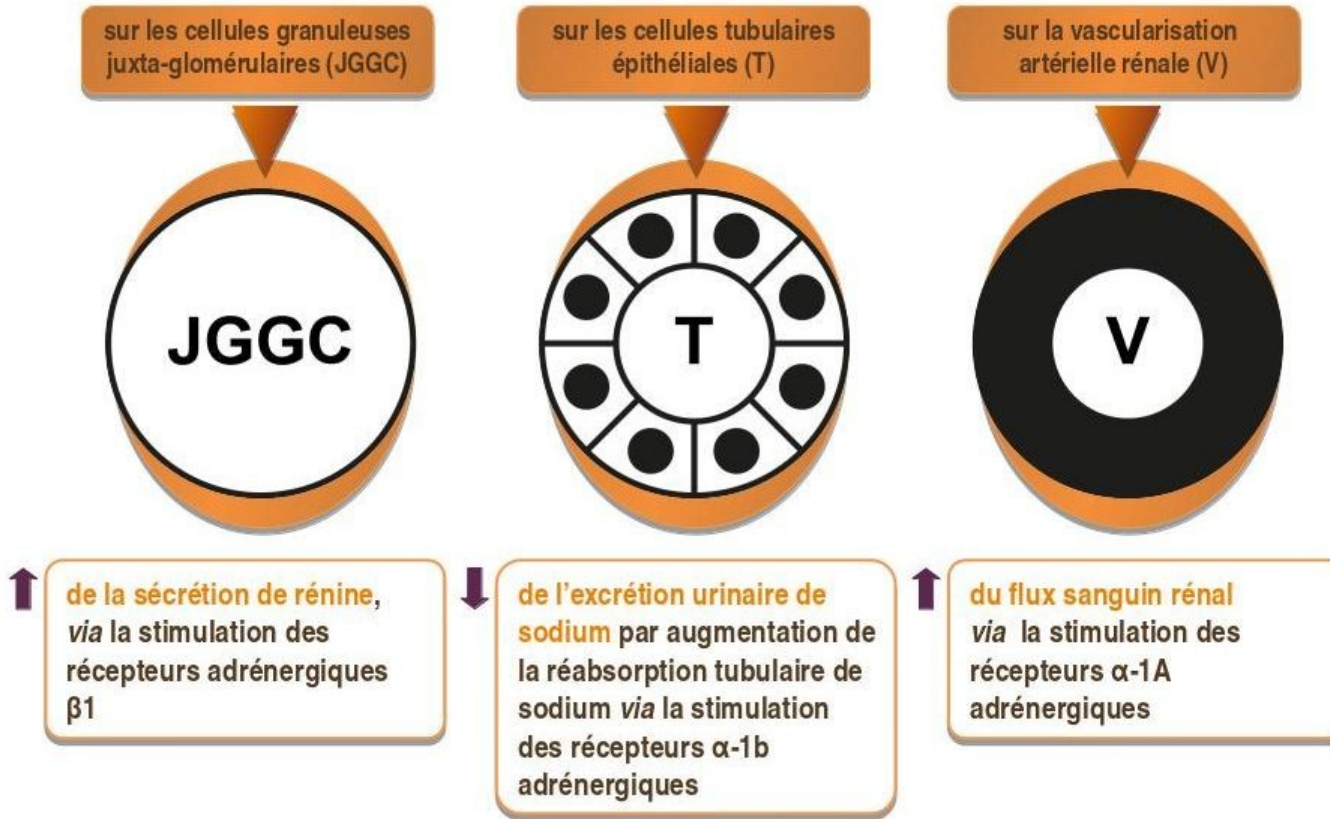
Toutes les structures rénales importantes reçoivent directement **des influx du système sympathique post-ganglionnaires**, en particulier les vaisseaux rénaux, les tubules et l'appareil juxta glomérulaire ⁽¹⁾



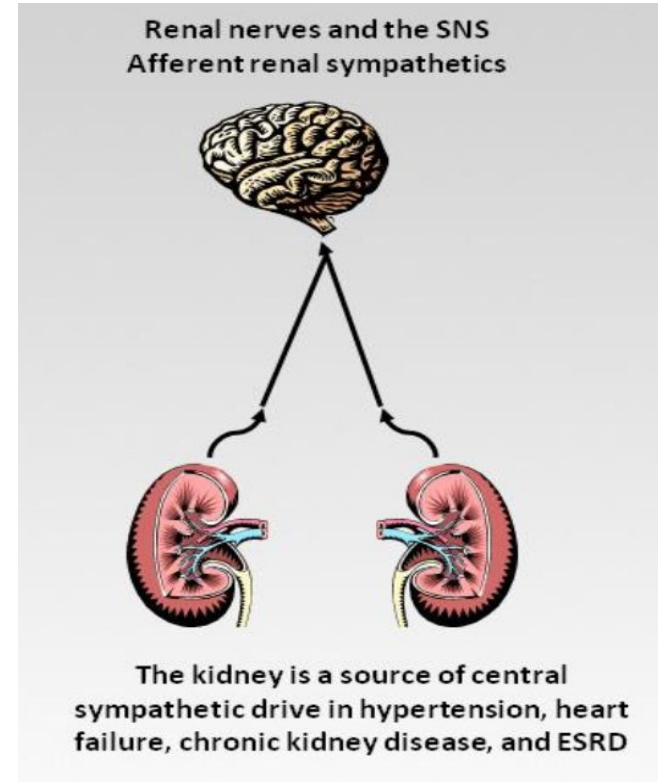
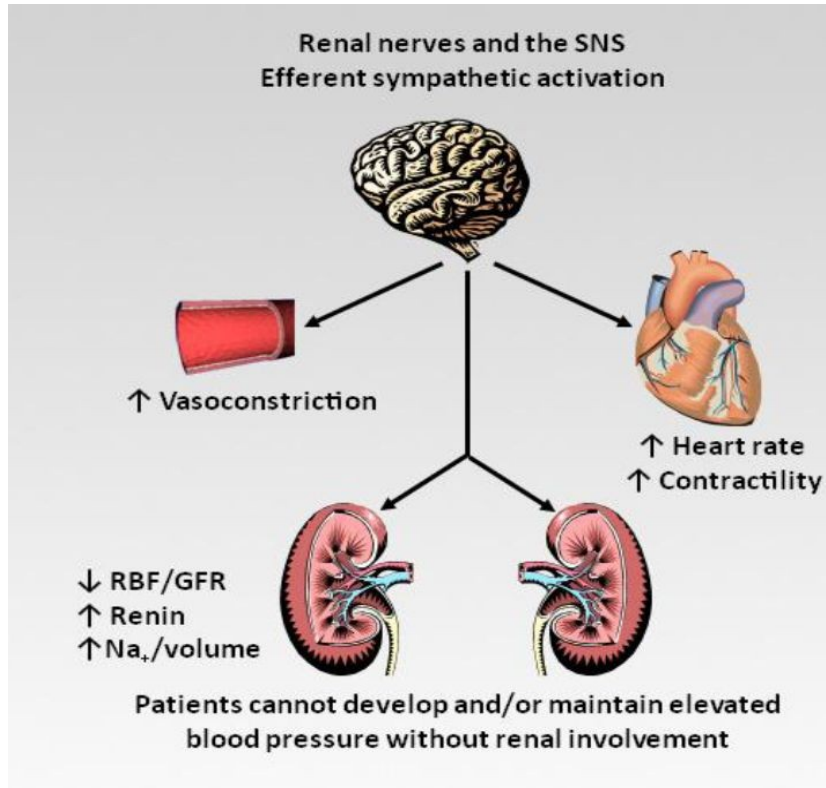
1) Schlaich MP. et al. Renal denervation and hypertension; *Am J Hypertension* 2011;24:635-42

2) Netter FH. In. The Ciba Collection of medical illustrations. Volume 6 : kidneys, ureters and urinary bladder. SECTION I : Anatomy, Structure, and Embryology. Ed. 1987. p 28

Effet de l'augmentation de l'activité sympathique rénale



Implications sympathiques rénales potentielles



Dénervation rénale : historique

THE EFFECTS OF PROGRESSIVE SYMPATHECTOMY ON BLOOD PRESSURE

BRADFORD CANNON

From the Laboratories of Physiology in the Harvard Medical School

Received for publication March 24, 1931

THE EFFECT OF RENAL DENERVATION ON THE LEVEL OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND RENAL FUNCTION IN ESSENTIAL HYPERTENSION

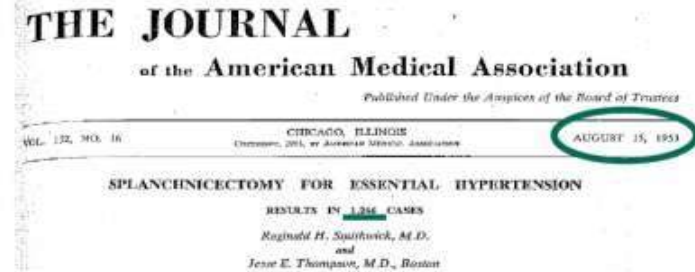
By IRVINE H. PAGE AND GEORGE J. HEUER

*(From the Hospital of the Rockefeller Institute for Medical Research, New York, and
the Department of Surgery, New York Hospital, New York)*

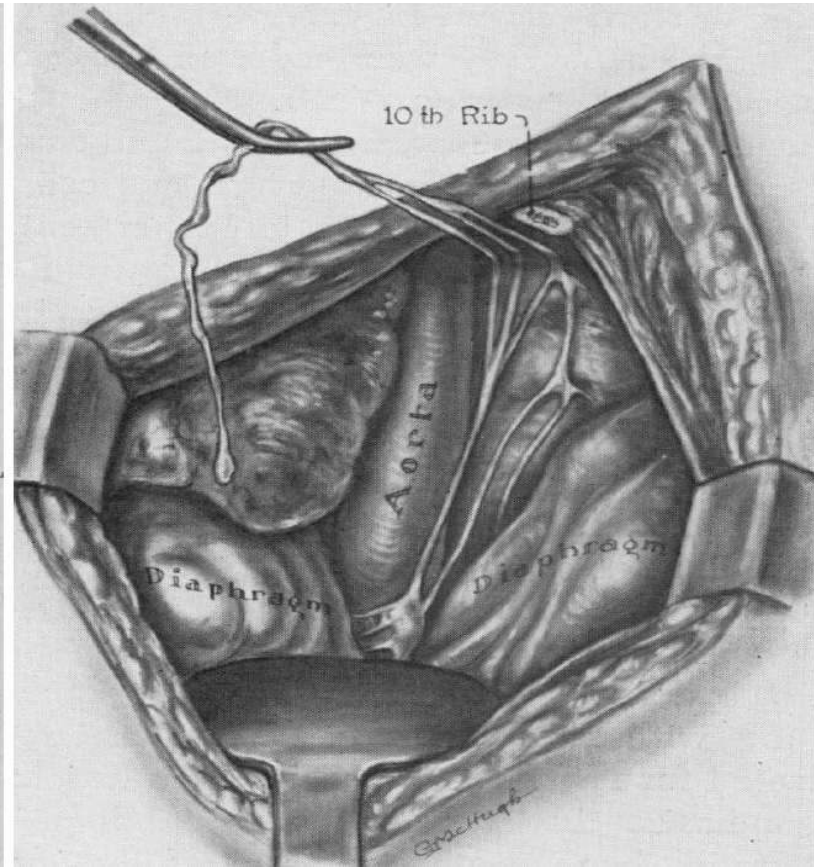
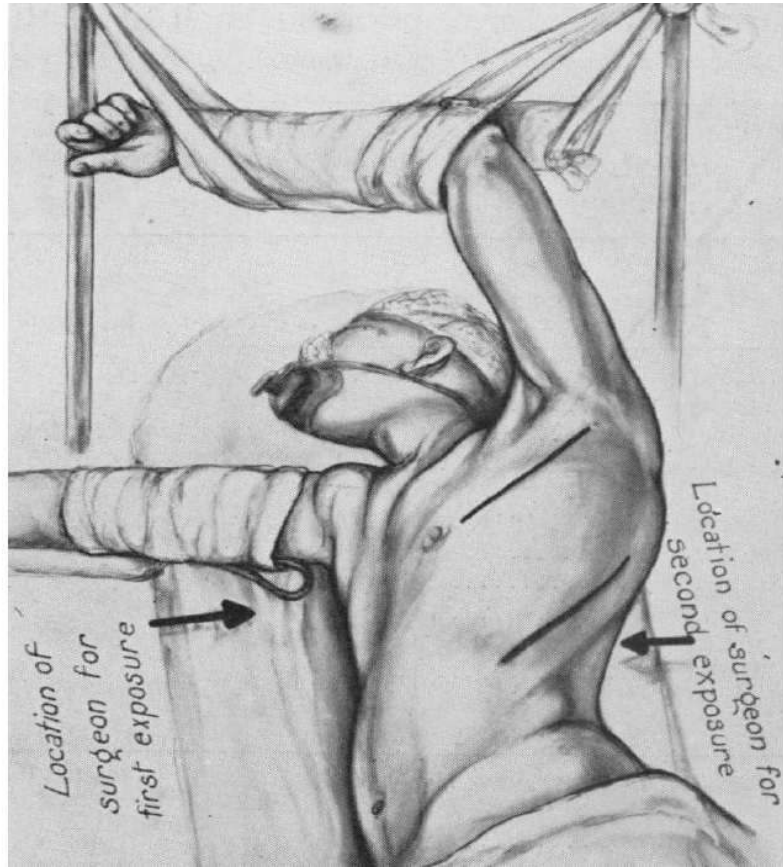
(Received for publication September 12, 1934)



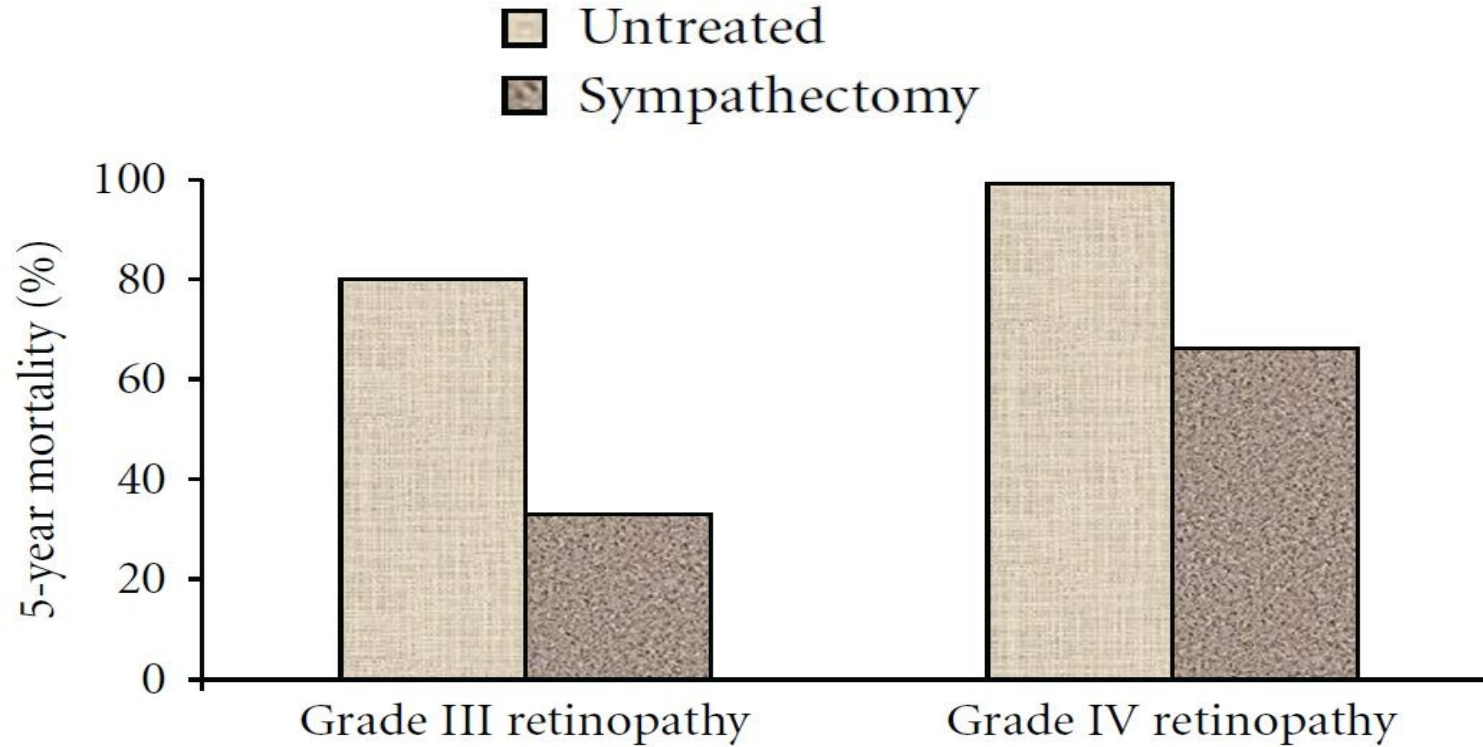
Dr. Reginald H. Smithwick



Dénervation rénale : historique

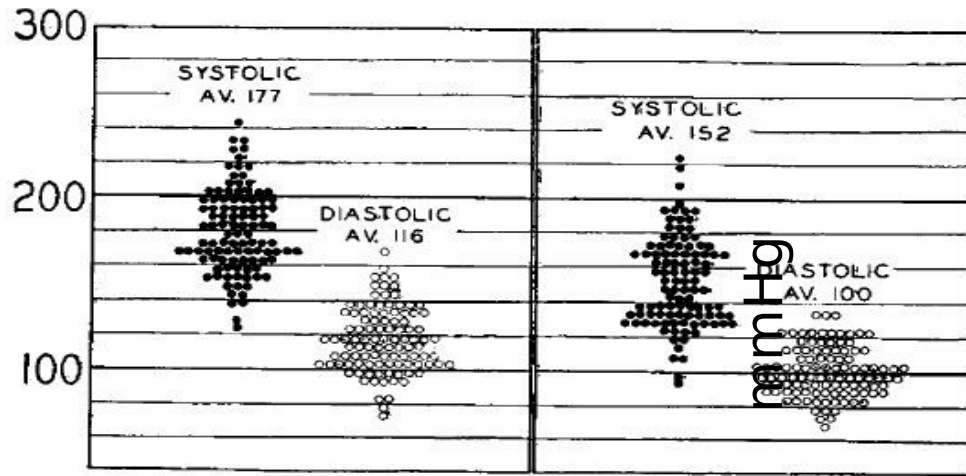


La sympathectomie a permis de réduire la mortalité de l'hypertension maligne

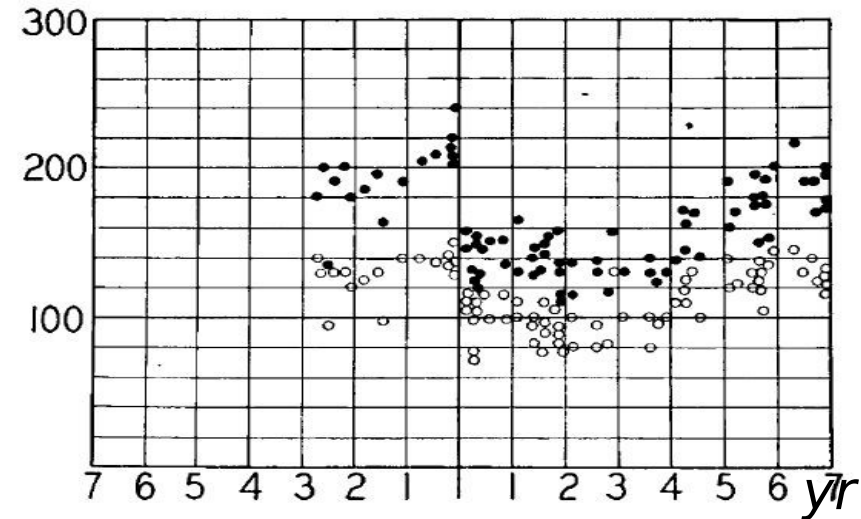


Largement utilisée chez l'hypertendu, la sympathectomie

a eu un effet consistant ...



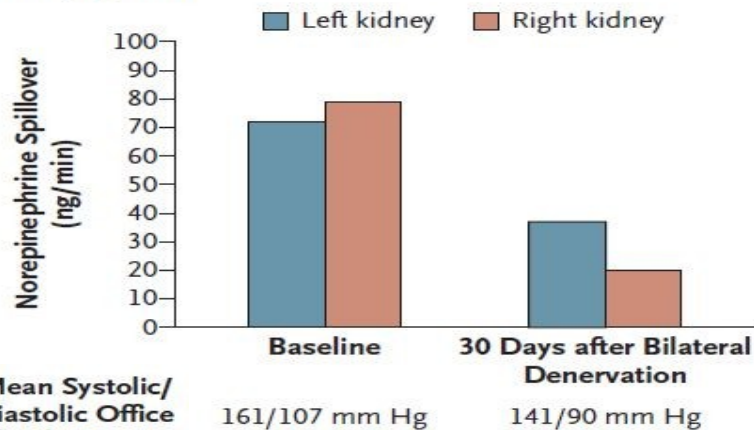
... mais pas toujours durable



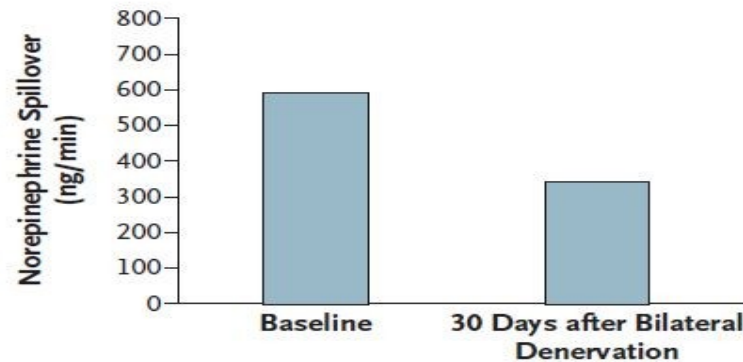
Symlicity Catheter System



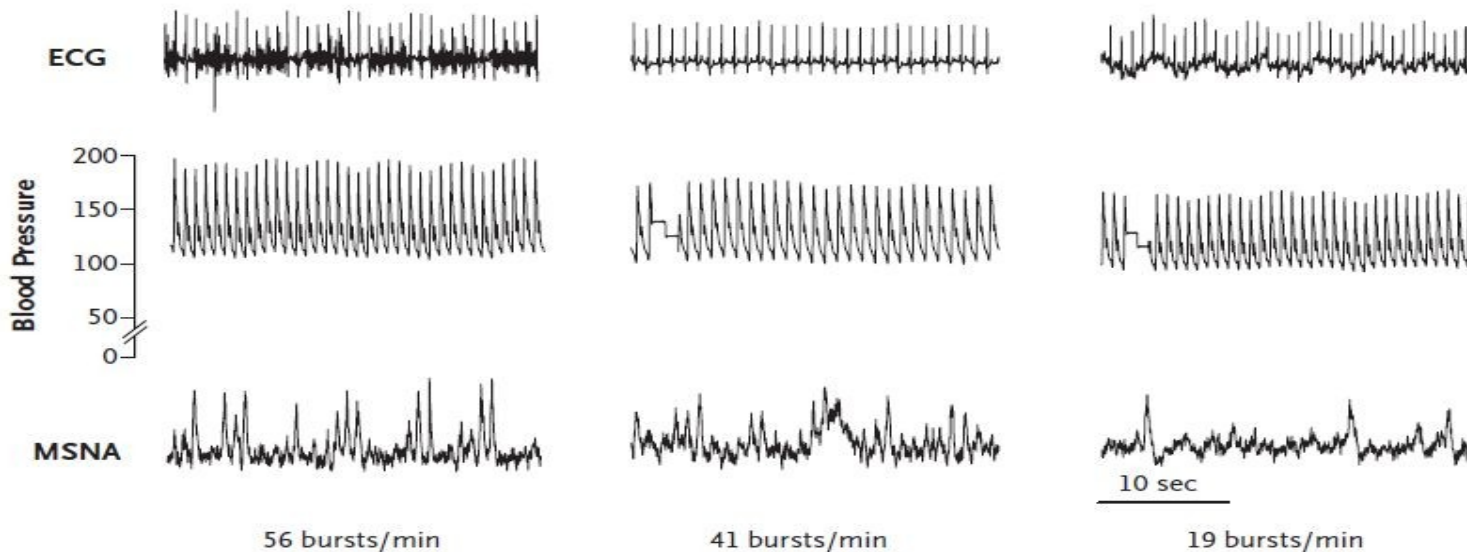
Kidney Spillover



Whole-Body Spillover



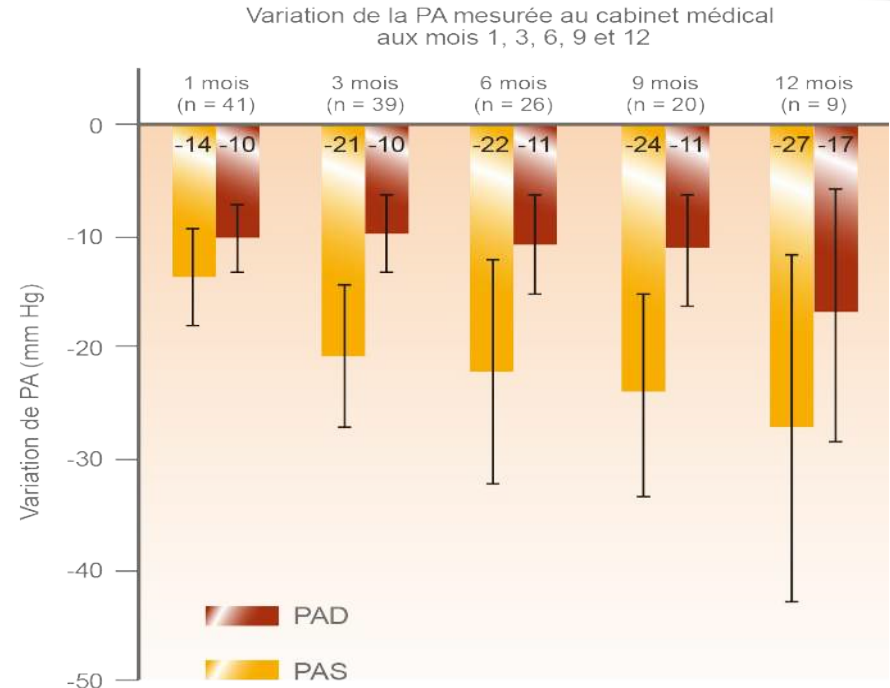
Muscle Sympathetic-Nerve Activity



SIMPLICITY 1 : principaux résultats

- **2 patients** ayant subi la procédure sur les 45 ont rapporté des complications :
 - ✓ Dissection de l'artère rénale
 - ✓ Pseudoanévrisme au niveau du point de ponction fémorale
- **Une réduction significative de la PAS et de la PAD** a été observée 3 mois après la procédure et a persisté jusqu'à 12 mois
- **Objectif de l'étude** : évaluer la sécurité et l'efficacité de la baisse de PA après dénervation rénale avec un traitement percutané chez des patients résistants aux traitements antihypertenseurs standards.
- **Critères d'évaluation principaux** : sécurité et efficacité de la baisse de PA.
- **Critères d'évaluation secondaires** : effets de la procédure sur le noradrénaline spillover et sur la fonction rénale. 50 patients inclus et 5 patients exclus pour raisons anatomiques. Une fois les patients éligibles, introduction du cathéter dans chacune des artères rénales par accès fémoral puis 6 ablations par radiofréquence (2 min/ablation, ≤ 8 watts) séparées de manière longitudinale et rotationnelle au sein de chaque artère rénale (n = 45).

Résultats sur le critère principal (10)



Bonus :

La composante pulsatile de la PA

(Nombreux emprunts à PF)

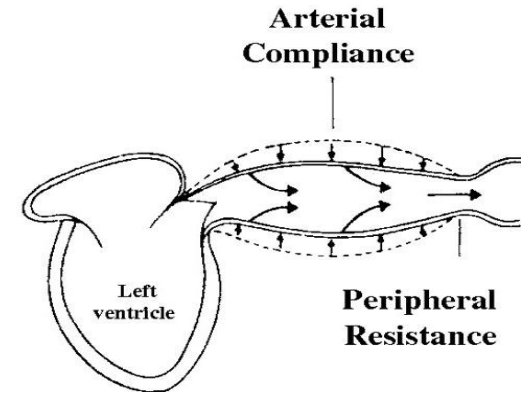
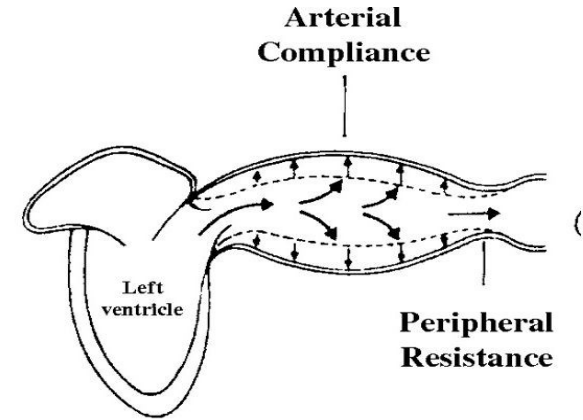
Pression artérielle

- ▶ Composante stable

- ▶ $PAM = RVP \times Q$

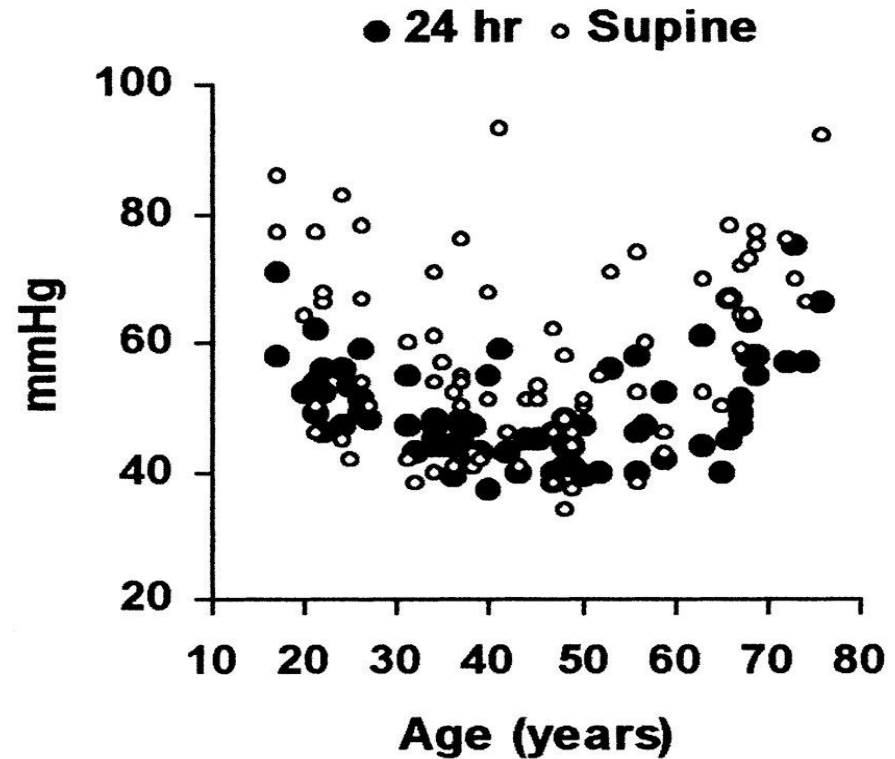
- ▶ Composante pulsatile

- ▶ Dépend de la fonction des gros troncs artériels



Déterminants de la pression pulsée

- ▶ Sujet jeune:
 - ▶ Volume d'éjection
- ▶ Sujet âgé:
 - ▶ Rigidité artérielle

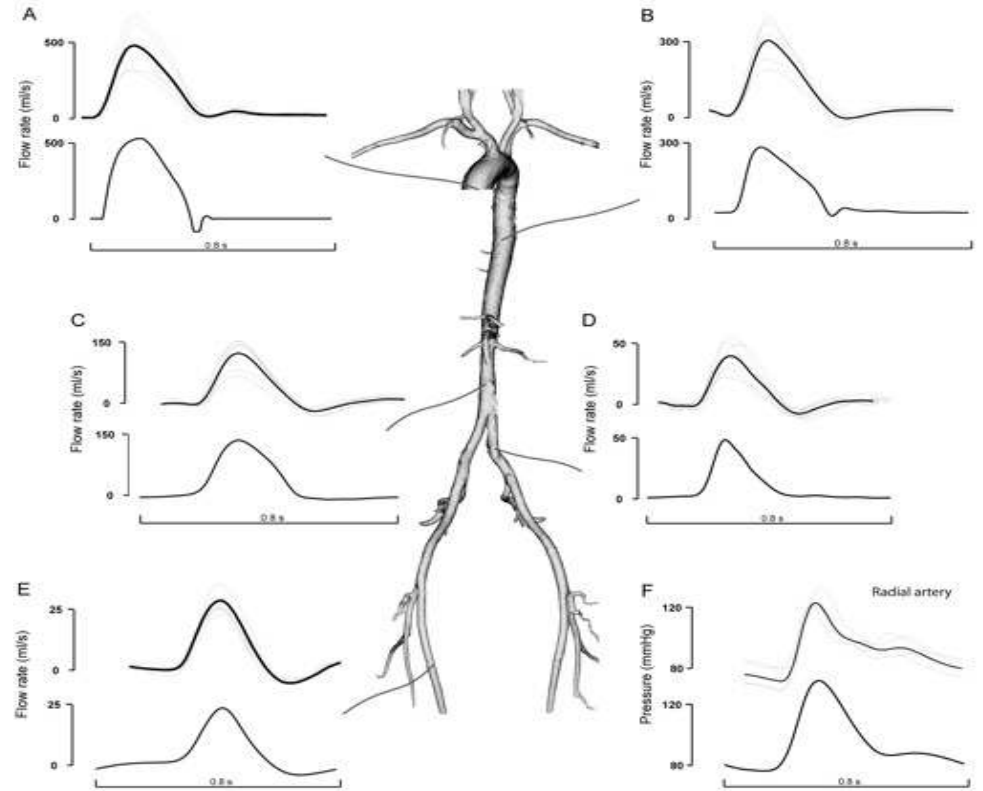


PA et risque CDV

Age	PA	CAD OR (95% CI)
< 50 ans	PAS	1.14 (1.06-1.24)
	PAD	1.34 (1.18-1.51)
	PP	1.02 (0.89-1.17)
50-59 ans	PAS	1.08 (1.02-1.15)
	PAD	1.11 (0.99-1.17)
	PP	1.11 (1.02-1.22)
> 60 ans	PAS	1.17 (1.11-1.24)
	PAD	1.12 (0.99-1.27)
	PP	1.24 (1.16-1.33)

Méthodes d'évaluation non invasive des grosses artères

- ▶ Fonctionnelles, générales:
 - ▶ Système de propagation d'onde de pression et de débit
 - ▶ 2 composantes:
 - ▶ Rigidité artérielle : Vitesse de l'onde de pouls
 - ▶ Réflexion d'onde: Analyse de l'onde de pouls



Rigidité artérielle

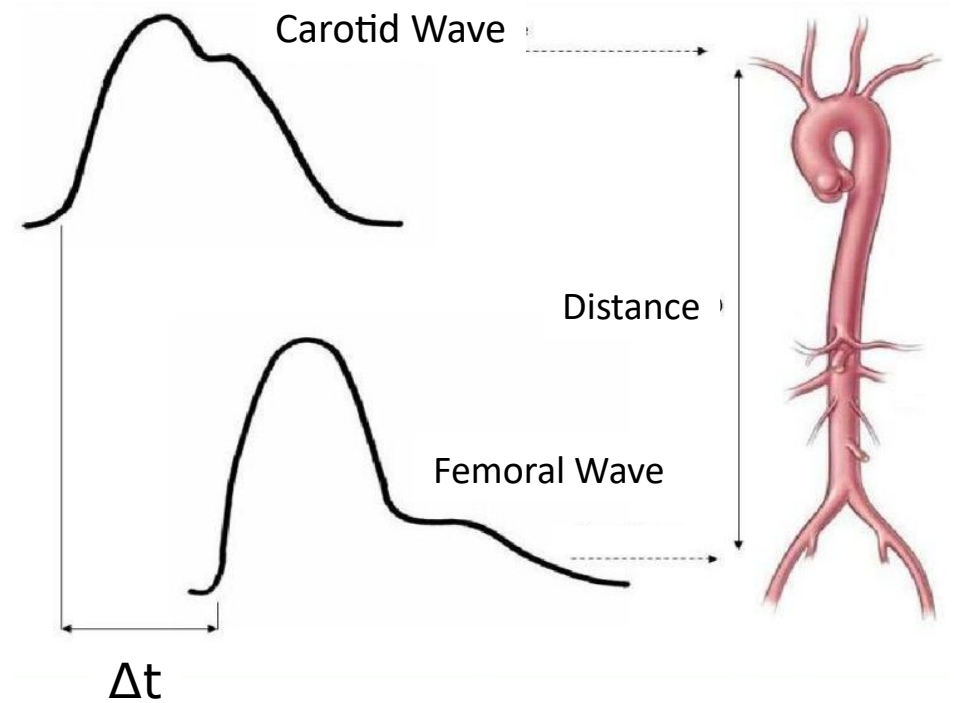
- ▶ Vitesse de propagation de l'onde de pouls:

- ▶ $VOP = \text{Distance} / \Delta t$

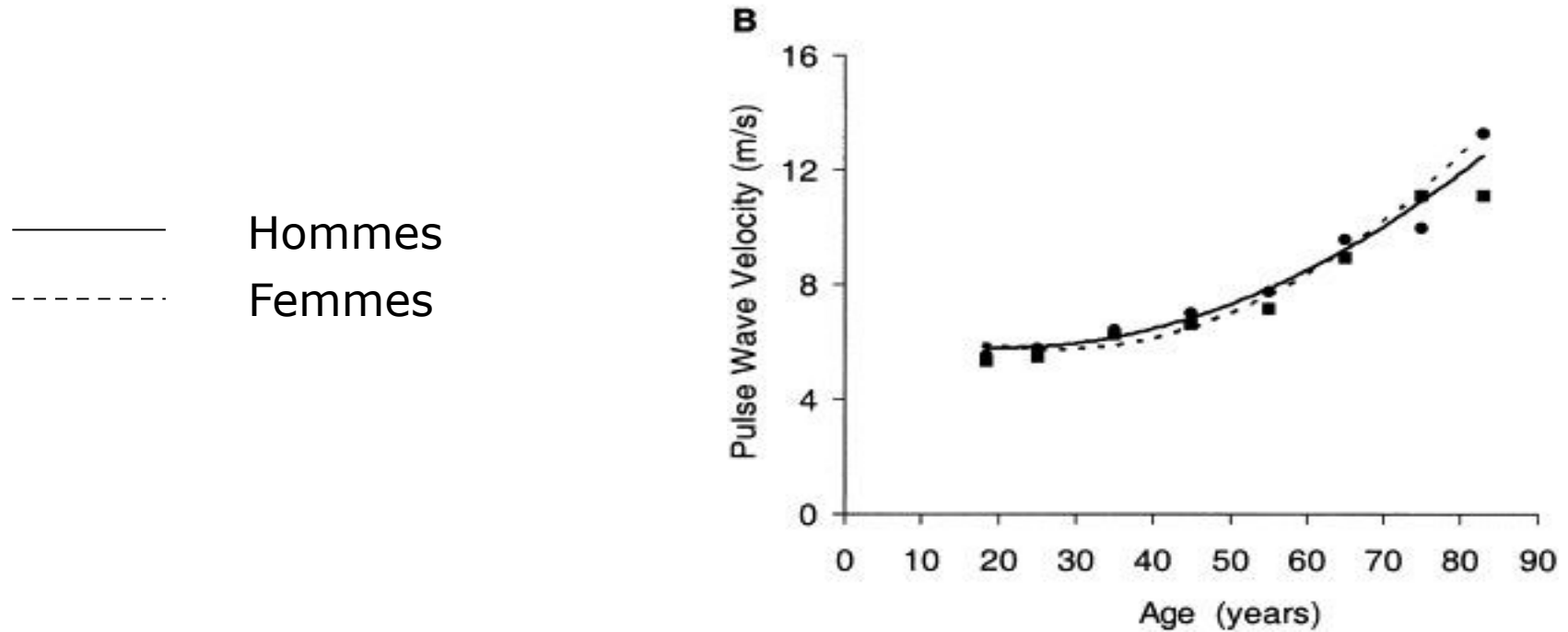
Cadre 4: Equation de Moens-Korteweg

$$c_0 = \sqrt{Eh / 2R \rho}$$

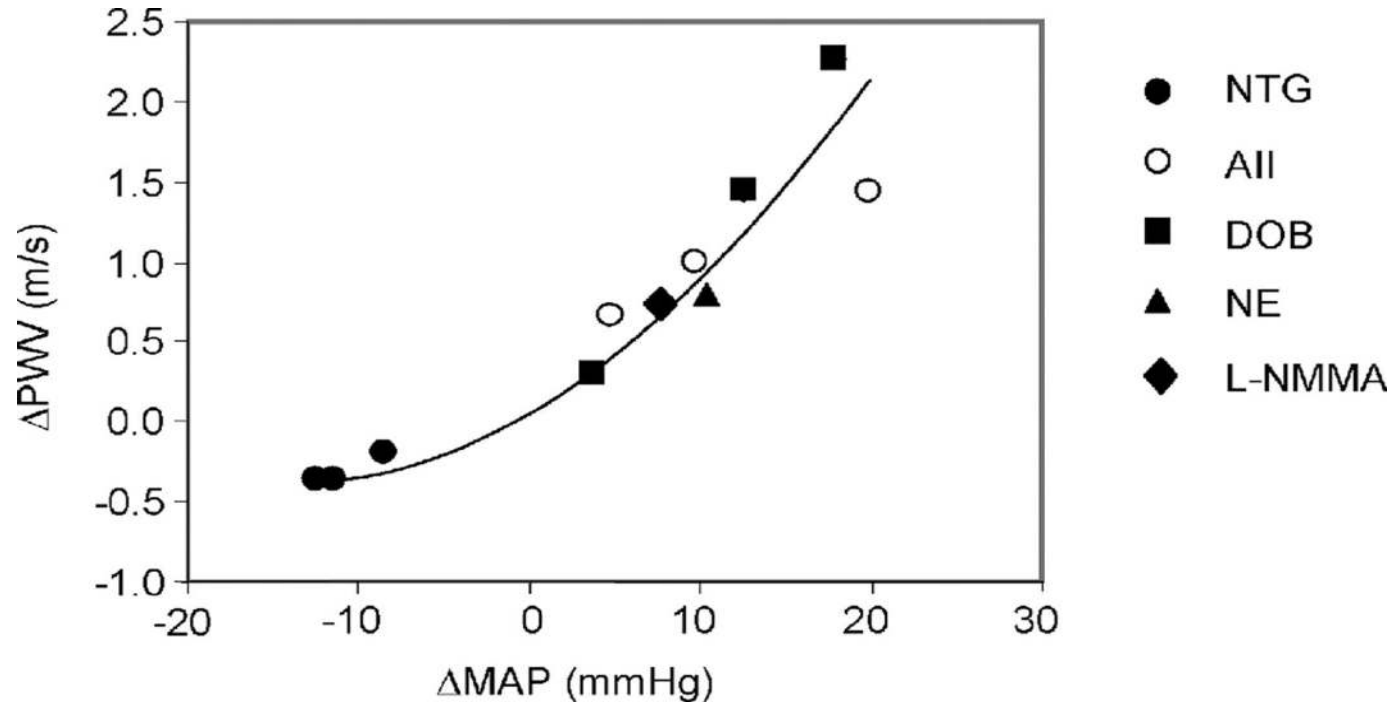
c_0 : vitesse de propagation; E: module de Young; h: épaisseur pariétale; R: résistance; ρ : densité



Vieillesse et fonction artérielle

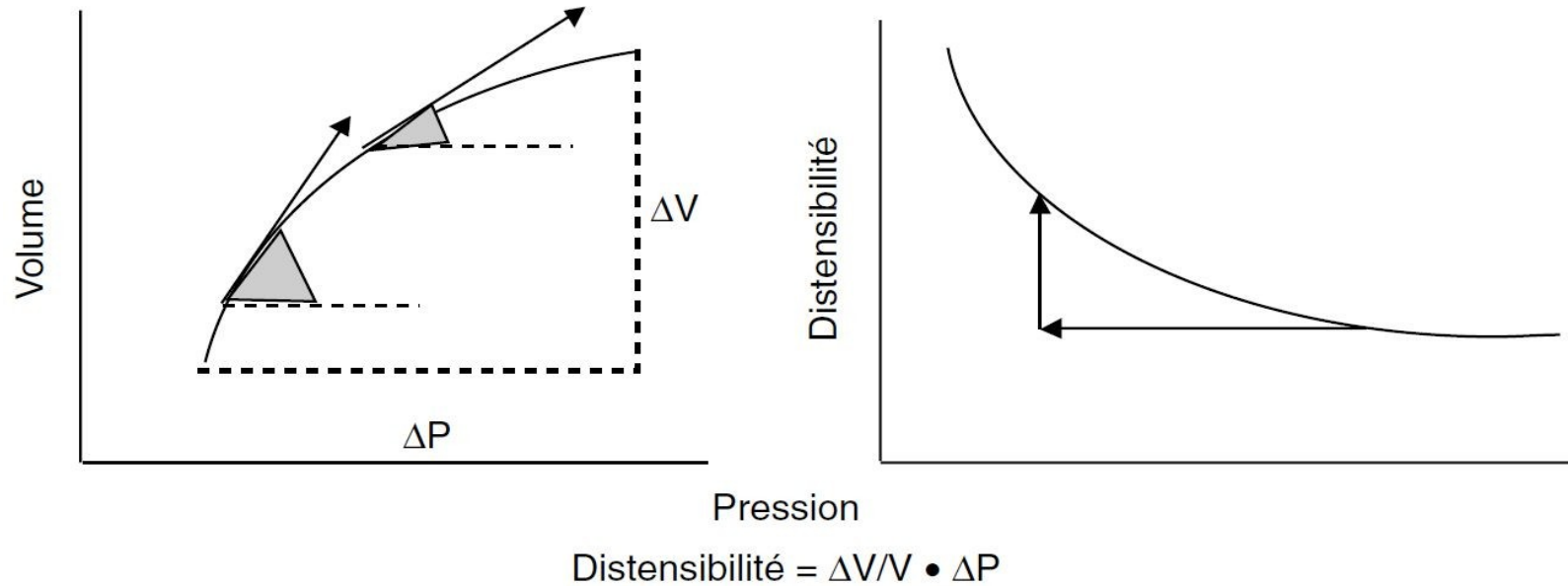


Rigidité artérielle et PA en aigu



N = 20 sujets normotendus

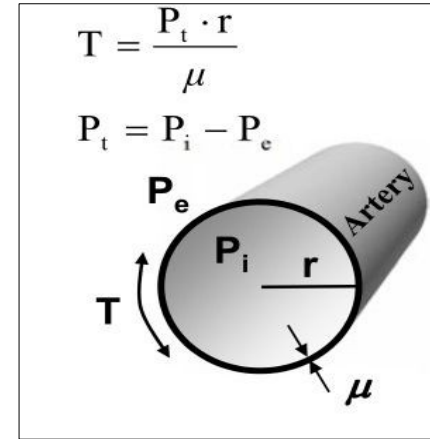
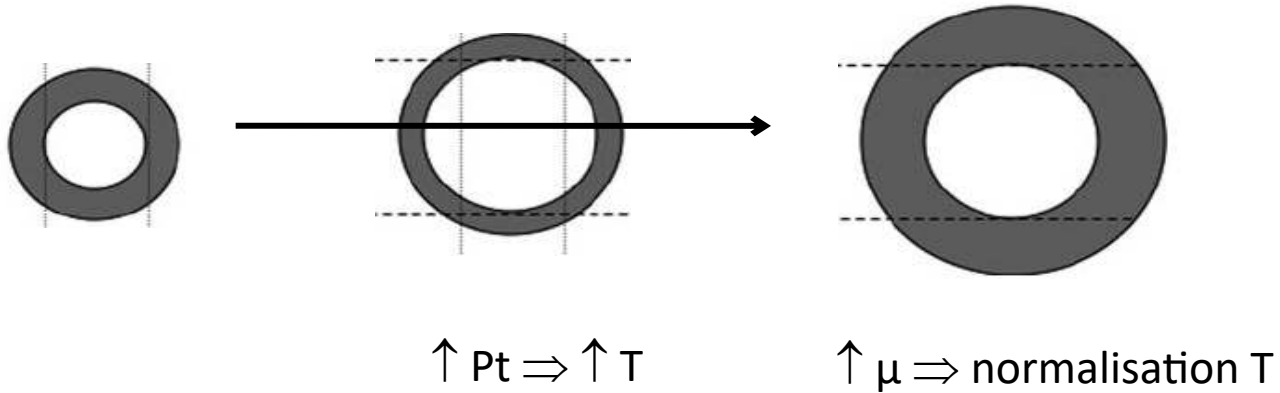
Rigidité artérielle et PA en aigu



- ▶ La rigidité est corrélée à la PA, de façon non linéaire !
-

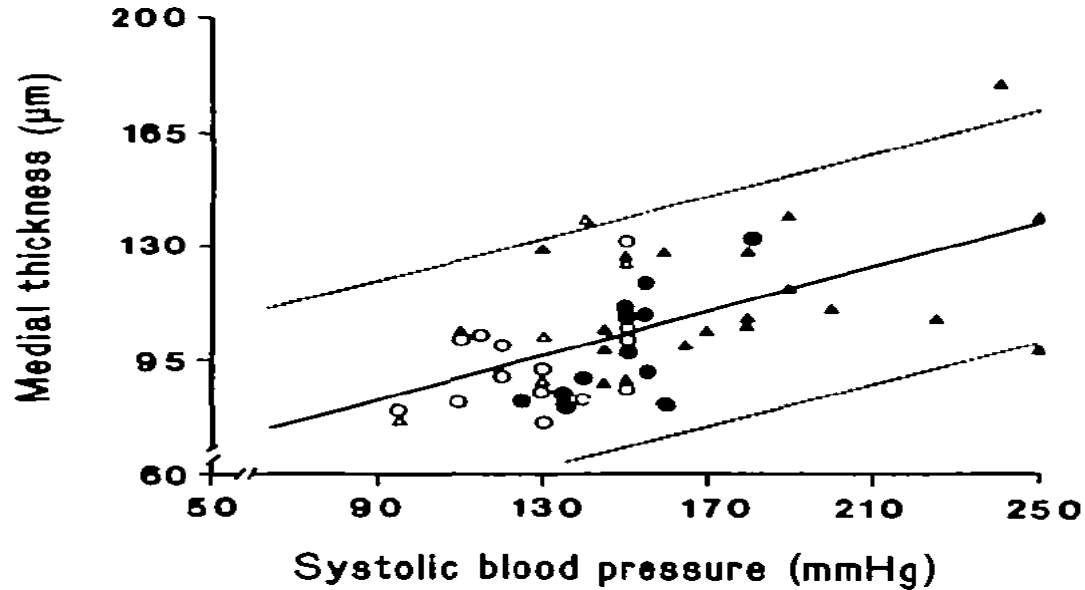
Rigidité - PA: En chronique

- ▶ Remodelage vasculaire en réponse à l'élévation de pression



- ▶ Augmentation de l'épaisseur de paroi associé à la distension

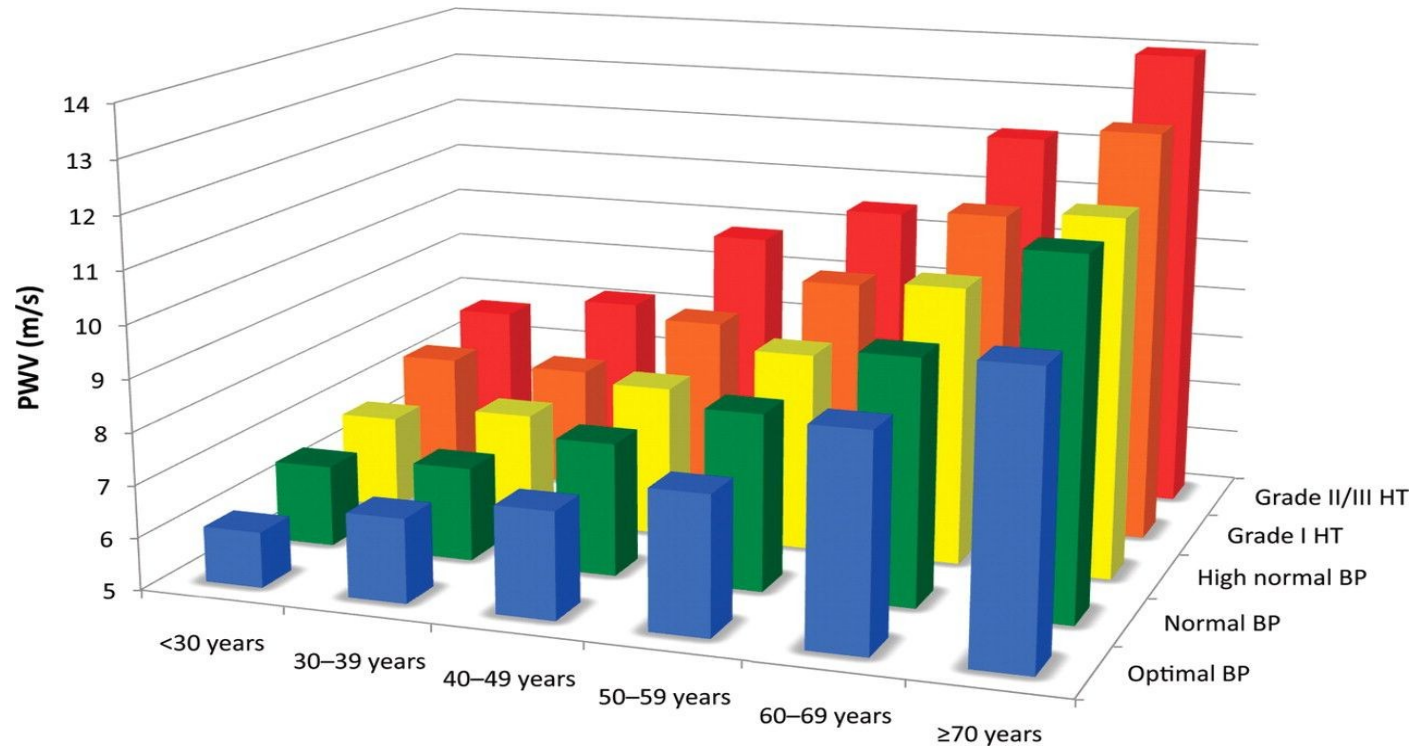
Rigidité - PA: En chronique



Rats WKY
One clip vs SHAM
ACE-i vs placebo

- ▶ L'épaisseur de la média augmente avec la pression systolique

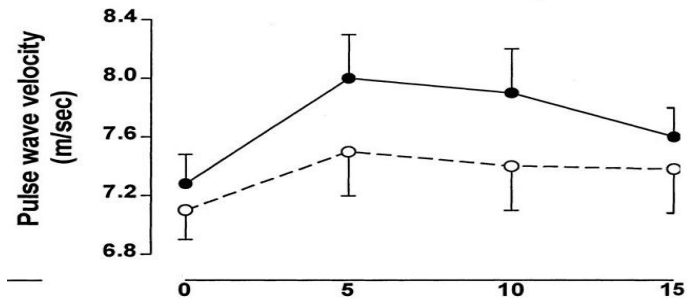
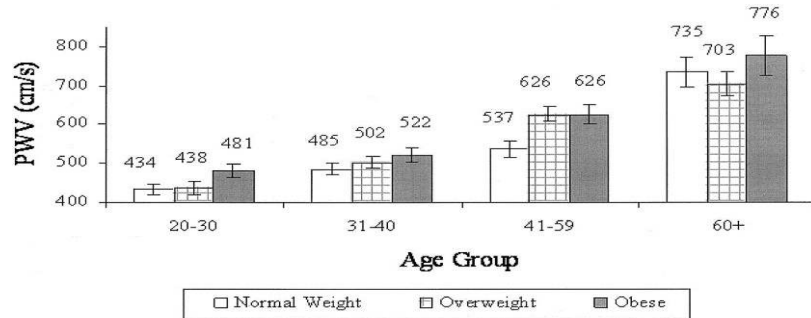
Rigidité artérielle - PA



N=16867

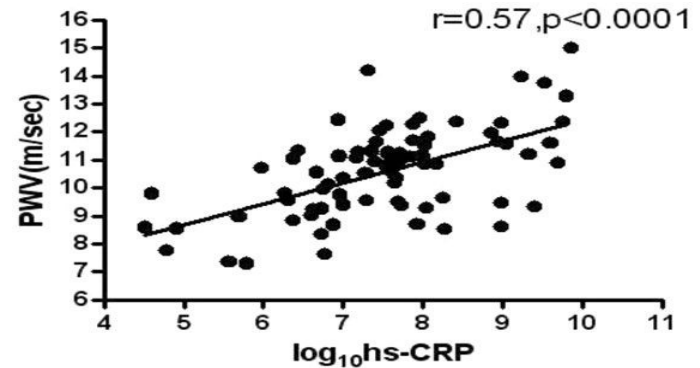
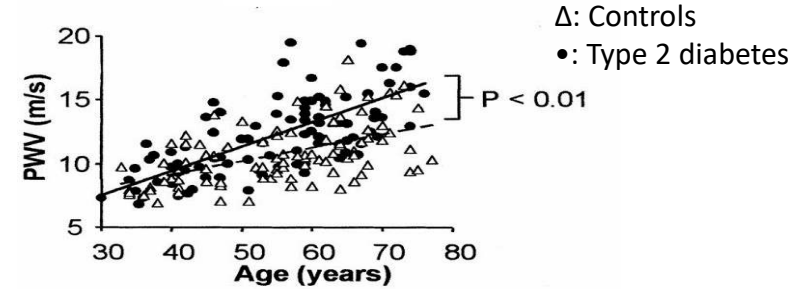
Autres déterminants de la rigidité

Obésité



Tabac

Diabète



Inflammation

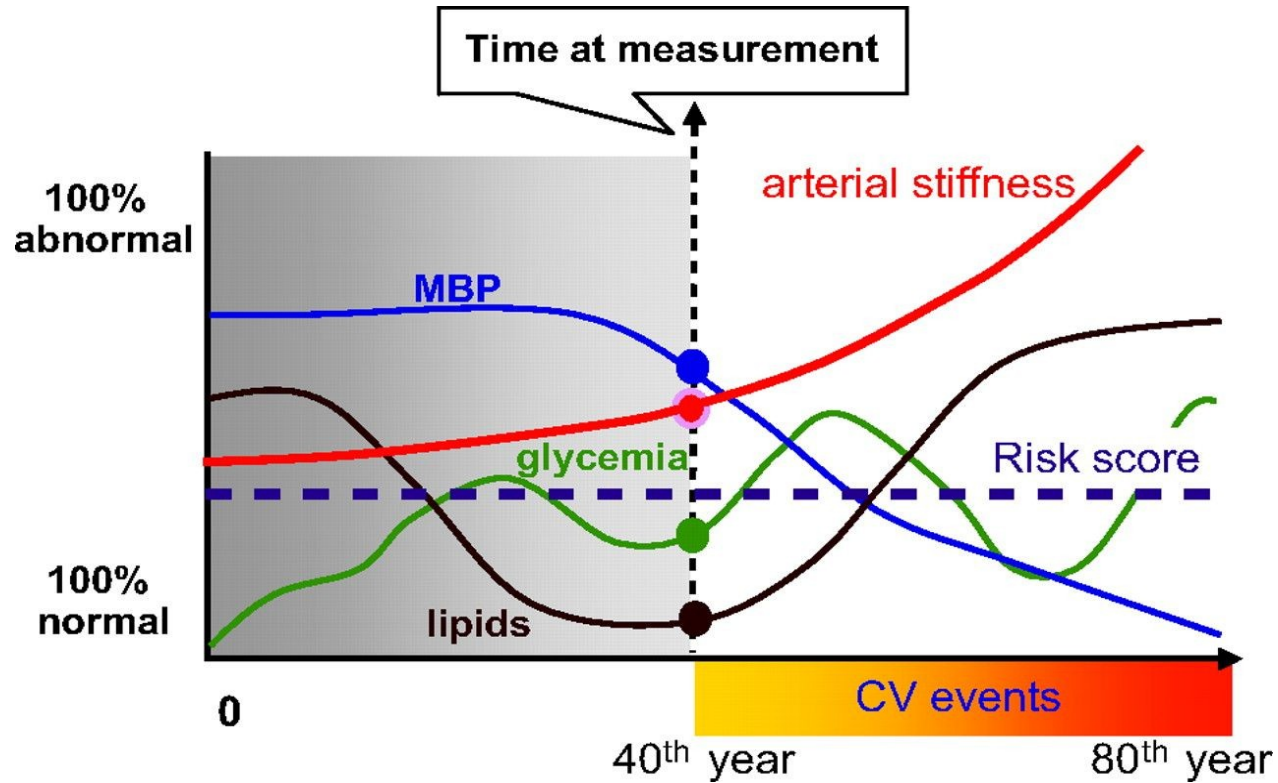
Wildman et al. Hypertension 2003;42:468

Mahmud et al. Hypertension 2003;41:183

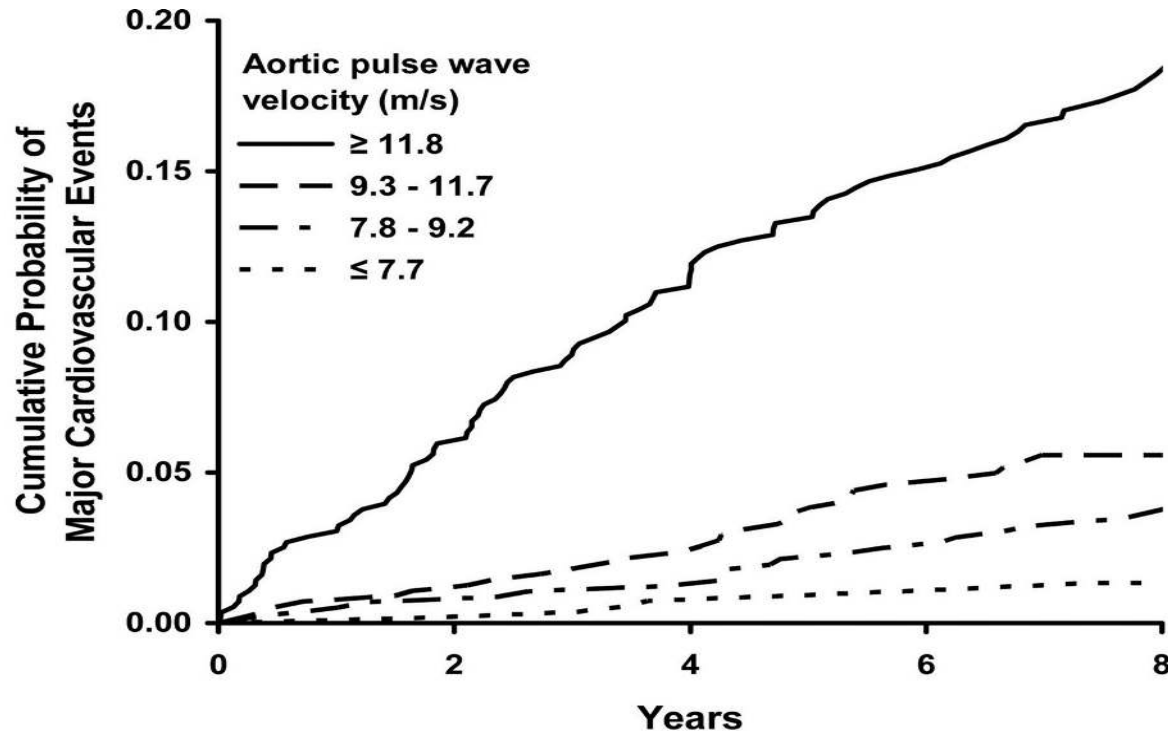
De Angelis et al. Hypertension 2004;44:67

Mahmud et al. Hypertension 2005;46:1118

Rigidité artérielle: intégrateur de l'exposition aux FdR CV



Rigidité artérielle et risque CV



Framingham

N=2232

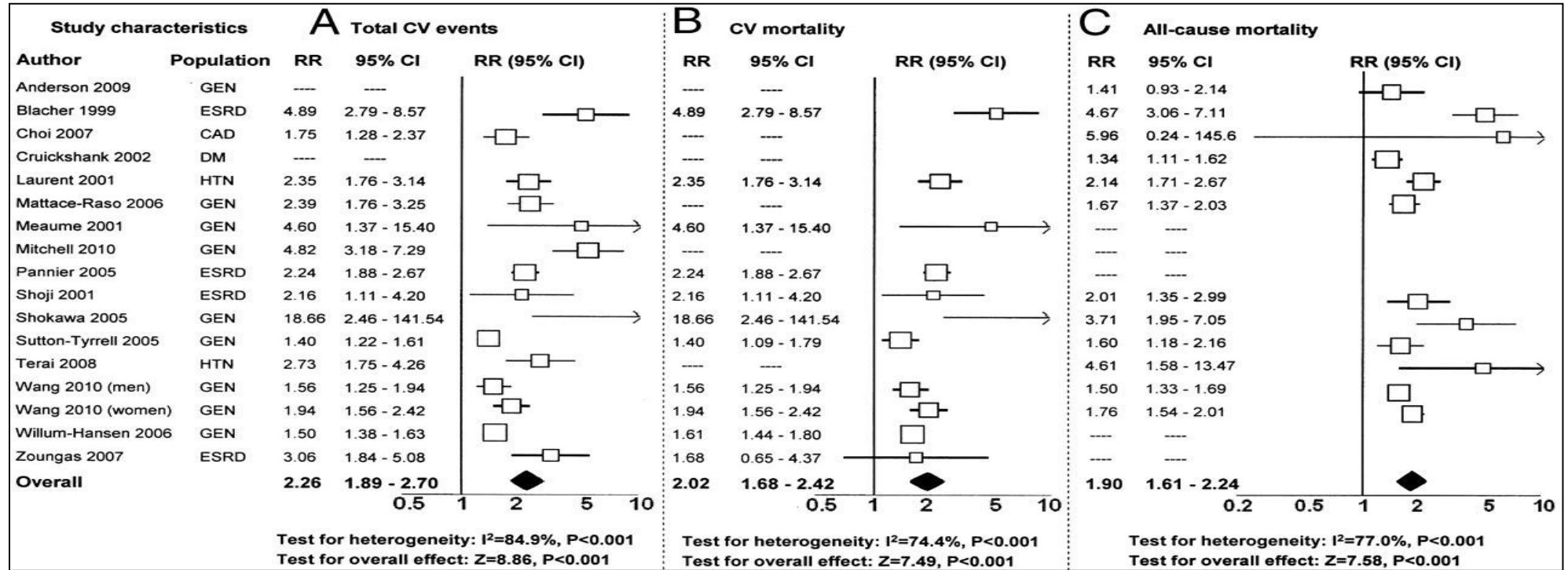
FU: 8 yrs


MACE: First Major CV event

- ▶ Adjusted HR: 3.4 (95% IC, 1.14-8.3) si $PWV \geq 11.8$ vs $PWV \leq 7.7$ m/s

Rigidité artérielle et risque CDV

▶ RR and 95% CI for High Aortic PWV and Clinical Events



A red vertical bar is located on the left side of the slide, and a red rectangular border surrounds the entire content area. The text is positioned in the lower right quadrant of this area.

Extra bonus :
Variabilité de la PA

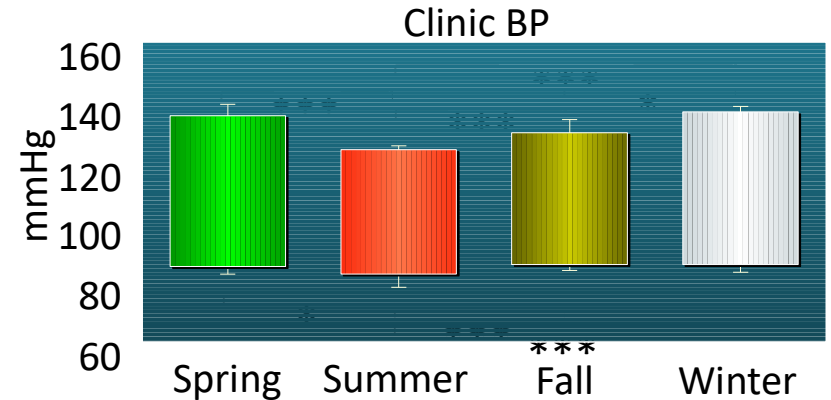
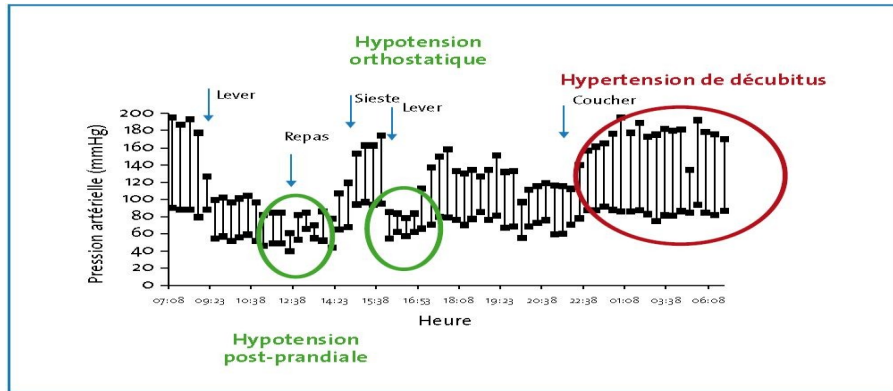
Variabilité de la PA

Court terme

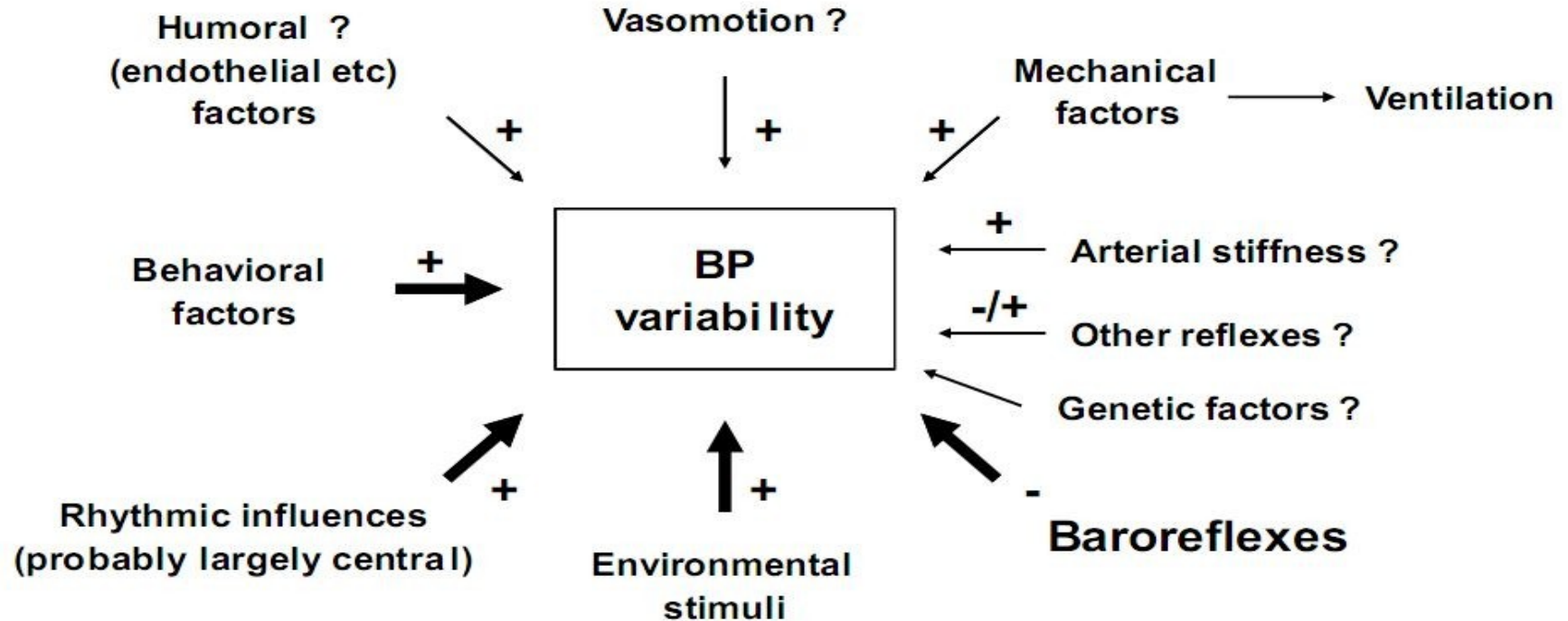
- ▶ SD 24h
- ▶ SD jour
- ▶ SD nuit
- ▶ Différence jour – nuit
- ▶ (à rapporter à la PA moyenne !)

Long terme

- ▶ Day-to-day
- ▶ Week-to-week
- ▶ Season-to-season
- ▶ Year-to-year
- ▶ **Visit-to-visit**



Variabilité de la PA

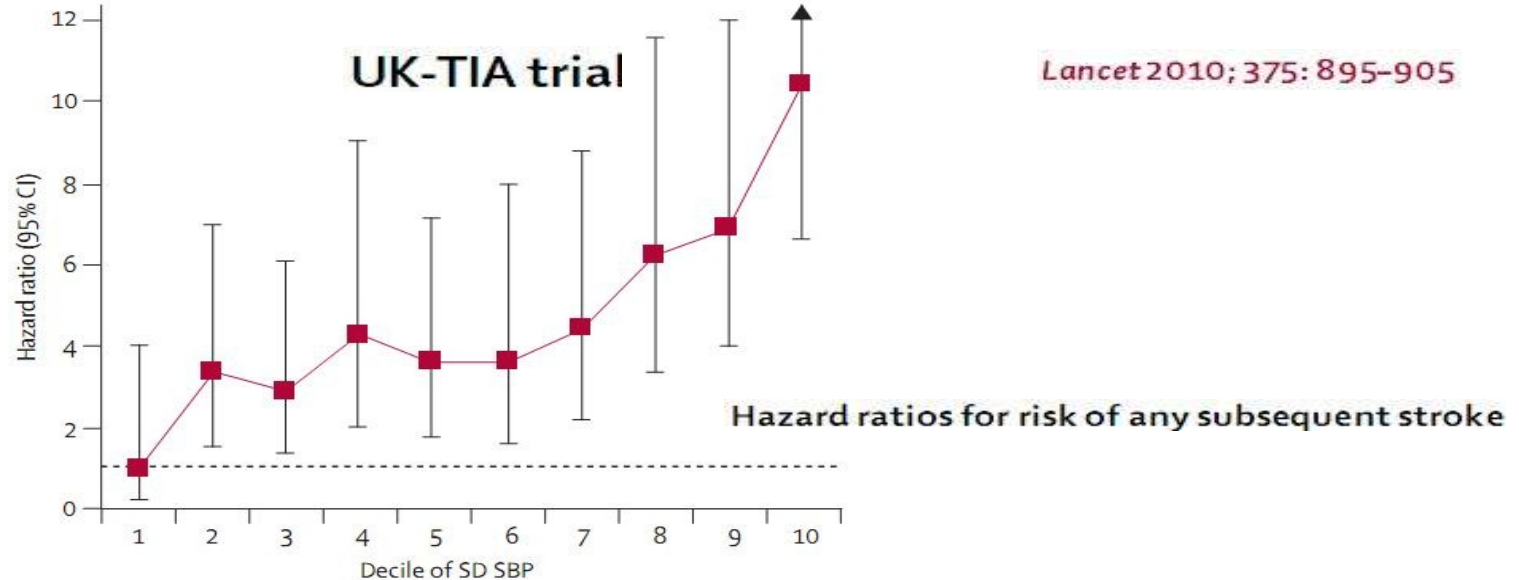


La variabilité de la pression artérielle

Un « nouvel » indice du vieillissement vasculaire prématuré ?

Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension

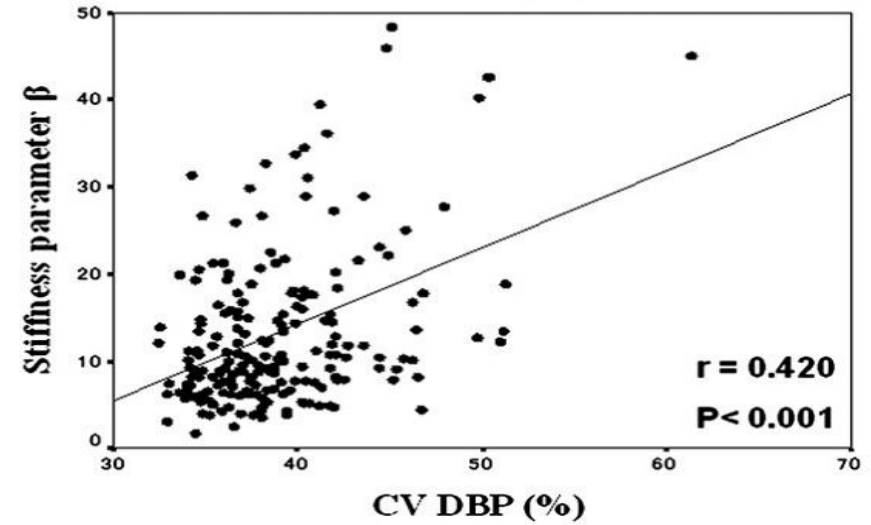
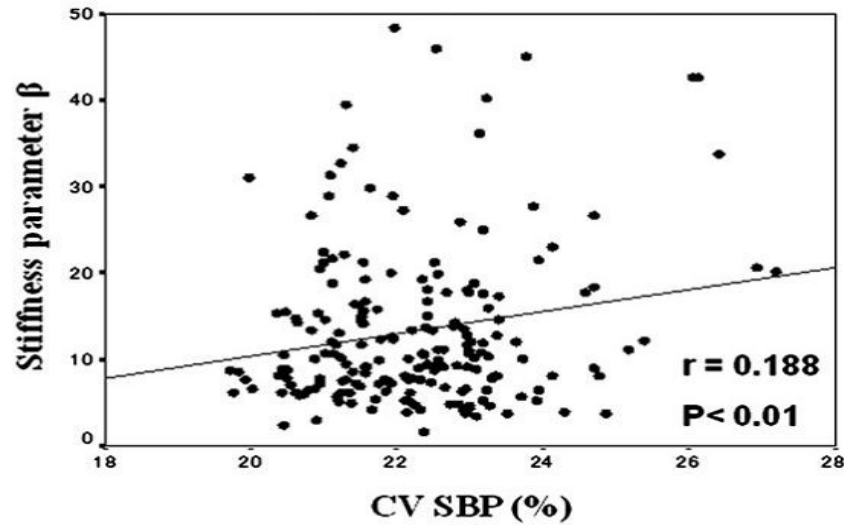
Peter M Rothwell, Sally C Howard, Eamon Dolan, Eoin O'Brien, Joanna E Dobson, Bjorn Dahlöf, Peter S Sever, Neil R Poulter



Interpretation Visit-to-visit variability in SBP and maximum SBP are strong predictors of stroke, independent of mean SBP. Increased residual variability in SBP in patients with treated hypertension is associated with a high risk of vascular events.

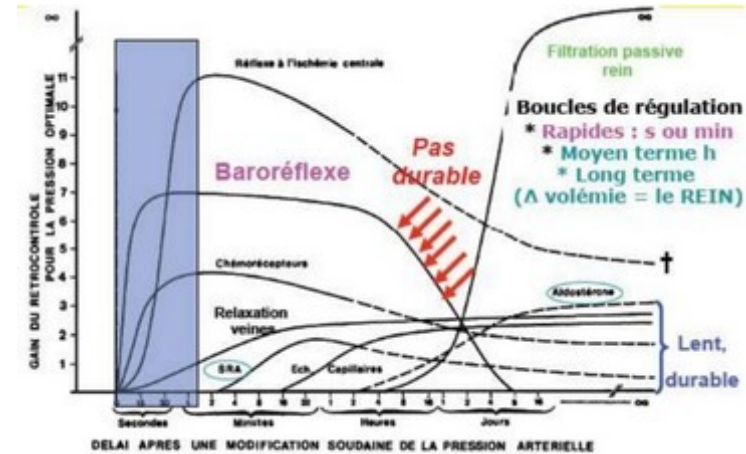
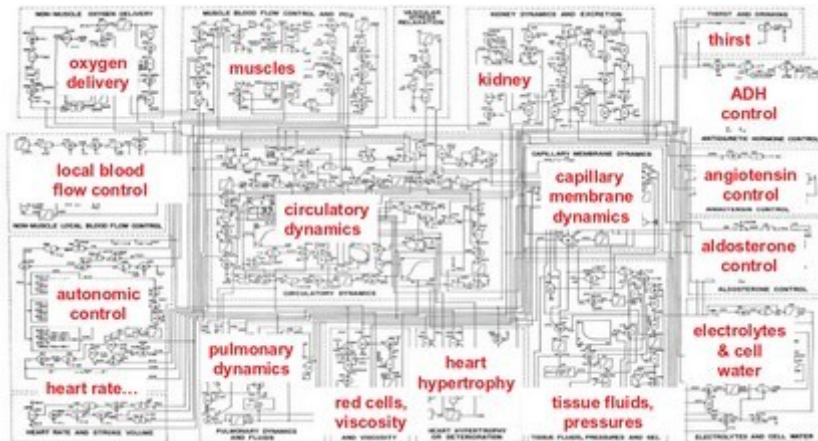
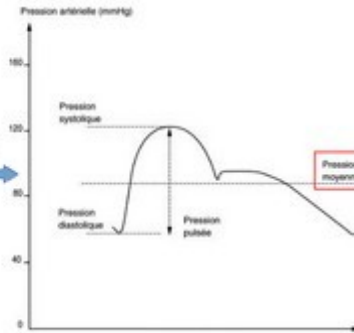
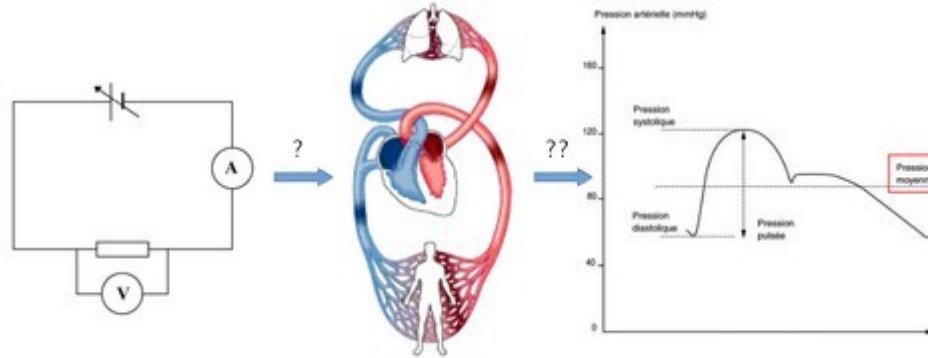
Variabilité inter-visite et rigidité artérielle

201 elderly (female 75%) at high-risk of cardiovascular disease
Visit-to-visit variability (12 visits, once a month)



12 visits, once a month

Conclusion



A thick red vertical bar is positioned on the left side of the slide. A thin red border encloses the entire content area of the slide.

Merci pour votre attention !