

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1991

THESE N° 167

CHARGE EN SEL

DANS L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

ET DANS

L'HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE:

ROLE DU FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 04 Octobre 1991

PAR

Corinne ROULEAU

Née le 20 Janvier 1964 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

| | | |
|------------------------|-----------------------|---------------|
| Monsieur le Professeur | C. LEROUX-ROBERT..... | Président |
| Monsieur le Professeur | J. P. DUPUY..... | Juge |
| Monsieur le Professeur | P. GUERET..... | Juge |
| Monsieur le Professeur | B. LAUBIE..... | Juge |
| Monsieur le Docteur | J. C. ALDIGIER..... | Membre Invité |

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

- : - : - : -

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD

ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|---------------------------|--|
| ADENIS Jean-Paul | Ophthalmologie |
| ALAIN Luc | Chirurgie Infantile |
| ARCHAMBEAUD Françoise | Médecine Interne |
| ARNAUD Jean-Paul | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| BARTHE Dominique | Histologie, Embryologie |
| BAUDET Jean | Clinique Obstétricale et Gynécologie |
| BENSAID Julien | Clinique Médicale Cardiologique |
| BONNAUD François | Pneumo-Phtysiologie |
| BONNETBLANC Jean-Marie | Dermatologie |
| BORDESSOULE Dominique | Hématologie et Transfusion |
| BOULESTEIX Jean | Pédiatrie |
| BOUQUIER Jean-José | Clinique de Pédiatrie |
| BRETON Jean-Christian | Biochimie |
| CAIX Michel | Anatomie |
| CATANZANO Gilbert | Anatomie Pathologique |
| CHASSAIN Albert | Physiologie |
| CHRISTIDES Constantin | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| COLOMBEAU Pierre | Urologie |
| CUBERTAFOND Pierre | Clinique de Chirurgie Digestive |
| de LUMLEY WOODYEAR Lionel | Pédiatrie |
| DENIS François | Bactériologie - Virologie |
| DESCOTTES Bernard | Anatomie |
| DESPROGES-GOTTERON Robert | Clinique Thérapeutique et Rhumatologique |
| DUDOGNON Pierre | Neurologie |
| DUMAS Michel | Neurologie |
| DUMAS Jean-Philippe | Urologie |
| DUMONT Daniel | Médecine du Travail |
| DUPUY Jean-Paul | Radiologie |
| FEISS Pierre | Anesthésiologie et Réanimation |
| GAINANT Alain | Chirurgie Digestive |
| GAROUX Roger | Pédopsychiatrie |

| | |
|----------------------------|--|
| GASTINNE Hervé | Réanimation Médicale |
| GAY Roger | Réanimation Médicale |
| GERMOUTY Jean | Pathologie Médicale et Respiratoire |
| GUERET Pascal | Cardiologie et Maladies Vasculaires |
| HUGON Jacques | Histologie-Embryologie Cytogénétique |
| LABADIE Michel | Biochimie |
| LABROUSSE Claude | Rééducation Fonctionnelle |
| LASKAR Marc | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| LAUBIE Bernard | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| LEGER Jean-Marie | Psychiatrie d'Adultes |
| LEROUX-ROBERT Claude | Néphrologie |
| LIOZON Frédéric | Clinique Médicale A |
| LOUBET René | Anatomie Pathologique |
| MALINVAUD Gilbert | Hématologie |
| MEUNIER Robert | Physiologie |
| MERLE Louis | Pharmacologie |
| MOREAU Jean-Jacques | Neurochirurgie |
| MOULIES Dominique | Chirurgie Infantile |
| OLIVIER Jean-Pierre | Radiothérapie et Cancérologie |
| OUTREQUIN Gérard | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| PESTRE-ALEXANDRE Madeleine | Parasitologie |
| PILLEGAND Bernard | Hépatologie-Gastrologie- Entérologie |
| PIVA Claude | Médecine Légale |
| RAVON Robert | Neurochirurgie |
| RIGAUD Michel | Biochimie |
| ROUSSEAU Jacques | Radiologie |
| SAUVAGE Jean-Pierre | Oto-Rhino-Laryngologie |
| TABASTE Jean-Louis | Gynécologie-Obstétrique |
| TREVES Richard | Thérapeutique |
| VALLAT | Neurologie |
| VANDROUX Jean-Claude | Biophysique |
| WEINBRECK Pierre | Maladies infectieuses |

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A Frédéric

Avec toute ma tendresse

A Mes Parents

*Pour m'avoir soutenue depuis toujours.
Avec toute ma reconnaissance et mon affection.*

A Ma Grand-Mère

A Pierre-François

A Marie Adeline, Evelyne et Eric

A Toute ma Famille

A Toute la Famille de Frédéric

A Tous mes Amis

A Marie-Christine

*Pour toute ton efficacité et ta patience au
cours de ce travail*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur C.LEROUX-ROBERT
Professeur des Universités de Néphrologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

*Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.
Nous avons pu bénéficier de la clarté et de la
richesse de votre enseignement lorsque vous nous
avez accueillis dans votre service.
Vos qualités professionnelles et humaines doivent
être pour nous des modèles.
Que ce travail soit digne de la confiance que vous
nous avez accordé, et qu'il soit le témoin de notre
profonde estime et de notre sincère admiration.*

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J.P. DUPUY
Professeur des Universités de Radiologie
Electroradiologiste des Hôpitaux
Chef de service

*Nous sommes très honorés de votre présence et nous
vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.*

Monsieur le Professeur P. GUERET
Professeur des Universités de
Cardiologie et Maladies Vasculaires
Médecin des Hôpitaux

*Vous avez accepté, sans nous connaître, de juger
notre travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde
gratitude.*

Monsieur le Professeur B. LAUBIE
Professeur des Universités
d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

*Vous nous avez accueillis avec gentillesse dans
votre service.
Nous vous remercions aujourd'hui de l'honneur que
vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur J.C.ALDIGIER
Praticien Hospitalier

*A travers nos stages, nous avons pu bénéficier
de l'étendue de vos connaissances.
A travers ce travail, nous avons pu apprécier
votre dynamisme..., et votre patience.*

PLAN

INTRODUCTION

**CHAPITRE I : HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE ET FACTEUR
NATRIURETIQUE AURICULAIRE**

PREMIERE PARTIE : HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

- I - DEFINITION
- II - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HAP
- III - LESIONS ANATOMIQUES : FORMES CLINIQUES
- IV - INCIDENCE - PREVALENCE
- V - ARBRE DECISIONNEL
- VI - INVESTIGATIONS RADIOLOGIQUES (ET SCINTIGRA-
PHIQUES)
- VII - TRAITEMENT DE L'HAP

DEUXIEME PARTIE : FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE

- I - INTRODUCTION
- II - HISTORIQUE
- III - STRUCTURE ET BIOSYNTHESE DU FNA
- IV - REGULATION DE LA SECRETION DU FNA
- V - ACTION DU FNA

CHAPITRE II : PROTOCOLE : CHARGE EN SEL

- I - BUT DE L'ETUDE
- II - MATERIEL ET METHODE
- III - RESULTATS

CHAPITRE III : DISCUSSION

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INDEX

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

* L'hyperaldostéronisme primaire, correspondant à un état d'hypervolémie relative, peut être un support d'étude intéressant pour le facteur natriurétique auriculaire.

* En effet, ce facteur, de découverte récente, secrété au niveau cardiaque, a une action vasorelaxante et natriurétique ; mais son mécanisme d'action n'est pas totalement compris.

* On peut alors étudier ce facteur natriurétique auriculaire dans l'hyperaldostéronisme primaire, en précisant son évolution au cours la charge en sel.

* Il peut être intéressant, ensuite, de voir si le taux plasmatique du facteur natriurétique auriculaire influence ou non la natriurèse induite par une charge sodée.

CHAPITRE I

HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

ET

FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE

PREMIERE PARTIE

HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

I - DEFINITION

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) résulte de la production autonome excessive et inappropriée d'aldostérone par la glande surrénale, se traduisant par une hypertension artérielle avec hypokaliémie et suppression de l'activité rénine plasmatique (ARP).

C'est en 1955 que CONN a décrit cette nouvelle entité anatomo-clinique ; l'hyperaldostéronisme est associé à une lésion adénomateuse de la corticosurrénale : on parle alors de syndrome de Conn.

Par la suite, de nombreux travaux ont permis d'élargir le concept d'HAP à celui, plus large de "syndrome d'hyperaldostéronisme primaire" caractérisé par l'association hypertension artérielle, hypokaliémie et hyperkaliurèse, hypersécrétion d'aldostérone (peu, ou non freinable), et diminution de l'ARP (non stimulable). Ce syndrome peut correspondre à des lésions anatomiques différentes qu'il importe de déterminer : l'attitude thérapeutique est différente selon l'étiologie retrouvée ; une sanction chirurgicale peut être proposée dans le cas de l'adénome.

II - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

1 - L'aldostérone

L'aldostérone est la seule hormone minéralocorticoïde à être exclusivement synthétisée dans la zone glomérulée de la glande surrénale, dont le régulateur principal est le système rénine angiotensine (SRA).

a) Biosynthèse (schéma A)

* L'aldostérone est synthétisée à partir du cholestérol, notamment le cholestérol d'origine hépatique. Il subit l'action d'une hydroxylase en positions 20 et 22, puis d'une desmolase, et se transforme en delta-5-pregnénolone. Cette delta-5-prégnénolone aboutit à la formation de progestérone, sous l'action d'une deshydrogénase et d'une isomérase.

* C'est à partir de la progestérone que se différencie la voie de synthèse propre de l'aldostérone. La progestérone hydroxylée en 21, se transforme en désocortico-stérone (DOC). Celle-ci est hydroxylée en 11^{'''} pour donner la cortisone (B). La corticostérone est hydroxylée en 18-hydroxycorticostérone (18 OH B). L'oxydation de la 18 OH B conduit à la formation d'aldostérone (8)

* Cette voie de synthèse est la plus probable, car la 18 OH B a une excrétion parallèle à celle de l'aldostérone lors des épreuves dynamiques. D'autres voies de synthèse existent mais gardent un rôle minime in vivo.

b) Transport

Une fois excrétée, l'aldostérone circule dans le plasma en partie liée aux globules rouges, à l'albumine et à la transcortine pour laquelle l'affinité reste minime. A la différence des autres stéroïdes, l'aldostérone n'est donc que faiblement liée dans le plasma, à raison de 50 à 60 p. cent.

Le fait que l'aldostérone circule dans le plasma surtout sous forme libre explique l'existence d'un plus grand volume de distribution (40 litres) de même qu'un métabolisme beaucoup plus rapide que celui du cortisol.

c) Métabolisme et catabolisme

Quatre vingt dix p. cent de l'aldostérone sont épurés en un seul passage par le foie, si bien que la clearance métabolique de l'hormone est pratiquement égale au flux hépatique. Une réduction du flux sanguin hépatique physiologique ou pathologique peut donc, en diminuant le catabolisme, majorer la quantité d'aldostérone circulante capable d'atteindre les organes cibles.

L'aldostérone se distribue, avec une demi-vie de 15 minutes, dans un premier volume de 25 à 30 litres, puis avec une autre demi-vie de 30 minutes dans le volume de distribution final, de 40 litres, plus grand que l'espace extra-cellulaire. L'aldostérone est métabolisé dans le foie en glucurono-conjugés : le plus important de ces métabolites est le glucuronoconjugé de tétrahydroaldostérone (THA). Le second en importance est le 18 glucuronide d'aldostérone

excrété dans les urines. Moins de 0,5 p. cent de l'aldostérone est excrété dans les urines sous forme intacte. L'excrétion de ces métabolites est presque exclusivement urinaire.

2 - Régulation de l'aldostérone

La sécrétion de l'aldostérone dépend de trois stimuli principaux (8) :

- la variation du bilan sodé, essentiellement par l'intermédiaire du SRA ;
- la variation du bilan potassique ;
- l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).

a) Bilan sodé et SRA

Le SRA occupe une place fondamentale dans l'équilibre hydro-électrolytique et la régulation de la pression artérielle. Son rôle est de maintenir une pression artérielle constante, quel que soit le bilan sodé : il induit une rétention sodée en cas de baisse de la pression artérielle ; il augmente la natriurèse en cas d'élévation de la pression artérielle.

La rénine est une enzyme rénale produite par les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire ; elle agit sur l'angiotensinogène (A), protéine d'origine hépatique, pour donner l'angiotensine I (AI) (décapeptide), qui est inactive par elle même ; celle-ci est transformée en angiotensine II (AII) par l'enzyme de conversion ; l'AII est le stimulus principal de la sécrétion d'aldostérone.

La sécrétion de rénine est très dépendante de la pression de perfusion de l'artériole afférente de l'appareil juxta-glomérulaire : si la pression diminue dans l'artère rénale (hypovolémie, orthostatisme, striction de l'artère), la sécrétion de rénine augmente ; inversement, toute augmentation de la pression de perfusion (expansion volémique) diminue la sécrétion de rénine.

Deux autres variables peuvent stimuler le SRA : les modifications de la composition ionique de l'urine au niveau de la macula densa et la stimulation du système nerveux adrénergique rénal (récepteur bêta-adrénergique).

b) Les variations du bilan potassique

La charge potassique augmente la sécrétion d'aldostérone.

A l'inverse, la déplétion potassique freine la sécrétion.

c) Le rôle de l'ACTH

L'ACTH est indispensable au développement du cortex surrénalien et à la biosynthèse des stéroïdes, notamment du cortisol, son point d'action se situant dans la transformation du cholestérol en delta-5-prégnénone. Ainsi, l'ACTH stimule la sécrétion d'aldostérone ; mais son effet, plus précoce et plus intense que celui qu'elle a sur le cortisol, s'épuise une heure après une injection intraveineuse, ou après deux ou trois jours lors de la stimulation journalière : en fait, malgré la netteté de ces effets,

l'ACTH n'intervient sans doute qu'accessoirement dans la régulation de la sécrétion d'aldostérone.

3 - La physiopathologie de l'HAP (34)

L'excès d'aldostérone va stimuler le transport actif du sodium au niveau des cellules du tube contourné distal et du tube collecteur (8, 18, 34).

Une brusque réabsorption de sodium se traduit par des mouvements sécrétoires d'ions potassium (K^+) et d'hydrogène (H^+) à travers la lumière tubulaire, entraînant une déplétion potassique avec alcalose métabolique.

A noter que :

- le pH urinaire reste alcalin puisque les ions H^+ excrétés le sont sous forme d'ions ammoniac (NH_4) (8,18).

- l'aldostérone exerce une action directe de stimulation d'excrétion de l'ion H^+ au niveau du tube collecteur, indépendamment de la réabsorption du sodium.

Une augmentation de la réabsorption du sodium conduit à une **expansion volémique** et à une augmentation du contenu total en sodium de l'organisme.

Cependant, cette expansion volémique est limitée par le "phénomène d'échappement aux minéralocorticoïdes" (18, 34, 36, 37) :

. on observe une augmentation de la diurèse et de la natriurèse ; la fuite potassique diminue, mais il n'y a pas d'échappement total pour cet ion.

. le lieu de l'échappement à l'effet de rétention sodée de l'aldostérone est **proximal**, mais son mécanisme reste mal connu.

Première hypothèse : il ferait intervenir des modifications hémodynamiques rénales, liées à l'augmentation de la pression hydrostatique et à la baisse de la pression oncotique dans les capillaires péritubulaires proximaux au cours d'une expansion volémique.

Deuxième hypothèse : le rôle d'une hormone natriurétique est possible. Le facteur natriurétique auriculaire entraîne une diminution de la réabsorption sodée au niveau du tube contourné proximal, lié à des modifications des forces de Starling péritubulaires.

III - LES LESIONS ANATOMIQUES = FORMES CLINIQUES

1) L'adénome producteur d'aldostérone (6, 8, 18)

L'adénome est une tumeur arrondie et limitée, jaune safran à la coupe, de taille variant de 10 à 20^{mm}, parfois inférieure à 10 mm (dans 20 p. cent des cas) ; elle est prédominante du côté gauche et elle est en général solitaire (18). L'adénome concerne environ 60 à 70 p. cent des patients porteurs d'un HAP.

La sécrétion d'aldostérone par l'adénome est totalement autonome ; la rétention sodée entraîne la diminution de l'ARP et de l'AlI, ce qui devrait provoquer la baisse de la production d'aldostérone. En fait, étant donné

l'autonomie sécrétoire de l'adénome, la baisse de l'ACTH ne suffit pas à faire baisser le taux plasmatique d'aldostérone.

Bien qu'autonome par rapport au SRA, la sécrétion d'aldostérone apparaît cependant sensible à l'ACTH. On obtient une variation du taux plasmatique d'aldostérone suivant un cycle nycthéral, en parallèle à celui du cortisol.

2 - L'hyperplasie bilatérale des surrénales ou hyperaldostéronisme idiopathique (8, 13, 18)

Il s'agit d'une forme non tumorale d'HAP avec hyperplasie bilatérale des surrénales ; en fait, la glande peut avoir une apparence normale, ou bien on constate une hyperplasie diffuse simple, ou localisée à la zone glomérulée. Enfin, on peut découvrir une hyperplasie micronodulaire ou le plus souvent macronodulaire (5) : il est d'ailleurs difficile de différencier un adénome d'un macronodule, d'autant que ce dernier peut dépasser la taille de 10 mm de diamètre.

En fait, cette forme d'hyperplasie n'est pas secondaire à un désordre primitif de la glande surrénale, on parle de pseudo-hyperaldostéronisme primaire ou encore d'hyperaldostéronisme idiopathique (8, 13, 18, 34) :

- Dans le cas de l'adénome, l'excès d'aldostérone plasmatique correspond bien à une anomalie surrénalienne distincte, conduisant à la suppression du SRA.

- Dans le cas de l'hyperplasie, la sécrétion d'aldostérone est encore, au moins en partie, sous le contrôle du SRA ; ce tableau d'hyperplasie résulte d'une augmentation de la réponse de l'aldostérone à l'ATII (son stimulus majeur), comme le montre la perfusion d'ATII sur la production d'aldostérone (contrairement à l'adénome) (18).

Par ailleurs, on note une relation inverse entre l'ARP et l'âge dans l'hyperplasie. Ces éléments sont également notés dans l'hypertension artérielle essentielle à rénine basse.

Ainsi, la pathogénie de l'hyperplasie des surrénales s'avère très différente de celle de l'adénome surrénalien et se rapproche par contre de celle de l'hypertension artérielle essentielle à rénine basse. L'hyperplasie des surrénales est donc considérée comme une "continuité de l'hypertension artérielle essentielle", et non comme une entité clinique de la corticosurrénale.

3 - Les autres formes cliniques (8, 18, 34)

a) L'hyperaldostéronisme sensible aux glucocorticoïdes

Il reste une cause rare d'HAP à transmission autosomique dominante : 50 cas environ ont été rapportés dans la littérature. Son mécanisme reste mal expliqué.

b) Le carcinome corticosurrénalien producteur d'aldostérone (3 à 5 p. cent d'HAP) (34)

La clinique met en évidence une fièvre, une fatigue musculaire et des douleurs abdominales, avec parfois une masse abdominale palpable.

La tomodensitométrie permet de retrouver une grosse masse (> à 3 cm) avec souvent extension locale et à distance.

Le traitement est chirurgical et sans délai.

c) La tumeur ectopique sécrétant l'aldostérone

Elle est très rare ; le site le plus classique est l'ovaire (parfois le rein) ; le type le plus classique est l'arrhénoblastome.

Le traitement idéal reste la chirurgie.

V - INCIDENCE-PREVALENCE

* L'HAP reste une cause non habituelle d'hypertension artérielle puisqu'il rend compte de moins de 1 p. cent des patients hypertendus (6, 8, 13, 18, 34, 54, 60). Cependant, sa découverte reste importante dans la mesure où un traitement médical ou chirurgical peut être proposé.

* Il concerne des sujets âgés de 30 à 50 ans dans le cas de l'adénome. Dans le cas de l'hyperplasie, l'HAP existe à tout âge, incluant l'enfance ; mais en général il prédomine chez les sujets plus âgés.

L'HAP concerne plutôt la femme, comme dans beaucoup de désordres endocriniens, et notamment dans le cas de l'adénome.

* La prévalence de l'adénome par rapport à l'hyperplasie est d'environ 64 et 32 p. cent respectivement, contre 70 et 26 p. cent au début de la découverte de l'HAP. En effet, des techniques plus fiables et plus spécifiques sont utilisées à l'heure actuelle. Le tableau d'hyperplasie des surrénales étant lié à l'hypertension artérielle essentielle à rénine basse, la prévalence de l'hyperplasie prend donc plus d'importance (34, 60).

VI - ARBRE DECISIONNEL

L'élaboration du diagnostic d'HAP comporte trois temps :

- 1° dépistage,
- 2° démonstration,
- 3° confirmation et diagnostic étiologique de l'HAP.

1 - Premier temps : dépistage

La découverte d'une hypokaliémie chez un patient hypertendu doit faire évoquer un HAP (6, 8, 18, 34, 54, 60).

a) Orientation clinique (60)

*** L'hypertension artérielle :**

Elle est classiquement modérée, découverte lors d'un examen systématique. En fait, elle peut être de tous types :

- symptomatique avec troubles neurosensoriels,
- sévère, avec retentissement viscéral important (sur le plan cardiaque, on peut noter une hypertrophie ventriculaire gauche, une cardiomégalie ; et sur le plan rénal, on peut observer des signes liés à l'hypertension artérielle et à l'hypokaliémie, l'insuffisance rénale est rare).

- voire maligne.

Elle est un signe constant.

*** Les signes cliniques liés à l'hypokaliémie :**

Ils sont évocateurs, mais inconstants.

Ils comportent :

- une atteinte musculaire de degré variable avec asthénie , hypotonie musculaire ou accès de paralysie flasque.

- des signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire = crampes, signes de Chvostek et de Trousseau, paresthésies des extrémités, parfois crise de tétanie.

- un syndrome polyuro-polydypsique.

- une constipation fréquente.

L'électrocardiogramme comporte :

. à un stade précoce : un aplatissement puis une négativation de l'onde T, l'apparition d'une onde U, un susdécalage de ST.

. plus rarement, des troubles du rythme : extrasystole ventriculaire, torsade de pointe (hyperexcitabilité).

*** L'examen clinique montrera de plus :**

L'absence d'argument étiologique en faveur d'une autre cause d'hypertension artérielle.

L'absence d'oedème des membres inférieurs.

b) Orientation biologique (60)

*** L'hypokaliémie spontanée, inférieure ou égale à 3,6 mmol/l, reste le signe essentiel.**

Le dosage de la kaliémie est systématique devant toute hypertension artérielle.

Il se fait :

. après arrêt des traitements antihypertenseurs (depuis au moins quatre semaines), notamment les diurétiques ;

. sous régime normosodé ;

. chez un patient au repos (décubitus dorsal), le prélèvement s'effectuant si possible sans garrot pour éviter l'hémolyse.

Le dosage de la kaliémie doit être répété (8, 18, 34, 60).

*** L'hypokaliémie provoquée :**

Une hypokaliémie modérée induite par un traitement diurétique est habituelle. Mais, une hypokaliémie franche sous diurétique, inférieure à 3 mmol/l, devient inhabituelle et doit faire suspecter le diagnostic.

*** Une hyperkaliurèse :**

On note une kaliurèse supérieure à 30 mmol/24 h, associée à l'hypokaliémie, confirmant l'origine urinaire de la déplétion potassique.

*** Une alcalose métabolique** est également associée à l'hypokaliémie.

*** Une hypernatrémie relative.**

Une natrémie normale ou basse est plutôt en faveur d'un hyperaldostéronisme secondaire.

*** D'autres examens peuvent être utiles :**

L'hématocrite et la protidémie sont abaissés du fait de l'hypermolémie.

L'hyperglycémie provoquée per os montre une intolérance aux sucres, due à la diminution de la sécrétion d'insuline par l'hypokaliémie.

2 - Deuxième temps : démonstration de l'HAP

Chez un patient hypertendu présentant une hypokaliémie, le diagnostic d'HAP peut être affirmé par

l'association d'une ARP (ou rénine) abaissée (peu ou non stimulable), et d'une élévation de l'aldostérone plasmatique (1, 8, 18, 36, 54, 60).

a) ARP basse, peu ou non stimulable

En cas d'HAP, sous régime normosodé et au repos, l'ARP est inférieure à 3 ng/ml/h.

(A l'heure actuelle, il est possible d'effectuer le dosage de la rénine plasmatique ; au repos, la rénine plasmatique est inférieure à 20 ng/ml en cas d'HAP.)

Cependant, une ARP abaissée au repos n'est pas spécifique de l'HAP ; on vérifie alors que cette ARP est peu ou non stimulable par une épreuve d'orthostatisme prolongé (ou par un régime désodé, ou encore par un diurétique) (1).

b) Elevation de l'aldostérone plasmatique au repos

Un taux supérieur à 150 pg/ml est en faveur du diagnostic d'HAP. Le dosage est effectué en régime normosodé et en décubitus dorsal (1).

c) Autres critères dans la littérature

* Afin d'avoir des résultats plus spécifiques, certaines équipes jugent nécessaire d'apporter d'autres éléments biologiques pour la démonstration du diagnostic d'HAP

* Certains auteurs étudient le rapport "aldostérone plasmatique/ARP" après stimulation par la marche : ce

rapport est supérieur à 20 en cas d'HAP (60), confirmant le caractère peu stimuable de l'ARP.

*D'autres auteurs complètent la démonstration du diagnostic par le dosage des métabolites urinaires (tétrahydro-aldostérone, 18-glucuronide d'aldostérone). Ces derniers sont augmentés dans le cadre de l'HAP (1, 60).

* A ce stade du diagnostic, certains auteurs précisent le caractère peu freinable de l'aldostérone ; ils utilisent l'épreuve de charge en sel qui permet de différencier l'HAP des autres hypertensions artérielles (34). Mais, à l'heure actuelle, la charge en sel est plutôt utilisée pour le diagnostic étiologique de l'HAP, afin de différencier l'adénome de l'hyperplasie des surrénales, comme nous le verrons plus tard.

* En cas de contre-indication à la charge en sel, ils utilisent une autre épreuve de freination : le test à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (test au "CAPTORPIL"), permettant de détecter une autonomie de la sécrétion d'aldostérone (54). (Ces épreuves de freination seront développées ultérieurement)

3 - Troisième temps : Confirmation et diagnostic étiologique

Malgré une faible prévalence de l'HAP, il importe d'en préciser l'étiologie puisque une sanction chirurgicale peut

être proposée dans le cas de l'adénome, alors que le traitement médical est adapté à l'hyperplasie des surrénales.

Ce diagnostic repose sur :

a) Les arguments cliniques et biologiques

*** L'incidence et la prévalence :**

Dans le cas de l'adénome, on rencontre plutôt des femmes de 30 à 50 ans.

En ce qui concerne l'hyperplasie, elle se rencontre à tout âge, le sexe est indifférent.

*** La sévérité du tableau clinique et biologique** est plus en faveur d'un adénome : dans ce cas, on constate la sévérité de l'HTA, l'importance de l'hypokaliémie, l'existence d'une hypernatrémie, avec une ARP effondrée, non stimulable associée à une élévation franche de l'aldostérone plasmatique.

b) L'exploration radiologique

L'examen de choix reste l'examen "tomodensitométrique des surrénales avec injection de produit de contraste (1, 8, 18, 34, 54, 60).

Le diagnostic d'HAP affirmé, plusieurs cas peuvent se produire (60) :

*** Une anomalie unilatérale, supérieure à 10 mm** : le diagnostic probable est celui d'adénome ; on peut lui proposer une sanction chirurgicale.

* **Un examen normal ou un doute sur des lésions bilatérales** : on retiendra probablement le diagnostic d'hyperplasie des surrénales et on propose le traitement médical. Cependant, un examen tomодensitométrique de contrôle s'impose dans les douze mois, afin de ne pas laisser évoluer un adénome sous jacent.

Parfois, les équipes préfèrent poursuivre d'emblée les investigations par des tests dynamiques (développés plus loin).

* **Une anomalie unilatérale, inférieure ou égale à 10 mm** : le doute diagnostique subsiste entre un adénome ou une hyperplasie micronodulaire. On a donc recours aux tests dynamiques dont les plus fréquents en pratique sont :

. le test de stimulation par l'orthostatisme,

. et/ou le test de freination par l'étude de la charge en sel,

. et/ou le test à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

c) Les épreuves dynamiques utilisées en pratique

* **Test de stimulation par l'orthostatisme :**

Au cours de l'orthostatisme, chez le sujet normal, le SRA est stimulé. En pratique, on étudie la variation de l'aldostérone de 8 heures à 12 heures après marche prolongée.

- Chez le sujet normal, l'aldostérone s'élève de 2 à 4 fois la normale.

- En cas d'hyperplasie, le taux d'aldostérone plasmatique est peu stimuable (environ 33 p. cent d'augmentation) (60).

- En cas d'adénome, l'aldostérone plasmatique reste stable. Cette épreuve traduit bien l'autonomie de la sécrétion d'aldostérone par l'adénome vis à vis du SRA. Parfois elle peut diminuer : cette diminution est liée à la dépendance de la production d'aldostérone vis à vis de l'ACTH. Celle-ci est représentée par le cortisol qui suit un cycle nyctéméral en parallèle à l'aldostérone (8, 18, 34).

Une fois le diagnostic d'HAP affirmé, cette épreuve dynamique permet de différencier l'adénome de l'hyperplasie dans 85 p. cent à 90 p. cent des cas.

Pour l'équipe de Toulouse-Ranguel (46), cette épreuve, associée à la tomodynamométrie, reste un facteur déterminant pour la différenciation adénome-hyperplasie .

*** L'épreuve de freination par charge en sel :**

Par l'expansion volémique qu'elle représente, elle entraîne habituellement une mise au repos du SRA avec diminution de la production d'aldostérone plasmatique.(34)

Indication :

Dans un premier temps, l'indication des charges en sel était la différenciation entre HAP et les autres hypertensions artérielles (34).

A l'heure actuelle, les charges en sel sont plutôt utilisées au stade de diagnostic étiologique dans l'HAP pour distinguer l'adénome de l'hyperplasie des surrénales.

Les méthodes :

Elles sont différentes :

- soit un apport sodé oral (sur 2 à 5 jours) (34, 60),
- soit une perfusion de solution saline. Ce mode de charge en sel peut se pratiquer en ambulatoire, sur 24 heures, et être immédiatement interrompu en cas de mauvaise tolérance (1, 32, 54, 60).

Les résultats :

- Chez le sujet normal, la charge sodée entraîne une freination de l'aldostérone.
- En cas d'adénome, malgré l'expansion volémique, on n'observe aucune freination de la sécrétion d'aldostérone. Cela traduit bien l'autonomie sécrétoire de l'adénome. Si une petite freination de la production d'aldostéroné est notée, elle est liée à la discrète dépendance de l'aldostérone par rapport à l'ACTH. Ainsi l'étude du rapport Aldostérone sur cortisol plasmatique devient intéressante : en cas d'adénome le rapport est supérieur à 3 (1).
- En cas d'hyperplasie, la charge sodée induit une freination de la production d'aldostérone ; ce phénomène est liée à la dépendance de la sécrétion d'aldostérone vis à vis du SRA, et également à une discrète sensibilité vis à vis de l'ACTH.

Le rapport aldostérone plasmatique/cortisol plasmatique devient inférieur à 3 (l'aldostérone baisse plus que le cortisol plasmatique qui n'est dépendant, lui, que de l'ACTH : baisse due au cycle nycthéral) (1).

*** Le test de freination par l'IEC :**

En cas de contre indication à la charge sodée, ce test reste d'une aide intéressante et d'une certaine commodité dans le diagnostic différentiel de l'adénome par rapport à l'hyperplasie (34, 54).

L'enzyme de conversion (souvent le CAPTOPRIL*) permet la transformation de l'AI en AII qui est le stimulus principal de la sécrétion d'aldostérone.

En pratique, on administre le Captopril à la dose de 1 mg/kg chez un patient au repos, en régime normosodé, à jeûn. On constate alors après trois heures, une action hypotensive et un retentissement sur la sécrétion d'aldostérone plasmatique.

Chez un sujet normal, le test à l'IEC entraîne une freination de la production d'aldostérone plasmatique. En cas d'HAP, cet IEC ne freine plus (ou peu) la sécrétion d'aldostérone puisque celle ci est autonome, notamment dans le cas de l'adénome.

Un taux d'aldostérone plasmatique supérieur à 665 pmol/l (199 pg/ml), trois heures après l'administration de CAPTOPRIL*, est spécifique de l'adénome surrénalien ; ce qui le différencie bien de l'hyperplasie des surrénales et des autres hypertensions artérielles.(54).

VI - INVESTIGATIONS RADIOLOGIQUES (et SCINTIGRAPHIQUES)

Devant un diagnostic d'HAP, il arrive que la distinction ne puisse être faite entre adénome et hyperplasie malgré l'examen tomodensitométrique et les tests dynamiques proposés. D'autres investigations radiologiques, notamment le cathétérisme des veines surrénales ou la scintigraphie au iodocholestérol, prennent alors un intérêt (1, 8, 18, 40, 47, 60).

Place des investigations radiologiques (et scintigraphiques) au cours des HAP :

Les explorations radiologiques interviennent au stade de diagnostic étiologique de l'HAP ; en effet, le diagnostic positif de l'HAP est clinique et biologique.

Si l'abdomen sans préparation, comme l'urographie intra-veineuse ne sont d'aucune utilité dans le bilan étiologique, les différentes techniques restant à notre disposition sont :

- la tomodensitométrie (TDM)
- l'échographie,
- l'imagerie par résonance magnétique (IRM)
- le cathétérisme des veines surrénales.

La TDM reste la technique la plus sensible dans la détection d'un adénome surrénalien.

1 - L'examen tomodensitométrique

a) Technique :

L'examen est réalisé :

. après absorption d'un produit de contraste dilué afin de baliser les anses intestinales,

. avec des coupes de 10 mm jointives, sans injection de produit de contraste, afin de repérer les loges surrénaliennes.

. puis en angiscanner, avec des coupes jointives de 5 mm tous les 5 mm (en matrice 512 avec un petit champ d'environ 240 mm), couvrant les aires de projection surrénaliennes. Des réinjections seront parfois nécessaires pour éliminer des "images pièges" vasculaires.

b) Résultats

* Les surrénales sont visualisées dans 99 p. cent des cas. Les difficultés sont rencontrées chez les sujets maigres, où l'apnée est difficile.

* La surrénale droite est sus-rénale, la gauche est ad-rénale. Les glandes surrénales possèdent "un corps et deux feuillets, l'ensemble leur conférant une forme de "V" à sommet antérieur (notamment à droite) avec de nombreuses variantes. Les bords des surrénales sont concaves en dedans, voir rectilignes, mais jamais convexes.

* La TDM détecte les tumeurs jusqu'à une limite inférieure de 5 mm (5 à 10 mm) de diamètre. Il faut prêter attention à l'épaississement localisé d'un feuillet ou à une perte de concavité, car les tumeurs ont la même densité que la glande.

* L'hyperplasie bilatérale des surrénales se traduit par un épaissement global des deux glandes qui restent harmonieuses et non déformées.

Toutefois, il faut savoir que :

. d'une part dans 50 p. cent des cas la TDM est normale (34),

. d'autre part les hyperplasies peuvent s'accompagner de micro ou macronodules (7).

Ainsi, deux types d'erreurs sont possibles :

- méconnaître un adénome infracentimétrique et conclure à tort à une hyperplasie à glandes normales.

- conclure à l'existence d'un adénome devant une hyperplasie symétrique associant un nodule volumineux et des lésions infracentimétriques controlatérales passées inaperçues.

La précision du diagnostic de la TDM est estimée entre 79 et 90 p. cent suivant les séries.

2 - L'échographie

Elle reste une technique difficile en particulier chez le patient obèse. On recherche un syndrome de masse, mais seules les lésions de 15 à 20 mm au moins sont décelables.

Notons cependant l'intérêt de l'échographie en peropératoire pour dépister des micro-adénomes.

3 - Les explorations angiographiques : cathétérisme des veines surrenales

a) Technique :

Il permet le dosage sélectif de l'aldostérone et du cortisol, et permet de visualiser les lésions nodulaires par la phlébographie (syndrome de masse avasculaire). Il existe malheureusement un grand risque de complications locales.

Cette technique reste délicate, surtout à droite, avec 10 à 15 p. cent d'échecs (chez les opérateurs les plus entraînés). Elle doit donc être utilisée avec modération.

En pratique, on utilise le cathétérisme des veines surrenales en dernier recours, lorsque la TDM et les épreuves dynamiques au cours d'un HAP diagnostiqué, n'ont pas permis de localiser la lésion.

b) Résultat :

L'élévation du taux d'aldostérone est bilatérale en cas d'hyperplasie, alors qu'il existe un gradient gauche-droit en cas d'adénome.

4 - L'IRM

L'IRM n'en est qu'au stade d'évaluation dans le diagnostic étiologique de l'HAP.

Dans quelques cas d'hyperplasie, on a décrit un hypersignal diffus de la glande sur les séquences pondérées en T₂, mais on ne peut différencier hyperplasie et polymicroadénomes.

L'adénome a, lui, un signal homogène, proche de celui du foie, évoluant comme celui du foie en T₂ ; toutefois, il a été décrit des hypersignaux francs d'adénome en T₂...

En fait, l'IRM permet peut-être une meilleure caractérisation tissulaire que la TDM, et peut apporter un diagnostic différentiel adénome/métastase, où elle limitera les indications de la ponction biospsie dirigée.

5 - La scintigraphie

La scintigraphie au iodocholestérol est actuellement abandonnée dans cette indication, en raison d'une précision diagnostique insuffisante.

La scintigraphie au NP59, avec sensibilisation par freinage à la dexaméthasone, permettrait en revanche une distinction correcte entre adénome et hyperplasie dans 88 à 94 p. cent des cas (32). La fixation du traceur est unilatérale en cas d'adénome et bilatérale en cas d'hyperplasie. Mais, cet examen reste plus long et moins accessible que la TDM.

AU TOTAL

L'exploration radiologique dans l'HAP ne doit intervenir qu'au stade du diagnostic étiologique.

L'examen de choix reste la TDM, examen de réalisation facile, non invasif.

On pourra le compléter par le cathétérisme des veines surrénales qui restera l'examen le plus fiable, mais avec un

taux d'échec trop élevé pour en faire un examen de première intention.

L'IRM n'a encore pas sa place de façon habituelle dans les cas d'HAP.

VII - TRAITEMENT DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

Le traitement proposé dans l'HAP dépend de l'étiologie retrouvée. Alors qu'une sanction chirurgicale est le traitement de choix de l'adénome, l'hyperplasie des surrénales requiert un traitement médical.

1 - Les moyens

a) La chirurgie

* C'est le traitement de l'adénome ; il consiste en une surrénalectomie unilatérale (1, 6, 8, 18, 34, 60).

* La localisation exacte de la lésion en préopératoire permet un abord chirurgical postérieur unique, rétropéritonéal, au niveau de la onzième côte (8).

* S'il est nécessaire d'explorer l'autre glande surrénale, on effectue alors une deuxième incision postérieure. S'il existe un doute sur le diagnostic histologique du départ, un abord antérieur est préférable, permettant de mieux examiner les deux glandes.

b) Le traitement médical

C'est le traitement de l'hyperplasie bilatérale des surrénales ; c'est aussi celui de l'adénome en préopératoire, ou en cas de contre-indication à la chirurgie.

* Un régime peu salé (moins de 2 g de sel par jour), le maintien à un poids idéal, l'arrêt du tabac, une hygiène de vie correcte, contribuent au succès du traitement.

* L'apport en potassium (médicamenteux ou alimentaire) reste insuffisant contre l'hypokaliémie.

* Le traitement médical de première intention fait appel à la spironolactone (ALDACTONE*) : il s'agit d'un antagoniste spécifique de l'aldostérone : elle bloque l'action rénale de l'aldostérone par inhibition compétitive, mais elle inhibe aussi directement la biosynthèse de l'aldostérone, tout au moins initialement (1, 8, 18, 34, 54, 60).

C'est un épargneur de potassium ; son délai d'action est de 48 à 72 heures per os.

On peut observer des effets secondaires tels : une gynécomastie ou une impuissance chez l'homme, des troubles menstruels chez la femme. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement. On note également des épigastralgies minimes liées à l'horaire de la prise du traitement.

- L'amiloride (MODAMIDE*) : il s'agit d'une pseudo-antialdostérone utilisée en cas d'intolérance à la spironolactone. Il s'agit également d'un épargneur de

potassium, qui a un délai d'action plus rapide (6 à 12 heures) que celui de la spironolactone ; d'action moins puissante et moins durable. Ses effets secondaires sont minimes.

*** Le traitement médical de deuxième intention :**

En cas d'insuffisance du premier traitement proposé, on associe alors des diurétiques thiazidiques, sulfamides, ou inhibiteurs calciques.

2 - Les indications et les résultats

a) L'adénome

* Le traitement chirurgical est le traitement de choix, permettant de normaliser la pression artérielle dans 50 à 75 p. cent des cas, de la diminuer dans le reste des cas (8) ; les anomalies biologiques sont, elles, bien corrigées (8,34). Si l'hypertension artérielle persiste après la chirurgie, c'est le résultat probable des modifications rénales irréversibles induites par l'hypertension artérielle (8). L'ancienneté et la sévérité de l'hypertension artérielle semblent bien diminuer l'efficacité du traitement chirurgical (8, 34).

* Le traitement médical peut donc également être proposé en cas de contre indication à la chirurgie, mais aussi en préparation à l'intervention chirurgicale, ce qui permet de présager de l'effet hypotenseur en post-opératoire, et permet surtout de préparer le patient à la chirurgie (60).

b) L'hyperplasie bilatérale des surrénales

Le traitement chirurgical n'a ici aucun intérêt : l'hyperplasie des surrénales n'est pas un réel désordre initial de la surrénale, c'est plutôt la continuation de l'hypertension artérielle essentielle, avec une certaine dépendance du SRA. Ceci explique la faible réponse à la chirurgie. De plus il serait nécessaire de pratiquer une surrénalectomie totale ou subtotale... avec risque d'insuffisance surrénale.

Le traitement médical est de règle : on propose avant tout la spironolactone qui corrige invariablement les troubles hydroélectrolytiques, et dont les effets secondaires ne sont pas négligeables jusqu'à impliquer, parfois, l'arrêt du traitement ; on instaure alors un traitement par amiloride et on y associe éventuellement les autres traitements médicaux déjà cités.

c) Les autres formes cliniques

* Le **carcinome corticosurrénalien** impose une chirurgie d'emblée.

* **L'hyperaldostéronisme sensible aux glucocorticoïdes** : la dexaméthasone, à raison de 2 mg par jour, pendant deux semaines, est efficace sur la pression artérielle comme sur les anomalies biologiques ; on peut ensuite diminuer les doses. Plus tard on préférera la spironolactone ou l'amiloride.

DEUXIEME PARTIE

FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE

= ATRIAL NATRIURETIC FACTOR

I - INTRODUCTION

Le SRA a longtemps été considéré comme le régulateur hormonal majeur intervenant sur la balance sodée et sur le maintien de la pression artérielle.

Mais, depuis quelques années, une nouvelle hormone d'origine cardiaque a été mise en évidence et étudiée ; elle possède une action hypotensive, natriurétique et vasorelaxante, et se comporte comme un antagoniste physiologique du SRA : il s'agit du facteur natriurétique auriculaire (FNA).

II - HISTORIQUE

Si la découverte du FNA peut être attribuée à De BOLD et Coll en 1981 (15), son existence est en fait soupçonnée depuis longtemps, dès les années 1950.

En 1952, PETERS évoque l'existence d'un système osmorégulateur dont l'action serait fonction du volume sanguin et qui induirait des variations de l'excrétion sodée. Puis, dès 1956, des constatations morphologiques sont établies par divers auteurs : ils constatent la présence de "granulations" au niveau des cardiocytes auriculaires de mammifères ; les granulations prennent ensuite l'appellation de "corps denses" puis de "granules spécifiques", à activité sécrétoire. On ne les retrouve pas au niveau ventriculaire,

hormis chez le fœtus des mammifères et des vertébrés inférieurs.

* Dès 1976, une relation est établie entre le nombre de granulations et la volémie (chez le rat). En effet, dans l'oreillette droite, le nombre de granulations augmente en cas de restriction sodée, et diminue en cas d'inflation sodée. (Déjà, en 1956 on évoquait l'existence de récepteurs auriculaires sensibles à l'étirement pariétal intervenant dans le contrôle de la volémie).

On évoque alors le concept d'un "troisième facteur" (16), hormone natriurétique et vasorelaxante, distinct de l'aldostérone et indépendant du débit de filtration glomérulaire. En effet, malgré une aldostérone plasmatique élevée et un débit de filtration glomérulaire réduit, une charge sodée (chez le chien anesthésié) entraîne bien une augmentation de la diurèse et de la natriurèse (De WAUDENER - 16-).

* L'étude de De BOLD et Coll (15) en 1981, reste primordiale.

L'administration intraveineuse d'extraits d'oreillette (chez le rat anesthésié) entraîne brutalement une augmentation de la diurèse, de la natriurèse, de la kaliurèse, de courte durée (10 à 20 minutes), avec chute de la pression artérielle, probablement sur baisse de la volémie.

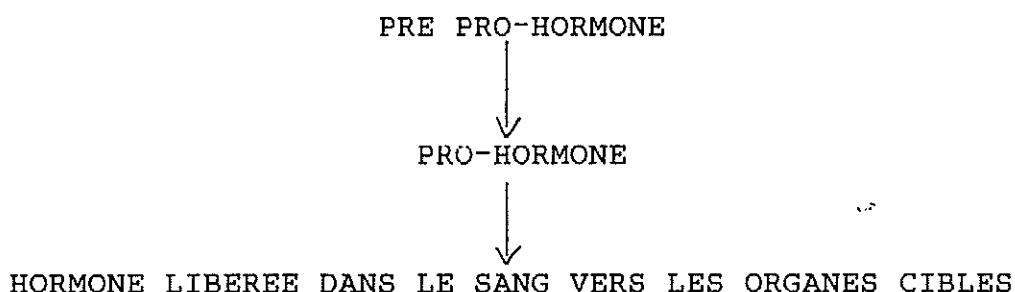
L'administration d'extraits ventriculaires n'est pas concluante.

* En 1982, la relation est faite et confirmée entre les "granules spécifiques" auriculaires et l'activité diurétique et natriurétique des extraits d'oreillette.

* Progressivement le FNA est isolé, purifié, synthétisé ; le dosage radio-immunologique est effectif depuis 1984 (GRUTKOWSKA et Coll).

III - STRUCTURE ET BIOSYNTHESE DU FNA

Le FNA est un peptide biologiquement actif, sécrété "in vivo", qui suit la synthèse habituelle d'une hormone soit :



1 - Structure

Chez l'homme, trois peptides ayant une activité natriurétique et vasorelaxante ont pu être isolés à partir des extraits auriculaires (3, 26) :

a) Le δ FNA : forme de stockage dans les granules

Il s'agit du peptide le plus long, 126 acides aminés, possédant l'activité natriurétique. Il correspond à la PRO-HORMONE, dont les 28 derniers acides aminés correspondent à l'HORMONE = α FNA.

b) Le α FNA : forme circulante

Elle comporte un pont disulfure indispensable à l'activité biologique.

c) Le β FNA

Il comporte 56 acides aminés, est constitué de deux chaînes d' α FNA réunies de façon anti-parallèle par deux ponts disulfures. Ce peptide est spécifique de l'homme.

CONSEQUENCES SUR L'ACTIVITE :

Il semble que l'activité biologique du peptide est d'autant plus faible qu'il est plus long ; chez l'homme le FNA a un pouvoir natriurétique environ cinq fois supérieur à celui des autres formes.

L'activité biologique du α FNA nécessite cependant une intégrité du pont disulfure et de la chaîne d'acides aminés entière au risque de voir son action abolie, ou diminuée.

2 - Synthèse et maturation ; lieux de stockage du FNA

La séquence du DNA codant pour ces peptides natriurétiques est connue et a permis de déterminer la séquence du précurseur, le PRE-PRO-FNA. Il contient 151 acides aminés, dont un "peptide signal" de 25 acides aminés.

Ces séquences, en vingt cinquième position, comportent une alanine qui précède le site de clivage du "peptide signal" dans de nombreuses protéines. Ce "peptide signal" est immédiatement suivi par les 126 acides aminés de γ FNA, dont les derniers acides aminés correspondent au α FNA, forme circulante (3).

Le PRE-PRO-FNA subit une protéolyse libérant le PRO-FNA (γ FNA) qui, à son tour, subit une protéolyse libérant l' α FNA, hormone active, libérée dans le sang vers les organes cibles.

Le clivage s'effectue donc au moment de la sécrétion de l'hormone ; or, pour la plupart des autres hormones polypeptidiques, la maturation s'effectue dans le réticulum endoplasmique granuleux et le Golgi, et c'est la forme active, mature, qui est stockée avant d'être excrétée.

Lieux de stockage du FNA (γ FNA) :

On constate la présence du γ FNA au niveau cardiaque et extra-cardiaque.

- Au niveau cardiaque, il s'agit des granules des oreillettes (droite et gauche) ; l'existence au niveau ventriculaire n'est pas écartée.

- Au niveau extra-cardiaque, on le retrouve au niveau de l'hypophyse, de l'hypothalamus, de la crosse aortique, des reins.

3 - Clearance du FNA

Administré en intra-veineux, le FNA a une demie vie brève, aux alentours de deux à quatre minutes (chez l'animal et chez l'homme).

La concentration plasmatique du FNA est influencée par de nombreux facteurs :

- le type d'anticorps utilisé
- âge du patient,
- position du patient,
- site, moment et condition du prélèvement

(régime hydrosodé, exercice, aspect pulsatile de la sécrétion du FNA ...).

En général, on détermine comme concentration normale basale le taux plasmatique du FNA : 10 à 70 pg/ml (soit 3,5 à 25 μ mol/ml).

4 - Les types de récepteurs du FNA

Les principaux récepteurs sont situés au niveau du rein (glomérule 21, réseau vasculaire, médullaire), des vaisseaux, des glandes surrénales (zone glomérulée), du système nerveux central, du foie (3, 9).

Les deux principaux types de récepteurs sont :

- les récepteurs biologiques (ou récepteurs B) qui sont actifs biologiquement ;
- les récepteurs silencieux (ou récepteurs de clearance, ou récepteurs C) qui sont majoritaire au niveau du rein, des vaisseaux ; ce sont des "accepteurs".

IV - REGULATION DE LA SECRETION DU FNA

La régulation de la sécrétion du FNA fait intervenir trois types de stimuli : mécaniques essentiellement, humoraux et pharmacologiques.

1 - Les facteurs mécaniques

a) L'expansion volémique

Chez l'animal, comme chez l'homme, il a été montré que "l'expansion volémique" entraîne une augmentation du FNA plasmatique (3,9, 11).

--- Des modifications de la volémie induites par des variations posturales influencent la sécrétion du FNA (20):

. Le passage de la position de décubitus à l'orthostatisme entraîne une redistribution du sang du secteur intra-thoracique vers le secteur périphérique : cela induit une diminution du FNA plasmatique.

. L'immersion (jusqu'au cou) entraîne une redistribution inverse du sang, au profit du secteur intra-thoracique, et provoque une augmentation du FNA plasmatique.

--- L'expansion volémique induite par la perfusion de solutions hyper-osmotiques entraîne également une augmentation du FNA plasmatique (33, 36, 42, 44, 45). L'hyperosmolarité entraîne un transfert rapide des fluides dans le secteur intravasculaire ; on suggère alors que l'étirement pariétal des oreillettes est à l'origine de l'augmentation de l'hormone.

b) Le concept de distension auriculaire

Le stimuli mécanique principal de la sécrétion du FNA semble bien être la **distension auriculaire** et non la simple valeur de la pression intracavitaire auriculaire.

Le mécanisme précis n'est pas encore bien déterminé : il reste l'objet de nombreuses discussions par les différentes équipes :

. avec le modèle expérimental de la tamponnade chez le chien, puis chez l'homme, avant et après drainage (MANCINI et Coll).

. avec le modèle des rétrécissements mitraux purs, accessibles à une valvuloplastie percutanée (DUSSAULE et Coll).

. avec le modèle de réanimation : étude sur la pression positive intra-thoracique en ventilation artificielle (LEMAIRE et Coll).

c) La tachycardie

On a pu observer l'élévation du FNA¹⁷ plasmatique lors des tachycardies supraventriculaires (59), et on suggère alors que le peptide pourrait être responsable de la polyurie survenant fréquemment au cours des accès de tachycardie.

Mais en fait, au long cours, ces troubles du rythme entraînent une distension de l'oreillette gauche, une élévation de la pression auriculaire droite. Ainsi, dans les cas de dysrythmies ventriculaires, l'augmentation du FNA semble plus être la conséquence des modifications

hémodynamiques que l'expression d'une action directe de la fréquence cardiaque sur la sécrétion du peptide. Ceci est appuyé par les modèles de tachycardies ventriculaires.

L'exercice physique allie distension auriculaire et tachycardie.

2 - Les facteurs humoraux

IN VITRO : on évoque le rôle des glucocorticoïdes, de l'Acétyl Choline, de l'Adrénaline, de la Vasopressine, dans l'augmentation du FNA.

L'hypoxie, l'augmentation de concentration en sodium entraînent une augmentation du FNA plasmatique par l'oreillette isolée du rat.

IN VIVO : l'administration intraveineuse de Vasopressine, d'Angiotensine II augmente le taux du peptide chez le rat.

L'endothéline (vasoconstrictive, sécrétée par les cellules endothéliales, secondaire à un stress pariétal) augmente la sécrétion du FNA.

CHEZ L'HOMME : on a observé l'augmentation du FNA par la perfusion d'Angiotensine II, de l'adrénaline, de la noradrénaline.

3 - Les facteurs pharmacologiques

On évoque le rôle de la morphine et de nombreux anesthésiques dans l'augmentation de sécrétion du peptide.

L'héparine réduirait l'action du FNA.

AU TOTAL : La distension auriculaire reste, pour une grande majorité d'auteurs, le stimulus principal de la sécrétion du FNA, avec également un rôle des tachycardies.

A NOTER : l'innervation cardiaque n'est pas nécessaire à la sécrétion du FNA comme le prouvent des études sur les transplantés cardiaques qui gardent leurs mécanismes de sécrétion intacts.

V - ACTION DU FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE

L'action du FNA comporte :

- une action rénale,
- une action cardio-vasculaire,
- une action hormonale.

1 - Action rénale du FNA (3)

La perfusion de FNA entraîne une augmentation de la diurèse et de la natriurèse ; mais elle augmente également l'excrétion du phosphore, du chlore, du calcium, du GMPc ; elle n'a pas d'effet sur le potassium.

Par contre à des doses plus faibles, comparables à la sécrétion endogène du FNA, la réponse rénale est moins importante, du fait de l'activité d'autres systèmes neuro-hormonaux impliqués dans la régulation hydrosodée.

Néanmoins, en évitant la déplétion volémique, une diurèse et une natriurèse soutenues sont conservées (9).

Les effets rénaux sont de deux types (3, 33, 51):

--- effets sur l'hémodynamique rénale, où le FNA semble augmenter la filtration glomérulaire,

--- effets tubulaires directs, plutôt distaux.

a) Effets hémodynamiques rénaux : augmentation de la filtration glomérulaire, soutenue et réversible

La diurèse et la natriurèse induites par le FNA semblent dépendantes de l'augmentation de la filtration glomérulaire ; le mécanisme reste encore controversé ; on évoque plusieurs hypothèses :

- le flux sanguin ne semble pas être en cause.

- les résistances vasculaires rénales n'ont pas un rôle déterminant sur l'effet natriurétique du FNA, mais le peptide peut protéger le rein d'une vasoconstriction excessive.

* La fraction filtrée est augmentée après administration du FNA (fraction filtrée = débit de filtration glomérulaire/flux plasmatique rénal).

* La pression de perfusion glomérulaire est elle aussi augmentée. Ceci s'explique par son effet vasoconstricteur sur l'artériole efferente et son effet vasodilateur (ou indifférent) sur l'artériole afférente.

* Enfin, le FNA augmente le coefficient de filtration (les glomérules portent des récepteurs de haute affinité pour le FNA).

DONC, l'effet hémodynamique rénal du FNA se traduit par l'augmentation de la filtration glomérulaire, liée essentiellement à l'augmentation de la pression de perfusion glomérulaire et du coefficient de filtration.

b) Diminution de la réabsorption sodée au niveau du tube contourné proximal

Elle est due aux modifications des forces péri-tubulaires, plus qu'à une action tubulaire directe.

* **Modification des forces de Starling péri-tubulaires** : parallèlement à son action sur la filtration glomérulaire, le FNA redistribue le flux sanguin rénal du cortex vers la médulla. Cet accroissement considérable du flux sanguin dans les capillaires péri-tubulaires et dans les vasa recta joue un rôle majeur sur l'effet natriurétique du FNA en modifiant les forces de Starling.

En effet, le gradient de pression hydraulique s'oppose à la réabsorption au niveau du tube contourné proximal.

L'augmentation de la pression hydrostatique intra-tubulaire, due à l'augmentation de la filtration glomérulaire, est proportionnellement moins importante que l'augmentation de la pression hydrostatique intracapillaire péri-tubulaire due aux modifications hémodynamiques induites par le FNA.

Par ailleurs, le FNA entraîne une augmentation de la pression oncotique intracapillaire (péritubulaire) , puisque la pression de filtration est élevée.

L'équilibre glomérulotubulaire au niveau des néphrons superficiels est conservé au cours de l'administration du FNA : la réabsorption proximale, en absolue, tend à augmenter.

EN FAIT, l'importance du gradient de pression hydrostatique et de la charge sodée filtrée par le glomérule expliquent que la quantité de chlorure de sodium délivrée au niveau de l'anse de Henlé soit accrue, en raison d'une réduction globale de la réabsorption tubulaire proximale. Or, en principe, 80 p. cent du sodium et de l'eau sont réabsorbés au niveau du tube contourné proximal. La diminution de cette capacité de réabsorption peut donc entraîner une augmentation importante de l'excrétion hydrosodée par le rein.

* Effet tubulaire proximal direct : cette possibilité a été évoquée mais reste encore controversée.

DONC, la diminution de la réabsorption sodée proximale durant la perfusion du FNA semble plus en rapport avec des modifications hémodynamiques intrarénales, qu'avec un effet tubulaire direct du FNA.

c) Redistribution du flux sanguin rénal au profit de la médullaire

L'augmentation brutale du flux sanguin au niveau des capillaires péritubulaires concerne également les vasa recta (51). De plus, la quantité importante de chlorure de sodium délivrée à la sortie du tube contourné proximal modifie le comportement de l'anse de Henlé.

*** Augmentation du flux sanguin des vasa recta :**
c'est la conséquence directe de l'action vasodilatatrice du FNA au niveau de l'artériole afférente.

L'augmentation du débit sanguin de la médullaire a une double conséquence :

- . le lavage de la médullaire,
- . l'augmentation de la pression hydrostatique des vasa recta qui est supérieure à celle de l'anse de Henlé ou du tube collecteur.

Le gradient de pression hydrostatique Henlé/vasa recta ainsi créé favorise donc le passage de l'eau et du sel de la médullaire vers les tubes collecteurs et ralentit donc la réabsorption sodée par ces derniers.

*** Augmentation du chlorure de sodium (NaCl) intratubulaire :** en diminuant la réabsorption tubulaire proximale du sodium et en augmentant la fraction filtrée du sodium, le FNA augmente la quantité de chlorure de sodium délivrée à l'anse de Henlé. Cette charge sodée favorise le transport local actif du chlorure de sodium vers l'interstitium. De plus, l'élévation de la pression hydrostatique au sein des vasa recta s'oppose au passage des

fluides vers la lumière vasculaire. Ainsi, il y a enrichissement de l'interstitium médullaire et de la papille en NaCl.

Le gradient de NaCl entre le milieu interstitiel** et le tube collecteur d'une part, et la pression hydraulique des vasa recta** par rapport au tube collecteur d'autre part, favorisent le transfert du liquide interstitiel riche en sel vers les tubes collecteurs.

N.B. : il n'y a pas d'effet direct sur l'anse de Henlé ou sur le tube contourné distal.

d) Action du FNA sur le tube collecteur

Le FNA semble diminuer la réabsorption de l'eau et du sel au niveau des tubes collecteurs distaux (il existe des récepteurs à ce niveau ; une action directe est probable).

Le FNA inhibe l'action de l'aldostérone et donc augmente la natriurèse.

2 - Action cardio-vasculaire du FNA

L'effet essentiel est la diminution de la pression artérielle tant systolique que diastolique.

On évoque comme mécanisme la diminution des résistances vasculaires périphériques, la baisse du débit cardiaque, l'hypovolémie (4).

a) La baisse des résistances vasculaires périphériques

Le FNA a un effet vasodilatateur artériel direct, cette action vasorelaxante s'exerce surtout lorsqu'une vasoconstriction a été préalablement initiée par l'angiotensine II, la noradrénaline, ou la vasopressine.

En fait, on obtient des résultats contradictoires concernant les modifications des résistances artérielles périphériques in vivo ; ceci est probablement dû au fait que la réponse vasculaire au FNA dépend du tonus sympathique basal. Après blocage sympathique, en effet, le FNA abaisse les résistances artérielles périphériques.

b) La baisse du débit cardiaque (l'action sur la fréquence cardiaque dépend du tonus basal).

Son mécanisme n'est pas univoque :

* La fréquence cardiaque tend à baisser ou à s'élever peu après l'administration du FNA, probablement par augmentation du tonus vagal. Par ailleurs, la baisse de la pression artérielle tend à stimuler l'activité sympathique.

* Ainsi, l'activité basale du système nerveux autonome détermine si la réponse sympathique du FNA est une stimulation, une inhibition ou est indifférente.

* Par ailleurs, le FNA diminue la précharge du ventricule gauche, comme le reflète la baisse de la pression veineuse centrale. Les mécanismes évoqués sont :

. la vasodilatation du système veineux capacitif,

. la redistribution du flux sanguin dans les circuits plus compliants,

. la transudation plasmatique du secteur intravasculaire vers les tissus interstitiels,

. l'augmentation des résistances post-capillaires au retour veineux.

N.B. : Les effets veineux du FNA sont beaucoup moins importants que les effets artériels.

La baisse de la pression cardiaque induite par le FNA précède généralement l'effet diurétique et elle est observée également chez les rats anéphriques.

c) Effets du FNA sur la vascularisation pulmonaire

Les poumons sont très riches en récepteurs du FNA, et participent à sa protéolyse.

Le FNA entraîne une vasorelaxation artérielle pulmonaire.

De plus, ce FNA atténue la vasoconstriction artérielle pulmonaire induite par l'hypoxie, aiguë ou chronique.

AU TOTAL : L'action prédominante du FNA sur le plan cardiovasculaire reste la baisse de la pression artérielle.

Le FNA diminue le débit cardiaque en diminuant la précharge du ventricule gauche, sans en fait qu'une vasodilatation, un effet inotrope négatif direct ne soient prouvés.

L'action du FNA sur la fréquence cardiaque et sur les résistances vasculaires périphériques dépend du tonus sympathique basal.

Au niveau pulmonaire le FNA entraîne une vasodilatation marquée et préviendrait la vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

3 - Effets hormonaux du FNA

Le FNA a des interactions avec d'autres systèmes hormonaux, notamment avec ceux qui participent à la régulation de la balance hydrosodée, tels le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), le système nerveux sympathique, la vasopressine.

a) Le SRAA (3)

Le FNA entraîne une baisse de l'activité rénine plasmatique et de la concentration de l'aldostérone plasmatique.

L'inhibition de la sécrétion de rénine est d'autant plus marquée que le niveau basal de production est élevé, et existe pour des concentrations circulantes physiologiques du FNA. Les mécanismes d'action sur la rénine restent mal précisés...

Le FNA inhibe la sécrétion d'aldostérone par un effet direct au niveau de la zone glomérulée de la cortico-surrénale.

De plus, il inhibe la sécrétion d'aldostérone stimulée par l'Angiotensin II, indépendamment de tout effet sur l'Angiotensin Receptor, la kaliémie, l'ACTH.

DONC : le FNA module l'activité du SRAA par plusieurs voies :

- réduction de la sécrétion de rénine,
- blocage de la sécrétion d'aldostérone,
- inhibition de la vasoconstriction induite par l'Angiotensine II,
- opposition à la rétention hydrosodée de l'aldostérone, par ses propriétés rénales.

Ces différentes actions ne sont évidemment pas seules responsables de la natriurèse observée, mais peuvent avoir un rôle important à plus long terme dans la régulation de la balance hydrosodée.

b) Le système nerveux sympathique

Chez l'homme, le FNA entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de noradrénaline, probablement secondaire à l'activation des barorécepteurs.

c) Arginine vasopressive (AVP)

Il n'existe jusque là que peu d'études sur la diminution de l'AVP par le FNA par l'intermédiaire d'un effet inhibiteur central.

CHAPITRE II

PROTOCOLE : LA CHARGE EN SEL

I - BUT DE L'ETUDE

Par ce travail, nous nous proposons :

1 - d'une part de comparer les taux de FNA plasmatique entre l'hypertension artérielle essentielle et l'HAP ;

2 - d'autre part d'étudier la variation du FNA plasmatique, dans les deux groupes de patients hypertendus, au cours d'une charge en sel, et d'en préciser les relations avec les autres paramètres hormonaux ;

3 - et enfin d'étudier la natriurèse au cours d'une charge en sel et sa relation avec les niveaux de FNA.

II - MATERIEL ET METHODE

1 - Sujets et répartition des groupes

L'étude a été réalisée chez 12 patients hypertendus du service de Néphrologie :

- un premier groupe de 6 patients porteurs d'une hypertension artérielle essentielle ;

- un deuxième groupe de 6 patients porteurs d'un HAP.

a) Premier groupe :

Les patients sont âgés de 35 à 55 ans (âge moyen : 46.5 ± 3.7 = moyenne + écart standart à la moyenne).

Il y a 1 femme et 5 hommes.

Le diagnostic d'hypertension artérielle est un diagnostic d'exclusion.

b) Deuxième groupe :

Les patients sont âgés de 31 à 70 ans (âge moyen : 51 ± 5.3).

Il y a 2 femmes et 4 hommes.

Le diagnostic d'HAP est dépisté devant une hypertension artérielle avec hypokaliémie (de 2.5 à 3.5 mmol/l), hyperkaliurèse (supérieure à 30 mEq/24 h) ; la natrémie est toujours à la limite supérieure de la normale, soit environ 145 mmol/l.

Ensuite, le diagnostic est affirmé par la présence d'une rénine active plasmatique basse, peu ou non stimulable, associée à un excès d'aldostérone plasmatique.

Enfin, le diagnostic étiologique est orienté par la clinique, et/ou par le test de stimulation sous orthostatisme (5 cas sur 6) et/ou par le test de l'IEC (4 cas sur 6).

Ce diagnostic est confirmé par l'examen tomodensitométrique qui détermine 4 adénomes producteurs d'aldostérone (3 à droite contre un seul à gauche), pour 2 hyperplasies des surrénales (âges moyens respectifs : 45.5 ± 5.4 et 62 ± 8) (tableaux A et B).

2 - Préparation des patients

Ces patients ont un apport sodé habituel les jours précédants l'hospitalisation ; cet apport est précisé par l'étude de la natriurèse.

Tout traitement anti-hypertenseur a été stoppé plusieurs semaines avant l'étude : 4 semaines en général, et 2 mois dans le cas de la spironolactone.

Les patients sont hospitalisés la veille de l'étude pour effectuer le premier recueil urinaire = les urines sont recueillies à partir de 20 heures, et sur 12 heures (U₀).

Les patients sont allongés depuis 20 heures et restent à jeûn jusqu'au lendemain matin.

3 - Déroulement de l'épreuve

Le protocole se déroule sur la journée, les sujets restent allongés de 8 à 13 heures, puis de 16 à 17 heures.

. A 8 heures : 2 cathéters sont mis en place, garnis d'héparine ; 1 cathéter à droite pour la perfusion, 1 cathéter à gauche pour les prélèvements.

. A 9 heures (T₀) : après une heure de repos, on fait débiter la perfusion de sérum physiologique, 2 litres sur 2 heures, au moyen d'une pompe pour assurer un débit continu.

. A 11 heures (T₁₂₀ T à 120 mn) : on enlève le cathéter de perfusion.

L'alimentation du sujet consiste en : 100 cc de jus d'orange à 8 heures et un repas sans sel strict avec 2 g de NaCl à 13 heures.

4 - Paramètres étudiés

a) La pression artérielle est vérifiée à T₆₀, T₁₂₀, T₂₄₀, T₄₈₀.

Elle est exprimée sous forme de pression artérielle moyenne (PAM) en millimètre de mercure (mmHg).

b - Le poids, est contrôlé à T₀, T₂₄₀ et T₄₈₀.

c - Dans le sang, : A T₋₅, T₀, T₂₀, T₄₀, T₆₀, T₁₂₀, T₂₄₀ et T₄₈₀ on étudie les paramètres suivants :

* La rénine plasmatique : en nanogrammes par millilitre (ng/ml)

* L'aldostérone plasmatique : en picogrammes par millilitre (pg/ml)

* Le FNA plasmatique : en picogrammes par millilitre

Sont également dosés à T₀, T₁₂₀, T₂₄₀, T₄₈₀ :

- les protides, (en gramme/litre - g/l)

- l'hématocrite, (en pourcentage - %)

- le ionogramme.

d - Dans les urines, les recueils sont les suivants :

- U₀ : de 20 heures la veille à 8 heures le matin

- U₁ : de 9 heures à 11 heures (T₁₂₀ : fin de la perfusion)

- U₂ : de 11 heures à 13 heures (T₂₄₀)
- U₃ : de 13 heures à 17 heures (T₄₈₀).

On étudie la natriurèse et la kaliurèse (micromoles par minute - $\mu\text{mol}/\text{mn}$ -)

5 - Les dosages

* L'aldostérone et la rénine active plasmatique sont dosées par méthode radio-immunologique.

* Le dosage du FNA plasmatique s'effectue également par méthode radio-immunologique.

* La natriurèse et la kaliurèse sont dosées par potentiométrie indirecte (Technicon*)

6 - Les statistiques

* Les résultats sont exprimés en moyenne avec l'écart standart à la moyenne ($m \pm \text{SEM}$).

* Les chiffres obtenus peuvent être comparés à l'aide du test t de student ; les différences observées sont considérées comme significatives pour $p < 0.05$.

* En pratique : l'étude se fait sur un nombre restreint de patients (6 par groupe), avec des "écarts standarts à la moyenne" non négligeables. Ce petit nombre interdit une exploitation statistique approfondie.

III - RESULTATS

A - ETUDE DE CHAQUE PARAMETRE ET COMPARAISON ENTRE LES DEUX GROUPES DE PATIENTS HYPERTENDUS

1 - Pression artérielle (Tableau I, figure 1)

* Au repos

L'étude de la pression artérielle moyenne (PAM) ne montre pas de différence significative entre les deux groupes avec une moyenne de 128.9 ± 8.1 mmHg dans l'hypertension artérielle essentielle contre 130.2 ± 4.1 dans l'HAP. On constate cependant des chiffres tensionnels plus élevés dans le cas de l'adénome producteur d'aldostérone que dans le cas de l'hyperplasie bilatérale des surrénales.

* La charge en sel

Dans cette situation, on ne note pas de différence significative dans l'évolution des chiffres de pression artérielle entre les deux groupes de patients.

2 - Poids (tableau II)

On ne note pas de différence significative du poids entre les deux groupes de patients avant et après charge sodée.

3 - Les hormones

a) La rénine plasmatique (tableau III, figure 3)

* Au repos :

Dans le cas de l'hypertension artérielle essentielle, on constate des taux plasmatiques de rénine plus élevés (17.1 ± 7 ng/ml) que dans le cas de l'HAP (8 ± 3 ng/ml).

*** La charge en sel**

Dans le premier groupe de patients, on constate une freination significative de la sécrétion de rénine (p inférieure à 0.05), rapide (entre la vingtième et la quarantième minute), mais brève. A la fin de la perfusion, le taux plasmatique est sensiblement identique à celui constaté au repos et se stabilise ensuite.

Dans le deuxième groupe (atteint d'HAP) l'évolution de la rénine plasmatique est comparable ; on observe une freination cependant encore plus rapide, constatée dès la vingtième minute, mais sensiblement moins importante.

La perfusion de solution saline n'est pas suffisante pour bien freiner la sécrétion de rénine.

b) L'aldostérone plasmatique (tableau IV, figure 4)

*** Au repos**

Le taux plasmatique d'aldostérone est plus élevé dans le deuxième groupe de patients (souffrant d'HAP) (323 ± 67.7 pg/ml) que dans le premier groupe (215 ± 56.3 pg/ml).

*** La charge en sel**

Elle permet d'observer une freination de la production d'aldostérone.

Dans le cas de l'hypertension artérielle essentielle, la freination est rapide et durable, tout au long de la perfusion ; la différence la plus significative est observée à T₁₂₀ (fin de la perfusion) ; ensuite, la production d'aldostérone retrouve progressivement un taux basal.

Dans le cas de l'HAP, l'évolution est comparable ; la freination est cependant moins nette (voire, elle est pratiquement absente).

Le taux plasmatique d'aldostérone semble plus sensible à la charge sodée que ne l'est la rénine...

c) Le FNA (Tableau V, figure 5)

*** Au repos**

On constate des taux plasmatiques significativement plus élevés dans le groupe de l'HAP (56 ± 24 ng/ml) que dans le premier groupe (33.7 ± 23.5 ng/ml). "

NAKADA (36) constate de plus un taux de FNA plus élevé dans le cas de l'adénome que dans celui de l'hyperplasie des surrénales ; l'ablation de l'adénome permet de voir les valeurs de FNA se normaliser.

*** La charge en sel**

- Dans le groupe des patients porteurs d'une hypertension artérielle essentielle, on observe une élévation discrète du FNA plasmatique dès le début de la perfusion de solution saline, atteignant un taux maximal au bout d'une heure (T₆₀) ; ce taux se normalise dès la fin de la perfusion et se stabilise ensuite.

- Dans l'HAP, la charge sodée n'entraîne pas d'élévation significative du FNA plasmatique ; pourtant, l'expansion volémique que traduit la charge sodée serait un stimulus majeur de la sécrétion du FNA (en plus de l'expansion volémique correspondant au tableau d'HAP).

En fait, le taux plasmatique initial de FNA est peut-être suffisamment élevé dans le cas de l'HAP pour induire une natriurèse accrue et échapper à l'hypervolémie responsable de l'hypertension artérielle; il ne serait pas obligé de s'élever plus...

On remarque une heure après le début de la perfusion (T₆₀) un taux de FNA presque comparable pour les deux groupes (40.9 ± 26.1 ng/ml dans le premier groupe ; 45.1 ± 15.3 ng/ml dans le groupe de l'HAP...

Ensuite, le taux de FNA se stabilise, en restant supérieur à celui noté dans l'hypertension artérielle essentielle.

4 - Les protides et l'hématocrite (tableaux VIII et IX, figures 8 et 9)

Leurs valeurs aux repos sont superposables.

La charge sodée provoque effectivement une diminution de leur taux à la fin de la perfusion (T₁₂₀). Puis, on note une stabilité des chiffres à T₂₄₀ ; les valeurs de protides, comme celles de l'hématocrite, tendent à rejoindre leur taux basal à T₄₈₀, sans l'atteindre complètement.

L'évolution reste comparable dans les deux populations d'hypertendus.

5 - Recueils urinaires

a) La Natriurèse (tableau VI, figure 6)

* **Au repos**, on note une balance sodée équilibrée dans les deux groupes de patients hypertendus, établie sur le recueil U₀ (de 20 heures la veille à 8 h le matin de l'étude).

* **Après charge en sel**, l'état d'hypervolémie provoquée s'accompagne habituellement d'une natriurèse marquée, visant à restaurer une volémie normale.

Dans le groupe de patients avec hypertension artérielle essentielle, comme dans le deuxième groupe avec HAP, la natriurèse est fortement accrue au cours de la perfusion, comme en témoigne le recueil U₁ :

- 547 ± 70 µmol/mn, dans le premier groupe, donc un taux basal multiplié par 5 ;

- 807.3 ± 214.9 $\mu\text{mol}/\text{mn}$, dans le deuxième groupe, donc un taux basal multiplié par 8.

A distance de la perfusion, la natriurèse tend à se normaliser progressivement pour rejoindre (pratiquement) un taux basal au bout de 8 heures (T₄₈₀) ; les deux groupes de patients deviennent comparables dès la fin de la perfusion.

b) La kaliurèse (tableau VII, figure 7)

A partir d'une balance équilibrée, la kaliurèse est accrue rapidement par la charge sodée, pour diminuer progressivement dès la fin de la perfusion. L'évolution reste comparable dans les deux groupes.

B - ETUDE COMPARATIVE DE DEUX PARAMETRES AU SEIN D'UN MEME GROUPE D'HYPERTENDUS

Malgré le nombre restreint de patients dans l'étude, nous avons effectué quelques "comparaisons statistiques" avec étude du coefficient de corrélation (r) et son taux de significativité (significatif si $p < 0.05$).

Nous nous proposons de comparer dans chaque groupe d'hypertendus le FNA et l'aldostérone, le FNA et la natriurèse, voir le FNA et la pression artérielle.

1 - FNA et Aldostérone

* Dans le premier groupe : on n'observe aucune corrélation : $r = -0.20$, avec un $p < 0.17$, mais non significatif (NS)

* Dans le deuxième groupe : le coefficient de corrélation $r = +0.24$, NS.

2 - FNA et natriurèse

* Dans le premier groupe : $r = -0.25$, NS.

* Dans le deuxième groupe : $r = +0.11$, NS.

3 - FNA et pression artérielle

* Dans le premier groupe : $r = -0.51$ avec un $p = 0.0167$, donc on se rapproche de la significativité.

* Dans le deuxième groupe : $r = +0.10$, NS.

AU TOTAL, l'approche statistique ne s'avère pas concluante dans cette étude comportant 6 patients par groupe, mais surtout avec de très grandes variabilités individuelles.

CHAPITRE III

DISCUSSION

PREMIERE PARTIE

ETUDE DU FNA DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE

ET DANS L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

I - NOTRE PROTOCOLE

On constate un taux plasmatique de FNA plus élevé chez le patient ayant une hypertension artérielle essentielle que celui noté chez le sujet normotendu : le dernier résultat n'est pas montré dans notre étude, mais a pu être constaté au laboratoire (FNA = 20.2 pg/ml).

On observe également un taux plasmatique de FNA plus élevé en cas d'HAP que dans le cas de l'hypertension artérielle essentielle.

II - DANS LA REVUE DE LA LITTERATURE

L'action rénale et vasculaire du FNA, associée à son rôle d'antagoniste physiologique du SRA, suggère que ce peptide joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle.

1 - FNA et hypertension artérielle essentielle

Plusieurs équipes (30, 31, 58, 36, 33, 44, 48, 28) ont effectué des dosages de FNA plasmatique dans l'hypertension artérielle en comparaison avec ceux des sujets normotendus (cf tableau suivant) :

| | NORMOTENDUS | | HYPERTENSION ARTERIELLE | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|
| | n | FNA (pg/ml) | n | FNA (pg/ml) | PAM (mmHg) |
| LA ROCHELLE | 64 | 11.9 ± 7.7 | 101 | 14.7 ± 1.1 | 111 ± 0.9 |
| LA ROCHELLE | 48 | 13 ± 1.3 | 44 | 13 ± 1.5 | 111,5 ± 1.2 |
| YAMAJI | 108 | 37.9 ± 1.4 | 41 | 38.5 ± 2.6 | 120 ± 5 |
| NAKADA | 7 | 35.2 ± 3.2 | 12 | 37.3 ± 2.5 | - |
| MATSUBARA | 4 | 17 ± 3* | 18 | 39 ± 6* | 115 ± 1.5 |
| SAGNELLA | 47 | 8.6 ± 0.6 | 106 | 17.2 ± 1 | 119 ± 1.6 |
| SANTUCCI | 21 | 38.3 ± 19.4 | 26 | 44.5 ± 19.4 | 119.2 ± 1.2 |
| KOHNO | 17 | 31.7 ± 11.8 | 43 | 48 ± 25.5 | 127 ± 1.8 |

n = nombre de sujets dans l'étude

* = pas de différence significative

a) Interprétations de ces études

Chez le patient porteur d'une HTA limite, légère à modérée (études de LA ROCHELLE, YAMAJI, NAKADA et MATSUBARA), on n'observe pas de différence significative du taux de FNA plasmatique par rapport aux sujets normotendus.

Les trois dernières études (SAGNELLA, SANTUCCI et KOHNO) concernent des patients atteints d'une hypertension artérielle essentielle plus sévère. On observe une élévation du taux de FNA plasmatique, cependant modérée, peut-être en rapport avec les effets cardiaques du retentissement de

l'hypertensive (hypertrophie ventriculaire). Ces auteurs pensent donc que le FNA serait bien corrélé avec la pression artérielle dans le cas de l'hypertension artérielle essentielle.

b) Autres constatations issues de ces études

Chez le sujet normotendu, le FNA plasmatique se révèle supérieur chez la femme (30, 58).

Toujours chez le sujet normotendu, SANTUCCI (48) a fait la distinction entre ceux qui ont des antécédents familiaux d'hypertension artérielle, et ceux qui n'en ont pas : le taux plasmatique de FNA se révèle supérieur dans le premier cas ($42,1 \pm 16,8$ pg/ml, contre $38,3 \pm 19,4$ pg/ml). Cette étude concerne des sujets jeunes.

YAMAJI (58), a également distingué, parmi les hypertensions artérielles essentielles, celles à rénine normale et celles à rénine basse : le FNA plasmatique est plus élevé dans le dernier cas (ce qui pourrait s'expliquer par une expansion volémique supérieure dans le cas de l'hypertension artérielle essentielle à rénine basse).

3 - FNA et HAP

* Dans l'HAP, le taux plasmatique de FNA est élevé (14, 29, 36, 55, 58).

Un caractère important de la physiopathologie de l'HAP est l'expansion volémique relative (comparée à des sujets normaux) induite par l'augmentation de la rétention sodée, du fait de l'excès d'aldostérone.

Chez des sujets normaux, le taux plasmatique de FNA augmente en réponse à une expansion volémique, diminue lors d'un apport sodé faible et il est corrélé avec la natriurèse.

--- Ainsi, l'expansion volémique semble être responsable des taux plus élevés de FNA en cas d'HAP.

* L'équipe de NAKADA (36) a également différencié l'adénome de l'hyperplasie. Le FNA plasmatique semble plus élevé en cas d'adénome et, inversement, l'ablation chirurgicale reconduit le FNA à un taux sensiblement normal, en parallèle aux chiffres tensionnels.

Quelques valeurs de FNA en pg/ml de cette équipe NAKADA (36) sont représentatives :

| | |
|--|--------------|
| 7 sujets normotendus | : 35.2 ± 3.4 |
| 7 patients avec hypertension artérielle | : 37.3 ± 2.5 |
| 7 patients avec hyperplasie des surrénales | : 42 ± 3.8 |
| 6 patients avec adénome producteur d'aldostérone | : 78.8 ± 5.9 |

Une corrélation positive ($r = 0.64$) est retrouvée entre FNA et pression artérielle dans le cas de l'hyperplasie comme dans le cas de l'hypertension artérielle essentielle ($r = 0.59$).

On ne note pas de corrélation FNA-pression artérielle dans le cas de l'adénome et chez les patients normotendus.

III - CONCLUSION

Nos résultats confirment bien :

- un taux plasmatique de FNA plus élevé dans l'hypertension artérielle essentielle que chez le sujet normotendu (étude du laboratoire non transcrite dans le protocole)
- un taux plasmatique de FNA supérieur en cas d'HAP par rapport à l'hypertension artérielle essentielle (Tableau V, figure 5).

DEUXIEME PARTIE

COMPARAISON DU FNA AU COURS D'UNE CHARGE EN SEL

DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE

ET DANS L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

I - NOTRE PROTOCOLE

1 - Dans l'hypertension artérielle essentielle

On note une élévation rapide du FNA plasmatique, ce qui correspond à l'augmentation attendue des pressions intra-auriculaires (stimulus principal de la sécrétion du FNA).

Puis, on constate un retour assez rapide à la normale.

2 - Dans l'HAP

La charge en sel ne provoque pas d'augmentation significative du FNA plasmatique, comme si le FNA ne pouvait pas avoir de stimulation plus importante.

II - LA REVUE DE LA LITTERATURE

1 - Référence : le sujet normotendu (24, 33, 45, 49, 57)

On observe une élévation du taux plasmatique de FNA ; elle est variable en intensité, en vitesse d'installation et en durée, en fonction du type d'apport sodé effectué (apport sodé oral, normal ou élevé, ou perfusion sur 30, 60 ou 120 mn).

* L'équipe de WAMBACK (57) a réalisé une charge en sel par perfusion de 2 litres de solution saline sur 30 minutes.

On observe une augmentation marquée et rapide du FNA plasmatique (4 fois le taux basal après 240 mn, alors que l'expansion volémique persiste).

* MATSUBARA (33), réalise la charge en sel sur 60 minutes : on note une augmentation du taux de FNA d'environ trois fois le taux basal (en pg/ml) :

T_0 : 17 ± 3 T_{60} : 43 ± 5 T_{120} : 26 ± 9

2 - L'hypertension artérielle essentielle (10, 33, 44)

* MATSUBARA (33) a effectué la charge sodée par une perfusion sur 60 minutes ; il distingue les hypertensions artérielles essentielles à rénine basse et à rénine élevée ; le dosage du FNA plasmatique (en pg/ml) est réalisé à T_0 T_{60} et T_{90} :

Hypertension artérielle essentielle à rénine élevée (n=9) :

T_0 : 38 ± 5 T_{60} : 115 ± 5 T_{90} : 96 ± 3.5

Hypertension artérielle essentielle à rénine basse (n=9):

T_0 : 39 ± 6 T_{60} : 784 ± 140 T_{90} : 501 ± 153

On observe une élévation du taux de FNA plasmatique marqué, à la fin de la perfusion (mais pas de dosage entre T_0 et T_{60}).

Ce taux diminue ensuite progressivement.

*NAKADA (36), utilise la perfusion de solution saline sur 130 minutes (pg/ml) :

T_0 : 37.3 ± 3.5 T_{60} : 49.2 ± 5 T_{120} : 68.8 ± 5 T_{480} : 44.7 ± 7.5

Le taux plasmatique de FNA s'élève de façon significative à T₁₂₀ (fin de la perfusion) avec un retour progressif vers la normale.

Conclusion :

Notre étude dans l'hypertension artérielle essentielle confirme l'élévation du FNA au cours d'une charge en sel.

Mais, dans notre étude, l'élévation du FNA est plus rapide, plus transitoire, avec un retour vers la normale précoce.

3 - L'hyperaldostéronisme primaire

Une seule étude a pu être relevée dans la revue de la littérature : celle de NAKADA (36).

Il s'agit d'une charge en sel (déjà citée dans d'autres situations) de 1,300 litres sur 130 minutes avec les dosages suivants (en pg/ml) :

Hyperplasie des surrénales (n=7) :

T₀ : 42 ± 38 T₆₀ : 76,4 ± 6.9 T₁₂₀ : 98.2 ± 8.4 T₄₈₀ : 62 ± 5

Adénome surrénalien (n=6) :

T₀ : 76.8 ± 5.9 T₆₀ : 97 ± 6.1 T₁₂₀ : 114 ± 6.2 T₄₈₀ : 104.2 ± 5

On constate l'élévation du FNA plasmatique de façon marquée à T₁₂₀ avec retour très lent vers la normale.

Conclusion :

Notre étude dans l'HAP ne confirme pas le résultat de la littérature. Le taux de FNA est élevé au départ et reste élevé de façon stable.

III - LES RAPPORTS DU FNA AVEC LES AUTRES PARAMETRES HORMONAUX

1 - L'aldostérone plasmatique

Dans notre étude, on ne note aucune corrélation entre les deux groupes de patients hypertendus, ce qui correspond à la littérature, d'après les statistiques.

Mais, l'aldostérone plasmatique évolue dans le sens inverse du FNA plasmatique, dans l'hypertension artérielle essentielle comme dans l'HAP. Il existe une freination de l'aldostérone par la charge sodée dans l'HAP : cette freination est due au fait que des patients ayant une hyperplasie des surrénales sont inclus dans ce groupe d'HAP.

2 - La rénine plasmatique

Notre étude ne révèle également aucune corrélation entre FNA et rénine plasmatique dans les deux groupes, confirmant à nouveau la revue de la littérature.

On constate tout de même une élévation du FNA plasmatique, élévation qui se fait en même temps que la diminution de la rénine. Cependant, il existe un décalage dans le temps, puisque la rénine semble baisser plus vite que

n'augmente le FNA plasmatique. (De plus, il n'y a aucun lien entre les deux puisqu'on ne trouve pas de corrélation.)

On peut penser que la charge sodée intervient aux deux niveaux pour diminuer l'aldostérone :

- en augmentant le FNA
- en diminuant la rénine.

TROISIEME PARTIE

ETUDE DE LA NATRIURESE AU COURS D'UNE CHARGE EN SEL ET
RELATION AVEC LES NIVEAUX DE FNA

* Toute modification de la volémie s'accompagne d'une adaptation de l'excrétion rénale du sodium, visant à restaurer une volémie normale ; le rein joue en effet un rôle essentiel dans la régulation du bilan sodé.

Ainsi, au cours d'une expansion volémique, par perfusion de solution saline par exemple, l'excrétion urinaire de sodium (et d'eau) augmente afin de restaurer une volémie normale.

* Par ailleurs, la fraction de réabsorption du sodium filtré dépend du flux sanguin rénal et de la pression de perfusion artérielle rénale ; au cours d'une charge en sel, l'augmentation du flux sanguin rénal s'accompagne d'une diminution de la fraction de réabsorption du sodium filtré.

* Ainsi, puisque la charge en sel, ou l'expansion volémique stimule la libération du FNA, on peut penser que le FNA joue un rôle dans la natriurèse (induite par une charge sodée).

* Nous observons, dans notre étude, une natriurèse bien plus élevée dans le cas de l'HAP, que dans celui de l'hypertension artérielle essentielle.

Dans l'hypertension artérielle essentielle :

U1 : 547 μ 70 μ mol/minute

Dans le cas de l'HAP :

U1 : 807. 3 \pm 214,9 μ mol/minute

Cette notion est connue (1, 34, 41, 54, 60), mais son mécanisme reste encore mal expliqué.

Quelle explication donner à cette différence de natriurèse induite par la charge en sel, entre hypertension artérielle essentielle et HAP, les pressions artérielles étant identiques

* Première explication : Le niveau du FNA plasmatique initial :

D'après le travail réalisé par P. VIGNON (Thèse Juin 1991), l'action rénale du FNA est d'autant plus marquée que la pression artérielle est élevée initialement. A pression identique (c'est le cas dans l'étude), la natriurèse est d'autant plus élevée que le FNA est initialement élevé.

* Deuxième explication : La diminution de la rénine : En effet, l'ATII possède une action de rétention sodée de façon directe et également indirecte par le biais de l'aldostérone, dont elle est le principal stimulus. Le taux plasmatique de la rénine peut donc influencer le degré de la natriurèse.

* Troisième explication : L'expansion volémique et les modifications hémodynamiques rénales : Dans l'HAP, on note une augmentation de la volémie liée avec diminution de la pression oncotique des capillaires péri-tubulaires (proximaux) et augmentation de la pression hydrostatique. Elle entraîne donc une réponse natriurétique accrue.

CONCLUSION

On constate que le facteur natriurétique auriculaire est plus élevé dans l'hyperaldostéronisme primaire que dans l'hypertension artérielle essentielle.

Au cours d'une charge en sel, le facteur natriurétique auriculaire s'élève dans le cas de l'hypertension artérielle essentielle.

Par contre, on ne note pas d'augmentation significative du taux plasmatique du facteur natriurétique auriculaire au cours de la charge sodée, comme s'il ne pouvait pas être stimulé d'avantage.

Enfin, la natriurèse induite par la charge sodée est plus élevée dans l'hyperaldostéronisme primaire. Ceci est connue, mais reste mal expliqué ; on peut évoquer le rôle de la rénine basse, de l'expansion volémique et d'après notre étude, du facteur natriurétique auriculaire :

La natriurèse est d'autant plus élevée que le taux plasmatique initial du facteur natriurétique auriculaire est élevé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ARTEAGA E., KLEIN R., BIGLIERE E.
Use of the saline infusion test to diagnose the cause of
Primary Aldosteronism.
Am. J. Med. 1985 ; 79 : 722-728

- 2 - ATARASHI K., MULROW P.J., FRANCO-SAENZ R.
Effect of atrial peptides on aldosterone production.
J. Clin. Invest. 1985 ; 76 : 1807- 1811

- 3 - ATLAS S.A., LARAGH J.H.
Atrial natriuretic factor and its involvement in
hypertensive disorders (Vol 1 : 861-883)
In LARAGH J.H., BRENNER B.M., "Hypertension :
pathophysiology, diagnosis and management"
Raven Press, Ltd., New-York, 1990

- 4 - ATLAS S.A., VOLPE M., SOSA R.E., LARAGH J.H.,
CAMARGO M.J.F., MAAK T.
Effect of atrial natriuretic factor on blood pressure
and the renin angiotensine aldosterone system.
Fed. Proceed, 1980 ; 45 : 2115-2121

- 5 - AURELL M., PETERSSON M., BERGLUND G.
Renin angiotensin in essential hypertension.
Lancet. 1975 ; 23 : 342-345

- 6 - BERGMAN B.O.
Primary aldosteronism : study of twenty-six operated cases.
Urology. 1990 ; 21 : 393-398

- 7 - BERNARDIN M., DOREY F., LOWEL A., FOUCHARD J., CHAPUIS Y., LUTON J.P.
Hyperaldostéronisme primaire par hyperplasie micronodulaire unilatérale.
Presse Med. 1989 ; 18 : 872-875

- 8 - BIGLIERI G., IRONY I., KATER C.
Adreno cortical forms of human hypertension.
In LARAGH J. and BRENNER BM, "Hypertension : pathophysiology, diagnosis and management."
Raven Press, Ltd., New-York, 1990

- 9 - BRENNER B.M., BALLERMAN B.J., GUNNING M.E., ZERDEL M.L.
Diverse biological action of atrial natriuretic peptide.
Physiol. Rev. 1990, 70 : 665-699

- 10 - BRUUN N.E., SKOTT P., NIELSEN M.C., RASMUSSEN S., SCHUTTEN H.J., LETH A., PEDERSEN E.B., CIESE J.
Normal renal tubular response to changes of sodium intake in hypertensive man.
J. Hypertension. 1990 ; 8 : 218-227

- 11 - BUCKALEW V.M., Mc CORMICK C.P.
Natriuretic hormone : current status.
Am. J. Nephrol. 1989 ; 9 : 329-342
- 12 - BURREL L.M., BAYLIS P.H.
Release of atrial natriuretic peptide during hypertonic
saline infusion. The importance of posture.
Clin. Endocrinol. 1990 ; 32 : 491-496
- 13 - COREY R.M., SEN S., DOLAN L.M., MALCHOFF C.D.,
BUMPUS F.M.
Idiopathic hyperaldosteronism.
N. Engl. J. Med. 1984 ; 311 : 94-100
- 14 - CHEN J.L.
Intérêt clinique de l'étude du facteur natriurétique
auriculaire dans l'hyperaldostéronisme primaire (le
syndrome de Cushing et le phéochromocytome).
Bull. Acad. Natl. Med. 1987 ; 171 : 807-810
- 15 - De BOLD A.J., BORENSTEIN H.B., VERESS A.T.,
SONNENBERG H.
A rapid and potent natriuretic response to intravenous
injection of atrial myocardial extract in rats.
Life Sci. 1981 ; 28 : 89-94

- 16 - De WARDENER H.E., MILLS I.H., CLAPHAM W.F., HAYTER C.J.
Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis
which follows the administration of intravenous saline in
the dog.
Clin. Sci. 1961 ; 21 : 249-258
- 17 - DUGGAN J., O'MALLY K.
Aging and atrial natriuretic factor.
J. Human Hypertension. 1990 ; 4 : 53-56
- 18 - FERRISS J.B., BROWN J.J., FRASER R., LEVER A.F.,
ROBERSTON J.I.S.
Primary aldosterone excess : Conn's syndrome and similar
disorders.
Handbook of Hypertension. 1983 ; 2 : 132-161
- 19 - GAILLARD C.A., MIZELLE H.L., MONTANI J.P., BRANDS M.W.,
HILDEBRANDT D.A., HALL J.E.
Atrial natriuretic factor and blood pressure control :
role of sodium and aldosterone.
Am. Physiol. Society. 1990 ; R973-979
- 20 - GALEN F.X., LOVISY F., HABRIOUX G., LARTIGUE M.,
GUEZENNEC C.H.
Influence de la redistribution des volumes liquidiens
sur le facteur natriurétique auriculaire.
Pathol. Biol. 1988 ; 36 : 983-987

- 21 - GAUQUELIN G., GARCIA R., SCHIFFREN E.L., CARRIER F.,
THIBAUT G., CANTIN M., GUTKOWSKA J.
Des récepteurs à l'ANF au niveau des glomérules dans
l'hypertension réno-vasculaire chez le rat.
Arch. Mal. Coeur. 1987 ; 6 : 966-969
- 22 - GOETZ K.L.
Tenuous relationship between atriopeptin and sodium
excretion.
Acta Physiol. Scand. 1990 ; 139 (supp. 1) 591 : 88-89
- 23 - GRANGER J.P., OPGENORTH T.J., SALAZAR J., ROMERO J.C.,
BURNETT J.C.
Long-term hypotensive and renal effects of atrial
natriuretic peptide.
Hypertension. 1986 ; 8 (supp. 2) : 112-117
- 24 - HOLLISTER A.S., TANAKA I., IMADA T., ONROT J.,
BIAGGIONI I., ROBERTSON D., INAGAMI T.
Sodium loading and posture modulate human atrial
natriuretic factor plasma levels.
Hypertension. 1986 ; 8 (supp. II) : 106-111

- 25 - JOHNSTON C.I., HODSMAN P.C., KOHZUKI M., CASLEY D.J. ,
FABRIS B., PHILLIPS P.A., PHIL D.
Interaction between atrial natriuretic peptide and the
renin angiotensin aldosterone systeme ; endogenous
antagonists.
Am. J. Med. 1989 ; 87 (supp. 6B) : 24S-28S
- 26 - KANGAWA K., MARTSUO H.
Purification and complete amino-acid sequence of alpha
human atrial natriuretic peptide.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984 ; 118 : 131-139
- 27 - KAWASAKI T., DELEA C.S., BARTTER F.C., SMITH H.
The effects of high sodium and low sodium intakes on
blood pressure and other related variables in human
subjects with idiopathic hypertension.
Am. J. Med. 1978 ; 64 : 193-198
- 28 - KOHNO M., YASUMARI K.Y., MATSUURA T., MURAKAWA K.,
TAKEDA T.
Circulating atrial natriuretic polypeptide in essential
hypertension.
Am. Heart J. 1987 ; 113 : 1160-1163

- 29 - LARAGH J.H., PICKERING T.G.
Essential hypertension. Pathophysiology of renal disease.
BRENNER. 1990 ; 40 : 861-883
- 30 - LAROCHELLE P., CUSSON R., GUTKOWSHA, GENEST J.,
CANTIN M.
Mesure du facteur natriurétique auriculaire chez des patients avec hypertenstion arterielle essentielle et réno-vasculaire.
Arch. Mal. Coeur. 1987 ; 6 : 976-981
- 31 - LAROCHELLE P., SCHIFFRIN E.L., HAMET P., KUCHEL O.,
CUSSON J.R., GENEST J., CANTIN M.
Plasma atrial natriuretic factor concentration in essential and reno-vascular hypertension.
Br. Med. J. 1988 ; 294 : 1249-1251
- 32 - LUFT F., GRIM C.E., WILLIS L.R., HIGGINS J.T.,
WEINBERGER M.H.
Natriuretic response to saline infusion in normotensive and hypertensive man ; the role of renin suppression in exaggerated natriuresis.
Circulation. 1977 ; 55 : 779-784

- 33 - MATSUBARA H., UMEDA Y., YAMAN Y.
Role of atrial natriuretic polypeptides for exaggerated natriuresis in essential hypertension.
Am. J. Cardiol. 1987 ; 60 : 708-714
- 34 - MELBY J.C.
Primary aldosteronism.
Kidney Int. 1984 ; 26 : 769-778
- 35 - MIZELLE H.L., HALL J.E., HILDEBRANDT D.A.
Atrial natriuretic peptide and pressure natriuresis : interaction with the renin angiotensin system.
Am. Physiol. Society. 1989 ; R1169-1174
- 36 - NAKADA T., FURUTA H., KATAYAMA T., SUMUJA H.
The effects of adrenal surgery on atrial natriuretic factor and sodium escape phenomenon in patients with primary aldosteronism.
J. Urol. 1989 ; 142 : 13-18
- 37 - NAKAMURA T., ICHIKAWA S., SAKAMAKI T., SATO K., KOGURE M., TAJIMA Y., KATO T., MURATA K.
Role of atrial natriuretic peptide in mineralocorticoid escape phenomenon in patients with primary aldosteronism.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1987 ; 185 : 448-454

- 38 - NEMER MM., LAVIGNE J.P., DROWIN J., THIBAUT G., GANNON M., ANTAKLY T.
Expression of atrial natriuretic factor gene in heart ventricular tissue.
Peptides. 1986 ; 7 : 1147-1152
- 39 - PAUL V., FERGUSON T., NAVAR L.G.
ANF secretion and renal responses to volume expansion with equilibrated blood.
Am. Physiol. Society. 1988 ; F937-F943
- 40 - PRADEL J., BRUEL J.M., CYTEVAL C., TAUREL C., CRESSIER Th., LAMARQUE J.L.
Exploration radiologique des glandes surrénales.
Feuillets de radiologie. 1990 ; 30 : 323-346
- 41 - ROCCO S., OPOCHER G., CARPENE G., MANTERO F.
Atrial natriuretic peptide infusion in primary aldosteronism.
Am. J. Hypertension. 1990 ; 3 : 668-673
- 42 - RYDSTEDT L.L., WILLIAMS G.H., HOLLENBENG N.K.
Renal and Endocrine Response to saline infusion in essential hypertension.
Hypertension. 1986 ; 8 : 217-222

- 43 - SAGNELLA G.A., MARKANDU N.D., SHORE A.C.,
FORSALING M.L., Mac GREGOR G.A.
Plasma ANP : its relation ship to changes in sodium
intake, plasma renin activity and aldosterone in man.
Clin. Sci. 1987 ; 72 : 25-30
- 44 - SAGNELLA G.A., MARKANDU N.D., BUCKLY M.G.
Plasma ANP in essential hypertension : comparison with
normotensive subjects and effects of changes in dietary
sodium intake.
Am. J. Hypertension. 1988 ; 1 : 112-118
- 45 : SALAZAR F.J., GRANGER J.P., JOYCE M.L., BURNETT J.C.,
BOVE A.A., ROMERO J.C.
Effects of hypertonic saline infusion and water drinking
on atrial peptide.
Am. Physiol. Society. 1986 ; R1091-R1094
- 46 - SALVADOR M., JOFFRE F., CHAMONTIN B., GUITTARD J.
Hyperaldostéronisme primaire : différenciation entre
adénome et hyperplasie.
Société Française de cardiologie - groupe hypertension
artérielle - Paris, 19-20 XII 1986 (abstract)

- 47 - SAMBOR B.; ADAMSBAUM C., LASSY J.L., LAVAYSSIERE R.,
MERCIER-PAGEYRAL B., CABEE A.E.
Imagerie des surrénales chez l'adulte et l'enfant.
Encycl. Med. Chir. Radiodiagnostic. V, 34550 A10, 12-
1989, p.35
- 48 - SANTUCCI A., FERRI C., CAMMARELLA I., VALENTINO S.,
BELLINI C., TANI S., MUSCA A., BALSANO F.
Plasma atrial natriuretic peptide in young normotensive
subjects with a family history of hypertension and in
young hypertensive patients.
Am. J. Hypertension. 1990 ; 3 : 782-785
- 49 - SINGER D.R., SHARE A.C., MARKANDU N.D., BUCKLEY M.G.,
SAGNELLA G.A., Mac GREGOR G.A.
Dissociation between plasma atrial natriuretic peptide
levels and urinary sodium excretion after intravenous
saline infusion in normal man.
Clin. Sci. 1987 ; 73 : 285-289
- 50 - SOMMERS S.C., MELAMED J.
Renal pathology of essential hypertension.
Am. J. Hypertension. 1990 ; 3 : 583-587
- 51 - SONNEBERG H.
Mechanisms of release and renal action of atrial
natriuretic factor.
Acta Physiol. Scand. 1990 ; 139 (supp. 591) : 80-87

- 52 - SORENSEN S.S., DANIELSEN H., AMDISEN A., PEDERSEN E.B.
Atrial natriuretic peptide and exaggerated natriuresis
during acute hypertonic volume expansion in essential
hypertension.
J. Hypertension. 1989 ; 7 : 21-29
- 53 - TAKESHITA A.
Effects of atrial natriuretic factor on baroreceptor
reflexes.
Hypertension. 1990 ; 15 : 168-169
- 54 - THIBONNIER M., SASSANO P., DUFLOUX M.A., PLOUIN P.F.,
CORVOL P., MENARD J.
Test diagnostique simple de l'hyperaldostéronisme
primaire.
Presse Med. 1983 ; 12 : 1461-1466
- 55 - TUNNY T.S., HIGGINS B.A., GORDON R.D.
Plasma levels of atrial natriuretic peptide in man in
primary aldosteronism, in Gordon's syndrome and in
Bartter's syndrome.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1986 ; 13 : 341 - 345
- 56 - TUNNY T.J., GORDON R.D., KLEMM S.A., COHN D.
Histological and biochemical distinctiveness of atypical
aldosterone producing adenoma responsive to upright
posture and angiotensin.
Clin. Endocrinol. 1991 ; 34 : 363-369

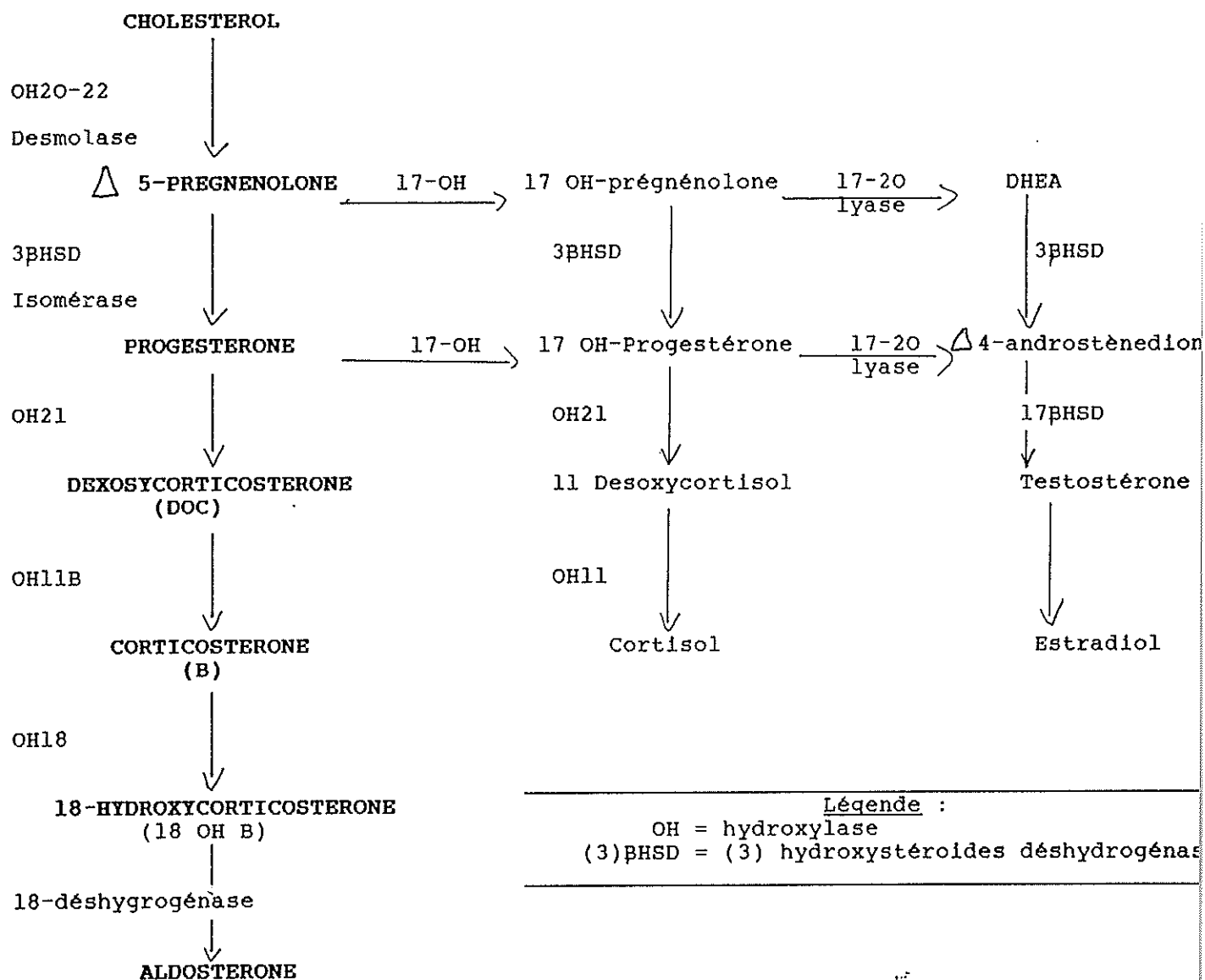
- 57 - WAMBACK, STIMPEL M., BONNER G.
Impact of acute and chronic sodium loading on ANP and
renin in man.
J. Endocrinol. Invest. 1989 ; 12 : 679-684
- 58 - YAMAJI T., ISHIBASHI M., SEKIHARA H., TAKAKU F.,
NAKAOKA H., FUJII J.
Plasma levels of atrial natriuretic peptide in primary
aldosteronism and essential hypertension.
J. Endocrinol. Metabol. 1986 ; 63 : 815-818
- 59 - YAMAJI T., ISHIBOSHI M., NAKAOKA H., IMATAKA K.,
AMANDO M., FUJII J.
Possible role for atrial natriuretic peptide in polyuria
associated with paroxymal atrial arrhythmias.
Lancet.1985 ; I : 1211
- 60 - YOUNG W.F., HOGN H.J., KLEE G.G., GRANT C.S.,
Van KEERDEN J.A.
Primary aldosteronism : diagnosis and treatment.
Mayo Clin. Proc. 1990 ; 65 : 96-110

INDEX

MINERALOCORTICOIDES

GLUCOCORTICOIDES

HORMONES
SEXUELLES



Légende :
 OH = hydroxylase
 (3)βHSD = (3) hydroxystéroïdes déshydrogénase

SCHEMA A : schéma simplifié de la stéroïdogénèse surrénalienne et notamment des minéralocorticoïdes

| PATIENS | POIDS | TAILLE | AGE | ANTECEDENTS | | ANTECEDENTS PERSONNELS | FACTEURS DE RISQUES CARDIO-VASCULAIRES | NATRIUM KALIEMIE | |
|---------|-------|--------|------|-------------------|----------------------------|------------------------|--|------------------|-----|
| | | | | AGE DE DECOUVERTE | FAMILIAUX | | | | |
| Pr | M | 77 | 1.80 | 40 | + Fille-Père | + Eczema | - | 3,8 | 138 |
| Me | F | 78 | 1.79 | 35 | + Soeur | + Eczema | + Tabac | 3,5 | 143 |
| Pa | M | 66 | 1.72 | 40 | Grand-mère + Mère-Soeur | Asthme allergique | (3 années/paquets) + Tabac | 3,3 | 140 |
| Pi | M | 85 | 1.69 | 56 | - | - | (5 années/paquets) + Tabac | 4,2 | 141 |
| Vi | F | 59 | 1.60 | 38 | + Père-Mère | - | (35 Années/paquets) Surcharge pondérale | 3,7 | 138 |
| Pe | M | 92 | 1.87 | 50 | + Mère-Père | - | - | 3,2 | 144 |
| | | | | | | | | | 109 |

PROTOCOLE : PATIENTS PORTEURS D'UNE HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE (n = 6)

TABLEAU A

| PATIENS | POIDS | TAILLE | AGE | AGE DE | | ANTECEDENTS | | ANTECEDENTS | | FACTEURS DE RISQUES | | NATREMIE | KALIEMIE |
|---------|-------|--------|------|------------|----------|--------------|-----------------------|-------------|--------------------|----------------------|-----------|----------|----------|
| | | | | DECOUVERTE | DE L'HTA | FAMILIAUX | PERSONNELS | PERSONNELS | CARDIO-VASCULAIRES | | | | |
| sexe | | | | | | | | | | | | | |
| Do* | M | 95 | 1.80 | 48 | 33 | + Père-Mère | Psoriasis | | | Surcharge pondérale | 3.4 | 145 | |
| | | | | | | Soeur | Coliques néphrétiques | | | Tabac stoppé en 1975 | | | |
| La* | M | 96 | 1.73 | 57 | 56 | - | - | | | Surcharge pondérale | 3.1 à 3.5 | 140 | |
| Vp* | M | 72 | 1.70 | 46 | 43 | - | - | | | - | 3.5 | 144 | |
| Ba* | F | 56 | 1.64 | 31 | 23 | - | HTA accouchement | | | Tabac | 2.5 | 144 | |
| | | | | | | | | | | (5 Années/paquets) | | | |
| Vj° | F | 40 | 1.49 | 54 | 35 | + Mère | - | | | Tabac | 3.2 | 144 | |
| | | | | | | | | | | (20 années/paquets) | | | |
| Ca° | M | 88 | 1.69 | 70 | 52 | + Soeur-Père | Prostate en 1984 | | | Tabac | 2.9 à 3 | 145 | |
| | | | | | | | Hyperuricémie | | | (8 années/paquets) | | | |
| | | | | | | | | | | Exogénose modérée | | | |
| | | | | | | | | | | DNID | | | |

PROTOCOLE : PATIENTS PORTEURS D'UN HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

* : 4 ADENOME

o : 2 HYPERPLASIES BILATERALES DES SURRENALES

TABLEAU B

| TEMPS EN mn | | 60 | 120 | 240 | 480 |
|---------------------|--|---------------|--------------|--------------|--------------|
| HTAE | | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | | |
| Pr. | | 105 | 111,3 | 117,3 | 117,3 |
| Me. | | - | 115,3 | 112,7 | 116 |
| Pa. | | 158,7 | 140 | 140 | 136,7 |
| Pi. | | 130 | 147 | 142,3 | 135 |
| Yi. | | 117,3 | 114,7 | - | 122,6 |
| Pe. | | 133,3 | 145,3 | 133,3 | 125,3 |
| Moyenne | | 128,90 | 112,3 | 129,1 | 125,5 |
| +/- SEM | | 81 | 21 | 5,50 | 3,6 |

| | | | | | |
|---------------------|--|--------------|-------------|---------------|--------------|
| HAP | | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | | |
| Do. | | 125,3 | 114,7 | 122,7 | 123,3 |
| La. | | 148 | 136 | 143,3 | 129,3 |
| Yp. | | 124,7 | 128 | 128 | 132 |
| Ba. | | 133,3 | 126,7 | 108 | 112,7 |
| Yj. | | 116,7 | 112 | 112,7 | 118,7 |
| Ca. | | 133,3 | 139,3 | 134 | 136,7 |
| Moyenne | | 130,2 | 126 | 124,80 | 125,5 |
| +/- SEM | | 4,10 | 4,70 | 5,40 | 3,6 |

HTAE : HTA essentielle
HAP : Hyperaldostérionisme primaire
SEM : Ecart standard à la moyenne
PAM : Pression artérielle moyenne

TABLEAU N° I : PAM (mmHg) : EVOLUTION SOUS CHARGE SODEE

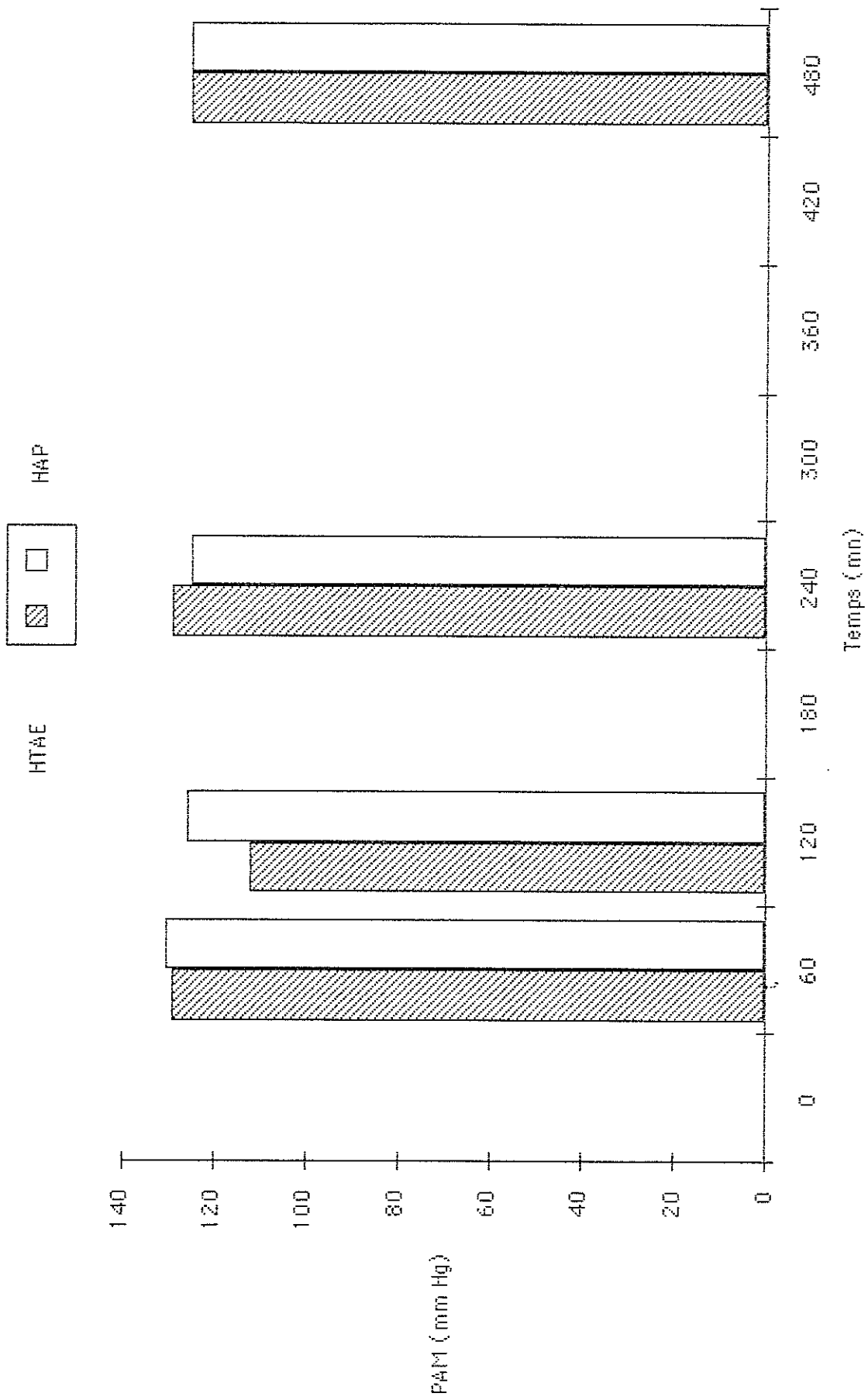


Figure N° 1 : EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE MOYENNE (PAM) AU COURS D'UNE CHARGE EN SEL

| TEMPS EN MIN | | 0 | 240 | 480 |
|---------------------|--|--------------|-------------|--------------|
| HTAE | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | |
| Pr. | | 76,85 | 77,4 | 77,15 |
| Me. | | 77,4 | 78,9 | 78,85 |
| Pa. | | 66,45 | | |
| Pi. | | 84,25 | 85,5 | |
| Yi. | | 59 | 58,8 | 59,4 |
| Pe. | | 92,6 | 92,4 | 91,65 |
| Moyenne | | 76,09 | 78,6 | 76,25 |
| +/-DS. | | 31,06 | 35,15 | 38,38 |

| | | | | |
|---------------------|--|-------------|--------------|--------------|
| HAP | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | |
| Do. | | 94,35 | 94 | 94,8 |
| La. | | 96,3 | 97,3 | 96 |
| Yp. | | 71,85 | 72,9 | 72,05 |
| Ba. | | 59,5 | 59,5 | 59,4 |
| Yj. | | 40,2 | 41,2 | 41,05 |
| Ca. | | 84,2 | | 86,2 |
| Moyenne | | 74,4 | 72,98 | 74,92 |
| +/-DS. | | 30,37 | 32,64 | 30,58 |

TABLEAU N° II : POIDS (Kg) : EVOLUTION SOUS CHARGE SODEE

| TEMPS EN MN | | -5 | 0 | 20 | 40 | 60 | 120 | 240 | 480 |
|--------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------|
| HTAE | | | | | | | | | |
| Patients n=6 | | 13 | 14 | 13 | 11 | 14 | 14 | 9,4 | 12 |
| Pr. | | | | | | | | | 13 |
| Me. | | 9,1 | 12 | 12 | 12 | 10 | 11 | 9 | 13 |
| Pa. | | 20 | 23 | 14 | 15 | 22 | 31 | 19 | 22 |
| Pi. | | 30 | 27 | 28 | 25 | 26 | 20 | 28 | 26 |
| Vi. | | 21 | 20 | 18 | 17 | 22 | 16 | 12 | 12 |
| Pe. | | 5,2 | 6,7 | 3,1 | 3,6 | 1,5 | 5,4 | 8 | 7,7 |
| Moyenne | | 16,4 | 17,1 | 14,7 | 13,9 | 15,9 | 16,2 | 14,2 | 15,6 |
| +/- SEM | | 1,6 | 7 | 3,3 | 2,9 | 3,7 | 3,7 | 3,2 | 2,9 |
| HAP | | | | | | | | | |
| Patients n=6 | | 12 | 11 | 10 | 11 | 14 | 11 | 9,5 | 12 |
| Do. | | | | | | | | | 18 |
| La. | | 18 | 22 | 19 | 24 | 19 | 20 | 17 | 7,2 |
| Vp. | | 2,4 | 2,7 | 0,45 | 0,6 | 6,8 | 7,6 | 5,4 | 4,2 |
| Ba. | | 2,5 | 3,3 | 2,2 | 3,9 | 4,2 | 3,3 | 5,1 | 4,2 |
| Vj. | | 5,9 | 5,2 | 3,3 | 2,2 | 4,9 | 4,8 | 5,7 | 3,7 |
| Ca. | | 4,4 | 3,8 | 1,6 | 2,4 | 4,7 | 4,7 | 4 | 4,9 |
| Moyenne | | 7,5 | 8 | 6,1 | 8,3 | 8,9 | 8,7 | 7,8 | 8,3 |
| +/- SEM | | 3,5 | 3 | 2,9 | 3,4 | 2,5 | 2,5 | 2 | 2,3 |

TABLEAU N° III : RENINE PLASMATIQUE (ng/ml) : EVOLUTION SOUS CHARGE SODEE

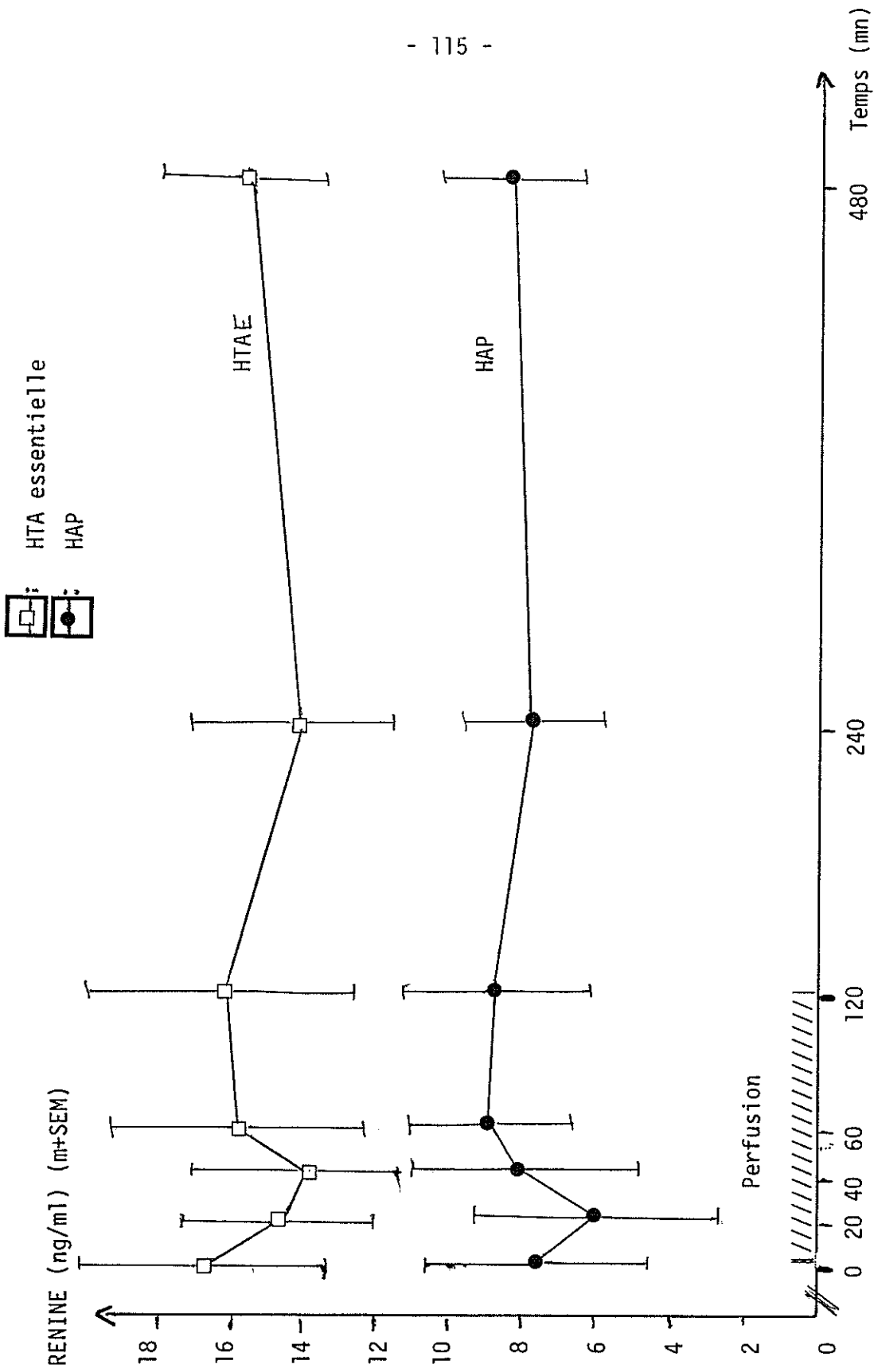


Figure n° 3 : EVOLUTION DE LA RENINE PLASMATIQUE AU COURS D'UNE CHARGE EN SEL

| TEMPS EN MM | | -5 | 0 | 20 | 40 | 60 | 120 | 240 | 480 |
|--------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| HTAE | | | | | | | | | |
| Patients n=6 | | | | | | | | | |
| Pr. | | 138 | 155 | 151 | 83 | 63 | 42 | 48 | 89 |
| Me. | | 199 | 133 | 137 | 61 | 87 | 62 | 50 | 90 |
| Pa. | | 422 | 481 | 340 | 287 | 216 | 171 | 413 | 306 |
| Pl. | | 243 | 178 | 179 | 106 | 86 | 30 | 61 | 69 |
| Yl. | | 373 | 242 | 210 | 183 | 165 | 97 | 103 | 123 |
| Pe. | | 127 | 106 | 97 | 79 | 46 | 45 | 165 | 173 |
| Moyenne | | 250,3 | 215,8 | 185,7 | 133,2 | 110,5 | 74,5 | 140 | 141,7 |
| +/- SEM | | 50 | 56,3 | 34,6 | 35,4 | 26,8 | 21,5 | 57,5 | 36,1 |
| HAP | | | | | | | | | |
| Patients n=6 | | | | | | | | | |
| De. | | 635 | 599 | 503 | 489 | 527 | 547 | 613 | 465 |
| La. | | 369 | 379 | 303 | 275 | 264 | 177 | 347 | 197 |
| Yp. | | 255 | 158 | 129 | 113 | 113 | 127 | 197 | 229 |
| Ba. | | 334 | 343 | 297 | 334 | 336 | 339 | 438 | 364 |
| Yl. | | 142 | 162 | 162 | 175 | 101 | 108 | 127 | 131 |
| Ca. | | 331 | 297 | 219 | 221 | 187 | 166 | 227 | 156 |
| Moyenne | | 344,3 | 323 | 268,8 | 267,8 | 254,7 | 229 | 324,8 | 257 |
| +/- SEM | | 66,9 | 66,7 | 54,8 | 54 | 65,3 | 56,5 | 73,3 | 53,2 |

TABLEAU N° IV : ALDOSTERONE PLASMATIQUE (pg/ml) : EVOLUTION SOUS CHARGE SODEE

□ : HTA essentielle
● : HAP

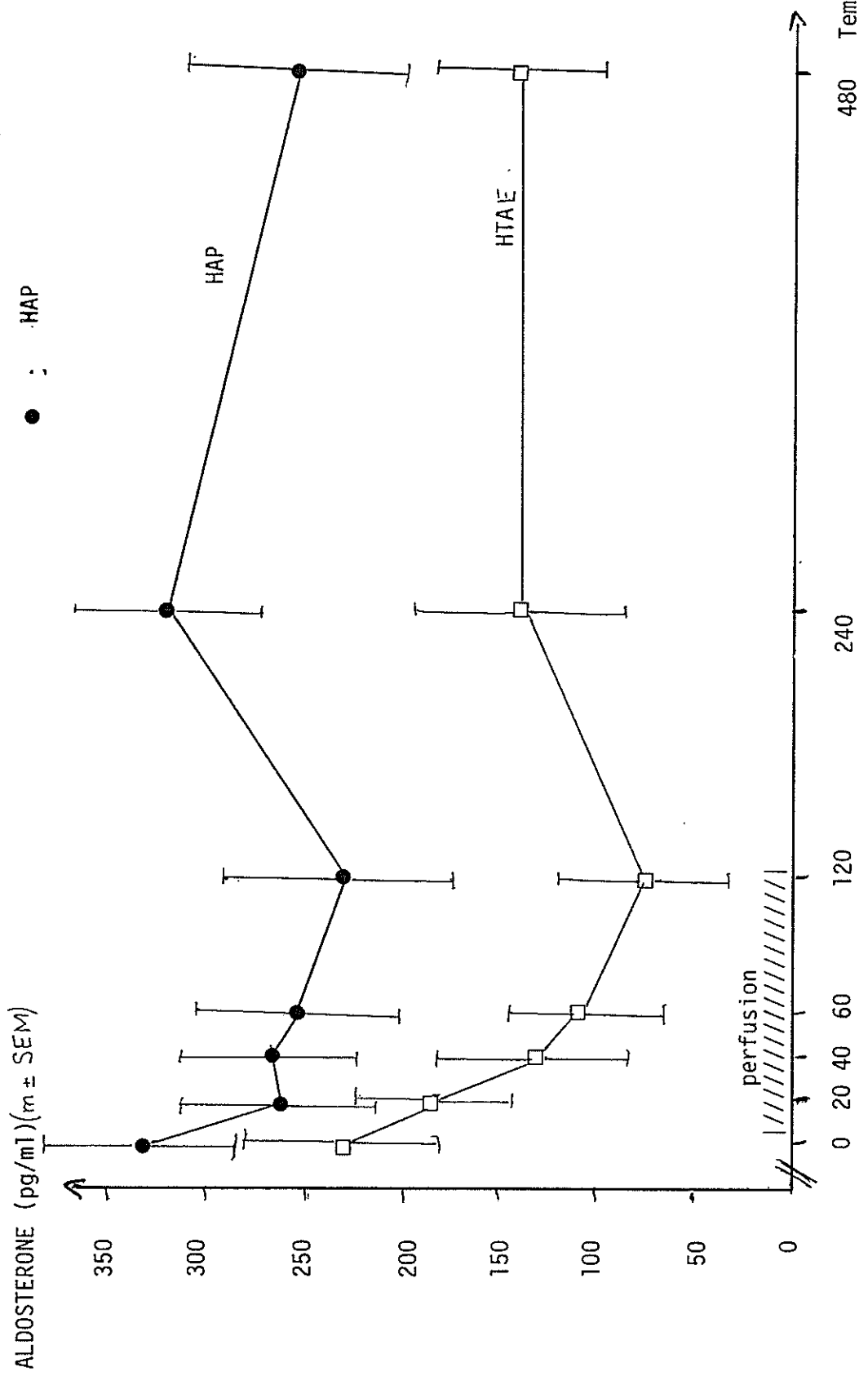


Figure n° 4 : EVOLUTION DE L'ALDOSTERONE PLASMATIQUE AU COURS D'UNE CHARGE SODEE

| TEMPS EN MIN | | -5 | 0 | 20 | 40 | 60 | 120 | 240 | 480 |
|---------------------|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| HTAE | | | | | | | | | |
| Patients n=6 | | | | | | | | | |
| Pf. | | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 14,7 | 39 | 10 | 9,4 | 12 |
| Me. | | 110 | 151 | 151 | 169 | 147 | 52 | 69 | 56 |
| Pa. | | 11,4 | 8,6 | 11,2 | 16,8 | 19,8 | 6,4 | 19 | 6,4 |
| Pi. | | 10,5 | 11,9 | 5,3 | 10,2 | 13,2 | 17,4 | 28 | 19,2 |
| Vi. | | 15,7 | 12,2 | 13,6 | 17,2 | 18,8 | 18,4 | 12 | 13,4 |
| Pe. | | 8,8 | 11,7 | 9 | 3,9 | 7,6 | 3 | 8 | 5,2 |
| Moyenne | | 27,2 | 33,7 | 32,8 | 38,6 | 40,9 | 17,9 | 22,9 | 18,7 |
| +/- SEM | | 16,6 | 33,5 | 23,7 | 26,1 | 26,1 | 21,6 | 9,7 | 7,8 |
| HAP | | | | | | | | | |
| Patients n=6 | | | | | | | | | |
| Do. | | 38 | 43,3 | 34,6 | 27 | 41 | 25 | 30,3 | 30,3 |
| La. | | 24,2 | 22,7 | 28,1 | 27 | 32,5 | 19,6 | - | 7,1 |
| Yp. | | 6,7 | 6,4 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 15,7 | 43 |
| Ba. | | 130 | 169 | 175 | 160 | 117 | 99,6 | 119 | 106 |
| Vj. | | 35,6 | 28 | 18 | 54 | 32,4 | 18 | 8,6 | 11 |
| Ca. | | 58,3 | 67 | 52 | 60,5 | 41 | 77,8 | 41 | 54 |
| Moyenne | | 48,8 | 56 | 52,4 | 55,9 | 45,1 | 41,1 | 42,9 | 41,9 |
| +/- SEM | | 17,6 | 24 | 25,3 | 22,3 | 15,3 | 15,5 | 18,1 | 14,8 |

TABLEAU n° V : FNA PLASMATIQUE (pg/ml) : EVOLUTION SOUS CHARGE SODEE

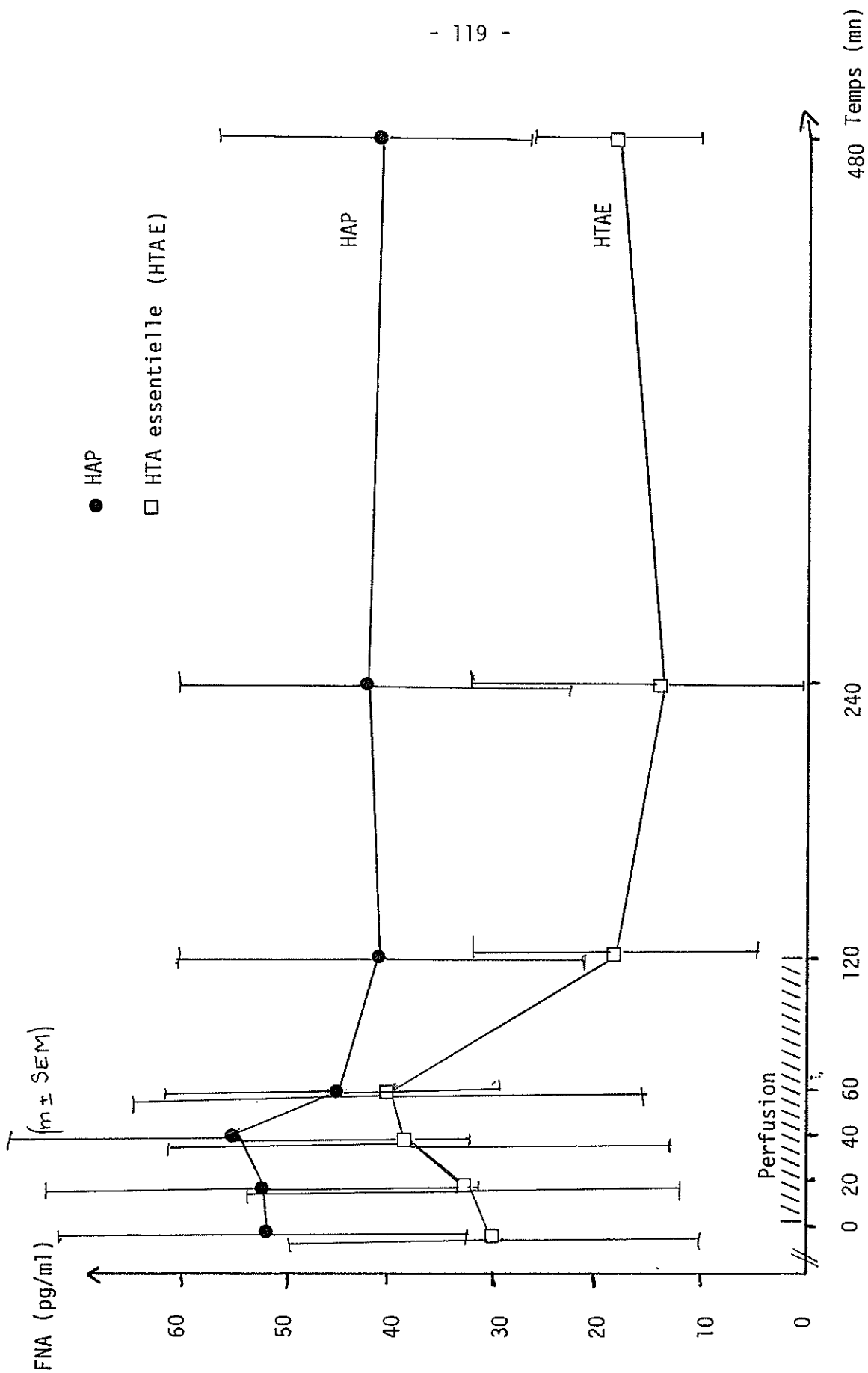


Figure n° 5 : EVOLUTION DU FNA PLASMATIQUE AU COURS D'UNE CHARGE EN SEL

| Recueils d'urine | U0 | U1 | U2 | U3 |
|---------------------|----|--------------|--------------|--------------|
| HTAE | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | |
| Pr. | | 95,8 | 500 | 250 |
| Me. | | 50 | 356,7 | 250 |
| Pa. | | 22,2 | 666,6 | 83,3 |
| Pi. | | 62,5 | 541,7 | 125 |
| Vi. | | 169,4 | 400 | 185 |
| Pe. | | 204,2 | 808,3 | 216,6 |
| Moyenne | | 100,7 | 547 | 185 |
| +/- SEM | | 29,2 | 70 | 31,2 |
| HAP | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | |
| Do. | | 87,5 | 900 | 120 |
| La. | | 179,2 | 866,7 | 150 |
| Yp. | | 126 | 522 | 320 |
| Ba. | | 81,9 | 1775 | 125 |
| Yj. | | 65,2 | 450 | 250 |
| Ca. | | 61 | 330 | 112 |
| Moyenne | | 100,1 | 807,3 | 179,5 |
| +/- SEM | | 18,4 | 214,9 | 34,9 |

TABLEAU N° VI : NATRIURESE ($\mu\text{mol}/\text{mm}$) : EVOLUTION SOUS CHARGE SODEE

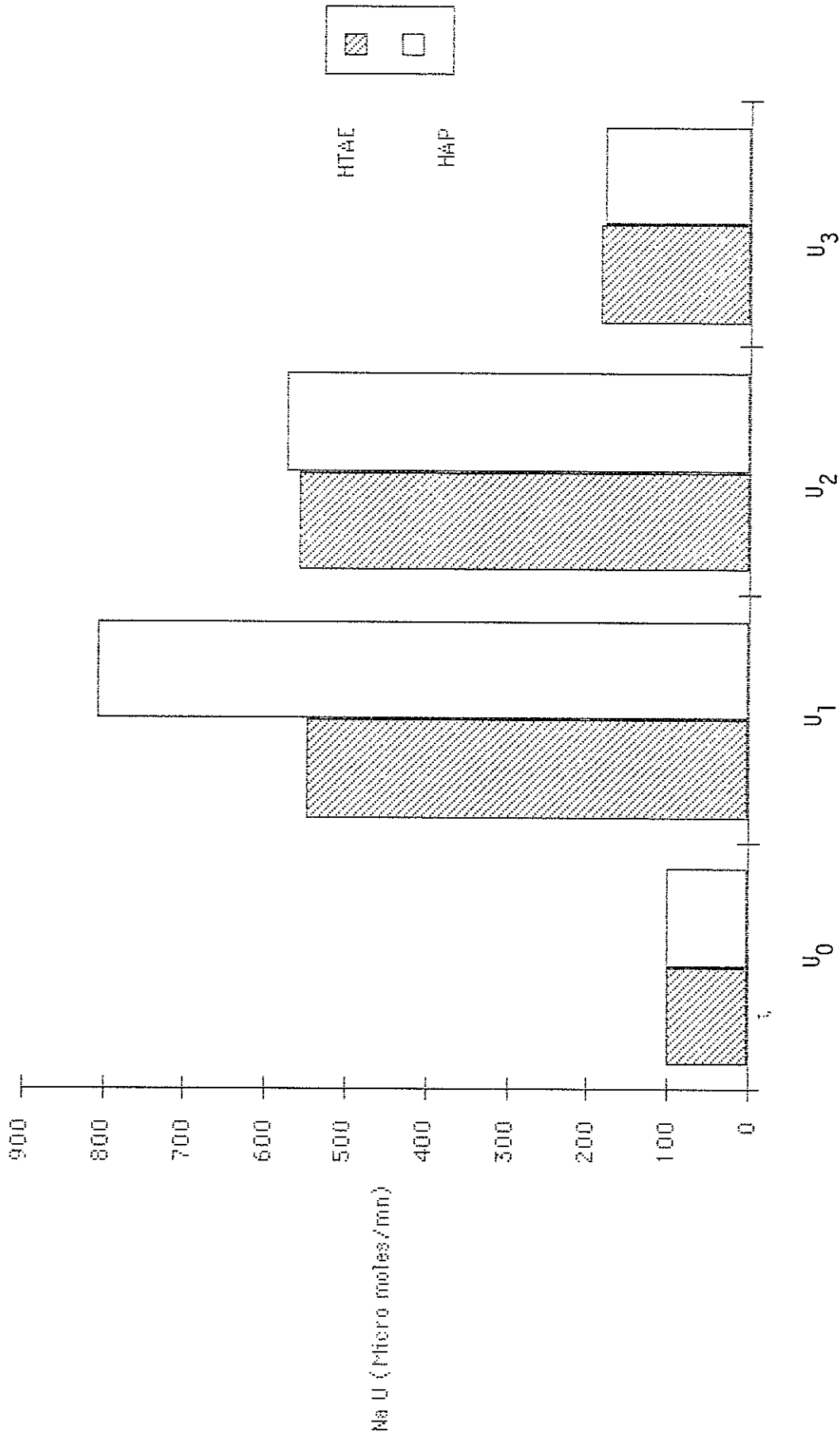


Figure n° 6 : EVOLUTION DE LA NATRIURESE ($\mu\text{mol}/\text{mm}$) AU COURS D'UNE CHARGE EN SEL

| Recueils d' urine | | Uo | U1 | U2 | U3 |
|---------------------|--|-------------|----|--------------|--------------|
| HTAE | | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | | |
| Pf. | | 26,4 | | 208,3 | 58,3 |
| Me. | | 31,9 | | 200 | 104,6 |
| Pa. | | 26,4 | | 233,3 | 58,3 |
| Pi. | | 29,1 | | 175 | 116,7 |
| Vi. | | 55,5 | | 91,6 | 100 |
| Pe. | | 48,6 | | 105 | 75 |
| Moyenne | | 36,3 | | 168,9 | 111,7 |
| +/- SEM | | 5,1 | | 23,6 | 12,4 |
| HAP | | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | | |
| Do. | | 37,7 | | 183,3 | 120 |
| La. | | 45,8 | | 183,3 | 54,1 |
| Yp. | | 45,8 | | 158,3 | 75 |
| Ba. | | 27,8 | | 183,3 | 54,1 |
| Vj. | | 19,4 | | 50 | 37,5 |
| Ca. | | 55,5 | | 123,3 | 70,8 |
| Moyenne | | 38,7 | | 146,9 | 68,6 |
| +/- SEM | | 5,4 | | 21,6 | 11,6 |

TABLEAU N° VII : KALIURESE ($\mu\text{mol}/\text{mn}$) : EVOLUTION SOUS CHARGE SODEE

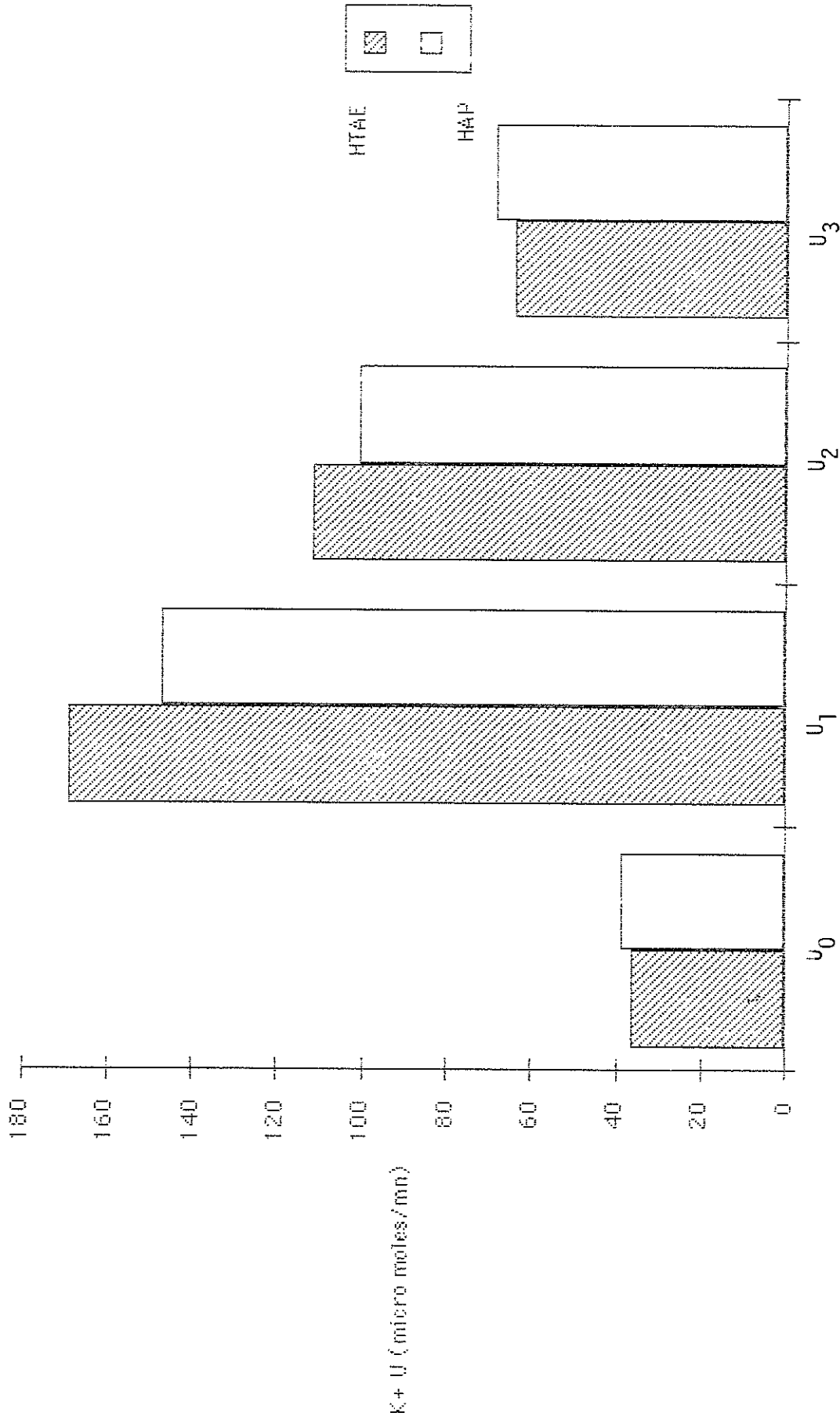


Figure n° 7 : EVOLUTION DE LA KALIURESE ($\mu\text{mol}/\text{mn}$) AU COURS D'UNE CHARGE EN SEL

| TEMPS EN mn | 60 | 120 | 240 | 480 |
|---------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| HTAE | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | |
| Pr. | 48,2 | 44,1 | 43,9 | 44,3 |
| Me. | 41,6 | 37,1 | 37,7 | 37,7 |
| Pa. | 45,2 | - | 40,7 | 39,8 |
| Pi. | - | 42,6 | 37,5 | 38,1 |
| Vi. | 41,2 | 36,7 | 37 | - |
| Pe. | 42,2 | 39,8 | 42 | 41,4 |
| Moyenne | 43,70 | 40 | 39,8 | 40,3 |
| +/- SEM | 2,10 | 3,30 | 1,00 | 1,1 |
| HAP | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | |
| Do. | 42,5 | 39,2 | 38,2 | - |
| La. | 43,2 | 39,7 | 41,1 | 41,6 |
| Yp. | 43,3 | 40,2 | 43,9 | 42,2 |
| Ba. | 39,2 | 34,9 | 35 | - |
| Yj. | 36,5 | 32,7 | 34,1 | 34,4 |
| Ca. | 41,1 | 39,1 | 38,7 | 39,6 |
| Moyenne | 41 | 37,6 | 38,50 | 39,5 |
| +/- SEM | 1,10 | 1,20 | 1,50 | 1,4 |

TABLEAU N° VIII : HEMATOCRITE : EVOLUTION SOUS CHARGE SODEE

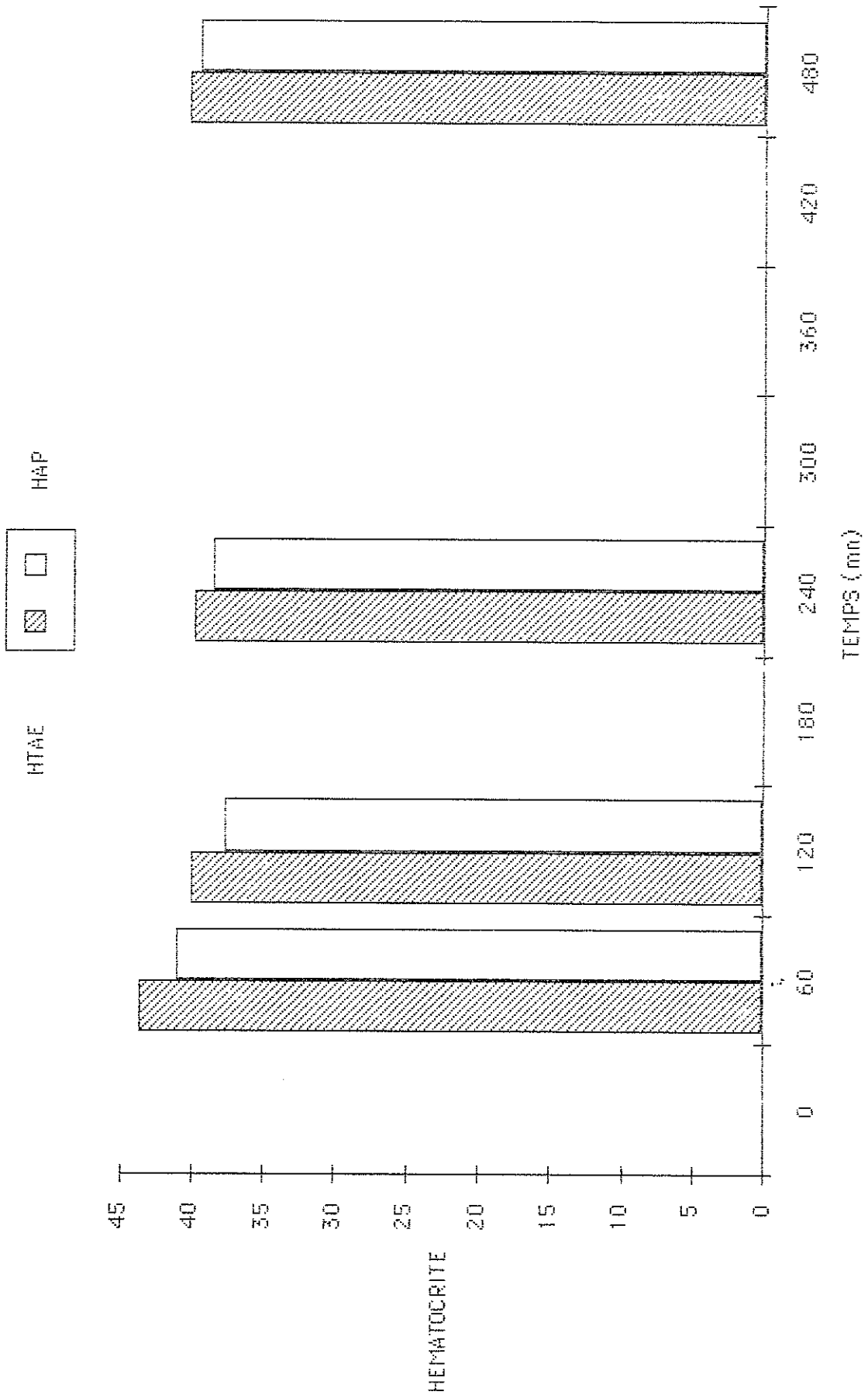


Figure n° 8 : EVOLUTION DE L'HEMATOCRITE AU COURS D'UNE CHARGE EN SEL

| TEMPS EN JDD | | 0 | 120 | 240 | 480 |
|---------------------|--|--------------|-------------|--------------|------------|
| HTAE | | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | | |
| Pf. | | 70 | 67 | 64 | 72 |
| Me. | | 70 | - | 62 | 63 |
| Pa. | | 71 | 65 | 63 | 67 |
| Pi. | | - | 68 | 56 | 60 |
| Yi. | | 65 | 61 | 58 | 64 |
| Pe. | | 65 | 59 | 63 | 61 |
| Moyenne | | 68,20 | 64 | 61 | 64 |
| +/- SEM | | 1,20 | 1,60 | 1,30 | 1,8 |
| HAP | | | | | |
| PATIENTS n=6 | | | | | |
| Do. | | 68 | 62 | 59 | 62 |
| La. | | 66 | 63 | 61 | 67 |
| Yp. | | 69 | 61 | 66 | 68 |
| Ba. | | 64 | 62 | 63 | 67 |
| YJ. | | 68 | 46 | 49 | 58 |
| Ca. | | 61 | 53 | 55 | 56 |
| Moyenne | | 66 | 57,8 | 58,80 | 63 |
| +/- SEM | | 1,20 | 2,80 | 2,50 | 2,1 |

Tableau n° IX : PROTIDES (en g/l) : EVOLUTION SOUS CHARGE SODEE

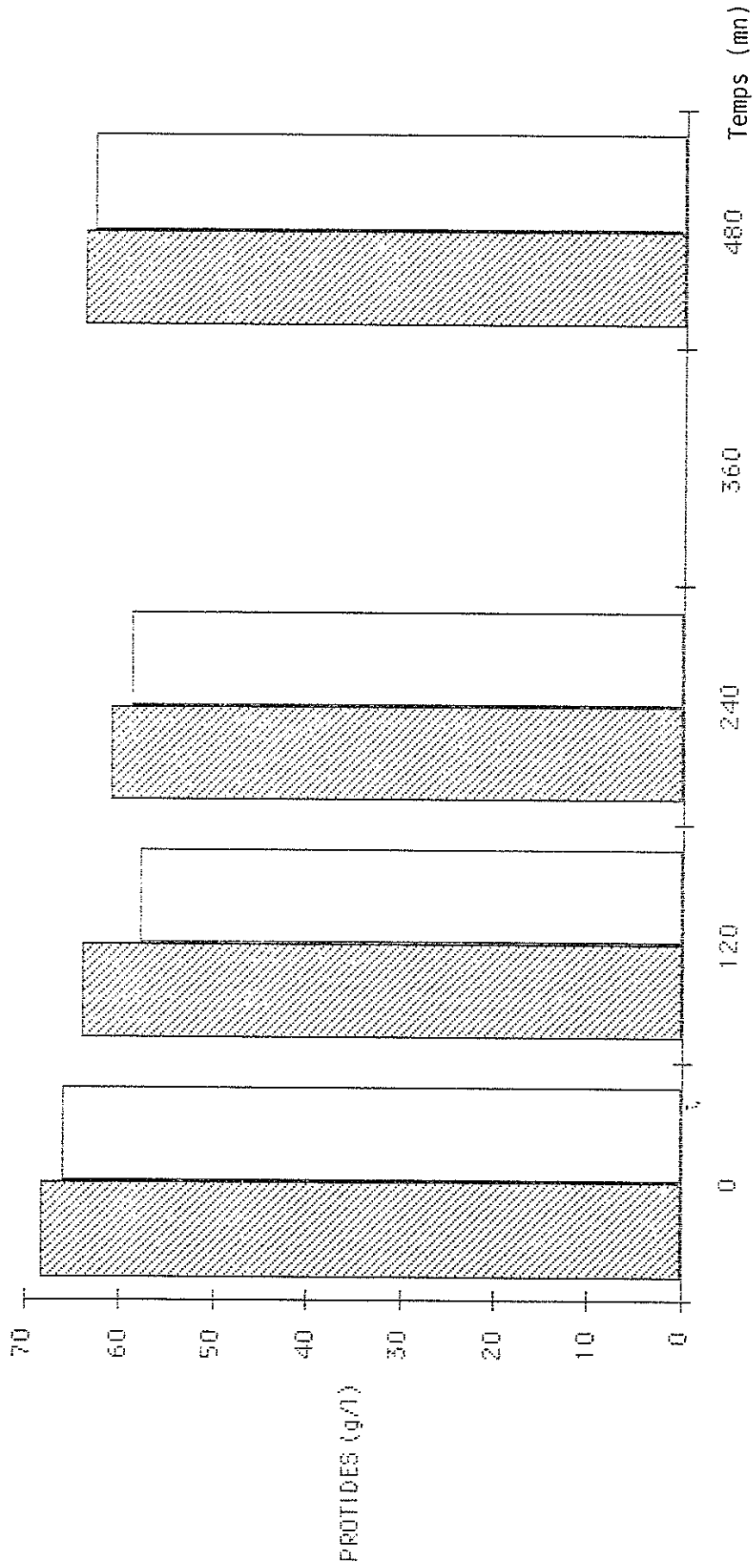
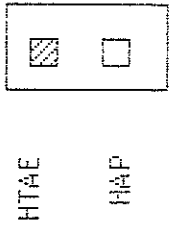


Figure n° 9 : EVOLUTION DU TAUX DE PROTIDES AU COURS D'UNE CHARGE SODEE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| <u>INTRODUCTION</u> | 8 |
| | |
| <u>CHAPITRE I</u> : HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE ET FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE..... | 10 |
| | |
| <u>PREMIERE PARTIE</u> : HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE | 11 |
| I - DEFINITION..... | 12 |
| II - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HAP..... | 13 |
| 1 - L'aldostérone..... | 13 |
| 2 - La régulation de l'aldostérone..... | 15 |
| 3 - La physiopathologie de l'HAP..... | 17 |
| III - LESIONS ANATOMIQUES : FORMES CLINIQUES..... | 18 |
| 1 - L'adénome producteur d'aldostérone..... | 18 |
| 2 - L'hyperplasie bilatérale des surrénales... ou hyperadostéronisme idiopathique..... | 19 |
| 3 - Les autres formes cliniques..... | 20 |
| IV - INCIDENCE - PREVALENCE..... | 21 |
| V - ARBRE DECISIONNEL..... | 22 |
| 1 - Premier temps : dépistage..... | 22 |
| 2 - Deuxième temps : démonstration..... | 25 |
| 3 - Troisième temps : confirmation et diagnostic étiologique..... | 27 |
| VI - INVESTIGATIONS RADIOLOGIQUES (ET SCINTIGRA- PHIQUES)..... | 33 |
| 1 - La tomodensitométrie..... | 34 |
| 2 - L'échographie..... | 35 |
| 3 - Les explorations angiographiques : cathétérisme des veines surrénales..... | 36 |
| 4 - L'imagerie par résonance magnétique..... | 36 |
| 5 - La scintigraphie..... | 37 |
| VII - TRAITEMENT DE L'HAP..... | 38 |
| 1 - Les moyens..... | 38 |
| 2 - Les indications et les résultats..... | 40 |

| | |
|--|----|
| <u>DEUXIEME PARTIE : FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE</u> .. | 42 |
| I - INTRODUCTION..... | 43 |
| II - HISTORIQUE..... | 43 |
| III - STRUCTURE ET BIOSYNTHESE DU FNA..... | 45 |
| 1 - Structure..... | 45 |
| 2 - Synthèse et maturation ; lieux de stokage du FNA | 46 |
| 3 - Clairance du FNA..... | 48 |
| 4 - Les récepteurs du FNA..... | 48 |
| IV - REGULATION DE LA SECRETION DU FNA..... | 49 |
| 1 - Les facteurs mécaniques..... | 49 |
| 2 - Les facteurs humoraux..... | 51 |
| 3 - Les facteurs pharmacologiques..... | 51 |
| V - ACTION DU FNA..... | 52 |
| 1 - Action rénale du FNA..... | 52 |
| 2 - Action cardio-vasculaire du FNA..... | 57 |
| 3 - Effets hormonaux du FNA..... | 60 |
| | |
| <u>CHAPITRE II : PROTOCOLE : LA CHARGE EN SEL</u> | 62 |
| I - BUT DE L'ETUDE..... | 63 |
| II - MATERIEL ET METHODE..... | 63 |
| 1 - Sujets et répartition des groupes..... | 63 |
| 2 - Préparation des patients..... | 65 |
| 3 - Déroulement de l'épreuve..... | 65 |
| 4 - Paramètres étudiés..... | 66 |
| 5 - Dosages..... | 67 |
| 6 - Statistiques..... | 67 |
| III - RESULTATS..... | 68 |
| A - <u>Etude de chaque paramètre et comparaison</u> <u>entre les deux groupes de patients hypertendus</u> | 68 |
| 1 - Pression artérielle..... | 68 |
| 2 - Poids..... | 68 |
| 3 - Les Hormones..... | 68 |
| 4 - Les protides et l'hématocrite..... | 72 |
| 5 - Recueils urinaires..... | 72 |

| | |
|--|-----|
| B - <u>Etude comparative de deux paramètres</u> <u>au sein d'un même groupe d'hypertendus</u> | 73 |
| 1 - FNA et aldostérone..... | 73 |
| 2 - FNA et natriurèse..... | 74 |
| 3 - FNA et pression artérielle..... | 74 |
| | |
| <u>CHAPITRE III : DISCUSSION</u> | 75 |
| | |
| <u>PREMIERE PARTIE : ETUDE DU FNA DANS L'HYPERTENSION</u> <u>ARTERIELLE ESSENTIELLE ET DANS L'HYPERALDOSTERO-</u> <u>NISME PRIMAIRE</u> | 76 |
| I - NOTRE PROTOCOLE..... | 77 |
| II - DANS LA REVUE DE LA LITTERATURE..... | 77 |
| III - CONCLUSION..... | 81 |
| | |
| <u>DEUXIEME PARTIE : COMPARAISON DU FNA AU COURS D'UNE</u> <u>CHARGE EN SEL DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE</u> <u>ESSENTIELLE ET DANS L'HYPERALDOSTERONISME</u> <u>PRIMAIRE</u> | 82 |
| I - NOTRE PROTOCOLE..... | 83 |
| II - LA REVUE DE LA LITTERATURE..... | 83 |
| III - LES RAPPORTS DU FNA AVEC LES AUTRES PARAMETRES HORMONAUX..... | 86 |
| | |
| <u>TROISIEME PARTIE : ETUDE DE LA NATRIURESE AU COURS</u> <u>D'UNE CHARGE EN SEL ET RELATION AVEC LES NIVEAUX</u> <u>DE FNA</u> | 88 |
| | |
| CONCLUSION..... | 91 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 93 |
| | |
| INDEX | 107 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.