

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ETIOPATHOGENIE DE
L'HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE PAR LA MESURE DES
FLUX DE SODIUM ET DE POTASSIUM ERYTHROCYTAIRES**

J.M. KRZESINSKI

Mémoire présenté en vue de l'obtention
du grade de Docteur en Sciences Cliniques

Année Académique 1984 - 1985

UNIVERSITE DE LIEGE

T A B L E D E S M A T I E R E S .

	Page
Remerciements.....	3
INTRODUCTION.....	5
A. Historique du rôle du sel dans l'hypertension artérielle essentielle.....	6
B. Mécanismes potentiels d'action du sodium dans l'augmentation des résistances vasculaires.....	9
C. Explication du choix des cellules sanguines comme modèle expérimental dans l'hypertension artérielle essentielle.....	13
D. Les différents systèmes de transport ionique transmembranaire au niveau des érythrocytes.....	14
E. Explication de l'intérêt pour l'étude des cellules sanguines dans l'hypertension artérielle primitive.....	16
F. Théories actuelles découlant de ces anomalies ioniques dans l'hypertension artérielle essentielle.....	17
G. Buts de ce travail.....	20
CHAPITRE I : METHODOLOGIE.....	23
A. Etude de la composition et des flux ioniques au niveau des globules rouges par méthodes isotopiques et sans traceurs radio-actifs.....	24
A.1. Détermination des concentrations intra-cellulaires de sodium et de potassium.....	24
A.2. Détermination du cotransport de sodium et de potassium sensible à la furosémide, du flux sortant de sodium sensible à l'ouabaine et de la perméabilité passive aux ions sodium et potassium.....	24
A.2.a. Etude de la stimulation de la pompe à Na par le sodium intracellulaire.....	28
A.2.b. Etude de la cinétique du cotransport sodium-potassium.....	30
A.2.c. Reproductibilité au cours du temps de la mesure de l'activité du cotransport.....	30
A.3. Détermination de l'activité du contre-transport Na-Li.....	33
A.4. Détermination du flux entrant de ⁸⁶ Rb sensible à l'ouabaine.....	39
A.5. Détermination du nombre maximal de sites membranaires fixant l'ouabaine tritiée.....	39

	Page
B. Détection d'un facteur plasmatique inhibant la Na-K ATPase in vitro.....	40
B.1. Préparation de l'enzyme Na-K ATPase purifiée à partir du rein de lapin.....	40
B.2. Mesure de l'activité de la Na-K ATPase.....	41
B.3. Détermination des taux de protéines de l'échantillon.....	42
B.4. Action d'un facteur plasmatique sur la Na-K ATPase rénale..	43
C. Détection d'un facteur plasmatique à vertu natriurétique in vivo	43
D. Recherche d'un facteur plasmatique à activité ressemblant à la digoxine, mesurée in vitro.....	44
E. Effet de la température, de l'acidification ou de la digestion trypsique sur l'action de ce facteur plasmatique.....	45
F. Méthodes statistiques.....	48
CHAPITRE II. RESULTATS.....	48
1ère partie	49
I. Etude de la concentration intra-cellulaire en Na et en K de la pompe Na-K ouabaine dépendante, du cotransport Na-K, du contre-transport Na-Li au niveau des globules rouges de sujets normotendus (NT) et hypertendus (HT).....	50
A. Introduction.....	50
B. Matériel et Méthodes.....	52
C. Résultats.....	52
II. Etude de l'influence de l'hérédité hypertensive sur les concentrations intracellulaires en Na et en K et les activités de la pompe à Na sensible à l'ouabaine, du cotransport Na-K, du contre-transport Na-Li au niveau d'érythrocytes de sujets normotendus et hypertendus.....	56
A. Introduction.....	56
B. Matériel.....	56
C. Résultats.....	57

	Page
III. Etude de l'influence de quelques paramètres cliniques sur certains systèmes de transport ionique érythrocytaires (pompe à Na et cotransport Na-K).....	61
A. Introduction.....	61
B. Matériel.....	61
a. Influence de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'obésité.....	61
b. Influence des hormones sexuelles.....	62
c. Influence de l'âge.....	63
d. Etude de l'influence d'une diminution de la tolérance au glucose sur les systèmes de transport.....	63
e. Etude de l'influence d'une cure de jeûne sur la pompe à Na et la concentration intracellulaire en Na érythrocytaire.....	64
C. Résultats.....	65
a. Pompe à Na sensible à l'ouabaine.....	65
a'. Cotransport Na-K sensible à la furosémide.....	66
b. Influence des hormones sexuelles.....	68
c. Influence de l'âge.....	70
d. Etude de l'influence d'une diminution de tolérance au glucose sur les systèmes de transport.....	70
e. Etude de l'influence d'une cure de jeûne sur la pompe à Na et la concentration intracellulaire en Na.....	75
D. Discussion de la première partie.....	78
2ème partie.....	93
Etude de l'influence du bilan sodé sur la membrane du globule rouge.....	93
A. Introduction générale.....	93
I. L'insuffisance rénale chronique.....	95
a. Matériel et Méthodes.....	95
b. Résultats.....	98
c. Discussion concernant les IRC.....	117
II. L'hypertension artérielle essentielle et le régime désodé.....	122
a. Matériel et Méthodes.....	122
b. Résultats.....	123
c. Discussion portant sur l'hypertension essentielle...	129

III. Etude de la réponse cardiovasculaire et érythrocytaire à une modification de l'apport sodé en fonction de la présence ou non d'une hérédité hypertensive dans une population normotendue.....	141 .
a. Matériel et Méthodes.....	142
b. Résultats.....	145
c. Discussion portant sur les sujets normotendus.....	160
3ème partie.....	169
Approche préliminaire quant à la nature chimique du facteur plasmatique inhibant la Na-K ATPase.....	169
A. Introduction.....	169
B. Matériel et méthodes.....	170
C. Résultats.....	171
1. Etude du plasma provenant d'insuffisants rénaux chroniques.....	171
2. Plasmas de normotendus étudiés sous régime désodé et hypersodé.....	177
3. Plasmas d'hypertendus essentiels étudiés sous régime normal puis hypersodé.....	179
D. Discussion.....	183
CHAPITRE III. DISCUSSION GENERALE.....	189
CHAPITRE IV . CONCLUSIONS GENERALES ET RESUME.....	220
BIBLIOGRAPHIE.....	I à XXXVI

INTRODUCTION.

The first part of the book is devoted to a general survey of the history of the subject. It begins with a discussion of the early work of the mathematicians who first discovered the properties of the function in question. The author then traces the development of the theory through the work of the great mathematicians of the 18th and 19th centuries, and finally reaches the modern theory of the 20th century.

The second part of the book is devoted to a detailed study of the properties of the function. The author discusses the various methods of proof of the properties of the function, and shows how these methods have been refined and improved over the years.

The third part of the book is devoted to a study of the applications of the theory. The author shows how the theory has been used in various branches of science and engineering, and how it has led to the discovery of new phenomena.

The fourth part of the book is devoted to a study of the history of the theory. The author discusses the lives and work of the mathematicians who have contributed to the development of the theory, and shows how their work has shaped the theory as we know it today.

THE ROLE OF THE THEORY IN THE HISTORY OF MATHEMATICS.

The role of the theory in the history of mathematics is a subject of great interest. It is a subject that has attracted the attention of many mathematicians and historians of mathematics. The author discusses the various ways in which the theory has influenced the development of mathematics, and shows how it has led to the discovery of new mathematical results.

The author also discusses the various ways in which the theory has been used in other branches of science and engineering. He shows how the theory has been used to solve problems in physics, chemistry, and biology, and how it has led to the discovery of new phenomena in these fields.

Décrite depuis très longtemps (il y a de cela près de 4000 ans, (pour revue, CHING, 1949), l'hypertension artérielle essentielle a été considérée, jusqu'il y a peu, comme une maladie de l'âge mûr, affectant 10 à 15 % des sujets adultes.

En fait, il apparaît que cette élévation de pression artérielle survient déjà dès le jeune âge (ROSNER, 1977), et constitue un véritable problème de santé publique au vu de la très grande fréquence d'accidents cérébro- et cardio-vasculaires qu'elle entraîne (KANDEL, 1974).

C'est pourquoi, de très nombreux chercheurs ont tenté d'en cerner la cause, pour essayer, par la suite, de la prévenir.

Malheureusement, la pathogénie exacte de l'hypertension artérielle essentielle reste toujours partiellement incomprise, probablement du fait que l'augmentation de la pression artérielle n'est pas secondaire à une cause unique, mais résulte de l'action synergique de multiples facteurs intriqués dans une mosaïque extrêmement complexe (PAGE, 1967).

Si bon nombre d'autorités scientifiques dans ce domaine sont d'accord actuellement sur le fait que cette maladie est le résultat de l'influence combinée de l'hérédité (MIALL, 1973), et de l'environnement (PAGE, 1976), la nature exacte de ces facteurs et leur mode d'action respectif restent encore de nos jours l'objet de débats passionnés (CHIANG, 1969; FREIS, 1976; FALKNER, 1979).

A. HISTORIQUE DU ROLE DU SEL DANS L'HYPERTENSION ESSENTIELLE.

Parmi les facteurs de l'environnement, le rôle de l'apport alimentaire en sodium a suscité un intérêt extrême, toujours brûlant d'actualité (MENEELY, 1976; PORTER, 1983; BROWN, 1984; KESTELOOT, 1984; SMITH, 1984).

Depuis l'observation princeps de deux internes des hôpitaux de Paris, AMBARD et BEAUJARD (1904), un nombre considérable de travaux cliniques, épidémiologiques et expérimentaux ont été rapportés. Pourtant, à ce jour, la place

Décrite depuis très longtemps (il y a de cela près de 4000 ans, (pour revue, CHING, 1949), l'hypertension artérielle essentielle a été considérée, jusqu'il y a peu, comme une maladie de l'âge mûr, affectant 10 à 15 % des sujets adultes.

En fait, il apparaît que cette élévation de pression artérielle survient déjà dès le jeune âge (ROSNER, 1977), et constitue un véritable problème de santé publique au vu de la très grande fréquence d'accidents cérébro- et cardiovasculaires qu'elle entraîne (KANDEL, 1974).

C'est pourquoi, de très nombreux chercheurs ont tenté d'en cerner la cause, pour essayer, par la suite, de la prévenir.

Malheureusement, la pathogénie exacte de l'hypertension artérielle essentielle reste toujours partiellement incomprise, probablement du fait que l'augmentation de la pression artérielle n'est pas secondaire à une cause unique, mais résulte de l'action synergique de multiples facteurs intriqués dans une mosaïque extrêmement complexe (PAGE, 1967).

Si bon nombre d'autorités scientifiques dans ce domaine sont d'accord actuellement sur le fait que cette maladie est le résultat de l'influence combinée de l'hérédité (MIALL, 1973), et de l'environnement (PAGE, 1976), la nature exacte de ces facteurs et leur mode d'action respectif restent encore de nos jours l'objet de débats passionnés (CHIANG, 1969; FREIS, 1976; FALKNER, 1979).

A. HISTORIQUE DU ROLE DU SEL DANS L'HYPERTENSION ESSENTIELLE.

Parmi les facteurs de l'environnement, le rôle de l'apport alimentaire en sodium a suscité un intérêt extrême, toujours brûlant d'actualité (MENEELY, 1976; PORTER, 1983; BROWN, 1984; KESTELOOT, 1984; SMITH, 1984).

Depuis l'observation princeps de deux internes des hôpitaux de Paris, AMBARD et BEAUJARD (1904), un nombre considérable de travaux cliniques, épidémiologiques et expérimentaux ont été rapportés. Pourtant, à ce jour, la place

exacte et le mode d'action du sodium, cation principal du liquide extracellulaire, dans la pathogénie de l'hypertension, reste le centre de très vives discussions.

1. Suggérée par la clinique, l'existence d'une relation entre sodium et hypertension artérielle essentielle trouve un de ses points d'appui les mieux assurés dans l'expérimentation animale. Celle-ci a en effet largement contribué à la démonstration de l'interaction entre l'apport alimentaire en sodium (pathologie de l'acquis) et l'hérédité (pathologie de l'inné). DAHL (1962, 1964, 1968) puis après lui BEN ISHAY (1972) et BIANCHI (1974) ont sélectionné des variétés de rats qui, soumis à une alimentation riche en sodium, développent une hypertension artérielle permanente, sans aucune manipulation expérimentale préalable. Ces animaux diffèrent en cela des rats non sélectionnés, qui ne présentent une hypertension en réponse à un apport alimentaire en sodium, qu'après réduction de la masse parenchymateuse rénale associée ou non à l'administration de désoxycorticostérone (DAHL, 1963; CIER, 1965).

2. Ces études expérimentales, viennent étayer les données épidémiologiques analysant, dans différentes populations, la relation qui existe entre apport alimentaire en sodium et fréquence de l'hypertension artérielle essentielle.

En comparant des populations à habitudes alimentaires très différentes en sodium, on s'est aperçu que chez les peuples primitifs, ne consommant que peu de sodium, la prévalence de l'hypertension artérielle essentielle était très faible et que d'ailleurs la pression artérielle n'augmentait pas avec l'âge, contrairement à ce que l'on observe dans les régions industrialisées (DAHL, 1961; PRIOR, 1968; GLIEBERMAN, 1973; MIALI, 1973; OLIVIER, 1975; PAGE, 1978).

Chacun connaît cette étude de MENEELY et DAHL (1961), qui établit une relation linéaire presque parfaite entre la teneur en sodium de l'alimentation et la fréquence de l'hypertension artérielle dans différentes populations.

Ces études ont cependant été largement critiquées (MIALL, 1959; SIMPSON, 1978, 1979; SWALES, 1980), notamment en invoquant d'une part le rôle d'autres facteurs que le sodium tels la contrainte sociale, l'état nutritionnel des peuplades à régime pauvre en sodium, d'autre part, en soulignant l'absence de démonstration formelle d'une telle relation sodium/pression artérielle au sein d'une population déterminée.

En effet, si un certain nombre d'auteurs ont observé à l'intérieur d'une même population, une corrélation positive entre sodium alimentaire et niveau de pression artérielle, le coefficient de corrélation est faible (SASAKI, 1964; JOOSENS, 1973; FINN, 1981; ANDRE, 1982). Cette relation n'est par ailleurs pas retrouvée par d'autres (MIALL, 1959; SIMPSON, 1978; BEEVERS, 1980; HOLDEN, 1983).

A cette divergence de résultats, un certain nombre d'explications peuvent être données. Tout d'abord, la complexité de l'interaction hérédité-environnement rend très difficile l'analyse d'une enquête épidémiologique de ce genre. D'autre part, l'estimation de la consommation réelle en sodium par la mesure de l'excrétion sodée par 24 heures est malaisée, du fait d'une fluctuation quotidienne assez grande de l'apport sodé chez un même sujet. Pour pallier cette embûche, il serait tentant de multiplier les récoltes d'urines, mais la difficulté qu'éprouvent les sujets à recueillir à plusieurs reprises la totalité des urines de 24 heures constitue un obstacle peu surmontable au cours d'études épidémiologiques.

Enfin, cette discordance dans les résultats peut s'expliquer par l'existence de deux populations d'hypertendus qui se distinguent par une plus ou moins grande sensibilité à l'apport en sodium (KAWASAKI, 1978; FUJITA, 1980; SKRABAL, 1981). Celle-ci serait à rattacher à certaines anomalies génétiques du transport en sodium, soit au niveau de l'ensemble des cellules, soit plus spécifiquement au niveau rénal (GARAY, 1979; CANESSA, 1980; de WARDENER, 1982; LUFT, 1982).

3. D'un point de vue thérapeutique, l'effet hypotenseur du régime strictement désodé de KEMPNER (1948), des salidiurétiques et de la soustraction sodée par hémodialyse itérative chez l'insuffisant rénal chronique, constituent autant

d'arguments en faveur du rôle du sodium dans l'hypertension artérielle, quoiqu'ils ne constituent pas une preuve absolue d'une relation de cause à effet entre ces deux phénomènes. L'effet hypotenseur précoce de la déplétion sodée illustrerait avant tout l'importance du volume plasmatique dans la régulation de la pression artérielle.

B. MECANISMES POTENTIELS D'ACTION DU SODIUM DANS L'AUGMENTATION DES RESISTANCES VASCULAIRES.

S'il subsiste de nombreuses controverses quant à la relation potentielle entre hypertension artérielle et apport alimentaire en sodium, le mode d'action de ce cation dans l'élévation de la pression artérielle, par contre, reste du domaine des hypothèses.

Pour situer notre travail, il nous paraît utile de rappeler les diverses théories développées à ce jour pour expliquer comment le sodium peut entraîner cette augmentation des résistances vasculaires périphériques, anomalie généralement rencontrée à la phase chronique d'une hypertension artérielle essentielle.

1. En 1969, GUYTON propose sa théorie de l'auto-régulation : l'augmentation du tonus du muscle lisse vasculaire constitue une riposte adaptative des tissus à l'élévation du débit cardiaque secondaire à une anomalie rénale de l'excrétion sodée. Si cette théorie, faisant de l'hypertension artérielle une conséquence hémodynamique de l'augmentation du volume du liquide extracellulaire peut effectivement s'appliquer dans certaines formes d'hypertension artérielle animale ou humaine (hypertension secondaire à une réduction de la fonction rénale), dans l'hypertension artérielle essentielle, le volume extracellulaire n'est pas globalement augmenté (TARAZI, 1976). On manque cependant d'études sur ce sujet réalisées au stade pré-hypertensif, et ce en raison de la difficulté à définir ce stade avec certitude.
2. Une des hypothèses très régulièrement citée, découle de l'observation originale de TOBIAN (1952) qui a découvert une augmentation de la teneur

en sodium au niveau des artères rénales de patients hypertendus. Pour cet auteur, cette augmentation se situe au niveau du versant intracellulaire et, par un effet osmotique d'appel d'eau, entraîne une diminution passive du calibre des artérioles ("waterlogging").

Cependant, d'autres chercheurs, avec HOLLANDER (1968) considèrent que les anomalies observées dans la composition ionique des parois artérielles sont la conséquence de l'hypertension artérielle. RORIVE (1975), suite à des études portant tant sur l'hypertension artérielle expérimentale que génétique (rats spontanément hypertendus), suggère aussi que l'augmentation de sodium observée au niveau des parois artérielles ne serait pas le mécanisme initial de l'hypertension artérielle, mais la conséquence de modifications biochimiques induites par l'augmentation de pression artérielle sans être liées directement au niveau de cette pression artérielle. Ceci n'exclut cependant pas que le sodium des parois artérielles puisse jouer un rôle dans la pathogénie de l'hypertension artérielle chronique.

Les expériences de GANGULI (1979) sur rats de Dahl, celles de CHRYSANT (1979) sur rats SHR et celles de MARK (1975) dans l'hypertension artérielle humaine, montrent que l'administration de chlorure sodique entraîne une augmentation du sodium échangeable et des résistances vasculaires, alors que ces dernières diminuent chez les animaux sujets témoins. Quelques travaux ont par ailleurs décrit des anomalies dans les mouvements ioniques au niveau du muscle lisse de rats spontanément hypertendus (JONES, 1973; MADDEN, 1979; FRIEDMAN, 1979, 1982, HARRAP, 1984).

3. Pour FRIEDMAN (1979), l'augmentation de la concentration intracellulaire de sodium provoque, via l'entrée d'acides aminés, une synthèse accrue de protéines intracellulaires responsables, directement ou suite à une action hormonale, de l'élévation des résistances vasculaires.

4. On sait depuis longtemps que la paroi artérielle de l'hypertendu essentiel présente une hyperréactivité aux agents vaso-actifs circulants ou locaux (BRUNNER, 1972). La quantité de sodium alimentaire peut interférer avec cette réponse.

En effet, déjà chez l'animal rendu hypertendu par du sel et de la désoxycorticostérone ou après néphrectomie unilatérale, la réactivité vasculaire à

la norépinéphrine et à l'angiotensine II perfusées augmente et ce avant l'élévation de la pression artérielle (COLLIS, 1975; TERRIS, 1976; BERECEK, 1980). Ce phénomène a aussi été observé chez le rat SHR, avec, en plus, la notion d'une libération accrue de noradrénaline par la terminaison nerveuse lors d'un régime riche en sodium (DIETZ, 1982), ce qui aggrave l'hypertension (WINTERNITZ, 1982).

Tout ceci a été retrouvé chez l'homme, même normotendu, chez qui a été aussi noté, lors d'un régime hypersalé, une déplétion des stocks en noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses orthosympathiques (ABBOUD, 1974; RANKIN, 1981). A l'opposé, un régime pauvre en sodium diminue la réactivité vasculaire à la noradrénaline chez le chien (ROCCINI, 1977), mais aussi chez l'homme (ABBOUD, 1974).

Ces travaux sont en plein accord avec ceux réalisés antérieurement par DE CHAMPLAIN (1969). Cet auteur avait noté que des variations de la teneur en sodium de la paroi artérielle s'accompagnent, au niveau des terminaisons nerveuses, de modifications dans le stockage et la libération de noradrénaline. En outre, INSEL (1984) a montré récemment que la concentration en sodium intracellulaire modifie l'affinité des récepteurs membranaires adrénergiques pour les catécholamines circulantes. Enfin, Mac PHEE (1980) et COLE (1980) ont respectivement observé qu'un bilan sodé positif se caractérise par une augmentation du nombre de récepteurs bêta-adrénergiques au niveau cardiaque et par une absence de diminution avec l'âge du nombre de récepteurs cérébraux à l'angiotensine II.

Toutes ces données de la littérature vont cependant à l'encontre des conceptions de FOLKOW (1958, 1970, 1971), pour lequel l'hyperréactivité vasculaire serait simplement secondaire aux changements structuraux dus à l'hypertension artérielle (augmentation du rapport entre épaisseur de la paroi et diamètre de la lumière du vaisseau).

5. Une des théories les plus à la mode de l'impact biochimique du sodium intracellulaire sur le tonus des fibres musculaires lisses vasculaires repose sur son interaction avec le calcium.

Trois mécanismes tentent d'expliquer cette relation sodium-calcium :

- a. L'augmentation du sodium intracellulaire, via la diminution du gradient de sodium de part et d'autre de la membrane cellulaire, tend à dépolari- ser celle-ci, avec entrée subséquente de calcium par les canaux calciques "voltage dependent" (HADDY, 1981).
- b. BLAUSTEIN (1977) fait intervenir un échange transmembranaire sodium- calcium existant au niveau du système nerveux périphérique (BAKER, 1969). Pour lui, toute augmentation de sodium au niveau de la terminaison ner- veuse orthosympathique, innervant le muscle lisse vasculaire, provoque une augmentation de calcium intracellulaire et donc une augmentation de la libération de noradrénaline dépendante de la concentration intra-neu- ronale de calcium libre. BONACCORSI (1977), lorsqu'il inhibe la Na-K ATPase en perfusant des artères isolées par une solution sans potassium, a noté en effet une augmentation de la quantité de noradrénaline libérée.
- c. Cet échange sodium-calcium existerait aussi au niveau de la membrane du muscle lisse vasculaire (BOHR, 1969). Toute augmentation de sodium intracellulaire diminue le gradient de sodium entre l'intra- et l'extra- cellulaire. Or, ce gradient serait le moteur pour la sortie de calcium de la cellule. Le calcium libre tendrait dès lors à s'accumuler à l'inté- rieur de celle-ci. Pour BLAUSTEIN (1977), toute augmentation de la concentration intracellulaire de sodium de 5 % pourrait accroître le tonus du muscle lisse de 20 à 30 % par l'accumulation de calcium libre intracellulaire. Cette augmentation du taux de calcium intracellulaire libre a par ailleurs récemment été observée chez les hypertendus essentiels au niveau des plaquettes sanguines (ERNE, 1984).

Si au niveau du muscle cardiaque, l'existence de ce système d'échange sodium-calcium ne fait plus de doute (CARAFOLI, 1984), par contre, la réalité et l'importance de cet échange sodium-calcium dans la régulation du calcium intracellulaire au niveau du muscle lisse vasculaire, ne sont cependant pas acceptées par tous (RAEYEMACKERS, 1975; DROGMANS, 1979).

C. EXPLICATION DU CHOIX DES CELLULES SANGUINES COMME MODELE
EXPERIMENTAL DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE.

Cette énumération des modes d'action possible du sodium dans la genèse de l'augmentation des résistances vasculaires explique à suffisance la grande complexité du phénomène. Ce problème se complique encore du fait de la difficulté des études sur le muscle lisse vasculaire, dont le comportement physiologique diffère selon que l'on teste des artères de gros calibre, généralement étudiées pour des raisons de commodité technique, ou des artères pré-capillaires. En outre, l'analyse compartimentale est malaisée : distinguer ce qui est réellement intracellulaire ou fixé aux charges anioniques des grosses molécules de l'espace extracellulaire reste une prouesse dans un tissu aussi complexe que la paroi artérielle.

Tout cela a donc orienté les chercheurs vers la découverte de modèles expérimentaux plus accessibles et plus simples dans leur interprétation, à savoir, les cellules sanguines, après avoir postulé que le trouble biochimique responsable de l'hypertension essentielle affecte de la même façon toutes les cellules de l'organisme. Cette supposition est basée sur la présomption que les gènes codant pour les protéines transporteuses d'ions au niveau de la membrane des cellules sanguines et des cellules impliquées dans la régulation de la pression artérielle (muscles lisses, neurones), sont les mêmes, ou encore que des facteurs humoraux agissent de façon identique sur le transport ionique érythrocytaire et sur celui d'autres cellules. Un des avantages de l'utilisation de ces cellules est que leur composition ionique intracellulaire peut être mesurée de façon fiable, avec peu de risques de contamination par des ions extracellulaires.

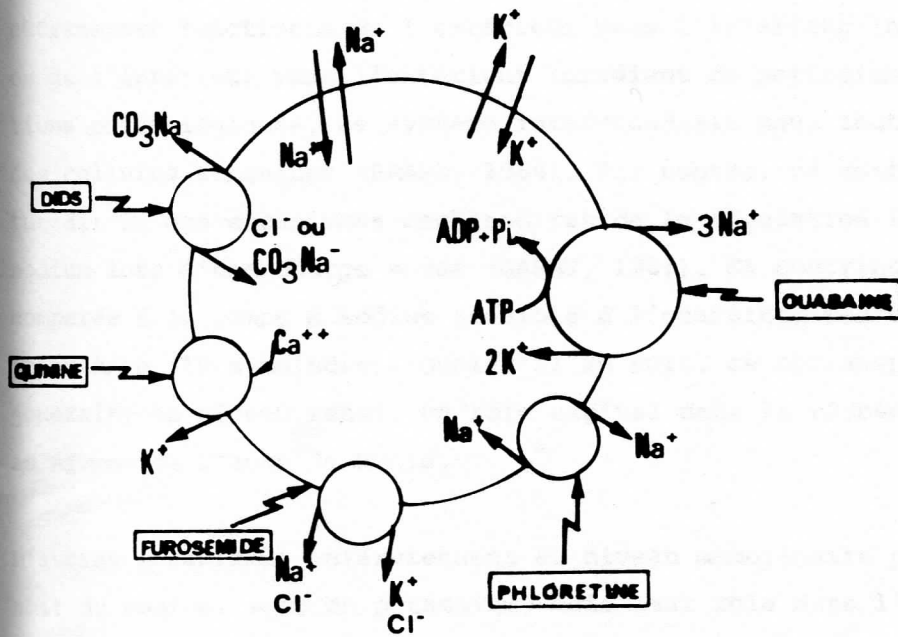
Déjà en 1960, LOSSE rapportait une élévation de sodium intracellulaire au niveau des globules rouges d'hypertendus essentiels. Ce n'est que plus récemment qu'ont été rapportées dans l'hypertension artérielle primitive, des anomalies des flux ioniques transmembranaires au niveau des cellules sanguines : augmentation de la perméabilité passive (POSTNOV, 1976; MAHONEY, 1982), diminution de la pompe Na-K ouabaine dépendante (EDMONSON, 1975), et du cotransport Na-K (GARAY, 1979), augmentation du contre-transport Na-Li (CANESSA, 1980). Ces anomalies n'existeraient pas dans l'hypertension artérielle secondaire.

D. LES DIFFERENTS SYSTEMES DE TRANSPORT IONIQUE TRANSMEMBRANAIRE
AU NIVEAU DES ERYTHROCYTES.

Il nous semble utile de rappeler ici la nature et la signification de ces différents systèmes de transport transmembranaire pour le sodium et le potassium (figure 1).

1. La perméabilité passive pour le sodium et le potassium, engendrée par les gradients de concentrations pour ces cations de part et d'autre de la membrane.
2. La pompe Na-K ouabaine dépendante, dont la source d'énergie réside dans l'hydrolyse de l'ATP. Ce système échange 3 ions Na intracellulaires contre 2 ions K extracellulaires. Cette pompe crée ainsi et maintient des gradients de concentration pour le sodium et le potassium de part et d'autre de la membrane. Ce système de transport peut voir son activité se modifier par modulation de la vitesse de fonctionnement de chaque unité de pompe et par le changement dans le nombre d'unités actives par cellule (pour revue, SWEADNER, 1980).
3. L'échange ou contre-transport sodium-sodium ou sodium-lithium. Cet échange est inhibé par la phlorétine et à 60 % par la technique de charge au PCMS (CANESSA, 1981). Ce système de transport a pour le lithium une affinité 20 fois supérieure à celle pour le sodium. Sa signification biologique reste mystérieuse : vestige d'un ancien système de transport plus complexe ou système couplé à un autre mécanisme de transport non précisé ? Ce système de transport pourrait par exemple être responsable de l'échange $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ (DISSING, 1982; ARONSON, 1983). Dans les conditions normales de pH, cependant, il n'échangerait que du Na^+ avec du Na^+ ; il ne serait donc pas responsable d'un flux net de sodium à travers la membrane.
4. Le cotransport sodium-potassium par lequel entre ou sort simultanément un ion Na avec un ion K en même temps que deux ions chlore, en fonction des conditions expérimentales (GARAY, 1980).

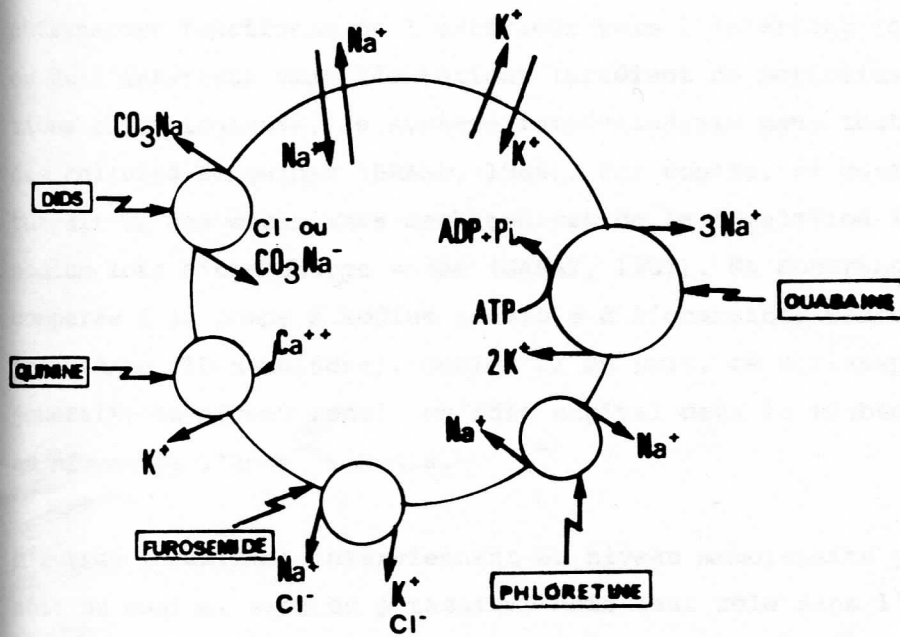
LES SYSTEMES DE TRANSPORT ERYTHROCYTAIRES DU SODIUM
ET DU POTASSIUM



GARAY, 1980.

Figure 1.

LES SYSTEMES DE TRANSPORT ERYTHROCYTAIRES DU SODIUM
ET DU POTASSIUM



GARAY, 1980.

Figure 1.

Ce système est inhibé par la furosémide, mais non par l'ouabaine. Les sorties nettes de sodium et de potassium sont inhibées respectivement par l'augmentation des concentrations extracellulaires de potassium pour la sortie de sodium et de sodium pour la sortie de potassium (HAAS, 1982). L'énergie nécessaire pour son fonctionnement est puisée dans le gradient de sodium ou de potassium de part et d'autre de la membrane, selon que ce cotransport fonctionne de l'extérieur vers l'intérieur (gradient de sodium) ou de l'intérieur vers l'extérieur (gradient de potassium). Dans les conditions physiologiques, ce système interviendrait peu, tout au moins au niveau des cellules sanguines (BRAND, 1984). Par contre, ce cotransport constituerait un des mécanismes membranaires de la régulation intracellulaire en sodium lors d'une charge sodée (GARAY, 1981). Sa contribution dans ce cas, comparée à la pompe à sodium sensible à l'ouabaine, reste cependant peu importante (10 x moindre). Quoiqu'il en soit, ce cotransport (Na-K-2 Cl) jouerait, au niveau rénal, un rôle capital dans la réabsorption du sodium au niveau de l'anse de Henlé.

5. D'autres mécanismes interviennent au niveau membranaire pour véhiculer, soit du sodium, soit du potassium, mais leur rôle dans l'hypertension artérielle essentielle n'a cependant pas encore été évoqué :
 - a. Canaux potassiques sous la dépendance du calcium intracellulaire, inhibés par la quinine, mais ouverts par l'acide tiénilique;
 - b. Echange de bicarbonate de soude avec du chlore, inhibé par le DIDS (diisothiocyanostilbène sulfonate) et aussi par la furosémide.

Notons que l'échange sodium-calcium, impliqué dans la séquence des mécanismes par lesquels le sodium élèverait les résistances vasculaires, ne semble pas exister au niveau de la membrane du globule rouge humain (SCHATZMANN, 1982).

E. EXPLICATION DE L'INTERET POUR L'ETUDE DES CELLULES SANGUINES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE PRIMITIVE.

La mise en évidence d'anomalies de la composition ionique des cellules sanguines dans l'hypertension artérielle essentielle a suscité à nouveau

l'intérêt des chercheurs en ce qui concerne le rôle du sodium à l'échelle cellulaire dans cette maladie.

Pour simples qu'elles étaient, ces observations n'en offraient pas moins des perspectives de recherches inégalées jusqu'alors.

1. En postulant que ces anomalies existaient au niveau des tissus excitables (neurones, cellules musculaires lisses), elles permettaient enfin d'expliquer de façon cohérente le lien entre le sel et l'hypertension artérielle.
2. Elles laissaient entrevoir la possibilité de dépister par un test de laboratoire simple, les sujets présentant réellement une prédisposition génétique à l'hypertension essentielle, et en tout cas, de détecter l'anomalie biochimique programmée par les gènes, responsable de l'hyper-sensibilité au sodium. On connaît, par exemple, la difficulté rencontrée tous les jours, pour séparer, sur la base d'une mesure de pression artérielle au cabinet de consultation, les sujets ayant une hypertension artérielle légère, de ceux, normotendus, particulièrement émotifs.
3. En présence d'une hypertension artérielle sévère, l'absence de ces anomalies des flux ioniques au niveau cellulaire constituerait un argument justifiant la poursuite des examens à la recherche d'une hypertension secondaire (si on postule que l'anomalie est spécifique de l'hypertension artérielle essentielle).
4. Au sein de la population normotendue, des mesures préventives telles que le régime hyposodé, la surveillance plus régulière de la pression artérielle, pourraient être proposées plus spécifiquement aux porteurs d'un test anormal.

F. THEORIES ACTUELLES DECOULANT DE CES ANOMALIES IONIQUES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE.

La découverte de ces anomalies membranaires a rapidement fait naître une guerre d'écoles entre partisans de la transmission génétique de ces

perturbations et ceux qui voyaient dans celles-ci le résultat de l'action de facteurs circulants tel, par exemple, un facteur secrété suite à un défaut génétique de l'excrétion rénale de sodium (de WARDENER, 1980-1982).

Les partisans de la première théorie (CANESSA, 1980; GARAY, 1980; WOODS, 1982), s'appuient sur les arguments suivants : l'anomalie membranaire se retrouve au niveau des cellules sanguines de rats génétiquement prédisposés (FRIEDMAN, 1976; DE MENDONCA, 1980) et dans l'ascendance ou la descendance d'un hypertendu essentiel (GARAY, 1980; MEYER, 1981).

A cela, les opposants (PAMNANI, 1981; de WARDENER, 1982; HADDY, 1984), rétorquent en apportant les résultats de la réversibilité de l'anomalie décelée au niveau de la pompe Na-K ouabaine sensible lors d'un traitement par diurétiques (POSTON, 1981), de la production de cette anomalie au niveau de la Na-K ATPase chez les sujets normotendus dont les globules ont été mis en contact avec le plasma d'hypertendus essentiels (AMBROSIONI, 1981; POSTON, 1981). Pour de WARDENER (1980-1982), l'anomalie initiale serait rénale, occasionnant une élévation transitoire du volume extracellulaire, stimulus pour la libération, via les volo-récepteurs auriculaires, d'un facteur dit natriurétique. Celui-ci, à son tour, inhiberait la pompe Na-K ouabaine dépendante au niveau rénal, ramenant, par une natriurèse augmentée, le volume extracellulaire dans les limites de la normale. L'effet de ce facteur s'exercerait également au niveau des cellules musculaires lisses des parois vasculaires, expliquant l'augmentation des résistances vasculaires artérielles et la diminution de la compliance veineuse de l'hypertendu essentiel (HADDY, 1976; BLAUSTEIN, 1977). Pour les auteurs de cette hypothèse, les anomalies membranaires objectivées au niveau des cellules sanguines seraient également dues à l'effet de cette substance. L'hypertension artérielle serait donc le résultat de la balance entre l'effet natriurétique et l'augmentation de la concentration intracellulaire de sodium au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, induit par ce facteur circulant inhibant la pompe à sodium. HAMLIN (1982) a d'ailleurs obtenu une corrélation significative entre la concentration de ce facteur plasmatique et la pression artérielle moyenne chez les normotendus et les hypertendus essentiels.

Quoiqu'il en soit, l'existence même, la nature et le lieu de production de ce facteur natriurétique restent encore au centre d'une intense polémique. Pour NIZET (1974) et GODON (1977), ce facteur serait thermolabile. Pour ces auteurs, il y en aurait au moins deux, un de petit et un autre de haut poids moléculaire. Leur sécrétion se ferait au niveau du rein. Pour de WARDENER (1982), ce facteur, thermostable, de petit poids moléculaire, serait sécrété par la région antéro-ventrale du troisième ventricule cérébral.

Un troisième facteur natriurétique a récemment été isolé de la paroi des oreillettes, mais à l'opposé des deux autres, il n'inhibe pas la pompe Na-K sensible à l'ouabaine. Il ne peut donc nous intéresser ici (CURRIE, 1983; POLLOCK, 1983; MAACK, 1984). Ce facteur agirait sur la natriurèse, notamment par inhibition de la sécrétion de rénine et d'aldostérone et par stimulation du système kallicréine - quinine.

Ces deux théories (anomalies membranaires génétiques ou acquises) pourraient en fait être exactes mais s'appliquer à deux moments différents de la maladie hypertensive. En effet, selon LEVER (1981), une susceptibilité génétique à divers facteurs de l'environnement serait responsable, chez le sujet jeune, d'une hypertension artérielle essentielle. Le développement, suite à cette élévation de pression artérielle, d'une anomalie rénale de l'excrétion de sodium, aggraverait cette hypertension. Cette aggravation serait due à la sécrétion d'un facteur circulant inhibant la pompe à sodium en réponse à la tendance à l'augmentation du volume extracellulaire.

Enfin, ces deux théories ont en commun que le sodium est considéré non comme l'initiateur de la maladie hypertensive, mais comme le facteur révélateur, permettant le développement de l'hypertension artérielle chez un sujet porteur d'une prédisposition génétique pour cette affection. Dans cette relation sodium-pression artérielle, une alimentation sodée, même modérée, augmenterait la pression artérielle par dépassement des possibilités des différents systèmes de transport de sodium à réguler la concentration intracellulaire de cet ion. Cette action du sodium pourrait s'exercer directement au niveau d'une membrane cellulaire anormale et/ou par le biais d'un défaut de l'excrétion rénale de ce cation, avec sécrétion secondaire d'un agent circulant inhibant la pompe à sodium.

G. BUTS DE CE TRAVAIL.

Le problème majeur issu de ces études, à enjeu si important, réside dans la grande diversité des anomalies décrites ainsi que dans les résultats contradictoires publiés pour un même système de transport.

Passons en revue quelques données de la littérature à propos de ces anomalies de transport ionique.

- LE COTRANSPORT Na-K : l'observation initiale de GARAY (1979), d'une diminution de l'activité de ce système dans l'hypertension artérielle primitive, va à l'encontre des résultats de CANESSA (1981) et ADRAGNA (1982), notant dans cette hypertension une augmentation, et de SWARTS (1981) n'observant aucune différence entre normotendus et hypertendus. SMITH, récemment (1984), observe que seulement 18 % des hypertendus essentiels de sa série présentent une réduction de l'activité de ce système de transport par rapport à la valeur moyenne obtenue chez les normotendus.
- LA POMPE Na-K SENSIBLE A L'OUABAIN : pour EDMONSON (1975), HEAGARTY (1982), WALTER (1982), cette pompe serait inhibée dans l'hypertension essentielle. SWARTS (1981) et SMITH (1984), trouvent son activité normale. Pour GARAY (1981), elle serait augmentée dans l'hypertension artérielle bénigne pour compenser la tendance à l'augmentation de la concentration du sodium intracellulaire.
- LE CONTRE-TRANSPORT Na-Li : une augmentation de l'activité de ce système a été observée par CANESSA (1980) dans l'hypertension primitive, ce qui a été confirmé par la suite, notamment par ADRAGNA (1982), IBSEN (1982) (uniquement chez les hommes) et par COOPER (1983). Pour SMITH (1984), seulement 26 % des hypertendus essentiels auront une activité érythrocytaire augmentée pour ce système de transport. CLEGG (1982) n'observe d'augmentation du contre-transport Na-Li que chez les hypertendus essentiels à hérédité hypertensive positive. Par contre, DUHM (1982) et DAGHER (1984) n'enregistrent aucune différence entre populations normotendue et hypertendue.

- LA CONCENTRATION DE SODIUM INTRACELLULAIRE : beaucoup d'observations ont été rapportées ces dernières années sur le contenu en sodium des érythrocytes et des leucocytes de sujets normotendus et hypertendus.

Toutes les études portant sur les leucocytes et beaucoup d'études sur les érythrocytes indiquent qu'en moyenne, la concentration intracellulaire en sodium est significativement plus élevée chez les hypertendus que chez les normotendus (LOSSE, 1960; EDMONSON, 1975; ADEROUNMU, 1979; AMBROSIONI, 1981; COLE, 1983).

CLEGG (1981), remarque que 36 % des hypertendus essentiels avec hérédité positive ont une augmentation de cette concentration sodée intra-érythrocytaire.

WILEY (1984), même s'il n'observe pas de différence significative pour ce paramètre entre hypertendus et normotendus, note que certains hypertendus présentent des valeurs fort élevées de sodium intracellulaire. WALTER (1982), par contre, n'observe aucune augmentation.

Quelques normotendus à hérédité hypertensive positive présentent aussi la caractéristique d'une concentration intracellulaire de sodium plus élevée que chez les normotendus sans histoire familiale d'hypertension (AMBROSIONI, 1981; GUDMONSSON, 1984; LIJNEN, 1984).

COLE (1983), par contre, n'observe aucune différence au sein de cette population normotendue, quelle que soit l'hérédité hypertensive.

Ces divergences pourraient s'expliquer, en partie du moins, par des différences méthodologiques et par des critères de sélection plus ou moins sévères pour les populations testées.

- A. C'est dans le but de contribuer à une meilleure compréhension de ces phénomènes que nous avons entrepris d'étudier ces systèmes de transport au niveau du globule rouge :
1. Chez des hypertendus essentiels que nous avons comparés à des normotendus "contrôles", en tenant compte de l'hérédité hypertensive. Ce facteur peut interférer avec ces mesures (GARAY, 1980).

2. Dans ces mêmes populations, en recherchant l'influence des paramètres fréquemment associés à une hypertension : obésité, troubles de la tolérance au glucose, hormones sexuelles, âge.
 3. Dans l'hypertension essentielle ou parenchymateuse rénale et dans une population de sujets normotendus mâles, en modifiant le bilan sodé. Les résultats érythrocytaires obtenus seront mis en relation avec l'évolution de la pression artérielle et de certaines données biologiques hormonales.
 4. Le plasma de ces sujets sera étudié quant à un éventuel pouvoir d'inhiber à la fois la Na-K ATPase purifiée à partir de rein de lapin et la pompe à sodium érythrocytaire. Ceci permettra de tester de manière directe l'hypothèse de de WARDENER (1982).
 5. Le plasma de sujets normotendus et à hypertension rénale sera testé quant à son pouvoir natriurétique par injection directe dans l'artère rénale de rat in vivo et recueil des urines avec mesure de l'excrétion fractionnelle de sodium.
- B. La recherche d'un facteur plasmatique inhibant la Na-K ATPase nous a poussé à réaliser une approche préliminaire quant à son éventuelle nature chimique.

CHAPITRE IV

CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET RÉSUMÉ

Nous avons rappelés

A la lumière d'arguments expérimentaux et d'observations épidémiologiques ou thérapeutiques, le lien entre l'hypertension artérielle essentielle et la consommation alimentaire en sodium apparaît complexe et controversé.

L'explication de l'augmentation des résistances vasculaires, anomalie hémodynamique observée dans cette maladie, nécessite l'étude du muscle lisse au niveau biochimique. Malheureusement, cette approche fondamentale est malaisée. En suggérant que les anomalies potentielles au niveau du muscle lisse vasculaire affectent l'ensemble des cellules de l'organisme, on s'est orienté vers des modèles expérimentaux beaucoup plus simples, les cellules sanguines.

De nombreuses altérations dans le transport membranaire de sodium et de potassium ont été décrites lors de l'existence d'une hypertension artérielle essentielle, ce qui a conduit à des hypothèses pathogéniques diverses, au centre desquelles se trouve le sodium alimentaire.

Deux théories se sont très vite affrontées pour rendre compte du rôle du sodium à l'échelle cellulaire dans l'hypertension artérielle :

- a. Le sodium provoque une hypertension artérielle seulement chez les porteurs d'une anomalie génétiquement transmise de la membrane cellulaire. Détecter ces porteurs serait capital dans le cadre d'une médecine préventive.
- b. Le sodium provoque, suite à une anomalie rénale de son excrétion, une inhibition de la pompe Na-K sensible à l'ouabaine secondaire à la sécrétion d'un facteur "natriurétique".

Nous avons donc voulu nous faire notre opinion à propos de ces deux théories par l'étude de la concentration intra-érythrocytaire en sodium et la mesure des flux ioniques de sodium et de potassium au niveau du globule rouge (pompe à Na sensible à l'ouabaine, cotransport Na-K

sensible à la furosémide, contre-transport Na-Li).

1. Malgré une différence statistiquement significative entre hypertendus essentiels et normotendus lors de la mesure de ces paramètres érythrocytaires, l'existence d'un chevauchement important entre les deux populations rend ces déterminations sans intérêt pratique immédiat pour la détection de l'hypertension artérielle essentielle.
2. L'étude de différentes situations cliniques fréquemment rencontrées dans l'hypertension artérielle essentielle a permis de conclure que :
 - a. L'hérédité hypertensive n'affecte que le contre-transport Na-Li, mais seulement lorsqu'une hypertension y est associée. Rappelons la difficulté rencontrée pour apprécier correctement cet antécédent.
 - b. Avec l'âge, il y a tendance à voir les flux ioniques érythrocytaires décroître, sans atteindre cependant le seuil de signification statistique.
 - c. L'obésité par elle-même, de même que la cure de jeûne protéique, n'affectent pas spécifiquement dans notre expérience la membrane du globule rouge.
 - d. La diminution de tolérance au glucose, le diabète franc de type I ou II, la contraception hormonale ou la phase oestrogénique du cycle menstruel perturbent la membrane, surtout au niveau du cotransport Na-K qui voit son activité diminuée. Chez les hypertendus, l'activité de la pompe à Na ouabaine dépendante tend également à être abaissée. L'insuffisance rénale chronique altère tant la pompe à Na que le cotransport Na-K.
 - e. Lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), l'activité de la pompe à Na augmente.

D'autre part, nous avons rappelé les modifications induites au niveau de la membrane du globule rouge lors des variations de la kaliémie et du bilan thyroïdien, par traitement par glucocorticoïdes ou lors de la grossesse.

Tout ceci nécessite donc la réalisation des prélèvements à jeun, en

tenant compte le plus précisément possible de l'âge, du niveau de pression artérielle, du poids (surtout pour d'éventuels désordres de la tolérance au glucose), du moment du cycle menstruel et d'un éventuel traitement médicamenteux, pour l'interprétation des résultats et la comparaison entre populations.

3. L'étude de l'effet du bilan sodé sur la pression artérielle et sur les flux ioniques érythrocytaires a permis, tant par le biais des techniques de dialyse chez les insuffisants rénaux chroniques que de la restriction sodée dans l'hypertension artérielle essentielle ou encore de la modification importante de l'apport sodé chez les normotendus, d'objectiver l'existence de variations d'activité de pompe à sodium inhibée par l'ouabaïne en fonction des fluctuations du bilan sodé.

4. Il existe dans le plasma de nos trois populations (insuffisants rénaux chroniques, hypertendus essentiels, normotendus), une activité inhibitrice de la Na-K ATPase, à vertu natriurétique, proportionnelle à l'apport sodé. Sa nature serait pour nous peptidique, ce qui n'exclut cependant pas l'existence d'autres substances, non peptidiques, aux mêmes propriétés. Son poids moléculaire se situerait entre 500 et 10000 daltons; elle réagirait, au sein du plasma frais, avec des anticorps antidigoxine, mais cette réaction n'est pas indispensable pour le maintien de l'activité inhibitrice de l'enzyme. Elle interviendrait dans la réactivité vasculaire à une perfusion de noradrénaline et serait le paramètre important à déterminer pour détecter une sensibilité au sodium (la présence de ce paramètre chez un sujet indique que sa pression artérielle va fluctuer de façon importante, parallèlement à l'apport sodé).

L'ensemble de ces résultats nous renforcent dans l'idée que des mesures diététiques gardent toute leur importance dans l'approche thérapeutique d'une hypertension artérielle. Le sel joue chez certains surtout (les sujets dits sensibles au sodium), un rôle fortement favorisant

le développement et/ou l'aggravation de la maladie hypertensive. Les patients hypertendus essentiels, à rénine basse (paramètre moins fiable) et surtout à activité de pompe à sodium érythrocytaire sensible à l'ouabaine la plus abaissée, apparaissent bien être les sujets les plus à mêmes à répondre par un effet hypotenseur net à une restriction sodée, très probablement via l'amélioration de la pompe à sodium inhibée par l'ouabaine. Les autres systèmes de transport érythrocytaires ne sont pas affectés lors de cette manipulation diététique.

Quoiqu'il en soit, au terme de ce travail, l'anomalie initiale dans l'hypertension artérielle essentielle reste toujours à préciser. Pour de WARDENER (1982), cette anomalie serait rénale et primitive; pour d'autres, tel LEVER (1981), la perturbation rénale rencontrée dans l'hypertension artérielle serait acquise, avec relèvement progressif de la courbe Pression artérielle/Excrétion sodée. En fait, la multiplicité des systèmes de transport ionique perturbés notée dans l'hypertension artérielle essentielle rend bien compte de l'hétérogénéité de la population hypertendue rencontrée en clinique humaine. Cette multiplicité pourrait n'être que le résultat de l'action non spécifique membranaire d'un facteur, inconnu encore, causant une élévation de pression artérielle par d'autres mécanismes. Notons ici que l'augmentation du calcium intracellulaire, considérée par beaucoup comme secondaire à l'inhibition d'un des nombreux systèmes de transport de Na-K membranaires, en fait pourrait être l'anomalie primaire de l'hypertension essentielle (POSTNOV, 1984). On sait d'ailleurs que cette augmentation de calcium intracellulaire inhibe la pompe à sodium sensible à l'ouabaine et le cotransport, anomalies rencontrées dans la maladie hypertensive. Il reste donc à nous atteler, pour vérifier ou infirmer cela, par une étude directe des cellules musculaires lisses vasculaires avec détermination du calcium intracellulaire et des flux ioniques transmembranaires. Dans l'attente, une grande prudence reste de mise pour l'interprétation des résultats dans un domaine aussi complexe, mais passionnant, qu'est la pathogénie de l'hypertension artérielle essentielle.

Ce travail repose sur l'intégration de résultats déjà présentés, ou en voie de l'être, dans les publications suivantes :

1. Natrium en arteriele hypertensie : nieuwe gegevens over een oud probleem.
G.L.RORIVE , J.M.KRZESINSKI.
Dans : Cardiologie : D.L.Clement eds, Omega Eds, 1983, p.263-279.
2. Na-Li countertransport in erythrocytes : letter to editor.
J.M.KRZESINSKI, G.L.RORIVE
New England Journal of Medicine, 1983, 309(16), 987-988.
3. The erythrocyte Na-K cotransport in hypertensive patients : advantages and limitations.
J.M.KRZESINSKI, G.L.RORIVE.
Clinical and Experimental Hypertension, 1985, A7(4), 553-572.
4. Utility of erythrocyte ion fluxes in the diagnosis and treatment of essential hypertension.
J.M.KRZESINSKI, G.L.RORIVE.
In : Euro-Nut, Report 3: a concerted action project on nutrition in the European Community (Individual Susceptibility to Salt intake and Arterial Hypertension), edited by S.Ghione, 1985, p.131-140.
5. Effect of sodium depletion on cation transport on erythrocytes from human erythrocytes.
J.M.KRZESINSKI, G.L.RORIVE.
Klin.Wochenschrift, 1985, 63(suppl.III,)45-48.
6. Arguments for the presence of a Na-K ATPase pump inhibitor in the plasma of uremic and essential hypertensive patients.
J.M.KRZESINSKI, J.P.GODON, G.L.RORIVE.
Clinical and Experimental Hypertension, 1985 , A7, 721-733.
7. Erythrocyte Na-K activities, plasma natriuretic activity and peripheral vascular resistances during hemodialysis or hemofiltration.
J.M.KRZESINSKI, J.P.GODON, G.L.RORIVE.
J.of Clinical Hypertension, 1985, 3, 1-12.
8. In search for a marker of salt sensitivity in normotensive men with and without a family history of hypertension.
J.M.KRZESINSKI, G.L.RORIVE, J.P.GODON.
Hypertension, 1985 , soumis pour publication.