

PEPTIDES NATRIURÉTIQUES

Introduction

Contrôle de la volémie par l'élimination du sodium par le rein → élimination simultanée d'eau pour réguler l'osmolarité. Fonction natriurétique est essentielle pour diminuer la volémie (le retour veineux au cœur)

Le rein filtre (2 millions de néphrons) 20% de la circulation par cycle cardiaque → une partie est transférée dans le secteur urinaire 180 L/jr (eau plasmatique et petites molécules) = urine primitive. Réabsorbée le long des tubules « de façon intelligente » régulés par les hormones circulantes → 99% de ce qui a été filtré est réabsorbé.

Hormones ont un rôle de diminution ou d'augmentation de la réabsorption pour réguler la volémie. Favorisation réabsorption par hormones VC (diminution du volume du contenant et augmentation du contenu → augmentation de la pression)

Le PNs joue un rôle tout à fait antagoniste.

I. Notions biochimiques

ANF (facteur auriculaire natriurétique) ou ANP = chef de file d'une série de peptides ayant des effets voisins. 28 AA représentant l'extrémité d'un pré-pro-peptide. PM 3kDA.

Nécessite pour être actif de l'existence d'un pont SS et de l'extrémité carboxy-term très important sur le plan fonctionnel. Contenu dans des granules de sécrétion. Synthétisé de façon indiff dans oreillettes et ventricules chez le fœtus → la différenciation des cellules se fait après la naissance.

BNP (brain natriuretic peptide) structure voisine mais issu d'un gène diff. Produit dans le cœur également mais libre dans le cytosol des cellules des ventricules → utilisé comme marqueur de la fonction ventriculaire. Intervient dans minéralisation de l'os.

Urodilatine → synthétisée dans les reins par tubule distal +++ donc c'est un facteur paracrine agissant localement. Structure même que ANP, mais façon d'être codée diff, mais provenant du même gène.

Pre pro peptides ont une 1/2 vie plus longue car moins sensibles aux enzymes circulantes.

CNP (22 AA) fragment carboxy-term est absent. Effet cellulaire +++. Produit au niveau du cerveau surtout et des organes lymphoïdes. Médiateur uniquement local, à action paracrine. Intervient également dans minéralisation de l'os.

II. Récepteurs aux PN

3 récepteurs sur les organes cibles NPR-A récepteur actif de l'ANP et BNP

-B récepteur actif du CNP

-C récepteur de clairance : internalisation du peptide pour sa dégradation (pour la majorité des auteurs)

Affinité K_d de l'ordre 10^{-10} M → lien avec la concentration plasmatique des hormones.

NPR-A et -B : Lorsque liaison de l'hormone au domaine EC → chgt de confo IC → **conduction du dernier domaine du récepteur à avoir un effet enz par guanylate cyclase** → GTP en GMPc (effet cellulaire identique au NO) → vasodilatation

Il faut que la clé soit ouverte c-à-d qu'il faut un chgt de confo du domaine régulateur. Mais pas de phénomène d'amplification.

Le GMPc active une kinase (PKG) → activation de prot par phosphorylation.

NPR-C : liaison → internalisation du cplx entre récepteur et peptide → dégradation des peptides dans lysosomes alors que récepteurs recyclés à la mb.

Ou prot Gi inhib adénylate-cyclase en opposition aux autres récepteurs.

Ou activation de la PLC → IP3 → libération du Ca^{2+} secondaire.

Voies de signalisation

effets du GMPc → liaison à des prot canaux → ouverture ou fermeture.

→ modif des phosphodiesterases qui clivent l'AMPc et le GMPc pour les inactiver.

Ici → activation par le GMPc → clivage de l'AMPc

III. Mode d'action cellulaire

ANF : PKG → diminution de Ca IC → relaxation musculaire donc vasodilatation.

Rencontre avec une enz dont partie active tournée vers ext de la cellule = ectoenzyme : endopeptidase neutre → clivage de l'ANP et du BNP pour les rendre inactifs.

Recontre du récepteur de clairance → inactivation par destr.

Action de la PKG → modif d'une série de prot intervenant dans métabolisme du Ca → modif de leur phosphorylation (blocage donc diminution du Ca IC) + Elle agit également sur d'autres voies de transduction associées au Ca + Capacité d'inhib les MAPK qui sont des prot enz impliqués dans trophicité de la cellule.

IV. Mode d'action sur l'organisme

Synthèse par les oreillettes sous influence de l'augmentation de la tension pariétale donc si augmentation de la pression auriculaire (donc augmentation du retour veineux). Stocké dans des granules → libération sous forme mature et sous forme de pro-fragments.

Effet adjuvant du SNA → lorsque SN parasympa il y a diminution de la prod d'ANP.

Hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes favorisent la prod d'ANP.

Hormones vasoconstrictrices AII, endothéline, hormone anti-diurétique → favorisent prod d'ANP par feedback négatif de leur action propre.

Effets tissulaires sur le rein

régulation de la qtté finale d'urine. ANP agit ppalement sur tubule collecteur médullaire → régulation fine des derniers % (1 à 2%) de la réabsorption (IMCD). Inhib réabsorption de Na par fermeture du canal sodique (par inhib directe par syst allostérique ou par intermédiaire d'une PKG) → le sodium ne peut plus rentrer dans la cellule → il est excrété.

Effets vasculaires et tubulaires sur le reins.

Vasculaires → VD (en diminuant Ca IC) des artéioles afférentes du glomérule.

→ augmentation du flux sanguin donc de la filtration glomérulaire

→ augmentation du flux sanguin médullaire = effet wash out

→ augmentation de la fraction de filtration

Tubulaires → direct : inhibition de la réabsorption de Na dans tubule collecteur médullaire

→ indirect : Inhibition de réabsorption du Na dans tubule proximal

inhibition de synthèse aldostérone

inhibition de l'action de l'ADH → inhibition des hormones qui réabsorbent l'eau et le Na.

Action endocrine sur le syst rénine-angiotensine → diminution de prod AII et d'aldostérone → favorisation de son action propre.

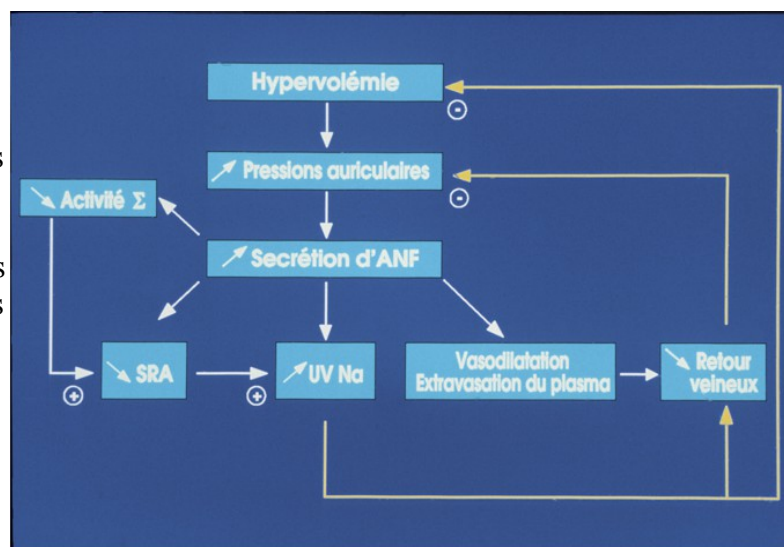
Effet neuro sur SNC →

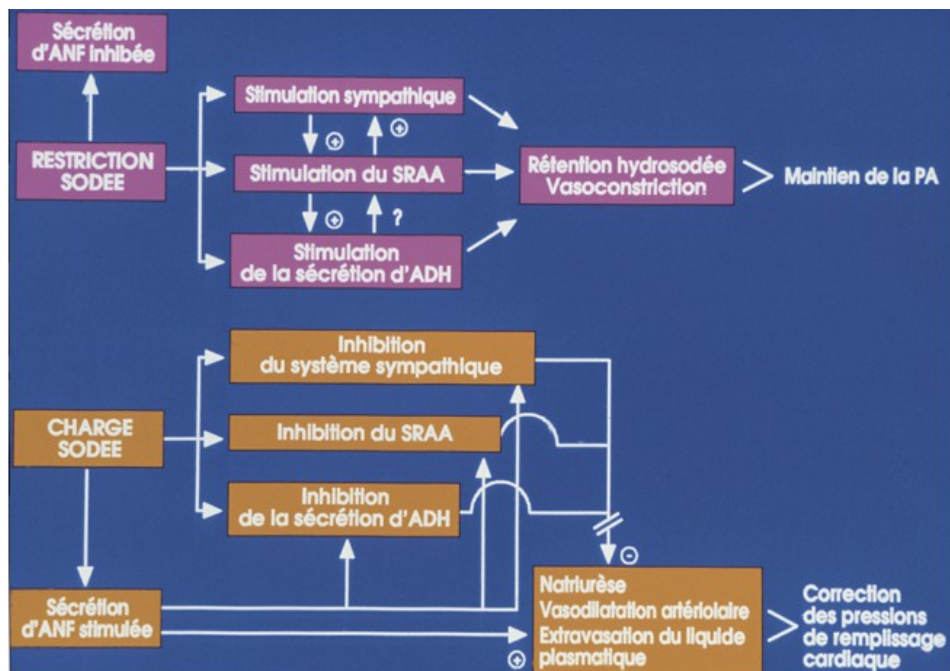
diminution de l'activité du syst sympa.

Sur le syst CV^R → diminution des pressions auriculaires et diminution de la PA

AII et ANP ont toujours des effets opposés sauf pour la rénine → les 2 augmentent la libération de rénine (de 2 façons diff).

Rôle physiologiques des PN → régulation à court terme du bilan de Na et régulation à long terme de la PA.





V. Pathologie

Pas de maladie liée à une mutation → examiné sous l'angle de la façon dont une maladie interfère avec la prod d'ANP et de BNP

défaut de fonctionnement osseux avec défaut de minéralisation.

Tout ce qui a tendance à augmenter le retour veineux augmente la prod d'ANP → en décubitus il y a un meilleur retour veineux.

Insuff cardiaque AII est synthétisée en excès tout comme l'ANP (et BNP) → sur le rein l'excès d'AII l'emporte alors qu'au niveau des vx il existe une inhib de la prod des récepteurs (donc l'effet VD n'est pas augmenté)

insuff rénale chronique → augmentation ANP et BNP → conséq : effet favorisant pour éliminer avec les néphrons restants l'eau et le sodium pour éviter la surcharge du syst CV^R.

VI. Pharmacologie

- Inhibiteurs du syst RA +++

- Syst favorisant prsce d'ANP et BNP dans sang par diminution de la dégradation par action sur l'endopeptidase neutre → modif du métabolisme de l'AI + syst des kinines qui interviennent sur prod du NO.

- blocage du VC (AII par inhibition de l'enz de conversion) et augmentation de VD (bradykinine) → vasodilatation + puissante

inhibiteurs mixtes = inhibiteurs des vasopectidases

-chez l'animal : action sur le contenu en augmentant qtté d'eau et de Na en donnant beaucoup de l'équivalent de l'aldostérone → animal hypervolémique

inhibiteur pur de l'endopeptidase neutre → augmentation des concentrations d'ANP → diminution de la volémie

inhibiteur pur enz de conversion → très bon mais tendance à la conservation de Na par organisme → diminution de la PA mais limitée

inhibiteur mixte → VD +++

- proposition de l'OMAPTRILAT comme modèle de l'inhibiteur mixte → pas d'effets néfaste en aigu, mais études à grande échelle effet anti-HTA à long terme moins important que les médicaments classiques + accidents immuno-allergiques de type oedème de Quinck → arrêt de prod.