

EIA URO – NÉPHROLOGIE

PHYSIOLOGIE 6 : BILAN DU SODIUM ET DE L'EAU

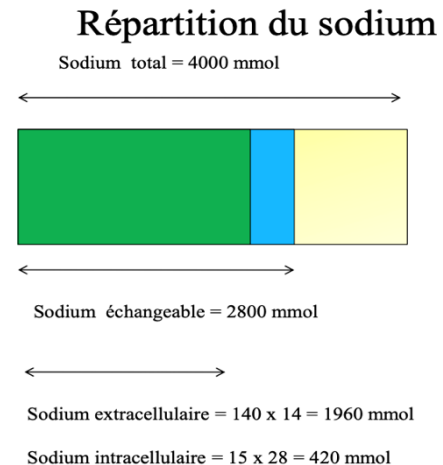
BILAN DU SODIUM

Répartition du sodium dans l'organisme

- **Contenu total de Na^+ dans l'organisme** = 58 mmol/kg de poids corporel
- **Sodium échangeable** = 70% du sodium total de l'organisme
- **Sodium non échangeable (cristal osseux)** = 30% du sodium total
- **3 compartiments principaux du sodium échangeable :**

>>> sodium intracellulaire = 420 mmol (adulte 70 kg)
 >>> sodium extracellulaire = 1960 mmol
 >>> sodium contenu dans l'os et le tissu conjonctif

>>> **zone tampon** entre l'os et le volume EC
 >>> **Compartiment EC + compartiment IC**



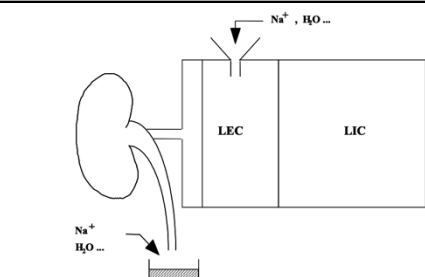
- VEC varie proportionnellement à **la quantité de sodium EC** parce que le Na^+ est le principal cation du compartiment EC et que l'osmolalité est maintenue constante par des systèmes de régulation
- **Grandeur régulée :** VEC (volume plasmatique)
- **Grandeur régulante :** quantité de Na^+ EC

Bilan du sodium est équilibré entre les entrées et les sorties

- Sorties rénales représentent la quasi-totalité des sorties de Na^+ de l'organisme
- Ces sorties sont régulées : la régulation joue sur quelques % du Na filtré :

→ Fraction filtrée de sodium : $FP_{\text{Na}} = 2500 \text{ mmol}/24\text{h}$
 tandis que UV_{Na} est compris entre 1 et 500 mmol/24h

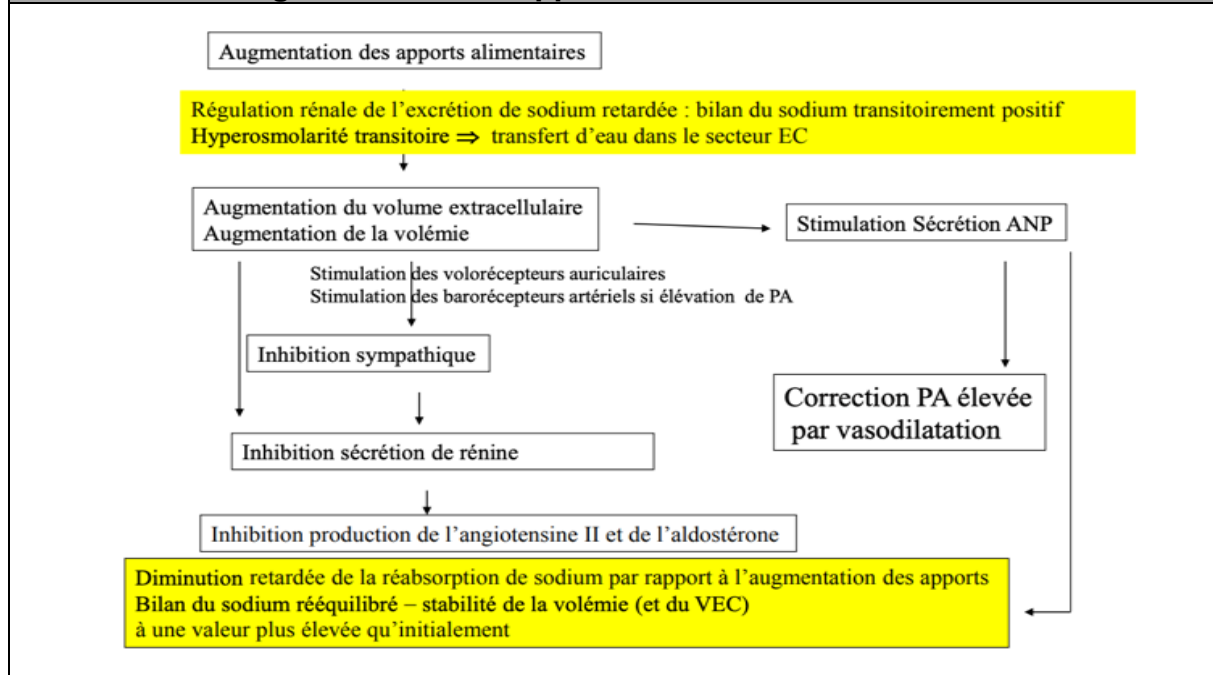
Retenir qu'en condition normale entrées = sorties



Rein : assure de façon exclusive un bilan nul du sodium

ENTREES = SORTIES

Augmentation des apports alimentaires en sodium

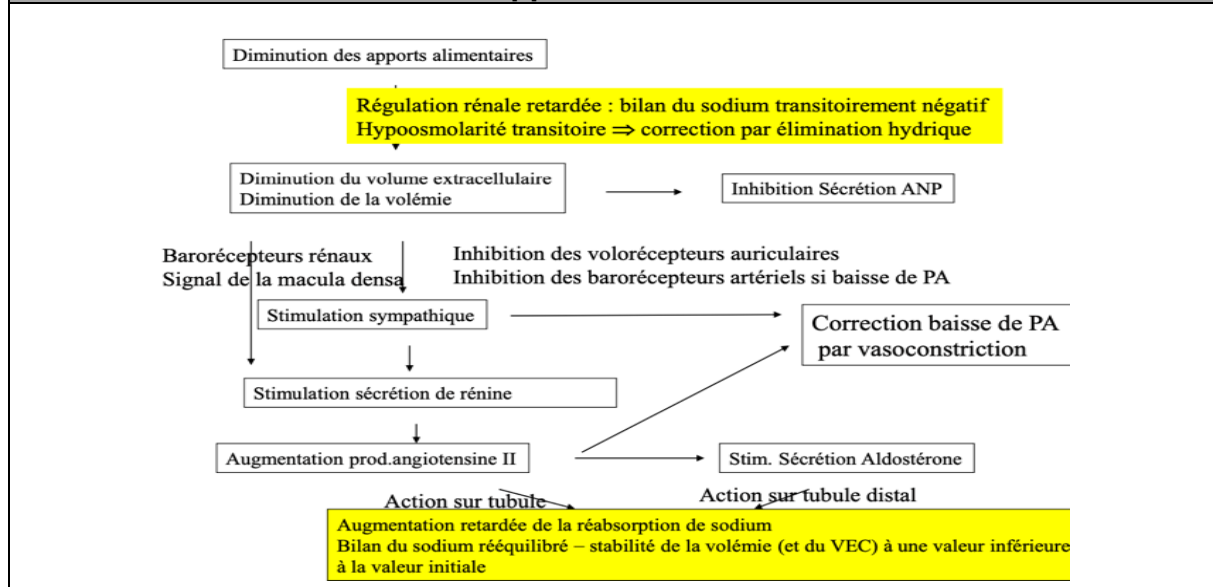


- Élévation transitoire de l'**osmolalité EC** entraîne un transfert d'eau
- Osmolalité EC revient à la normale mais VEC augmente → volémie augmente
- **Hypervolémie** → modification des signaux neuroendocrines adressés aux reins
- Étirement passif des myocytes cardiaques entraîne la production **d'ANP** → inhibition de la **réaB tubulaire de sodium**
- Excrétion urinaire de sodium atteindra une valeur identique à celle des apports

→ Bilan du sodium de nouveau équilibré, mais de façon retardée et après expansion modérée du VEC et de la volémie.

***NB :** la nouvelle valeur de la volémie après mise en place de la régulation neuroendocrine est supérieure à celle qui préexistait à l'augmentation des apports alimentaires de Na⁺. En effet, le bilan du sodium s'équilibre progressivement mais le gain de l'organisme en sodium par persistance d'une excrétion inférieure aux apports en sodium durant les premiers jours n'est pas compensé.*

Diminution des apports alimentaires en sodium



- Diminution adaptée de l'excrétion urinaire de sodium après une phase intermédiaire de **déséquilibre du bilan de sodium**
- Durant la phase de déséquilibre → **contraction des VEC**
- Contraction des VEC → stimule activité des systèmes → **favorise réaB de sodium**
- Permet de rétablir un bilan équilibré en sodium mais de façon retardée et après une **diminution modérée du VEC de la volémie**
- **Systèmes = rénine-angiotensine-aldostérone + système sympathique**
- Mise en jeu de ces systèmes lors d'une diminution de l'activité **des voloRc auriculaires, des baroRc et baisse de la perfusion rénale**
- Leur action vasoconstrictrice, synergique de leur effet sur le tubule rénal permet le maintien de **la Pa artérielle malgré la baisse de la volémie**.

NB : La nouvelle valeur de la volémie après mise en place de la régulation neuroendocrine est inférieure à celle qui préexistait à la diminution des apports alimentaires de sodium. En effet, le bilan du sodium s'équilibre progressivement mais la perte urinaire en sodium durant les premiers jours nécessaires à la pleine efficacité des mécanismes régulateurs n'est pas compensée.

Description des récepteurs volumiques et des barorécepteurs

- **Volorécepteurs** : (réagissent aux changements de volémie)

>>> Situés dans la paroi des oreillettes
 >>> Augmentation de la volémie = stimulation des voloRc
 >>> Augmentation des influx afférents et intégration dans le TC
 >>> Diminution de l'activité sympathique et de l'activité rénine

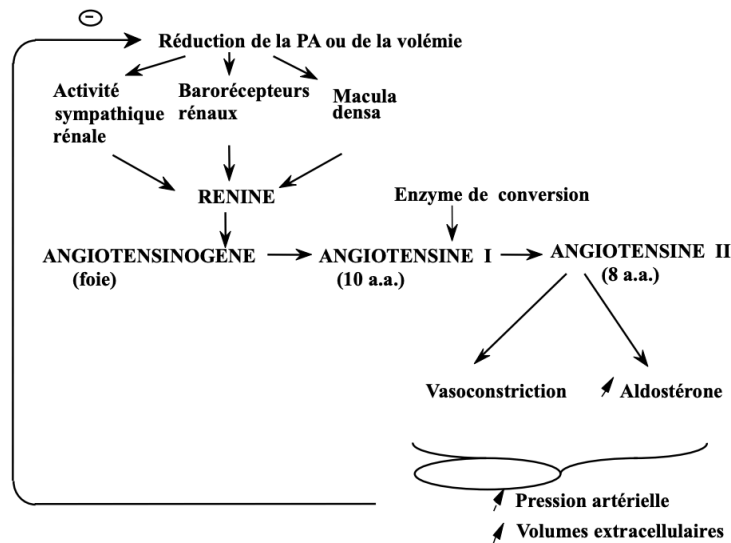
- **Barorécepteurs** : (réagissent aux changements de pression)

>>> Situés dans la crosse de l'aorte et les sinus carotidiens
 >>> Augmentation de la Pa = stimulation des barorécepteurs
 >>> Augmentation des influx afférents et intégration dans le TC
 >>> Diminution de l'activité sympathique et de l'activité rénine

- **Distinction entre volémie centrale ou (VSAE) et volume sanguin total**

Explication : VSAE ou volume sanguin artériel efficace correspond à un volume virtuel qui prend en compte la capacité du cœur à donner de bonnes informations aux reins par l'intermédiaire des baroRc. On peut en effet se retrouver dans une situation où le VEC augmente avec création d'un 3^e secteur (cirrhose par ex) mais le cœur ressent une volémie central faible (retour veineux insuffisant). Les signaux qui seront donc envoyés aux reins seront contradictoire, les voloRc vont envoyer des signaux pour augmenter la réaB alors que le VEC est déjà élevé.

Rappels : système rénine-angiotensine



1. **Angiotensinogène** : clivée par la rénine pour former l'angiotensinogène I
2. **Angiotensinogène I** : inactive, clivée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour former l'angiotensine II (hormone active principale de ce système)
3. **Rénine** : activité du système RA dépend de la synthèse et de la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires (cellules de la média et de l'artériole afférente différenciées en cellules endocrines)

→ Sécrétion est finement régulée par **des facteurs nerveux, hémodynamiques, tubulaires et endocrines**

→ Sécrétion de rénine augmente lorsque **le volume sanguin central ou la Pa artérielle diminuent**.

1 ^{er} déterminant :	2 ^e déterminant :	3 ^e déterminant :	4 ^e déterminant :	Autres déterminants :
Activation des Rc B adrénergiques du système sympathique rénal augmente cette sécrétion.	Dim de la Pa de perfusion rénale aug la sécrétion de rénine (mécanisme mal connu).	Dim du flux de NaCl en regard de la macula densa augmente cette sécrétion. (Adénosine probablement impliqué dans ce contrôle tubulaire).	Angiotensine II inhibe sécrétion de rénine. Il s'agit du système de rétrocontrôle négatif court.	NAP inhibe PGE2 (prostaG vaso) et la prostacycline augmentent cette sécrétion

4. **Angiotensine II**: peptide qui agit sur des tissus cibles très nombreux :

- Cellules musculaires lisses artériolaires pour entraîner vasoconstriction
- Cellules de la corticosurrénale pour augmenter la sécrétion d'aldostérone
- Cellules du tubule proximal pour augmenter la réaB de sodium

- **Rôle principal de l'angiotensine II :**

>>> **Augmenter la réaB de Na⁺** (devant une baisse de la Pa et/ou du volume EC)

>>> **Augmenter les résistances périphériques** (via aldostérone) → dans le but de maintenir la Pa artérielle, le débit cardiaque et pour rétablir le volume EC.

- La diminution du DFG que l'angiotensine II induit en provoquant une vasoconstriction locale est de faible amplitude, principalement parce que son action est limitée par celle des prostaglandines vasodilatatrices et du monoxyde d'azote.

Aldostérone

- Hormone stéroïde (se lie à un Rc cytosolique)
- **Synthèse** : zone glomérulée de la corticosurrénale
- **Facteurs induisant une augmentation de sa sécrétion** : **angiotensine II et hyperkaliémie**
- **Facteur induisant une diminution de sa sécrétion** : **facteur auriculaire natriurétique**
- **Rôle** : augmenter la réaB de Na⁺ par le tubule collecteur et la sécrétion de K⁺ et de l'ion H⁺
- **Effets de l'aldostérone** :

>>> Recrutement à la membrane plasmique apicale des canaux ENaC cytosoliques et à la membrane plasmique latéro-basale des pompes Na-K-ATPase

>>> Synthèse à plus long terme de ces protéines membranaires

>>> Augmentation du métabolisme énergétique de la cellule

Rappel : la réaB de Na^+ entraîne une dépolarisation de la membrane apicale qui favorise la sécrétion de K^+ par les cellules principales et de H^+ par les cellules intercalaires α .

Facteur ou peptide auriculaire natriurétique (ANF)

- **Sécrétion** : oreillettes cardiaques
- Sécrétion augmentée en cas d'élévation de la **tension pariétale des oreillettes** (en cas d'hypervolémie)
- **Elle agit sur des tissus cibles nombreux dans le rein :**

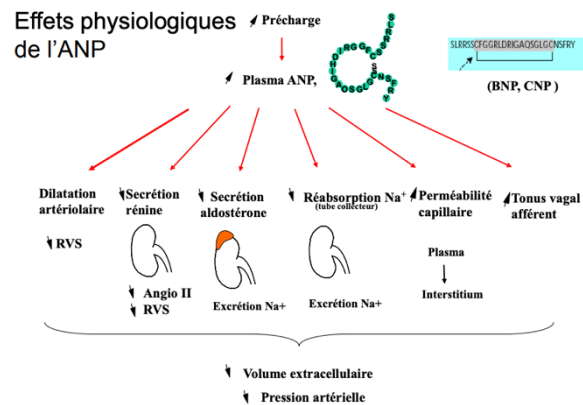
>>> cellules musculaires lisses artériolaires → vasodilatation
 >>> cellules de la corticosurrénale pour diminuer la sécrétion d'aldostérone
 >>> cellules du tubule collecteur pour diminuer la réaB de Na^+

- ANP active Rc membranaires couplés à une GC-A → entraîne production de GMP cyclique (2^e messenger IC, dans cellules cibles)

- **Rôle principal** : diminuer réaB de Na^+ par le tubule rénal en cas d'aug du VEC
- **Rôle secondaire** : vasodilatateur
- **Effet sur le DFG** : mesurable que pour des concentrations élevées

- Le NBP synthétisé par les myocytes des ventricules cardiaques en réponse à une augmentation de la Pa ventriculaire diastolique a des effets rénaux et vasculaires identiques à ceux de l'ANP

- En revanche, le 3^e membre de cette famille peptidique, le CNP est dépourvu d'effets tubulaires



BILAN DE L'EAU

Rappels :

- Eau totale = 60% du poids corporel +++
- Eau intracellulaire = 40% du poids corporel +++
- Eau extracellulaire = 20% du poids corporel +++



Bilan hydrique : sorties de l'organisme

- **Sorties** : extrarénales, cutanées et respiratoires = 500 ml/24h
- Sorties rénales (environ 1%) sont soumises à **une régulation hormonale**
- **Bilan hydrique = nul à l'équilibre** → ce qui signifie que le rein adapte l'élimination d'eau aux apports, dans certaines limites qui sont fonction de son pouvoir de concentration dilution
- *Bon à savoir* : 1g de NaCl = 17 mmol

Bilan hydrique : entrées dans l'organisme

- **Apports endogènes** : eau d'oxydation formée lors du métabolisme des protéides, des glucides, et des lipides soit environ 500 ml/24h
- **Apports exogènes** : eau de boisson et contenue dans les aliments
- **Apports exogènes** : variables, compris entre 1 et 3L/24h et sont soumis à une régulation par la sensation de soif

L'intégralité du bilan repose sur :

- | | | |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Une sécrétion appropriée d'ADH qui régule directement l'osmolalité EC efficace du plasma - Valeur normale osmolalité EC = 290 mOsm/kg d'eau | <ul style="list-style-type: none"> - La sensation de soif stimulée lors de l'hyperosmolalité plasmatique | <ul style="list-style-type: none"> - Des apports osmotiques n'excédant pas les capacités rénales de concentration/dilution de l'urine |
|--|--|---|

- **La régulation du bilan d'eau** est intriquée avec celle **du sodium** (afin que, non seulement l'osmolalité EC mais aussi la volémie soient maintenues constantes).

Hormone ADH¹ : structure

- *Nanopeptide*
- Les 2 cystéines sont reliées par un pont disulfure

¹ Encore appelée arginine vasopressine AVP (mais balek)

Hormones ADH : synthèse

- *Lieu : corps cellulaires des neurones hypothalamiques parvo et magnocellulaires du noyau supraoptique (et à moindre degré du noyau paraventriculaire)*
- *Les axones des neurones parvocellulaires se terminent au contact du système porte antéhypophysaire → par ce biais l'ADH intervient dans la régulation locale de la sécrétion d'ACTH*
- *Gène codant pour l'ADH code aussi pour une protéine vectrice à l'intérieur du neurone : la neurophysine*

Stockage et libération

- *Transport de l'ADH et de la neurophysine au sein de granules de sécrétion jusqu'à l'extrémité de l'axone dans la post-hypophyse*
- *L'exocytose et la libération dans le flux capillaire a lieu lors de la dépolarisation du neurone, transmise du corps cellulaire jusqu'à l'extrémité de l'axone.*
- *L'ADH plasmatique circule sous forme libre (non lié à la neurophysine)*
- *Un fragment peptidique stable du précurseur IC de l'ADH, la copeptine est libéré à dose équimolaire à l'ADH lors de la sécrétion de l'hormone. Son dosage peut être utile en pathologie en complément de celui de l'AVP.*

Régulation de la sécrétion d'ADH : hyperosmolalité EC

- **Élévation de l'osmolalité EC** entraîne celle de l'**osmolalité IC** par transfert d'eau du secteur intra vers le secteur EC
- Cette hyperosmolalité IC s'applique en particulier aux osmoRc (groupe de neurones hypothalamiques spécialisés)
- Activation des osmoRc aboutit à la dépolarisation des neurones synthétisant l'ADH
- **Seuil de stimulation de la sécrétion d'ADH = 280 mosm/kg** chez le sujet euvolémique
- Au-dessus de ce seuil, la relation entre sécrétion d'ADH et osmolalité plasmatique est **linéaire**
- Une augmentation de 1 mOsm/kg augmente de 0,4 pg/ml la concentration d'ADH circulante
- **Seuil de déclenchement de la soif est plus élevé** que celui de **la sécrétion d'ADH** de sorte que le déficit en eau est d'abord compensé par l'action rénale de l'ADH
- Lorsque l'ADH a entraîné une conc max des urines, le seul moyen de lutter contre la persistance d'une hyperosmolalité EC est l'apport d'eau exogène
- OsmoRc hypothalamiques = très sensibles aux variations d'osmolalité EC
- Chez le sujet **en hyperhydratation cellulaire** : une variation primitive de l'osmolalité plasmatique de 10 mOsm/kg d'H₂O, de 280 à 290 mOsm/kg, ferait varier l'ADH plasmatique d'une valeur indétectable à 4 pg/ml et le débit urinaire d'une valeur max d'environ 15L/24h à une valeur min proche de 750 mL
- Une élévation de l'osmolalité supplémentaire de 290 mOsm/kg à 300 mOsm/kg stimulerait la soif et donc la prise de boisson pouvant atteindre des volumes dépassant 15L/24h

(Schéma bilan à la fin)

Régulation de la sécrétion d'ADH : hypovolémie et hypotension

- En condition courante : *le volume* n'est pas un stimulus régulier de la sécrétion d'ADH
- Mais en cas d'hypovolémie marquée ou de baisse de la $P_a \rightarrow$ augmentation de la sécrétion d'ADH secondaire à la stimulation **du système sympathique et du système rénine angiotensine**
- Stimulus de sécrétion est peu sensible mais si le seuil de stimulation est atteint la réponse sécrétoire est de grande amplitude :

Baisse de PA de 20% de la valeur basale $\rightarrow$ augmentation de (ADH) plasmatique > 10 pg/ml

- En cas **d'hypovolémie**, **seuil de déclenchement osmotique** de la sécrétion d'ADH est **abaissé** et **l'amplitude de la réponse est augmentée** (phénomène inverse si hypervolémie)

(Schéma bilan à la fin)

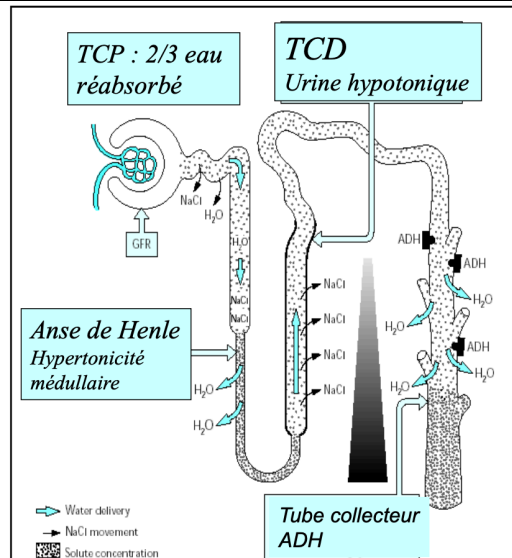
Régulation de la sécrétion d'ADH : autres stimuli

- Augmentation de la conc plasmatique d'ADH en cas de *douleurs, de nausées, vomissements ou hypoglycémie*
- L'alcool diminue la sécrétion d'ADH tandis que *la nicotine et les morphiniques* augmentent.

Effets physiologiques : action principale

- Augmente la perméabilité à l'eau de la partie distale du néphron (où sont localisés les Rc spécifiques de cette hormone : canal collecteur et médullaire)
- **En présence d'ADH** (situation de restriction hydrique) : **l'eau est réabsorbée** dans le canal collecteur passivement le long **du gradient osmotique transépithélial**
- **En absence d'ADH**, le CC se comporte comme **un conduit imperméable** vis-à-vis de l'eau.

(Le prof met un exemple dans le poly mais comme c'est la hess pour les partiels je passe, t'façon c'est pas important)



Effets physiologiques : mécanismes d'action sur le tubule collecteur

- **Liaison de l'ADH à ses Rc de type V2**, couplés à une **adénylate cyclase** entraîne une **élévation de l'AMPc** des cellules **du tubule collecteur**
- Il en résulte l'insertion dans leur membrane apicale de **canaux à eau aquaporine de type AQP2** (à l'origine de l'aug de leur perméabilité à l'eau)
- La réaB de l'eau à la face latéro-basale s'effectue par le biais **des aquaporines AQP3 et AQP4**

Effets physiologiques : autres effets

- **Effets V2 :** Augmentation de la réaB de Na dans la BAHL par aug d'activité du co-transport Na-K-2Cl
- **Effets V1 :** vasoconstriction des artérioles et augmentation PA via l'activation de la phospholipase C des cellules musculaires lisses vasculaires. Augmentation de la glycogénolyse

(A côté des substances natriurétiques qui ont été envisagées précédemment, des antagonistes non peptidiques des Rc V2 de l'ADH sont en cours d'expérimentation. Du fait de leurs effets essentiellement aquarétiques, leur indication principale pourrait être le traitement symptomatique des hyponatrémies)

Pathologie

- **Déficit en sécrétion d'ADH : diabète insipide central**
- **Anomalie de fonctionnement du Rc V2 dans le canal collecteur : diabète insipide néphrogénique**
- **Excès de sécrétion d'ADH (origine ectopique) : syndrome de Schwartz Bartter (SB)**

Diabète insipide et syndrome de Schwartz-Bartter

	Osmolalité plasma	Osmolalité urine	Volume urine	C ₂ O ₂	Natrémie	Hydratation cellulaire
Diabète insipide	↑	↓	↑	↑	↑	deshydratation cellulaire
Schwartz-Bartter	↓	↑	↓	↓	↓	hyperhydratation cellulaire

Dans les conditions physiologiques, la réponse rénale à l'hyposmolalité plasmatique est l'hyposmolalité urinaire (réponse appropriée). Dans le syndrome de Schwartz Bartter, on observe simultanément une hyposmolalité plasmatique et une hyperosmolalité urinaire (réponse inappropriée).

Pharmacologie

Agonistes V2 (desmopressine Minirin)

Antagonistes anti V2 (déméclocycline et tolvaptan)

→ **Diabète insipide :** aug osm. plasmatique et dim osm.urinaire (aug V et aug CH2O)

→ **SB :** dim osm. Plasmatique, aug osmo.urinaire (dim V et dim CH2O) (sécrétion inappropriée hormonale).

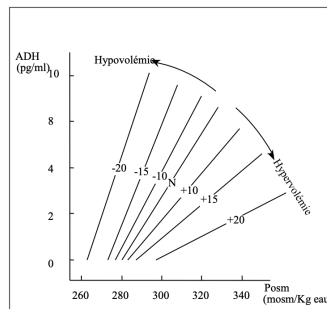
Explorations fonctionnelles : Tests de restriction hydrique et de dilution

- **Exploration hypernatrémie :** tests de restriction hydrique (recherche d'un défaut de concentration urinaire)
- **Tests de dilution :** consistent à administrer per os une charge aqueuse et à rechercher si la dilution urinaire est satisfaisante (opposé des tests de restriction hydrique)

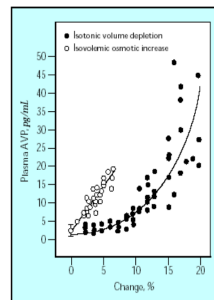
NB : partie à comprendre pas à connaître par cœur (développée dans le poly)

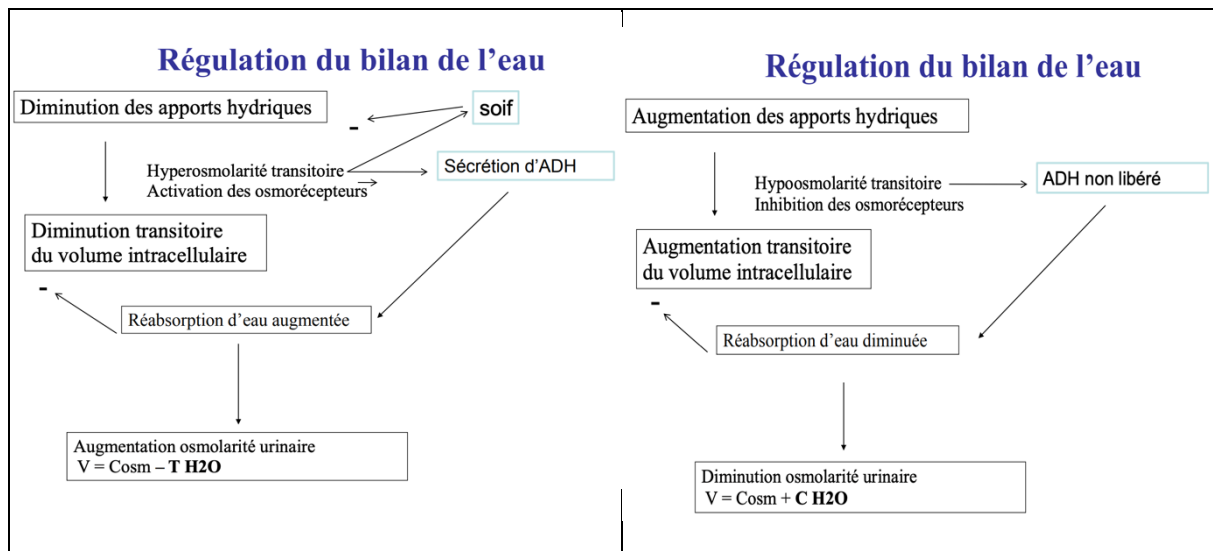
ADH : mise en jeu de la sécrétion

- Variations VEC ou PA (nécessitent d'être importantes)



Volorécepteurs : OG
Barorécepteurs : sinus carotidien et aorte





NB IMPORTANT : Le prof a mis dans le poly une partie à comprendre sur l'intégration des fonctions de transport et anomalies tubulaires qui n'est PAS dans cette fiche !! Donc prenez votre courage à 2 mains et go lire un long blabla indigeste ... Bon courage les warriors <3