

ALDOSÉTRONE

I. Hormone de régulation

lieu de synthèse surrénales → action sur bilan du sel sur les reins et donc perturbation du bilan potassique. Synthèse au niveau d'autres organes. Effets extra-rénaux sur les cellules de voisinage donc autocrine ou paracrine.

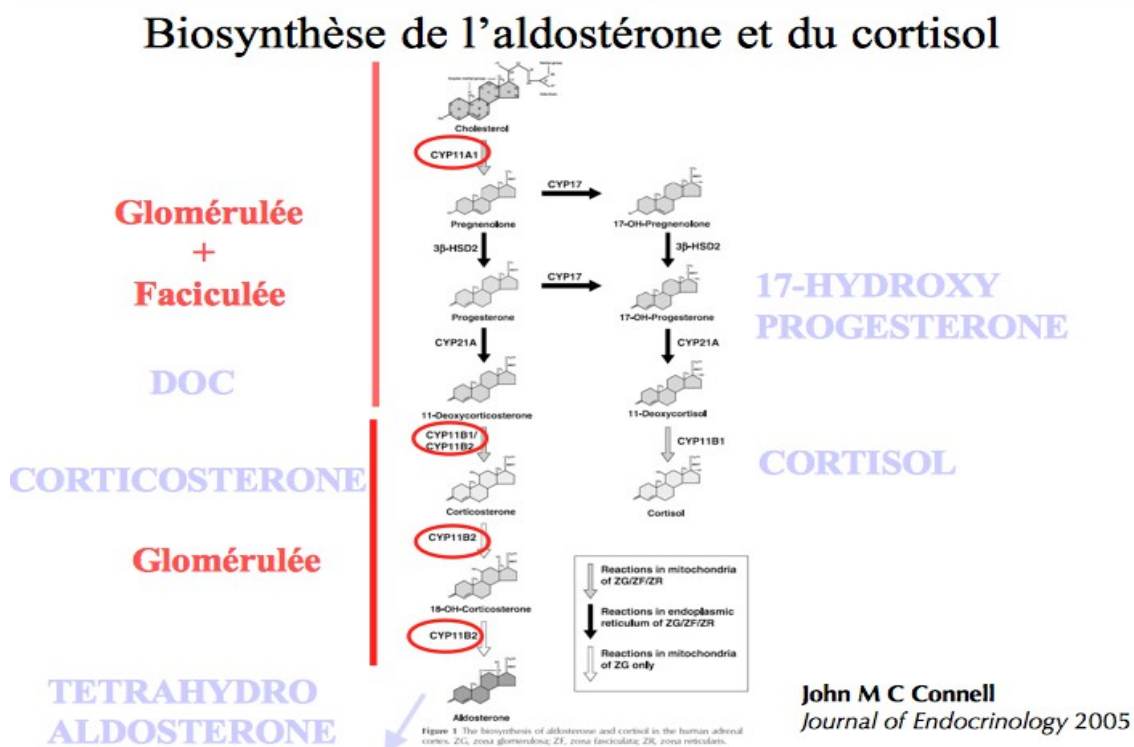
Comportement rénal du potassium : entre 600 et 700 mmol filtrée et réabsorption 2/3 TP et 25% BAH et sécrétion variable est possible (0 à 120%) dans la portion distale du néphron (TD et CC) par canal ROMK lors de l'entrée de Na par canal ENaC sous la dépendance de l'aldo qui est transloquée avec son récepteur dans le noyau pour stimuler synthèse et expression d'ENaC.

Anomalie du contenu en Na doit faire rechercher bon fonctionnement de l'aldo :

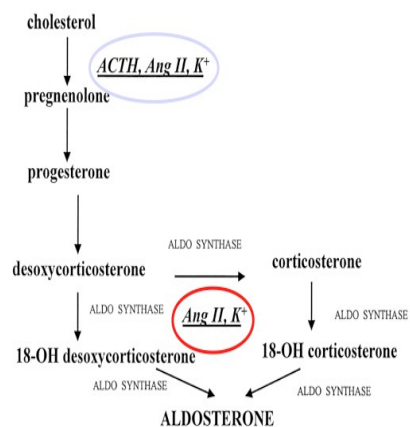
- si déficit en aldostérone → - de EnaC → - d'excrétion du K donc hyperkaliémie + défaut d'excrétion de protons donc acidose métabolique
- si excès aldostérone → + EnaC → oedème, hypoK, alcalose métabolique.

Hormone stéroïde fabriquée à partir du cholestérol au niveau de la zone glomérulée du cortex de la surrénale (PAS dans fasciculée normalement).

Biosynthèse de l'aldo : cytochromes au niveau des mitochondries et de la mb conduisent progressivement à la synthèse de l'aldo (et du cortisol).



ACTH, AII et K jouent dans la transformation du ch en pregnenolone et AII et K sur l'aldosynthase. L'AII a une action sur son récepteur à 2 niveaux : elle donne plus de substrats et fait fabriquer plus d'aldo. Très affine pour son récepteur et il n'y a pas de désensibilisation → + il y a d'AII, + il y a de récepteurs.



• Cholestérol ↔ Pregnenolone = PRECOCE

- A partir de LDL; si ↓ : synthèse de novo (utilisation de HDL) peu importante. Activée par ACTH +++, libération d'esters de cholestérol, synthèse de novo, captation du HDL par récepteurs membranaires dont le nombre augmente.
- Soustraction de la chaîne latérale après liaison au cytochrome P450, activée par l'ACTH, l'angio II et le K⁺ dans les mitochondries de la glomérulée et de la fasciculée.

• DOC – Corticostérone ↔ 18 OH Corticostérone → Aldostérone

- Dans la glomérulée seulement ; DOC synthétisée partout, activée par SRA et K⁺ = TARDIF

- Mode d'action: Angiotensine II se lie aux récepteurs de surface des cellules de la zone glomérulée avec une affinité d'environ 0.5 nM, le nombre de ces récepteurs augmentant avec la stimulation par l'angiotensine II et la kaliémie. L'hypokaliémie diminue la concentration des récepteurs.

- Effet trophique de l'Angiotensine II sur la zone glomérulée.

Concentration et transport plasmatique : prod de 100 à 200 microg par jour → transport dans plasma liée à l'albumine ou à la transportine (prot de transport du cortisol donc si il est bas il y a plus d'aldo qui s'y fixe) → concentration d'aldo varie en fonction de la position (coucher à debout → variation de l'AII qui augmente → augmentation de l'aldo) et de la qtté de la zone glomérulée et de la dégradation hépatique (+++) de l'aldo.

½ vie très rapide 15 min, clairance métabolique 1,5 L/min → qtté dépendante de la fonction hépatique et des hormones thyroïdienne. Aldostéronurie : 5 à 15 microg/jr + tous les produits de dégradation hépatique.

Régulation de la synthèse sous la dépendance su SRA et de le concentration en potassium (et plus accessoirement de l'ACTH → uniquement dg pour test au synacthène).

Modifications de la sécrétion : hypoK (action directe sur surrénales) + charge en sel freine (hypervolémie) + insuff hypophysaire (défaut d'ACTH).

Régulation de la synthèse de K⁺ : hypoK majeure en cas de diarrhées (reabsorption de Na et donc excrétion encore plus de K) → effet sur surrénales qui limitent l'emballlement du système avec une aldo normale (AII et hypoK se compensent).

PN sont puissants syst freinateurs du SRAA.

Si natrémie varie vite il s'agit de variation du bilan d'eau (si lent variation du bilan en sodium).

Le phénomène d'échappement : réabsorption de Na → HTA et hypoK + accumulation de Na en EC et donc hyperhydratation EC entrainant des oedèmes alors que dans **l'hyperaldo primaire pas d'oedèmes** → équilibre car des PN commencent a être synthétisés (qui inhibent EnaC donc empêchent accumulation trop importante de Na).

Balance glomérulo-tubulaire au niveau du TCP.

Cas cliniques

Pseudo hyperaldo → signes cliniques mais aldo normale et rénine basse → excès de glucocorticoïdes (cortisol). Récepteur minéralo peut fixer aldostérone, glucocrtico et progestérone. ACTH de l'antéhypophyse → cortisol entre et se fixe au récepteur au niveau du CC → tout de suite dégradé dans la cellule à 90% par la 11-beta-HSDH prste spécifiquement dans les cellule ou c'est l'aldo qui doit agir. Donc si hypercorticisme syst enz dépassé donc cortisol prend place de l'aldo entrainant un pseudo-aldostéronisme.

Si HTA hypoK aldo et rénine basse + cortisol bas → anomalie au niveau du cortisol (alors ACTH élevé) → bloc avec accumulation d'un précurseur du cortisol qui a la même affinité pour le

récepteur et ne se dose pas → effet aldostérone-like.

II. Action sur cellules non épithéliales : fibrogénèse et inflammation

récepteur minéralo également exprimé au niveau de cellules non épithéliales → libération de la molécule chaperon → complexe arrive dans noyau et commence à initier synthèse de SGK1 (ne dégrade plus ENaC) → pas de diminution de la réabsorption de Na.

Passé également par plein d'autres voies.

Fixation sur le noyau entraîne synthèse de nombreuses autres protéines et protéases → fabrication des canaux de fibrines donc aldostérone impliquée dans thermogénèse, inflammation, fibrose des vx, mémoire, glandes salivaires et sudoripares, ... → **effet hormonal et paracrine** entraînant des lésions indépendantes de l'HTA.

Effets génomiques et non génomiques → génération de nombreuses molécules de transcription.

Conclusion

Points importants (1)

- Effecteur du SRA impliqué dans l'homéostasie potassique et sodique et en physiopathologie (HTA, insuffisance cardiaque et hépatique, maladie rénale chronique)
- Site de sécrétion: glomérulée surrénalienne
- Cholestérol plasmatique: point de départ de la cascade de biosynthèse
- K⁺, angiotensine II et ACTH: 3 principaux facteurs régulant la sécrétion. ANF, inhibiteur de la sécrétion
- Action minéralocorticoïde sur les tubules distal et collecteur du néphron (cellules principales et intercalaires)
- Excrétion de K⁺ contre réabsorption de Na⁺

Points importants (2)

- Le phénomène d'échappement rénal aux minéralocorticoïdes
- Spécificité d'action liée à la présence de la 11-b-OH-SD
- Synthèse extra-surrénalienne (cœur et vaisseaux) et actions extra-rénales : importance pour le colon chez le sujet anéphrique dans la lutte contre l'hyperkaliémie
- Implications de l'inhibition spécifique de l'action de l'aldostérone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de la maladie rénale chronique

