



médécine|sciences 1986; 2 : 176-7

Christian de Rouffignac

Chef du service de biologie cellulaire, département de biologie, CEN-Saclay, Commissariat à l'Énergie Atomique.

REIN ET HORMONES : UNE RÉGULATION COMPLEXE

Le rein assure le maintien de la composition du milieu intérieur. La simplicité de cette affirmation ne doit pas cacher la complexité de la fonction. A notre sens, elle met bien en relief l'ampleur de la tâche accomplie par cet organe essentiel qui ajuste en permanence l'élimination de chacun des multiples constituants du milieu intérieur aux apports quotidiens. Il y parvient grâce à ses divers types cellulaires aux fonctions bien différenciées. On est loin encore de connaître avec précision la spécificité de chacun de ces types cellulaires, mais les travaux accomplis par les physiologistes, en utilisant des abords morphologiques, biochimiques, immunologiques ou biophysiques, ont fait progresser nos connaissances en ce domaine. Comme dans toute discipline scientifique, ces progrès ont pu être réalisés grâce à un certain nombre d'acquisitions marquantes qui, comme nous allons le voir, permettent à l'heure actuelle de mieux discerner l'organisation et les propriétés physiologiques des cellules qui assurent la fonction régulatrice de l'organe.

Une étape décisive a été franchie lorsqu'on est parvenu à localiser avec précision le long du néphron les segments cibles des hormones peptidiques et stéroïdiennes, agents hormonaux majeurs modulant cette réponse. En effet, en dépit des innombrables tentatives visant à déceler, par voie physiologique, l'existence éventuelle de tels sites d'action, seuls deux d'entre eux avaient été indiscutablement reconnus, le tubule proximal pour l'hormone parathyroïdienne et les canaux collecteurs pour l'hormone antidiurétique. Il a fallu attendre l'élaboration de nouvelles techniques applicables *in vitro* à des segments tubulaires bien définis pour parvenir à caractériser les divers sites d'action des hormones. La liaison d'une hormone peptidique à son récepteur spécifique active une enzyme membranaire, l'adényl-cyclase, qui augmente la production d'AMP cyclique intracellulaire, second messenger responsable de la réponse biologique. La comparaison des activités adényl-cyclasiques du glomérule ou d'un segment tubulaire donné, en l'absence et en présence d'hormone, permet de reconnaître les structures qui peuvent être considérées comme des sites d'action de cette hormone. La distribution topographique de ces sites a pu ainsi être établie non seulement pour l'hormone antidiurétique, l'hormone parathyroïdienne, la calcitonine ou les catecholamines, pour lesquels la présence de récepteurs

RÉFÉRENCES

- Morel F, Imbert-Teboul M, Chabardès D. Distribution of hormone-dependent adenylylate-cyclase in the nephron and its physiological significance. *Annu Rev Physiol* 1981; 43: 569-81.
- Doucet A, Katz AI. Mineralocorticoid receptors along the nephron: (³H)-aldosterone binding in rabbit tubule. *Am J Physiol* 1981; 241: F 605-11.
- Farman N, Vandewalle A, Bonvalet JP. Aldosterone binding in isolated tubules II. An autoradiographic study of concentration dependences in the rabbit nephron. *Am J Physiol* 1982; 242: F 69-77.
- Bonvalet JP. Données actuelles sur les effets physiologiques de l'aldostérone dans le rein. *Néphrologie* 1985; 6: 109-12.
- Doucet A, Katz AI. Short-term effect of aldosterone on Na⁺-K⁺-ATPase in single nephron segments. *Am J Physiol* 1981; 241: F273-8.
- Rossier B, Geering K, Kraehenbuhl JP. Mechanism of action of aldosterone: role of Na-K-ATPase. In: Robinson RR, ed. *Nephrology*. New York: Springer Verlag, 1984: 388-96.
- Morel F, Chabardès D, Imbert-Teboul M, Le Bouffant F, Hus-Citharel A, Montegut M. Multiple hormonal control of adenylylate-cyclase in distal segments of the rat kidney. *Kidney Int* 1982; 21: 855-62.
- Rouffignac C de, Corman B, Roinel N. Stimulation by antidiuretic hormone of electrolyte tubular reabsorption in rat kidney. *Am J Physiol* 1983; 245: F506-11.
- Rouffignac C de, Elalouf JM, Roinel N, Bailly C, Amiel C. Similarity of the effects of antidiuretic hormone, parathyroid hormone, calcitonin and glucagon on rat kidney. In: Robinson RR, ed. *Nephrology*. New York: Springer Verlag, 1984; 340-57.
- Rouffignac C de, Elalouf JM, Roinel N. Regulation hormonale des fonctions de la médulla du rein. In: Crosnier J, Funck-Brentano JL, Bach JF, Grünfeld JP, eds. *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1986.

ADRESSE

C. de Rouffignac : CEN-Saclay, B.P. n° 2, 91191 Gif-sur-Yvette.

dans l'organe avait déjà été reconnue, mais aussi pour le glucagon dont on n'envisageait même pas qu'il pût agir au niveau rénal [1]. Les hormones stéroïdiennes, minéralo (aldostérone) ou glucocorticoïdes (cortisol) mettent en jeu des événements intracellulaires d'une toute autre nature. Très schématiquement, elles pénètrent dans la cellule puis se lient à des récepteurs présents dans le cytoplasme. L'ensemble hormone-récepteur migre ensuite dans le noyau où il induit une synthèse d'ARN et de protéines effectrices, responsables de l'effet biologique. Là encore la possibilité de mettre en présence un stéroïde marqué et un segment tubulaire bien défini a permis de décrire les sites de liaison spécifiques de telle ou telle hormone [2, 3] et, à l'aide d'une technique auto-radiographique originale, de distinguer en outre la liaison nucléaire de la liaison cytoplasmique [3].

La reconnaissance des sites d'action des hormones a relancé l'intérêt des études visant à déceler leurs effets physiologiques et leurs mécanismes d'action cellulaires. On peut clairement assigner aux hormones surrénaliennes une fonction dans la régulation de l'excrétion du sodium, du potassium, des protons et de l'eau. Des interrogations persistent cependant sur la nature et la localisation précise des effets induits par chacune d'elles [4]. Toutefois une percée se dessine grâce à l'utilisation d'épithéliums modèles (vessie de crapaud, lignées cellulaires en culture) ou de segments de néphrons disséqués. Elle permet de corréliser l'occupation des récepteurs et la biosynthèse et/ou l'activité de protéines induites ou réprimées par l'aldostérone, et notamment l'activité de la « pompe » (Na-K ATPase) assurant l'extrusion cellulaire du sodium contre un mouvement de potassium en sens inverse [5, 6]. Il semble maintenant de plus en plus probable que l'aldostérone permette l'expression de plusieurs protéines qui

modulent le transport transépithélial du sodium, en assurant l'insertion de canaux spécifiques à cet ion dans la membrane apicale et de « pompes » dans la membrane basolatérale, et en ajustant la perméabilité de la voie de passage intercellulaire [6].

Jusqu'à ces dernières années, les données physiologiques relatives aux hormones peptidiques ne tendaient à montrer que des effets relativement prévisibles des hormones. Or, grâce aux mesures d'activité adényl-cyclasique, on a pu mettre en évidence la présence de récepteurs membranaires sensibles à plusieurs hormones peptidiques le long d'un même épithélium tubulaire, le segment large ascendant et le tubule contourné distal notamment. Le segment large ascendant, par exemple, est sensible à quatre hormones (antidiurétique, parathyroïdienne, calcitonine, glucagon) qui stimulent toutes les mêmes unités adényl-cyclasiques [7]. D'un point de vue physiologique, cela signifie que ces quatre hormones devraient produire sur ce segment particulier le même effet biologique final. Dans cette hypothèse, la démarche expérimentale visant à rechercher, *in vitro*, les effets spécifiques de chacune de ces hormones doit alors être différente de celle qui, classiquement, consiste à réduire ou supprimer la sécrétion de l'hormone concernée, et de celle-là seulement, puis à en rétablir la présence dans le sang systémique. Il s'avère tout aussi indispensable de diminuer simultanément la concentration plasmatique des autres hormones peptidiques qui, agissant sur les mêmes cellules, peuvent masquer la réponse recherchée. Cette nouvelle stratégie a nécessité la mise en place d'un modèle expérimental adéquat qui reçut le nom, faute de mieux, de « modèle an hormonal » [8]. Il fait appel au rat Brattleboro, caractérisé par un défaut génétique de production d'hormone antidiurétique. La suppression de la calcitonine et de l'hormone parathyroïdienne est obtenue par ablation de la thyroïde et des parathyroïdes, 3 à 4 heures

avant l'expérience, et la sécrétion de glucagon est inhibée par l'administration de somatostatine.

Ce modèle a permis de clarifier les effets de ces hormones en assignant à chacune d'elles une action précise sur ces segments cibles et d'affirmer le bien-fondé de la théorie sur laquelle il repose.

Ces quatre hormones réduisent toutes en effet l'excrétion rénale du calcium et du magnésium [9]. Il a en outre permis de dégager des notions nouvelles sur la régulation hormonale de mécanismes intrarénaux intégrés, comme le pouvoir de concentration urinaire qui pourrait être sous le contrôle de l'hormone antidiurétique, de la calcitonine et du glucagon [10]. En fait, de nombreuses cellules rénales sont des cibles communes non seulement à plusieurs hormones peptidiques, mais encore à diverses hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes, à l'insuline, au facteur natriurétique auriculaire etc., ou encore à de nombreux facteurs intrarénaux (système rénine-angiotensine, système bradykinine-kallicréine, prostaglandines...) entre lesquels il conviendra de rechercher les relations éventuelles.

Les travaux physiologiques accomplis sur le rein, au-delà de l'intérêt même qu'ils présentent pour la connaissance du fonctionnement normal de l'organe, se placent dans le cadre plus général des recherches qui visent à comprendre les mécanismes du transport cellulaire et ceux des régulations hormonales dont ce transport fait l'objet. En dépit de la complexité de l'organisation cellulaire du rein, la multiplicité des fonctions qu'il assure par ses diverses populations cellulaires bien différenciées lui confère, dans ce cadre, une place privilégiée. L'étude de ces populations est pour demain, grâce aux nouveaux développements méthodologiques qui permettront d'appliquer, à telle ou telle d'entre elles, les technologies actuelles et futures déjà prévisibles, pour aboutir à l'objectif visé ■