

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNEE 1991

THESE N° 218

**Effets sur les Hormones  
du Métabolisme Hydrominéral  
de l'Immersion et de la Balnéation  
dans les Eaux thermales de Barbotan**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le 17 Juin 1991*

par

**Christine GALLET**

épouse NORELLE

née le 3 Juillet 1960 à Paris

**EXAMINATEURS de la THESE**

M. GALEN F.-X., *Professeur de Physiologie* ..... **PRESIDENT**  
M. HABRIOUX G., *Professeur de Biochimie Fondamentale*.... **JUGE**  
M. SUFFRAN J., *Médecin Thermal Angéiologue à Barbotan* .. **JUGE**

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseur)  
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2e Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A Morgane

A mes parents,

Soyez remerciés pour la somme de dévouement, de patience et d'encouragements dont vous m'avez entourée depuis le début de ces études.

A Gérard,

Les mots ne suffisent pas pour t'exprimer ma profonde et tendre reconnaissance.

A ma belle famille.

Je tiens aussi à exprimer ici mes plus vifs remerciements à toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail, et tout particulièrement :

A LIMOGES,

Madame CHAISEMARTIN, Assistant Ingénieur du Laboratoire de Physiologie pour sa disponibilité et sa patience.

A BARBOTAN

Le groupe de recherche médicale et thermale de BARBOTAN, et tout particulièrement les docteurs PORTAIL M., LARY A. et LARY C.

La direction et le personnel de la station thermale.

A Monsieur le Professeur GALEN,

Professeur des Universités de Physiologie.

Vos conseils et votre patience tout au long de ce travail m'ont permis de le mener à bien.

Qu'il me soit permis de vous exprimer ma profonde gratitude et mes plus vifs remerciements pour la confiance que vous m'avez accordée.

A Monsieur le Professeur HABRIOUX,

Professeur des Universités de Biochimie Fondamentale.

Vous m'avez fort judicieusement proposé le sujet de ce travail.  
Pour votre présence et votre aide amicale, je tiens à vous exprimer ici  
mes plus vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur SUFFRAN,

Médecin thermal angéiologue à BARBOTAN.

Vous êtes à l'origine de ce travail. Pour votre accueil chaleureux et votre  
collaboration, soyez sincèrement remercié.

**PLAN**



## ERRATA

P22 VASOPRESSINE

P41

EAUX SULFUREES CALCIQUES, CARBOGAZEUZES, SILICATEES  
MAGNESIENNES, RADIOACTIVES, FAIBLEMENT MINERALISEES MESO-  
THERMALES (36°)

P54 LYOPHILISAT

P68 - P70 - P 72

Rénine exprimée en  $\mu\text{g/ml/heure}$  d'angiotensine I

BARBOTAN LES THERMES fait partie de la commune de CAZAUBON  
(Bibliographie)

## INTRODUCTION

### Première partie-GENERALITES SUR LE FNA

#### 1- NATURE ET STRUCTURE DU OU DES FACTEURS NATRIURETIQUES AURICULAIRES

#### 2- BIOSYNTHESE DU FNA

#### 3- STOCKAGE DU FNA

##### 3-1- LOCALISATION DU STOCKAGE

3-1-1- Au niveau du cœur

3-1-2- Au niveau du système nerveux central

##### 3-2- FORME DE STOCKAGE DU FNA

#### 4- SECRETION DU FNA

##### 4-1- FORME CIRCULANTE DU FNA

##### 4-2- TAUX PLASMATIQUE - CLAIRANCE METABOLIQUE

4-2-1- Taux plasmatique

4-2-2- Clairance métabolique

##### 4-3- CONTROLE DE LA SECRETION DU FNA

4-3-1- Facteurs mécaniques

4-3-2- Facteurs humoraux

#### 5- MECANISMES D'ACTION DU FNA

##### 5-1- LES RECEPTEURS

5-1-1- Localisation

5-1-2- Affinité du FNA pour ses récepteurs

5-1-3- Variation du nombre de récepteurs du FNA

##### 5-2- LES NUCLEOTIDES CYCLIQUES COMME SECOND MESSAGER DU FNA

- 5-2-1- Augmentation du taux de GMP cyclique induite par le FNA
- 5-2-2- L'AMP cyclique

## **6- EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU FNA**

- 6-1- EFFETS DU FNA SUR LES MUSCLES LISSES
- 6-2- EFFETS DU FNA SUR L'HEMODYNAMIQUE RENALE
  - 6-2-1- Augmentation du taux de filtration glomérulaire
  - 6-2-2- Modification de la résistance vasculaire rénale
- 6-3- EFFETS DU FNA SUR LA NATRIURESE
- 6-4- INTERACTION DU FNA AVEC LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE
- 6-5- EFFETS DU FNA AU NIVEAU DU CERVEAU
- 6-6- EFFETS DU FNA AU NIVEAU DU MYOCARDE

## **7- LE FNA ET L'IMMERSION**

- 7-1- LES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'IMMERSION
- 7-2- L'EVOLUTION DU FNA DURANT L'IMMERSION

## **8- L'EVOLUTION DES AUTRES PARAMETRES**

# **2ème partie - BARBOTAN, STATION THERMALE**

## **1- UN PEU D'HISTOIRE**

## **2- BARBOTAN : STATION THERMALE**

### **2-1- LES EAUX**

- 2-1-1- Analyse
- 2-1-2- Caractère radioactif de l'eau

### **2-2- INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

### **2-3- TECHNIQUES DE SOINS UTILISEES**

### **3ème partie : PARTIE EXPERIMENTALE**

#### **1- INTRODUCTION**

#### **2- PROTOCOLE**

##### **2-1- CRITERES**

- 2-1-1- Critères d'inclusion
- 2-1-2- Critères d'exclusion
- 2-1-3- Critères de jugement
- 2-1-4- Préliminaires

##### **2-2- PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

- 2-2-1- Protocole n°1
- 2-2-2- Protocole n°2
- 2-2-3- Protocole n°3

#### **3- MATERIELS ET METHODES**

##### **3-1- LE FNA**

- 3-1-1- Le prélèvement
- 3-1-2- Extraction
- 3-1-3- Dosage

##### **3-2- LA RENINE**

- 3-2-1- Le prélèvement
- 3-2-2- Le dosage

##### **3-3- L'ALDOSTERONE**

- 3-3-1- Le prélèvement
- 3-3-2- L'extraction
- 3-3-3- Le dosage

#### 4- RESULTATS ET DISCUSSION

##### 4-1- EFFET DE L'IMMERSION PENDANT 20 MN SELON LA SEQUENCE N°1

###### 4-1-1- Evolution des valeurs sanguines

4-1-1-1-Le FNA

4-1-1-2-L'aldostérone

4-1-1-3-La rénine

4-1-1-4-Clearance à la créatinine

4-1-1-5-La natrémie

4-1-1-6-L'hématocrite

4-1-1-7-La protéinémie

###### 4-1-2- Evolution des valeurs urinaires

###### 4-1-3- Autres résultats

###### 4-1-4- Discussion

##### 4-2- COMPARAISON ENTRE UN BAIN MATINAL ET UN BAIN VESPERAL

###### 4-2-1- Résultats

###### 4-2-2- Discussion

##### 4-3- COMPARAISON ENTRE BAIN DE VILLE ET BAIN THERMAL

###### 4-3-1- Résultats

###### 4-3-2- Discussion

##### 4-4- EFFET DE LA DUREE DU BAIN

###### 4-4-1- Résultats

###### 4-4-2- Discussion

**ANNEXE : Tableaux des valeurs individuelles**

## **Première partie-GENERALITES SUR LE FNA**

1952 : HOMER SMITH pense que l'oreillette est un site probable de la régulation de volume et que l'hypertension artérielle serait due à des lésions de récepteurs situés à ce niveau.

1964 : JAMIESON et PALADE mettent en évidence la caractérisation morphologique de granules spécifiques de l'oreillette.

1980 : CANTIN et GENEST montrent que les activités diurétiques et natriurétiques des extraits d'oreillettes étaient localisées dans les granules.

## **1- NATURE ET STRUCTURE DU OU DES FACTEURS NATRIURETIQUES AURICULAIRES**

Les premiers essais de purification ont établi la nature polypeptidique du FNA. Le FNA serait donc un peptide ou un groupe de peptides ayant des propriétés vasorelaxantes et natriurétiques.

En effet un bon nombre de peptides cardiaques de poids moléculaires différents ont été purifiés par plusieurs laboratoires ; ils ont tous néanmoins des propriétés natriurétiques et vasoactives semblables à l'extrait brut.

Des techniques modernes ont permis l'établissement des séquences en acides aminés de ces peptides, et aussi leur parenté structurale. (Fig. 1)

Ils présentent tous la même séquence en acides aminés avec une différence de la partie carboxyterminale ou aminoterminal, et dérivent tous d'un même peptide entraînant ainsi la notion de précurseur.

La séquence en acides aminés du précurseur a été mise en évidence grâce à la technique de clonage de l'ADN complémentaire : peptide de 151 acides aminés chez l'homme et de 152 acides aminés chez l'animal.

Le FNA correspondrait donc à un groupe de peptides ayant en commun la même séquence en acides aminés et dérivant tous d'un même précurseur. Ceci n'a pas encore été démontré.





## 2- BIOSYNTHESE DU FNA

Le FNA suit le schéma classique d'une hormone. (Fig. 2)

### \* 1er temps :

Le gène codant le précurseur permet la transcription de l'ARN messenger et sa traduction en une séquence d'acides aminés, le préproFNA. C'est sous cette forme que l'hormone est véhiculée à travers le réticulum endoplasmique. Le préproFNA subit une protéolyse et libère ainsi le peptide signal et le proFNA.

### \* 2ème temps :

Le proFNA est la forme de stockage du FNA dans les granules. Au moment de sécréter l'hormone dans le sang, l'organisme fait subir au proFNA une protéolyse spécifique qui libère l'hormone, le FNA. C'est la molécule spécifique qui est véhiculée vers les organes cibles.

Les analyses structurales ont révélé que :

- le proFNA est un peptide de 151 acides aminés chez l'Homme et de 152 chez le Rat ; les séquences chez l'Homme et chez le Rat sont semblables à 87 %. Il existe donc quelques différences surtout au niveau du peptide signal et d'un acide aminé à l'intérieur du pont S-S.
- le peptide signal est composé de 25 acides aminés qui constituent la partie aminoterminal du préproFNA.

- le proFNA comporte un site de glycosylation en 87-89 et deux sites de protéolyses qui sont importants dans la formation de l'hormone biologiquement active.

- le FNA est un peptide de 28 acides aminés chez l'Homme et 30 chez le Rat, presque semblables. Les différences se situent au niveau de la position 12 où on a une méthionine chez l'Homme et une isoleucine chez le Rat, et en 28 où la tyrosine chez le Rat est suivie d'un doublet arginine-arginine.

Chez l'Homme et chez le Rat, il faut noter un pont disulfure entre la cystéine 7 et la cystéine 23, qui est primordial pour l'activité de l'hormone. En effet, la réduction de ce pont empêche la liaison hormone-récepteur. (BALLERMAN B.J. et col., 1985 b)

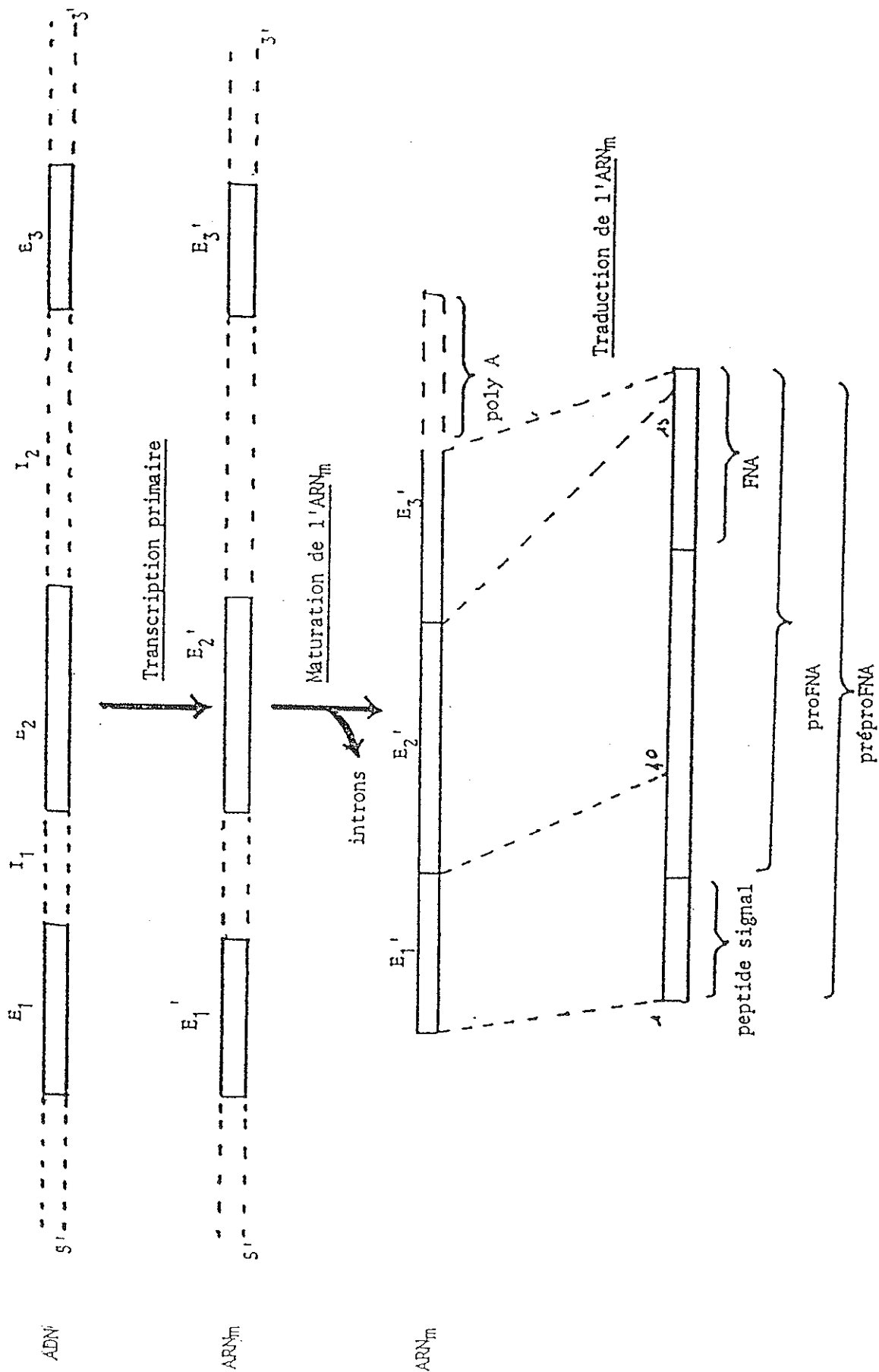


Figure 2

### **3- STOCKAGE DU FNA**

#### **3-1- LOCALISATION DU STOCKAGE**

Grâce à des techniques immunocytochimiques, on a pu déterminer deux zones de stockage dans l'organisme : le cœur et le système nerveux.

##### **3-1-1- Au niveau du cœur**

L'existence d'un produit sécrété a tout d'abord été liée à la découverte de granules caractéristiques à l'intérieur des myocytes des oreillettes de mammifères (JAMIESON J.D. et col. , 1964). Par des techniques immunocytochimiques on a démontré que d'une part le matériel immunoréactif est présent au niveau des oreillettes mais pas des ventricules, d'autre part qu'il est localisé au niveau des granules (MERTZ J. et col., 1984).

##### **3-1-2- Au niveau du système nerveux central**

Des molécules "proFNA libre" ont été localisées en plusieurs endroits du système nerveux central par des techniques immunocytochimiques (NEEDLEMAN P. et col., 1985).

Les fibres contenant le FNA sont situées principalement dans l'hypophyse et auraient une origine extrahypothalamique (ANDERSEN A.C. et col., 1987).

Cette région du cerveau a d'importantes connexions avec des structures jouant un rôle important dans la régulation des fonctions cardiovasculaires (SAPER C.B. et col., 1985).

### 3-2- FORME DE STOCKAGE DU FNA

Les techniques de mesure permettent de dire que le FNA serait stocké sous forme d'une molécule inactive de poids moléculaire supérieur à celui de l'hormone elle-même : le proFNA (BALLERMAN B.J. et col., 1985 a).

#### 4- SECRETION DU FNA

L'hormone, FNA, est destinée à être libérée dans le sang pour se rendre au niveau des organes cibles.

##### 4-1- FORME CIRCULANTE DU FNA

La dilatation de l'oreillette a comme conséquence dans l'organisme une augmentation de la diurèse et de la natriurèse.

##### 4-2- TAUX PLASMATIQUE - CLAIRANCE METABOLIQUE

###### 4-2-1- Taux plasmatique

Par des analyses chromatographiques et radioimmunologiques, on a pu déterminer les concentrations de FNA :

- chez l'Homme                            23 à 63 pg.ml-l
- chez le Rat                                60 à 1650 pg.ml-l

###### 4-2-2- Clairance métabolique

Pour étudier la vitesse d'épuration du FNA dans le sang, on a injecté à un rat une molécule marquée, le FNA iodé ( $^{125}\text{I}$ -FNA) dont l'activité biologique est plus faible. Ceci a permis la détermination de :

- la demi-vie                                26 secondes.
- la clairance                                500 ml.min-l.

Le FNA ne passe pas dans les urines.

#### 4-3- CONTROLE DE LA SECRETION DU FNA

Les mécanismes de régulation ne sont pas encore totalement expliqués mais l'établissement de l'intervention de facteurs mécaniques d'une part, et d'autre part, de facteurs humoraux a été fait, ces deux facteurs étant étroitement liés.

##### 4-3-1- Facteurs mécaniques

Sont considérés comme des stimulateurs de la sécrétion du FNA tous les facteurs qui induisent directement ou indirectement une augmentation de la pression intra-auriculaire.

Par exemple : une augmentation de la volémie, une charge en sodium, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque (BALLERMAN B.J. et col., 1985 a ; LARAGH J.H., 1985).

##### 4-3-2- Facteurs humoraux

Des agents humoraux stimulent la libération du FNA par des myocytes de l'oreillette. Ceci est le cas pour la vasopression, l'adrénaline, l'angiotensine II, et la desoxycorticostérone. Si on les injecte in vivo, elles entraînent une augmentation notable mais transitoire du taux de FNA.



## 5- MECANISMES D'ACTION DU FNA

### 5-1- LES RECEPTEURS

Le FNA, facteur hormonal, agit en se fixant sur des récepteurs situés au niveau des organes cibles. Ce récepteur est une glycoprotéine de 140 kD environ (YIP C.C. et col., 1985).

#### 5-1-1- Localisation

Elle s'étend à de nombreuses parties de l'organisme :

- au niveau du rein : l'injection de  $^{125}$ I-FNA dans l'aorte du Rat a mis en évidence de nombreux récepteurs dans toute la vasculature corticale du rein ;
- au niveau de la musculature lisse des vaisseaux : des sites de liaison pour le FNA sont présents sur l'artère mésentérique du Rat et sur l'aorte du Lapin ;
- au niveau de la surrénale : l'utilisation des ligands marqués ( $^{125}$ I-FNA) a permis de découvrir la présence de nombreux récepteurs au niveau de la zone glomérulée, zone qui synthétise l'aldostérone ;
- autres tissus : des récepteurs ont été trouvés au niveau du cerveau, de l'endothélium des quatre chambres cardiaques, du foie, du poumon, de l'intestin, du colon et des corps cilières de l'œil (CANTIN M. et col., 1985 a).

### **5-1-2- Affinité du FNA pour ses récepteurs**

Le FNA se lie aux récepteurs avec une haute affinité exprimée par une constante de dissociation  $K_d$  allant de 0,05 à 2 nM (BALLERMAN B.J. et col., 1985).

### **5-1-3- Variation du nombre de récepteurs du FNA**

La densité des sites de liaison du FNA est variable d'un tissu à l'autre et le nombre de récepteurs pour un tissu donné varie selon l'état physiologique du sujet (BALLERMAN B.J. et col., 1985 a ; BALLERMAN B.J. et col., 1985 b).

## **5-2- LES NUCLEOTIDES CYCLIQUES COMME SECOND MESSAGER DU FNA**

Deux nucléotides cycliques semblent intervenir dans l'activité physiologique du FNA : Le GMPc et l'AMPc.

### **5-2-1- Augmentation du taux de GMP cyclique induite par le FNA**

L'injection de FNA natif ou synthétique chez le Rat, le Singe ou l'Homme, va se traduire par une augmentation du GMPc dans le plasma et les urines. Le FNA induit donc une accumulation de GMPc qui pourrait résulter soit d'une synthèse accrue par activation de la guanylate cyclase, soit d'un défaut de dégradation par inhibition de la phosphodiesterase.

### 5-2-2- L'AMP cyclique

L'expérimentation faite sur des préparations de reins de Chien a montré que le FNA synthétisé inhibe l'activité de l'adénylate cyclase de 45 % dans les glomérules et de 30 % au niveau des anses de HENLE. Il est par contre sans effet sur les tubes contournés proximaux.

Des expériences complémentaires sur les mêmes tissus ont prouvé que le FNA synthétique inhibe aussi l'action stimulante des différentes hormones sur l'adénylate cyclase (CANTIN M. et col., 1985 a).

Tout ceci contribue à une baisse du taux d'AMPc qui est fonction de la dose de FNA utilisée (BALLERMAN B.J. et col., 1985 a).

## **6- EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU FNA**

### **6-1- EFFETS DU FNA SUR LES MUSCLES LISSES**

Le principal effet physiologique du FNA est l'inhibition de la contraction du muscle lisse. In vitro, la norépinéphrine agit sur les muscles lisses d'aorte de Lapin en les contractant et le carbachol sur ceux du rectum de Rat de la même manière. Dans les deux cas il y a perte du tonus contractile lors d'une incubation avec des extraits d'oreillettes humaines ou de rat (MAACK T. et col., 1984).

### **6-2- EFFETS DU FNA SUR L'HEMODYNAMIQUE RENALE**

#### **6-2-1- Augmentation du taux de filtration glomérulaire**

Si on administre à des rats des extraits d'oreillettes en quantité importante on observe une augmentation soutenue et réversible du taux de filtration glomérulaire. Le résultat est identique avec une injection de FNA synthétique. Plusieurs hypothèses ont été émises :

- Redistribution de la filtration glomérulaire vers des néphrons plus performants (CARMAGO et col., 1984).

- Augmentation du coefficient de filtration : des études complémentaires sont nécessaires au niveau d'un néphron (MAACK T. et col., 1984).

- Le FNA s'opposerait à l'angiotensine II sur la membrane du glomérule et augmenterait ainsi directement la perméabilité.

- Grâce à des microsondes, on a pu noter une augmentation du flux sanguin rénal. En fait, cette hausse est passagère et le retour à la normale se fait 2 à 5 minutes après l'injection.

- le FNA aurait un effet vasoconstricteur sélectif au niveau des artérioles efférentes du glomérule. Ceci entraînerait une augmentation de la pression glomérulaire qui générerait une augmentation du taux de filtration (vérifier in vitro).

#### **6-2-2- Modification de la résistance vasculaire rénale**

Selon les conditions expérimentales, le FNA peut augmenter ou diminuer la résistance vasculaire rénale, ou rester sans effet avec des conséquences parfois contraires à celles espérées. Ces résultats contradictoires sont dus à l'influence du niveau initial de la résistance vasculaire rénale sur la réponse du FNA, et à la nature transitoire de l'effet vasorelaxant du FNA sur le rein (ATLAS et col., 1984).

#### **6-3- EFFETS DU FNA SUR LA NATRIURESE**

Des extraits d'oreillette mis en contact au niveau du rein provoquent une émission d'urine plus importante et une augmentation de l'excrétion du sodium, du chlore, du potassium, du calcium, du magnésium et du phosphore.

#### 6-4- INTERACTION DU FNA AVEC LE SYSTEME RENINE- ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE (Fig. 3)

Le FNA agit à 4 niveaux :

- il diminue la sécrétion de rénine ;
- il bloque la sécrétion d'aldostérone ;
- il s'oppose aux effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II ;
- il s'oppose à la rétention sodée induite par l'aldostérone.

##### A- Inhibition de la libération de rénine

L'injection de FNA dans l'artère rénale de Chien anesthésié provoque une diminution du taux de sécrétion de rénine, et donc de l'activité rénine plasmatique (MAACK et col., 1984). D'autres expériences menées sur des Rats conscients montrent que le FNA serait responsable d'une diminution de l'activité rénine plasmatique seulement dans le cas où le système est stimulé. On peut dire en conclusion que le FNA inhibe la libération de rénine seulement si le taux de celle-ci est élevé.

##### B- Inhibition de la synthèse et de la sécrétion d'aldostérone

Lors d'expériences de distension de l'oreillette, on a pu démontrer la diminution de la sécrétion d'aldostérone, diminution dépendante de la dose utilisée (BALLERMAN et BRENNER, 1985).

##### C- Le FNA antagonise les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II.

Le FNA inhibe les effets vasoconstricteurs induits par l'angiotensine II et cette inhibition ne peut pas être levée par un excès d'angiotensine II.

##### D- Inhibition de la rétention sodée induite par l'aldostérone.

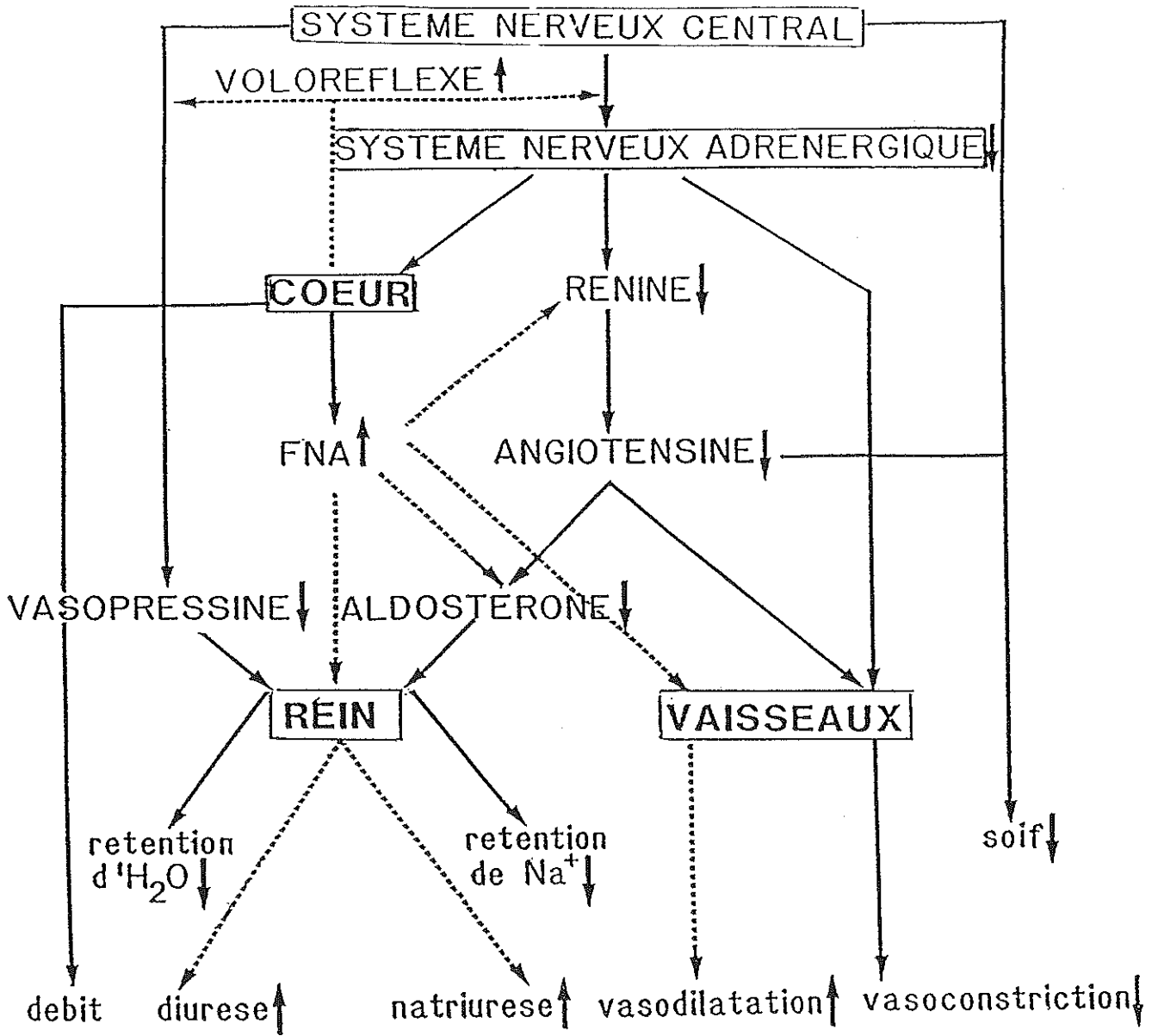


Figure 3

#### 6-5- EFFETS DU FNA AU NIVEAU DU CERVEAU

In vitro, le FNA inhibe la libération de la vasopressine (ANDERSEN A.C. et col., 1987).

#### 6-6- EFFETS DU FNA AU NIVEAU DU MYOCARDE

Des récepteurs pour le FNA ont été mis en évidence au niveau des quatre chambres cardiaques. L'action du FNA sur les cardiocytes se traduit dans l'organisme par l'inhibition de l'adenylate cyclase essentiellement, donc le taux d'AMPc est plus faible et il y a diminution des courants entrants de calcium. Le FNA a un effet inotrope négatif (ANAND SRIVASTAVA M.B. et col., 1986).



## 7- LE FNA ET L'IMMERSION

### 7-1- LES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'IMMERSION

L'immersion introduit le corps humain dans un milieu dont la masse spécifique est 1000 fois plus élevée que celle de l'air. Il en résulte une contre pression extérieure sur les parties immergées.

Cette contre pression entraîne par compression des réservoirs vasculaires des membres inférieurs, le transfert en direction du thorax du sang qu'ils renferment.

L'augmentation de la pression auriculaire droite correspond à un relèvement du plan phlébostatique en direction céphalique. (Fig. 4)

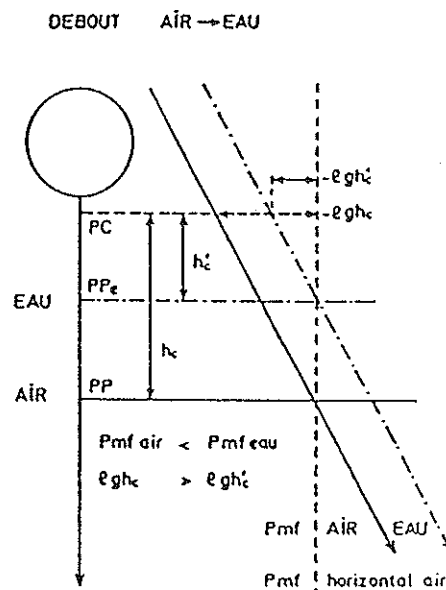


Figure 4 : Détail du comportement des pressions hémodynamiques

Le relèvement de ce plan est d'ordre purement mécanique et explicable par l'intervention de forces physiques modifiant la répartition des fluides au sein de l'appareil cardiovasculaire.

Ce relèvement entraîne d'autres conséquences adaptatives dépendant du fonctionnement des zones barosensibles situées au niveau du sinus carotidien.

Ces modifications auront des répercussions sur les résistances vasculaires périphériques et sur l'équilibration de la masse plasmatique par l'intermédiaire de la diurèse.

La vasodilatation rénale et la chute des résistances amènent au contact des appareils justaglomérulaires l'intervention de la pression artérielle moyenne fonctionnelle devenue plus élevée suite au relèvement du plan phlébostatique. Il s'en suit une inhibition de la sécrétion de la rénine, ainsi s'explique pour une part la réduction de l'aldostéronémie, pour une part seulement car la distension auriculaire qui suit l'entrée dans l'eau entraîne la libération d'un atrio-peptide natriurétique. Il en résulte une diurèse d'immersion avec natriurie. (Fig. 5)

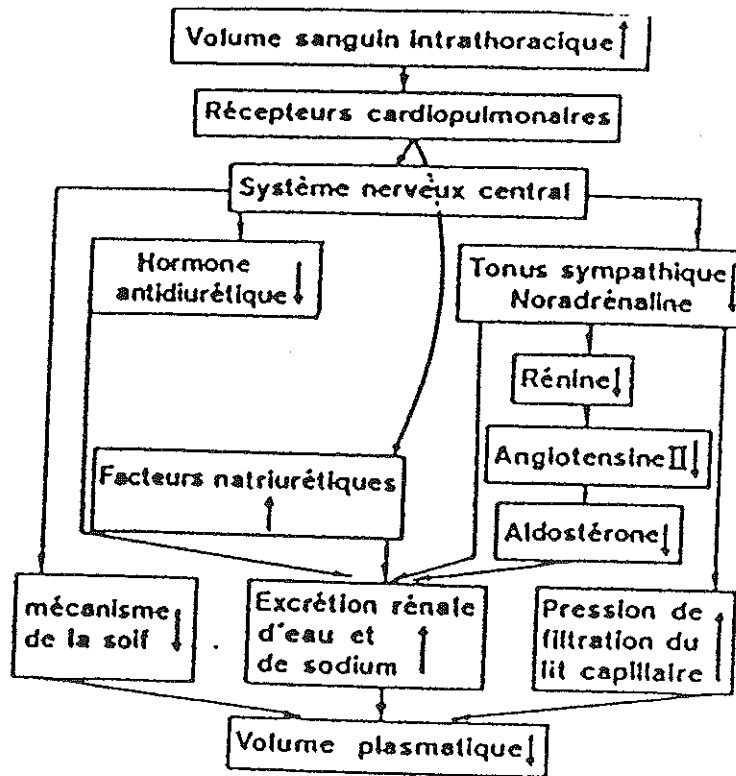


Figure 5 : Perturbations hormonales aiguës sous l'influence des variations de la volémie (réflexe de Gauer).

La distension auriculaire à la suite de l'immersion entraîne une redistribution de la masse sanguine à prédominance cardiothoracique, une mise en jeu des récepteurs auriculaires et une inhibition de la sécrétion d'ADH (augmentation de l'excrétion urinaire d'eau), du SRAA (augmentation de l'excrétion urinaire de sodium) et une stimulation de la sécrétion des facteurs natriurétiques (en particulier du peptide atrial natriurétique : ANP).

## 7-2- L'EVOLUTION DU FNA DURANT L'IMMERSION

Quelques expériences ont été faites à ce jour démontrant l'augmentation du FNA durant l'immersion ; cependant cet accroissement est variable de façon individuelle, c'est ce que montre une étude sur 4 sujets immergés durant 3 heures.

Chez ces 4 volontaires âgés de 21 à 35 ans, le taux basal de FNA, quoique légèrement différent avant l'immersion, augmente de façon à peu près similaire chez trois d'entre eux avec un pic vers la troisième heure. Chez le quatrième, le FNA diminue durant la première demi-heure, puis augmente jusqu'à la deuxième heure, pour redescendre vers la troisième heure (EPSTEIN et col., 1986).

A l'inverse, une autre étude portant sur 10 personnes, a montré que la montée du FNA est observée dès les dix premières minutes que dure l'immersion (ASANMA et col., 1988). (Fig. 6)

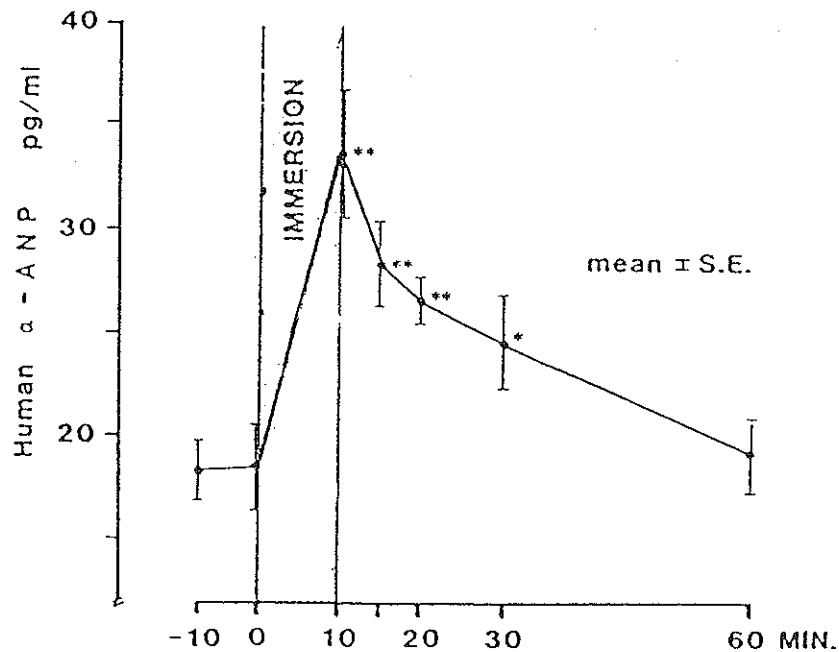


Figure 6

**\* Les facteurs individuels :**

D'autres expériences ont été faites sur diverses catégories de population pour voir si cette évolution du FNA était sensible à certains facteurs.

Ainsi il a été démontré que chez les personnes obèses, le taux de FNA ne diminuait pas de façon spécifique durant l'immersion, qu'ils soient hypertendus ou non (SZURKOWSKI et col.).

L'âge, aussi, serait un facteur important. En effet une expérimentation qui portait sur 7 hommes ayant en moyenne 68 ans, et 8 de 23 ans d'âge moyen, a démontré que le taux de FNA, pendant l'immersion, était nettement plus important (environ deux fois) chez les plus âgés (TAJIMA et col.).

Ce dernier protocole, comportant 3 heures d'immersion, a mis en évidence chez ces mêmes personnes, un volume urinaire et une excrétion du sodium plus élevés. Ceci serait dû à la diminution de l'élasticité des vaisseaux qui est responsable de l'augmentation de la pression sanguine.

**\* L'influence de paramètres extérieurs :**

Une étude comparant une immersion, en piscine à 33°C, et en baignoire à 38,4°C, a mis en évidence que la température n'influe pas sur les divers taux, l'évolution était la même. La différence, c'est la diminution de l'hématocrite en bain chaud. Celle-ci serait due à des échanges locaux.

## 8- L'EVOLUTION DES AUTRES PARAMETRES

De façon générale, tous les auteurs ont démontré au cours de leurs différentes expérimentations, que l'évolution du FNA était accompagnée de :  
(Fig. 7)

- une augmentation de la natriurèse et de la kaliurèse ;
- une augmentation de la diurèse ;
- une diminution de l'aldostéronémie et de l'activité de la rénine plasmatique.

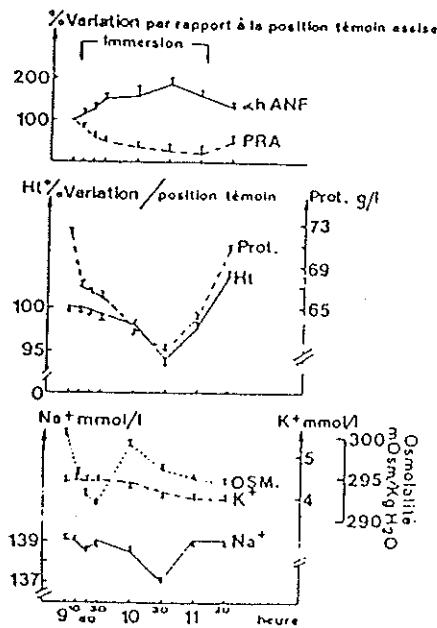


Figure 7 : Effets d'une immersion jusqu'au cou sur le facteur natriurétique atrial (< ANF), l'activité rénine (PRA), l'hématocrite (Ht), la protéinémie (Prot), l'osmolalité, la natrémie N(Na+), la kaliémie (K+).

**2ème partie - BARBOTAN, STATION  
THERMALE**

## 1- UN PEU D'HISTOIRE

Le nom de BARBOTAN n'apparaît qu'avec la famille de ce nom. Auparavant la dénomination était celle de "SAN PEY DE RIOU CAOU" et sera citée ainsi dans les écrits jusqu'au XVème siècle.

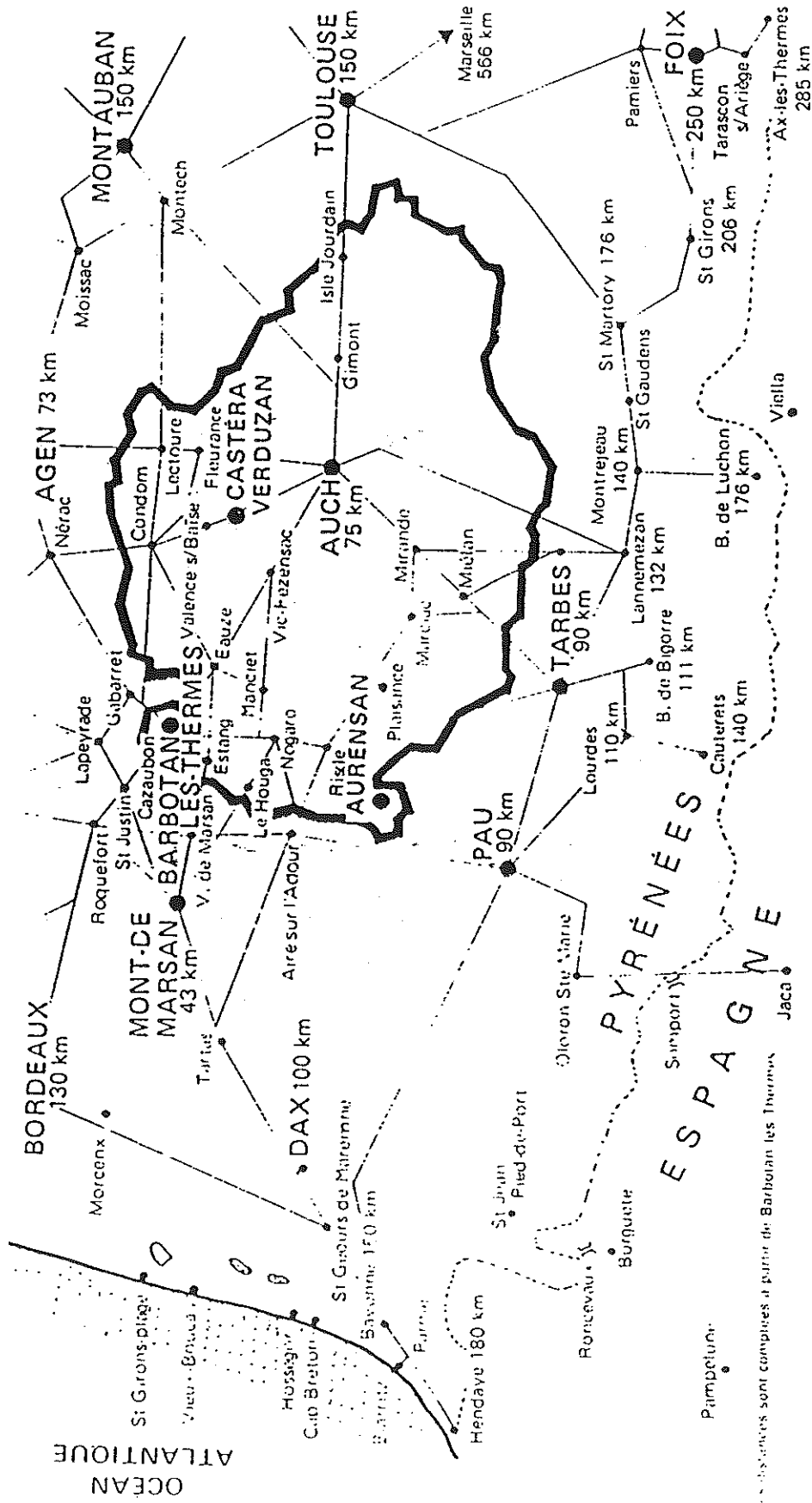
BARBOTAN est un village de la commune de CAZAUBON situé au cœur de l'ARMAGNAC, au point de jonction des départements des LANDES, du GERS et du LOT et GARONNE.

### QUELQUES DATES :

- Les fouilles du bourbier ont pu mettre en évidence l'empreinte de ROME.
- Au Moyen-Age "SAN PEY DE RIOU CAOU" est un lieu de pèlerinage.
- Aux XVIème et XVIIème siècles, de nombreux personnages illustres viennent à BARBOTAN et en particulier MONTAIGNE.
- Mais la première publication médicale est faite en 1628, par Nicolas CHESNEAU, médecin. Durant toutes ces années, très peu de travaux avaient été faits ; la restauration des thermes fut entreprise par la famille BARBOTAN.
- En 1828, CLAIR Joseph entreprend une importante amélioration des bains, buvettes, et la couverture du bourbier.
- En 1850, son fils fit édifier un établissement de bains sulfureux.



- A la fin du XIXème siècle, la création d'une société des bains permet la construction d'un nouvel établissement et la pratique de sondage dû à de nouveaux besoins en eau.
  
- En 1927 la source est déclarée d'intérêt public, ceci entraînant la notion de périmètre de protection.
  
- Avant 1962, BARBOTAN comptait 23 griffons naissant à l'emplacement même des thermes ou à proximité immédiate, la gamme de thermalite variant de 34 à 36,8°C.
  
- Dès 1962, la société confie à des savants et des spécialistes la rationalisation des captages. Actuellement l'alimentation est assurée par trois griffons appelés "taureau"- "gémeau ouest"- "gémeau est", dont le débit instantané total est de l'ordre de 150 m<sup>3</sup>/heure avec une température de 36°C.



Les distances sont comptées à partir de Barbotan les Thermes

## 2- BARBOTAN : STATION THERMALE

La station possède deux richesses thermales :

- Des eaux sulfurées ;
- des gisements de boues constitués de tourbe végétominérale sulfurée radioactive riche en barégine.

### 2-1- LES EAUX

L'analyse suivante a été pratiquée le 26.10.1987 par le laboratoire départemental de l'eau de TOULOUSE sur l'eau mésothermale de deux émergences, B 102 et B 103.

#### 2-1-1- Analyse

	B 102	B 103
pH	7,4	7,3
Température de l'eau	36,3	36,4
Conductivité à 20°C	289 cm	296 cm

#### 1) Cations

		mg/l	mg/l
Sodium	Na+	11,6	13,2
	K+	6,5	6,7
	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	0,1	0,1
	CA <sup>++</sup>	44	44
	Mg <sup>++</sup>	5,9	5,9
	Fer	0,1	0,15

## 2) Anions

HCO <sub>3</sub>	164	171
CL-	8	8
NO <sub>3</sub>	1	1
NO <sub>2</sub>	0,05	0,05
SO <sub>4</sub>	16	14
PO <sub>4</sub>	0,05	0,05
Silice totale en SiO <sub>2</sub>	19,7	19,7

## Vérifications de l'analyse

	BIO2	BIO3
Extrait sec calculé à 105-106°C	305,38 mg/l	309,08 mg/l
Extrait sulfate calculé	272,91 mg/l	275,02 mg/l

**2-1-2- Caractère radioactif de l'eau**

Ci-après l'analyse radioactive effectuée le 10.12.1979 avec l'eau de la source "taureau" :

- Eau filtrée :

. activité volumétrique Beta totale inférieure à 80 picocuries/litre (étalon strontium 90+yttrium 90).

- uranium naturel concentration inférieure à 0,5 mg/litre.

- Matière en suspension :

- . activité volumétrique Bèta totale inférieure à 0,33 picocurie/litre.
- . activité massique bêta totale : inférieure à 320 picocuries par gramme de résidu de calcination.

- Eau brute :

- . Radium 226 : activité inférieure à 2 picocuries par litre.
- Thorium : concentration inférieure à 10 microgrammes par litre.

## 2-2- INDICATIONS THERAPEUTIQUES

La cure de BARBOTAN s'adresse à trois indications thérapeutiques principales :

- affectations rhumatismales ;
- troubles circulatoires ;
- rhumatismes associés à des troubles veineux.

## 2-3- TECHNIQUES DE SOINS UTILISEES

Elles sont très nombreuses et se diversifient au fur et à mesure des années. Parmi ces techniques, la plus ancienne est le bain, devenu avec les moyens modernes, bain avec eau courante. C'est celui-ci qui va nous permettre d'étudier les eaux de BARBOTAN.

## **3ème partie : PARTIE EXPERIMENTALE**

## 1- INTRODUCTION

La lutte contre l'œdème de stase qui va induire des troubles fonctionnels, est l'essentiel du traitement de l'insuffisance veineuse chronique. Elle fait appel, sur le plan médical, à diverses médications et à la cure thermale. Celle-ci associe pendant 21 jours un ou plusieurs bains de 20 mn en baignoire, suivis d'un repos décline jambes surélevées, d'une durée minimum de 90 mn.

Différentes théories expliquent les mécanismes d'action du bain en baignoire profonde, ses effets bénéfiques sur les œdèmes des membres inférieurs par des mécanismes physiques de pression hydrostatique. A ces phénomènes s'ajoute une diurèse précoce qui suit chaque bain.

Le but de cette expérimentation est de trouver un lien entre l'immersion du bain thermal et de la diurèse, et de montrer qu'aux mécanismes d'action physique s'ajoute un autre mode d'action humoral.

## 2- PROTOCOLE

Trente volontaires : 13 hommes et 17 femmes

AGE moyen	50,2
POIDS moyen	63,6
TAILLE moyenne	1m69

### 2-1- CRITERES

#### 2-1-1- Critères d'inclusion

Les personnes sont volontaires et doivent accepter d'être soumises aux divers protocoles. Il n'est pas nécessaire qu'ils soient curistes.

#### 2-1-2- Critères d'exclusion

Pour éviter toute influence extérieure ou intérieure sur le taux du FNA sont exclues les personnes présentant les pathologies suivantes :

- insuffisance cardiaque congestive ;
- trouble du rythme cardiaque ;
- insuffisance rénale chronique ;
- cirrhose hépatique décompensée ;
- obésité ;
- traitement antihypertenseur ( $\beta$  bloquant, diurétiques,...).





A chacun des volontaires, une fiche a été distribuée : fiche qu'ils devaient remplir et apporter le jour où ils effectuaient l'expérimentation (annexe).

Sur cette fiche était indiqué qu'ils ne doivent en aucun cas ingérer ni café, ni thé, ni chocolat, l'absorption des dérivés de bases puriques ayant une action sur le taux de FNA.

### **2-1-3- Critères de jugement**

Durant le déroulement des protocoles, plusieurs paramètres vont être étudiés :

- mesure du volume urinaire ;
- urine : sodium, potassium, créatinurie :
- sang : sodium, potassium, chlore, protéinémie, créatininémie, hématoците, rénine, aldostérone, facteur natriurétique auriculaire ;
- paramètres cardiovasculaires : pouls, tensions.

### **2-1-4- Préliminaires**

Au début de toutes les expérimentations, les patients sont tenus de vider leur vessie. La pose d'un cathéter leur sera faite, évitant ainsi les piqûres répétées, facteurs de stress.

Ainsi, chaque prélèvement étant de 20 ml, ce procédé permettra un meilleur confort des personnes.

20 ml parce que : 10 ml pour l'ANF

5 ml pour la rénine et l'aldostérone

5 ml pour les autres dosages.

2-2- PROTOCOLE EXPERIMENTAL

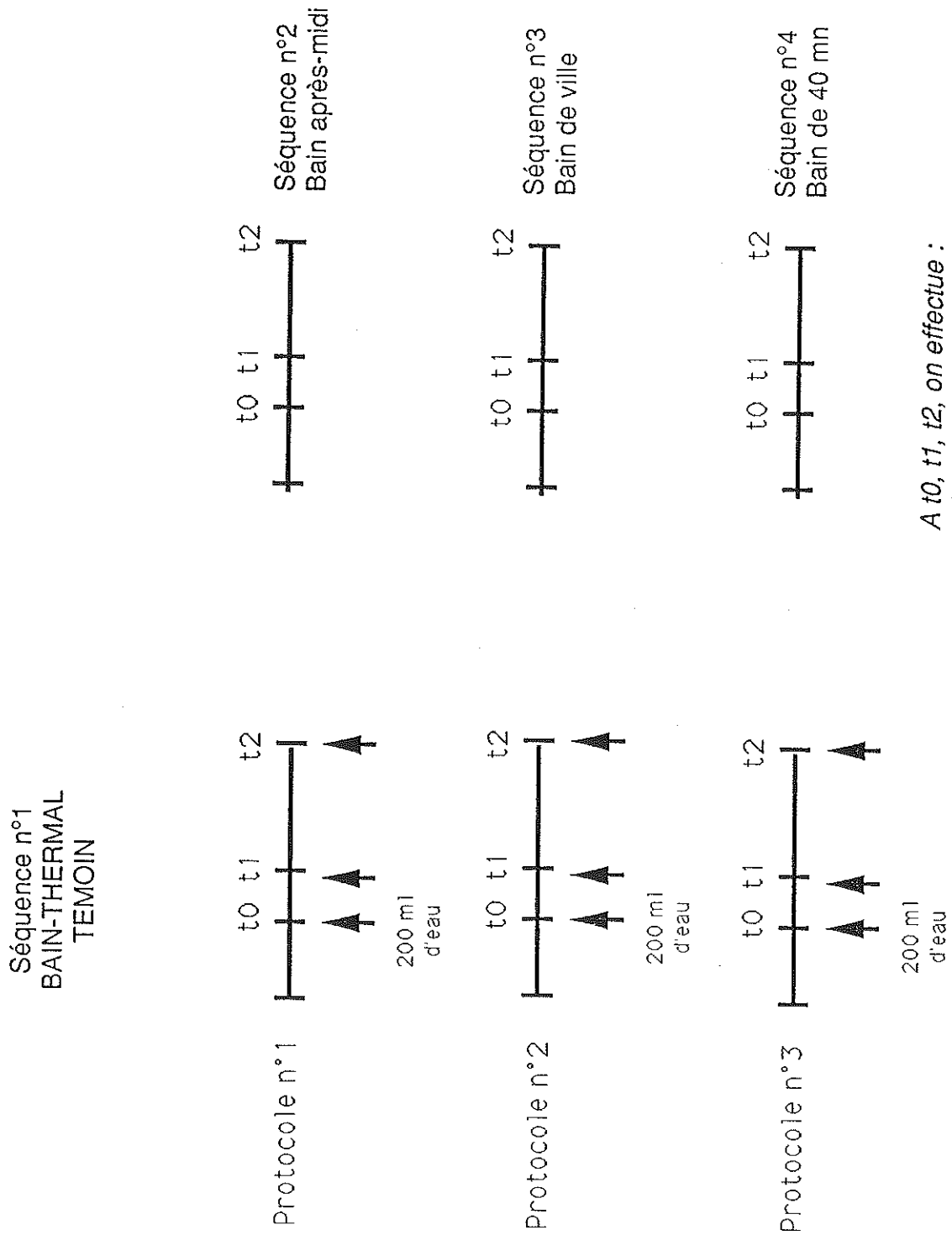


Figure n°8

A  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$ , on effectue :

- des prélèvements sanguins,
- la mesure du volume urinaire,
- la mesure des paramètres cardiovasculaires (pouls, tension).

30 volontaires sont répartis sur 3 protocoles se déroulant sur 6 jours :

### **2-2-1- Protocole n°1**

#### **But**

Savoir s'il y a une différence significative entre le bain effectué le matin, et celui de l'après-midi de la même journée. Mais aussi, savoir si l'action de deux bains dans une même journée a un retentissement physiologique.

#### **Déroulement (figure n°8)**

Chaque protocole est effectué par dix personnes. Chaque volontaire est soumis aux séquences expérimentales suivantes :

Séquence n°1 : une fois leur vessie vidée, ils ingèrent 200 ml d'eau. L'étape suivante consiste en un repos de 30 mn dans la position assise, au terme duquel on effectue un prélèvement sanguin, un recueil d'urine, et la prise des paramètres cardiovasculaires. Ceci correspond à t0.

- La deuxième ingestion de 200 ml d'eau faite, le patient prend un bain thermal de 20 mn au terme (t1) duquel sont effectués les mêmes prélèvements qu'au temps t0.

- La troisième ingestion d'eau se fait juste avant le repos décline de 90 mn. A la fin de celui-ci, nouveaux prélèvements -t2-. Cette séquence n°1 sera la séquence témoin et se retrouvera dans chaque protocole, chaque patient étant son propre témoin.

**2-2-2- Protocole n°2****But**

Voir s'il existe des différences biologiques entre le bain de ville et celui des thermes.

**Définition d'un bain de ville**

Ce bain s'effectue dans une baignoire banale avec de l'eau du réseau à minéralisation maximale tolérée (1,5 g/l de NaCl) à la même température que l'eau thermale (34,5°C), dans les mêmes conditions expérimentales de déroulement et de recueil des paramètres.

**Déroulement**

Les dix patients subissent deux séquences :

- La séquence n°1, dans les thermes, avec le bain de phlébologie de 20 mn.
- Le lendemain, au cours de la même demi-journée, la séquence n°3 est identique dans son déroulement à la séquence n°1, mais en bain de ville. Le patient est donc son propre témoin.

### **2-2-3- Protocole n°3**

#### **But**

Déterminer si la durée du bain provoque des différences significatives au niveau des paramètres étudiés.

#### **Déroulement**

Les patients subissent deux séquences :

- La séquence n°1 le premier jour, et le second jour, la séquence n°4 dans laquelle seule la durée du bain change. Au lieu de 20 mn au cours du protocole témoin, elle sera de 40 mn. Le patient est toujours son propre témoin.

### 3- MATERIELS ET METHODES

#### 3-1- LE FNA

##### 3-1-1- Le prélèvement

Le sang est collecté dans des tubes contenant :

- EDTA 1g/20 ml	200 $\mu$ l	}	260 $\mu$ l par tube
- Aprotinine (iniprol).	50 $\mu$ l		
-PMSF $10^{-5}$ M	10 $\mu$ l		
[ 17 mg de PMSF 4 ml d'éthanol absolu à 40 % dans l'eau.			

Les tubes sont immédiatement centrifugés 10 mn à 3000 tours/mn et à 4°C. Le plasma est ensuite congelé.

Le moyen utilisé pour la congélation et la conservation jusqu'au laboratoire est la carboglace.

##### 3-1-2- Extraction

On utilise l'extraction sur C18 SEP Pack, le processus étant le suivant :

- activation des cartouches par 8 à 10 ml d'acétonitrile (ACN).
- lavage par 8 à 10 ml d'acétate d'ammonium à 0,2 %, le pH étant de 4,0.
- 2 à 3 ml de plasma décongelé.
- éluer par 1 ml d'ACN 60 % dans l'acétate d'ammonium toujours à pH 4,0.
- on évapore ensuite l'acétonitrile par un courant d'azote. La phase aqueuse est lyophilisée.

Les C 18 SEP PACK peuvent être réutilisés après réactivation.

### 3-1-3- Dosage

Juste avant celui-ci on reprend le lyophilisant par 650  $\mu$ l de tampon RIA contenant 0,1 % TFA.

#### 3-1-3-1- Formation du standard

La solution mère est à la concentration de 1 mg/ml. La solution fille (0,02 mg/ml) obtenue à partir de 5  $\mu$ l de FNA mère + 245  $\mu$ l d'acide acétique 0,1 M. La gamme standard va de 3,125 picogrammes à 100 picogrammes pour 100  $\mu$ l.

La solution fille est de 20  $\mu$ l soit 2000000 picogrammes/100  $\mu$ l ; on va donc procéder à deux dilutions successives, tout d'abord au 1/200ème puis au 1/100ème, ce qui donne une concentration à 100 picog./100  $\mu$ l.

L'étape suivante consiste à faire des dilutions au demi jusqu'à 3,125 picog./100  $\mu$ l soit 100;50;25;12;5;6;25;3,125 picog./100  $\mu$ l.

#### 3-1-3-2- L'anticorps

Les solutions filles sont préparées à partir des solutions mères en faisant une dilution au 1/100ème dans du tampon RIA. Pour le dosage, l'anticorps est vérifié, en général son utilisation se fait au 1/25000ème.



## 3-1-3-3- Dosage

La technique utilisée est celle du RIA dit "en déséquilibre". Le dosage se fait sur 3 jours. Chaque dosage comporte une gamme et des dosages proprement dits. La gamme standard permet de tracer la courbe étalon sur laquelle sera lue la valeur des dosages.

Le premier jour : dans chaque tube on introduit 100  $\mu$ l (standard et dosage) et 100  $\mu$ l d'anticorps au 1/25000ème puis on agite. La constitution de la courbe étalon en plus de la gamme standard nécessite la présence de trois autres tubes :

- I dans lequel on ne met rien le premier jour ;
- NS : qui contient 200  $\mu$ l de RIA ;
- Bo : 100  $\mu$ l de RIA et 100  $\mu$ l d'anticorps.

On fait incuber 24 heures à 4°C.

Le deuxième jour : addition de 100  $\mu$ l de FNA marqué par de l'iode 125, ce qui correspond environ à 6000 cp/m. On agite et on fait incuber une nuit à 4°C.

Le troisième jour, on ajoute :

- 100  $\mu$ l de sérum de Chèvre immunisée contre les gammaglobulines de Lapin dilué au 1/10ème ;
- 100  $\mu$ l de sérum de Lapin normal dilué 1/50ème.

L'incubation suivante dure 2 heures, toujours à 4°C. On entraîne ensuite par 1 ml de polyéthylène glycol 8000 à 6,25 %. L'étape suivante est une centrifugation de 20 mn à 4000 tours et à 4°C. Le surnageant est éliminé par aspiration et le culot est compté au compteur gamma.

## 3-1-3-4- Les tampons

## FORMULES TAMPONS

## 1) TAMPON D'ACETATE D'AMMONIUM à 20 %

C'est-à-dire peser 0,2 g d'acétate pour 100 ml d'H<sub>2</sub>O

Ajuster à pH4 par l'acide acétique cristallisé.

## 2) TAMPON RIA

a) Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 12H<sub>2</sub>O : PM = 358,14 g/mol : 0,1 M

Peser 3,58 g/100 ml et ajouter pour 100 ml + 300 mg NaCl  
100 µg Triton

b) NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>O : PM = 196 g/mol

Peser 1,96 g/100 ml et ajouter pour 100 ml + 300 mg NaCl  
100 µg Triton

Ramener tampon a) par tampon b) jusqu'à pH 7,4

tampon a) + tampon b) pH 7,4

sans albumine

Pour avoir tampon RIA : 100 ml tampon pH 7,4 + 100 mg BSA

## 3) TAMPON PEG

a) Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 12 H<sub>2</sub>O 0,1 M

PM = 358,14 g/mo

Peser 3,58 g/100 ml d'H<sub>2</sub>O

b) NaH<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 2 H<sub>2</sub>O 0,1 M

PM = 196 g/mol

Peser 1,96 g/100 ml d'H<sub>2</sub>O

### 3-2- LA RENINE

#### 3-2-1- Le prélèvement

La centrifugation se fait après le prélèvement et la conservation du plasma se fera dans la carboglace jusqu'au laboratoire.

#### 3-2-2- Le dosage

##### 3-2-2-1- Le principe

Il s'agit du dosage de l'activité "rénine plasmatique". C'est un dosage enzymatique qui comprend deux étapes :

- 1- Libération de l'angiotensine I produite par incubation du plasma lui-même.
- 2- Dosage RIA de l'angiotensine I produite dans l'incubation.

##### 3-2-2-2- Le déroulement

1- La préparation du dosage se fait dans la glace. On met tout d'abord en contact 250  $\mu$ l de plasma complété à 500  $\mu$ l du tampon. Incubation une heure à 37°C.

2- L'étape suivante se déroule dans la glace : préparation du standard et des dosages ; la gamme standard d'angiotensine I est composée des différentes dilutions suivantes : 200;100;50;25;12;5;6,25 picog. qui permettront de tracer la courbe étalon. Incubation 24 heures.

3- Addition ensuite de 300  $\mu$ l de charbon-dextran que l'on laisse en contact 10 mn. Puis centrifugation pendant 25 mn à 4000 tours et à 4°C. Le surnageant est aspiré, et le culot compté.

### 3-3- L'ALDOSTERONE

#### 3-3-1- Le prélèvement

Il est fait dans les mêmes conditions que celles de la rénine.

#### 3-3-2- L'extraction

L'extraction se fait par adsorption sur une colonne d'extrelut (Merck). Le gel est activé par du méthanol, puis lavage avec de l'eau. On fait passer, ensuite, 2 à 4 ml de plasma. Puis, avant d'éluer avec du méthanol pur (2 ml), on lave avec de l'eau. L'évaporation se fait à sec sous azote.

#### 3-3-3- Le dosage

##### 3-3-3-1- Le principe (RIA)

Son principe repose sur la compétition entre l'aldostérone marquée et l'aldostérone contenue dans les standards à mesurer, vis-à-vis d'un nombre donné et limité de sites anticorps anti-aldostérone. A la fin de l'incubation, la quantité d'aldostérone marquée liée à l'anticorps est inversement proportionnelle à la quantité d'aldostérone non marquée présente dans l'essai.

##### 3-3-3-2- La gamme standard

La solution standard est à la concentration de 400 ng/ml dont on va prélever 0,1 ml et que l'on additionne à 10 ml de tampon. Ceci nous donne une solution à 4 ng/ml.

La gamme que l'on va utiliser ensuite, aura les concentrations suivantes : 4;2;1;0,5;0,25;0,125 ng/ml.

### 3-3-3-3- Le dosage

Il nécessite plusieurs groupes de tubes :

- Groupe T qui va servir à la détermination de l'activité totale.
- Zéro correspond au point O de la courbe et à la détermination de la capacité de liaison.
- Groupe standard.
- Groupe des échantillons.

La répartition des réactifs se fait à température ambiante. On mélange tous les tubes, et on laisse incuber 30 mn à 37°C, puis 2 heures à 4°C.

On ajoute ensuite 500 µl de la suspension charbon-dextran et on agite au "Vortex".

On laisse le mélange en contact 10 mn dans un bain de glace. L'étape suivante est la centrifugation. On transfère 0,5 ml du surnageant dans les flacons de comptage dans lequel on ajoutera du liquide scintillant.

### 3-3-3-4- Les réactifs

Le dosage se fait grâce à un kit constitué de 4 flacons :

- tampon qui sera reconstitué avec 200 ml d'eau distillée. Celui-ci est composé de phosphate de sodium, de l'EDTA et de la sérum albumine bovine.
- charbon-dextran (très instable).
- aldostérone tritiée.
- antisérum.

#### 4- RESULTATS ET DISCUSSION

##### 4-1- EFFET DE L'IMMERSION PENDANT 20 MN SELON LA SEQUENCE N°1

Les trente patients ont subi une séquence identique avec le bain de 20 mn qui constitue la technique de soin de base du traitement thermal en phlébologie à BARBOTAN. La baignoire est suffisamment profonde pour que le patient y subisse une immersion tête hors de l'eau, celle-ci étant à une température mésothermale à 34,5°C.

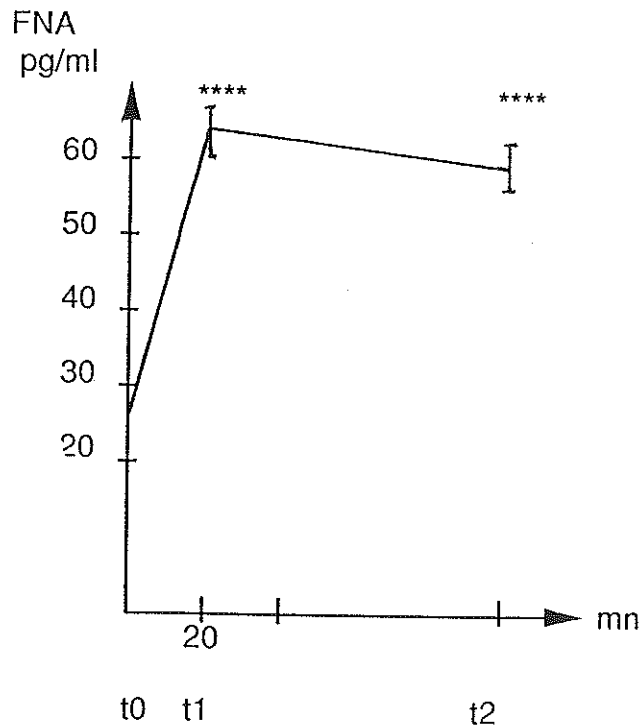
L'exploitation statistique des résultats de ce protocole est réalisée par un test à analyse de variance.

Les valeurs expérimentales représentant la moyenne + l'erreur standard à la moyenne (ESM) servent à donner un ordre de grandeur des modifications et sont facilement exploitables graphiquement.

#### 4-1-1- Evolution des valeurs sanguines

##### 4-1-1-1- Le FNA

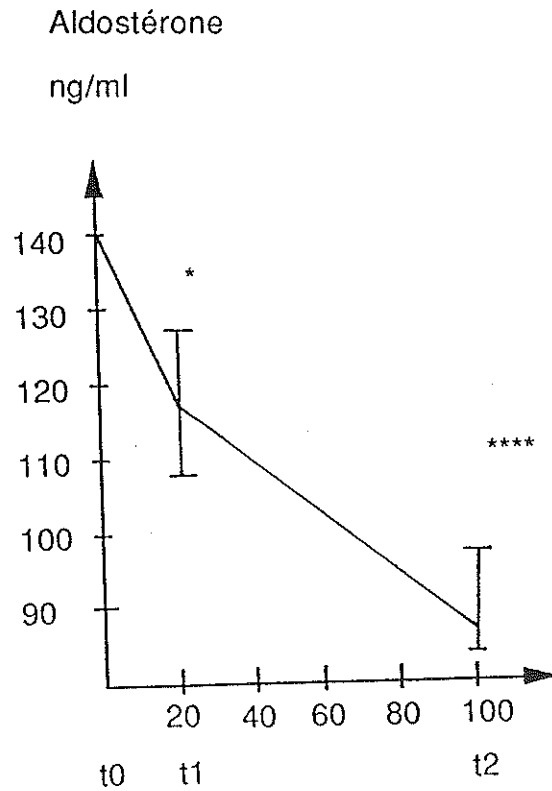
Nous observons une assez grande dispersion des valeurs du FNA de base. La valeur moyenne du FNA de base est de  $27,6 \pm 4,1$  pg/ml. Après le bain de 20 mn, celle-ci monte à  $63,6 \pm 10,1$  pg/ml. Cette augmentation est significative statistiquement ( $p < 0,005$ ). Après 90 mn de repos déclive, t2, la moyenne reste élevée  $60,4 \pm 9,5$  pg/ml par rapport à la valeur de base ; on a statistiquement  $p < 0,005$  donc hautement significatif.



- \*  $p < 0,05$
- \*\*  $p < 0,01$
- \*\*\*  $p < 0,005$
- \*\*\*\*  $p < 0,001$

## 4-1-1-2- Aldostérone

Sa valeur moyenne de base à t0 est de  $140,9 \pm 13,2$  ng/ml. Cette valeur baisse à  $114,0 \pm 11,8$  ng/ml après le bain de 20 mn et ceci avec une significativité de  $p < 0,05$ . A t2 elle continue à décroître  $84 \pm 4,7$  ng/ml, baisse hautement significative ( $p < 0,001$ ).

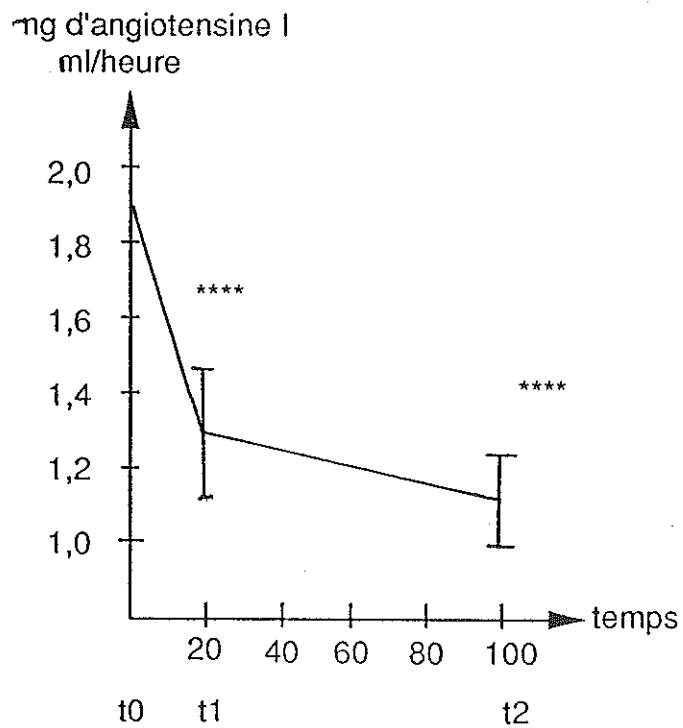


- \*  $p < 0,05$
- \*\*  $p < 0,01$
- \*\*\*  $p < 0,005$
- \*\*\*\*  $p < 0,001$



## 4-1-1-3- La rénine

La valeur moyenne de base de l'activité rénine plasmatique est de  $1,9 \pm 0,21$  ng d'angiotensine I /ml/heure. Elle va baisser à  $1,3 \pm 0,14$  ng d'angiotensine I /ml/heure à t1 puis à  $1,1 \pm 0,16$  ng d'angiotensine I /ml/heure après le repos décline.



- \*  $p < 0,05$
- \*\*  $p < 0,01$
- \*\*\*  $p < 0,005$
- \*\*\*\*  $p < 0,001$

## 4-1-1-4- Clearance de la créatinine

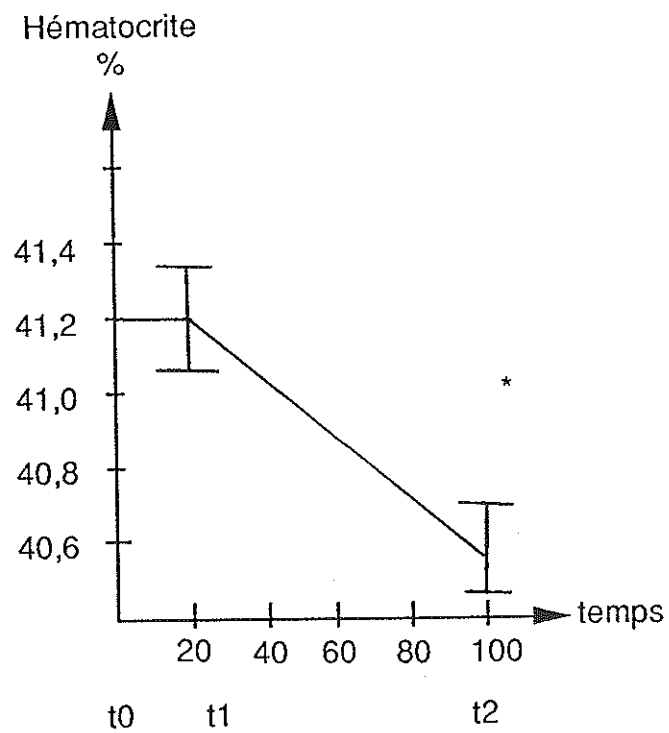
La valeur moyenne de base à  $147,2 \pm 21$  ml/mn après les 20 mn de bain puis à  $116,4 \pm 9,7$  ml/mn. La significativité à t1 et t2 est de  $p < 0,05$ .

## 4-1-1-5- La natrémie

A t0 le sodium sanguin a une valeur moyenne de  $141,7 \pm 0,38$  mmol/l, à t1 cela devient  $140,6 \pm 0,3$  mmol/l avec une significativité de  $p < 0,001$  puis  $140,5 \pm 0,40$  mmol/l ( $p < 0,001$ ).

## 4-1-1-6- L'hématocrite

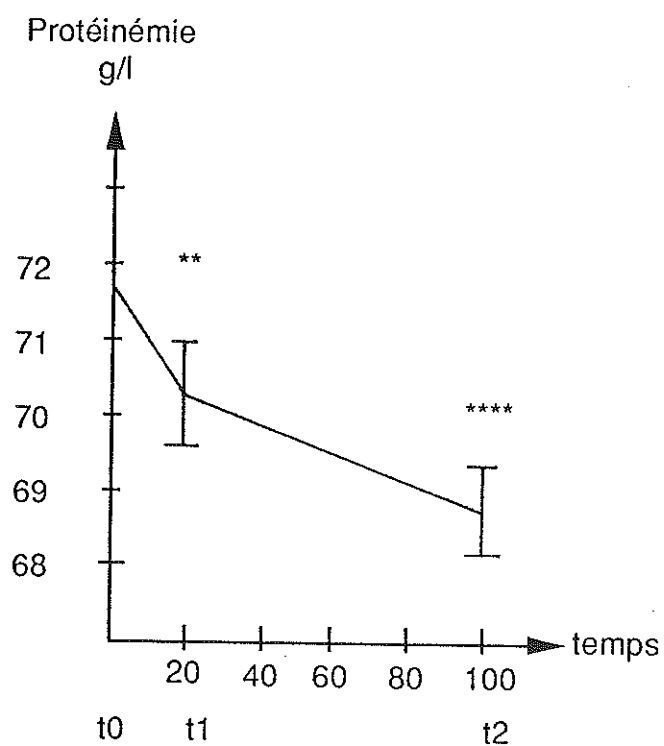
La valeur moyenne après le bain reste identique à la valeur de base  $41,2 \pm 0,75 \%$  ; en revanche, elle baisse après le repos décliné et atteint  $40,5 \pm 0,78 \%$ .



- \*  $p < 0,05$
- \*\*  $p < 0,01$
- \*\*\*  $p < 0,005$
- \*\*\*\*  $p < 0,001$

## 4-1-1-7- Protéinémie

La protéinémie baisse dès la fin du bain thermal et continue à diminuer après le repos décline. La valeur de base étant de  $71,7 \pm 0,62$  g/l, elle passe à  $70,3 \pm 0,65$  g/l pour atteindre la valeur de  $68,7 \pm 0,73$  g/l.



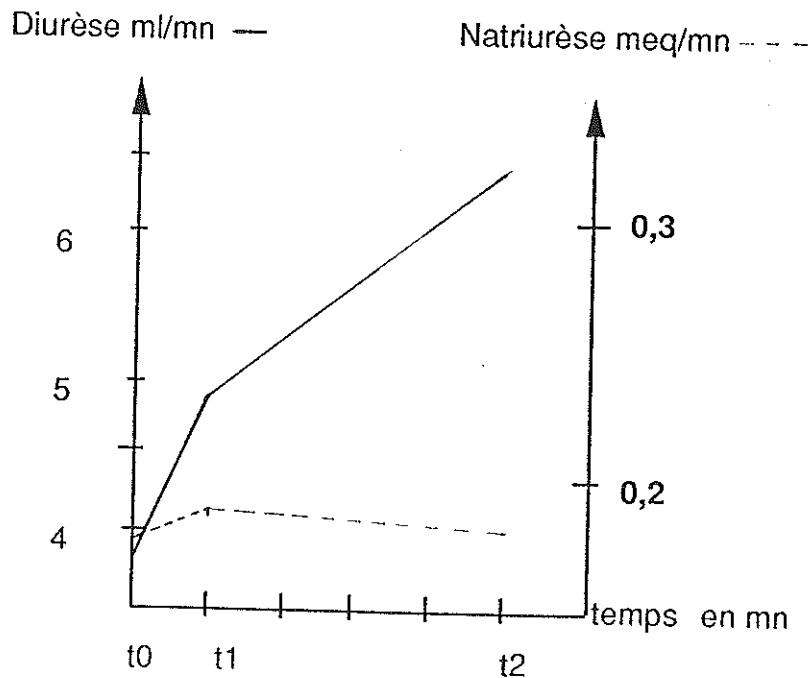
- \*  $p < 0,05$
- \*\*  $p < 0,01$
- \*\*\*  $p < 0,005$
- \*\*\*\*  $p < 0,001$

Les résultats de l'hématocrite et de la protéinémie vont dans le sens d'une hémodilution.

#### 4-1-2- Evolution des valeurs urinaires

- Le volume : le volume d'urine émis en moyenne après les 30 mn de repos est de  $93,6 \pm 16,18$  ml. A t1, le recueil d'urine sera en moyenne de  $116,36 \pm 14,98$  ml pour atteindre  $569 \pm 34,61$  ml.

- La diurèse et la natriurèse : la diurèse évolue dans le sens d'une augmentation de  $3,2 \pm 0,55$  ml/mn après les 30 mn,  $4,8 \pm 0,81$  ml/mn après le bain et  $6,3 \pm 0,40$  ml/mn après le repos déclive. La natriurèse reste constante ou presque (t0 :  $0,23 \pm 0,03$  meq/mn ; t1 :  $0,25 \pm 0,04$  meq/mn ; t2 :  $0,23 \pm 0,02$  meq/mn).



## 4-1-3- Autres résultats

	t0	t1	t2
potassium K m mole/l sanguin	4,28 ± 0,12	4,53 ± 0,17	4,51 ± 0,13
chlore mmole/l sanguin	103,03 ± 0,35	102,66 ± 0,38	103,66±0,40
sodium mmole/l urinaire	81,11 ± 10,98	63,33 ± 9,32	45,81 ± 6,42
potassium mmole/l urinaire	49,62 ± 7,20	32,73 ± 5,44	16,93 ± 2,67
pouls battements/mn	70,96 ± 1,38	68,76 ± 1,51	67,83 ± 1,50
pression systolique	12,43 ± 0,26	12,96 ± 0,33	12,35 ± 0,35
pression diastolique	7,13 ± 0,13	7,53 ± 0,20	7,16 ± 0,18

#### 4-1-4- Discussion

L'analyse des résultats du facteur natriurétique auriculaire portant sur les 30 sujets montre un accroissement significatif après le bain, et après les 90 minutes de repos déclive.

Ceci se traduit dans l'organisme par une diminution notable de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone qui réagissent toujours de façon opposée au FNA..

La répercussion attendue au niveau urinaire est une augmentation de la natriurèse (facteur natriurétique) ; or, au vu des résultats, il en est tout autrement.

On observe en effet une diminution de la quantité de sodium et de potassium excrétée par le rein proportionnellement au volume de l'urine recueillie.

L'origine de la diurèse ne serait donc pas la montée du FNA.

Une hypothèse peut être émise : la pression hydrostatique dans le bain puis le repos déclive mobiliseraient les liquides des secteurs intersticiels vers le secteur vasculaire, ce phénomène étant facilité par le FNA qui provoque une baisse de la perméabilité capillaire. L'action diurétique du FNA serait insuffisante pour contrebalancer totalement cette mobilisation des liquides vers le secteur intravasculaire.

La diminution du taux des protéines sanguines et de l'hématocrite constatée à l'étude des résultats, est en faveur de cette hypothèse.

4-2- COMPARAISON ENTRE UN BAIN MATINAL ET UN BAIN  
VESPERAL

4-2-1- Résultats

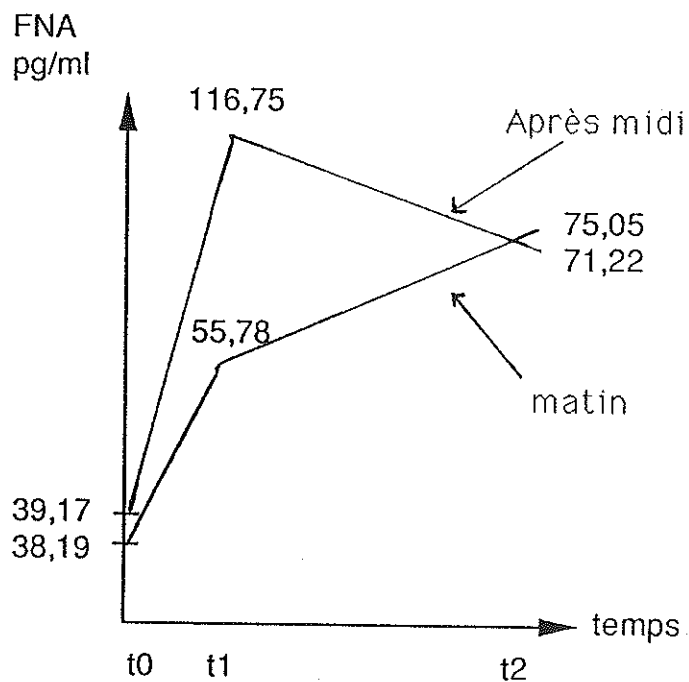
		Séquence n°1	Séquence n°2
FNA pg./ml	t0 t1 t2	38,19 ± 8,26 55,78 ± 11,22 75,05 ± 16,85	39,17 ± 7,41 116,75 ± 29,35 71,22 ± 25,35
Aldostérone ng./ml	t0 t1 t2	141,34 ± 19,22 93,75 ± 9,85 83,95 ± 11,08	144,13 ± 22,52 115,59 ± 36,57 70,07 ± 22,17
Rénine mg/ml/mn	t0 t1 t2	2,16 ± 0,30 1,62 ± 0,26 1,5 ± 0,81	2,89 ± 0,40 1,77 ± 0,25 1,47 ± 0,25
Natriurèse meq/mn	t0 t1 t2	0,25 ± 0,037 0,41 ± 0,079 0,28 ± 0,028	0,21 ± 0,038 0,23 ± 0,025 0,20 ± 0,025
Diurèse ml/mn	t0 t1 t2	4,07 ± 0,81 7,72 ± 1,19 5,98 ± 0,59	1,13 ± 0,28 2,28 ± 0,48 3,57 ± 0,39
Clearance de la créatinine ml/mn	t0 t1 t2	197,51 ± 39,54 220,4 ± 48,72 117,43 ± 10,42	191,73 ± 37,15 214,51 ± 67,88 130,69 ± 10,83
Hématocrite	t0 t1 t2	43 ± 1,35 43,2 ± 1,34 41,1 ± 1,20	41,5 ± 1,29 41,5 ± 1,17 41,2 ± 1,16
Protéïnémie g/l	t0 t1 t2	70,7 ± 1,01 69,6 ± 1,14 68,1 ± 1,06	69,8 ± 0,99 68,9 ± 0,89 67,7 ± 0,99



#### 4-2-2- Discussion

Le faible échantillon de patients rend l'étude statistique difficile.

L'évolution des moyennes sur un graphique nous donne un pic plus accentué dans la séquence n°2, après le bain de 20 mn de l'après midi.



La répercussion de la montée du FNA sur les taux d'aldostérone et d'ARP (Activité Rénine Plasmatique) est identique dans les deux séquences. Ce pic de FNA semble donc difficilement explicable.

Les autres résultats sont sensiblement identiques ; seule la diurèse est plus accentuée le matin que l'après midi.

On peut dire que le bain de l'après midi a une action semblable à celui du matin ; il provoque des modifications identiques au niveau des paramètres étudiés.

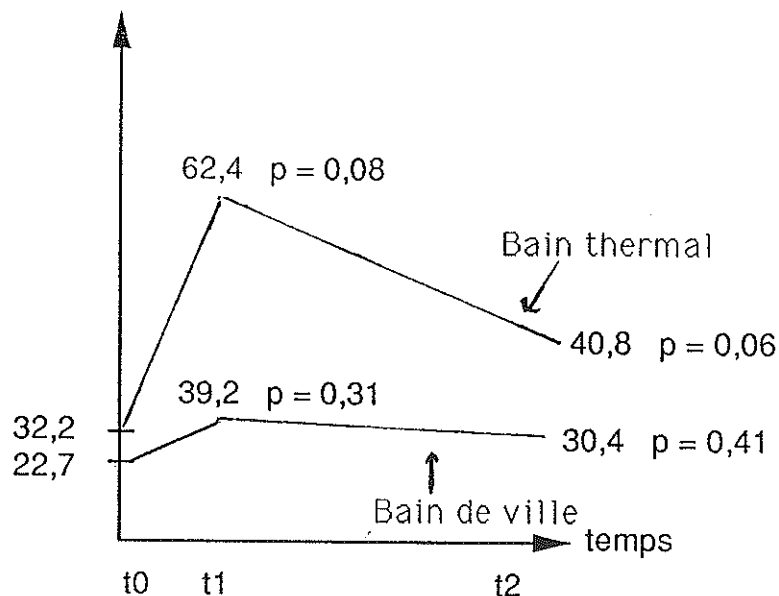
## 4-3- COMPARAISON ENTRE BAIN DE VILLE ET BAIN THERMAL :

## 4-3-1- Résultats

		Séquence n°1	Séquence n°3
FNA pg./ml	t0 t1 t2	22,7 ± 2,99 62,4 ± 23,87 40,8 ± 9,30	32,1 ± 7,61 39,2 ± 11,26 30,4 ± 4,17
Aldostérone ng./ml	t0 t1 t2	172,43 ± 27,78 154,29 ± 26,28 96,5 ± 8,84	149,5 ± 19,55 154,14 ± 19,35 95,9 ± 9,48
Rénine mg/ml/mn d'Angiotensine I	t0 t1 t2	2,15 ± 0,39 1,42 ± 0,22 1,05 ± 0,23	2,14 ± 0,51 1,74 ± 0,30 1,61 ± 0,35
Natriurèse meq/mn	t0 t1 t2	0,24 ± 0,063 0,18 ± 0,035 0,18 ± 0,037	0,19 ± 0,033 0,27 ± 0,06 0,20 ± 0,05
Diurèse ml/mn	t0 t1 t2	3,2 ± 1,1 4,7 ± 1,04 6,29 ± 0,85	2,9 ± 0,8 6,2 ± 1,30 5,3 ± 0,67
Clearance de la créatinine ml/mn	t0 t1 t2	139,95 ± 14,58 123,61 ± 11,42 103,88 ± 18,05	203,75 ± 26,68 142,4 ± 21,70 120,81 ± 19,36
Hématocrite	t0 t1 t2	43,8 ± 1,05 43,4 ± 1,11 42,8 ± 1,45	43,1 ± 1,26 42,7 ± 1,34 42,3 ± 1,33
Protéïnémie en g/l	t0 t1 t2	71,7 ± 1,09 68,8 ± 0,98 67,3 ± 1,25	64,4 ± 6,15 68,5 ± 1,28 67,3 ± 1,23

## 4-3-2- Discussion

En rappelant les limites évoquées précédemment sur le trop faible échantillon, nous allons résumer les données des variations du FNA sur un graphique.



L'évolution du facteur natriurétique auriculaire durant l'expérimentation en bain de ville, même si elle est marquée par un léger pic après le bain, reste stable. Ceci se traduit au niveau de l'organisme par une baisse plus sensible de l'aldostérone et de la rénine.

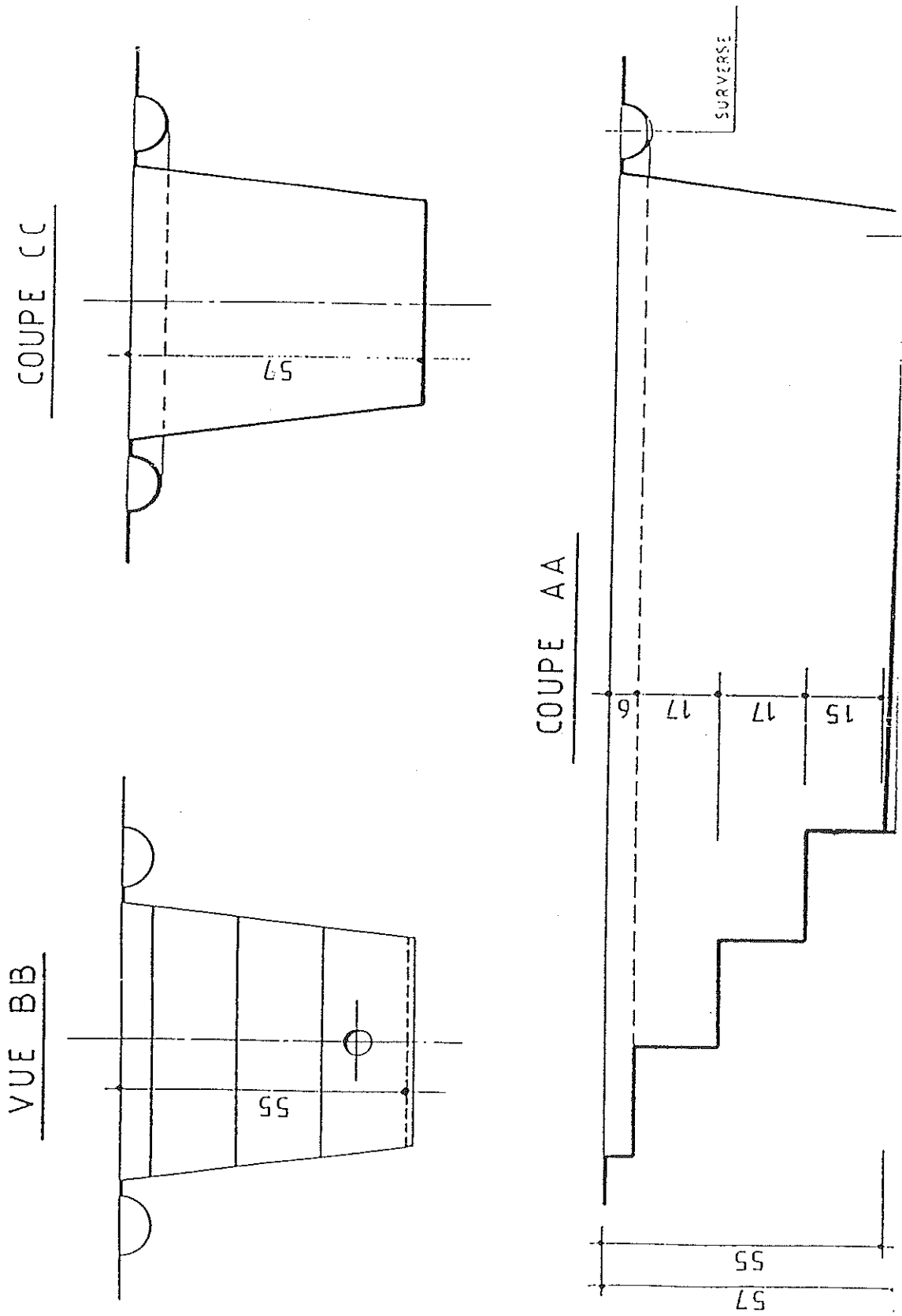
En revanche, il n'existe pas de différence notable entre les deux types de bain en ce qui concerne la diurèse et la natriurèse.

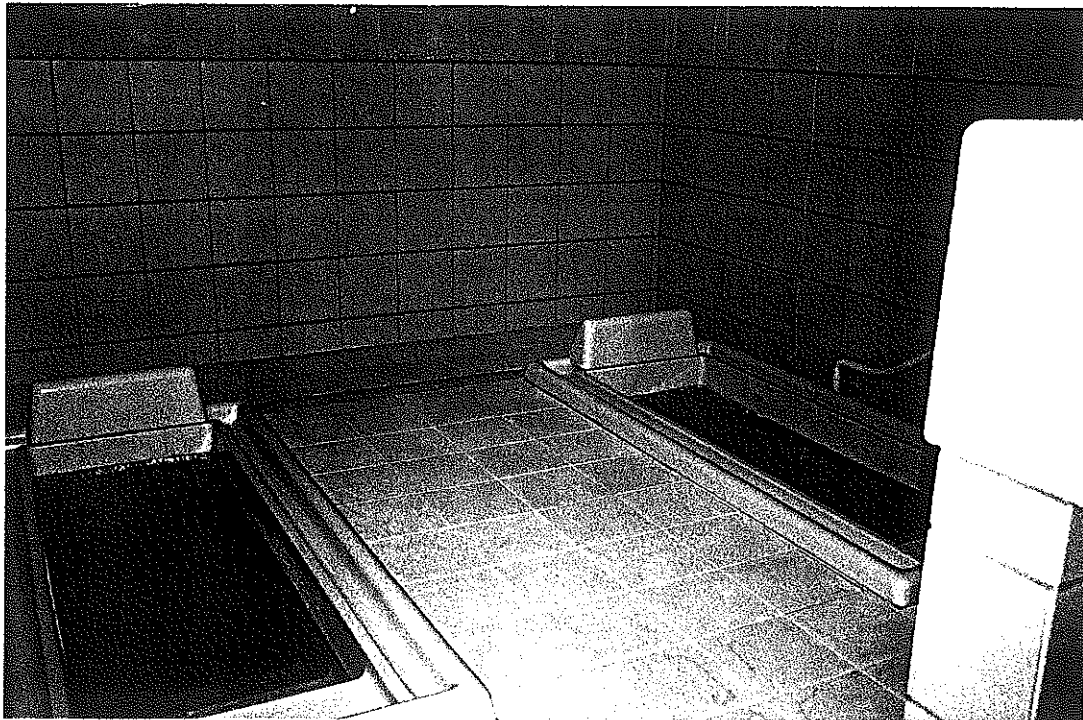
Le bain thermal semble donc être un facteur de libération du FNA plus puissant que le bain de ville.

En dehors du fait que la composition de l'eau n'est pas la même, il ne faut pas oublier que la hauteur de la baignoire (voir annexe) est différente : 55 cm pour la baignoire thermal, 36 cm pour celle de ville.

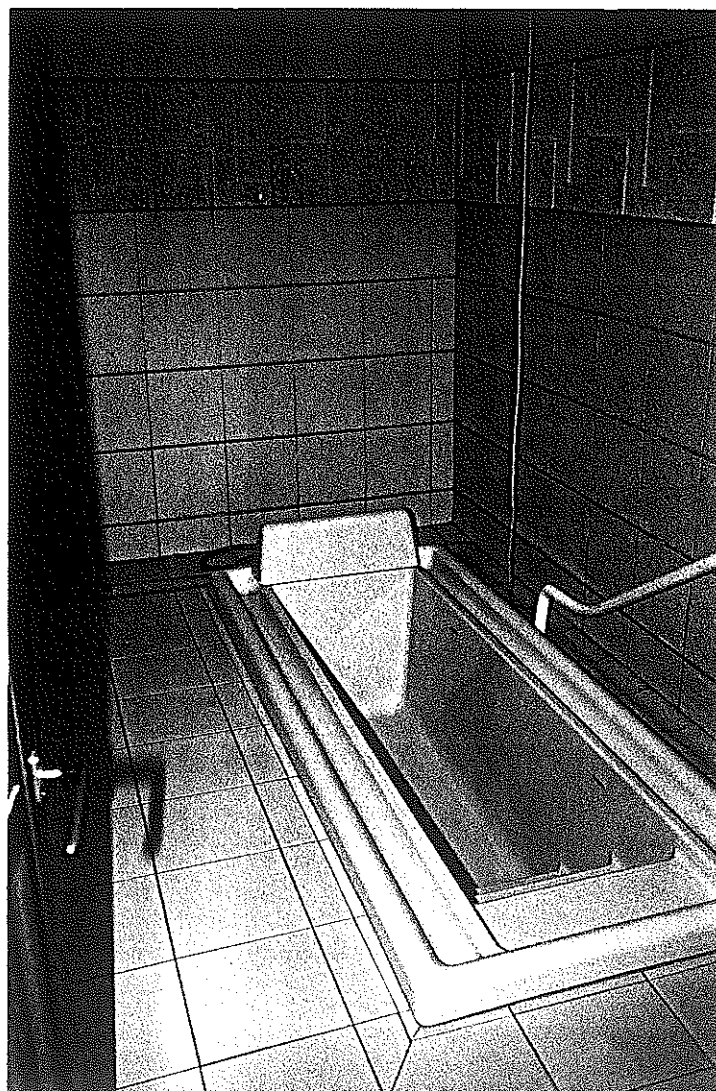
Il est probable que cette différence notable de profondeur d'immersion explique les meilleurs résultats observés au cours du grand bain thermal.

Baignoire - bords (Echelle 1/10ème)





Baignoire pleine



Baignoire vide

## 4-4- EFFET DE LA DUREE DU BAIN

## 4-4-1- Résultats

		Séquence n°1	Séquence n°4
FNA pg./ml	t0 t1 t2	21,62 ± 5,03 73,75 ± 9,70 66,03 ± 19,66	45,36 ± 18,22 94,26 ± 25,36 61,6 ± 13,52
Aldostérone ng./ml	t0 t1 t2	105,41 ± 9,63 91,84 ± 10,86 82,21 ± 9	87,95 ± 9,09 82,91 ± 12,32 74,18 ± 7,45
Rénine mg/ml/mn d'Angiotensine I	t0 t1 t2	1,42 ± 0,34 0,93 ± 0,20 0,78 ± 0,20	1,19 ± 0,17 0,85 ± 0,14 0,67 ± 0,10
Natriurèse meq/mn	t0 t1 t2	0,16 ± 0,05 0,14 ± 0,05 0,20 ± 0,03	0,21 ± 0,07 0,26 ± 0,04 0,26 ± 0,02
Diurèse ml/mn	t0 t1 t2	2,18 ± 0,75 2,5 ± 0,8 6,61 ± 0,5	4,19 ± 1,1 7,81 ± 1,5 6,16 ± 0,3
Clearance de la créatinine ml/mn	t0 t1 t2	137,36 ± 12,08 184,14 ± 31,14 125,02 ± 20,2	136,3 ± 16,5 85,9 ± 8,98 94,78 ± 6,76
Hématocrite en %	t0 t1 t2	39 ± 0,62 38,7 ± 0,53 38 ± 0,56	38,9 ± 0,6 40,5 ± 0,57 39 ± 0,86
Protéïnémie en g/l	t0 t1 t2	73 ± 1,07 72,3 ± 1,03 70,8 ± 1,29	71,4 ± 0,70 70,3 ± 1,4 69,4 ± 0,90

#### 4-4-2- Discussion

La moyenne du taux de FNA après le bain est plus élevée dans la séquence 4, mais le taux basal est plus important au début de cette même séquence.

La longueur du bain ne semble pas avoir, dans notre étude, une répercussion notable sur les paramètres analysés.

### CONCLUSION

L'équilibre hydrosodé de l'organisme est soumis à un système de régulation :

- une régulation constituée de facteurs empêchant la fuite en sel (ADH, rénine, aldostérone) ;
- une contre régulation permettant une excrétion en eau et en sel, et intervenant lors de certaines circonstances telles que les surcharges aiguës en eau et en sel, ou l'immersion.

Cette contre régulation met en jeu une hormone cardiaque de sécrétion endocrine, le FNA.

Le protocole que nous avons étudié met en évidence cet effet antagoniste du FNA sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, soit une augmentation de la sécrétion du FNA, et une diminution de la concentration de l'aldostérone sanguine et de l'ARP.

En revanche, la variation du taux de FNA durant l'expérimentation, si elle est concomitante d'une augmentation de la diurèse, n'est cependant pas suivie d'une réponse de la natriurèse et de la kaliurèse. Le mécanisme responsable de la diurèse ne serait donc pas le FNA, mais plutôt l'action de la

pression du bain d'immersion sur le liquide extracellulaire qui se traduit par une élimination accrue d'eau sans élimination de sodium. Le FNA semble alors n'être qu'un marqueur de cet évènement.

D'autre part, on peut dire :

- un second bain dans la même journée produit le même effet sur la sécrétion du FNA et sur ses effecteurs que le premier ;
- la profondeur de la baignoire induit une stimulation significative de la sécrétion de FNA, c'est ce qui fait la différence entre le bain thermal en baignoire profonde, et le bain en baignoire banale ;
- le bain de 40 mn n'est pas un facteur de libération du FNA plus puissant en intensité que celui de 20 mn, dans notre étude ;
- il faut noter que le repos déclive entretient la hausse du FNA et de la diurèse.



**ANNEXE : Tableaux des valeurs individuelles**

FNA pg/l	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	54,2	60,6	30,3	49,8	78	281,6	P R O T O C O L E n°1
8	60,7	-	164,6	69,3	282,6	-	
9	3,5	70	78	47,6	90,9	40,1	
10	51	108,3	42,2	18,2	23,8	13,4	
1	78	-	56,3	8,2	110,5	112,6	
2	20,8	28	52	10,8	52	-	
3	54,2	62,8	21,6	46,6	88,8	23,8	
7	-	7,8	41,2	47,7	303,3	117	
19	4,5	49,8	78	15,6	26	31,4	
21	52	108,3	186,3	78	112,6	75,8	
5	18,6	23,8	13,4	61,8	64,9	46,6	P R O T O C O L E n°2
6	26	65	38,9	30,3	23,8	-	
15	17,1	26	41,2	27,1	39	43,3	
16	14,7	26	18,6	10,8	3,5	9,2	
17	34,5	58,5	34,6	16,9	41,2	18,6	
18	37,9	13	27,1	23,8	8,7	49,8	
20	34,7	34,6	58,5	85,8	16,0	32,5	
22	14,7	281,6	14,3	45,5	43,3	30,3	
23	19,5	20,2	24,9	12,1	20,2	18,6	
28	9,1	75,8	29,3	6,5	132,2	24,9	
(11)*	32,5	143	195	117	164,5	283,4	P R O T O C O L E n°3
12	32,5	138,6	-	44,4	84,1	156	
13	52	45,5	112,6	11,3	45,5	47,6	
14	30,3	43	23,8	31,4	164,6	34,7	
24	5,8	85,9	104	11,7	36,8	27,1	
25	5,2	84,2	203,6	38,5	45,5	52	
27	21,3	93,2	43,7	36,8	86,6	31,4	
29	30,3	88,8	22,7	-	58,5	108,3	
30	10,2	56,2	32,5	2,5	73,6	36,8	
26	7	58,5	36,8	195	283,3	60,7	

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation

Rénine ng d'Al/ml/h	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4-)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	2,88	1,34	1,2	4,1	1,6	1,2	P R O T O C O L E E n°1
8	2,92	3,08	2,2	3,1	1,7	1,4	
9	3,85	1,46	3,8	4,2	2,8	2,3	
10	2,35	2,16	1,4	2,5	3,1	2,9	
1	2,35	1,4	1,3	4,3	2,1	1,6	
2	0,68	0,5	0,5	4	1,8	0,6	
3	0,36	0,3	0,2	0,6	0,3	0,2	
7	2,47	2,2	2,4	2,9	1,8	1,7	
19	1,74	1,2	0,7	0,8	0,7	0,7	
21	2,1	2,6	1,3	2,4	1,8	2,1	
5	3,5	1,6	3,1	6	3,2	4	P R O T O C O L E E n°2
6	1,2	1,0	1	2,2	1,9	0,9	
15	2	1,6	1,1	3,8	0,5	2,1	
16	3,1	2	0,6	1	0,9	1,0	
17	0,35	0,27	0,34	0,3	0,2	0,34	
18	4,6	2,7	1,1	2,5	2,4	1,4	
20	2,5	1,9	1	0,9	3,1	3,2	
22	1,1	0,4	0,6	0,8	2,2	1,0	
23	1,1	1,4	0,9	2,2	1,5	1,6	
28	2,1	1,4	0,8	1,7	1,5	0,6	
(11)*	0,6	0,5	0,4	1,2	0,6	0,5	P R O T O C O L E E n°3
12	0,8	0,6	0,6	0,97	0,95	0,5	
13	0,44	0,5	0,31	0,86	0,32	0,33	
14	2,7	0,9	0,7	1,2	1,68	0,5	
24	0,2	0,5	0,4	0,9	0,4	0,5	
25	1,7	1,3	1,1	1,5	0,9	0,7	
27	1,7	0,6	1,0	1,8	1,0	0,9	
29	3,4	2,4	2,3	1,6	0,8	0,7	
30	0,36	0,42	0,36	0,6	0,3	0,5	
26	1,5	1,3	0,3	1,9	1,38	1,42	

\* n°intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Aldostérone ng/ml	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4-)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	109,7	75,6	64	204,9	156,1	44,8	P R O T O C O L E n°1
8	114,6	97,5	65,8	80,5	75,6	70,7	
9	214,6	117,1	82,9	161	134,1	58,5	
10	226,3	170,7	82,9	134,1	97,5	82,9	
1	82,9	58,5	185,4	102,4	102,4	75,6	
2	107,3	82,9	68,3	97,5	107,3	70,7	
3	45,8	58,5	85,4	70,7	61	51,2	
7	117,1	79,2	78	161	102,4	95,1	
19	165,8	102,4	70,7	107,3	90,24	56,1	
21	229,3	95,1	56,1	321,9	229,3	95,1	
5	248,8	200	112,2	131,7	236,4	102,4	P R O T O C O L E n°2
6	117,1	165,8	161	126,8	175,6	117,1	
15	90,2	88,3	85,4	121,9	68,3	53,6	
16	351,2	87,8	85,4	156,1	204,9	85,9	
17	117,1	88,9	62,5	85,4	68,3	82,9	
18	282,9	302,4	117,1	321,9	204,9	65,8	
20	97,5	136,6	82,9	161	180,5	161	
22	107,3	82,9	78	102,4	160,9	104,9	
23	112,2	87,8	112,2	131,7	107,3	117,1	
28	200	302,4	68,3	156,1	107,3	68,3	
(11)*	97,5	58,5	65,5	131,7	85,36	95,1	P R O T O C O L E n°3
12	131,7	97,5	44,3	102,4	62,3	73,8	
13	92,7	65,8	58,5	53,6	43,9	48,8	
14	73,2	43,9	58,5	58,5	65,8	53,6	
24	80,5	92,7	85,3	97,6	62,3	107,3	
25	136,6	165,8	73,2	109,9	160,9	70,7	
27	102,4	90,2	75,6	70,7	53,6	109,7	
29	158,5	117	95,1	141,5	117	82,9	
30	70,7	75,6	131,7	95,1	63,4	42,9	
26	102,4	78	117,7	62,3	117	78	

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Hématocrite en %	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4-)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	44	44	42	42	44	43	P R O T O C O L E n°1
8	36	39	37	36	35	36	
9	40	38	39	40	38	40	
10	39	40	37	37	39	37	
1	50	49	-	48	47	47	
2	41	-	39	39	39	39	
3	43	43	42	42	42	41	
7	48	48	48	47	45	45	
19	48	48	46	46	46	46	
21	41	40	40	38	40	38	
5	48	48	51	44	44	45	P R O T O C O L E n°2
6	41	41	40	41	41	40	
15	40	41	40	40	38	38	
16	47	-	-	47	44	47	
17	40	40	39	39	38	38	
18	49	49	47	52	52	50	
20	43	45	44	41	45	44	
22	40	39	37	38	37	36	
23	45	45	47	44	43	41	
28	45	43	41	45	45	44	
(11)*	35	36	34	35	37	35	P R O T O C O L E n°3
12	39	38	38	38	39	35	
13	40	41	38	39	40	38	
14	38	38	37	39	41	42	
24	36	36	35	37	42	37	
25	39	39	39	42	41	39	
27	39	40	39	38	40	38	
29	40	39	39	-	43	42	
30	43	41	41	41	42	43	
26	37	37	36	37	37	37	

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Protéinémie g/l	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4-)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	69	69	68	71	69	68	P R O T O C O L E n°1
8	71	70	69	69	69	69	
9	73	71	68	74	69	71	
10	69	71	66	70	72	68	
1	67	69	65	68	67	65	
2	69	65	65	69	67	67	
3	66	64	64	65	64	63	
7	77	77	76	76	75	73	
19	74	73	71	70	69	70	
21	72	67	69	66	68	63	
5	76	71	73	70	70	71	P R O T O C O L E n°2
6	75	74	71	76	75	71	
15	70	69	68	75	65	65	
16	70	67	64	70	68	71	
17	64	62	59	63	61	59	
18	72	69	69	74	71	70	
20	75	72	68	70	73	70	
22	74	68	66	69	65	64	
23	69	69	71	67	71	68	
28	72	67	64	70	66	64	
(11)*	72	72	68	67	64	64	P R O T O C O L E n°3
12	77	76	75	73	73	72	
13	68	72	67	68	67	65	
14	69	68	65	70	64	67	
24	76	78	77	74	80	75	
25	75	71	70	73	70	68	
27	75	74	73	72	72	70	
29	73	69	70	-	68	69	
30	75	73	74	69	71	70	
26	69	70	67	72	68	69	

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Clearance de la créatinine ml/mn	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	-	383,65	81,7	533,35	163,8	153,8	P R O T O C O L E n°1
8	172,16	175,81	98,7	144,5	261,5	42,9	
9	438,62	157,20	174,1	164,5	150	132,9	
10	-	504,25	128,1	-	670,3	108,4	
1	295,00	144,30	158,8	249,7	174,2	125,7	
2	24,93	216,30	127,7	101,1	118,4	75	
3	150,51	149,80	166,4	172,3	152	147,5	
7	132,7	120,40	136,2	151,3	158,9	131,6	
19	203,2	189,50	162,1	138,3	183,1	136	
21	119,0	104	73,1	122,6	171,9	100,5	
5	153,1	142,7	211,9	129,4	227,8	93,3	P R O T O C O L E n°2
6	79,1	158	85	144,2	142,2	99,1	
15	105	115,6	76	185,3	50,8	277,9	
16	94,3	107,1	85,3	134,9	108,2	92,3	
17	120,4	98,9	91,9	155,7	113,1	180,7	
18	190,9	150	130,8	183,8	216	121,1	
20	183,9	193	159,4	262,9	252,1	46,1	
22	225,3	116,1	85,5	133,5	131,9	100,3	
23	98	96	-	373,3	147,8	101	
28	149,5	58,7	9,2	334,5	34	93,6	
(11)*	ND	ND	ND	ND	ND	ND	P R O T O C O L E n°3
12	80	389,3	277,6	118,1	44,5	82,05	
13	106,3	157,1	84	172,7	85,2	76,5	
14	170,6	151,7	91,23	73,2	113,5	137,7	
24	155	115,5	123,5	110,3	81,7	71,05	
25	161,1	20,4	69,1	102,9	41,2	83,4	
27	118,7	108,4	103,7	235,2	101,4	97,8	
29	-	180,72	78,5	-	79,1	82,7	
30	120,5	140	152,4	132,7	124,8	112	
26	186,7	124,2	145,2	145,6	101,8	109,8	

\* n°intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Na sanguin mmole/l	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	141	138	134	137	137	138	P R O T O C O L E n°1
8	142	142	140	140	139	140	
9	137	138	138	139	138	139	
10	139	140	140	142	124	141	
1	143	142	141	143	142	141	
2	142	140	138	144	143	140	
3	142	141	141	142	143	141	
7	143	143	141	143	142	141	
19	139	138	139	140	139	138	
21	142	140	141	141	139	140	
5	143	137	139	139	135	136	P R O T O C O L E n°2
6	142	140	140	140	140	139	
15	138	137	136	140	138	137	
16	143	140	141	139	137	139	
17	146	143	144	143	141	140	
18	142	141	142	138	140	140	
20	144	143	141	140	141	140	
22	140	141	141	141	140	139	
23	144	144	144	141	141	141	
28	143	142	143	142	140	142	
(11)*	142	142	141	143	141	141	P R O T O C O L E n°3
12	142	142	143	141	142	143	
13	143	142	140	146	142	141	
14	139	139	139	142	143	140	
24	140	142	143	142	143	143	
25	140	139	141	138	140	139	
27	140	139	139	144	141	141	
29	142	140	141	-	140	141	
30	146	146	141	149	141	142	
26	142	140	141	144	138	141	

\* n°1 n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.



K sanguin mmole/l	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4-)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	6	6	5,9	5,6	5,7	5,7	P R O T O C O L E n°1
8	5,4	5,8	5,7	5,5	5,3	5,0	
9	6,1	6	5,7	6,1	5,6	5,8	
10	5,4	5,7	5,2	4,9	4,7	5,1	
1	4,3	4,8	5,4	4,1	4,4	4,1	
2	4,7	5,5	5,4	4,3	4,1	4,9	
3	4,1	4,2	5,6	4	3,9	4,1	
7	4,2	5,2	4,7	5	4,6	4,5	
19	5,1	5,4	5,3	5	4,9	5,5	
21	4,5	4,7	4,4	4,5	4,4	4,2	
5	3,9	5,3	4,2	6,3	6,6	7,3	P R O T O C O L E n°2
6	3,8	3,7	3,8	5,4	5,4	4,6	
15	3,8	3,4	3,5	5,7	5,6	6	
16	4,3	5,4	4,9	7,5	8	7,5	
17	4,2	4,6	4,3	6,3	7,2	6,9	
18	3,7	4,3	4,2	6,2	6,5	6,4	
20	3,6	3,9	3,8	5,7	5,8	5,9	
22	3,9	4,0	3,9	5,3	5,4	5,5	
23	4,2	4,7	4,8	7,6	6,7	7,8	
28	3,9	3,9	4,0	5,6	5,3	6	
(11)*	4,0	4,3	3,9	4,2	4,2	3,9	P R O T O C O L E n°3
12	4,0	3,6	3,9	4,1	4,0	4,2	
13	3,8	3,8	3,9	4,9	4,2	4,2	
14	3,8	3,8	3,7	4,4	4,8	4,0	
24	4,0	4,2	4,1	4,5	4,5	4,4	
25	5,9	3,9	3,9	4,2	4,4	4,0	
27	4,0	3,7	3,8	4,3	4,8	4,1	
29	4,2	4,4	5,2	-	5,5	4,9	
30	3,3	3,7	3,7	4,2	4,6	4,3	
26	4,4	4,1	4,5	4,4	4,1	4,1	

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Cl sanguin mmole/l	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	104	104	102	103	101	103	P R O T O C O L E n°1
8	105	106	105	103	102	103	
9	100	100	101	101	101	101	
10	103	104	105	106	105	106	
1	104	103	104	103	103	103	
2	103	103	101	106	105	105	
3	105	103	104	104	105	105	
7	103	104	104	104	103	104	
19	98	99	100	99	99	99	
21	104	104	105	106	103	106	
5	102	100	98	103	99	102	P R O T O C O L E n°2
6	105	102	105	105	104	103	
15	100	99	100	103	103	103	
16	104	103	104	105	103	105	
17	106	105	107	109	107	108	
18	102	102	104	102	103	104	
20	104	103	103	103	104	105	
22	104	105	107	107	106	107	
23	104	103	105	105	104	106	
28	103	103	104	105	103	106	
(11)*	105	105	106	106	104	105	P R O T O C O L E n°3
12	102	102	103	104	104	106	
13	102	99	101	106	103	103	
14	103	104	105	104	105	105	
24	101	103	105	103	103	106	
25	100	100	102	99	101	100	
27	101	99	102	104	103	103	
29	103	103	105	-	104	104	
30	107	107	107	111	105	106	
26	104	103	106	105	99	104	

\* n°intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Créatininémie mg/l	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	9,8	9,8	9,2	10,8	11	10,8	P R O T O C O L E n°1
8	6,7	6,5	6,4	9,1	8,6	9,1	
9	7,9	8	7,9	10,7	10,8	10,7	
10	8,3	8,5	8,1	9	9,4	9	
1	9,7	9,7	9,3	9,8	9,7	9,8	
2	8	7,8	8	8,3	8,9	8,3	
3	10,2	10,3	9,7	9,8	10	9,8	
7	11,2	11,3	10,9	11,9	12,1	11,9	
19	10	9,9	9,9	9,9	10	9,9	
21	8,4	8,4	7,8	8,4	8,2	8,4	
5	11,5	11,1	10,4	11	10,5	10,2	P R O T O C O L E n°2
6	7,6	7,9	7,5	8,6	9	8,6	
15	8	7,8	7,6	11,4	7,8	7,6	
16	11,3	11,2	10,3	10	9,7	9,7	
17	7,6	8,9	7,4	7,4	7,5	6,8	
18	9,3	9,2	8,8	9,2	9	9,1	
20	12,4	12,9	12,2	8,1	11,6	11,2	
22	8,3	8,2	7,6	8,6	8,5	8,1	
23	8,4	8,6	8,2	8,4	8,1	8	
28	9,3	9,3	8,7	8,8	8,8	8,4	
(11)*	10	9	8	11,5	11,4	10,8	P R O T O C O L E n°3
12	7	7	6	7,4	7,4	7,3	
13	9	10,6	10	8	7,8	7,2	
14	9,3	8,7	8,9	7,1	8,3	7,9	
24	8,8	8,6	8,3	8,8	8,7	8,2	
25	8,1	7,9	7,6	8	8	8	
27	7,3	6,9	7	7	7	7	
29	8,5	8,3	8,5	-	8,5	8,4	
30	8,3	8	7	8,2	7,6	7,5	
26	8,5	8,4	7,7	8,9	8,5	8,7	

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Hypertension artérielle	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	12,5/7	15/8	13/7	12/7	15/8	14,5/9,5	P
8	11/7	13/8	12/8	11/7	12/7	12,5/7	R
9	11/7	11/6	10/6	14/7	11,5/7	13/7	O
10	13/8	14/8	14/8	15/8	15/8	11/7	T
1	14/9	15/8	16/7	17/8	14/7,5	12/6	O
2	14/5	17/9	16/8	12/7	12/6	13/7,5	C
3	12/6	14/8	15,5/9	14,5/9	13,5/7	13/8	O
7	12,5/6	12/6	13/8	11/6	12/7	12/6	L
19	17/8	17/10	16/8	14/8	14/8	14/8	E
21	10,5/6	10/6	9/5	9/5	10/6	14/8	n°1
5	12/6	13/8	10,5/7	11,5/6	12/6	12/7	P
6	13/7	12/7	12/6	12/6	10,5/5	12/6	R
15	13/8	13/8	11/6	10/6	9,5/6	11/6	O
16	11/7	13/8	11,5/7	10,5/6	11/7,5	10,5/6	T
17	12/7	14/9	14/9	12/7	14,5/9,5	14/8	O
18	13/8	12/8	11/7	13/7	13/8	12/8	C
20	12/7	11,5/7	12/7	12,5/8	14/8	12/7	O
22	14/9	13/8	12/7	15/9	13,5/9	11/7	L
23	15/9	14/8	15/9	14/5	14/9	15,5/9	E
28	11/6	13/7	12/8	12/8	15/9	12,5/8	n°2
(11)*	12,5/7	13/7	14/8	13/8	14/8	14/8	P
12	13/7	12/8	11,5/8	13/7	14/7	14/8	R
13	12,5/7	13/7	13/7	14/8	17/9	16/8	O
14	12/7	11/7	10,5/6	11/7	10,5/6	12/6	T
24	12,5/7	12,5/8	10/6	12/8	13/7	13/6	O
25	11/7	11/7	12/7	13/5	10/6	12/7	C
27	10/6	9/4	9,5/6	10/7	10/7	9/6	O
29	10,5/7	11,5/7	10,5/6	12/7	14/8	12/7	L
30	13/8	15/9	13/8	14/8	17/9	-	E
26	12,5/7	12/7	11/6	11/6	12/6	14/7	n°3

\* n°intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Diurèse ml/mn	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	2,66	1,5	2,9	0	2	2,6	P R O T O C O L E E n°1
8	4,4	8,5	2,5	1,2	6,4	4,3	
9	3,3	7,5	7	2,7	1,7	5,3	
10	0	13,2	5,2	0	3	2,9	
1	8,3	13	6,5	1,3	0,8	2,2	
2	5,5	3,8	5,5	0,27	1,7	3,33	
3	3,3	2,7	8,2	1,5	2,4	6,1	
7	8,6	9,6	6,4	0,8	0,9	3,6	
19	3,1	8,2	8,1	2,5	2,7	2,6	
21	1,6	9,2	7,7	1	1,2	2,7	
5	0,7	0,6	7,6	0,5	4,6	6,8	P R O T O C O L E E n°2
6	2,7	3,8	9,1	2,1	8	6,5	
15	1,4	4,1	5,7	1,2	0,6	0,8	
16	0,9	6	6,3	3,1	8,7	6,9	
17	8,1	8	7,5	9,6	5,3	6,5	
18	1,6	6,9	8,2	2,9	16,2	5,8	
20	1	1,5	1,9	1	6,8	1,7	
22	3,4	3,4	7,2	1,4	1,9	4,8	
23	11,7	11,8	8,8	3,8	6,3	6,8	
28	0,9	1,4	0,7	4,3	3,6	6,6	
(11)*	0	4,7	7,1	0,5	1	5	P R O T O C O L E E n°3
12	0,7	1,2	7,9	3,8	3,8	5,4	
13	0,5	0,4	4,6	2,5	6,6	6,4	
14	4,5	6	7,7	4,4	7,2	4,5	
24	2,2	4,6	7,9	1,9	19	5,4	
25	1,3	0,9	4,8	1,3	8,2	7,2	
27	6,7	6,4	6,6	12,6	7,5	4,9	
29	0	0,7	8,7	3,7	8,1	7,7	
30	0,3	0,2	4,4	0,6	1,3	7	
26	4,2	1,8	6,8	7,2	8,4	6,8	

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Na meq excrétés pendant la période	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)			
	t0 30 mn	t1 20 mn	t2 90 mn	t0	t1	t2	
4	15,12	5,67	28,34	-	7,2	10,1	P R O T O C O L E E n°1
8	5,41	8,5	14,3	10,3	6,2	23	
9	8,8	6,45	30,9	11,28	4,4	22,5	
10	-	12,72	17,7	-	5,5	14,3	
1	11,7	4,7	32,3	6,37	2,1	16,8	
2	6,43	21,6	17,5	0,56	3,5	17,7	
3	8,72	7,5	44,2	9,06	5,5	35,4	
7	7,02	5,6	31	3,5	2,8	16,2	
19	6,16	7,05	26,3	9,1	5,7	22,3	
21	1,34	3,5	18	2,9	2,1	7,1	
5	1,5	0,9	18,5	0,83	2,2	-	P R O T O C O L E E n°2
6	4	3,7	23,8	11,9	11,2	30,7	
15	7,6	4,7	7,3	3,9	10,1	8,7	
16	1,7	1,5	7,9	4,1	2,1	10,5	
17	9	6,4	25,2	10,1	6,5	52,4	
18	2	-	-	1,9	-	7,8	
20	6,7	4,6	32,4	7	7,9	10,5	
22	16,9	6,7	18,2	5	5,6	24,1	
23	-	-	-	7,5	2,1	9,1	
28	1,2	1,5	1,7	5,8	0,9	15,9	
(11)*	-	16,35	7,7	2,7	7,5	23,5	P R O T O C O L E E n°3
12	3,04	0,85	10,71	2,8	3,5	18,1	
13	0,39	0,65	22,7	6,9	13,8	31,2	
14	7,2	5,04	12,5	12,6	9,3	23,2	
24	12,15	7	42,6	6,8	20,5	18,1	
25	3,87	0,57	6,4	3,3	6,7	12,8	
27	2,4	-	18,4	11,4	12,7	29,5	
29	-	2,88	10,1	9,1	12,9	26,4	
30	0,14	0,58	16,4	2,3	10,8	30,8	
26	9,47	6,36	31,1	5,4	9,1	28,2	

Natriurèse Na meq / mn	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	0,5	0,28	0,3	-	0,36	0,11	P R O T O C O L E n°1
8	0,18	0,4	0,16	0,34	0,31	0,25	
9	0,3	0,3	0,34	0,37	0,21	0,25	
10	-	0,6	0,19	-	0,27	0,26	
1	0,4	0,23	0,36	0,21	0,10	0,18	
2	0,2	1,08	0,19	0,02	0,17	0,19	
3	0,3	0,37	0,19	0,3	0,27	0,39	
7	0,23	0,28	0,34	0,12	0,14	0,18	
19	0,2	0,35	0,29	0,3	0,28	0,24	
21	0,04	0,17	0,2	0,09	0,1	0,08	
5	0,05	0,04	0,20	0,03	0,11	-	P R O T O C O L E n°2
6	0,13	0,18	0,26	0,39	0,56	0,34	
15	0,25	0,23	0,08	0,13	0,5	0,09	
16	0,56	0,07	0,09	0,13	0,105	0,11	
17	0,30	0,32	0,28	0,33	0,32	0,58	
18	0,07	-	-	0,06	-	0,08	
20	0,22	0,23	0,36	0,13	0,39	0,11	
22	0,56	0,33	0,20	0,17	0,28	0,26	
23	-	-	-	0,25	0,10	0,10	
28	0,01	0,07	0,02	0,19	0,05	0,18	
(11)*	-	0,81	0,085	0,09	0,18	0,26	P R O T O C O L E n°3
12	0,1	0,04	0,12	0,09	0,09	0,2	
13	0,013	0,03	0,25	0,23	0,31	0,33	
14	0,24	0,25	0,14	0,4	0,23	0,26	
24	0,40	0,35	0,47	0,2	0,5	0,2	
25	0,13	0,028	0,07	0,1	0,17	0,14	
27	0,08	-	0,2	0,38	0,32	0,32	
29	-	0,14	0,1	0,3	0,3	0,29	
30	0,004	0,03	0,2	0,08	0,27	0,34	
26	0,31	0,32	0,3	0,18	0,2	0,31	

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Na urinaire mmole/l	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	189	189	109	-	181	43	P R O T O C O L E n°1
8	41	50	64	44	37	59	
9	88	43	49	141	125	47	
10	-	48	38	-	91	54	
1	47	36	55	130	129	85	
2	39	89	35	71	101	59	
3	89	140	60	197	115	64	
7	27	30	54	134	158	50	
19	67	43	36	120	107	96	
21	28	19	26	97	89	29	
5	75	75	27	52	24	-	P R O T O C O L E n°2
6	49	49	29	193	70	52	
15	180	87	14	111	84	121	
16	65	12	14	45	12	17	
17	37	10	37	35	61	90	
18	43	-	-	22	-	15	
20	224	231	185	234	58	70	
22	166	99	28	120	147	56	
23	-	-	-	67	17	15	
28	43	53	29	45	13	27	
(11)*	-	174	12	194	187	53	P R O T O C O L E n°3
12	145	17	15	25	23	37	
13	28	36	84	93	52	53	
14	53	21	18	97	32	57	
24	184	38	60	121	27	37	
25	102	15	15	88	21	19	
27	12	-	31	30	42	67	
29	-	96	13	82	40	38	
30	14	58	41	138	209	49	
26	74	86	51	25	27	46	

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.



K urinaire mmole/l	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)			
	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
4	108	125	68	-	83	15	P R O T O C O L E n°1
8	11	11	17	44	18	15	
9	35	16	11	141	37	16	
10	-	27	11	-	68	15	
1	24	15	26	130	51	34	
2	20	49	19	71	38	23	
3	29	33	15	197	15	8	
7	9	8	18	134	48	16	
19	15	9	8	120	62	37	
21	48	17	19	97	125	30	
5	52	52	23	65	11	11	P R O T O C O L E n°2
6	20	20	6	66	18	9	
15	93	42	10	117	66	59	
16	95	15	11	41	14	17	
17	15	14	11	7	11	16	
18	48	9	17	27	6	17	
20	153	109	66	120	18	27	
22	74	35	9	64	59	20	
23	4	3	-	56	20	12	
28	65	23	13	36	4	11	
(11)*	-	58	7	115	95	26	P R O T O C O L E n°3
12	145	42	9	15	8	11	
13	28	72	17	52	14	12	
14	53	6	4	32	13	11	
24	184	13	15	36	11	14	
25	102	7	9	30	5	3	
27	12	5	17	8	14	17	
29	-	75	11	24	12	12	
30	14	32	5	50	39	9	
26	24	40	19	12	11	15	

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Volume urinaire pendant la période en ml	t0	t1	t2	t0	t1	t2	
	30 mn	20 mn	90 mn				
4	80	30	260	0	40	234	P R O T O C O L E n°1
8	132	170	225	235	168	390	
9	100	150	630	80	35	480	
10	0	265	465	0	60	265	
1	248	260	588	49	16	198	
2	165	76	500	8	35	300	
3	98	54	736	46	48	554	
7	260	192	574	26	18	325	
19	92	164	730	76	54	232	
21	48	184	692	30	24	246	
5	20	12	684	16	92	612	P R O T O C O L E n°2
6	82	76	820	62	160	590	
15	42	82	520	36	12	72	
16	26	120	565	92	175	620	
17	244	160	680	288	106	582	
18	48	138	740	86	324	522	
20	30	30	175	30	136	150	
22	102	68	650	42	38	430	
23	350	236	800	112	126	606	
28	28	28	60	128	79	590	
(11)*	0	94	640	14	40	40	P R O T O C O L E n°3
12	21	50	714	114	155	155	
13	14	18	420	74	266	266	
14	136	240	696	130	290	290	
24	66	184	710	56	760	760	
25	38	38	430	38	330	330	
27	200	258	594	380	302	302	
29	0	30	180	110	324	324	
30	10	10	400	17	52	52	
26	128	71	610	216	336	336	

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

Créatininurie en mg/l	Séquence n°1			Autres séquences (2-3-4)				
	t0	t1	t2	t0	t1	t2		
4	1960	1070	490	-	2110	330	P R O T O C O L E E n°1	
8	220	200	110	200	180	180		
9	390	160	150	1760	970	320		
10	-	430	170	-	1580	370		
1	293	130	179	1770	1750	686		
2	147	243	108	776	1100	318		
3	538	580	175	962	624	273		
7	206	187	225	1823	1619	415		
19	451	221	166	794	702	591		
21	644	157	102	1000	711	214		
5	2640	2640	290	2670	520	140		P R O T O C O L E E n°2
6	220	20	70	600	160	130		
15	600	220	100	1760	990	880		
16	1230	200	140	440	120	130		
17	150	110	90	120	160	190		
18	1110	200	140	590	120	190		
20	2280	1660	1000	2130	430	310		
22	550	280	90	820	590	170		
23	110	70	-	840	190	120		
28	1490	390	120	690	83	120		
(11)*	-	790	200	1310	1050	290		P R O T O C O L E E n°3
12	800	1090	210	230	85	110		
13	2050	1850	180	560	100	87		
14	350	110	105	360	130	240		
24	620	108	130	520	79	107		
25	1030	85	110	650	90	89		
27	130	58	110	130	91	140		
29	-	1000	77	260	83	90		
30	3000	2240	240	1920	730	120		
26	372	282	165	180	103	140		

\* n'intervient pas dans les calculs car ne rentre pas dans les critères de l'expérimentation.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- Yoahihide ASANUMA, Shuichi FUDIYA, Hayine IDE, Yuko AGISHI  
Augmentation of plasma atrial natriuretic peptide by hot water immersion in normal man  
Department of Internal Medecine, Noboribetsu branch, hospital  
Hokkaido, University School of Medecine
- 2- CANTIN M., GENEST J.  
The heart and the atrial natriurétic factor  
Endocrine Rev., 1985 b, 107-127
- 3- C. CHARIB, G. GAUQUELIN, A. GUELL  
Rôle des hormones réglant la volémie (système rénine-angiotensine-aldostérone, ADH et ANF) dans l'immersion  
XXXème congrés international d'hydrologie et de climatologie médical, 1986
- 4- P. CORVOL et F.X. GALEN  
L'irrésistible montée du FNA ?  
Le quotidien du médecin
- 5- V. DIGIESI, S. FORNI, F. MASI, G. CERCHIAI, L. MANNINI, E. BALDI, B. DORIGO, P. GIANOTTI  
Hemorhéological, métabolic and hormonal changes in man undergöing thérapeutic water immersion  
XXXème congrés international d'hydrologie et de climatologie médical, 1986
- 6- EPSTEIN M.  
Renal effects of head out water immersion in man : implications of an understandig of volume homestasis  
Physiol. Rev., 1987 (56) 529-581
- 7- M. EPSTEIN, R.D. LOUTZENHISER, E. FRIEDLAND, R.M. ACETO, M.J.F. CARMAGO and S.A. ATLAS  
Increase in circulating Atrial Natriuretic Factor during immeersion-induced central hypervolaemia in normal humans  
Journal of hypertension, 1980, vol. 4 (suppl. 2)
- 8- Abbé J. ESCONNOT  
BARBOTAN-Les thermes-CAZANBON  
Histoire locale et régionale

- 9- F.X. GALLEN, F. LOUISY, G. HABRIOUX, M. LARTIGUE, C.Y. GUEZENNEC  
Influence de la redistribution des volumes liquidiens sur le facteur natriurétique auriculaire
- 10- F. KOKOT, M.D.  
The effect of immersion in water on the levels of plasma renin activity and aldosterone, vasopressin, ACTH, cortisol, adrenaline and noradrenaline in serum of persons with simple obesity  
Department of nephrology, silésian medical Academy, KATOWICE, POLAND, *Materia Medica Polona*
- 11- F. KOTOT, W. GRZESZECZAT, A. WIECEK, E. ZUKOWSKA-SZCZECHOWSKA, S. KISMIERSKI and A. SZKODNY  
Water immersion-induced alterations of plasma atrial natriuretic peptide, plasma renin activity, plasma aldosterone, and vasopressin in kidney transplant recipients  
*Transplantation proceedings* vol. 21n n°1 February 1989, p.p. 2052-2055
- 12- R. LAFFARGUE, M. BORDES, A. CASTEX, P. BONNEFOI  
CAZANBON-BARBOTAN les thermes
- 13- LARAGH J.H.  
Atrial natriuretic hormone-the renin-aldosterone axis and blood pressure electrolyte homeostasis  
*The new England J. Med.*, 1985, nov., 1330-1339
- 14- J. LECOMTE, D. LAGNEAUX  
Effets physiologiques de l'immersion et de la balnéation sur l'élévation de la pression artérielle générale provoquée par l'immersion verticale  
XXXème congrès international d'hydrologie et de climatologie médical, 1986
- 15- MAACK T., CAMARGO M.J., KLEINERT H.D., LARAGH J., ATLAS S.A.  
Atrial natriuretic factor : structure and functional properties  
*Kidney international*, 1985, 27, 607-615
- 16- NAPIER M.S., VANDLEN R.L., ALBERS-SCHONBERG G., MUTT R.F., BRADY S., LYLE T., WINQUIST R., FAISON E.P., HEINEL L.A., BLAINE E.  
Specific receptors of atrial natriuretic factor in renal and vasculars tissues  
*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1984, 81, 5946-5950

- 17- A. PETTERSON, S.E. RICKSTEN, J. HEDNER and T. HEDNER  
Differential haemodynamic effects of atrial natriuretic peptide (ANP) in normotensive and spontaneously hypertensive rats  
Department of pharmacology, physiology and clinical pharmacology, Grothenburg, University and Sahlgrenska hospital, Grothenburg sweden  
*Acta physiol. scand.*, 1988 (134), 247-251
  
- 18- F. TAJIMA, S. SAGAWA, J. IWAMOTO, K. MIKI, J.R. CLAYBAUGH and K. SHIRAKI  
Renal and endocrine responses in the elderly during head-out water immersion  
Department of physiology, health, kitakyushu 807, JAPAN and department of clinical investigation, tripler army medical center, Honolulu, HAWAII 96859
  
- 19- H. THOMAS CAMPBELL, BARBARA O. LIGHTFOOT and ALLAN H. SKEAR  
Four hours atrial natriuretic peptide infusion in conscious rats : effects on urinary volume, sodium, and cyclic GMP (42813)  
Nephrology section, Department of medicine, medical college of Georgia, Augusta, Georgia 30912-3140  
*Proceeding of the society for experimental biology and medicine* 189, 317-324, 1988
  
- 20- A. VITI, C. LUPO, L. LODI, M. BONIFASI and G. MARTELLI  
Hormonal changes after supine posture, immersion and swimming  
Istituto di fisiologia umana, universita di SIENA  
*Int. J. Sport Med.* 10, 1989
  
- 21- WEIDMAN P., HASLER L., GNAEDINGER M.P., LANG R., WEHLINGER D.E., SHAW S., RASHER W., REUBI F.C.  
Blood levels and renal effects of atrial natriuretic factor on vascular smooth muscle  
*Life Sci.*, 1985, 37, 1089-1987

**TABLE DES MATIERES**



<b>PLAN</b> .....	7
<b>Première partie-GENERALITES SUR LE FNA</b> .....	12
<b>1-NATURE ET STRUCTURE DU OU DES FACTEURS NATRIURETIQUES AURICULAIRES</b> .....	13
<b>2-BIOSYNTHESE DU FNA</b> .....	16
<b>3-STOCKAGE DU FNA</b> .....	19
<b>3-1-LOCALISATION DU STOCKAGE</b> .....	19
3-1-1-Au niveau du cœur .....	19
3-1-2-Au niveau du système nerveux central .....	19
<b>3-2-FORME DE STOCKAGE DU FNA</b> .....	20
<b>4-SECRETION DU FNA</b> .....	21
4-1-FORME CIRCULANTE DU FNA .....	21
4-2-TAUX PLASMATIQUE - CLAIRANCE METABOLIQUE.....	21
4-2-1-Taux plasmatique .....	21
4-2-2-Clairance métabolique.....	21
4-3-CONTROLE DE LA SECRETION DU FNA .....	22
4-3-1-Facteurs mécaniques .....	22
4-3-2-Facteurs humoraux .....	22
<b>5-MECANISMES D'ACTION DU FNA</b> .....	23
<b>5-1-LES RECEPTEURS</b> .....	23
5-1-1Localisation.....	23
5-1-2-Affinité du FNA pour ses récepteurs.....	24
5-1-3-Variation du nombre de récepteurs du FNA.....	24

5-2-LES NUCLEOTIDES CYCLIQUES COMME SECOND MESSAGER DU FNA .....	24
5-2-1-Augmentation du taux de GMP cyclique induite par le FNA.....	24
5-2-2-L'AMP cyclique .....	25
<b>6-EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU FNA.....</b>	<b>26</b>
6-1-EFFETS DU FNA SUR LES MUSCLES LISSES .....	26
6-2-EFFETS DU FNA SUR L'HEMODYNAMIQUE RENALE .....	26
6-2-1-Augmentation du taux de filtration glomérulaire .....	26
6-2-2-Modification de la résistance vasculaire rénale .....	27
6-3- EFFETS DU FNA SUR LA NATRIURESE.....	27
6-4- INTERACTION DU FNA AVEC LE SYSTEME RENINE- ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE .....	28
6-5- EFFETS DU FNA AU NIVEAU DU CERVEAU .....	30
6-6- EFFETS DU FNA AU NIVEAU DU MYOCARDE .....	30
<b>7- LE FNA ET L'IMMERSION .....</b>	<b>31</b>
7-1- LES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'IMMERSION .....	31
7-2- L'EVOLUTION DU FNA DURANT L'IMMERSION .....	34
<b>8- L'EVOLUTION DES AUTRES PARAMETRES .....</b>	<b>36</b>
<b>2ème partie - BARBOTAN, STATION THERMALE .....</b>	<b>37</b>
1- UN PEU D'HISTOIRE.....	38
2-BARBOTAN : STATION THERMALE .....	41
2-1-LES EAUX.....	41
2-1-1-Analyse .....	41

2-1-2-Caractère radioactif de l'eau .....	42
2-2-INDICATIONS THERAPEUTIQUES.....	43
2-3-TECHNIQUES DE SOINS UTILISEES .....	43
<b>3ème partie : PARTIE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>44</b>
<b>1-INTRODUCTION.....</b>	<b>45</b>
<b>2-PROTOCOLE.....</b>	<b>46</b>
2-1-CRITERES .....	46
2-1-1-Critères d'inclusion.....	46
2-1-2-Critères d'exclusion .....	46
2-1-3-Critères de jugement.....	48
2-1-4-Préliminaires .....	48
2-2-PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....	49
2-2-1-Protocole n°1 .....	50
2-2-2-Protocole n°2.....	51
2-2-3-Protocole n°3.....	52
<b>3-MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>53</b>
3-1-LE FNA .....	53
3-1-1-Le prélèvement.....	53
3-1-2-Extraction.....	53
3-1-3-Dosage.....	54
3-2-LA RENINE.....	57
3-2-1-Le prélèvement.....	57
3-2-2-Le dosage.....	57

3-3-L'ALDOSTERONE.....	58
3-3-1-Le prélèvement.....	58
3-3-2-L'extraction.....	58
3-3-3-Le dosage.....	58
<b>4-RESULTATS ET DISCUSSION.....</b>	<b>60</b>
4-1-EFFET DE L'IMMERSION PENDANT 20 MN SELON LA SEQUENCE N° 1.....	60
4-1-1-Evolution des valeurs sanguines.....	61
4-1-1-1-Le FNA.....	61
4-1-1-2-L'aldostérone.....	62
4-1-1-3-La rénine.....	63
4-1-1-4-Clearance à la créatinine.....	64
4-1-1-5-La natrémie.....	64
4-1-1-6-L'hématocrite.....	65
4-1-1-7-La protéinémie.....	66
4-1-2-Evolution des valeurs urinaires.....	67
4-1-3-Autres résultats.....	68
4-1-4- Discussion.....	69
4-2-COMPARAISON ENTRE UN BAIN MATINAL ET UN BAIN VESPERAL.....	70
4-2-1-Résultats.....	70
4-2-2-Discussion.....	71
4-3-COMPARAISON ENTRE BAIN DE VILLE ET BAIN THERMAL.....	72
4-3-1-Résultats.....	72
4-3-2-Discussion.....	73
4-4-EFFET DE LA DUREE DU BAIN.....	76

4-4-1-Résultats .....	76
4-4-2-Discussion.....	77

<b>ANNEXE : Tableaux des valeurs individuelles.....</b>	<b>79</b>
---	-----------

<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>99</b>
---------------------------	-----------

<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>103</b>
--------------------------------	------------

GALLET (Christine, épouse NORELLE). — Effets sur les Hormones du Métabolisme Hydrominéral de l'Immersion et de la Balnéation dans les Eaux thermales de Barbotan. — 108 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1991).

## RESUME

La découverte de l'existence du facteur natriurétique auriculaire (FNA), hormone d'origine cardiaque, et les effets diurétiques connus de l'immersion dans les bains thermaux, ont suscité la mise au point d'un protocole tendant à démontrer la participation du FNA dans ces conditions.

Nous avons étudié, à Barbotan-les-Thermes, station thermale du Gers, le retentissement de la balnéation sur le FNA et l'évolution des paramètres du métabolisme hydrominéral sur des sujets volontaires soumis à quatre situations :

1. Une situation témoin correspondant à un bain de 20 minutes le matin.
2. Une situation permettant de comparer l'effet du nycthémère.
3. Une situation permettant d'appréhender l'effet de la durée de l'immersion.
4. Une situation permettant d'apprécier l'incidence de la qualité de la balnéation.

L'analyse des résultats met certes en évidence l'augmentation du FNA plus notable en bain thermal qu'en bain de ville, mais de manière surprenante, la natriurèse reste pratiquement constante.

Ces données, comparées à celles de la littérature, nous permettent de penser que la diurèse observée après balnéation serait due à des phénomènes plutôt physiques qu'endocrinologiques, faisant retentir les pressions hydrostatiques sur les liquides extracellulaires. Ceci engendre alors un déplacement des liquides intersticiels vers le compartiment sanguin qui élimine l'excès d'eau dans les urines.

## MOTS CLES :

- Facteur natriurétique auriculaire.
- Protocole.
- Thermalisme.
- Barbotan (station thermale).

**JURY :** Président : Monsieur GALEN F.-X., Professeur.  
Juges : M. HABRIOUX G., Professeur.  
M. SUFFRAN J., Médecin.