HAL open science

Le bilan du sodium : nouveaux aspects

Anne-Laure Faucon, Emmanuelle Vidal-Petiot

▶ **To cite this version:**

Anne-Laure Faucon, Emmanuelle Vidal-Petiot. Le bilan du sodium : nouveaux aspects. Nutrition Clinique et Métabolisme, 2020, 34, pp.286 - 294. 10.1016/j.nupar.2020.08.002 . hal-03493427

HAL Id: hal-03493427

https://hal.science/hal-03493427

Submitted on 15 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056220305173
Manuscript_8f525f3002b98bf55af5c22c40753c89

Le bilan du sodium : nouveaux aspects

New aspects on sodium homeostasis

Anne-Laure Faucon[1,2] et Emmanuelle Vidal-Petiot[1,3]

[1] Service de Physiologie, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris, France

[2] Inserm U1018, Université Paris-Saclay

[3] Inserm U1149, Université de Paris, Paris, France

Auteur correspondant :

Emmanuelle Vidal-Petiot

Hôpital Bichat

Service de Physiologie

46, rue Henri Huchard

75 018 PARIS

E-mail : emmanuelle.vidal-petiot@aphp.fr

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Le bilan du sodium : nouveaux aspects

New aspects on sodium homeostasis

Résumé

Le sodium est majoritairement présent dans le compartiment liquidien extra-cellulaire. La quantité totale de sodium échangeable présente dans l'organisme détermine le volume extracellulaire et fait l'objet d'une régulation fine. Physiologiquement, l'homéostasie du sodium repose sur la capacité du rein à excréter les apports sodés alimentaires. La régulation de l'excrétion rénale du sodium est assurée par plusieurs systèmes de régulation – pro et anti-natriurétiques – capables d'agir localement ou à distance, et complémentaires par leur cinétique de mise en place et leurs mécanismes d'action. Ces dernières années, le modèle bi-compartimental « classique » a été entièrement remis en question par la découverte de stocks sodés dans le tissu sous-cutané, ainsi qu'à la face interne des cellules endothéliales, et par la mise en évidence de l'implication du système macrophagique (voie TonEBP – VEGF-C) dans l'homéostasie sodée sous-cutanée, indépendamment du rein. En démontrant une réalité beaucoup plus complexe sur la distribution du sodium dans l'organisme et l'implication du système immunitaire jusqu'alors insoupçonné, ces récentes découvertes pourraient permettre à terme, de mieux comprendre la physiologie, d'appréhender différemment certains mécanismes physiopathologiques voire d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques à l'interface entre la physiologie et l'immunologie. Ces travaux scientifiques ont déjà des implications pratiques majeures puisqu'ils remettent en cause, entre-autres, la fiabilité du recueil urinaire des 24 heures pour quantifier des apports sodés alimentaires. Ainsi, dans cette revue, seront abordés successivement : le bilan du sodium et ses principaux systèmes de régulation, ainsi que la description des nouveaux aspects et leurs implications physiopathologiques, à la lumière des récentes découvertes sur le sujet.

Mots clés : sodium, volume extracellulaire, transport tubulaire, sodium sous-cutané, voie TonEBP – VEGF-C

Abstract

Body sodium is mainly present in the extracellular compartment. Total body exchangeable sodium content determines extracellular fluid volume and is tightly regulated. Physiologically, sodium homeostasis relies on the ability of the kidneys to excrete dietary sodium intake. Control of urinary sodium excretion is ensured by several pro- and anti-natriuretic regulatory systems acting locally or remotely, and which are complementary by their kinetics and their mechanisms of action. Over the last decades, the "classical" two-compartment model has been majorly challenged by the discovery of sodium storage in the skin and within the endothelial surface layer, and of the involvement of macrophages (TonEBP – VEGF-C pathway) in the skin sodium homeostasis, independently of renal control. By demonstrating a much more complex reality on the distribution of sodium in the organism and on the role of the immune system, these new discoveries might ultimately allow to better understand both physiology and pathology of sodium homeostasis, and pave the way for new therapeutic approaches at the interface between physiology and immunology. These recent discoveries already have major clinical implications, since they challenge, among others, the reliability of 24-hour urine sodium excretion as a reference method to quantify sodium intake. In this review, we will discuss sodium balance and its main regulatory systems, as well as the new aspects on sodium homeostasis and their pathophysiological implications, in light of the recent discoveries on the subject.

Keywords: sodium, extracellular fluid volume, tubular sodium transport, skin sodium storage, TonEBP – VEGF-C axis

Compartiments liquidiens de l'organisme et bilan du sodium

Compartiments liquidiens de l'organisme

L'organisme d'un adulte sain est composé de 60% d'eau, dont deux tiers (40% du poids corporel) sont contenus dans le secteur intracellulaire et un tiers (20% du poids corporel) dans le secteur extracellulaire. L'eau présente dans le secteur extracellulaire est elle-même répartie pour trois-quarts dans le secteur interstitiel (soit 15% de l'eau totale) et pour un quart dans le secteur plasmatique (soit 5% de l'eau totale). Les compartiments liquidiens intra et extra-cellulaire diffèrent drastiquement par les solutés (osmoles) qui les composent. Le sodium, dont la concentration est de 140 mmol/L, est l'osmole la plus abondante du secteur extracellulaire et est activement maintenu dans ce secteur grâce à la pompe Na^+/K^+-ATPase exprimée à la membrane de toutes les cellules de l'organisme. Le sodium étant de loin le cation majoritaire du secteur extracellulaire, l'osmolarité mesurée dans ce secteur correspond approximativement au double de la natrémie (auquel il faut ajouter la glycémie), soit 290 mOsmol/L. L'osmolarité étant elle-même étroitement régulée, il en résulte que la quantité totale de sodium échangeable de l'organisme, et plus spécifiquement dans le secteur extra-cellulaire, constitue le principal déterminant du volume extracellulaire : l'apport de 140 mmol de sodium est accompagné d'un litre d'eau et inversement.

Bilan du sodium

En moyenne, l'organisme est composé d'environ 60 millimoles de sodium par kilogramme de poids corporel. Le sodium est réparti pour les deux tiers sous forme de sodium « échangeable », (dont les 90% sont situés dans le secteur extracellulaire et 10% dans le secteur intracellulaire) et un tiers sous forme de sodium « non échangeable », fixé sur l'os sous forme de cristaux d'hydroxyapatite, et dans le tissu sous-cutané.

- Entrées de sodium

Le sodium est apporté par l'alimentation, principalement sous forme de chlorure de sodium (1 g de NaCl = 17 mmol de Na). Quasiment 100% du sodium ingéré est absorbé par voie

transcellulaire au niveau de l'épithélium de l'intestin grêle. L'absorption intestinale de sodium se fait par voie transcellulaire, par des échangeurs sodium-proton (NHE-2, NHE-3, NHE-8), des cotransporteurs couplés au glucose (Sodium-GLucose Transport protein, SGLT-1) ou au phosphate (NPT2b), et par le canal sodique épithélial ENaC, situés au pôle apical des entérocytes. Le sodium sort de l'entérocyte *via* la pompe Na^+/K^+-ATPase, située au pôle basolatéral.

- Sorties de sodium

Les sorties de sodium sont digestives, cutanées et rénales. A l'état physiologique et en climat tempéré, les sorties extra-rénales sont négligeables (5 mmol/j dans les selles, 10-20mmol/L dans la sueur) et ne sont pas régulées. En cas de sueurs profuses ou d'importantes sorties digestives (diarrhées), les pertes extra-rénales de sodium peuvent devenir significatives et provoquer une déshydratation extra-cellulaire, mais restent non-régulées.

Les sorties rénales de sodium sont en revanche finement régulées, permettant d'assurer un bilan « entrées-sorties » nul et ainsi maintenir constante la quantité totale de sodium dans l'organisme (et donc le volume extracellulaire). En conditions physiologiques, pour assurer l'homéostasie, l'excrétion urinaire journalière de sodium est égale aux apports alimentaires quotidiens, aux sorties extra-rénales près, considérées comme négligeables. Par conséquent, l'une des façons d'estimer la quantité de sodium apportée par l'alimentation d'un individu est de mesurer sa natriurèse sur un recueil urinaire des 24 heures. Ainsi, une natriurèse de 170 mmol correspond à des apports sodés alimentaires d'environ 10 g par jour (1g de NaCl = 17 mmol). Une des limites de cette méthode est la difficulté à recueillir de façon précise la totalité de l'urine sur 24 heures, sans pertes ni excès de recueil. Certains auteurs ont proposé des formules qui visent à estimer la natriurèse des 24 heures à partir du ratio sodium/créatinine d'un échantillon urinaire, mais la précision de ces méthodes reste insuffisante pour apprécier de manière fiable les apports sodés d'un individu (1).

- Transport tubulaire rénal du sodium

Chez un sujet sain, le rein filtre environ 25 000 mmoles de sodium par jour au niveau des glomérules (140 mmol/L, que multiplie le débit de filtration glomérulaire, 180 L par jour). Plus de 99% du sodium filtré est réabsorbé le long du tubule rénal. Environ deux tiers du sodium filtré sont réabsorbés par le tubule contourné proximal, 25% sont réabsorbés au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henle, 5 à 8% par le tubule contourné distal et environ 1 à 2% par le tubule connecteur et le canal collecteur (Figure 1). La réabsorption est majoritairement transcellulaire, énergisée par la pompe Na^+/K^+-ATPase exprimée à la face baso-latérale de l'épithélium tubulaire, qui maintient la concentration intracellulaire épithéliale en sodium basse, créant ainsi un gradient électrochimique favorable à la réabsorption de sodium au pôle apical des cellules tubulaires rénales. Le reste du sodium est réabsorbé par voie paracellulaire selon un gradient de voltage et/ou de concentration.

Le transport tubulaire rénal du sodium est représenté sur la Figure 1. Dans la première partie du tubule contourné proximal, le transport du sodium est transcellulaire, actif et iso-osmotique. Au pôle apical de la cellule tubulaire rénale, le sodium emprunte l'antiport sodium/proton (NHE3). De façon minoritaire, le sodium est également réabsorbé avec des substances organiques (glucose, acides aminés) ou minérales (phosphate). Au pôle basolatéral, le sodium sort de la cellule *via* la pompe Na^+/K^+-ATPase ou *via* le co-transporteur Na^+/HCO_3^-. Dans les parties plus distales du tubule contourné proximal, le transport du sodium est transcellulaire (60%, via l'antiport NHE3) et paracellulaire (40%), favorisé par la différence de potentiel transépithéliale (entre la lumière tubulaire et la face basolatérale de l'épithélium) positive. Dans la branche large ascendante de l'anse de Henle, le transport du sodium est principalement transcellulaire, via le co-transporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC2). Le gradient électro-chimique ainsi créé permet également la réabsorption paracellulaire du sodium dans ce segment tubulaire. Dans le tubule contourné distal, la réabsorption du sodium est exclusivement transcellulaire, médiée par le co-transporteur Na^+/Cl^- (NCC). Enfin, dans le tubule connecteur et le canal collecteur, la réabsorption du sodium est assurée par le canal sodique épithélial ENaC exprimé à la surface apicale des cellules principales de l'épithélium du tubule dans ces segments. Il est important de noter que, dans ce segment

tubulaire, la réabsorption de sodium se fait sans réabsorption de chlore, créant ainsi un gradient de potentiel lumière-négatif qui favorise la sécrétion de potassium par les canaux ROMK (*Renal Outer Medullary K channel*) exprimés à la surface apicale de ces mêmes cellules. Ceci explique que toute stimulation de la réabsorption de sodium *via* le canal ENaC s'accompagne le plus souvent d'une hypokaliémie et inversement.

Régulation du bilan du sodium : le modèle classique « bi-compartimental »

Variables régulées : volémie et pression artérielle

L'homéostasie du sodium implique l'existence d'au moins une variable régulée et de capteurs. Les capteurs sont capables de détecter toute variation anormale de cette grandeur régulée autour de son point d'équilibre et de déclencher un signal stimulant différents mécanismes d'adaptation, permettant ainsi de maintenir un équilibre autour de valeurs relativement étroites, et donc d'assurer l'homéostasie.

Comme vu précédemment, le sodium, cation principal du secteur extracellulaire, constitue le principal déterminant de l'osmolarité du secteur extracellulaire et donc du volume extracellulaire, l'osmolarité étant elle-même finement régulée. La quantité totale de sodium présente dans le secteur extracellulaire détermine ainsi le volume extracellulaire. Cependant, la quantité totale de sodium présente dans l'organisme, *stricto sensu*, n'est pas mesurable. Le volume extra-cellulaire (secteurs interstitiel et vasculaire) qui dépend directement de la quantité totale de sodium, n'est pas non plus directement mesurable, le secteur interstitiel n'étant pas accessible. En revanche, le volume sanguin circulant (secteur vasculaire) est « mesurable » à la fois dans le secteur veineux mais aussi dans le secteur artériel. Les grandeurs régulées du bilan du sodium sont donc la volémie (par des capteurs situés dans le secteur veineux) et la pression artérielle systémique (par des capteurs situés dans le secteur artériel), et non le sodium lui-même.

La pression artérielle et la volémie sont détectées par des capteurs qui sont constitués à la fois de capteurs de pression (barorécepteurs) situés dans la paroi artérielle des bulbes carotidiens et de la crosse de l'aorte, et de capteurs de volume (volorécepteurs) situés au

niveau des oreillettes cardiaques et des gros troncs veineux. Ils sont de nature diverse en fonction des systèmes de régulation auxquels ils appartiennent. Notons qu'en cas de signaux contradictoires en provenance des capteurs situés dans le secteur artériel et dans le secteur veineux (situations dites d'hypovolémie « efficace » par exemple), la priorité est toujours donnée au secteur artériel pour tenter de maintenir la perfusion des organes

Modulation et régulation du transport rénal du sodium

Le transport du sodium est modulé et régulé par différents systèmes pro- et anti-natriurétiques. On distingue les systèmes de régulation locale et des systèmes de régulation « à distance », également appelés régulation neuro-hormonale du transport du sodium. Les principaux systèmes de modulation et/ou régulation locale incluent la balance tubulo-glomérulaire, le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, mais aussi le système des prostaglandines, le système kinine-kallikréine rénal… Les systèmes de régulation neuro-hormonale sont constitués par le système nerveux sympathique, le système rénine-angiotensine-aldostérone, les peptides natriurétiques et le système pression-natriurèse.

- Balance tubulo-glomérulaire

La balance tubulo-glomérulaire permet une modulation directe – indépendante de tout facteur hormonal – de la réabsorption tubulaire proximale de sodium. Elle implique que, quelle que soit la valeur du débit de filtration glomérulaire, le débit massique de sodium réabsorbé par le tubule contourné proximal représente deux tiers du débit de sodium filtré par le glomérule. Cette modulation résulte d'un phénomène physique péritubulaire lié au débit de filtration glomérulaire. Ainsi, une augmentation du débit de filtration glomérulaire entraine une augmentation de la concentration des protéines plasmatiques dans la circulation intra-rénale en aval du site de filtration, et donc une augmentation de la pression oncotique dans les capillaires péri-tubulaires. Ceci induit une augmentation de la réabsorption d'eau et d'électrolytes (dont le sodium) de la lumière tubulaire vers la circulation péri-tubulaire. L'inverse se produit lorsque le débit de filtration glomérulaire diminue. Ce phénomène permet de limiter les pertes sodées lorsque le débit de filtration

glomérulaire augmente, et inversement, il évite une rétention sodée excessive lorsque le débit de filtration glomérulaire diminue.

- Rétrocontrôle tubulo-glomérulaire

Le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire repose sur la proximité anatomique entre une portion du tubule contourné distal appelée *macula densa* et l'artériole afférente glomérulaire. Toute modification du débit de filtration glomérulaire modifie *de facto* la quantité de NaCl délivrée au tubule contourné distal, stimulus perçu par les cellules de la *macula densa*. Ceci entraine en retour une adaptation des résistances artériolaires afférentes (autorégulation du débit de filtration glomérulaire), ainsi qu'une modification de la sécrétion de rénine par les cellules juxta-glomérulaires (rétro-contrôle tubulo-glomérulaire), à l'origine d'une adaptation du système rénine-angiotensine-aldostérone et donc de la réabsorption tubulaire de sodium. En cas d'hypovolémie, le débit de filtration glomérulaire et donc le contenu en NaCl en regard de la *macula densa* diminuent. Ceci stimule la sécrétion de rénine, la synthèse d'angiotensine 2 et d'aldostérone (cf système rénine-angiotensine-aldostérone ci-dessous), et donc la réabsorption tubulaire rénale de sodium, permettant ainsi de corriger l'hypovolémie initiale.

- Le système nerveux sympathique

L'activation du système nerveux sympathique est consécutive à l'activation des barorécepteurs et des volorécepteurs *via* les boucles baroréflexes. Les barorécepteurs sont des terminaisons nerveuses sensibles à l'étirement, insérées dans la paroi artérielle au niveau des bulbes carotidiens et de la crosse de l'aorte. Les volorécepteurs sont situés au niveau des oreillettes cardiaques et des gros troncs veineux. Les voies afférentes des barorécepteurs sont constituées par le nerf vague (X) pour les barorécepteurs de la crosse de l'aorte et les volorécepteurs et le nerf de Hering (IX) pour les barorécepteurs des sinus carotidiens. Ces voies afférentes font synapse dans le noyau du tractus solitaire dans le bulbe rachidien. Les voies effectrices des boucles baroréflexes sont constituées des voies nerveuses sympathiques (activées en cas de baisse de la pression artérielle), à destinée vasculaire (permettant la régulation de la pression artérielle), mais également rénale et

parasympathiques (inactivées en cas de baisse de la pression artérielle), à destinée cardiaque.

Les fibres nerveuses du système nerveux sympathique à destination rénale cheminent dans l'adventice de l'artère rénale jusque dans le parenchyme rénal, à destination de la micro-vascularisation rénale, des tubules et de l'appareil juxta-glomérulaire. L'activation du système nerveux sympathique rénal efférent induit une augmentation du volume extracellulaire *via* la stimulation de la réabsorption tubulaire de sodium par un effet direct sur le transport tubulaire proximal et distal et indirect via la stimulation de la sécrétion de rénine.

- Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est le principal système de régulation du bilan du sodium. La rénine est sécrétée par les cellules de l'artériole afférente glomérulaire en réponse à une baisse de la pression de perfusion rénale (donc de pression artérielle). La synthèse de rénine est également stimulée par l'activation des récepteur β1-adrénergiques (donc par l'activation de l'activité sympathique rénale), et par une diminution de la quantité de sodium dans le tubule contourné distal (cf rétrocontrôle tubulo-glomérulaire). La rénine clive l'angiotensinogène (produit par le foie) en angiotensine 1, elle-même transformée en angiotensine 2 par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine 2 est un peptide de 8 acides aminés qui agit via son récepteur AT1 et entraîne : une vasoconstriction, une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de sodium (proximale et distale) et une stimulation de la synthèse d'aldostérone par les surrénales. L'aldostérone stimule la réabsorption tubulaire de sodium au niveau du tubule distal. L'action du SRAA nécessite plusieurs heures à plusieurs jours pour être pleinement efficace, mais régule de manière extrêmement fine l'homéostasie sodée.

- Les peptides natriurétiques

Contrairement aux systèmes de régulation présentés ci-dessus, les peptides natriurétiques ont un effet pro-natriurétique. Le système des peptides natriurétiques est principalement représenté par les peptides natriurétiques de type A (ANP) et de type B (BNP). L'ANP et le

BNP sont sécrétés par les myocytes auriculaires en réponse à l'étirement des oreillettes cardiaques, et induisent des effets globalement opposés à ceux au SRAA. Au niveau rénal, les peptides natriurétiques ont une action diurétique et natriurétique. Ils induisent une diminution de la réabsorption d'eau au niveau du canal collecteur et une diminution de la réabsorption de sodium au niveau du tubule contourné proximal (NHE3). Ils diminuent en outre la réponse à l'angiotensine 2. Au niveau vasculaire, ils ont un effet vasodilatateur direct et indirect en inhibant la vasoconstriction médiée par le système nerveux sympathique et par l'angiotensine 2. Enfin, ils inhibent la sécrétion de rénine par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire.

- Autres régulations hormonales

L'endothéline 1 est une hormone synthétisée par le parenchyme rénal. Ses effets tubulaires résultent de la balance entre ses effets pro (récepteur ET_B) et anti-natriurétiques (récepteur ET_A), au niveau du canal collecteur. D'autres systèmes, comme les prostaglandines ou le système kinine-kallikréine rénal, interviennent dans la régulation du transport rénal du sodium, mais ne seront pas développés ici.

- La relation pression-natriurèse

Décrit par Arthur Guyton dans les années 1970, la relation pression-natriurèse permet de comprendre le rôle central du rein dans la régulation de la pression artérielle (2). Sur la Figure 2, la courbe rouge, dite « courbe de fonction rénale » ou « courbe de pression-natriurèse », décrit le comportement intrinsèque du rein, en aigu, et indépendamment des systèmes de régulation hormonale. Elle représente l'excrétion rénale de sodium en fonction de la pression artérielle moyenne, pour un apport sodé fixé arbitrairement à 1 (droite noire). Le point d'équilibre de pression artérielle correspond à l'intersection entre la courbe de pression-natriurèse et l'apport sodé. Si la pression artérielle augmente au-delà du point d'équilibre, la natriurèse augmentera en suivant la courbe de fonction rénale, et dépassera les apports alimentaires de sodium, d'où un bilan sodé négatif. Il en résultera une diminution de la volémie et de la pression artérielle. Ce phénomène se poursuit tant que la pression

artérielle n'est pas revenue exactement à son point d'équilibre : le gain du système (c'est-à-dire capacité à corriger une modification de la variable régulée) est dit infini. La courbe de pression-natriurèse illustre ainsi comment le rein est capable de corriger à lui seul toute variation de pression artérielle.

La courbe bleue illustre le comportement d'un rein en situation chronique et « aidé » par les différents systèmes neuro-hormonaux. Cette fois, la courbe est verticalisée. Cela signifie que le point d'équilibre pour des apports sodés alimentaires faibles (A) ou élevés (B) correspond à un niveau de pression artérielle relativement stable malgré d'importantes variations d'apports sodés alimentaires. Cette courbe explique pourquoi un sujet sain peut faire varier considérablement ses apports sodés, sans modifier significativement sa volémie et ni pression artérielle sur le long terme.

Adaptation de l'organisme aux variations d'apports sodés

Physiologiquement, à l'état d'équilibre, les sorties de sodium sont équivalentes aux entrées. Les systèmes de régulation du bilan de sodium sont complémentaires par leur cinétique de mise en place et leurs mécanismes d'action et permettent de maintenir l'état d'équilibre, malgré une variation des apports sodés alimentaires. Ainsi, une variation majeure des apports sodés alimentaires est suivie d'une adaptation rénale permettant un retour à l'état d'équilibre (entrée de sodium = sortie rénale de sodium) en trois à cinq jours environ (Figure 3). Durant cette période d'adaptation, le bilan net de sodium sera transitoirement positif en cas d'apport sodés très importants (entrées de sodium > sorties de sodium) ou transitoirement négatif en cas d'apports sodés très faibles (entrées de sodium < sorties de sodium), aux dépens du volume extracellulaire. Ce délai d'adaptation est plus marqué chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal, les rendant plus vulnérables aux variations d'apports sodés. Chez certains sujets hypertendus la courbe de pression-natriurèse n'est pas strictement verticale, si bien que le point d'équilibre de la pression artérielle est dépendant des apports sodés : plus les apports sodés sont élevés plus la pression artérielle est élevée et inversement ces sujets vont voir leur pression artérielle diminuer de manière significative suite à une baisse des apports sodés. On parle d'hypertension artérielle « sensible au sel ». Chez un sujet hypertendu, mais « non sensible » au sel, la courbe de pression-natriurèse garde sa verticalité, mais elle est décalée vers la droite : le point d'équilibre pour lequel les

sorties rénales de sodium sont égales aux entrées se fait à un niveau de pression artériel plus élevé.

Remise en cause du modèle classique « bi-compartimental »

Si le modèle bi-compartimental présenté ci-dessus, relativement simple, explique une grande majorité des problématiques physiopathologiques rencontrées, des travaux scientifiques récents démontrent une réalité beaucoup plus complexe. Ces découvertes permettent en effet de comprendre un certain nombre d'observations inexpliquées jusqu'alors et d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

Du modèle à deux compartiments au modèle à trois compartiments

En 2000, dans une étude randomisée menée chez 32 sujets sains dont les apports sodés ont été fixés à 50, 200, 400, ou à 550 mmol/j, Heer *et al.* ont montré que le volume plasmatique augmentait de façon dose-dépendante avec l'augmentation brutale des apports sodés, comme attendu, alors que contre toute attente, le volume extracellulaire restait stable quelle que soit la quantité de sodium apportée par l'alimentation. Le volume d'eau totale, le volume intracellulaire, l'osmolarité et le poids restaient inchangés, et l'excrétion urinaire de sodium augmentait dans une moindre proportion que l'augmentation des apports sodés (3). Un bilan sodé positif sans augmentation du volume extracellulaire, et l'absence de parallélisme entre les variations de volume extracellulaire et du volume interstitiel suggèrent que le sodium en excès serait « stocké » dans l'organisme, sans rétention d'eau associée, et que celui-ci ne semble pas se répartir de façon équivalente entre les secteurs vasculaire et interstitiel. Ainsi, en « poussant » les limites du système en imposant des apports sodés extrêmes, quasi extra-physiologiques, il a pu être suggéré que le bilan du sodium semblait obéir, chez l'humain, non pas à un modèle bi-compartimental, mais vraisemblablement à un modèle à trois compartiments.

Stocks sous-cutanés et vasculaires de sodium osmotiquement inactifs

Ces résultats expérimentaux observés chez l'homme font écho à des travaux conduits chez le rat. Titze *et al.* ont montré qu'il existait un stock de sodium osmotiquement inactif dans le tissu sous-cutané chez le rat, et celui-ci était d'autant plus important que les apports sodés alimentaires était élevés (4). Cette même équipe a montré que le sodium sous-cutané était

fixé à des glycaminoglycanes – polymères sulfatés constitués par la répétition de disaccharides et dont la densité de charge négative dépend du degré de sulfatation – et que le stockage du sodium constituait un processus dynamique. En effet, la synthèse, la polymérisation et la sulfatation de ces macromolécules glucidiques augmentaient en cas de régime riche en sodium (5). Il a été initialement proposé que les glycosaminoglycanes eux-mêmes, en fixant le sodium, étaient capables de rendre celui-ci « osmotiquement inactif », expliquant l'absence d'appel d'eau depuis le reste du secteur interstitiel, et ce, malgré une importante concentration en sodium (6). Plus récemment, il a été suggéré que le pouvoir osmotique du sodium n'était pas « inactivé » par les glycosaminoglycanes, mais que ce dernier pourrait être activement maintenu dans le tissu sous-cutané *via* un système à contre-courant, avec une hyperosmolarité réelle, notamment sous la couche des kératinocytes, mais sans pouvoir osmotique vis-à-vis de l'ensemble du secteur interstitiel (7). Le maintien de l'hyperosmolarité locale se ferait alors au prix d'une consommation d'énergie.

Ainsi, en cas de charge sodée aigue ou chronique, le tissu sous-cutané se comporte comme un « tampon » puisqu'il est capable de stocker le sodium sous forme dite « osmotiquement inactive », c'est-à-dire sans rétention d'eau associée. La concentration moyenne « virtuelle » de sodium sous-cutané (intégrant à la fois le sodium sous-cutané osmotiquement actif, mais aussi les stocks sodés dits « osmotiquement inactifs ») peut atteindre 180-190 mmol/L (5), soit près de 1.5 fois celle du plasma. Par conséquent, avec une surface d'en moyenne 1.73m², la peau est l'organe le plus étendu de l'organisme et peut donc stocker une importante quantité de sodium, sans modification du volume extracellulaire, ni de la pression artérielle.

Plus récemment, il a été montré que le système vasculaire jouait également un rôle dans le stockage du sodium sous forme osmotiquement inactive (8). La face interne des cellules endothéliales est en effet tapissée d'une couche de glycosaminoglycanes ancrés sur des protéines de structure, formant des protéoglycanes. Cette structure qui recouvre la surface luminale endothéliale, appelée glycocalyx, a une épaisseur de 0.5µm dans les capillaires et 4.5µm dans les artères de gros calibre (9). Sa fonction de protection endothéliale est connue de longue date, mais elle pourrait également constituer un site de stockage « instantané » intravasculaire, contrairement à l'interstitium cutané vers lequel le sodium doit d'abord

transiter avant d'y être stocké. Le volume du glycocalyx endothélial étant estimé à environ 1.5 L chez le sujet sain, une quantité significative de sodium peut ainsi être « tamponnée » pour faire face à une augmentation des apports sodés (10).

Implication du système immunitaire

La régulation des stocks sodés sous-cutanés semble être indépendante du rein, et met en jeu le système immunitaire de la peau (11). Le sodium présent dans le tissu interstitiel sous-cutané lié aux glycosaminoglycanes, sans rétention d'eau associée, créé un microenvironnement local caractérisé par une osmolarité particulièrement élevée. Cette augmentation locale de l'osmolarité stimule les macrophages sous-cutanés, *via* le facteur de transcription TonEBP (*Tonicity Enhancer Binding-Protein*). TonEBP active la synthèse et la sécrétion de VEGF-C (*Vascular Endothelial Growth Factor-C*) dans l'interstitium par les macrophages, induisant une hyperplasie et une densification des capillaires lymphatiques sous-cutanés, facilitant ainsi, en retour, la clairance du sodium stocké (12,13).

Périodicité du bilan du sodium

Dans une étude de simulations de vols dans l'espace (105 et 205 jours), Rakova *et al*. ont étudié le bilan du sodium chez 12 sujets sains, chez qui les apports sodés quotidiens étaient strictement contrôlés, fixés successivement à 12g, 9g puis 6 g par jour pendant 30 à 60 jours. L'urine était intégralement collectée. Les auteurs ont confirmé que la natriurèse reflétait les apports à long terme puisque 95% du sodium ingéré était retrouvé dans l'urine sur chaque phase de régime. En revanche, l'excrétion urinaire de sodium était très variable d'un jour à l'autre et ne reflétait donc pas strictement les apports de sodium quotidiens correspondants, fixés et stables. Une analyse spectrale a mis en évidence une rythmicité de l'excrétion sodée, avec des oscillations d'une période de 6 jours. L'aldostérone urinaire variait, quant à elle, de manière opposée à l'excrétion urinaire de sodium avec cette même périodicité de 6 jours. Enfin, comme montré précédemment, les variations de la quantité totale de sodium contenue dans l'organisme n'étaient pas accompagnées de variations proportionnelles du poids, ni de pression artérielle, confirmant que le sodium pouvait être stocké sans rétention d'eau associée (14).

Implications pratiques des nouveaux concepts de l'homéostasie sodée

Estimation des apports alimentaire de sodium

Des études complémentaires menées à partir des expériences de simulation de vol dans l'espace sus-décrites ont montré que la mesure de la natriurèse des 24h ne permettait pas de prédire précisément l'apport sodé alimentaire. Pour prédire la consommation de sodium avec une précision de 90%, les auteurs ont montré qu'il fallait moyenner la natriurèse de sept recueils urinaires de 24h successifs, ce qui n'est pas surprenant compte-tenu de la périodicité quasi-hebdomadaire des variations d'excrétion de sodium (15,16). De plus, dans une étude menée chez 12 sujets sains, Olde Engberink *et al.* ont montré que 4 heures après injection de sodium hypertonique, moins de la moitié de la quantité de sodium administrée étaient éliminée dans l'urine, suggérant que la différence serait stockée dans le tissu sous-cutané (17). Ces études ont une importance clinique majeure puisqu'elles remettent en cause la fiabilité de la quantification des apports sodés à partir d'un recueil urinaire de 24 heures, jusqu'alors considéré comme la méthode de référence pour l'évaluation des apports sodés individuels. Du fait de la périodicité quasi-hebdomadaire de l'excrétion sodée, en toute rigueur, au moins 6 recueils urinaires sur 24 heures consécutifs sont nécessaires pour permettre une estimation plus précise des apports sodés à l'échelle individuelle. En revanche, le recueil urinaire sur 24 heures semble rester fiable pour estimer les apports sodés alimentaires à l'échelle d'une population (18).

En outre, dans les études épidémiologiques à large échelle évaluant l'impact des apports sodés sur le risque individuel – notamment la mortalité ou le risque cardiovasculaire (19) – la natriurèse des 24 heures est souvent estimée à partir de formules qui intègrent le ratio sodium/créatinine sur échantillon urinaire (formule de Kawasaki (20), formule INTERSALT (21), entre-autres). Cependant, si l'on combine l'imprécision de ces équations pour estimer la natriurèse sur 24 heures (1) à l'imprécision de l'excrétion urinaire de sodium sur 24 heures pour estimer les apports sodés individuels (16), la fiabilité de ces méthodes pour estimer les apports sodés individuels est limitée et les résultats de ces études sont à interpréter avec une grande prudence.

Visualisation des stocks sodés

A partir de ces récentes découvertes, une nouvelle technique d'IRM fonctionnelle, l' « IRM-sodium » (^{23}Na-IRM) a été développée (22). Basée sur l'analyse du sodium (et non sur l'hydrogène), cette technique d'IRM permet de visualiser *in vivo* et de manière non-invasive la répartition du sodium de l'organisme et notamment les stocks sodés sous-cutanés et musculaires osmotiquement inactifs, ouvrant ainsi d'importantes perspectives cliniques et de recherche, notamment pour évaluer l'implication de ces stocks de sodium au cours des pathologies qui s'accompagnent d'une anomalie de l'homéostasie sodée.

Ainsi, des études menées chez l'humain ont montré que la quantité de sodium sous-cutané évaluée par IRM-sodium augmentait avec l'âge et était plus élevée chez les individus de sexe masculin. Certaines situations pathologiques comme la maladie rénale chronique, surtout en cas de diabète associé (23), l'hypertension artérielle (24), l'insuffisance cardiaque (25) ou la sclérodermie (26), sont associées à une augmentation de la quantité de sodium sous-cutané. De plus, la visualisation des stocks sodés sous-cutanés par IRM-sodium a permis de montrer que ceux-ci étaient corrélés à la pression artérielle au cours de l'hypertension artérielle résistante (24), et qu'ils étaient associés à la masse ventriculaire gauche indépendamment du niveau tensionnel chez les patients ayant une maladie rénale chronique (27). A notre connaissance, il n'existe pas de données au cours de la cirrhose décompensée, caractérisée par une anti-natriurèse associée à une augmentation majeure du volume extracellulaire, à l'instar de l'insuffisance cardiaque. De même, l'éventuelle modification de la quantité de sodium sous-cutané en cas d'importante dénutrition ne semble pas avoir encore été étudiée. Enfin, il a été montré que les stocks sodés sous-cutanés pouvaient être mobilisables par un traitement diurétique (25), par l'hémodialyse (28), par la desmopressine en cas de diabète insipide central (29), ou par l'exérèse d'un adénome de Conn (30).

L'hypertension artérielle « sensible au sel » revisitée

Plus de la moitié des patients hypertendus présentent une hypertension « sensible au sel ». Comme expliqué précédemment, chez ces patients, le niveau de pression artérielle est corrélé à leur consommation de sodium alimentaire. Jusque-là, le rein était considéré

comme l'acteur majeur de ce phénotype, par perte de la verticalité de la relation de pression-natriurèse. Récemment, il a été montré que l'altération du système macrophagique sous-cutané pourrait jouer un rôle important dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle chez ces patients. Ainsi, dans une étude menée chez le rat, les auteurs ont montré que le blocage de l'hyperplasie lymphatique – normalement induite par les macrophages et le facteur de transcription TonEBP pour compenser une augmentation brutale de l'apport sodé – induisait une élévation de la pression artérielle (31), ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques. Cependant, les rôles respectifs du rein et du système sous-cutané dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle « sensible au sel » restent, à l'heure actuelle, inconnus. En particulier, il reste à déterminer si une compensation rénale se produit en cas d'altération du système sous-cutané, et inversement. En outre, il n'est pas clairement démontré à ce jour, si les deux systèmes de régulation du sodium doivent être altérés pour qu'une hypertension artérielle « sensible au sel » apparaisse, ou s'il existe deux formes étiologiques d'hypertension artérielle « sensible au sel », indépendantes l'une de l'autre.

Vers de nouvelles voies thérapeutiques ?

S'il a été montré que les thérapeutiques « conventionnelles » (diurétiques (25), épuration extra-rénale (28)) sont capables de mobiliser à la fois le sodium échangeable, mais aussi les stocks sodés sous-cutanés, ces nouveaux concepts sur l'homéostasie sodée ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques potentielles.

Restaurer le pouvoir « tampon » des systèmes sous-cutané et/ou vasculaire constitue ainsi une piste de thérapeutique intéressante, notamment dans certaines pathologies comme le diabète (10) et la maladie rénale chronique (32), deux pathologies caractérisées par une altération du stockage du sodium, en partie liée à une altération du glycocalyx et à une dysfonction endothéliale. Ainsi, des études préliminaires ont montré qu'un apport oral de glycosaminoglycanes purifiés (sulodexide) permettait de réduire la pression artérielle *via* une restauration de la fonction endothéliale (notamment la vasodilatation induite par le monoxyde d'azote), mais également possiblement *via* une augmentation de la capacité de

stockage du sodium sous forme osmotiquement inactive, au niveau de la surface endothéliale luminale (33).

Par ailleurs, la voie de signalisation TonEBP – VEGF-C semble aussi une constituer une piste thérapeutique intéressante, bien que très préliminaire, dans le traitement de l'hypertension artérielle. En effet, il a été montré chez le rat, qu'une surexpression de VECF-C induisait une diminution de la pression artérielle et protégeait de l'hypertrophie ventriculaire gauche (34).

Conclusion

L'homéostasie du sodium obéit non pas à un modèle bi-compartimental, mais vraisemblablement à un modèle à trois compartiments, qui inclut le stockage sous-cutané de sodium (Figure 4). A côté du rôle central du rein dans l'homéostasie sodée et de ses différents systèmes de régulation locale et systémique, le stock de sodium sous-cutané (et endothélial) osmotiquement inactif régulé par le système immunitaire semble être aussi impliqué dans la régulation du bilan du sodium, et ce, indépendamment du rein. Les rôles respectifs du rein et du système sous-cutané (et endothélial) dans l'homéostasie sodée, ainsi que l'existence d'éventuelles interactions entre ces deux systèmes de régulation restent à l'heure actuelle inconnue. Cette nouvelle vision ouvre de nombreuses perspectives dans la compréhension de la régulation de la volémie et de la pression artérielle, et permettra sans doute le développement de nouvelles voies thérapeutiques à l'interface entre la physiologie et l'immunologie.

Conflits d'intérêt : aucun.

Références bibliographiques

1. Vidal-Petiot E, Joseph A, Flamant M. Estimation of populational 24-h urinary sodium and potassium excretion from spot urine samples: evaluation of four formulas in a large national representative population. J Hypertens. 2017;35(5):1119‑20.

2. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 1145 p.

3. Heer M, Baisch F, Kropp J, Gerzer R, Drummer C. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. Am J Physiol-Ren Physiol. 1 avr 2000;278(4):F585‑95.

4. Titze J, Lang R, Ilies C, Schwind KH, Kirsch KA, Dietsch P, et al. Osmotically inactive skin Na+ storage in rats. Am J Physiol-Ren Physiol. déc 2003;285(6):F1108‑17.

5. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, Schulze-Tanzil G, Porst M, Schwind KH, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na+ storage in the skin. Am J Physiol-Heart Circ Physiol. juill 2004;287(1):H203‑8.

6. Farber SJ, Schubert M, Schuster N. The binding of cations by chondroitin sulfate. J Clin Invest. déc 1957;36(12):1715‑22.

7. Hofmeister LH, Perisic S, Titze J. Tissue sodium storage: evidence for kidney-like extrarenal countercurrent systems? Pflugers Arch. mars 2015;467(3):551‑8.

8. Olde Engberink RHG, Rorije NMG, Homan van der Heide JJ, van den Born B-JH, Vogt L. Role of the vascular wall in sodium homeostasis and salt sensitivity. J Am Soc Nephrol. avr 2015;26(4):777‑83.

9. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. Annu Rev Biomed Eng. 2007;9:121‑67.

10. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JAE, Ince C, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes. avr 2006;55(4):1127‑32.

11. Titze J, Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension: Curr Opin Nephrol Hypertens. juill 2010;19(4):385‑92.

12. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C–dependent buffering mechanism. Nat Med. mai 2009;15(5):545‑52.

13. Choi SY, Lee-Kwon W, Kwon HM. The evolving role of TonEBP as an immunometabolic stress protein. Nat Rev Nephrol. juin 2020;16(6):352‑64.

14. Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, Schröder A, Linz P, Kopp C, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na+ balance. Cell Metab. janv 2013;17(1):125‑31.

15. Birukov A, Rakova N, Lerchl K, Olde Engberink RH, Johannes B, Wabel P, et al. Ultra-long-term human salt balance studies reveal interrelations between sodium, potassium, and chloride intake and excretion. Am J Clin Nutr. 1 juill 2016;104(1):49‑57.

16. Titze J, Rakova N, Kopp C, Dahlmann A, Jantsch J, Luft FC. Balancing wobbles in the body sodium. Nephrol Dial Transplant. juill 2016;31(7):1078‑81.

17. Olde Engberink RHG, Rorije NMG, van den Born B-JH, Vogt L. Quantification of nonosmotic sodium storage capacity following acute hypertonic saline infusion in healthy individuals. Kidney Int. 2017;91(3):738‑45.

18. Olde Engberink RHG, van den Hoek TC, van Noordenne ND, van den Born B-JH, Peters-Sengers H, Vogt L. Use of a Single Baseline Versus Multiyear 24-Hour Urine Collection for Estimation of Long-Term Sodium Intake and Associated Cardiovascular and Renal Risk. Circulation. 5 sept 2017;136(10):917‑26.

19. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. The Lancet. juill 2016;388(10043):465‑75.

20. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. Clin Exp Pharmacol Physiol. janv 1993;20(1):7‑14.

21. Brown IJ, Dyer AR, Chan Q, Cogswell ME, Ueshima H, Stamler J, et al. Estimating 24-hour urinary sodium excretion from casual urinary sodium concentrations in Western populations: the INTERSALT study. Am J Epidemiol. 1 juin 2013;177(11):1180‑92.

22. Linz P, Santoro D, Renz W, Rieger J, Ruehle A, Ruff J, et al. Skin sodium measured with ^{23}Na MRI at 7.0 T. NMR Biomed. janv 2015;28(1):54‑62.

23. Kopp C, Linz P, Maier C, Wabel P, Hammon M, Nagel AM, et al. Elevated tissue sodium deposition in patients with type 2 diabetes on hemodialysis detected by 23Na magnetic resonance imaging. Kidney Int. 2018;93(5):1191‑7.

24. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, Hammon M, Jantsch J, Müller DN, et al. 23Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. Hypertension. mars 2013;61(3):635‑40.

25. Hammon M, Grossmann S, Linz P, Kopp C, Dahlmann A, Garlichs C, et al. 23Na Magnetic Resonance Imaging of the Lower Leg of Acute Heart Failure Patients during Diuretic Treatment. PloS One. 2015;10(10):e0141336.

26. Kopp C, Beyer C, Linz P, Dahlmann A, Hammon M, Jantsch J, et al. Na+ deposition in the fibrotic skin of systemic sclerosis patients detected by 23Na-magnetic resonance imaging. Rheumatol Oxf Engl. 01 2017;56(4):556‑60.

27. Schneider MP, Raff U, Kopp C, Scheppach JB, Toncar S, Wanner C, et al. Skin Sodium Concentration Correlates with Left Ventricular Hypertrophy in CKD. J Am Soc Nephrol. juin 2017;28(6):1867‑76.

28. Dahlmann A, Dörfelt K, Eicher F, Linz P, Kopp C, Mössinger I, et al. Magnetic resonance–determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. Kidney Int. févr 2015;87(2):434‑41.

29. Kopp C, Linz P, Hammon M, Schöfl C, Grauer M, Eckardt K-U, et al. Seeing the sodium in a patient with hypernatremia. Kidney Int. déc 2012;82(12):1343‑4.

30. Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, Dahlmann A, Horbach T, Schöfl C, et al. (23)Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. Hypertension. janv 2012;59(1):167‑72.

31. Machnik A, Dahlmann A, Kopp C, Goss J, Wagner H, van Rooijen N, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. Hypertension. mars 2010;55(3):755‑61.

32. Padberg J-S, Wiesinger A, di Marco GS, Reuter S, Grabner A, Kentrup D, et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. Atherosclerosis. juin 2014;234(2):335‑43.

33. Olde Engberink RHG, Rorije NMG, Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw D, van den Born B-JH, Vogt L. The blood pressure lowering potential of sulodexide--a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. déc 2015;80(6):1245‑53.

34. Yang G-H, Zhou X, Ji W-J, Zeng S, Dong Y, Tian L, et al. Overexpression of VEGF-C attenuates chronic high salt intake-induced left ventricular maladaptive remodeling in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 15 févr 2014;306(4):H598-609.

35. Rose B. Regulation of water and electrocyte balance. New York: McGraw-Hill, Inc. 1994.

36. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K, Kopp C, Rakova N, Schröder A, et al. Spooky sodium balance. Kidney Int. avr 2014;85(4):759‑67.

Légendes des figures

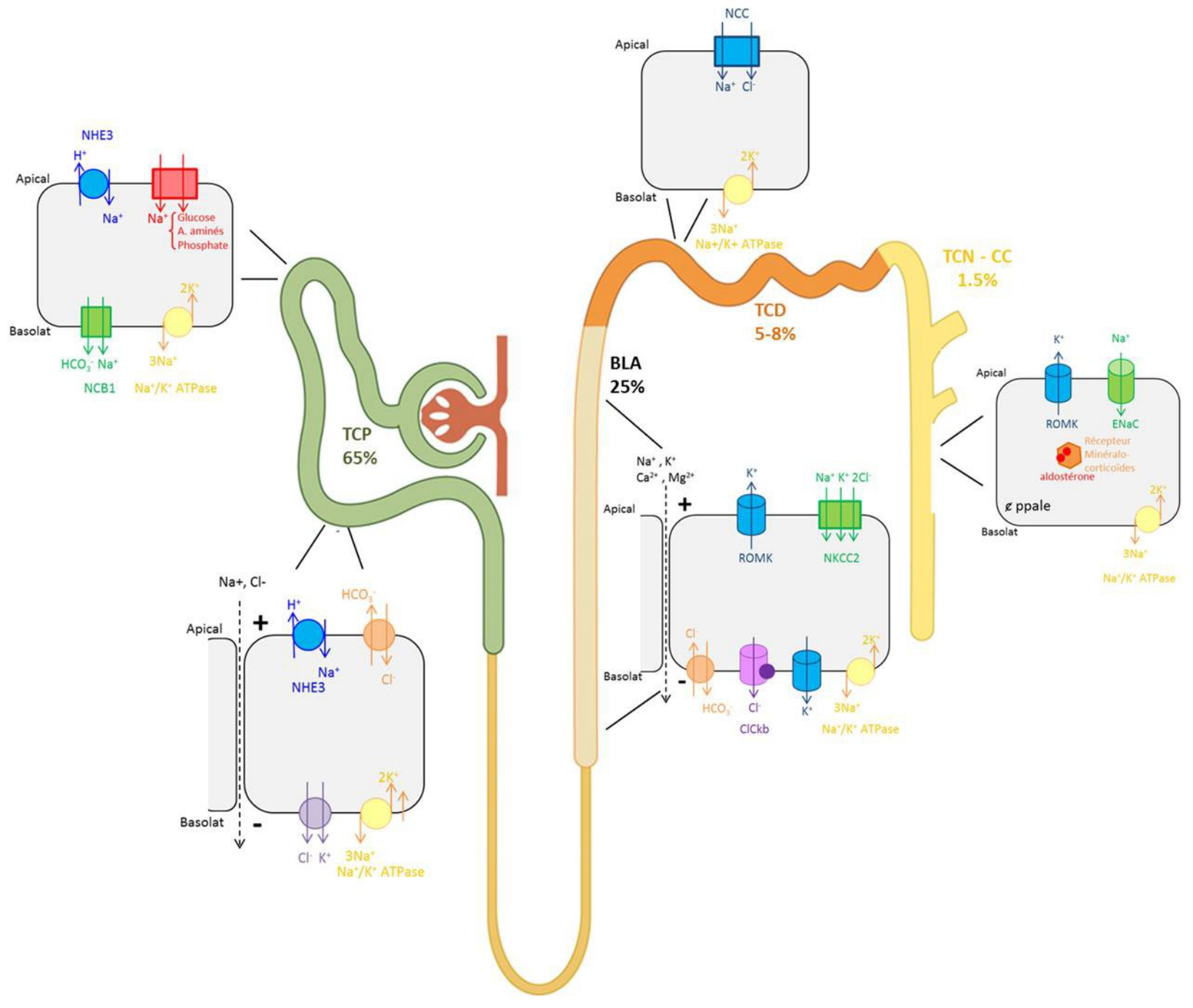
Figure 1. Transport du sodium le long du néphron.

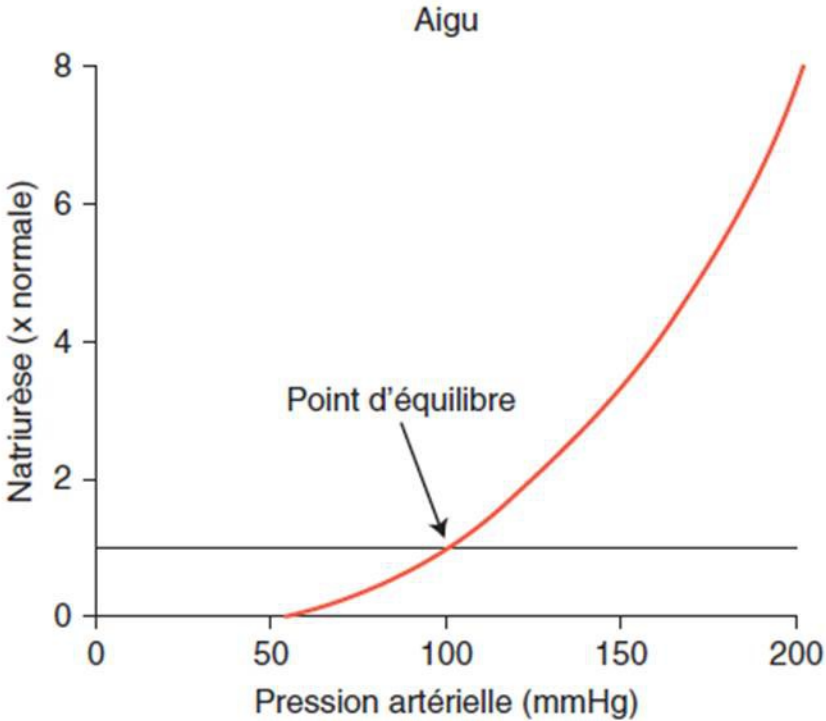
BLA : branche large ascendante de l'anse de Henle ; ClCkb : chloride channel kb ; ENaC : epithelial sodium channel ; NCC : sodium-chloride cotransporter ; NHE3 : sodium-hydrogen exchanger isoform 3 ; NKCC2 : Na-K-2Cl cotransporter ; ROMK : renal outer medullary potassium channel ; TCD : tubule contourné distal ; TCN-CC : tubule connecteur – canal collecteur (cellule principale) ; TCP : tubule contourné proximal.

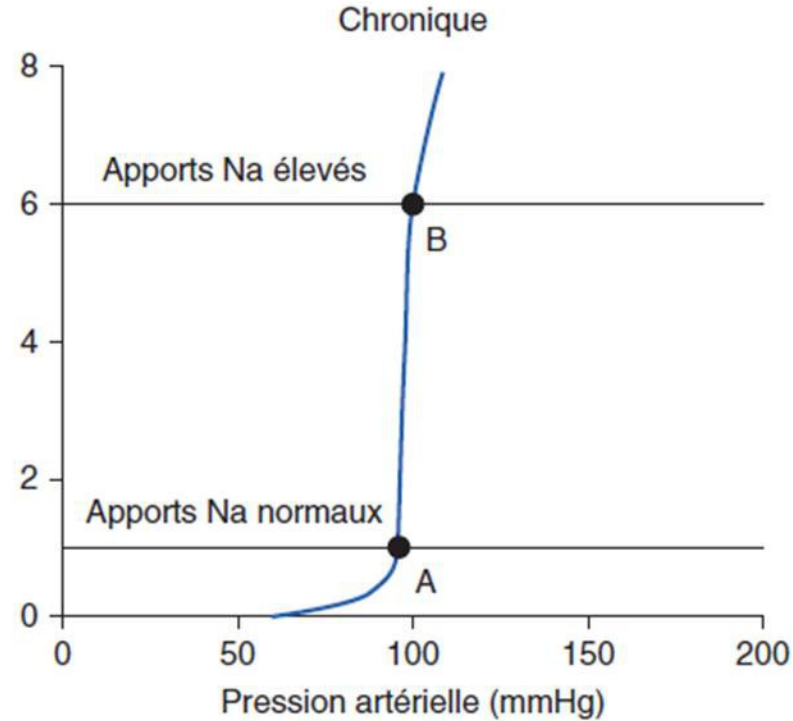
Figure 2. Relation pression-natriurèse, d'après A. Guyton (2)**.**

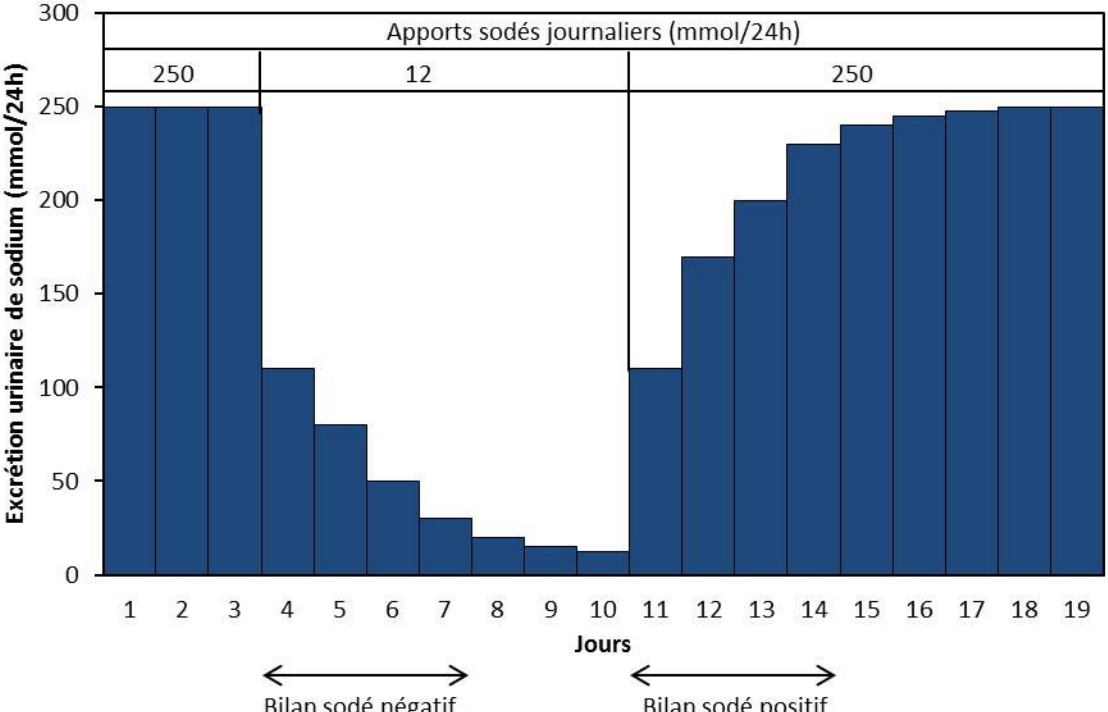
Figure 3. Adaptation rénale à des variations brutales d'apports sodés alimentaires.
La figure représente l'évolution de l'excrétion urinaire de sodium en cas de diminution brutale des apports sodés de 250 à 12 mmol/j (soit 14.7 à 0.7g/j de NaCl). L'excrétion urinaire diminue progressivement pour atteindre le nouvel état d'équilibre en 4 jours environ. Durant cette période, le délai d'adaptation du rein à de telles variations d'apports explique que le bilan sodé est négatif. La situation inverse se produit en cas d'augmentation brutale des apports sodés 12 à 250 mmol/j. *Adapté d'après BD. Rose* (35) *et J. Titze* (36).

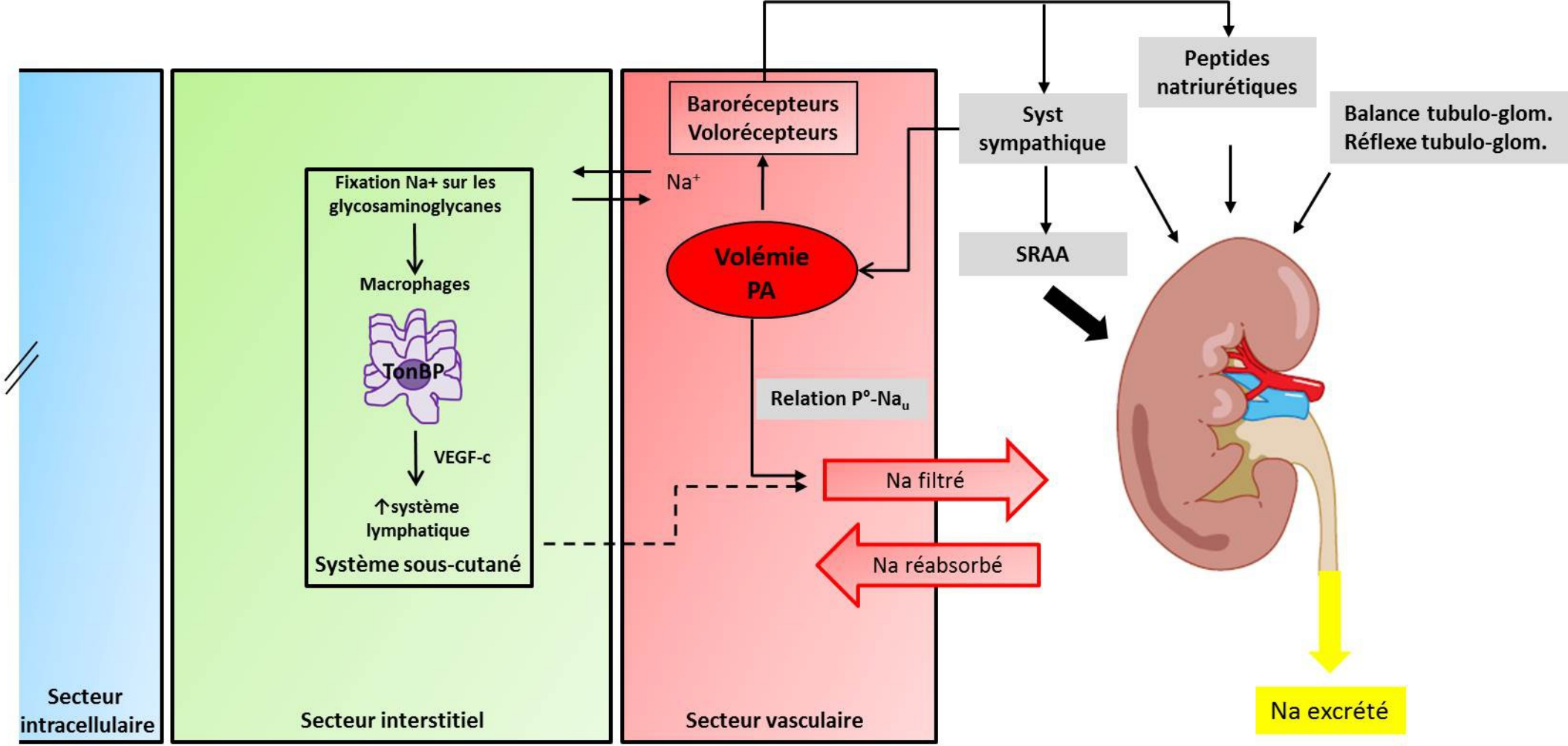
Figure 4. Bilan du sodium : le modèle à trois compartiments.
Na^+ : ion sodium ; PA : pression artérielle : Relation P°-Na_u : relation pression-natriurèse ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone ; TonEBP : *Tonicity Enhancer Binding-Protein*) ; VEGF-C : *Vascular Endothelial Growth Factor-C.*


NCC
Apical
Na+ Cl-
2K+
Basolat
3Na+
Na+/K+ ATPase
NHE3
H+
Apical
Na+
Na+
Glucose
A. aminés
Phosphate
2K+
Basolat
HCO3- Na+
3Na+
NCB1
Na+/K+ ATPase
TCN - CC
1.5%
TCD
5-8%
BLA
25%
TCP
65%
K+
Na+
Apical
ROMK
ENaC
Récepteur
Minéralo-
corticoïdes
aldostérone
ε ppale
2K+
Basolat
3Na+
Na+/K+ ATPase
Na+ , K+
Ca2+ , Mg2+
K+
Na+ K+ 2Cl-
Apical
+
ROMK
NKCC2
Cl-
2K+
Basolat
-
HCO3-
Cl-
K+
3Na+
ClCkb
Na+/K+ ATPase
Na+, Cl-
H+
HCO3-
Apical
+
Na+
NHE3
Cl-
2K+
Basolat
-
Cl- K+
3Na+
Na+/K+ ATPase


Aigu
Natriurèse (x normale)
8
6
4
2
0
Point d'équilibre
0
50
100
150
200
Pression artérielle (mmHg)


Chronique
8
6
4
2
0
Apports Na élevés
B
Apports Na normaux
A
0
50
100
150
200
Pression artérielle (mmHg)


Apports sodés journaliers (mmol/24h)
250
12
250
Excrétion urinaire de sodium (mmol/24h)
300
250
200
150
100
50
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
Jours
Bilan sodé négatif
Bilan sodé positif


Peptides natriurétiques
Balance tubulo-glom.
Réflexe tubulo-glom.
Barorécepteurs
Volorécepteurs
Syst sympathique
Na+
Fixation Na+ sur les glycosaminoglycanes
Macrophages
TonBP
VEGF-c
↑système lymphatique
Système sous-cutané
Volémie
PA
SRAA
Relation P°-Nau
Na filtré
Na réabsorbé
Na excrété
Secteur intracellulaire
Secteur interstitiel
Secteur vasculaire