



Homéostasie du sodium

Sodium homeostasis

P. Houillier

Département de Physiologie et Radio-Isotopes, Hôpital Européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

Université René Descartes-Paris 5 ; INSERM U652, Paris, France

MOTS CLÉS

Aldostérone ;
Angiotensine II ;
Endothéline-1 ;
Canal sodique
épithélial ;
Tubule connecteur

Résumé Le capital sodé se maintient normalement à l'intérieur d'étroites limites, malgré des variations potentielles des apports sodés alimentaires. La raison en est que la réabsorption tubulaire rénale, et donc l'excrétion rénale de sodium, s'adapte rapidement aux variations des apports grâce à la mise en jeu de facteurs agissant de manière endo-, para- ou autocrine. Cette relative constance est le garant de la stabilité du volume plasmatique et de la pression artérielle.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Aldosterone;
Angiotensin II;
Endothelin-1; ENaC;
Connecting tubule

Abstract Sodium content in the body is maintained within narrow limits, despite large variations in dietary sodium intake. The reason is that renal tubular sodium reabsorption and, therefore, sodium excretion can rapidly adapt thanks to endo-, para- and autocrine factors. The near constancy of sodium content guarantees the maintenance of plasma volume and blood pressure in the normal range.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Bilan de sodium

Un adulte sain, à l'état stable, est en situation de bilan sodé nul, c'est-à-dire que la quantité de sodium éliminée de l'organisme en 24 heures est identique à la quantité de sodium qui y est entrée pendant la même période. Par exemple, chez un sujet ingérant 200 mmoles de sodium par jour (soit 12 g de NaCl/j, une quantité relativement commune dans les pays occidentaux), l'absorption intestinale de sodium étant totale, seule une quantité infime (inférieure à 5 mmol/j) de sodium est excrétée dans les selles ; de même, en condition normale, la perte cutanée de sodium, par la trans-

piration, est négligeable (inférieure à 5 mmol/j). Chez un tel sujet, la voie majeure d'élimination de sodium est l'urine et la quasi-totalité du sodium ingéré en 24 heures est éliminé par voie rénale pendant la même période.

Les humains n'ont pas toujours été soumis à des apports sodés élevés. Par exemple, il est très probable que nos très anciens ancêtres *Australopithecus afarensis* qui vivaient dans le rift de l'est - africain il y a 12 millions d'années avaient des apports sodés extrêmement faibles, inférieurs à 10 mmol/j. Dans ces conditions, leur excrétion urinaire de sodium était certainement très faible, elle-même inférieure à 10 mmol/j.

Cette capacité à s'adapter à des apports sodés très différents peut être observée grâce à des expériences menées sur des intervalles de temps beaucoup plus courts que 12 millions d'années [1]. Lorsqu'un sujet ingérant une quantité élevée de sodium, par exemple 250 mmol, est brutalement soumis à des apports sodés très faibles, il va s'adapter, en 3 à 4 jours, à cette nouvelle situation. Pendant cette période, son excrétion sodée urinaire, qui était proche de 250 mmol/j, diminue progressivement pour atteindre une valeur de 10 mmol/j. Pendant les 3 à 4 jours où il excrète plus de sodium qu'il n'en ingère, il développe un bilan sodé négatif d'environ 150 mmol. Inversement, ayant atteint ce nouvel état stable, si les apports sodés sont de nouveau augmentés à 250 mmoles, l'excrétion urinaire de sodium ré-augmente pour atteindre en 3 à 4 jours une valeur proche de 250 mmol/j. Pendant les 3 à 4 jours où l'excrétion urinaire de sodium est inférieure aux apports, le sujet développe un bilan sodé positif. De ces expériences simples, on peut conclure que l'homme a une grande capacité à s'adapter à des apports sodés extrêmement variés et que l'organe qui permet cette adaptation est le rein puisqu'il est capable d'ajuster les sorties de sodium à la valeur des entrées.

La répartition du sodium dans l'organisme est tout à fait remarquable puisque 60 % du sodium échangeable, environ, est situé dans le liquide extracellulaire alors que moins de 4 % du sodium échangeable est situé dans le liquide intracellulaire. La conséquence de cette répartition est que toute variation du capital sodé de l'organisme s'accompagne d'une modification du contenu extracellulaire en sodium et, en particulier, du volume plasmatique [2]. Ainsi, existe une relation linéaire et positive entre les apports sodés et le volume de plasma. Cependant, en raison de la présence de mécanismes régulateurs (*cf. infra*), le gain de la relation est très faible, une variation de 100 % des apports sodés n'entraînant qu'une variation de 1 % du volume plasmatique. La principale raison pour laquelle le volume plasmatique varie peu lors des changements d'apports sodés est que l'excrétion urinaire de sodium augmente rapidement lorsque le volume plasmatique s'accroît. Cette fois, le gain de la relation est très grand, une variation de 1 % du volume plasmatique entraînant une variation de 50 à 100 % de l'excrétion urinaire de sodium.

Transport tubulaire de sodium

En situation normale, le débit de filtration glomérulaire ainsi que, bien entendu, la natrémie, ne

varient pas de manière appréciable lors des variations des apports sodés. Les variations de l'excrétion urinaire de sodium, qui permettent de rétablir un état stable, sont donc avant tout la conséquence des variations de la réabsorption tubulaire rénale de calcium. Le sodium filtré est très majoritairement réabsorbé le long du néphron, grâce à l'activité de transport vectoriel des cellules tubulaires rénales [3]. Toutes ces cellules expriment à leur pôle basolatéral la pompe à sodium Na-K-ATPase. En revanche, le transporteur de sodium exprimé dans la membrane apicale est spécifique du segment. Le tubule proximal réabsorbe environ les 2/3 du sodium filtré, le principal transporteur apical étant l'échangeur sodium-proton NHE3. La branche ascendante large de l'anse de Henle réabsorbe environ 25 % du sodium filtré grâce à l'activité du cotransport électroneutre Na-K-2Cl sensible au furosémide ; ce transporteur est connu sous le nom de BSC1 ou NKCC2. Le tubule contourné distal, le tubule connecteur et le canal collecteur réabsorbent, comparativement, une faible proportion du sodium filtré (8 % pour le tubule contourné distal et 1,5 % pour le canal collecteur) ; dans la première partie du tubule contourné distal, le sodium est transporté par le cotransport électroneutre sodium-chlore sensible aux thiazidiques. En revanche, dans la deuxième partie du tubule contourné distal, dans le tubule connecteur et dans le canal collecteur, le principal transporteur de sodium est le canal sodique épithélial sensible à l'amiloride, ENaC.

Bien que la quantité de sodium réabsorbée dans le néphron distal soit quantitativement minoritaire, cette partie du néphron est extrêmement importante puisque c'est principalement à ce niveau que la réabsorption de sodium est capable de varier, permettant l'ajustement des sorties rénales aux entrées alimentaires. Le néphron distal est en effet le site d'action de l'aldostérone ; dans cette portion du néphron, sont exprimés le récepteur des minéralocorticoïdes et la 11-hydroxystéroïde-des-hydrogénase de type 2, enzyme nécessaire au maintien de la spécificité d'action des minéralocorticoïdes.

Le niveau d'expression et/ou d'activité des transporteurs de sodium du néphron distal semble être un élément important de l'adaptation aux variations des apports sodés. En particulier, l'expression du canal sodique ENaC varie considérablement en fonction des apports alimentaires en sodium : son expression est maximale, de la fin du tubule contourné distal au canal collecteur, en situation de faible apport sodé ; l'expression est restreinte à la fin du tubule contourné distal et au début du tubule connecteur en situation d'apport

sodé normal ; enfin, le canal sodique est quasiment indétectable lorsque les apports sodés sont élevés [4].

Déterminants du transport tubulaire du sodium

La régulation du transport tubulaire rénal de sodium repose sur l'intervention de plusieurs systèmes neurohormonaux, systémiques et intrarénaux.

Une diminution de la volémie induite par une restriction sodée est détectée par des volo/baro-récepteurs situés dans la paroi des oreillettes, la bifurcation carotidienne, la crosse de l'aorte et la veine cave. La baisse de la volémie, perçue par ces récepteurs, active le système sympathique. Cette activation provoque une augmentation du débit cardiaque, une vasoconstriction, une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale de sodium et une augmentation de la libération de rénine par les artéioles afférentes des glomérules. Les variations de volume plasmatique sont également perçues par des barorécepteurs intrarénaux, dont l'activation stimule également la sécrétion de rénine.

L'augmentation de la libération de rénine permet l'augmentation de synthèse d'angiotensine II. Cette hormone est puissamment antinatriurétique. En effet, les animaux dépourvus de récepteurs AT1 de l'angiotensine II ont une pression artérielle plus basse que les animaux normaux. L'angiotensine II stimule la réabsorption de sodium dans le tubule proximal et également dans le néphron distal [5].

La deuxième hormone antinatriurétique est l'aldostérone, sécrétée par le cortex surrénalien sous l'influence de l'angiotensine II. L'aldostérone agit exclusivement dans le néphron distal où elle active le transport de sodium par le cotransport Na-Cl et le canal sodique ENaC.

À l'inverse, certaines hormones ont un effet clairement natriurétique et le contrôle intégré de la réabsorption tubulaire rénale de sodium dépend de l'équilibre qui existe entre les systèmes anti-natriurétique et natriurétique. Les données récentes ont permis de démontrer l'implication, à côté du facteur atrial natriurétique, de l'endothéline-1 dans ces processus. L'endothéline-1 peut être synthétisée par à peu près tous les segments du néphron, en particulier dans la région médullaire, et sa production intrarénales augmente avec l'apport sodé. La perte de l'expression intra-rénale du récepteur B de l'endothéline aboutit à l'apparition d'une hypertension artérielle. De même, la perte de l'expression de l'endothéline-1 dans le canal collecteur produit une élévation de la pression artérielle, exacerbée en situation de régime riche en sodium [6,7].

Ainsi, l'action auto- ou paracrine de l'angiotensine II et de l'endothéline-1, qui ont des actions opposées sur la réabsorption de sodium dans le canal collecteur, apparaît jouer un rôle déterminant dans le maintien du capital sodé et de la pression artérielle d'un individu.

Néanmoins, il existe encore de nombreuses inconnues dans le domaine de la régulation du transport rénal de sodium. Un exemple récent en a été la démonstration que l'aldostérone n'était pas nécessaire à la rétention sodée du syndrome néphrotique. En effet, le syndrome néphrotique créé par l'injection d'aminonucléoside de puromycine s'accompagne d'une diminution de la natriurèse et d'une augmentation de la rétention sodée aussi bien chez l'animal ayant conservé ses propres surrénales et pouvant développer un hyperaldostéronisme secondaire que chez l'animal surrénalectomisé et recevant une dose fixe d'aldostérone [8]. Aucun des facteurs connus aujourd'hui ne suffit à expliquer la rétention sodée survenant au cours de ce syndrome, indiquant l'existence d'autres facteurs, aujourd'hui non identifiés, capables de modifier le transport rénal de sodium et le capital sodé de l'organisme.

Références

- [1] Sealey JE, Buhler FR, Laragh JH, Manning EL, Brunner HR. Aldosterone excretion. Physiological variations in man measured by radioimmunoassay or double-isotope dilution. *Circ Res* 1972;31:367-78.
- [2] 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 Renal Physiol* 2000;278:F585-95.
- [3] Greger R. Physiology of renal sodium transport. *Am J Med Sci* 2000;319:51-62.
- [4] Loffing J, Pietri L, Aregger F, Bloch-Faure M, Ziegler U, Meneton P, et al. Differential subcellular localization of ENaC subunits in mouse kidney in response to high- and low-Na diets. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F252-8.
- [5] Siragy HM. Angiotensin II compartmentalization within the kidney: effects of salt diet and blood pressure alterations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:50-3.
- [6] Ahn D, Ge Y, Stricklett PK, Gill P, Taylor D, Hughes AK, et al. Collecting duct-specific knockout of endothelin-1 causes hypertension and sodium retention. *J Clin Invest* 2004;114:504-11.
- [7] Ge Y, Bagnall A, Stricklett P, Strait K, Webb D, Kotelevtsev Y, et al. Collecting duct-specific knockout of the endothelin B receptor causes hypertension and sodium retention. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291(6):F1274-80.
- [8] Lourdel S, Loffing J, Favre G, Paulais M, Nissant A, Fakitsas P, et al. Hyperaldosteronemia and activation of the epithelial sodium channel are not required for sodium retention in puromycin-induced nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3642-50.