



## ÉDITORIAL

# Natrémie, natriurèse, inhibiteurs du transport de sodium et hypertension artérielle

## Natraemia, natriuresis, inhibitors of sodium transport and high blood pressure

**MOTS CLÉS :** Sodium ; Hypertension artérielle ; Inhibiteurs du transport du sodium ; Hypertension artérielle expérimentale

**KEYWORDS:** Sodium; High blood pressure; Sodium transport inhibitors; Experimental hypertension

Avant 1950, le dogme était que la filtration glomérulaire et l'aldostérone réglaient l'excrétion du sodium. S'y opposaient deux paradoxes cliniques, l'équilibre du bilan du sodium en urémie chronique malgré la réduction sévère de la filtration glomérulaire et la décharge sodée des grandes émotions sans qu'augmente la filtration. Puis Relman et Schwartz montrèrent en 1952 qu'un traitement *continu* par la desoxycorticostérone (DOCA) n'a qu'un effet *transitoire* sur la rétention du sodium et l'expansion extracellulaire consécutive. L'excrétion sodée, après une phase de réduction s'élève, créant un nouvel état stable où le secteur extracellulaire est décalé vers le haut sans que la filtration glomérulaire ne change [1]. C'est l'échappement lié par Homer Smith [2] à un hypothétique agent natriurétique circulant, hypothalamique disait-il. Intrigués, nous analysâmes l'excrétion du sodium ce qui nous conduisit à l'hypertension artérielle.

### Facteur(s) circulant(s) et excrétion urinaire du sodium

Une série initiale d'expériences mit en évidence un facteur humoral :

- *la réponse rénale à une surcharge sodée est indépendante de la filtration glomérulaire et des hormones connues pour retenir le sodium.* Chez le chien, sous DOCA et vasopressine, le flux sanguin, la pression dans les artères rénales et la filtration glomérulaire sont réduits par un ballonnet placé dans l'aorte thoracique. Cependant, une perfusion de NaCl augmente l'excrétion sodée [3] ;
- *l'expansion du volume circulant sans modification de composition du sang entraîne une natriurèse.* Chez un chien est branché en artérioveineux un réservoir contenant une solution d'albumine à 5 %. Une fois équilibrés le sang du chien et le liquide du réservoir, les clamps d'entrée ou de sortie du réservoir permettent d'agir sur le volume circulant sans modifier la composition du sang. Lorsque ce volume augmente, la natriurèse s'élève [4] ;
- *une circulation croisée révèle un facteur circulant natriurétique.* Deux chiens A et B, branchés entre eux, échangent 100 à 250 ml/mn de sang, volumes ajustés et équilibrés par des clamps artériels et veineux. A est placé sur le plateau d'une balance, enregistrant toute surcharge ou déplétion de son volume sanguin. La natriurèse du chien A augmente et son poids diminue quand le chien B est perfusé avec du soluté salé. Aucun autre facteur connu pour agir sur la natriurèse, pressions artérielle et veineuse, hématocrite, protéines et sodium du plasma n'étant modifié, B a dû libérer une substance natriurétique ;
- *chez le chien dont un des reins a été dénervé, l'excrétion du sodium est identique des deux côtés.* La natriu-

rière est donc due à un *facteur humoral et non au système nerveux* ;

- un (ou plusieurs) *facteur(s) circulant(s) réduisant les transports de sodium ont été décelés*. Une peau de grenouille est placée dans une chambre immergée dans la circulation par D.M. Nutbourne qui ignorait l'état du volume circulant de l'animal [5]. Chez les chiens en expansion, le courant de court-circuit diminue alors que le rein répond par une diurèse saline ce qui suggère une inhibition du transfert actif du sodium. E.M. Clarkson de son côté a mesuré l'échange sodium/potassium sur des fragments de tubules du cortex rénal immergés dans le sérum de deux chiens et 16 lapins avant et après expansion du volume sanguin. Le Na intracellulaire est plus élevé et le K réduit chez les animaux en expansion, dénotant une incapacité à maintenir le gradient physiologique entre ces deux cations [6].

L'ensemble de ces résultats suggère une *régulation humorale* soit du transfert actif du sodium soit de la perméabilité passive des cellules tubulaires.

### Caractéristiques d'un inhibiteur circulant du transport du sodium

Dans les années 1970, nous avons isolé de l'urine un facteur natriurétique de poids moléculaire (PM) inférieur à 400. Dépourvu d'acides aminés, il réagit de façon croisée avec les anticorps contre la digoxine, est 3000 fois plus puissant que l'ouabaine et inhibe la Na-K-ATPase des cellules rénales [7]. L'ANP (*Atrial Natriuretic Peptide auriculaire*) découvert par de Bold en 1982 [8] étant inactif sur la Na-K-ATPase, ces substances sont différentes. La structure de l'inhibiteur de la Na-K-ATPase responsable de la *régulation du volume circulant n'est toujours pas établie*<sup>1</sup>.

### Na-K-ATPase inhibiteur du transport de sodium et l'hypertension

En 1969, Dahl et al. [9] avaient admis qu'une *substance natriurétique* intervenait dans l'hypertension sensible au NaCl, la parabiose entre rats normaux WKY et hypertendus SHR le démontrant, concept étendu en 1976 aux hypertensions avec rétention de NaCl. Pour Haddy et Overbeck [10], il s'agirait d'un inhibiteur de la Na-K-ATPase. En 1983, avec MacGregor, nous reprîmes l'hypothèse de Dahl et al. en parlant du déficit du transport de sodium et de potassium dans les hématies et les leucocytes des *patients hypertendus essentiels* ; nous constatâmes que *le plasma des hypertendus inhibe la Na-K-ATPase des leucocytes de normotendus*. L'idée d'un inhibiteur circulant de cette enzyme en fut renforcée [11].

Ayant établi que la glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) du plasma a une activité *inverse* de celle de la Na-K-ATPase nous avons choisi, par souci de simplicité technique,

de doser par cytochimie la première de ces enzymes et d'en déduire l'activité inhibitrice Na-K-ATPase du plasma [12] qui est augmentée *en proportion de l'apport en NaCl, plus intensément chez les hypertendus, patients ou rats SHR*. En outre, les extraits d'hypothalamus de rats surchargés en sel durant quatre semaines contiennent environ *150 fois plus de G6PD inhibiteur* que ceux des rats témoins [13].

### Notre hypothèse

Nous proposons la séquence suivante : *un défaut d'excrétion rénale du sodium augmente le volume circulant qui stimule les récepteurs intrathoraciques et fait sécréter par l'hypothalamus un inhibiteur de transfert du sodium qui, par son action rénale, rétablit le bilan de ce cation et partant du volume circulant. L'inhibition de la Na-K-ATPase augmentant aussi le tonus vasculaire artériolaire et veineux l'hypertension non seulement apparaît, mais se perpétue du fait de la répartition du sang aux dépens de la périphérie* [14].

Un faisceau de faits expérimentaux disparates étaye cette proposition complexe. En 1989, Hamlyn et al. ont décelé de l'ouabaine, inhibiteur de la pompe à sodium, dans le plasma humain à la concentration de 0,1-1,0 nmol/l [15]. L'hypothalamus du rat contient un isomère de l'ouabaine [16]. Mais, notre inhibiteur cytochimiquement actif de la Na-K-ATPase présent dans l'hypothalamus des rats SHR n'est pas un glycoside cardiaque ; il est chimiquement proche des inhibiteurs de la synthèse de l'oxide nitrique (NOS). Enfin, il agit sur l'endothélium vasculaire [17] : suggestions donc et non preuve absolue.

### Décalage vers le haut du sodium plasmatique et hypertension artérielle

Cette hypothèse se heurte à un obstacle majeur, *l'augmentation du volume des liquides extracellulaires dans l'hypertension expérimentale et humaine n'est pas prouvée*. Une autre piste, jadis signalée, nous a alors retenus, celle d'une *très légère augmentation de la natrémie et du sodium du liquide céphalorachidien (LCR) après surcharge alimentaire en sel*. Un léger défaut d'excrétion rénale du sodium pourrait alors accentuer et perpétuer cette réponse la rendant ainsi pathogène.

- Une *faible élévation du sodium du milieu de culture* augmente le nombre des récepteurs de l'angiotensine de tissus vasculaires cultivés [18] ;
- l'*élévation expérimentale du sodium dans le LCR du troisième ventricule* entraîne la libération locale d'un facteur ouabain-like et une *hypertension* [19] ;
- chez les rats de Dahl et al. et SHR soumis à un régime riche en sel, le *taux de sodium du LCR s'élève avant la pression artérielle* [20] ;
- l'*étude tout au long du nyctémère de la natrémie du rat* a révélé qu'elle est de 1-3 mmol supérieure chez les SHR à celle des WKY [21] ;
- chez *l'homme normotendu* un régime riche en sodium peut *augmenter la natrémie de 2 à 4 mmol/l* ;

<sup>1</sup> Surprise, parlant avec de Bold, je constatai qu'il connaissait mal les travaux poursuivis depuis 20 ans par nous et d'autres !

- la comparaison des *natrémies des hypertendus et des normotendus* révèle des taux du sodium plasmatique plus élevés chez les premiers [22-24] ;
- la réponse des pressions artérielles et *natrémies* aux variations de l'apport alimentaire de sodium est contributive. Chez les *hypertendus et les normotendus*, le passage de 350 à 10-20 mmol par 24 heures entraîne au cinquième jour une réduction significative de 3 mmol/l de la *natrémie*. Chez les *normotendus un apport sodé croissant* par échelons de 50 mmol, de 20 à 270 mmol par 24 heures, élève la *natrémie*. Chez des *hypertendus*, une épreuve randomisée et double insu de réduction modérée de l'apport sodé de 170 à 100 mmol par 24 heures pendant un mois a légèrement abaissé la pression artérielle et la *natrémie*, la corrélation étant certes significative, mais faiblement [25].

## Conclusion

Le rôle du sel dans l'hypertension artérielle essentielle est soupçonné depuis un siècle, accepté depuis Guyton. La séquence, maintenant classique, est l'apport de NaCl *augmentant le volume extracellulaire* (admis, mais jamais démontré) *et le débit cardiaque*, imposant une résistance artériolaire accrue qui, transitoire et fonctionnelle au début, devient pérenne et aggravée par les lésions vasculaires secondaires. Nos travaux *modifient et complètent* ce schéma en faisant jouer dans son mécanisme un rôle majeur à un *facteur natriurétique* inhibant la Na-K-ATPase.

- La perfusion IV d'un soluté de NaCl ou de sang fait apparaître un *principe natriurétique circulant inhibiteur de la Na-K-ATPase bloquant le transport du sodium par la paroi cellulaire donc sa réabsorption* ;
- l'activité de cet inhibiteur dépend de *l'apport de NaCl*. Elle est élevée dans le plasma des hypertendus, hommes ou rats SHR, ce qui évoque un lien avec l'hypertension artérielle ;
- l'*élévation de la natrémie* déclencherait cette séquence, transitoire après chaque repas au début, permanente ensuite ;
- l'*hypothalamus* est sans doute au centre du dispositif régulateur. L'hypertension artérielle essentielle serait alors une *maladie de l'homéostasie de la natrémie* agissant sur l'hypothalamus. Bien des données cliniques et expérimentales militent en faveur de cette conception.

## Remerciements

La rédaction remercie très vivement le Pr Gabriel Richet qui a sollicité et traduit ce texte du Pr Hugh de Wardener.

## Références

- [1] Relman AS, Schwartz WB. The effect of DOCA on electrolyte balance and its relation to sodium chloride intake. *Yale J Biol Med* 1952;24:540-58.
- [2] Smith HW. Salt and water volume receptors: an exercise in physiologie apologetics. *Am J Med* 1957;23:623-52.
- [3] de Wardener HE, Mills IH, Clapham WF, Hayter CJ. Studies on the efferent mechanisms of the sodium diuresis which follows the administration of IV saline in the dog. *Clin Sci* 1961;21:249-58.
- [4] Bahlam J, McDonald SJ, Ventom MG, de Wardener HE. The effect on urinary sodium of volume expansion without changing the composition of blood in the dog. *Clin Sci* 1967;32:403-13.
- [5] Nutbourne DM, Howse JD, Schrier RW, Talner LB, Ventom MG, Verroust PG, et al. The effect of expanding the blood volume on a dog on the short circuit current across an isolated frog skin incorporated in the dog circulation. *Clin Sci* 1970;38:629-48.
- [6] Clarkson EM, Talner LN, de Wardener HE. The effect of plasma from blood expanded dogs on sodium, potassium and PAH transport of renal tubules fragments. *Clin Sci* 1970;38:617-27.
- [7] de Wardener HE, Clarkson EM. The natriuretic hormone: recent developments. *Clin Sci* 1982;63:415-20.
- [8] de Bold AJ. Atrial natriuretic factor of the rat heart. Studies on isolation-properties. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982;170:133-8.
- [9] Dahl LK, Knudsen KD, Iwai J. Humoral transmission of hypertension. Evidence from parabiosis. *Circ Res* 1969;24(Suppl):21-33.
- [10] Haddy FJ, Overbeck HW. The rôle of humoral agents in volume expanded hypertension. *Life Sci* 1975;19:935-47.
- [11] Poston L, Sewell RB, Wilkinson SP, Richardson PJ, Williams R, Clarkson EM, et al. Evidence for a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *BMJ* 1981;282:847-9.
- [12] Fenton S, Clarkson EM, MacGregor GA, Alghband-Zadeh J, de Wardener HE. An assay of the capacity of biological fluids to stimulate renal G6PD activity in vitro as a marker of their ability to inhibit sodium-potassium dependent adenosine triphosphatase (Na-K-ATPase) activity. *J Endocrinol* 1982;94:99-110.
- [13] de Wardener HE, MacGregor GA. The relation of a circulating sodium transport inhibitor (the natriuretic hormone?) to hypertension. *Medicine* 1983;62:310-25.
- [14] Blaustein MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension. A reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 1977;232:C132-C173.
- [15] Hamlyn JM, Harris DW, Ludens JH. Digitalis-like activity in human plasma. *Biol Chem* 1989;264:7395-404.
- [16] Tymiak AA, Norman JA, Bolgar M, Lee H, Parker WL, Lo LC, et al. Physicochemical characterization of a ouabain isomer isolated from bovine hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8189-93.
- [17] Morris HR, Etienne T, Panico M, Tippins JR, Alaghband-Zadeh J, Holland SM, et al. Hypothalamic hypertensive factor. An inhibitor of nitric oxide synthase activity. *Hypertension* 1987;30:1493-8.
- [18] Nickenig G, Strehlow K, Roeling J, Zolk O, Knorr A, Bohm M. Salt induces vascular AT1 receptor overexpression in vitro and in vivo. *Hypertension* 1998;31:1272-7.
- [19] Leenen FH, Rusika M, Huang BS. Brain and salt sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:129-35.
- [20] Huang BS, Van Vliet BN, Leenen FH. Increases in CSF(Na) precede the increases in blood pressure in Dahl S rats and SHR on a high salt diet. *Am J Physiol* 2004;287:H1160-H1166 (Circ Physiol).
- [21] Fang Z, Carlson SH, Peng N, Wyss JM. Circadian rhythm of plasma sodium is disrupted in spontaneously hypertensive rats fed a high NaCl diet. *Am J Physiol* 2000;278:R1490-R1496.
- [22] de Wardener HE, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int* 2004;66:2454-66.
- [23] Komiya I, Yamada T, Takasu N, Asawa T, Akamine H, Yagi N, et al. An abnormal sodium metabolism in Japanese patients with essential hypertension, judged by serum sodium distribu-

tion, renal function and the renin-aldosterone System. *J Hypertens* 1997;15:65-72.

- [24] Wannamethee G, Whincup PH, Shaper AG, Lever AF. Serum sodium concentration and risk of stroke in middle aged *mâles*. *J Hypertens* 1994;12:971-9.
- [25] He FJ, Markandu ND, Sagnella GA, de Wardener HE, MacGregor GA. Plasma sodium. Ignored and underestimated. *Hypertension* 2005;45:98-102.

Hugh de Wardener  
9 Dunganvan, avenue SW15-5QU, London, Royaume-Uni

Adresse e-mail : [hugh.dewardener@tiscali.co.uk](mailto:hugh.dewardener@tiscali.co.uk)  
(H. de Wardener).

Reçu le 25 juin 2007 ; accepté le 26 juin 2007