

BILAN DU SODIUM
Le modèle classique et ses limites

Séminaire CUEN Janvier 2022
Physiologie Rénale et Troubles Hydro-électrolytiques



Emmanuelle Vidal-Petiot, PU-PH
Explorations fonctionnelles rénales
Hôpital Bichat - Paris



BILAN DU SODIUM

Le modèle classique et ses limites

⇒ Homéostasie du VEC et bilan du sodium

⇒ Transport rénal du sodium

⇒ Régulation du bilan du sodium

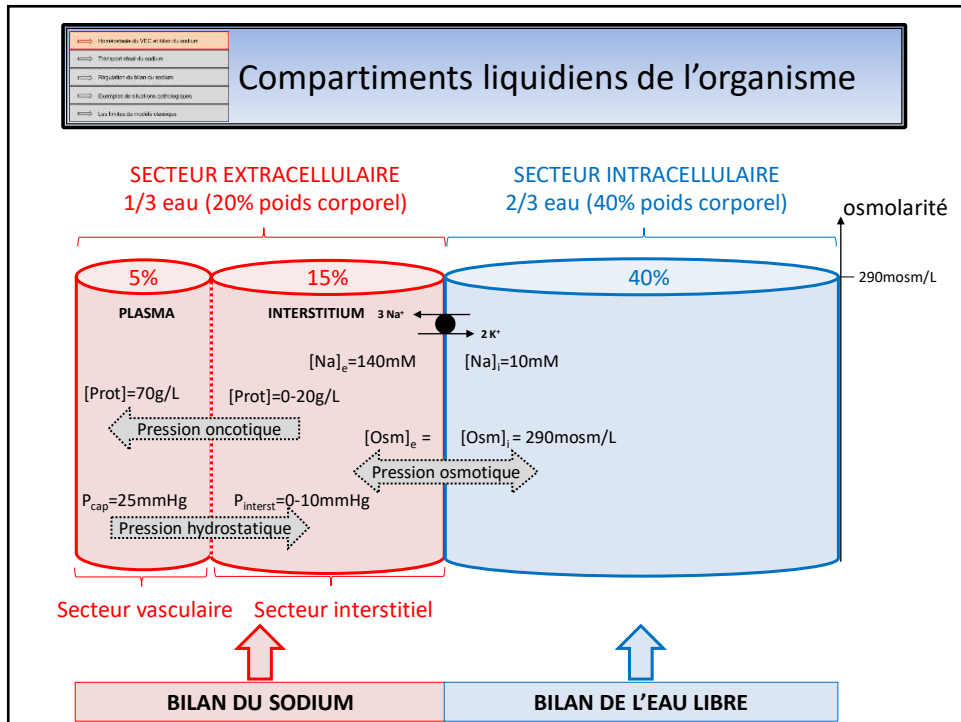
⇒ Exemples de situations pathologiques

⇒ Les limites du modèle classique

INTRODUCTION GENERALE:

La quantité totale de sodium présente dans le secteur extracellulaire détermine le volume extracellulaire. Ainsi, toute variation du contenu en sodium du liquide extracellulaire entraîne une variation dans le même sens du volume extracellulaire. La quantité totale de sodium contenue dans le liquide extracellulaire dépend d'une part des apports alimentaires, et d'autre part des sorties de sodium rénales et extra-rénales. Physiologiquement, les sorties extra-rénales étant négligeables et non-régulées, le maintien de l'homéostasie du sodium repose sur la capacité du rein à excréter le sodium alimentaire.

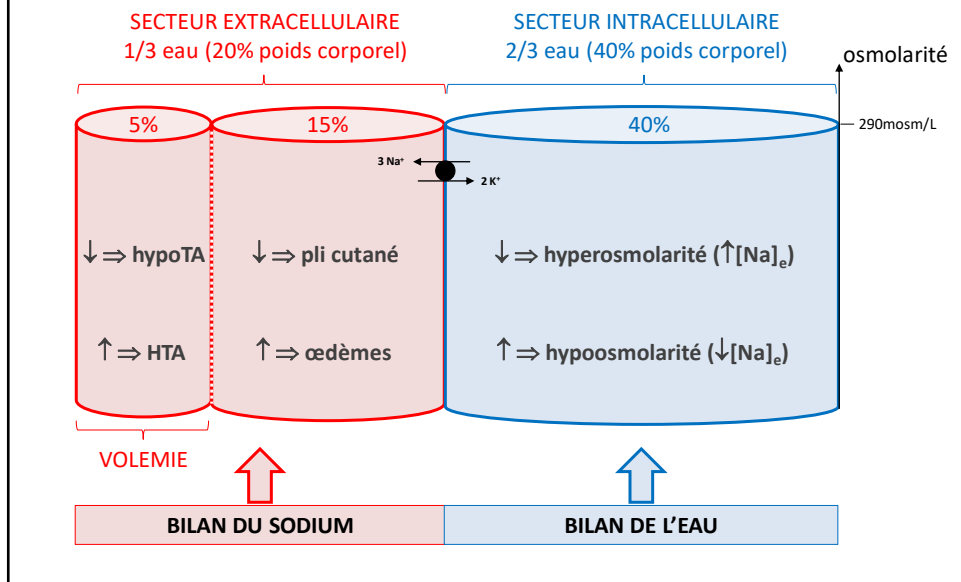
La régulation de l'excrétion rénale du sodium est assurée par plusieurs systèmes de régulation - pro et anti-natriurétiques - capables d'agir localement ou à distance (régulation neuro-hormonale), et complémentaires par leur cinétique de mise en place et leurs mécanismes d'action. Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie du sodium et constitue le principal système de régulation.



L'organisme est composé de 60% d'eau, répartie pour 40% dans le secteur intracellulaire et pour 20% dans le secteur extracellulaire. Le secteur extracellulaire est lui-même composé pour trois-quarts du secteur interstitiel (soit 15% de l'eau totale) et pour un quart du secteur plasmatique (soit 5% de l'eau totale). La volémie désigne le volume sanguin circulant, composé du plasma et de la fraction cellulaire. La répartition de l'eau dans l'organisme, et les facteurs qui contrôlent les échanges entre les différents compartiments liquidiens de l'organisme, sont représentés schématiquement sur cette diapositive.

Le sodium et les anions qui lui sont associés (chlore et bicarbonate), étant les principales osmoles du secteur extracellulaire, ils constituent les principaux déterminants de l'osmolarité. L'osmolarité est donc étroitement corrélée à la natrémie. L'osmolarité (et donc la natrémie) étant finement régulée, il en découle que la quantité totale de sodium dans le secteur extracellulaire détermine le volume extracellulaire, et donc la volémie. La natrémie est d'environ 135 à 145 mmol/l, donc 1 litre d'eau accompagne environ 140 mmol de sodium dans le secteur extracellulaire. La quantité totale de sodium contenue dans l'organisme est estimée à 58 mmol/kg, dont une majorité (65%) dans le secteur extracellulaire, et 5 à 10% dans le secteur intracellulaire, l'ensemble constituant la fraction de sodium dite échangeable. Le reste du sodium, un tiers de la quantité totale de sodium dans l'organisme, est localisé dans l'os, sous forme de cristaux d'apatite (et dans le tissu sous-cutané). Il est important de préciser que la grandeur qui détermine le volume extracellulaire est bien la quantité totale de sodium dans le secteur extracellulaire, et en aucun cas la natrémie.

Sémiologie des compartiments liquidiens



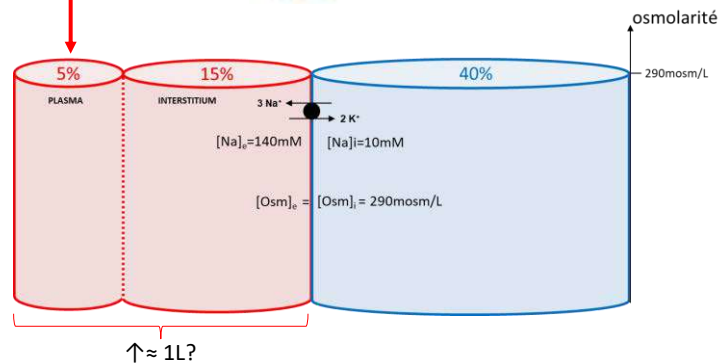
Une diminution de la volémie se manifeste cliniquement par une diminution de la pression artérielle (hypotension orthostatique puis hypotension permanente) et par une tachycardie. Inversement, une augmentation du volume sanguin circulant dans le secteur artériel se traduit par une augmentation de la pression artérielle. Une diminution du volume du secteur interstitiel se manifeste cliniquement par une perte de poids et un pli cutané. Inversement, une augmentation du volume du secteur interstitiel de plus de 10% (c'est-à-dire au-delà des capacités d'épuration par le circuit lymphatique), se traduit par des œdèmes et une prise de poids (cf schéma Diapositive).

Les variations de l'hydratation intracellulaire sont plus difficiles à apprécier cliniquement, mais sont appréciables par les variations d'osmolarité plasmatique (à défaut, de natrémie) qui sont à l'origine des mouvements d'eau de part et d'autre de la membrane plasmique

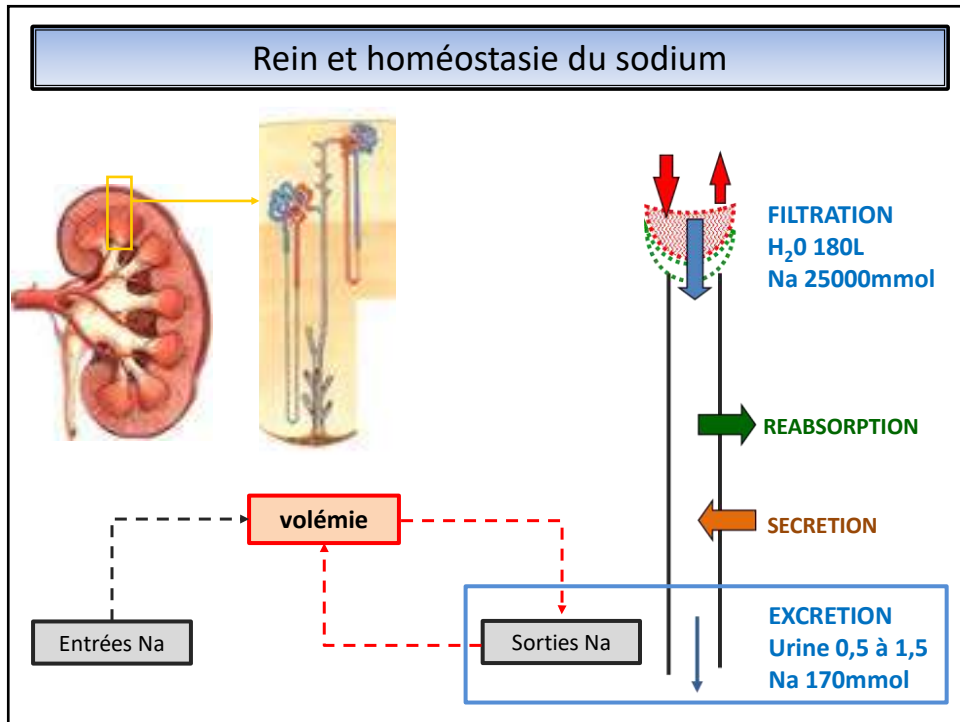
Le défi: maintien du milieu intérieur

9 g de NaCl – ≈ 150 mmol Na

1L eau



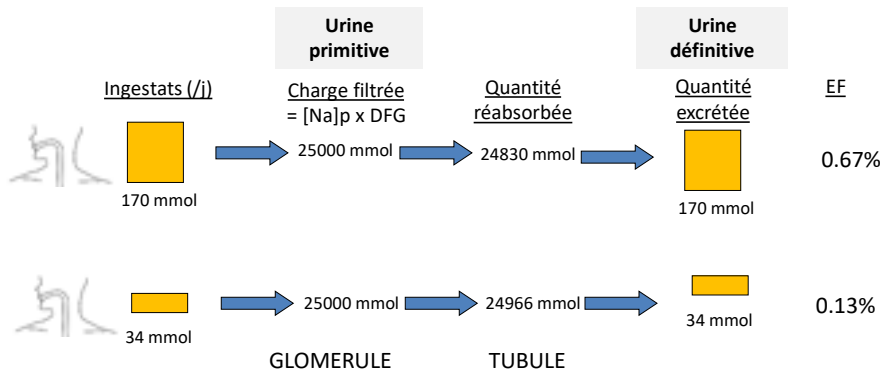
Nous avons expliqué que le cation majoritaire du secteur extracellulaire est le sodium, et que sa concentration étant constante à 140 mmol/L, pour chaque 140mmol de Na ajouté de secteur extracellulaire, on ajoute 1L d'eau. Or un repas très salé, comme celui-ci, va apporter par exemple 150 mmol de Na, qui est entièrement absorbé au niveau intestinal et entre donc dans le secteur extracellulaire. 1L d'eau va l'accompagner....si chaque repas doit induire une variation importante du VEC on voit bien que le VEC ne peut être maintenu constant. Tout le travail du rein va consister à nous permettre de maintenir ce VEC constant malgré des alimentaires en sel variable. Et il en va de même du secteur intracellulaire, et des toutes les substances dissoutes dont la concentration est régulée.



La régulation de la volémie est étroitement liée au bilan du sodium. A l'état d'équilibre, les sorties de sodium sont égales aux entrées de sodium ; la volémie est ainsi maintenue constante. Cette fonction d'homéostasie est assurée par le rein, comme schématisé par la diapositive. Pour une même charge filtrée, le rein adapte la proportion de sodium réabsorbé le long du tubule et la natriurèse varie pour maintenir les sorties de sodium égales aux entrées.

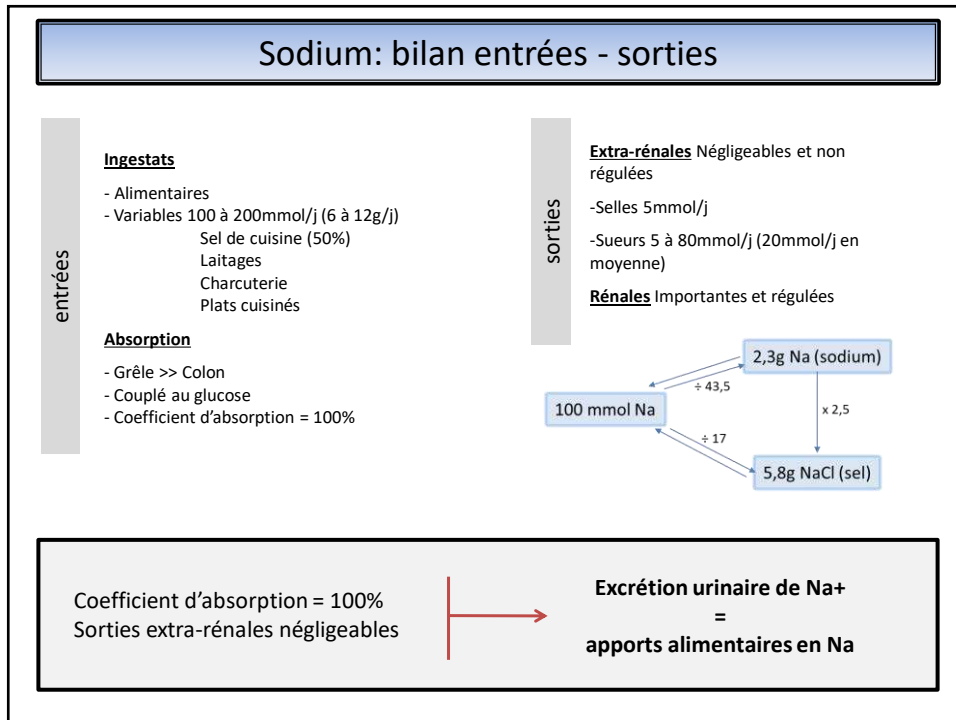
La quantité de solutés et d'eau ingérée/éliminée par 24 heures est variable
entrées (alimentation) = sorties \Rightarrow bilan nul \Rightarrow homéostasie du milieu intérieur

Homéostasie du sodium



EF = Excrétion Fractionnelle = Charge excrétée / Charge filtrée

La diapositive illustre la charge de sodium filtrée par le rein, réabsorbée le long du tubule et excrétée, pour un apport alimentaire de 170 mmol de sodium (10 g de sel, voir diapo suivante pour conversion) ou de 34 mmol de sodium (2g de sel)



Entrées de sodium

Les entrées de sodium sont alimentaires, sachant que 1 g de sel (NaCl) équivaut à 17mmol de sodium. Un régime normosodé contient environ 6 à 8 g de sel par jour. Le coefficient d'absorption digestive du sodium est proche de 100%, avec un site d'absorption principalement grêlique, par un transport couplé au glucose via le cotransporteur SGLT1 à la face apicale de l'épithélium digestif et assuré par la Na/K-ATPase à la membrane baso-latérale de la cellule.

Sorties de sodium

Les sorties extra-rénales du sodium sont non régulées et en règle générale négligeables, d'environ 5mmol/j dans les selles et 20mmol/j en moyenne dans la sueur. En cas de diarrhée profuse ou d'augmentation du débit sudoral, ces pertes extra-rénales peuvent devenir significatives voire très élevées, mais restent non régulées.

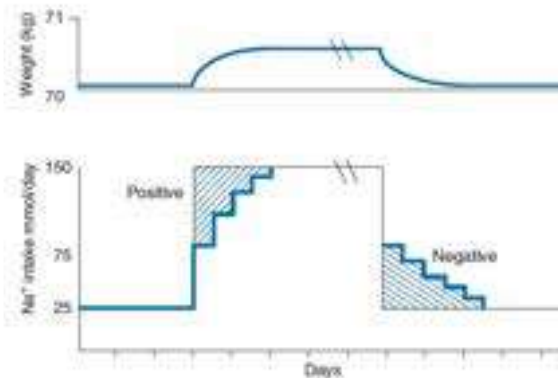
En conditions physiologiques et à l'état d'équilibre, l'absorption digestive étant proche de 100% et les sorties extra-rénales très faibles, l'excrétion urinaire de sodium est égale aux apports alimentaires. Les sorties rénales de sodium sont finement régulées afin d'adapter en permanence les sorties aux entrées et de maintenir constants la quantité totale de sodium extracellulaire et donc le volume extracellulaire

Cas d'une modification brutale des apports

Coefficient d'absorption = 100%
Sorties extra-rénales négligeables



~~Excrétion urinaire de Na+~~
~~apports alimentaires en Na~~



Comme vu précédemment, à l'état stable, les sorties de sodium sont égales aux entrées. Une variation brutale de régime est suivie d'une adaptation rénale, très efficace mais relativement lente, avec un retour à l'état d'équilibre en trois à cinq jours environ. Imaginons un individu qui aurait des apports de sodium bas et stables, de 10mmol/jour. Ses sorties rénales de sodium sont équivalentes. Si survient une augmentation brutale des apports à 170 mmol/j, l'augmentation de l'excrétion urinaire ne va pas être immédiate. L'augmentation de volémie qui s'ensuit va permettre, via les systèmes de régulation sus-décrits, une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium, qui atteindra le niveau des entrées, donc 170mmol/j, mais qui va être différée de plusieurs jours, d'où un bilan net discrètement positif attesté par une prise de poids, au dépens du seul secteur extracellulaire. L'inverse se produira en cas réduction soudaine des apports, avec une balance sodée cette fois négative et un retour au poids de base. Les capacités rénales d'adaptation à des apports sodés extrêmes, de quelques mmol à plus de 200mmol par jour sont extrêmement puissantes, ce qui tamponne drastiquement les variations de volume extra-cellulaire malgré des apports sodés potentiellement très variables d'un jour à l'autre.

BILAN DU SODIUM

Le modèle classique et ses limites

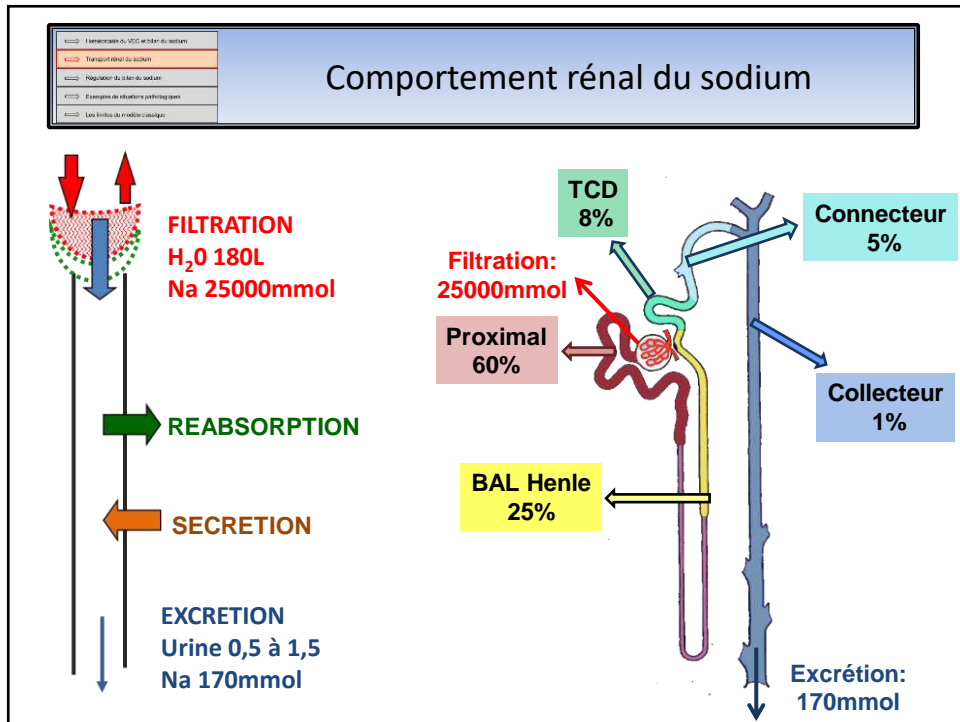
⇒ Homéostasie du VEC et bilan du sodium

⇒ Transport rénal du sodium

⇒ Régulation du bilan du sodium

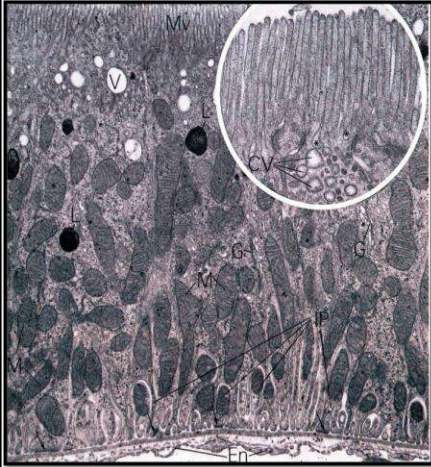
⇒ Exemples de situations pathologiques

⇒ Les limites du modèle classique



Le sodium est librement filtré au niveau du glomérule, soit une charge filtrée d'environ 25000 mmol par jour, pour une natrémie de 140 mmol/L et un débit de filtration de 180 L par jour (120 mL/min). Deux tiers du sodium filtré sont réabsorbés par le tubule contourné proximal, environ 20% par l'anse de Henle, 5 à 8% par le tubule contourné distal, le reste par le tubule connecteur et le canal collecteur.

Tubule contourné proximal



Site principal de réabsorption de Na et d'H₂O

2/3 du Na filtré est réabsorbé (16000mmol/j)

2/3 de H₂O filtrée est réabsorbée (120L/j)

Besoins ATP important (mitochondries+++)

Surface d'échange +++ (bordure en brosse)

Isoosmolaire

1L H₂O / 140mmol Na réabsorbés

concentration en Na stable

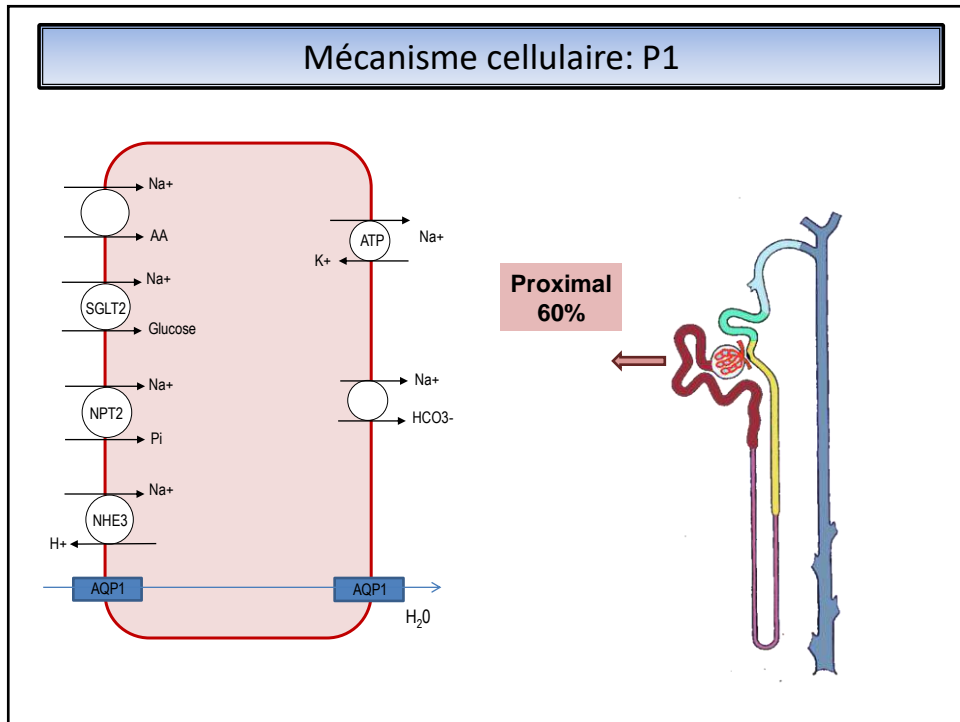
Non régulée mais modulée par

Facteurs physiques périlitubulaires

Balance glomérulotubulaire

Angiotensine 2





Dans la **première partie du tubule proximal** (diapositive), le transport est exclusivement transcellulaire, actif, et iso-osmolaire (réabsorption d'eau proportionnelle à celle de sodium, soit 1 litre d'eau libre pour 140mmol de sodium). Plusieurs co-transporteurs participent à la réabsorption de sodium à la face apicale de l'épithélium. Le sodium emprunte principalement l'antiport sodium/proton NHE3, qui échange un sodium contre un proton. Le sodium est aussi réabsorbé de manière couplée à des substances organiques (acides aminés, glucose), ou à des substances minérales (co-transporteur sodium/phosphate). A la face baso-latérale, le sodium emprunte soit la pompe Na/K-ATPase soit le co-transporteur Na/HCO₃⁻. Notons qu'il n'y a pas de réabsorption de chlore dans ce segment.

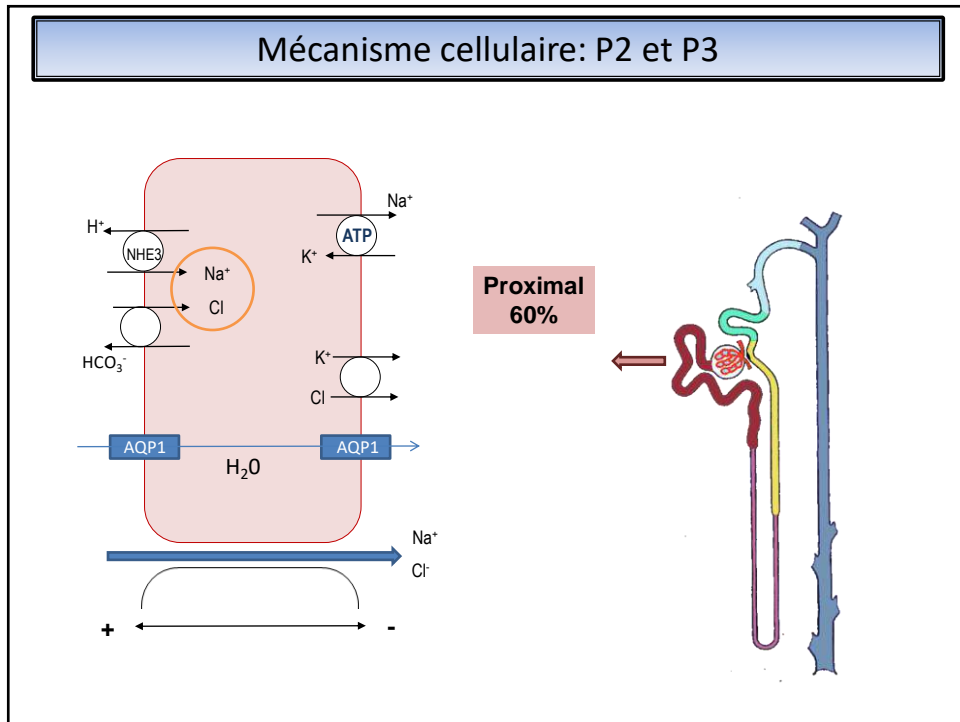
→ Transport transcellulaire actif exclusif

Transport apical

couplé à des substances organiques (AA, Glu)
ou à des substances minérales différentes du Cl (cotransport Phosphore, antiport H⁺)

Transport basolatéral

Na/K ATPase
Co-transport Na/HCO₃⁻
→ Transport H₂O isoosmotique
→ Pas de réabsorption de Cl



Transport de sodium dans la deuxième partie du tubule proximal

Dans les **parties plus distales du tubule contourné proximal** (diapo), le transport de sodium est transcellulaire pour 60% (via l'antiport NHE3) et paracellulaire pour 40%. Alors que la première partie du tubule proximal est imperméable au chlore, le transport de sodium est cette fois couplé et équimolaire au chlore (qui emprunte l'échangeur chlore/bicarbonate à la face apicale). Le transport paracellulaire de sodium est passif et favorisé par la différence de potentiel lumière positive, elle-même secondaire à la réabsorption paracellulaire de chlore selon un gradient chimique. L'activité de l'échangeur NHE3, donc la réabsorption tubulaire proximale de sodium, est stimulée par le système nerveux sympathique rénal et par l'angiotensine 2. Sur le plan pharmacologique, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (comme l'acétazolamide) inhibent le transport proximal de sodium, en limitant indirectement le fonctionnement de l'échangeur l'antiport sodium-proton NHE3.

Transport transcellulaire (60%)

Transport apical

Contre-transports Na/H et Cl/HCO₃

Transport basolatéral

Na/K ATPase

Co-transport K/Cl

→ Transport H₂O isoosmotique

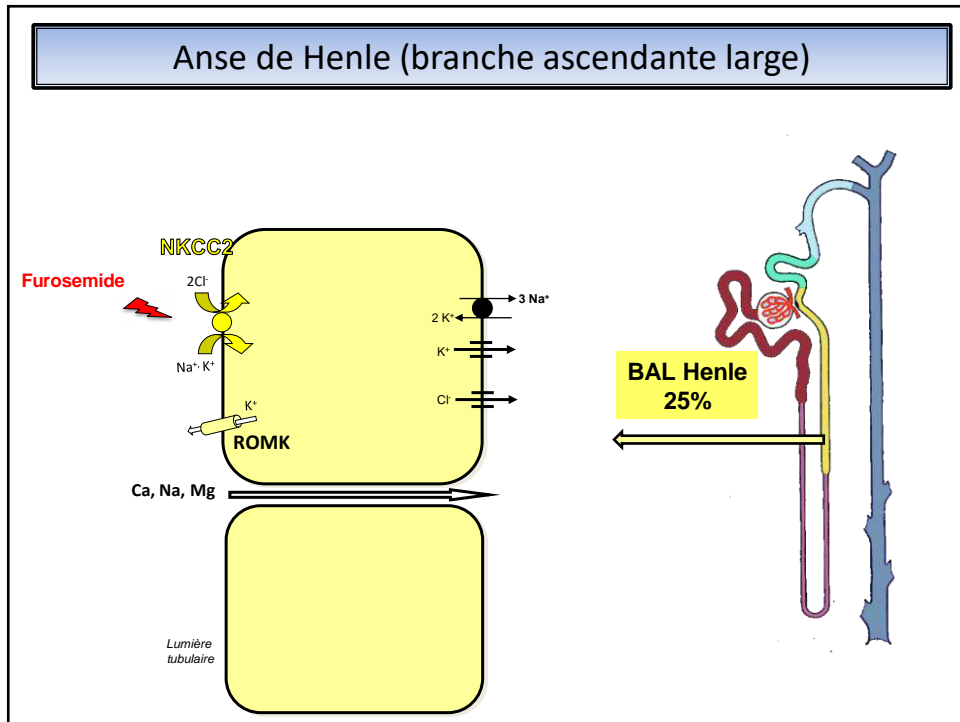
→ La réabsorption de Na se fait couplée au Cl (concentration de Na et de Cl sont stables)

Transport paracellulaire (40%)

Cl réabsorbé suivant gradient chimique

Créant ddp lumière positive

Favorable à la réabsorption de Na⁺



Vingt à 25% du sodium filtré est réabsorbé par la **branche large ascendante de l'anse de Henle**, imperméable à l'eau. La réabsorption de sodium est mixte : transcellulaire et paracellulaire. L'entrée de sodium à la face apicale se fait par le co-transporteur NKCC2 (Na/K/2Cl), sensible au furosémide tandis que la sortie de sodium au pôle basolatéral se fait par la pompe Na/K-ATPase. Le bilan net de la réabsorption transcellulaire de sodium crée un gradient de voltage transépithélial lumière positif par l'intermédiaire de ROMK (*Renal Outer Medullary Potassium channel*), canal excréteur de potassium, qui permet le transport paracellulaire de plusieurs cations dont le sodium.

Transport de sodium dans la branche ascendante large de l'anse de Henle

Réabsorption de 20 à 25% du Na⁺ filtré

Pas de transport d'H₂O

Transport transcellulaire

Cotransport électroneutre Na/K/2Cl

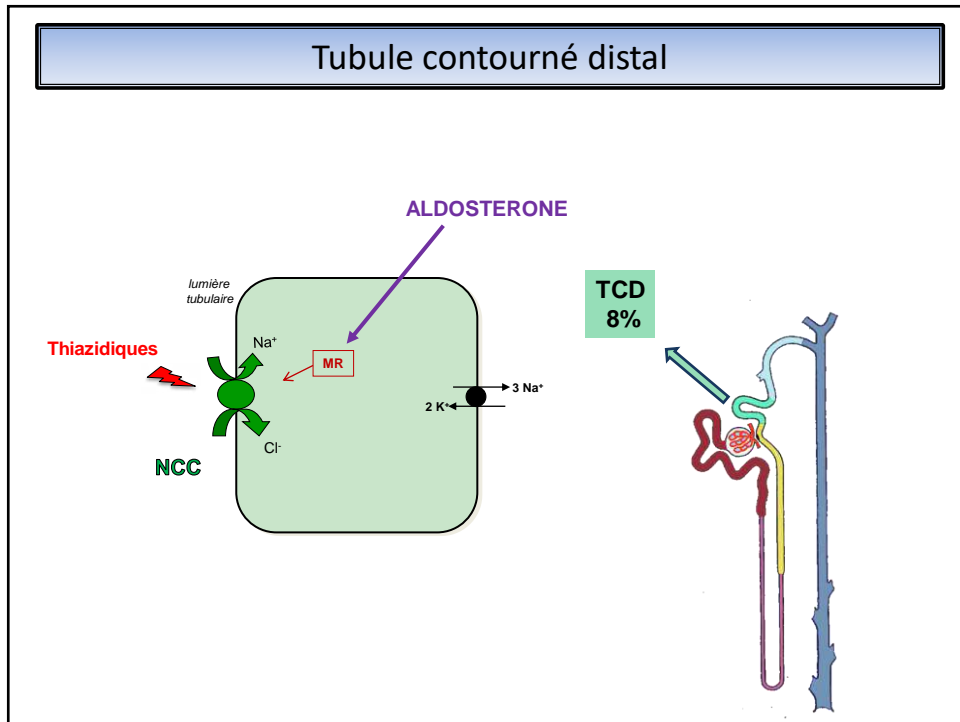
Sensible au furosémide

Basolatéral: Na/K ATPase et canal Cl⁻ couplé à canal K (ROMK)

Transport paracellulaire

Création ddp lumière positive

⇒ réabsorption paracellulaire du Na⁺



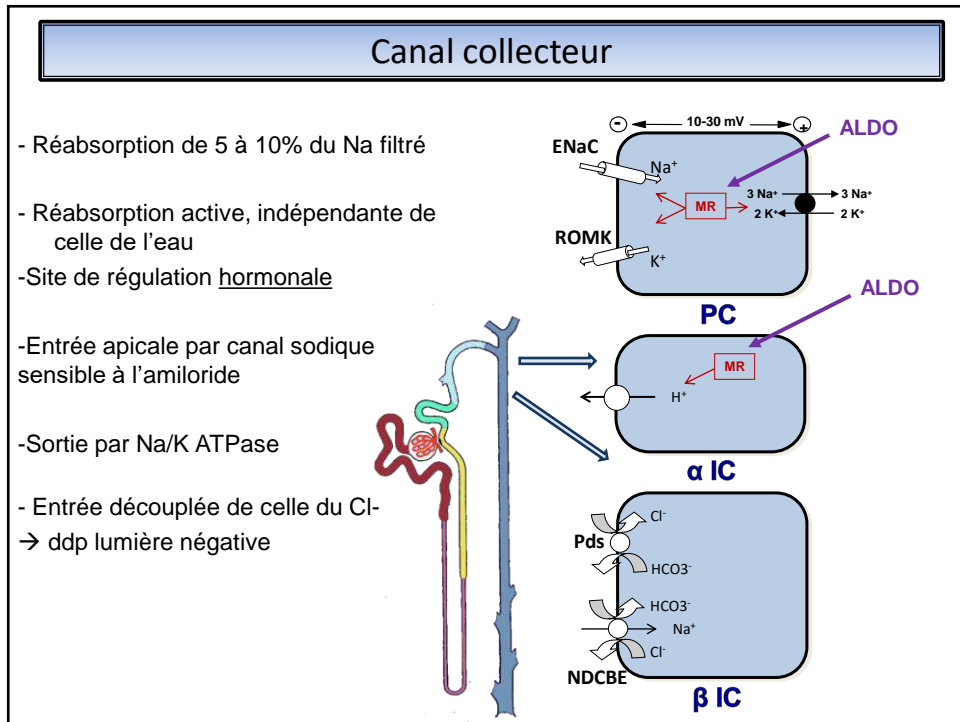
Le **tube contourné distal** réabsorbe 5 à 8% du sodium filtré. La réabsorption est exclusivement transcellulaire, via le co-transporteur électroneutre sodium/chlore NCC, sensible aux diurétiques thiazidiques. La réabsorption de sodium est régulée positivement par l'angiotensine 2 et par l'aldostérone.

Transport transcellulaire

Cotransport électroneutre Na/Cl

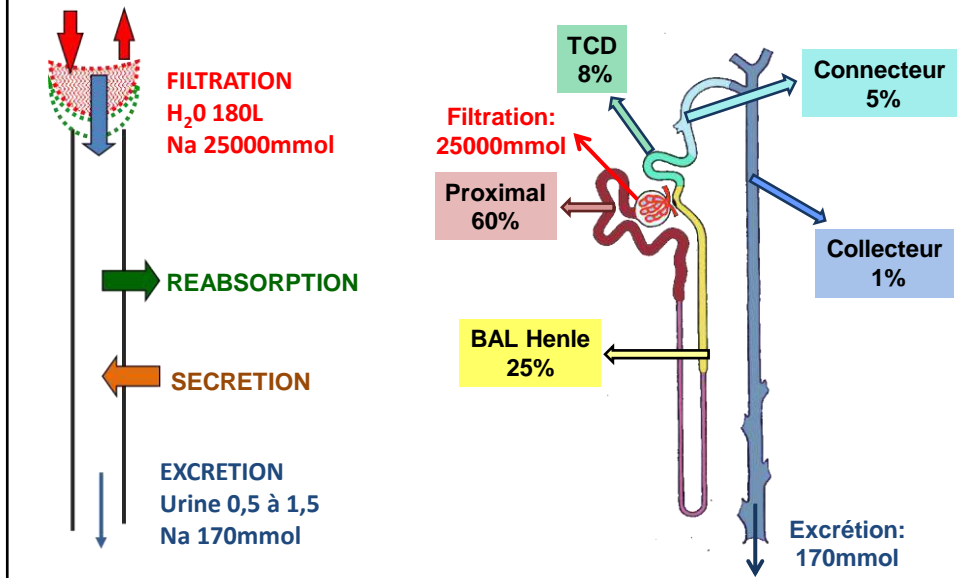
Inhibiteur: hydrochlorothiazide

Transport basolatéral par Na/K ATPase



Dans le **tubule connecteur et le canal collecteur**, le transport de sodium est électrogénique : assuré le canal sodique épithélial ENaC, il génère un gradient de voltage trans-épithélial lumière négatif, force motrice de la sécrétion de potassium dans la lumière tubulaire par ROMK. A la face baso-latérale, la sortie du sodium et l'entrée de potassium sont assurées par la pompe Na/K-ATPase. L'ensemble est positivement régulé par le récepteur minéralocorticoïde, en présence d'aldostérone.

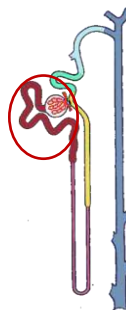
Mécanismes de modulation du transport rénal de Na



Le sodium est librement filtré au niveau du glomérule, soit une charge filtrée d'environ 25000 mmol par jour, pour une natrémie de 140 mmol/L et un débit de filtration de 180 L par jour (120 mL/min). Deux tiers du sodium filtré sont réabsorbés par le tubule contourné proximal, environ 20% par l'anse de Henle, 5 à 8% par le tubule contourné distal, le reste par le tubule connecteur et le canal collecteur.

Balance glomérulo-tubulaire

BALANCE GLOMERULAIRE-TUBULAIRE (MODULATION > REGULATION)



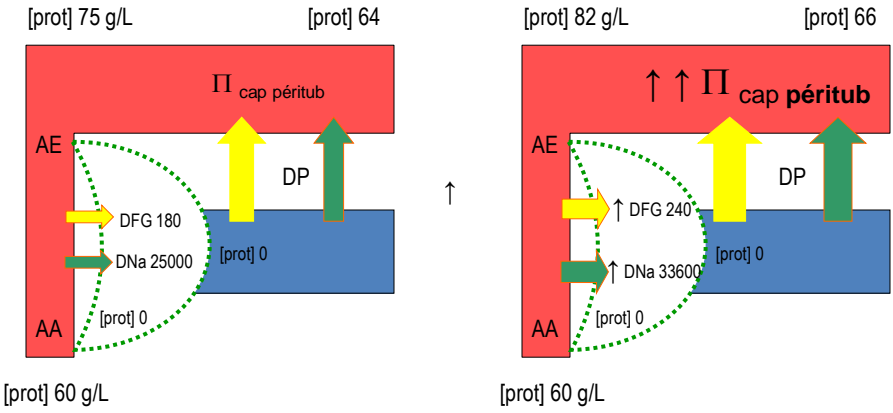
- . Modulation de la réabsorption proximale de Na
- . Par un phénomène physique périlitubulaire seul (indépendant de tout facteur hormonal)
- . Lié directement au DFG

Ajustement de la réabsorption proximale de Na⁺ de sorte que le débit de Na réabsorbé par le TCP représente toujours 2/3 du débit de Na Filtré par le glomérule, quel que soit la valeur du DFG

- . Limite la perte de Na⁺ quand le DFG augmente
- . Évite une trop grande rétention de Na quand le DFG baisse

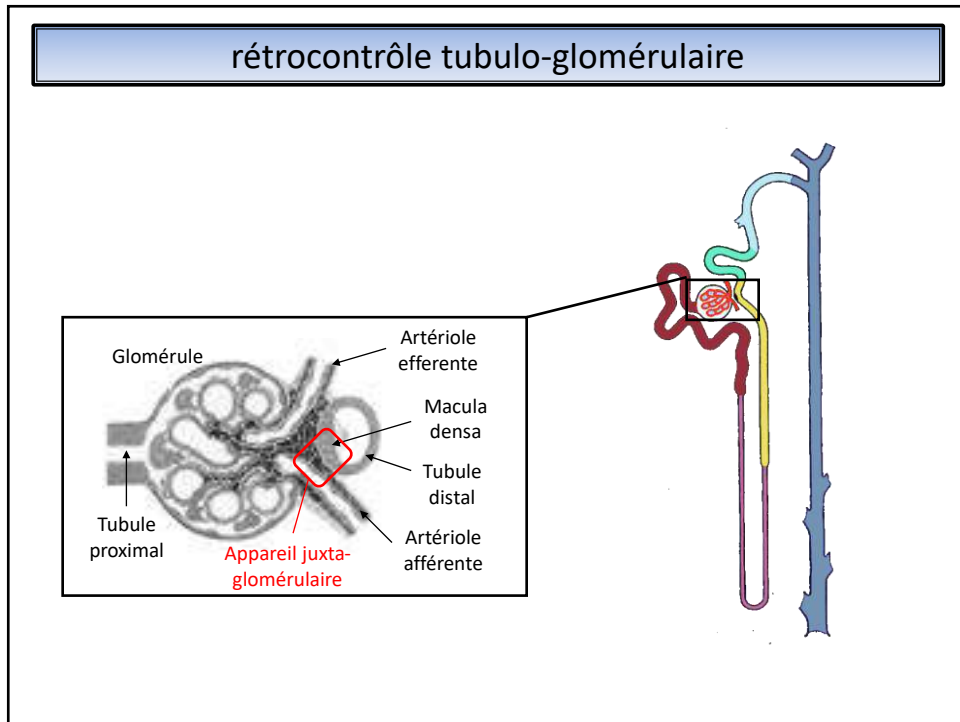
La balance tubulo-glomérulaire permet une modulation de la réabsorption proximale de sodium par un phénomène physique périlitubulaire directement lié au débit de filtration glomérulaire (DFG) dans le glomérule correspondant, indépendant de tout facteur hormonal. Quelle que soit la valeur du DFG, le débit massique de sodium réabsorbé par le tubule contourné proximal représente 2/3 du débit de sodium filtré par le glomérule. Ainsi, toute variation du DFG entraîne une variation de la concentration des protéines plasmatiques dans la circulation intrarénale en aval du site de filtration, et donc une variation de la pression oncotique (pression osmotique liée aux protéines) dans les capillaires périlitubulaires. Ceci induit une modulation de la réabsorption d'eau et d'électrolytes (dont le sodium) de la lumière tubulaire vers la circulation péri-tubulaire. Ce phénomène permet de limiter les pertes sodées lorsque le DFG augmente, et inversement, cela évite une rétention sodée excessive lorsque le DFG baisse.

Mécanismes sous-jacents



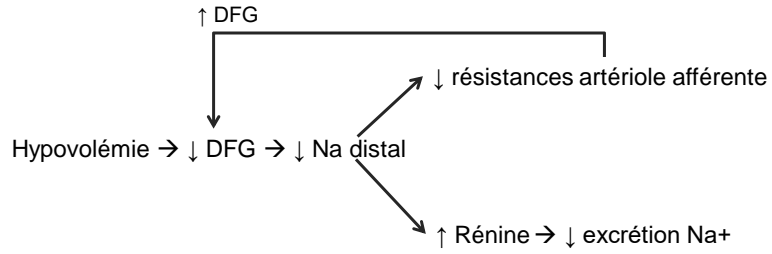
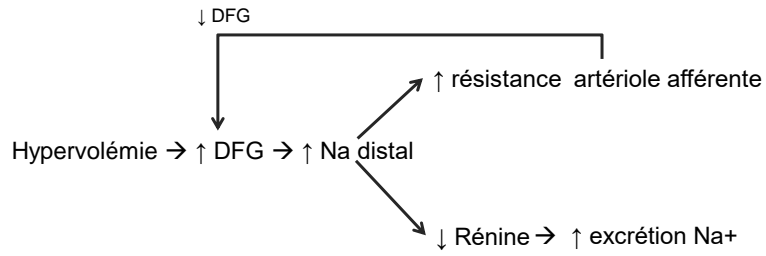
\uparrow DFG \rightarrow $\uparrow [prot]_{cap\ péricap}$ \rightarrow $\uparrow \Pi_{cap\ péricap}$ \rightarrow $\uparrow \Delta\Pi$ \rightarrow \uparrow réabsorption
 \downarrow DFG \rightarrow $\downarrow [prot]_{cap\ péricap}$ \rightarrow $\downarrow \Pi_{cap\ péricap}$ \rightarrow $\downarrow \Delta\Pi$ \rightarrow \downarrow réabsorption

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, au sein de l'appareil juxta-glomérulaire. Toute modification du DFG modifie *de facto* la quantité de NaCl délivrée au tubule contourné distal. Selon la modification du DFG et donc de la quantité de sodium délivré au tube distal, le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire entraîne une adaptation des résistances artériolaires afférentes qui régulent la pression intraglomérulaire, ainsi qu'une modification de la sécrétion de rénine par les cellules juxta-glomérulaires. Ceci aboutit *in fine* à une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium en cas de baisse du DFG et inversement. Le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire participe donc à la fois à l'autorégulation du DFG et à la régulation du bilan de sodium.

rétrocontrôle tubulo-glomérulaire



BILAN DU SODIUM

Le modèle classique et ses limites

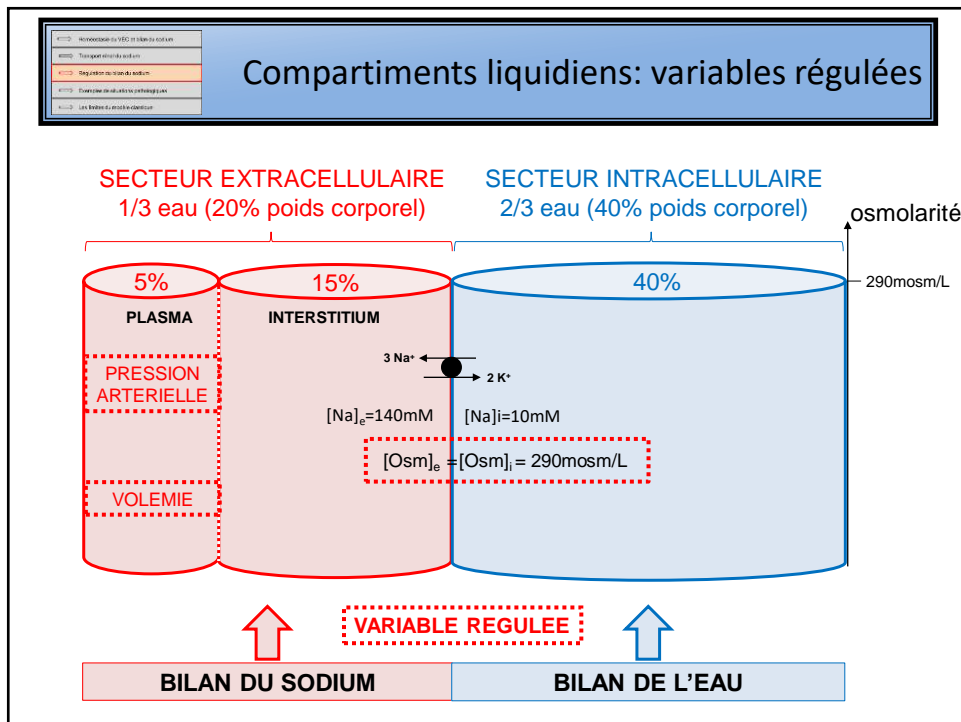
⇒ Homéostasie du VEC et bilan du sodium

⇒ Transport rénal du sodium

⇒ Régulation du bilan du sodium

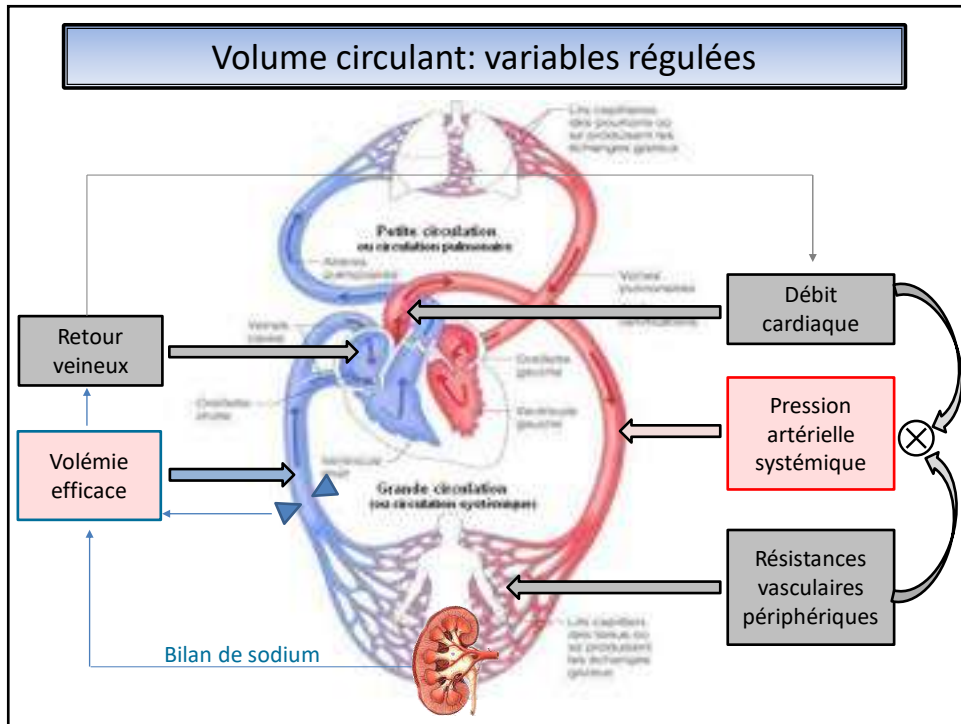
⇒ Exemples de situations pathologiques

⇒ Les limites du modèle classique



L'homéostasie du bilan de sodium est assurée par plusieurs **boucles de rétrocontrôle** complémentaires et par leurs cinétiques de mise en place et leurs mécanismes d'action. Cette régulation fine implique l'existence d'au moins une **variable régulée** et de capteurs qui mesurent cette variable et déclenchent un signal lorsqu'elle s'éloigne de son point d'équilibre. La quantité totale de sodium dans l'organisme, *stricto sensu*, n'est pas mesurable. Le volume extracellulaire (vasculaire et interstitiel) dépend directement de la quantité totale de sodium comme expliqué sur les premières diapositives (1L de volume extracellulaire accompagne 140 mmol de sodium dans ce secteur), mais n'est pas non plus directement mesurable. Le **volume sanguin circulant ou volémie** est en revanche mesurable. Il renseigne sur le volume extracellulaire, et donc la quantité totale de sodium, en conditions physiologiques et notamment en l'absence d'anomalie de répartition du volume extracellulaire entre le secteur vasculaire (1/4) et le secteur interstitiel (3/4), comme schématisé sur la diapositive d'introduction sur les compartiments liquidiens. Le volume sanguin circulant est mesuré à la fois dans le **secteur veineux de la circulation systémique**, secteur à basse pression réservoir de volume, la variable mesurée étant la volémie, et dans le secteur artériel, à haute pression, la variable mesurée étant la **pression artérielle systémique**. En cas de signaux conflictuels entre les deux variables, la priorité est toujours donnée à la pression artérielle (ou à la volémie dit « efficace », assurant la perfusion des organes, qui en situation physiologique représente environ 15% de la volémie totale).


Le lien étroit entre volémie et pression artérielle est illustré un peu plus loin. Schématiquement, la volémie détermine le retour veineux vers l'oreillette droite, et donc le débit cardiaque. La pression artérielle étant égale au débit cardiaque que multiplie les résistances périphériques, elle est intimement liée à la volémie. Les systèmes de régulation du bilan de sodium peuvent être mis en jeu par des variations de la volémie et/ou de la pression artérielle, et venir corriger soit directement la volémie via l'excrétion sodée, soit directement la pression artérielle par modification de ses déterminants directs, débit cardiaque et résistances périphériques, soit encore les deux par des actions complémentaires.



Complément à la diapo précédente

Régulation de la pression artérielle

Loi de Hagen-Poiseuille



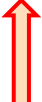
$PA - PB = Q \times R$

$\frac{8L\mu}{\pi r^4}$

pression artérielle

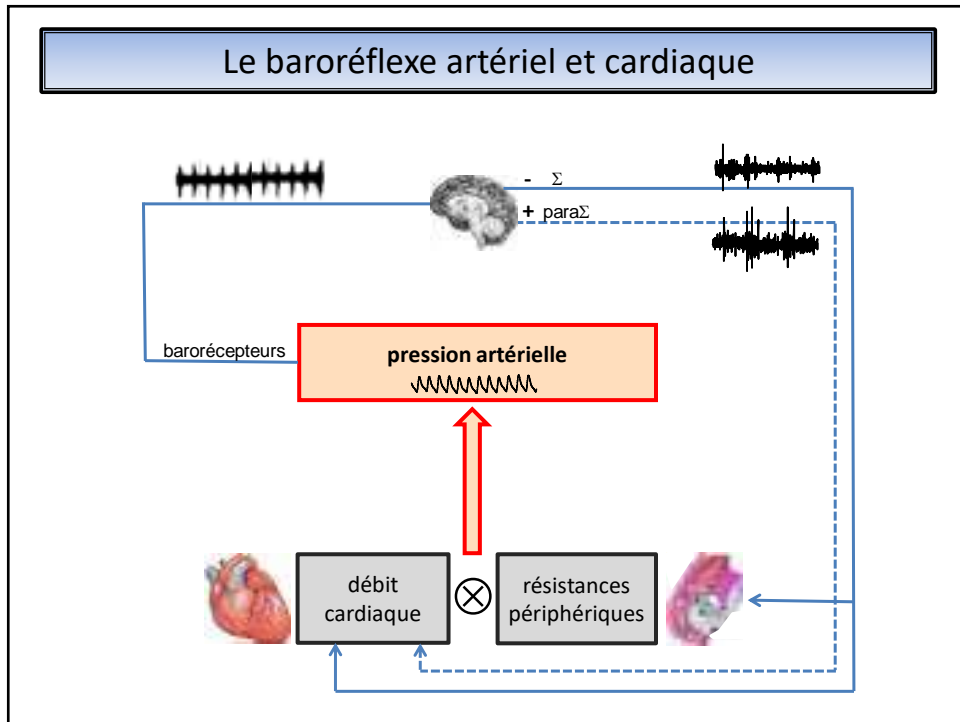


débit cardiaque



résistances périphériques



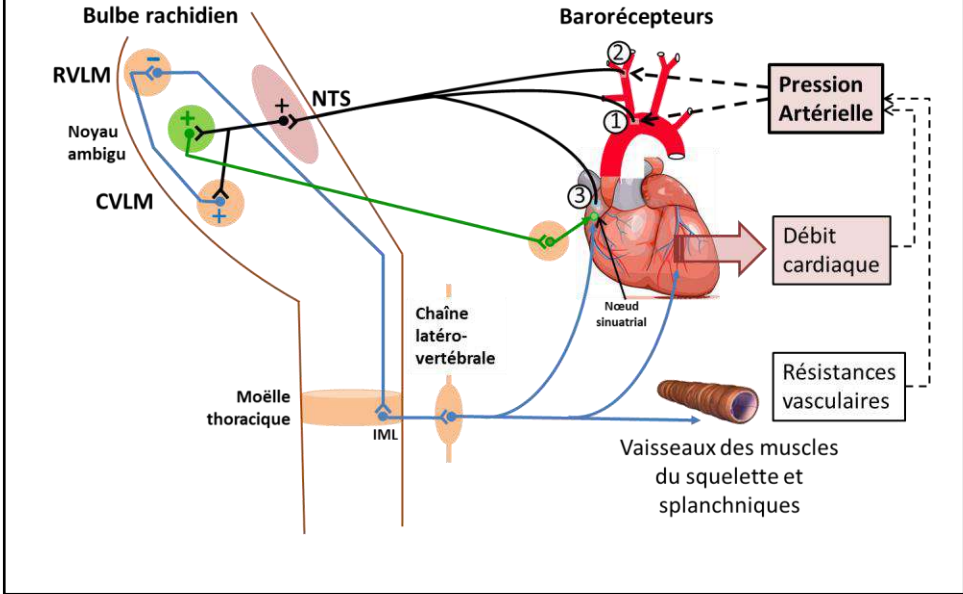


La régulation de la volémie et de la pression artérielle est assurée tout d'abord par le système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, et notamment par la boucle de régulation par rétrocontrôle négatif qu'est le baroréflexe artériel et cardiaque, représenté schématiquement sur la figure de cette diapositive.

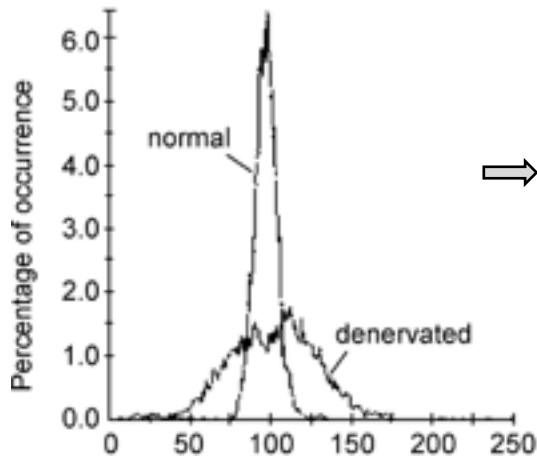
La principale variable régulée est la **pression artérielle**. Les **barorécepteurs** aortiques et carotidiens, terminaisons nerveuses insérées dans la paroi artérielle sensibles à l'étirement, détectent les variations de diamètre de l'artère et donc les variations de pression dans le système artériel, à la sortie du cœur. Les voies afférentes sont les prolongations nerveuses des barorécepteurs, nerf de Cyon, branche du nerf vague (X) pour les barorécepteurs de la crosse de l'aorte et nerf de Hering, branche du nerf glossopharyngien (IX) pour les barorécepteurs des sinus carotidiens, et font synapse dans le noyau du tractus solitaire dans le bulbe rachidien. Les voies nerveuses centrales intègrent le signal et comparent la valeur de pression artérielle à la valeur consigne. **Les voies effectrices, constituées des voies nerveuses sympathiques à destinée des artérioles de résistance, et des voies sympathiques et parasympathiques à destinée cardiaque**, viennent corriger la variation initiale. En cas de diminution de la pression artérielle, l'action effectrice est une augmentation du tonus sympathique à destinée vasculaire, et donc une vasoconstriction qui touche en particulier les artérioles de résistance, d'où une augmentation de la pression artérielle. La vasoconstriction touche en fait également le système veineux, ce qui permet une augmentation du retour veineux, donc du débit cardiaque. En outre, l'activation sympathique induit une augmentation de la synthèse de rénine médiée par les récepteurs β_1 -adrénergiques. L'augmentation de l'activité sympathique à destinée vasculaire s'accompagne d'une augmentation de l'activité sympathique à destinée cardiaque (qui augmente la force et la fréquence des contractions) et d'une diminution de l'activité parasympathique à destinée du cœur, qui permet l'accélération de la fréquence cardiaque.

Il existe aussi des barorécepteurs situés dans le système à basse pression, ou volorécepteurs, situés dans les oreillettes et les gros troncs veineux, qui complètent la boucle du baroréflexe en percevant cette fois non pas directement une baisse de pression mais une diminution de la volémie.

Le baroréflexe artériel et cardiaque



Régulation à long terme de la pression artérielle




chien sans baroréflexe:
variabilité augmentée
même niveau moyen

Cowley et al. *Circ Res* 1973; 32:564-76

Le baroréflexe ne permet pas la régulation à long terme de la PA. La démonstration de l'absence de rôle du baroréflexe dans la régulation à long terme de la PA a notamment été apportée par des modèles animaux comme le chien. La PAM du chien normal est étroitement régulée autour d'environ 100 mmHg. Les mesures qui s'éloignent de cette valeur sont rares malgré les changements de position et l'activité de l'animal. Si l'on coupe chirurgicalement les afférences des barorécepteurs issues de la crosse de l'aorte et des sinus carotidiens (on parle de « dénervation sino-aortique » ou d'ouverture de la boucle baroréflexe) la PA est initialement très élevée, comme on peut l'attendre puisque le NTS n'est plus stimulé. Cependant, si l'on mesure la PA de l'animal après 7 jours, on constate que cette dernière est nettement plus variable, mais que malgré cette grande variabilité, le niveau moyen de pression artérielle est quasiment le même qu'avant l'intervention, soit environ 100 mmHg. Si le baroréflexe régulait la PAM à long terme, alors le fait de couper les afférences entrainerait, comme la destruction du NTS, une hypertension artérielle majeure et prolongée. On déduit de cette expérience que le baroréflexe joue un rôle majeur et essentiel dans la régulation rapide, à court terme, de la PA, mais a pas ou peu de rôle dans la régulation de la PA à plus long terme. Chez les patients hypertendus, on parle de « reset » du baroreflexe : la boucle baroreflexe contrôle toujours les variations rapides de la PA, comme chez un sujet normotendu, mais autour d'une valeur moyenne plus élevée.

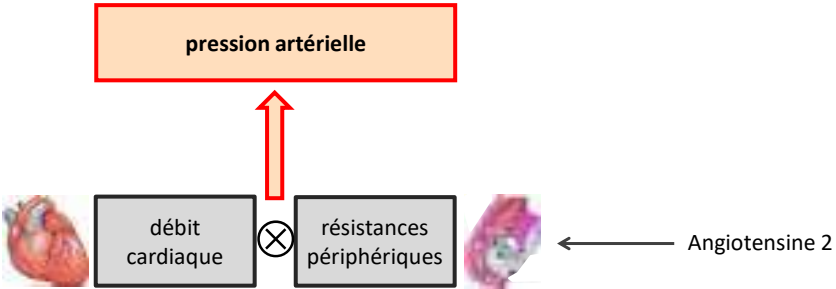
REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE

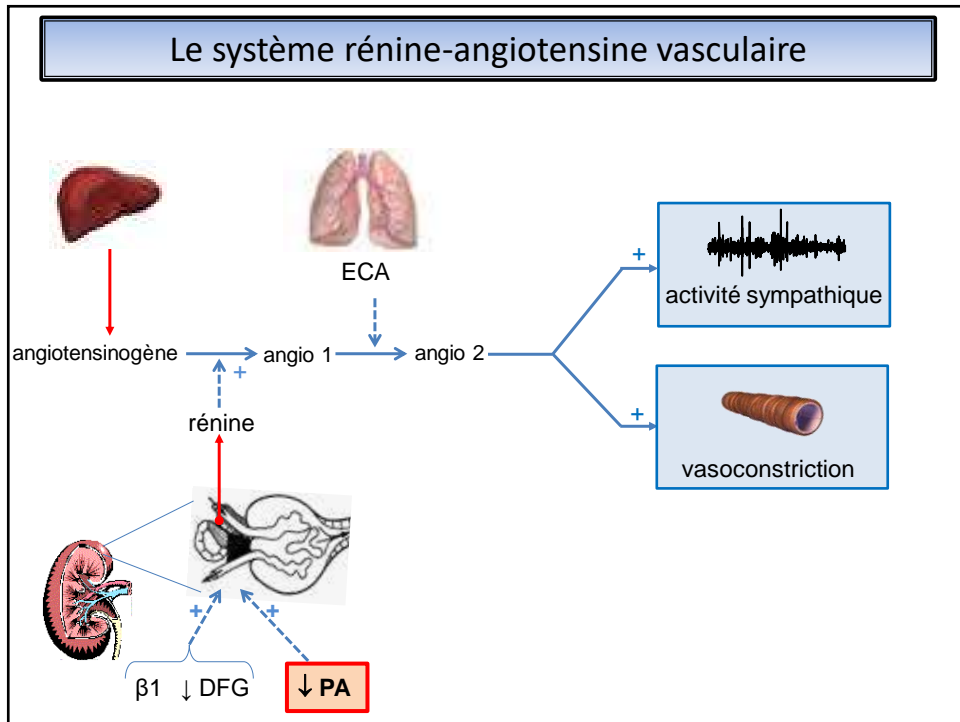
Loi de Hagen-Poiseuille



$PA - PB = Q \times R$

$\frac{8L\mu}{\pi r^4}$





Nous avons vu que la boucle baroréflexe intervient très rapidement pour réguler la PA, dans les secondes qui suivent la perturbation initiale.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est un des principaux systèmes qui assurent la régulation de la PA à plus long terme, dans les minutes, les heures et les jours qui suivent la perturbation initiale. Ce système agit par plusieurs mécanismes différents et complémentaires, qui ont des cinétiques d'action différentes.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est un système hormonal qui joue un rôle très important sur le système cardiovasculaire en général et sur la régulation de la pression artérielle et de la volémie en particulier.

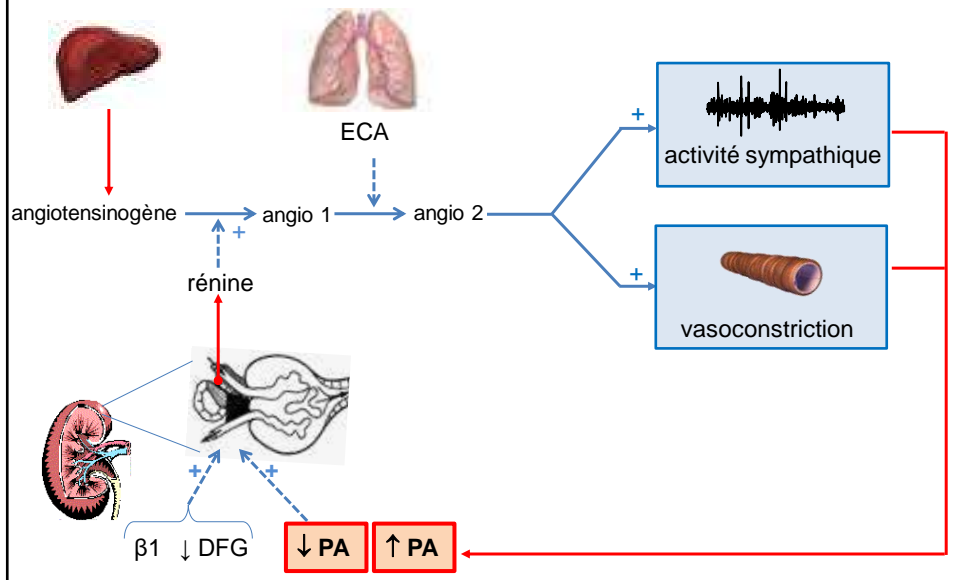
On rappellera que les variations de pression artérielle sont captées au niveau de l'artériole afférente rénale. Les cellules sécrétrices de rénine, dérivées des cellules musculaires lisses de la paroi de l'artériole afférente, synthétisent d'autant plus de rénine que la pression de perfusion de l'artériole afférente est basse. La régulation de la sécrétion de rénine est en réalité plus complexe. En particulier, la synthèse de rénine est amplifiée par l'activation sympathique, puisque les cellules à rénine ont à leur surface des récepteurs β1-adrénergiques et par la diminution de la quantité de Na dans le tubule contournée distal (on parle de rétrocontrôle tubulo-glomérulaire).

La rénine est une enzyme qui rencontre dans la circulation l'angiotensinogène d'origine hépatique qu'elle transforme en angiotensine 1, dépourvue d'effet tensionnel significatif. L'angiotensine 1 est transformée en angiotensine 2 sous l'effet de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) principalement située à la surface des cellules endothéliales de la circulation pulmonaire.

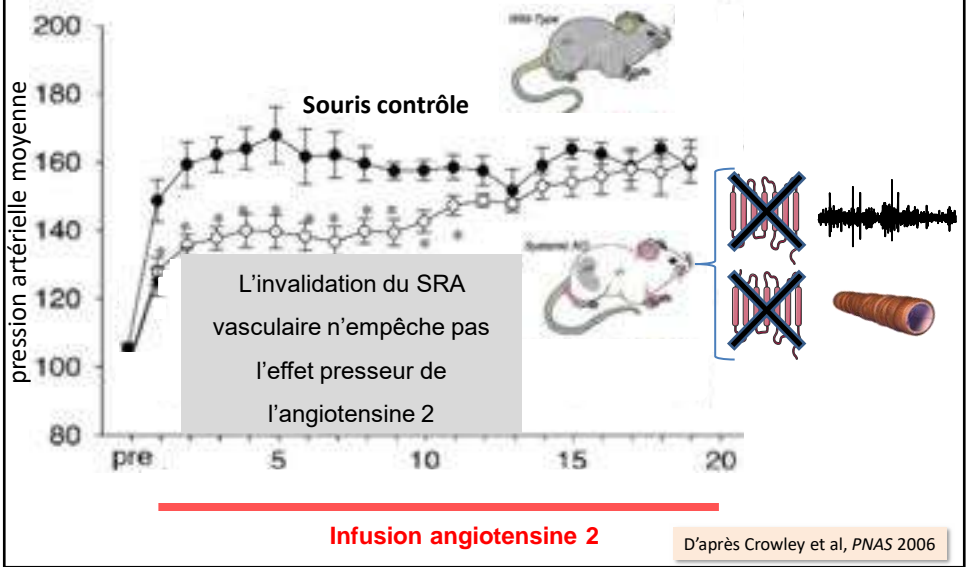
La cascade enzymatique du SRAA aboutit donc d'une part à la formation d'angiotensine 2, dont les effets sont liés essentiellement à sa fixation à ses récepteurs de type 1 (AT1R), et qui augmente la pression artérielle par plusieurs mécanismes: 1/un effet rapide efficace dès les minutes et heures qui suivent la perturbation tensionnelle, la vasoconstriction périphérique, complémentaire et plus prolongée que celle assurée par le système sympathique.

2/ une augmentation du tonus sympathique par une action sur les centres régulateurs de l'activité sympathique au niveau du système nerveux central

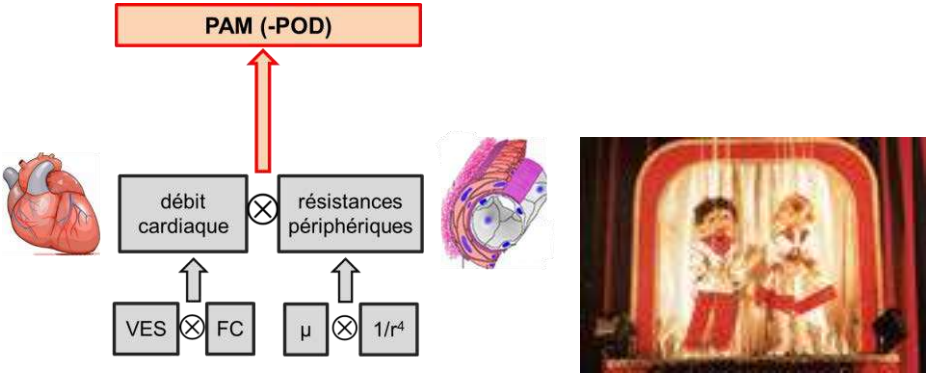
Le système rénine-angiotensine



SRA vasculaire: régulation à long terme de la PA?



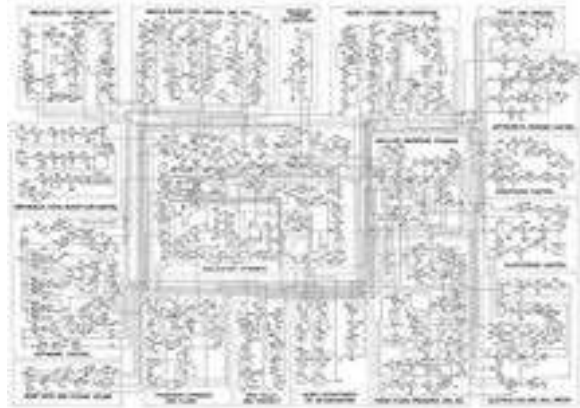
Régulation de la PA à long terme?



Régulation à long terme de la pression artérielle



Arthur C. Guyton
(1919-2003)



Guyton, Am J Physiol 1972

Celui qui a émis l'hypothèse que le rein est l'organe qui fixe le niveau de la pression artérielle (via la régulation du bilan de sodium et de la volémie) est le physiologiste américain Arthur Guyton. Il a émis cette hypothèse dès les années 50.

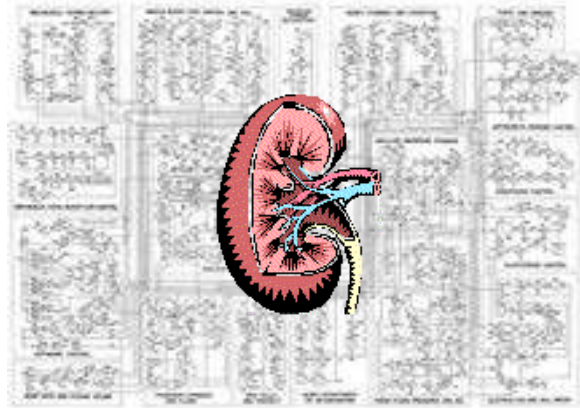
Ce physiologiste a mis au point des modélisations mathématiques complexes de tous les déterminants de la pression artérielle et de toutes les régulations nerveuses et hormonales connues de ces déterminants, et en a déduit que l'organe qui permet de réguler à long terme la pression artérielle d'un individu est le rein.

L'implication de ce principe est très importante car il signifie qu'en cas d'hypertension artérielle, le rein est soit coupable soit complice....

Régulation à long terme de la pression artérielle



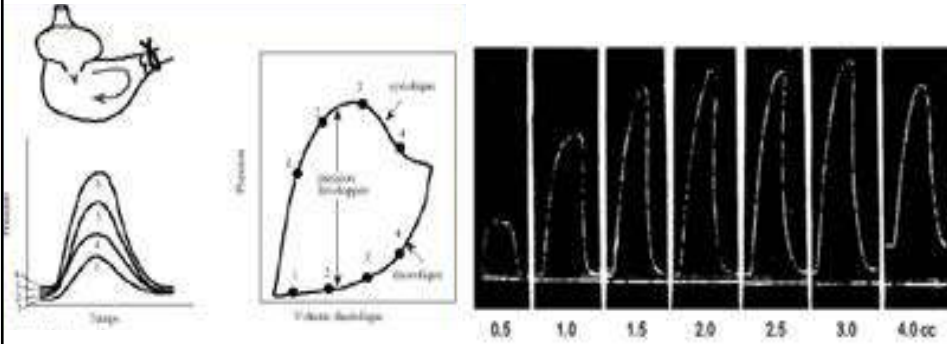
Arthur C. Guyton
(1919-2003)



Guyton, Am J Physiol 1972

Loi de Frank-Starling

« Within physiologic limits, the heart pumps all the blood that returns to it by the way of the veins »



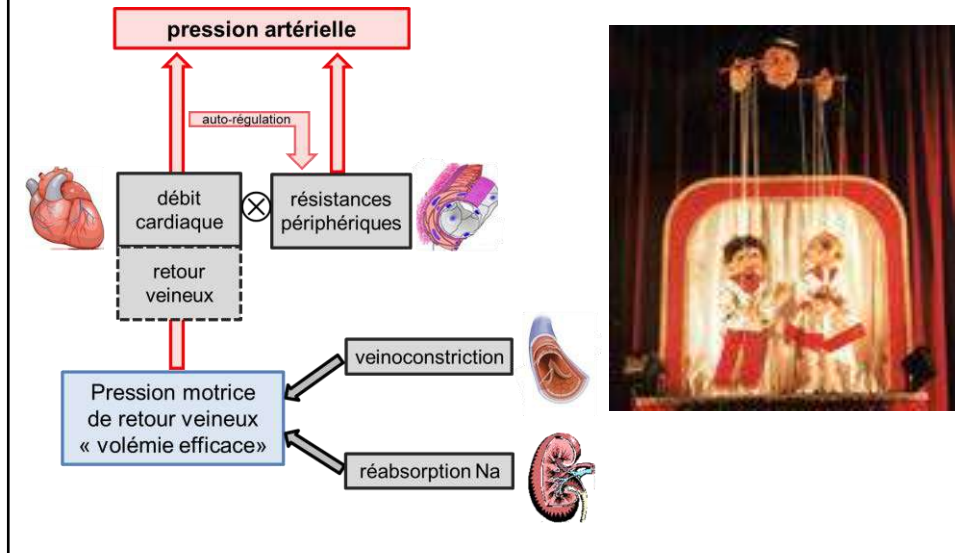
Frank O. Grenouille

Starling EH. Chien

Frank O. *Zeitschrift für biologie* 1899

Starling EH. *J Physiol* 1926

Régulation de la pression artérielle



La pression artérielle est donc égale, rappelons le, au débit cardiaque multiplié par les résistances périphériques, les deux étant sous l'influence du système sympathique régulé par les centres du bulbe rachidien.

Et pourtant l'organe qui joue le rôle prépondérant dans la régulation à long terme du niveau moyen de pression artérielle n'est ni le cœur, ni les vaisseaux, ni le système nerveux central ou le SNA...c'est le **rein**.

et pour comprendre la suite il faut comprendre qu'au cœur du système cardiovasculaire il y a une variable physiologique qui va influencer tous les déterminants de la pression artérielle, c'est la **volémie** (volume d'eau dans le secteur vasculaire).

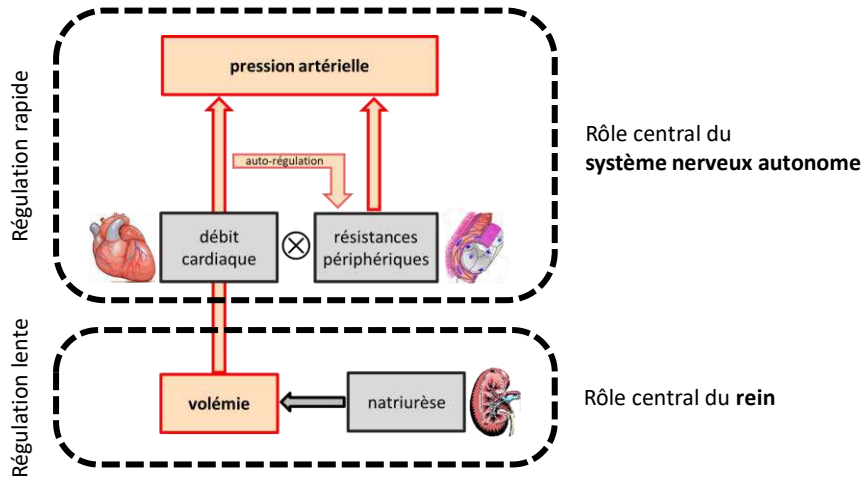
C'est par le biais de la régulation de la volémie que le rein fixe le niveau moyen à long terme de la pression artérielle.

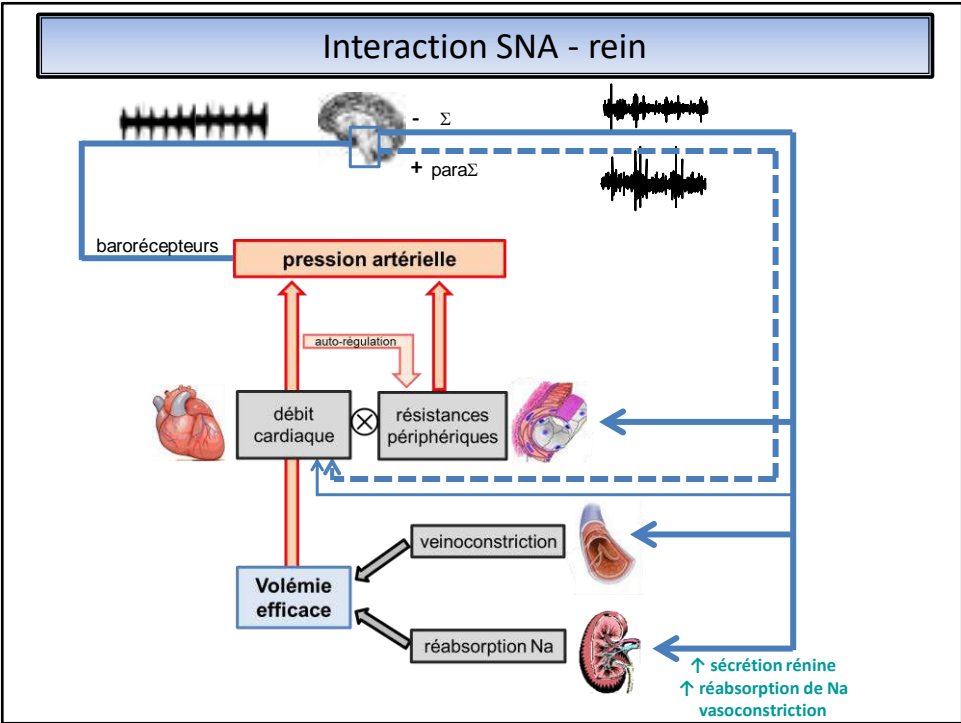
Le débit du cœur droit étant égal à celui du cœur gauche et le VES dépendant de la précharge du ventricule (loi de Starling), à FC constante, le débit du ventricule gauche augmente lorsque le retour veineux (retour du sang depuis les veines vers l'oreillette droite) augmente. On voit ici apparaître le rôle essentiel joué par le volume sanguin dans la PAM, à la fois en tant que (i) contenu variable jouant un rôle pressif par rapport à un contenant relativement fixe (les vaisseaux) et (ii) volume déterminant la précharge des ventricules donc le VES et, à fréquence constante, le débit cardiaque.

La volémie est modifiée plus lentement que la pression artérielle elle-même, mais elle joue un rôle clé sur les déterminants de la pression artérielle, car elle permet de réguler le débit cardiaque (via l'augmentation du retour veineux) et influence même les résistances périphériques par un phénomène appelé autorégulation (qui sort du cadre strict de ce cours)

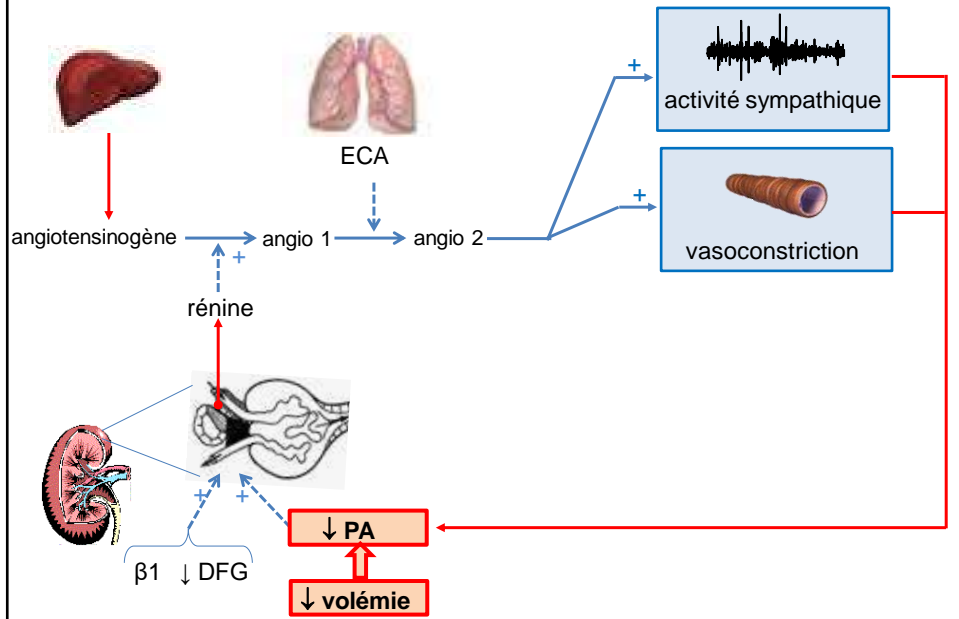
Nous allons à présent présenter d'autres systèmes de régulation de la pression artérielle, qui régulent la PA moins rapidement que la baroréflexe, plutôt à moyen terme (minutes et heures) et long terme (jours), car ils régulent entre-autres la volémie

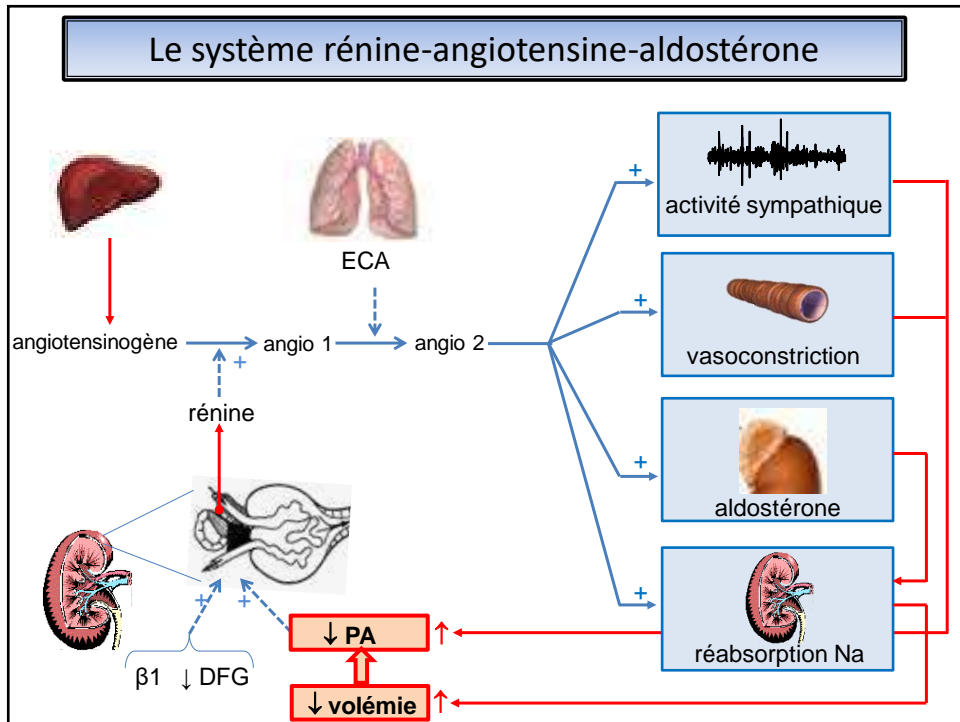
Bilan du sodium: systèmes de régulation





Le système rénine-angiotensine-aldostérone





Le système rénine angiotensine et aldostérone a aussi une action à plus long terme sur la régulation de la pression artérielle, qui passe par la régulation de la volémie via la régulation de la réabsorption de sodium par le rein.

L'angiotensine 2 entraîne :

3/ une augmentation de la réabsorption de sel et d'eau par le néphron (et donc augmentation de la volémie).

L'augmentation de la volémie augmente le retour veineux et donc le débit cardiaque et de ce fait...la pression artérielle.

Enfin, l'angiotensine 2

4/ agit au niveau des glandes surrénales (petites glandes positionnées au dessus des reins), pour stimuler la synthèse d'aldostérone.

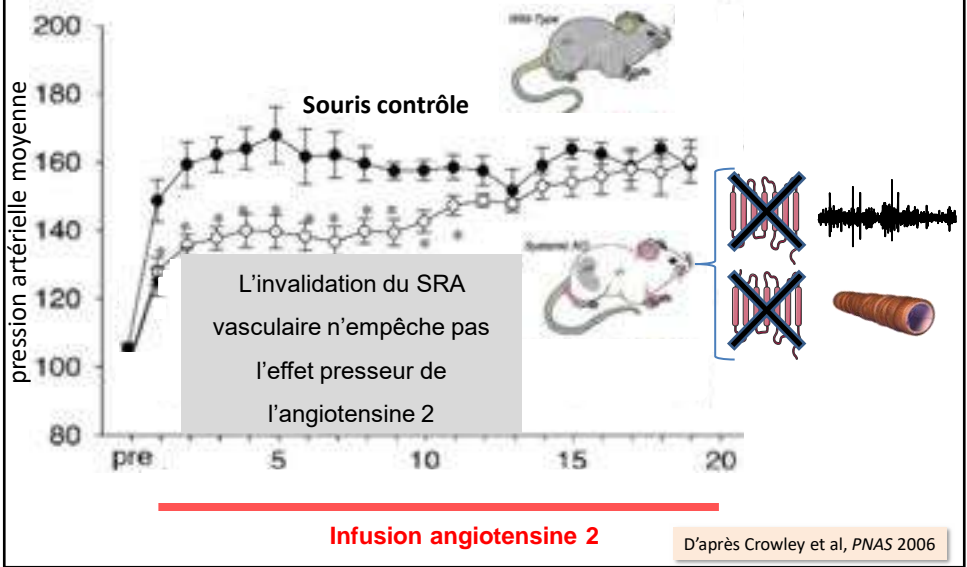
L'aldostérone agit au niveau du tubule distal pour augmenter la réabsorption de sodium et d'eau. L'augmentation de la volémie qui résulte de l'augmentation de la réabsorption du sodium augmente le retour veineux, donc la précharge des ventricules et donc le débit cardiaque et de ce fait la PA.

Les mécanismes de régulation qui passent par des modifications de volémie prennent plusieurs heures à jours pour être actifs mais sont très efficaces.

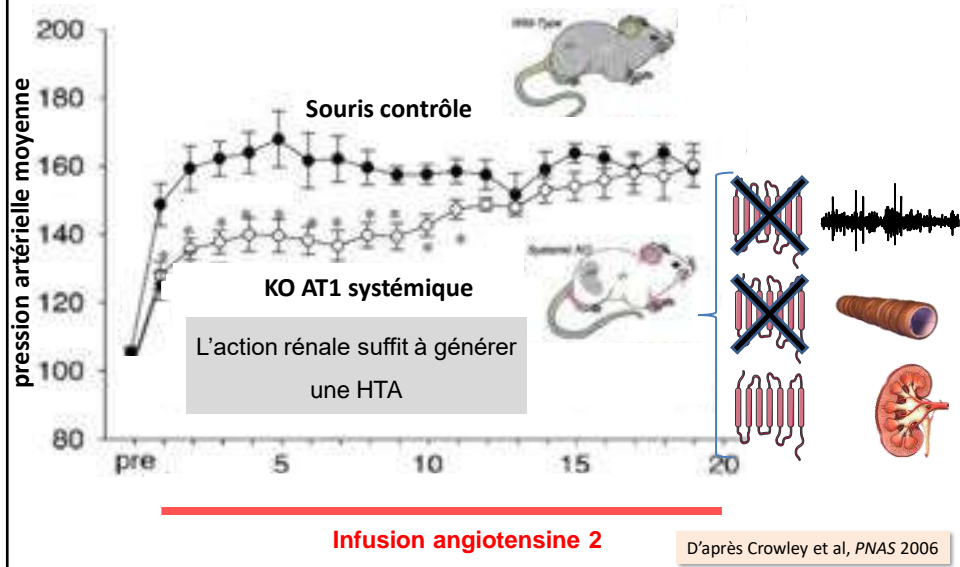
Notons que le SRAA est le principal système qui permet de maintenir l'homéostasie du sodium malgré les grandes variations auxquelles est soumis l'organisme, notamment dans les apports quotidiens en sel.

Les fonctions de l'angiotensine 2 dépassent la seule régulation de la pression artérielle, et concernent de nombreuses fonctions du système cardiovasculaire. Un excès d'angiotensine 2 est délétère car il favorise non seulement le développement d'une hypertension artérielle, mais également les processus d'hypertrophie et de fibrose cardiaque et vasculaire.

SRA vasculaire: régulation à long terme de la PA?

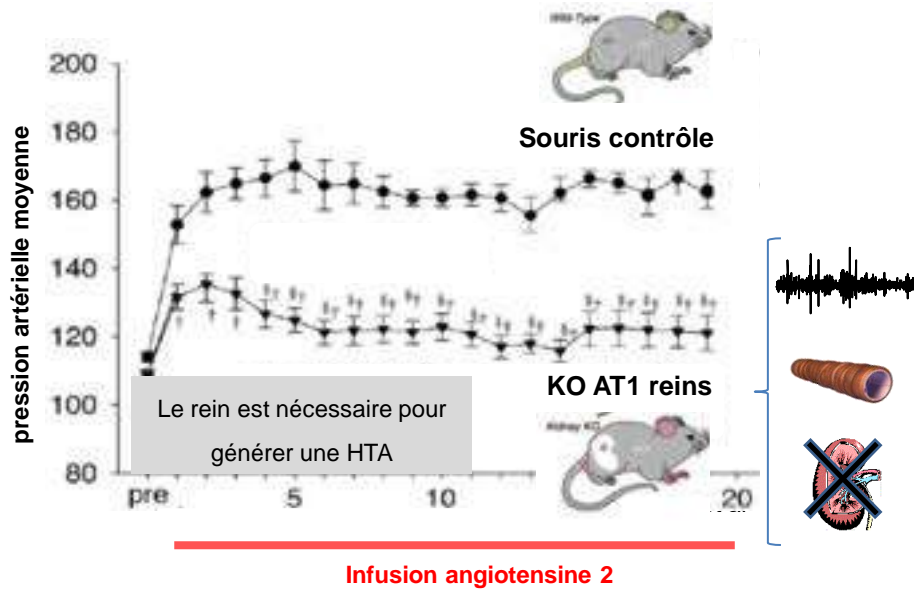


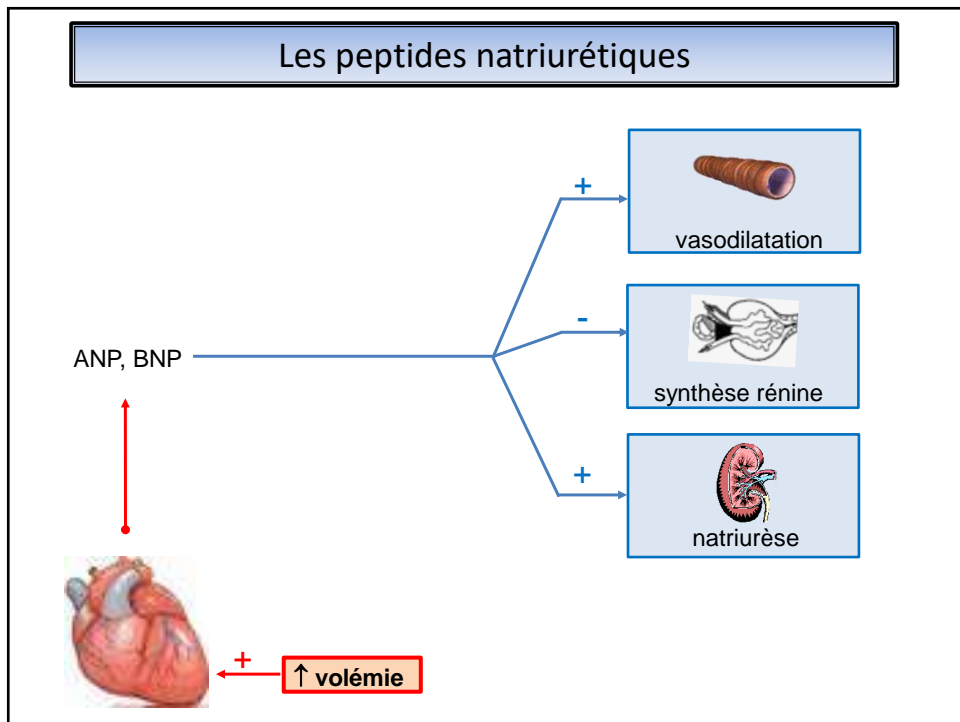
SRA vasculaire: régulation à long terme de la PA?



Et on rappelle que ces souris avaient des récepteurs dans le rein.

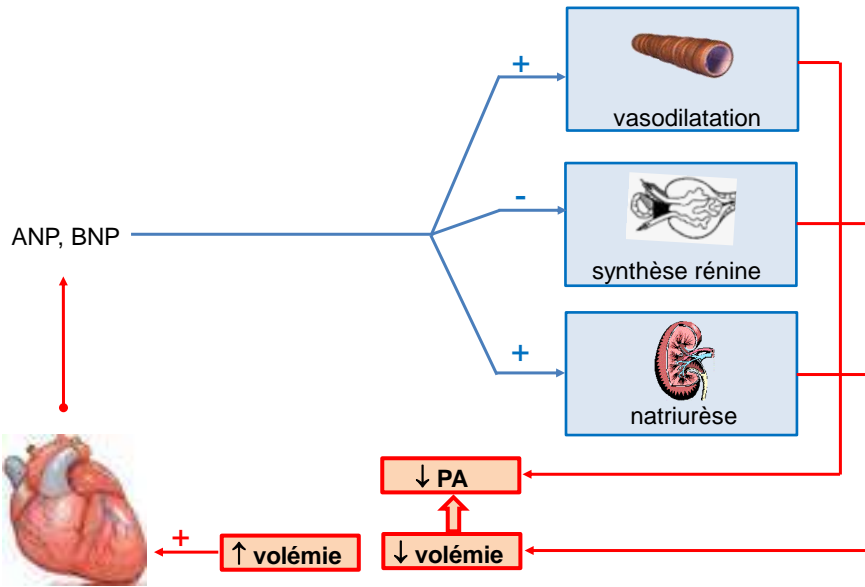
Rein et régulation de la PA à long terme





Si le SRAA est un des principaux systèmes permettant d'augmenter la volémie et la pression artérielle, les peptides natriurétiques représentent le principal système ayant des actions opposées. L'équilibre entre ces deux systèmes antagonistes permet une régulation très fine du bilan du sodium et donc du volume extracellulaire. Nous présenterons ici notamment deux peptides natriurétiques : le peptide natriurétique auriculaire, *atrial natriuretic peptide* (ANP, 28 acides aminés) et le *brain natriuretic peptide* ou peptide natriurétique de type B (BNP, 32 acides aminés). En conditions physiologiques, l'ANP, et dans une moindre mesure le BNP, sont sécrétés par les myocytes auriculaires en réponse à l'étirement des oreillettes. Il s'agit d'un mécanisme de réponse rapide permettant de réguler la volémie et donc les pressions de remplissage cardiaques. Dans le rein, les peptides natriurétiques ont une **action diurétique et natriurétique** en augmentant la pression intraglomérulaire, le débit sanguin rénal, et en diminuant la réabsorption de sodium au niveau tubulaire distal et collecteur. En outre, ils **inhibent la sécrétion de rénine** par les cellules juxta-glomérulaires. Sur les vaisseaux, ils inhibent la vasoconstriction induite par une activation du système sympathique ou par l'angiotensine II, mais ont aussi une **action vasodilatatrice** directe artérielle et veineuse, d'où une diminution de la pression artérielle et du retour veineux. En miroir des peptides du SRAA, les peptides natriurétiques ont enfin des propriétés anti-fibrosantes, anti-inflammatoires, anti-prolifératives et anti-hypertrophiques : au-delà de leur rôle hémodynamique, ils jouent donc un rôle dans le remodelage cardiovasculaire.

Les peptides natriurétiques



Autres systèmes endocrines ou paracrines

Système sympathique/ catécholamines

Angiotensine II

Aldostérone

Peptides natriurétiques

Dopamine

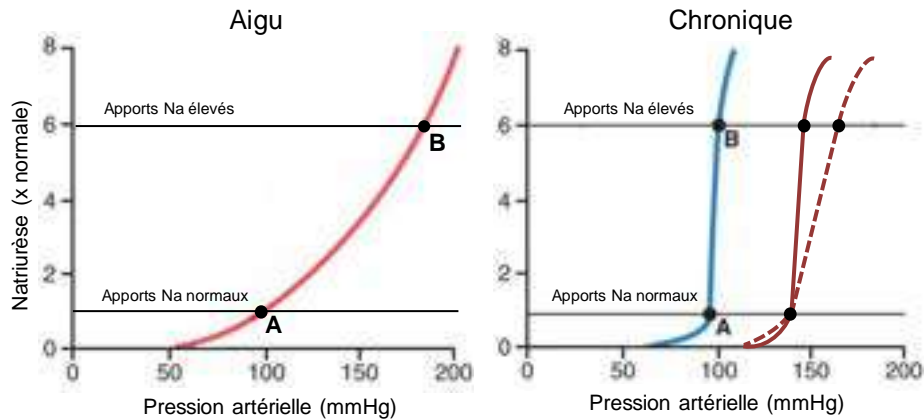
Prostaglandines

Bradykinine

NO

Endothéline 1

Régulation à long terme de la pression artérielle



D'après Guyton and Hall, *textbook of medical physiology*

Pour comprendre la régulation de la pression artérielle par le rein, il faut comprendre la notion de pression-natriurèse, représentée graphiquement sur ce graphique.

La relation de pression-natriurèse, décrite par Arthur Guyton dans les années 1970, permet de comprendre le rôle central du rein dans la régulation de la pression artérielle et le lien entre apports sodés et pression artérielle.

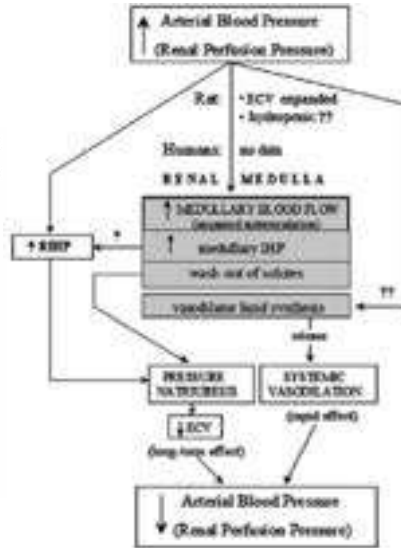
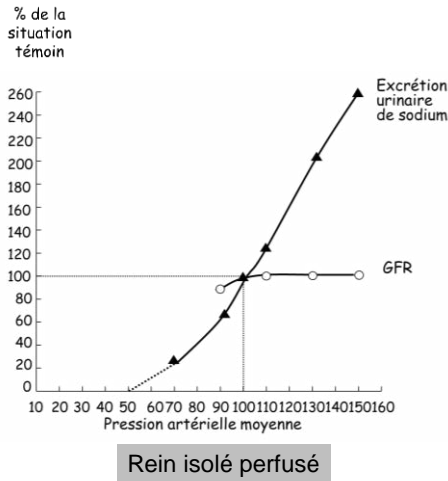
La courbe rouge décrit le comportement intrinsèque, en aigu, d'un rein isolé et perfusé *ex vivo*, donc indépendant des systèmes de régulation nerveux et hormonaux (SRAA notamment). Cette courbe décrit les sorties d'eau et de sel en fonction de la PA, en considérant que les apports de sel sont fixés arbitrairement à 1 (droite horizontale noire « apports Na normaux »). Le point A (intersection entre les apports de sel et la courbe pression-natriurèse) est le « point d'équilibre » de la PA. Si la PA augmente au-delà du point A, la natriurèse, en suivant la courbe rouge, augmente et dépasse les entrées. Il en résulte une diminution de la volémie, du retour veineux, donc du débit cardiaque et ainsi de la PA. Ce phénomène persiste tant que la PA n'est pas revenue exactement à son niveau initial : on dit que le gain du système (capacité de corriger une variation initiale de la variable régulée) est infini. Le phénomène inverse se produit en cas de baisse de la PA : la natriurèse diminue, devenant inférieure aux entrées jusqu'à ce que la PA revienne à son niveau initial. **La relation pression-natriurèse illustre comment le rein, en modifiant le bilan « entrées-sorties » peut corriger une variation de PA et ainsi réguler cette dernière de manière, certes très lente, mais en revanche extrêmement fine.**

Par ailleurs, ce schéma montre que si les entrées de sel augmentent (droite noire horizontale « apports Na élevés »), le point d'équilibre se déplace vers la droite le long de la courbe rouge, de A à B, faisant ainsi augmenter la PA. Ainsi, si la courbe pression-natriurèse n'est pas verticale, la valeur à laquelle la PA est régulée dépend des apports sodés.

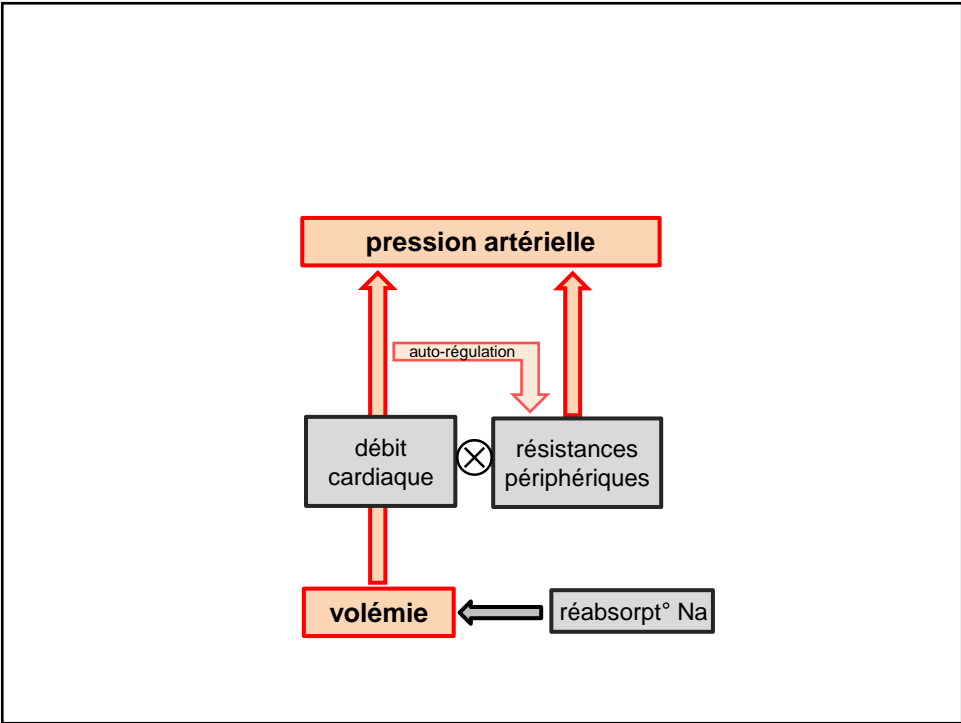
Le schéma de droite illustre le comportement d'un rein en situation chronique et « aidé » par les différents systèmes neurohormonaux qui le régulent et l'aident à adapter son comportement aux variations de pression et de volémie, donc tel qu'il fonctionne réellement *in vivo* chez un individu sain. On constate que la **courbe pression-natriurèse est verticalisée, ce qui signifie que le point d'équilibre change peu en termes de PA malgré des variations très importantes des entrées de sodium.** Cette courbe explique pourquoi un sujet sain peut faire varier considérablement ses apports sodés sans que cela ne perturbe sa PA. En effet, si les entrées de sodium augmentent (droite noire horizontale « apports Na élevés »), le point d'équilibre se déplace de A à B mais la PA correspondante est très peu modifiée.

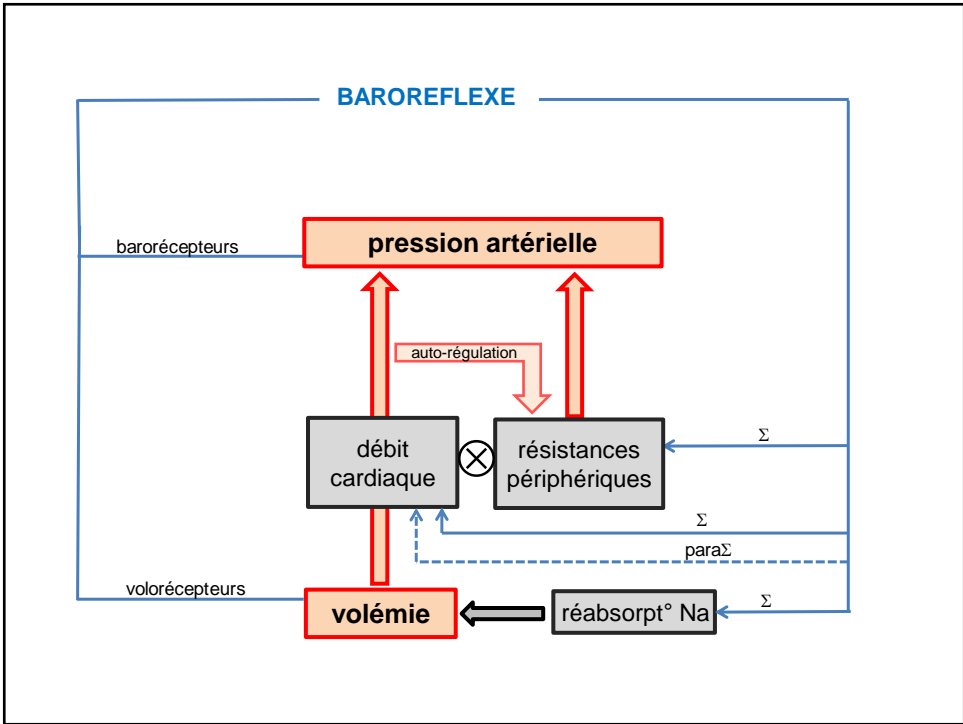
Les sujets hypertendus ont une ou des anomalies qui entraînent un décalage vers la droite de la courbe pression-natriurèse (courbe marron, trait plein). Leur point d'équilibre s'observe à une PA plus élevée. De plus, si la courbe de pression-natriurèse, outre son décalage vers la droite, perd sa verticalité (courbe marron pointillée), la valeur à laquelle la PA est régulée dépend des apports sodés. Ceci permet de distinguer schématiquement deux types d'HTA : l'HTA insensible au sel et l'HTA sensible au sel. Les patients ayant une HTA sensible au sel voient leur PA augmenter d'autant plus que leurs apports sodés sont élevés (courbe pointillée), ce qui n'est pas le cas des patients ayant une HTA insensible au sel (courbe pleine).

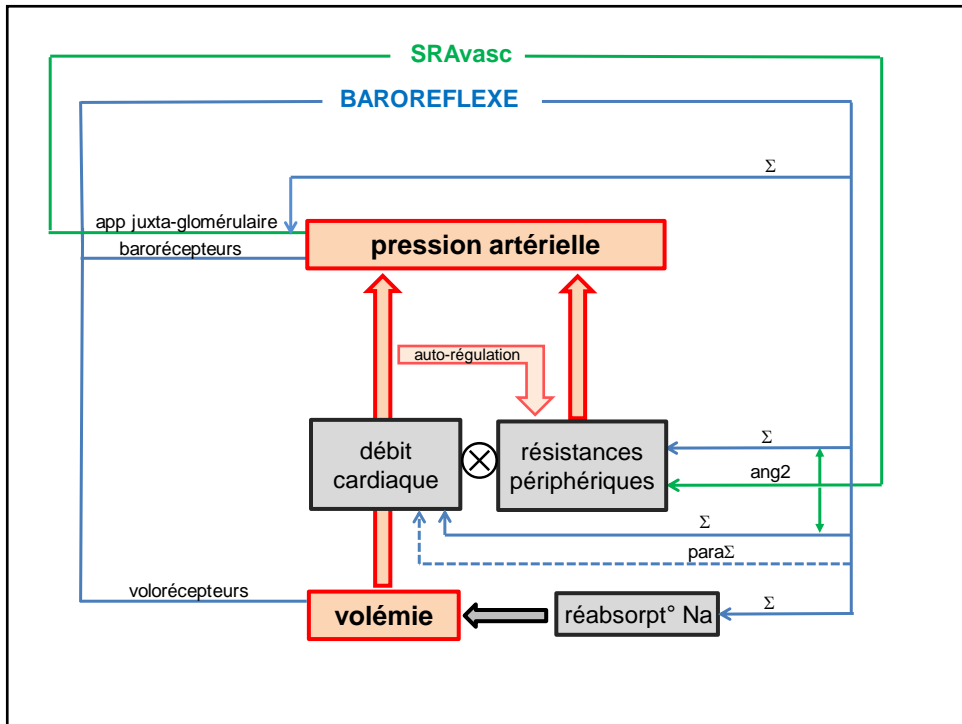
Relation de pression-natriurèse: mécanisme?

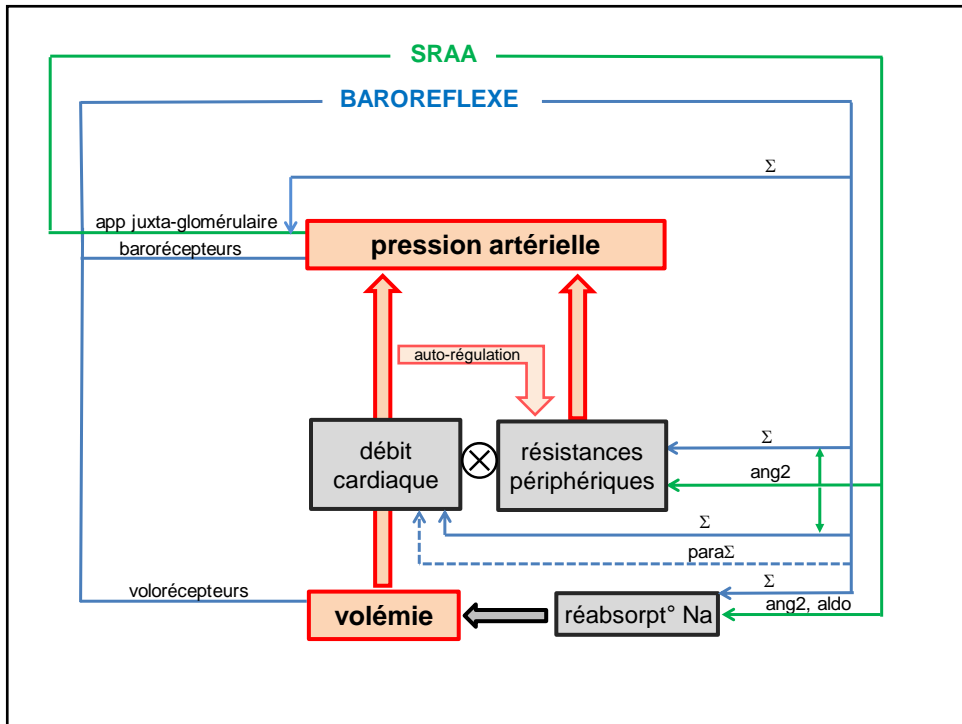


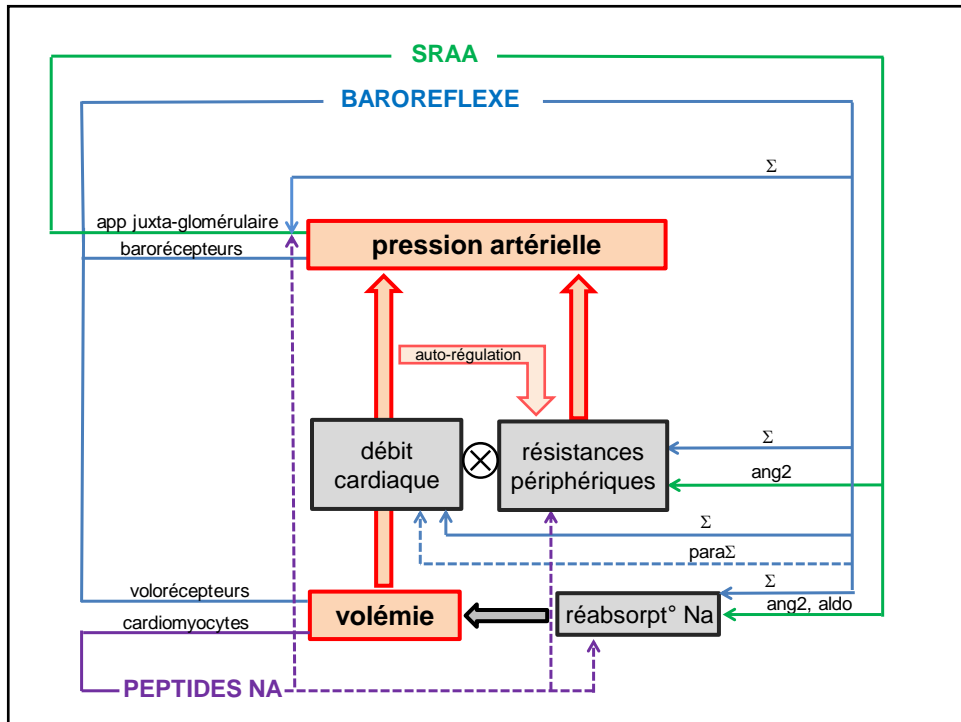
Sadowski et al, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020;47:1323–1332

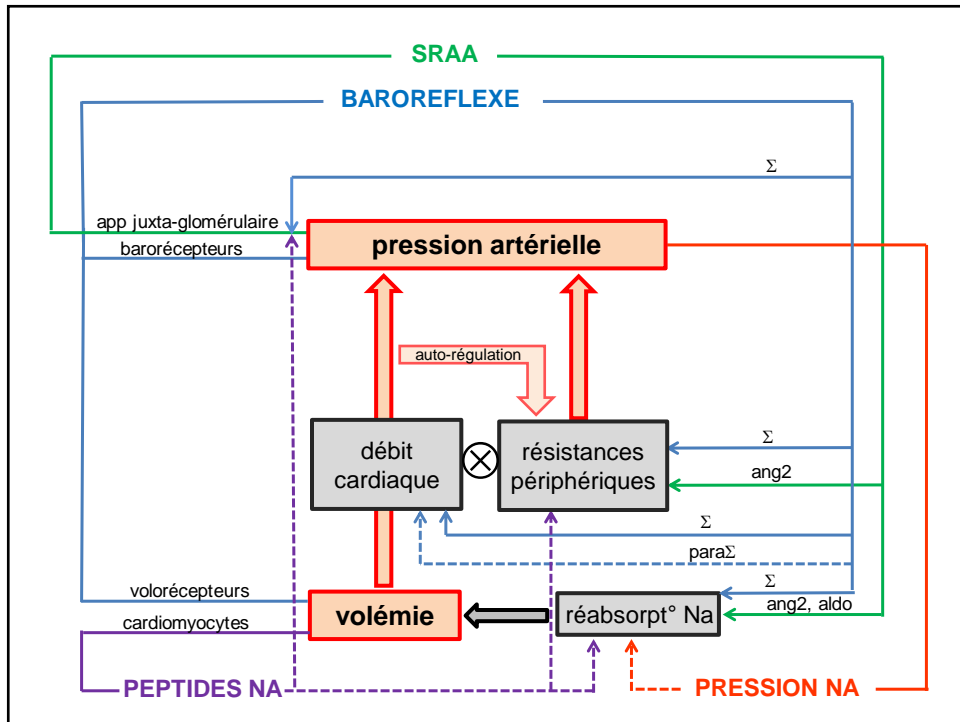






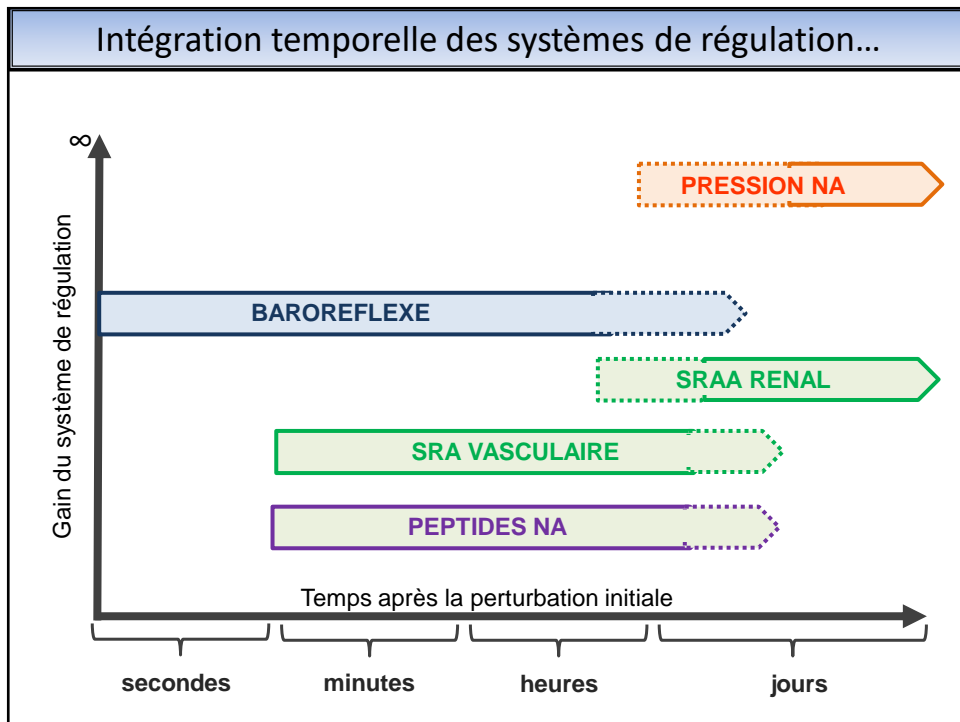






Cette diapositive résume les déterminants de la pression artérielle (débit cardiaque fois résistances) et les mécanismes de régulation de la pression artérielle (et de la volémie, dont les mécanismes de régulation sont indissociables de ceux de la PA). En rouge, les variables régulées, pour lesquelles il existe un sensor qui « mesure » sa valeur.

Les boucles de régulation de la pression artérielle et de la volémie sont étroitement intriquées. Selon les cas, pour les nombreux systèmes des régulation dont les principaux sont ici représentés, le sensor peut capter l'une et/ou l'autre des variables régulées, et l'effecteur jouer sur l'une et/ou l'autre. En outre, il existe des communications entre les différents systèmes de régulation (par exemple, augmentation de la synthèse de rénine par le système sympathique, via les récepteurs bêta1 adrénergiques). Les systèmes qui régulent la PA en utilisant comme effecteur les résistances périphériques et le débit cardiaque agissent à court terme, tandis que ceux qui agissent sur la volémie (via le rein) agissent à moyen et long terme.



Cette diapositive est également une synthèse des différents systèmes qui régulent la pression artérielle. Mais cette figure insiste sur l'aspect temporel de la mise en jeu des différents systèmes (axe horizontal). En noir, le baroréflexe est le plus rapide à intervenir, en rouge, le phénomène de pression-natriurèse (renal-blood volume pressure control). En ordonnée, est représenté le gain. Le gain d'un système est sa capacité à corriger plus ou moins complètement une perturbation initiale de la variable régulée. Le seul système qui a un gain infini et la pression-natriurèse. Attention, nous n'avons pas détaillé tous les systèmes qui interviennent dans la régulation de la PA, une énumération exhaustive des systèmes intervenant dans le contrôle de la PA n'étant pas l'objectif de cours (CNS ischemic response, stress relaxation....).

BILAN DU SODIUM

Le modèle classique et ses limites

⇒ Homéostasie du VEC et bilan du sodium

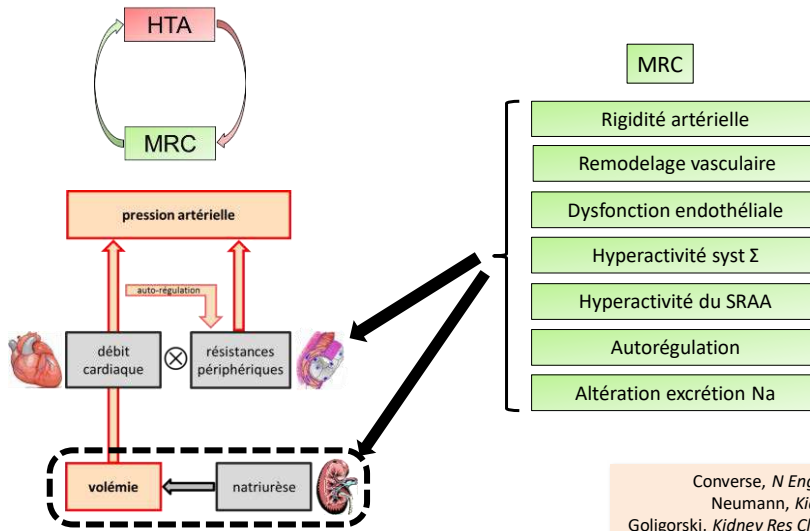
⇒ Transport rénal du sodium

⇒ Régulation du bilan du sodium

⇒ Exemples de situations pathologiques

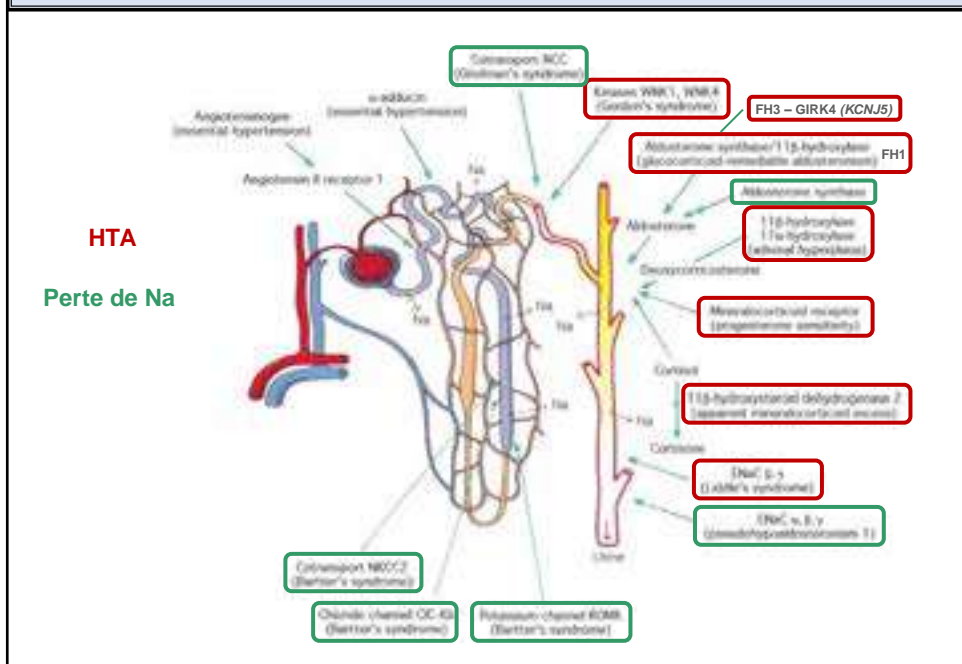
⇒ Les limites du modèle classique

HTA et maladie rénale chronique



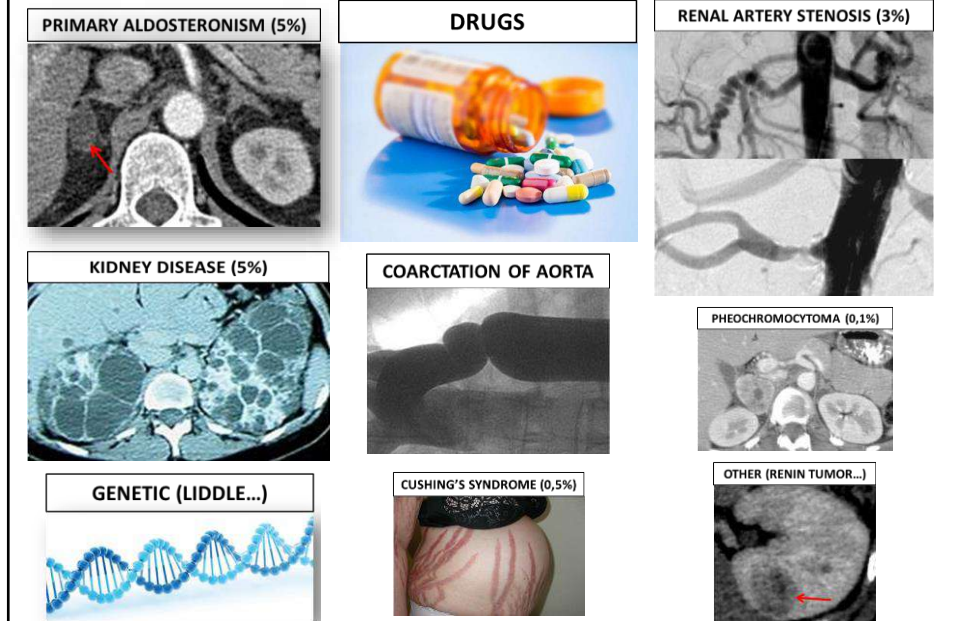
Converse, *N Engl J Med* 1992
Neumann, *Kidney Int* 2004
Goligorski, *Kidney Res Clin Pract* 2015
McDonough, *Am J Physiol* 2010
Townsend, *Nat Rev Nephrol* 2015
Laurent and Boutouyrie, *Circ Res* 2015

Exemple pathologiques: formes mendéliennes et perte/gain sodé



L'argument le plus fort pour illustrer le rôle central du rein dans la régulation de la PA est venu de l'élucidation successive du mécanisme des différentes formes d'hypertension artérielle héréditaires liées à la mutation d'un gène. en effet, de manière remarquable, toutes les maladies pour lesquelles un gène a été identifié concernent directement ou indirectement la régulation du transport du sodium par le rein.

Rein et pression artérielle: les HTA secondaires




On parle d'HTA secondaire (liée à une cause identifiée) par opposition à l'HTA qu'on appelle « essentielle » (sans cause précise et unique identifiée, multifactorielle avec des facteurs favorisants génétiques et environnementaux). 10% des toutes les HTA sont secondaires, 90% sont essentielles.

Parmi les HTA secondaires il y a les HTA génétiques dont on a vu qu'elles sont liées à une altération du transport rénal du sodium et donc de la volémie.

Mais il y a un certain nombre d'autre causes d'HTA secondaires. L'explication de ces formes d'HTA (quelques unes sont montrées sur cette diapositive pour information) dépasse les objectifs de ce cours, mais il est important de comprendre que toutes sont liées à une altération de la relation pression-natriurèse et donc de la volémie.

Exemple pathologiques

	Bilan sodé négatif Volume extra-cellulaire diminué	Bilan sodé positif Volume extra-cellulaire augmenté
Hypotension artérielle	Déshydratation extracellulaire Pertes rénales: diurétiques, tubulopathie, Pertes extra-rénales: diarrhée	VEC augmenté + hypovolémie efficace Cirrhose Insuffisance cardiaque Syndrome néphrotique 
Hypertension artérielle	HTA maligne	Insuffisance rénale Activation directe ou indirecte de l'activité d'EnaC HTA réno-vasculaire

Exemples de situations pathologiques entraînant une rupture de l'homéostasie sodée, classées en fonction des modifications du volume extracellulaire et de la pression artérielle.

Exemples de situations pathologiques entraînant une rupture de l'homéostasie sodée, classées en fonction des modifications du volume extracellulaire et de la pression artérielle.

En situation pathologique, lorsqu'un ou plusieurs systèmes de régulation du bilan du sodium dysfonctionnent, ou lorsqu'ils ne parviennent pas à compenser un bilan de sodium positif ou négatif quelle qu'en soit la cause, l'homéostasie sodée n'est plus assurée et s'installent des modifications pathologiques de la volémie et/ou de la pression artérielle, qui peuvent parfois varier en sens contraire.

Déshydratation extracellulaire

La déshydratation extracellulaire survient lorsque les pertes de sodium sont supérieures aux apports. Une perte de sodium peut être d'origine rénale ou extrarénale. Les pertes rénales peuvent être congénitales (tubulopathie génétiques comme le syndrome de Barter ou de Gitelman) ou acquises (prise de diurétique). Les pertes extrarénales sont le plus souvent digestives (diarrhée profuse), plus rarement cutanées (sueurs profuses). La réaction rénale est alors adaptée avec une natriurèse réduite à moins de 10mmol/jour.

Les symptômes d'une déshydratation extracellulaire sont une hypotension artérielle ou simplement une hypotension orthostatique avec tachycardie réactionnelle, un pli cutané, une sensation de soif, des crampes, ou encore une oligurie. Les signes biologiques sont les stigmates d'hémococoncentration (augmentation de l'hématocrite, de la protidémie), l'élévation de l'uricémie, les signes liés à l'hyperaldostéronisme secondaire (inversion du rapport Na/K dans les urines si la perte est extra-rénale, hypokaliémie, alcalose métabolique) et le cas échéant les signes d'une insuffisance rénale de profil fonctionnel (élévation de l'urée et la créatinine proportionnellement plus marquée sur l'urée, on parle de « dissociation urée/créatinine »).

Hyperhydratation extracellulaire

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est en règle générale associée à un bilan sodé positif sauf au cours de l'HTA maligne, situation rare où coexistent une HTA très sévère et une déshydratation extracellulaire (natriurèse de pression), avec stimulation du système rénine-angiotensine qui majore l'HTA et donc instauration d'un véritable cercle vicieux.

Lorsque l'HTA est associée à un bilan sodé positif, donc dans la majorité des situations, les œdèmes sont rares car ils n'apparaissent que lorsque le volume extracellulaire augmente de plus de 10%, dépassant alors les capacités de drainage par le système lymphatique. Or l'hypervolémie est en règle générale très limitée au cours de l'HTA, sauf dans les situations d'insuffisance rénale terminale ou préterminale. En effet, même si le mécanisme initiateur de l'HTA est une rétention hydrosodée, l'augmentation du débit cardiaque qui en résulte, entraîne une vasoconstriction par un phénomène d'autorégulation des débits sanguins locaux. Cette vasoconstriction est responsable d'une augmentation de la pression artérielle et donc de la natriurèse (relation de pression-natriurèse), si bien qu'à l'état d'équilibre le volume extracellulaire est subnormal avec en revanche un profil de résistances périphériques augmentées. Dans 90% des cas, l'HTA est dite essentielle, donc multifactorielle (facteurs génétiques, environnementaux...). Dans 10% des cas elle est dite secondaire, à une pathologie endocrinienne, rénale, ou vasculaire, qui peut être constitutionnelle (parfois génétique), ou acquise. Le facteur commun est un décalage vers la droite de la relation de pression-natriurèse. Pour une consommation sodée donnée, le point d'équilibre, pression artérielle pour laquelle les sorties sont égales aux entrées, est décalé vers la droite, donc vers des niveaux de pression artérielle plus élevés. Lorsque la courbe de pression-natriurèse, outre son décalage vers la droite, perd sa verticalité, l'HTA est dite sensible au sel : le niveau tensionnel moyen augmente lorsque les apports sodés augmentent et inversement. C'est notamment le cas au cours de la maladie rénale chronique.

Œdèmes

Dans certaines situations, une hypovolémie efficace, responsable d'une hypoperfusion des organes dont le rein, est associée à une augmentation du volume extracellulaire. En effet la régulation de la volémie efficace, donc la perfusion des organes, prédomine aux dépens de l'homéostasie du volume extracellulaire qui peut augmenter dans des proportions majeures. Dans de tels cas, le volume extracellulaire est découplé de la volémie efficace, donc du volume circulant du secteur à haute pression de la circulation. Ce tableau clinique s'observe au cours de l'insuffisance cardiaque, de la cirrhose et du syndrome néphrotique. La rétention hydrosodée majeure qui fait suite à l'activation du SRAA, elle-même consécutive à la baisse de pression de perfusion de l'artériole afférente rénale, va aboutir au passage de fluide du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel par augmentation de pression hydrostatique, et donc à l'apparition d'œdèmes. Il existe également des mécanismes propres à chacune des causes d'hypovolémie efficace, tels que la diminution de perfusion rénale par la gêne au retour veineux dans l'insuffisance cardiaque, et la diminution de pression oncotique liée à l'hypoalbuminémie dans la cirrhose et le syndrome néphrotique.

BILAN DU SODIUM

Le modèle classique et ses limites

⇒ Homéostasie du VEC et bilan du sodium

⇒ Transport rénal du sodium

⇒ Régulation du bilan du sodium

⇒ Exemples de situations pathologiques

⇒ Les limites du modèle classique

0000	Homéostasie du VEC et bilan du sodium
0000	Transport rénal du sodium
0000	Régulation du bilan du sodium
0000	Exemples de situations pathologiques
0000	Les limites du modèle classique

Les limites du modèle classique

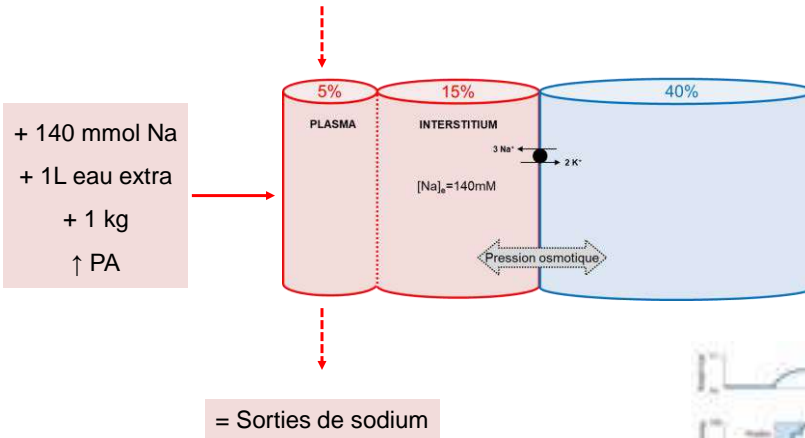
- Remise en cause du modèle classique
- Stocks de sodium osmotiquement inactifs
- Rôle du système immunitaire
- Conséquences physiopathologiques
 - évaluation des apports sodés
 - l'HTA sensible au sel revisitée
 - «voir» le sodium

En physiologie comme dans toutes les sciences, les concepts font foi jusqu'à démonstration de leurs limites. Le modèle classique et relativement simple, bicompartimental, du bilan du sodium et de sa régulation explique une grande majorité des problématiques physiopathologiques. Cependant, des travaux scientifiques novateurs conduits ces dix dernières années remettent en question ces concepts et démontrent une réalité plus complexe. Ces découvertes récentes permettent de comprendre un certain nombre d'observations inexplicées jusqu'alors, et d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques potentielles.

Selon le modèle classique...

↑ ↑ Entrées de sodium

Entrées de sodium



= Sorties de sodium

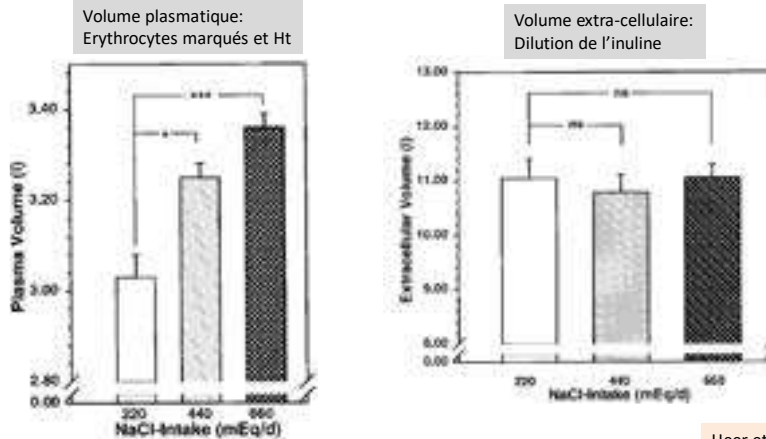
↑ ↑ Sorties de sodium après un délai (ΔNa total)



Limites du modèle classique....

High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans.

32 volontaires sains: Apports sodés variables



Heer et al, *AJPRP* 2000

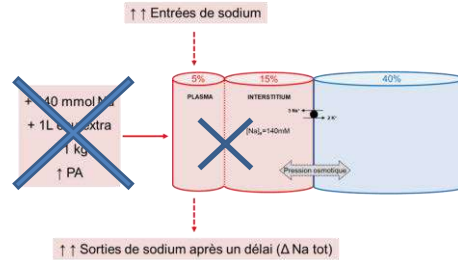
Abstract: A commonly accepted hypothesis is that a chronically high-sodium diet expands extracellular volume and finally reaches a steady state where sodium intake and output are balanced whereas extracellular volume is expanded. However, in a recent study where the main purpose was to investigate the role of natriuretic peptides under day-to-day sodium intake conditions (Heer M, Drummer C, Baisch F, and Gerzer R. *Pflügers Arch* 425: 390–394, 1993), our laboratory observed increases in plasma volume without any rise in extracellular volume. To scrutinize these results that were observed as a side effect, we performed a controlled, randomized study including 32 healthy male test subjects in a metabolic ward. The NaCl intake ranged from a low level of 50 meq NaCl/day to 200, 400, and 550 meq/day, respectively.

Plasma volume dose dependently increased (P , 0.01), being elevated by 315 ± 37 ml in the 550-meq-NaCl-intake group.

However, in contrast to the increased plasma volume, comparable to *study 1*, total body water did not increase. In parallel, body mass also did not increase. Mean corpuscular volume of erythrocytes, as an index for intracellular volume, was also unchanged. We conclude from the results of these two independently conducted studies that under the chosen study conditions, in contrast to present opinions, high sodium intake does not induce total body water storage but induces a relative fluid shift from the interstitial into the intravascular space.

Intro: we have now performed a controlled randomized study to scrutinize the common hypothesis whether an increase in NaCl consumption leads to total body fluid retention. Four different levels of NaCl consumption, starting from low sodium intake to very high levels of 550 meq/day, were chosen. Body mass and body fluid compartments (plasma volume, intracellular volume) as well as daily metabolic fluid and sodium balances, renal regulatory mechanisms, and fluid- and electrolyte-homeostasis-influencing hormones were determined after the four NaCl-intake levels.

Limites du modèle classique....



Conclusion:

“The present data therefore suggest that chronically applied sodium **might not be equally distributed in the extracellular compartment** between intravascular and interstitial space.”

“A chronic high load of alimentary NaCl also caused an increase in renal sodium excretion. However, the rise in urinary sodium excretion was not sufficient to match the level of intake. As a result **body sodium was stored without alterations in total body water.**”

Heer et al, *AJPRP* 2000

One possible explanation for sodium storage without an osmotic effect might be the interstitial space. With respect to Szabo´ and Magyar (26), who studied the electrolyte concentrations in subcutaneous tissue fluid and lymph in rabbits, in both fluids considerably higher sodium concentrations than in serum can be tolerated. Therefore, an increase in sodium concentrations in interstitial fluid might be a space for the obtained sodium storage.

Summarizing the present results the adaptation of the body to sodium might depend on two basic mechanisms.

In the case of sodium-depleted subjects, the adaptation to sodium may be mainly regulated by body fluid retention. In the case of increasing the sodium intake from the normal state the compensatory mechanisms may be different and involve osmotic inactive sodium storage. However, the space that is able to store sodium without a retention of body fluid needs to be investigated in further studies.

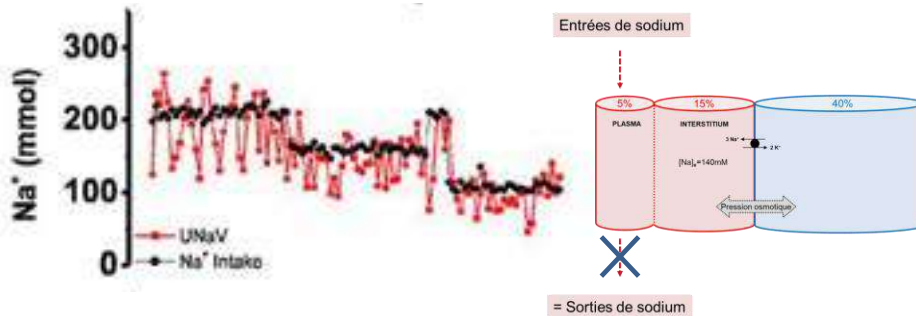
Simulation de vol longue durée

12 sujets volontaires sains:

simulation de vol sur Mars

- de 105 jours (Mars105): apports sodés (≥ 29) 12g – 9g – 6g

- de 205 jours (Mars520): 12g – 9g – 6g puis 12g



Analyse spectrale: rythme ultradien

Rakova et al, *Cell Metab* 2013

L'adage selon lequel les sorties rénales de sodium sont égales aux entrées digestives à l'état d'équilibre (la natriurèse des 24 heures permettant ainsi de quantifier les apports sodés) a été fortement remis en cause récemment, notamment depuis une étude publiée en 2013 (illustrée dans cette diapositive et les trois suivantes). Les auteurs ont étudié le bilan du sodium chez 12 sujets sains, soumis à deux simulations de vols longs dans l'espace, pendant 105 et 205 jours respectivement. Les apports sodés quotidiens étaient strictement contrôlés, et fixés à trois paliers successifs de 12, 9 et 6 g par jour pendant 30 à 60 jours, et les urines étaient intégralement collectées. Les auteurs ont confirmé que l'excrétion sodée reflétait les apports à très long terme (95% du sodium ingéré était retrouvé dans les urines sur chaque phase de régime). En revanche, l'excrétion urinaire de sodium présentait une variabilité jour à jour élevée, ne reflétant 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 de manière antiparallèle à l'excrétion urinaire de sodium avec la même périodicité de 6 jours.

Autre résultat tout à fait inattendu de cette étude, les variations de quantité totale de sodium dans l'organisme n'étaient pas accompagnées de variations proportionnelles du poids, ni de la pression artérielle.

Editorial de Coffman publié avec cette étude: In the current issue, Rakova et al. describe unique, long-term experiments evaluating physiological responses to incremental changes in sodium intake in Russian cosmonauts, ensconced in the highly controlled environment of a space travel simulation training program called Mars500. The subjects were confined to an enclosed, restricted environment where they were provided diets with scrupulously defined sodium content while undergoing continuous monitoring of [...]

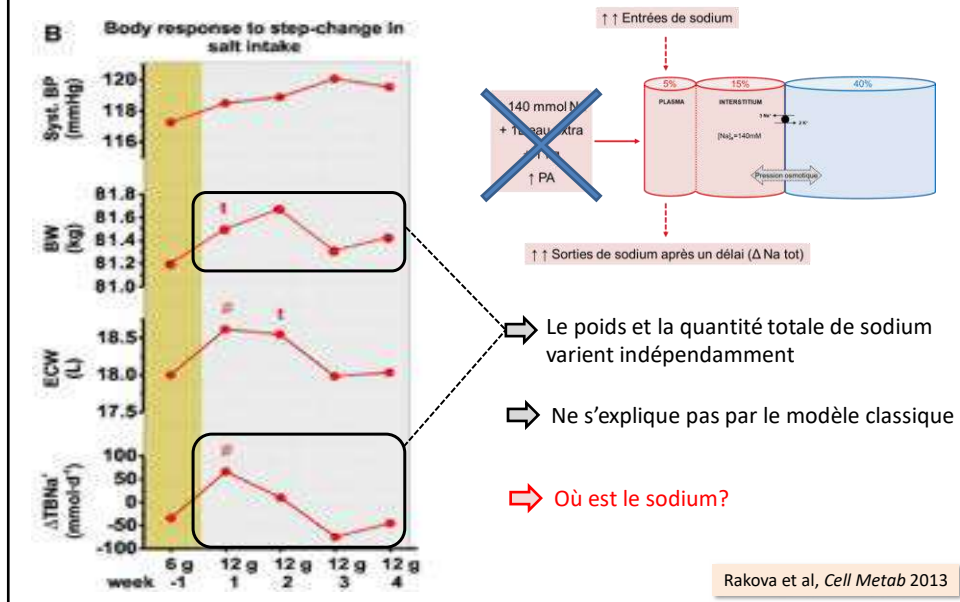
Despite the fixed sodium content in the diet, over time there was considerable day-to-day variability in 24 hr urinary sodium excretion, accompanied by fluctuations in excretion of aldosterone,

One potential explanation for the uncoupling of changes in TBNa from body weight and blood pressure has been suggested by previous studies from these authors indicating that sodium can be stored without accumulation of water in the subdermal interstitium at hypertonic concentrations through interactions with proteoglycans (Machnik et al., 2009).

Abstract de cette étude:

The steady-state concept of Na⁺ homeostasis, based on short-term investigations of responses to high salt intake, maintains that dietary Na⁺ is rapidly eliminated into urine, thereby achieving constant total-body Na⁺ and water content. We introduced the reverse experimental approach by fixing salt intake of men participating in space flight simulations at 12 g, 9 g, and 6 g/day for months and tested for the predicted constancy in urinary excretion and total-body Na⁺ content. At constant salt intake, daily Na⁺ excretion exhibited aldosterone-dependent, weekly (circaseptan) rhythms, resulting in periodic Na⁺ storage. Changes in total-body Na⁺ (± 200 –400 mmol) exhibited longer infradian rhythm periods (about monthly and longer period lengths) without parallel changes in body weight and extracellular water and were directly related to urinary aldosterone excretion and inversely to urinary cortisol, suggesting rhythmic hormonal control. Our findings define rhythmic Na⁺ excretory and retention patterns independent of blood pressure or body water, which occur independent of salt intake.

Mars520: passage 6g à 12 g



Weekly averages of blood pressure, body weight (BW), extracellular water (ECW), UAl_{do}V, and change in total body Na⁺ (DTBNa⁺) when 12 g/day salt was reintroduced in Mars520. The anticipated increase in BW, ECW, and total-body Na⁺ (TBNa⁺) occurred, but only in the first week after the dietary step change. Thereafter, BW, ECW, and TBNa⁺ behaved independently, while blood pressure showed a gradual increase.

RESUME ET TRANSITION VERS LA SUITE:

L'absence de relation entre les variations de poids et les variations rythmiques de la quantité totale de sodium dans l'expérience sus-décrite remettait en cause le modèle classique de l'homéostasie du sodium, selon lequel un gain de 140 mmol de sodium est accompagné de 1 litre d'eau avec une prise de poids équivalente. Au contraire, ces observations suggèrent que le sodium pouvait être stocké puis éliminé, sans mouvements d'eau concomitants. De fait, une précédente publication parue en 2000 (cf diapos précédentes, Heer et al) avait déjà souligné les limites du modèle classique bi-compartimental, au travers d'expériences d'une très grande précision menées chez l'homme au cours desquelles il était observé que des apports sodés très élevés augmentaient le volume plasmatique comme attendu, mais ne s'accompagnaient ni d'une augmentation de l'eau totale ni du volume extracellulaire.

L'ensemble de ces observations chez l'homme fait écho à des résultats d'études menées chez le rongeur, qui ont montré l'existence de stocks sodés osmotiquement inactifs dans le tissu sous-cutané et le muscle squelettique. Le contenu en sodium présent dans les différents compartiments a été quantifié par spectrométrie d'absorption atomique sur tissus asséchés puis brûlés dans un four de précision. Ils ont ainsi montré l'existence de stocks de sodium sous-cutané, lié à des glycosaminoglycanes. En outre, la quantité de ce sodium sous-cutané variait avec les apports sodés, augmentant sous régime riche en sel et inversement (11).

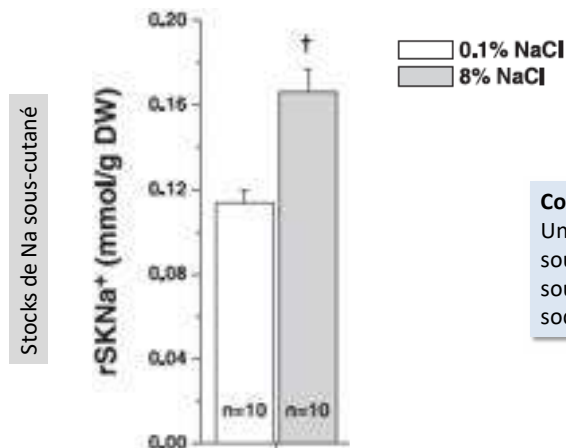
←←←←	Homéostasie du VEC et bilan de sodium
←←←	Transport rénal du sodium
←←←	Régulation du bilan de sodium
←←←	Exemples de situations pathologiques
←←←	Les limites du modèle classique

Les limites du modèle classique

- Remise en cause du modèle classique
- Stocks de sodium osmotiquement inactifs
- Rôle du système immunitaire
- Conséquences physiopathologiques
 - évaluation des apports sodés
 - l'HTA sensible au sel revisitée
 - «voir» le sodium

Des stocks de Na sous-cutané?

Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats



Conclusion:

Une accumulation de Na sous-cutané se produit sous régime riche en sodium

Titze et al, *AJPRP* 2003

Compared with age-matched men, women are resistant to the hypertensive effects of dietary NaCl; however, after menopause, the incidence of salt-sensitive hypertension is similar in women and men. We recently suggested that osmotically inactive Na storage contributes to the development of salt-sensitive hypertension. The connective tissues, including those immediately below the skin that may serve as a reservoir for osmotically inactive Na storage, are affected by menopause. We tested the hypothesis that ovariectomy (OVX) might reduce osmotically inactive Na storage capacity in the body, particularly in the skin. Male, female fertile, and female OVX Sprague-Dawley (SD) rats were fed a high (8%)- or low (0.1%)-NaCl diet. The groups received the diet for 4 or 8 wk. At the end of the experiment, subgroups received 0.9% saline infusion and urinary Na and K excretion was measured. Wet and dry weight (DW), water content in the body and skin, total body Na (rTBNa) and skin Na (rSKNa) content were measured relative to DW by desiccation and dry ashing. There were no gender differences in osmotically inactive Na storage in SD rats. All SD rats accumulated Na if fed 8% NaCl, but rTBNa was lower in OVX rats than in fertile rats on a low (P 0.001)- and a high (P 0.05)-salt diet. OVX decreased rSKNa (P 0.01) in the rats. A high-salt diet led to Na accumulation (SKNa) in the skin in all SD rats. Osmotically inactive skin Na accumulation was 66% of SKNa in female and 82% in male-fertile rats, but there was no osmotically inactive Na accumulation in OVX rats fed 8% NaCl. OVX leads to an acquired reduction of osmotically inactive Na storage in SD rats that predisposes the rats to volume excess despite a reduced Na content relative to body weight.

We conclude that skin is an osmotically inactive Na reservoir that accumulates Na when dietary NaCl is excessive

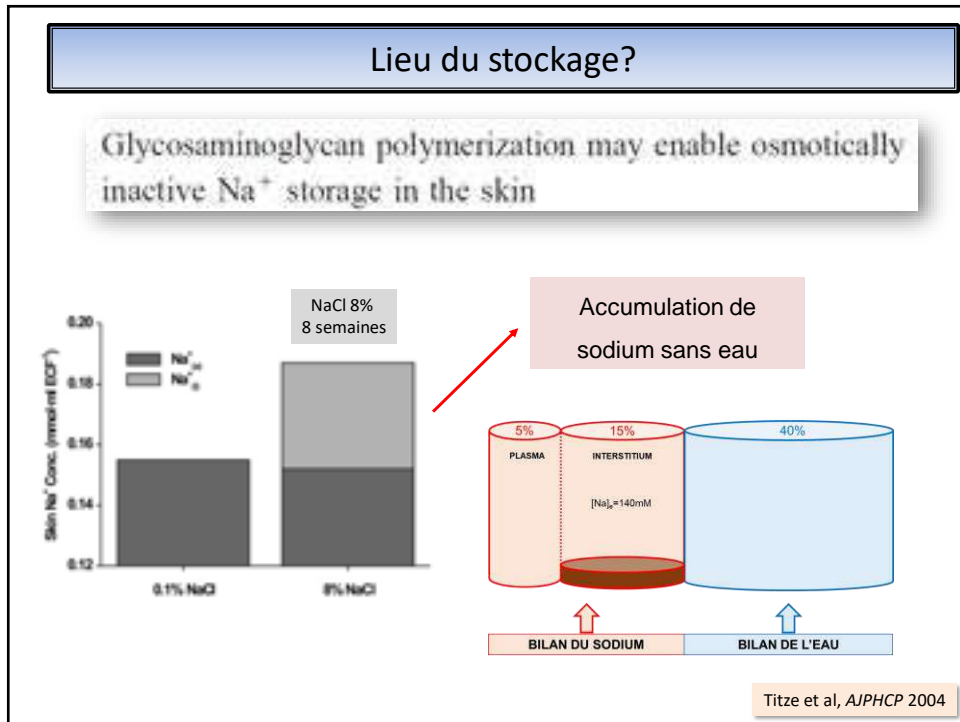


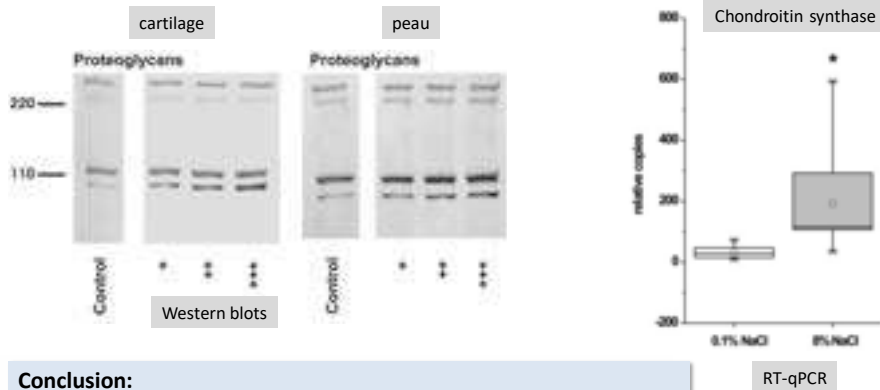
Fig: Estimated extracellular skin Na concentration in female Sprague-Dawley rats fed 0.1% or 8% NaCl for 8 consecutive wk. Na(a), osmotically active Na; Na(i), osmotically inactive Na; ECF, extracellular fluid.

Abstract

Osmotically inactive skin Na storage is characterized by Na accumulation without water accumulation in the skin. Negatively charged glycosaminoglycans (GAGs) may be important in skin Na storage. We investigated changes in skin GAG content and key enzymes of GAG chain polymerization during osmotically inactive skin Na storage. Female Sprague-Dawley rats were fed a 0.1% or 8% NaCl diet for 8 wk. Skin GAG content was measured by Western blot analysis. mRNA content of key dermatan sulfate polymerization enzymes was measured by real-time PCR. The Na concentration in skin was determined by dry ashing. Skin Na concentration during osmotically inactive Na storage was 180–190 mmol/l. Increasing skin Na coincided with increasing GAG content in cartilage and skin. Dietary NaCl loading coincided with increased chondroitin synthase mRNA content in the skin, whereas xylosyl transferase, biglycan, and decorin content were unchanged. We conclude that osmotically inactive skin Na storage is an active process characterized by an increased GAG content in the reservoir tissue. Inhibition or disinhibition of GAG chain polymerization may regulate osmotically inactive Na storage.

Lieu du stockage?

Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na^+ storage in the skin



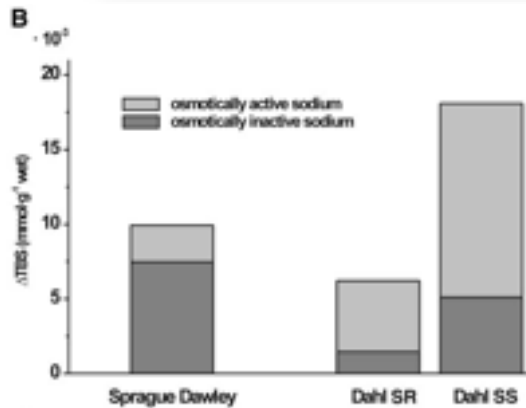
Conclusion:

L'accumulation de Na sous-cutané est un processus **régulé** par la synthèse de GAG (glycosaminoglycanes)

Titze et al, *AJP* 2004

Na sous-cutané et hypertension

Reduced osmotically inactive Na storage capacity and hypertension in the Dahl model



Conclusion:

Les rats Dahl (SS et SR) ont une altération des capacités de stockage de Na osmotiquement inactif

Titze et al, *AJPRP* 2002

Abstract

Recent evidence suggested that Na can be stored in an osmotically inactive form. We investigated whether osmotically inactive Na storage is reduced in a rat model of salt-sensitive (SS) hypertension. SS and salt-resistant (SR) Dahl-Rapp rats as well as Sprague-Dawley (SD) rats were fed a high (8%)- or low (0.1%)-NaCl diet for 4 wk ($n = 10/\text{group}$). Mean arterial pressure (MAP) was measured at the end of the experiment. Wet and dry weights, water content, total body Na (TBS), and bone Na content were measured by desiccation and dry ashing. MAP was higher in both Dahl strains than in SD rats. In SS rats, 8% NaCl led to Na accumulation, water retention, and hypertension due to impaired renal Na excretion.

There was no dietary-induced Na retention in SR and SD rats. TBS was variable; nevertheless, TBS was significantly correlated with body water and MAP in all strains. However, the extent of Na-associated volume and MAP increases was strain specific. Osmotically inactive Na in SD rats was threefold higher than in SS and SR rats. Both SS and SR Dahl rat strains displayed reduced osmotically inactive Na storage capacity compared with SD controls. A predisposition to fluid accumulation and high blood pressure results from this alteration. Additional factors, including impaired renal Na excretion, probably contribute to hypertension in SS rats. Our results draw attention to the role of osmotically inactive Na storage.

←←←←	Homéostasie du VEC et bilan de sodium
←←←	Transport rénal du sodium
←←←	Régulation du bilan de sodium
←←←	Exemples de situations pathologiques
←←←	Les limites du modèle classique

Les limites du modèle classique

- Remise en cause du modèle classique
- Stocks de sodium osmotiquement inactifs
- Rôle du système immunitaire**
- Conséquences physiopathologiques
 - évaluation des apports sodés
 - l'HTA sensible au sel revisitée
 - «voir» le sodium

Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C–dependent buffering mechanism

Conclusions:

L'accumulation de **Na sous-cutané** sous régime riche en sel entraîne une **hypertonie** locale qui active une cascade de régulation tissu-spécifique: macrophages – TonEBP – VEGF-C – Hyperplasie capillaire lymphatique - eNOS qui participe à l'homéostasie en régulant le volume interstitiel

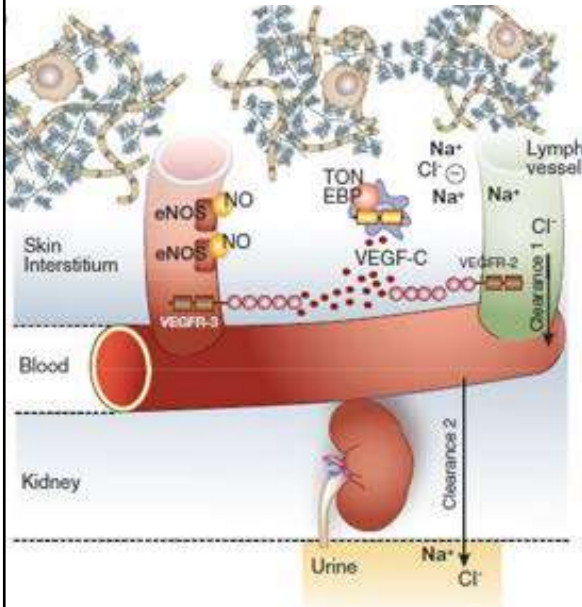
Le blocage de cette voie entraîne un excès de rétention hypertonique de Na et une moindre expression de eNOS, expliquant possiblement l'HTA

Modèle bi-compartimental → **modèle tri-compartimental** dynamique

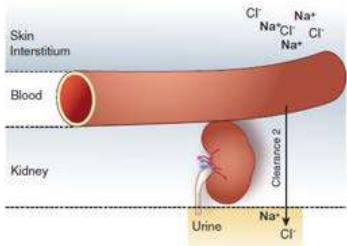
Machnik et al, *Nature Medicine* 2009

Par ailleurs, une régulation de ces stocks sodés totalement indépendante du rein, mettant en jeu le système immunitaire de la peau, a été mise en évidence. Le sodium lié aux glycosaminoglycanes stocké dans le tissu sous cutané, sans rétention d'eau associée, crée un microenvironnement local caractérisé par une osmolarité très élevée. Cette osmolarité locale stimule les macrophages sous-cutanés, via le facteur de transcription TonEBP (*Tonicity enhancer binding protein*). L'activation de Ton EBP aboutit à la stimulation du gène du VEGF-C (*vascular endothelial growth factor-C*), et à la sécrétion dans l'interstitium de VEGF-C par les macrophages. Cela induit une hyperplasie et une densification des capillaires lymphatiques sous-cutanés, qui facilitent la clairance du sodium stocké.

Le modèle classique revisité



Modèle classique



Machnik et al, *Nature Medicine* 2009

Wiig et al, *JCI* 2013

Titze et al, *Kidney Int* 2014

Spooky sodium balance



Les limites du modèle classique

- Remise en cause du modèle classique
- Stocks de sodium osmotiquement inactifs
- Rôle du système immunitaire
- Conséquences physiopathologiques**
 - évaluation des apports sodés
 - l'HTA sensible au sel revisitée
 - «voir» le sodium

Conséquences pratiques: estimation des apports sodés

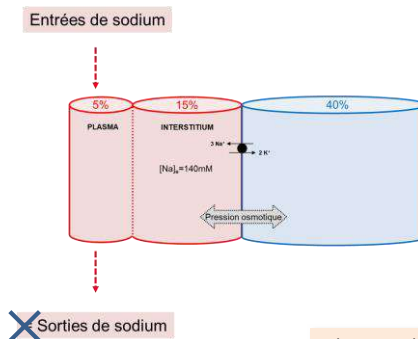
12 sujets volontaires sains:

simulation de vol sur Mars

-de 105 jours (Mars105): apports sodés (≥ 29 j) 12g – 9g – 6g

-de 205 jours (Mars520): 12g – 9g – 6g puis 12g

Le recueil urinaire des 24 heures comme gold standard des apports sodés?



Bikurov et al, *Am J Clin Nut* 2016; 104:49–57

ABSTRACT

Background: The intake of sodium, chloride, and potassium is considered important to healthy nutrition and cardiovascular disease risk. Estimating the intake of these electrolytes is difficult and usually

predicated on urine collections, commonly for 24 h, which are considered the gold standard. We reported on data earlier for sodium but not for potassium or chloride.

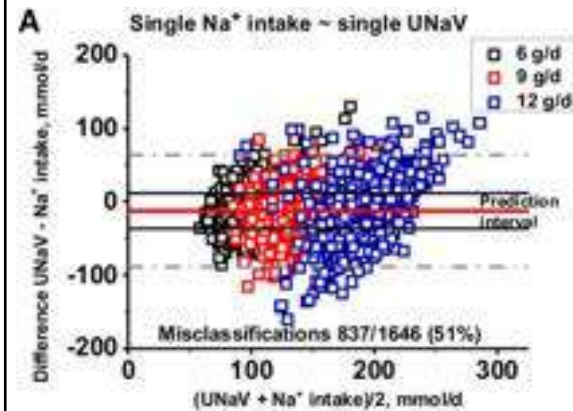
Objective: We were able to test the value of 24-h urine collections in a unique, ultra-long-term balance study conducted during a simulated trip to Mars. **Design:** Four healthy men were observed while ingesting 12 g salt/d, 9 g salt/d, and 6 g salt/d, while their potassium intake was maintained at 4 g/d for 105 d. Six healthy men were studied while ingesting 12 g salt/d, 9 g salt/d, and 6 g salt/d, with a re-exposure of 12 g/d, while their potassium intake was maintained at 4 g/d for 205 d. Food intake and other constituents were recorded every day for each subject. All urine output was collected daily.

Results: Long-term urine recovery rates for all 3 electrolytes were very high. Rather than the expected constant daily excretion related to daily intake, we observed remarkable daily variation in excretion, with a 7-d infradian rhythm at a relatively constant intake. We monitored 24-h aldosterone excretion in these studies and found that aldosterone appeared to be the regulator for all 3 electrolytes. We report Bland–Altman analyses on the value of urine collections to estimate intake.

Conclusions: A single 24-h urine collection cannot predict sodium, potassium, or chloride intake; thus, multiple collections are necessary. This information is important when assessing electrolyte intake in individuals.

Conséquences pratiques: estimation des apports sodés

Représentation graphique de Bland-Altman



Bikurov et al, *Am J Clin Nut* 2016

La mise en évidence d'une excrétion sodée journalière variable pour des apports sodés constants, autrement dit la remise en cause de l'égalité entre entrées et sorties de sodium à l'état d'équilibre, révolutionne non seulement les connaissances sur le sujet mais également la méthodologie d'estimation des apports sodés en pratique clinique. Des études complémentaires menées à partir de ces expériences de simulation de vol dans l'espace ont montré que l'analyse d'un recueil urinaire des 24H pour classer un sujet dans l'un des trois groupes d'apports sodés (6, 9, ou 12g) revenait à lancer une pièce de monnaie, puisqu'un sujet sur deux n'était pas classé dans le bon groupe. Pour atteindre une précision de classification de 90%, il fallait moyenniser sept recueils d'urines successifs, ce qui n'est pas surprenant compte-tenu de la rythmicité de l'excrétion sodée qui présente une périodicité quasi-hebdomadaire.

Cela remet en cause la fiabilité de l'estimation des apports sodés par un recueil urinaire des 24 heures en pratique clinique quotidienne. En outre, dans les grandes études épidémiologiques évaluant le risque individuel (notamment cardiovasculaire) en fonction des apports sodés, l'excrétion de sodium des 24 heures est souvent approchée par des équations dérivées de l'analyse d'un échantillon urinaire. Si l'on combine l'imprécision de ces formules pour estimer l'excrétion urinaire de sodium sur 24 heures à l'imprécision d'un recueil des 24H pour estimer les apports sodés réels qui découle de ces observations récentes, il apparaît que les résultats de ces études sont à interpréter avec prudence et que les conséquences d'un régime plus ou moins riche en sodium ainsi que les seuils haut et bas d'excès de risque sont sujets à caution.

- 1 - Normostase du sodium et VEC
- 2 - régulation du bilan du sodium
- 3 - limites du modèle classique

Les limites du modèle classique

- Remise en cause du modèle classique
- Stocks de sodium osmotiquement inactifs
- Rôle du système immunitaire
- Conséquences physiopathologiques
 - évaluation des apports sodés
 - l'HTA sensible au sel revisitée
 - «voir» le sodium

HTA sensible au sel: le rein n'est pas seul...

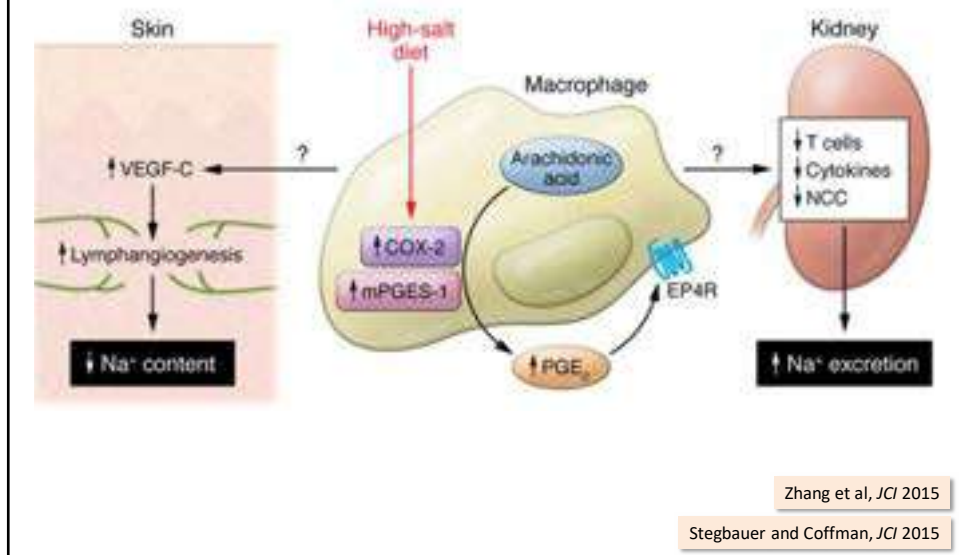
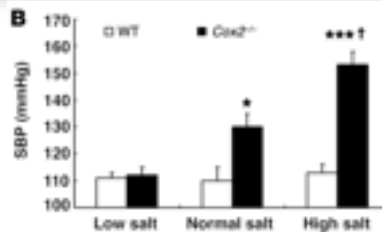


Figure 1. The COX-2/mPGES-1/EP4 receptor pathway in macrophages maintains sodium homeostasis by influencing salt secretion in the kidney and extrarenal sodium storage. In this issue, Zhang and colleagues demonstrate that a high-salt diet induces expression of COX-2, thereby enhancing PGE₂ production and autocrine EP4 receptor (EP4R) signaling. In mice lacking the COX-2/mPGES-1/EP4 receptor pathway in hematopoietic cells, extrarenal salt storage and sodium secretion by the kidney are dysfunctional, resulting in the development of hypertension.

L'HTA sensible au sel revisitée

Inhibition of cyclooxygenase-2 in hematopoietic cells results in salt-sensitive hypertension



Conclusions:

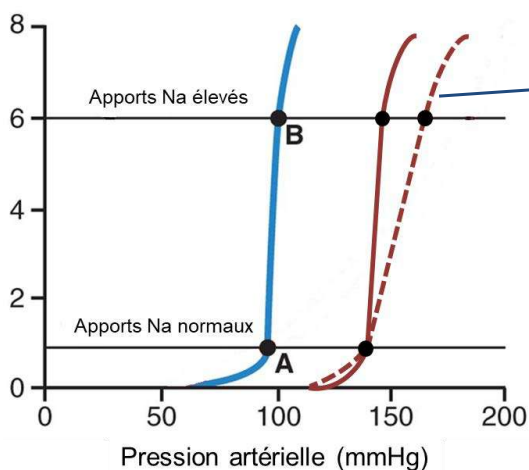
La production de prostaglandines médiée par Cox-2 par les cellules hématopoïétiques joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie en conditions de régime riche en sel, par une action rénale et sous-cutanée

L'inhibition de Cox-2 prédispose à l'HTA sensible au sel

Zhang et al *JCI* 2015

Inhibition of prostaglandin (PG) production with either nonselective or selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) activity can induce or exacerbate salt-sensitive hypertension. This effect has been previously attributed to inhibition of intrinsic renal COX-2 activity and subsequent increase in sodium retention by the kidney. Here, we found that macrophages isolated from kidneys of high-salt-treated WT mice have increased levels of COX-2 and microsomal PGE synthase-1 (mPGES-1). Furthermore, BM transplantation (BMT) from either COX-2-deficient or mPGES-1-deficient mice into WT mice or macrophage-specific deletion of the PGE2 type 4 (EP4) receptor induced salt-sensitive hypertension and increased phosphorylation of the renal sodium chloride cotransporter (NCC). Kidneys from high-salt-treated WT mice transplanted with *Cox2*^{-/-} BM had increased macrophage and T cell infiltration and increased M1- and Th1-associated markers and cytokines. Skin macrophages from high-salt-treated mice with either genetic or pharmacologic inhibition of the COX-2 pathway expressed decreased M2 markers and VEGF-C production and exhibited aberrant lymphangiogenesis. Together, these studies demonstrate that COX-2-derived PGE2 in hematopoietic cells plays an important role in both kidney and skin in maintaining homeostasis in response to chronically increased dietary salt. Moreover, these results indicate that inhibiting COX-2 expression or activity in hematopoietic cells can result in a predisposition to salt-sensitive hypertension.

Na osmotiquement inactif et HTA sensible au sel



Titze et al, *AJPRP* 2002

Titze et al, *AJPRP* 2003

Machnik et al, *Nature Medicine* 2009

Parmi les patients hypertendus, environ la moitié sont dit « sensibles au sel », à savoir que leur niveau tensionnel dépend de leur apports sodés (voir diapositives précédentes). Traditionnellement, le rein est considéré comme jouant un rôle-clé dans ce phénotype, par perte de verticalité de la relation de pression-natriurèse. De manière très intéressante, le blocage de l'hyperplasie lymphatique induite par les macrophages et le facteur de transcription Ton-EBP, à quelque niveau que ce soit, augmente la rétention sous-cutanée de sodium et de chlore et augmente la pression artérielle. Ce système est donc considéré comme un système de protection contre l'accumulation interstitielle sous-cutanée de sodium et de chlore, et son altération pourrait être liée à des mécanismes extra-rénaux impliqués dans l'HTA sensible au sel, jusqu'alors vue uniquement sous l'angle de modifications directes ou indirectes de la relation de pression-natriurèse et donc d'une modification rénale. Cette nouvelle vision permet d'interpréter différemment certains phénomènes tels que l'HTA induite par les AINS, mais ouvre également potentiellement de nouvelles voies thérapeutiques à l'interface entre système immunitaire et homéostasie hydro-électrolytique.

Homéostasie du VEC et lien du sodium
Transport intracellulaire du sodium
Régulation du lien du sodium
Exemples de situations pathologiques
Les limites du modèle classique

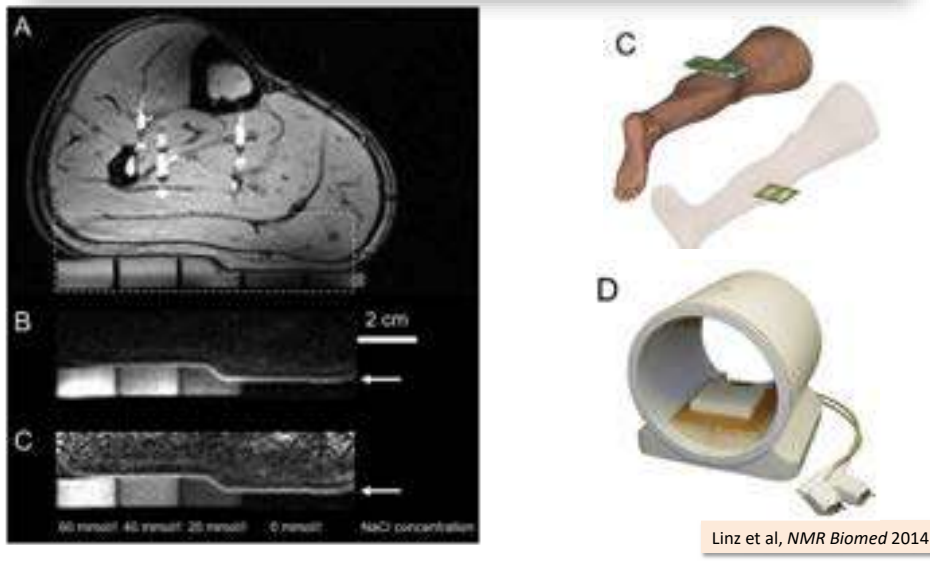
Les limites du modèle classique

- Remise en cause du modèle classique
- Stocks de sodium osmotiquement inactifs
- Rôle du système immunitaire
- Conséquences physiopathologiques**
 - évaluation des apports sodés
 - l'HTA sensible au sel revisitée
 - «voir» le sodium

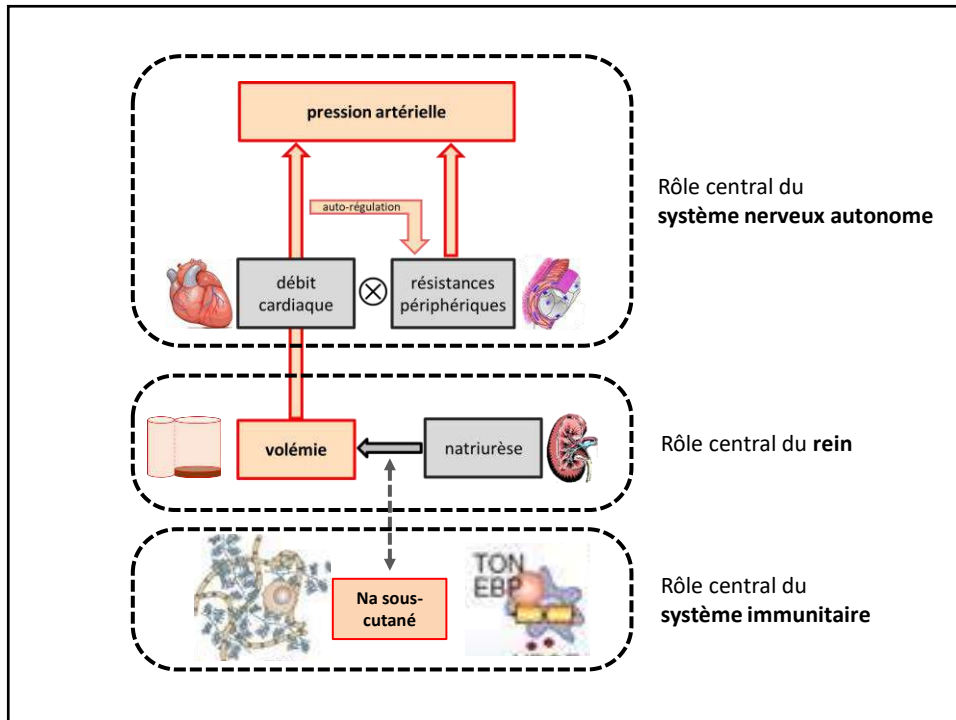
Ces dernières années, l'équipe de Jens Titze a mis au point une nouvelle technique d'imagerie fonctionnelle par IRM, basée sur l'analyse du sodium au lieu des protons. Cette nouvelle technologie permet de visualiser de manière non-invasive la répartition des stocks sodés, ce qui ouvre des perspectives majeures d'exploration de situations physiopathologiques complexes (régulations hydro-électrolytiques per-dialytiques etc...).

« Voir » le sodium par IRM...

Skin sodium measured with ^{23}Na MRI at 7.0 T



Skin sodium (Na^+) storage, as a physiologically important regulatory mechanism for blood pressure, volume regulation and, indeed, survival, has recently been rediscovered. This has prompted the development of MRI methods to assess Na^+ storage in humans (^{23}Na MRI) at 3.0 T. This work examines the feasibility of high in-plane spatial resolution ^{23}Na MRI in skin at 7.0 T. A two-channel transceiver radiofrequency (RF) coil array tailored for skin MRI at 7.0 T ($f = 78.5$ MHz) is proposed. Specific absorption rate (SAR) simulations and a thorough assessment of RF power deposition were performed to meet the safety requirements. Human skin was examined in an in vivo feasibility study using two-dimensional gradient echo imaging. Normal male adult volunteers ($n = 17$; mean \pm standard deviation, 46 ± 18 years; range, 20–79 years) were investigated. Transverse slices of the calf were imaged with ^{23}Na MRI using a high in-plane resolution of 0.9×0.9 mm². Skin Na^+ content was determined using external agarose standards covering a physiological range of Na^+ concentrations. To assess the intra-subject reproducibility, each volunteer was examined three to five times with each session including a 5-min walk and repositioning/preparation of the subject. The age dependence of skin Na^+ content was investigated. The ^{23}Na RF coil provides improved sensitivity within a range of 1 cm from its surface versus a volume RF coil which facilitates high in-plane spatial resolution imaging of human skin. Intra-subject variability of human skin Na^+ content in the volunteer population was $<10.3\%$. An age dependent increase in skin Na^+ content was observed ($r = 0.78$). The assignment of Na^+ stores with ^{23}Na MRI techniques could be improved at 7.0 T compared with current 3.0 T technology. The benefits of such improvements may have the potential to aid basic research and clinical applications designed to unlock questions regarding the Na^+ balance and Na^+ storage function of skin.



CONCLUSION DE L'ENSEMBLE DU COURS:

La quantité totale de sodium contenue de l'organisme détermine le volume extracellulaire. Elle est maintenue très stable via la régulation de la volémie et de la pression artérielle, si bien que le volume extracellulaire est maintenu relativement constant malgré des apports alimentaires de sodium parfois très variables. Le rein est l'organe qui joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie du bilan du sodium et de la volémie grâce aux différents systèmes de régulation neuro-hormonaux locaux et systémiques. Cependant, la récente mise en évidence de stocks de sodium sous-cutanés osmotiquement inactifs, régulés notamment par le système immunitaire, montre que la réalité est plus complexe que le système de régulation classique, tel que décrit par Arthur Guyton dans les années 70 et encore largement enseigné. Ces nouveaux concepts ouvrent de nouvelles perspectives non seulement dans la compréhension des mécanismes physiologiques de régulation de la volémie et de la pression artérielle, mais aussi dans l'exploration de situations pathologiques complexes, et ouvre de nouvelles voies thérapeutiques potentielles à l'interface entre la physiologie et l'immunologie.

QCM autoévaluation

Paul et Jean sont deux frères jumeaux qui ont des apports alimentaires de sodium stables, de 5g par jour pour Paul et 10 g par jour pour Jean.

Ils ont la même masse musculaire et la même créatininémie.

- A. Les deux frères ont le même DFG
- B. La quantité filtrée de sodium de Jean est deux fois supérieure à celle de Paul
- C. La quantité de Na excrétée dans l'urine chez Paul est d'environ 85 mmol
- D. La réabsorption tubulaire de sodium de Paul est deux fois supérieure à celle de Jean
- E. La réabsorption tubulaire proximale est d'environ 65% de la quantité filtrée chez Paul comme chez Jean

QCM autoévaluation

Paul et Jean sont deux frères jumeaux qui ont des apports alimentaires de sodium stables, de 5g par jour pour Paul et 10 g par jour pour Jean.

Ils ont la même masse musculaire et la même créatininémie.

- A. Les deux frères ont le même DFG
- B. La quantité filtrée de sodium de Jean est deux fois supérieure à celle de Paul
- C. La quantité de Na excrétée dans l'urine chez Paul est d'environ 85 mmol
- D. La réabsorption tubulaire de sodium de Paul est deux fois supérieure à celle de Jean
- E. La réabsorption tubulaire proximale est d'environ 65% de la quantité filtrée chez Paul comme chez Jean

QCM autoévaluation

Un sujet en bonne santé qui mangeait en moyenne 10 g de NaCl par jour modifie brutalement son alimentation pour réduire ses apports sodés. Une semaine plus tard il a perdu 1 kg et sa natriurèse est de 17 mmol/jour. Concernant l'état atteint une semaine plus tard, quelle(s) proposition(s) est(sont) exacte(s)?

- A. Le volume extracellulaire est resté inchangé
- B. La concentration plasmatique de rénine a diminué
- C. Les apports sodés ont été divisés par 10
- D. Le volume intracellulaire est resté inchangé
- E. L'activité d'ENaC est stimulée

QCM autoévaluation

Un sujet en bonne santé qui mangeait en moyenne 10 g de NaCl par jour modifie brutalement son alimentation pour réduire ses apports sodés. Une semaine plus tard il a perdu 1 kg et sa natriurèse est de 17 mmol/jour. Concernant l'état atteint une semaine plus tard, quelle(s) proposition(s) est(sont) exacte(s)?

- A. Le volume extracellulaire est resté inchangé
- B. La concentration plasmatique de rénine a diminué
- C. Les apports sodés ont été divisés par 10
- D. Le volume intracellulaire est resté inchangé
- E. L'activité d'ENaC est stimulée