

# BILAN et TRANSPORT RENAL du SODIUM (maj mars 2016)

Sommaire

## I BILAN DE SODIUM

Le sodium est réparti de la façon suivante dans l'organisme :

— un tiers est présent en tant que minéral osseux et n'est donc pas rapidement mobilisable (ou échangeable).

— Les 2/3 restant représentent le sodium échangeable :

- ▶ il est présent pour moins de 10 % dans le liquide intracellulaire où sa concentration est maintenue très basse
- ▶ et pour plus de 90 % dans le liquide extracellulaire où il est confiné grâce à l'activité de la  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase des membranes plasmiques.

L'apport alimentaire de sodium est très variable en fonction des cultures. Dans les pays occidentaux, il est habituellement élevé, souvent au delà de 10 g de NaCl/j (soit 170 mmol de Na). Tout le sodium ingéré est absorbé par l'épithélium intestinal,. Les pertes cutanées de Na étant également très faibles(en l'absence de sueurs bondantes), **le maintien du capital constant en Na repose donc sur la capacité du rein à éliminer une quantité de Na égale à celle qui a été ingérée**. Ainsi, à l'état stable, la natriurèse (débit d'excrétion urinaire de sodium) est égale, à quelques mmoles près, aux apports alimentaires de sodium.

## II. VARIABLE REGULEE

La variable régulée n'est pas directement le contenu en sodium de l'organisme, mais la variable qui en dépend directement, c'est à dire la volémie. En effet, toute variation du contenu en sodium entraine une variation dans le même sens de la volémie.

En aucun cas, la natrémie (rapport de la quantité de sodium dans le liquide extracellulaire et du volume de ce liquide extracellulaire) n'est un indicateur du contenu en sodium de l'organisme. En effet, même si le contenu en sodium varie, la natrémie n'est pas affectée à l'état stable parce qu'une variation proportionnelle du contenu en eau du liquide extracellulaire se produit, précisément afin de maintenir la natrémie à sa valeur de référence. **Ainsi, la natrémie est un indicateur du contenu en eau mais pas du contenu en sodium.**

## III. COMPORTEMENT RENAL DU SODIUM

Plus de 99% de la charge sodée est réabsorbée le long des tubules. La réabsorption sodée représente donc une des fonctions principales du travail des néphrons. De plus, de nombreux autres transports sont liés à la réabsorption du NaCl. La réabsorption sodée a lieu dans 4 segments du néphron.

### III.1. LE TUBULE PROXIMAL

Le tubule proximal réabsorbe **65 à 70%** du sodium et du chlore. De manière notable, la réabsorption de sodium dans le tubule proximal est isoosmotique, c'est à dire qu'elle s'accompagne d'une réabsorption proportionnelle d'eau.

#### TUBULE PROXIMAL

Dans la première moitié du tubule proximal,  $\text{Na}^+$  est réabsorbé en grande partie avec l'ion  $\text{HCO}_3^-$  et de nombreux autres molécules telles que le glucose, les acides aminés, le phosphate inorganique (Pi),.

**Des transports spécifiques** favorisent l'entrée du sodium au pôle apical des cellules : par exemple, l'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  couple l'entrée de sodium à la sécrétion d'un ion  $\text{H}^+$ . Autres exemples, le  $\text{Na}^+$  pénètre dans la cellule par des symports (cotransports), tels que le co-transport  $\text{Na}^+$ -glucose,  $\text{Na}^+$ -acide aminé,  $\text{Na}^+$ -Pi, ...

Le glucose et les autres molécules qui pénètrent ainsi dans la cellule traversent ensuite la membrane baso-latérale par des mécanismes passifs. Quant à lui, le  $\text{Na}^+$  sort à travers la membrane basolatérale de la cellule par un transport actif (transport contre le gradient électrochimique : la  $\text{Na}^+,\text{K}^+$ -ATPase et plus accessoirement par un co-transport  $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ . (figures 1 et 2).

**Enfin, la voie paracellulaire du tubule proximal** est très perméable. Ces transports actifs entraînent une réabsorption passive d'eau et de chlore.

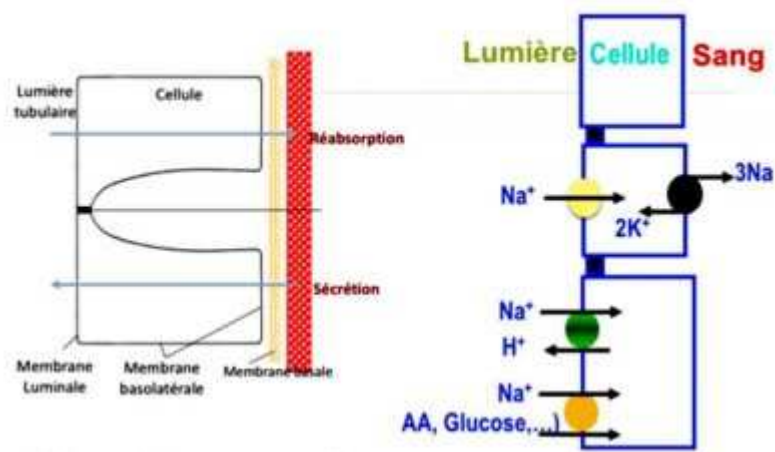


Figure 1 : Mécanismes de transport dans le tubule rénal

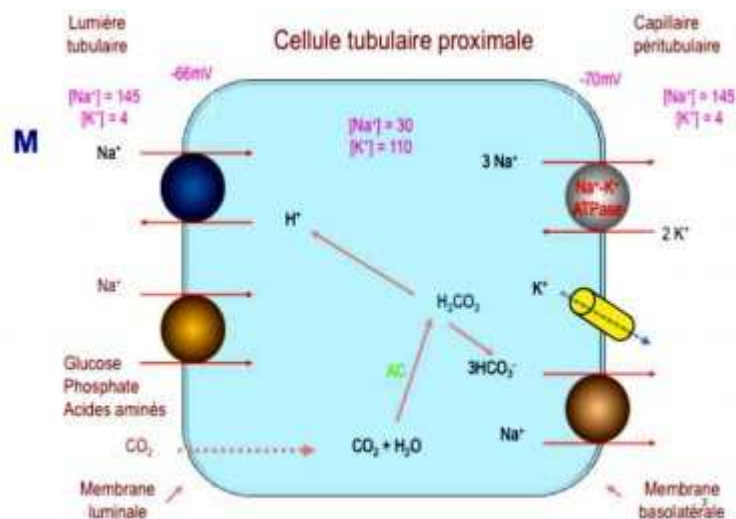


Figure 2 : Mécanismes de transport dans la cellule tubulaire proximale 6

### III.2. LA BRANCHE LARGE ASCENDANTE DE L'ANSE DE HENLE

Ce segment, imperméable à l'eau, réabsorbe environ **25%** du  $\text{NaCl}$  filtré (figure 5).

Il y a 2 types de transports :

#### Les transporteurs

Entrée apicale par le co-transport  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  (NKCC2), qui transporte dans la cellule 1 ion  $\text{Na}^+$ , 1 ion  $\text{K}^+$  et de 2 ions  $\text{Cl}^-$ . La concentration du fluide tubulaire en  $\text{K}^+$  étant pauvre, la majorité du  $\text{K}^+$  réabsorbé retourne dans le fluide tubulaire par un canal  $\text{K}^+$  apical (ROMK), afin de maintenir une concentration suffisante de potassium dans la lumière pour que le symport NKCC2 continue à assurer la réabsorption du  $\text{NaCl}$ . Ce transport électrogénique de  $\text{K}^+$  hyperpolarise (charge +) la membrane apicale.

**Le NKCC2 est la cible des diurétiques de l'anse comme le furosémide ou le bumétanide.**

Le sodium sort de la cellule au travers de la membrane basolatérale par la  $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATPase}$  et le chlore par un canal spécifique  $\text{Cl}^- - \text{Kb}$ , ce dernier transport dépolarisant (charge -) la membrane basolatérale

### La voie paracellulaire

L'inégalité de voltage des membranes apicales et basolatérales est responsables d'une d.d.p. transépithéliale **lumière positive** qui facilite le transport passif des cations par la voie paracellulaire. La moitié du sodium réabsorbé par ce segment l'est par la voie paracellulaire. Cette voie permet également la réabsorption de calcium et magnésium.

Puisque ce segment ne réabsorbe pas d'eau mais réabsorbe une quantité importante de  $\text{NaCl}$ , l'osmolalité du fluide tubulaire diminue le long de la **branche large ascendante**, appelée pour cette raison **segment de dilution**.

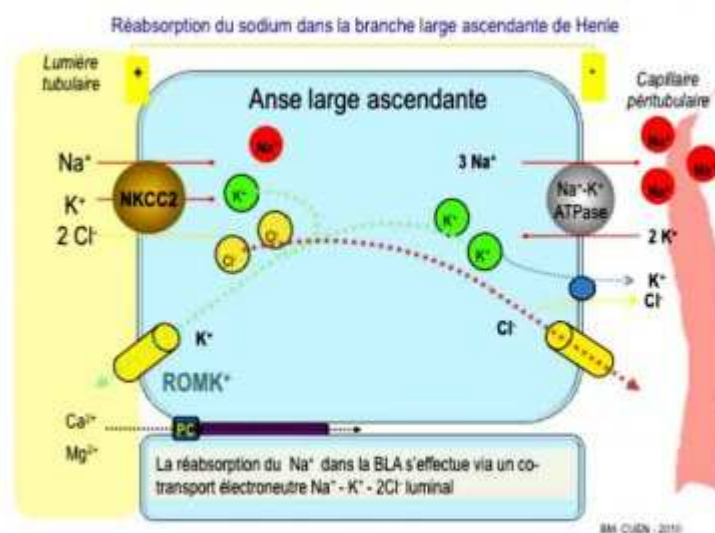


Figure 5 : Réabsorption du sodium dans la branche large ascendante

### III.3. LE TUBULE DISTAL ET LE TUBULE COLLECTEUR

Ces segments distaux assurent l'ajustement final de la composition de l'urine. Ils assurent la réabsorption de **5 à 10%** du  $\text{NaCl}$  filtré. On distingue :

#### LA PORTION INITIALE DU TUBULE DISTAL

Ce segment est imperméable à l'eau.

L'entrée apicale de  $\text{NaCl}$  se fait grâce au symport  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  (figure 6).

La sortie baso-latérale de  $\text{Na}^+$  utilise la  $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATPase}$  et celle de  $\text{Cl}^-$  utilise le canal  $\text{Cl}^- - \text{Clb}$ .

La dilution observée le long de la branche large ascendante continue donc.

Les diurétiques thiazidiques inhibent la réabsorption de NaCl dans ce segment.

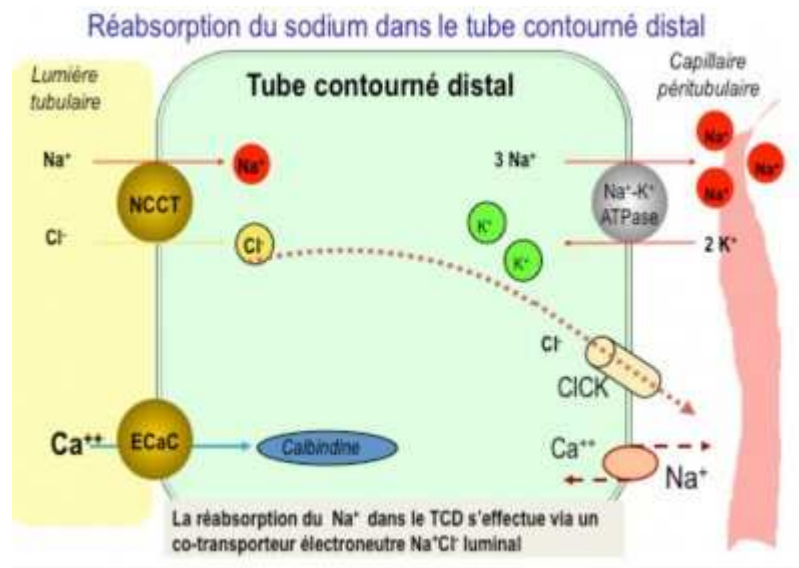


Figure 6 : Réabsorption du sodium dans le tube contourné distal 9

## LE TUBULE CONNECTEUR ET LE CANAL COLLECTEUR

Plusieurs types cellulaires sont présents dans ce segment :

les cellules principales qui réabsorbent l'eau et le  $\text{Na}^+$ , et sécrètent le  $\text{K}^+$

et les cellules intercalaires qui sécrètent les ions  $\text{H}^+$  par les cellules intercalaires de type A).

Dans les cellules principales (figure 7), l'entrée apicale de  $\text{Na}^+$  est assurée par un canal sodique apical (ENaC). **Ce canal est inhibé par l'amiloride** et stabilisé à la membrane par l'aldostérone. La sortie baso-latérale est assurée par la  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase. Cette dernière est très active dans ce segment et stimulée par l'aldostérone. Elle maintient une faible concentration intracellulaire de  $\text{Na}^+$ , qui favorise la réabsorption à partir du fluide tubulaire.

Cette réabsorption sodée dépoliarise la membrane apicale et crée une d.d.p. transépithéliale lumière négative, qui favorise en retour la sécrétion de potassium.

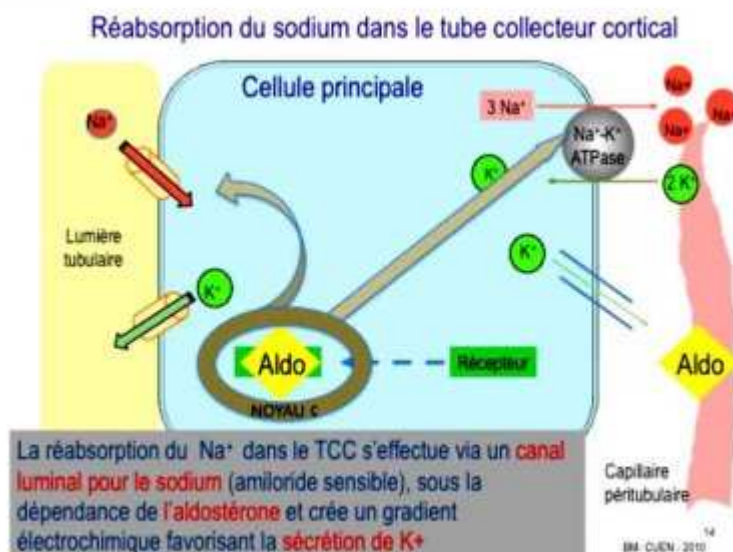


Figure 7 : Réabsorption du sodium dans le tube collecteur cortical 10

## IV. LES DETERMINANTS DU TRANSPORT RENAL DE NA<sup>+</sup>CL

L'organisme contrôle le transport rénal de sodium en utilisant 3 mécanismes principaux :

les changements du DFG modulent la réabsorption par le tubule proximal, un phénomène connu sous le nom de balance glomérulotubulaire

certains systèmes hormonaux agissent sur le tubule rénal en augmentant la réabsorption tubulaire de sodium

d'autres systèmes diminuent la réabsorption tubulaire de sodium 11

### IV.1. LA BALANCE GLOMERULO-TUBULAIRE

Lorsque le DFG baisse, la charge filtrée de sodium baisse. Comme, la proportion de sodium réabsorbée par le tubule proximal reste constante, la valeur absolue de Na réabsorbé baisse. Ce qui limite les possibilités de rétention de sodium par l'organisme. L'inverse est vrai lorsque le DFG augmente.

En effet, lorsque le DFG diminue (sans diminution du débit plasmatique rénal), la fraction filtrée diminue. Cela a pour conséquence que le sang qui circule dans les capillaires péri-tubulaires issus de l'artériole efférente a une pression hydrostatique augmentée et une pression colloïdo-osmotique plus basse qu'avant la variation du DFG. Bien entendu, cela diminue, selon la loi de Starling, la réabsorption du fluide interstitiel, péri-tubulaire, dans les capillaires et, finalement, l'ensemble de la réabsorption tubulaire proximale.

De même, lorsque le DFG diminue, la concentration luminale de glucose, de phosphate et d'acides aminés diminue plus vite, ce qui limite la capacité de réabsorber du sodium avec ces solutés. Le rôle additionnel d'un hypothétique facteur humoral (l'angiotensine II ?) a également été proposé.

### IV.2. FACTEURS AUGMENTANT LA REABSORPTION TUBULAIRE DE SODIUM

#### LE SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE

L'augmentation du tonus sympathique (lors d'une diminution du volume extracellulaire par exemple) limite l'excrétion tubulaire rénale de sodium :

par ses effets hémodynamiques de diminution du débit sanguin rénal et du DFG

en stimulant la sécrétion de rénine par les cellules granuleuses de l'artériole afférente (voir ci-dessous)

en stimulant directement les mécanismes de transport transcellulaire de sodium dans le tubule proximal et dans le tubule distal.

#### LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE

Les principaux composants du système rénine-angiotensine sont présentés dans la figure 8.

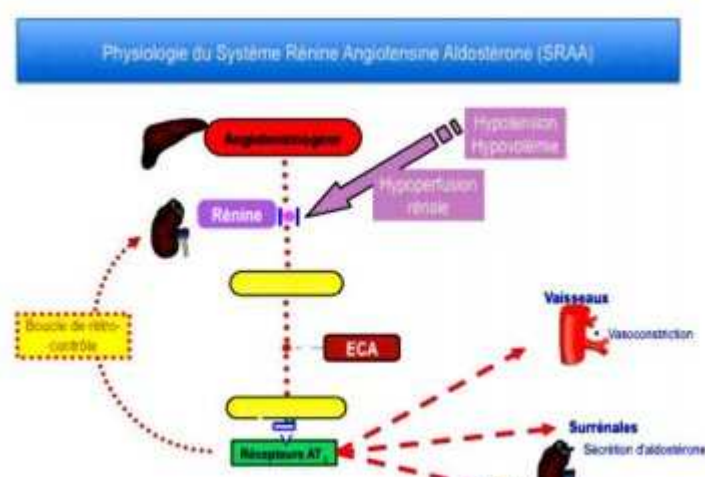




Figure 8 : Physiologie du système rénine angiotensine

La rénine est sécrétée par des cellules granulaires de la paroi des artérioles afférentes, cellules faisant partie de l'appareil juxta-glomérulaire. L'angiotensinogène d'origine hépatique est clivé en angiotensine I par la rénine. Ce décapeptide est transformé en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'action enzymatique de la rénine est l'étape limitante pour la production d'angiotensine II.

La synthèse de rénine est sous le contrôle de 3 facteurs :

**Le signal de la macula densa.** La macula densa désigne un ensemble de cellules épithéliales de la branche large ascendante de l'anse de Henle qui est au contact de son propre glomérule. A cet endroit du tubule, la concentration de NaCl est de 30 à 40 mmol/l. Si cette concentration diminue, la sécrétion de rénine est puissamment stimulée. Inversement, si cette concentration augmente, la 13 sécrétion de rénine est inhibée. Ainsi, le flux dans ce segment tubulaire distal régule le volume extra-cellulaire. Ce phénomène s'appelle le Feedback tubuloglomérulaire.

**Le signal des barorécepteurs.** La sécrétion de rénine est stimulée par une diminution de la pression artérielle via les baro-récepteurs de la paroi de l'artériole afférente.

Enfin, la stimulation  $\beta$ -adrénergique stimule la synthèse de rénine.

L'angiotensine II stimule directement la réabsorption de sodium dans le tubule proximal et le tubule distal et, également, constitue l'un des 2 déterminants majeurs de la sécrétion d'aldostérone.

### **L'ALDOSTERONE**

L'aldostérone augmente la réabsorption sodée dans le canal collecteur, principalement en augmentant l'activité (et le nombre) du canal ENaC et de Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPases dans les cellules principales, qui expriment le récepteur minéralo-corticoïde.

### **IV.3. FACTEURS DIMINUANT LA REABSORPTION TUBULAIRE DE SODIUM**

#### **LE FACTEUR NATRIURETIQUE AURICULAIRE (ANF)**

L'ANF est une hormone peptidique synthétisée par les myocytes des oreillettes et sécrétée en réponse à une distension auriculaire, lors d'une augmentation du volume extra-cellulaire. L'ANF inhibe la réabsorption sodée dans le tubule collecteur.

D'autres facteurs natriurétiques ont également été décrits, tels que le BNP, sécrété par les cardiomyocytes ventriculaires, les prostaglandines, la bradykinine, la dopamine.

### **V. L'ADAPTATION RENALE AUX VARIATIONS DES APPORTS SODES, ET LA REGULATION DE LA VOLEMIE**

Le contenu en sodium de notre alimentation est très variable et nos apports sodés peuvent donc changer considérablement entre différentes périodes de notre vie. Néanmoins, il est important que la volémie reste dans des limites acceptables quel que soit l'apport sodé. Un des rôles du rein est de maintenir le contenu en sodium de l'organisme, et donc la volémie, dans ces limites acceptables (dites « normales ») quel que soient les apports sodés.

Considérons le cas d'un individu dont l'alimentation lui apporte quotidiennement 200 mmol de Na<sup>+</sup>. A l'état stable, sa natriurèse est donc très proche de 200 mmol de Na<sup>+</sup>, déduction faite des faibles pertes extra-rénales de sodium. Lorsque son apport de sodium est brutalement réduit à 20 mmol/j, le rein continue initialement à excréter de grandes quantités de sodium, supérieures à ce que sont devenus ses apports. Le contenu en

sodium de son organisme diminue donc (il développe un bilan négatif) et sa volémie, par conséquent, diminue également.

La diminution de volémie est perçue par les barorécepteurs qui augmentent alors le niveau d'activation de son système sympathique. Parallèlement, les systèmes impliquant des hormones natriurétiques sont inactivés. Ceci va avoir plusieurs conséquences. La première est que le système sympathique activé va directement stimuler la réabsorption tubulaire rénale de sodium (dans le tubule proximal et le tubule distal). La seconde est qu'il va augmenter la libération de rénine par les cellules granulaires de l'artériole afférente, donc la synthèse et la sécrétion d'angiotensine II, qui va agir par elle-même sur la réabsorption tubulaire de sodium, et stimuler la sécrétion d'aldostérone. Sous l'influence de ces différents déterminants, la réabsorption tubulaire rénale de sodium augmente et la natriurèse diminue, permettant au sujet d'atteindre un nouvel état stable, caractérisé par une excrétion urinaire de sodium de l'ordre de 20 mmol/j. Chez un sujet normal, il faut environ 3 jours pour atteindre ce nouvel état stable, au cours desquels il a développé un bilan négatif de sodium d'environ 150 mmol.

L'inverse va se produire en cas d'augmentation des apports sodés.

## VI. QUELQUES PATHOLOGIES SIMPLES A COMPRENDRE

### Le syndrome de Bartter (Cf chapitre « hypokaliémie »)

Cette maladie autosomique récessive est liée à des mutations du gène codant pour NKCC ou le canal K<sup>+</sup> (ROMK) au niveau de la branche large ascendante de l'anse de Henle. Il y a diminution de la réabsorption de NaCl et de potassium, et donc diminution du volume extra-cellulaire et hypokaliémie.

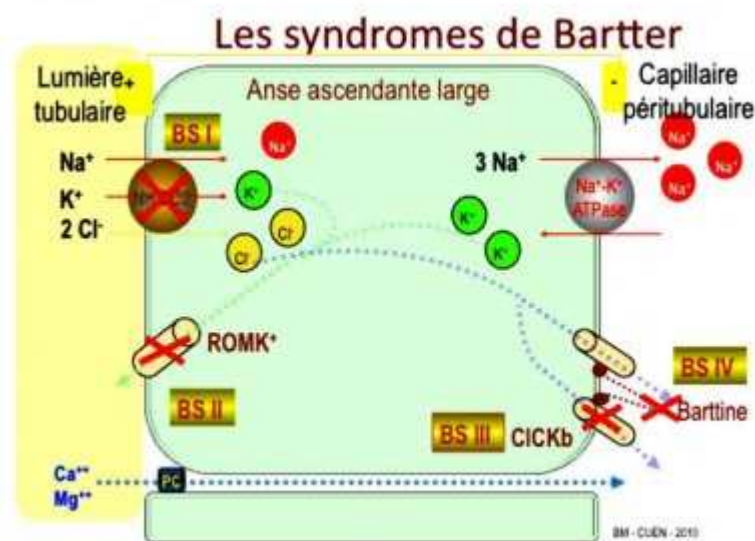
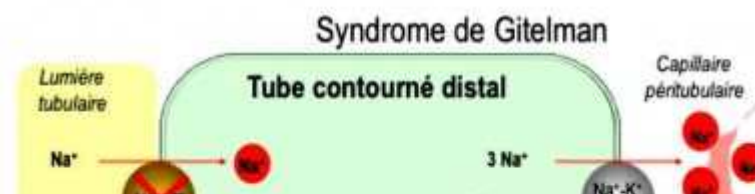


Figure 9 : Les syndromes de Bartter 16

### Le syndrome de Gitelman (Cf chapitre « hypokaliémie »)

A transmission autosomique récessive, ce syndrome correspond à des mutations dans le gène du cotransport NaCl sensible aux thiazides. Il y a une hypokaliémie, une hypomagnésémie, une alcalose métabolique.



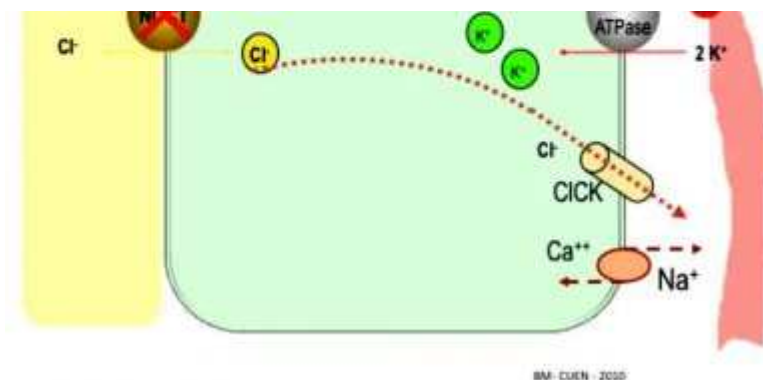


Figure 10 : Le syndrome de Gitelman

## VII. QUELQUES THERAPEUTIQUES SIMPLES A COMPRENDRE

### Les diurétiques

Cf chapitre « les diurétiques »

### Les IEC

Les IEC bloquent la dégradation de l'angiotensine I en angiotensine II, diminuant ainsi les taux plasmatiques d'angiotensine II. Cette classe de molécules a de nombreux effets pléiotropes sur différents tissus. De façon schématique, leurs principaux effets sont les suivants :

- ▶ diminution de la réabsorption sodée dans le tubule proximal
- ▶ diminution de la réabsorption distale du sodium du fait de la diminution de sécrétion de l'aldostérone
- ▶ vasodilatation périphérique et diminution de la pression artérielle.

Pour en savoir plus

#### 1. Transport proximal de sodium et d'eau

La voie paracellulaire du tubule proximal est très perméable au sodium. La réabsorption transcellulaire de sodium étant, en partie, électrogénique, elle crée une différence de potentiel transépithéliale, lumière négative, qui provoque une rétrodiffusion de sodium de l'interstitium vers la lumière : environ un tiers du sodium réabsorbé dans cette partie du tubule proximal est re-sécrété dans la lumière. A l'opposé, cette d.d.p. favorise la réabsorption passive du chlore.

L'abondante réabsorption de solutés dans le tubule proximal tend à diminuer l'osmolalité du fluide luminal et à augmenter l'osmolalité du fluide interstitiel. L'épithélium du tubule proximal étant très perméable à l'eau, celle-ci est alors passivement réabsorbée par osmose, proportionnellement à celle des solutés. Le transport d'eau de la lumière vers l'interstitium périrubulaire dû au gradient osmotique s'accompagne d'un mouvement dans le même sens de  $\text{Na}^+$ , connu sous le nom de solvant-drag

### DEUXIEME PARTIE DU TUBULE PROXIMAL

Dans la deuxième moitié du tubule proximal, l'ion  $\text{Na}^+$  est surtout réabsorbé avec l'ion  $\text{Cl}^-$ . En effet, dans la lumière tubulaire, il reste très peu de glucose ou d'acides aminés déjà réabsorbés, mais la concentration en  $\text{Cl}^-$  est élevée puisque la réabsorption de  $\text{Na}^+$  en amont se fait surtout avec du bicarbonate. Dans ce segment, il y a 2 modes de transports :

#### les transporteurs (figure 3)

entrée apicale de sodium par l'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$

entrée apicale de chlore par l'antiport  $\text{Cl}^-/\text{anion}$  (formate ou oxalate)

sortie basolatérale de  $\text{Na}^+$  par la  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ - ATPase

sortie basolatérale de  $\text{Cl}^-$  par le symport  $\text{Cl}^-/\text{K}^+$

#### la voie paracellulaire (figure 4)

La concentration élevée de  $\text{Cl}^-$  dans la lumière tubulaire (130 mmol/l, alors que cette concentration n'est que de 100 mmol/l dans l'intestium basolatéral) favorise la diffusion du chlore à travers les jonctions serrées des membranes latérales des cellules. La réabsorption majoritaire du  $\text{Cl}^-$  crée une d.d.p. transépithéliale lumière positive, qui favorise alors la réabsorption paracellulaire du sodium à travers les jonctions serrées par diffusion passive. Au total, la réabsorption de NaCl établit un gradient osmotique trans-tubulaire qui favorise la réabsorption proportionnelle d'eau par osmose.

Figure 3

Figure 4

### VIII. AUTO-EVALUATION DES ETUDIANTS QCM1

Quelles sont les propositions exactes concernant la réabsorption du sodium dans le tubule proximal ?

1. Le tubule proximal réabsorbe 25% de la charge filtrée de sodium
2. Le tubule proximal réabsorbe 65% de la charge filtrée de sodium
3. La réabsorption du sodium dans ce segment se fait exclusivement par la voie paracellulaire
4. Le sodium est réabsorbé en grande partie avec l'ion  $\text{HCO}_3^-$  et de nombreux autres molécules telles que le glucose, les acides aminés, le phosphate, le lactate.
5. L'angiotensine II stimule la réabsorption d'eau et de sodium dans le tubule proximal.

#### QCM2

Quelles sont les propositions exactes concernant la réabsorption du sodium dans la branche large ascendante (BLA) de l'anse de Henle ?

1. La BLA réabsorbe 25% de la charge filtrée de sodium
2. La BLA réabsorbe 65% de la charge filtrée de sodium
3. La BLA est perméable à l'eau
4. Le principal transporteur apical est le NKCC
5. Les mutations du NKCC sont responsables du syndrome de Bartter

#### QCM3

Quelles sont les propositions exactes concernant la réabsorption du sodium dans les parties distales du tubule ?

1. C'est le lieu d'ajustement et de régulation du bilan sodé
2. L'entrée apicale de NaCl se fait grâce au symport NaCl dans le tubule distal 20
3. Les cellules principales du canal collecteur réabsorbent NaCl et sécrètent  $\text{K}^+$
4. Les cellules intercalaires du canal collecteur réabsorbent NaCl et sécrètent  $\text{K}^+$

## 5. Le canal ENaC sensible à l'amiloride est activé par l'aldostérone