

La peau comme «troisième rein»

DRs ARLENE WURZNER-GHAJARZADEH^a, PHILIPPE BRACONNIER^a, MICHEL BURNIER^a et MENNO PRUIJM^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 418-21

La peau est le plus grand organe humain qui a des fonctions de protection, de thermorégulation et de sensation. Des études récentes suggèrent qu'il faut lui rajouter une fonction supplémentaire: le stockage du sodium. La peau participe ainsi au bilan hydrosodé, et possiblement à la régulation du volume extracellulaire et de la pression artérielle. Le produit principal de la peau est la sueur. La quantité d'électrolytes et d'urée sécrétée par la sueur n'est pas négligeable, et peut considérablement augmenter en cas de stimulation par des saunas ou bains chauds. Cette découverte a motivé des études utilisant la transpiration stimulée comme traitement chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou cardiaque. Dans cet article, nous ferons le point sur ces nouveaux concepts physiologiques et leurs possibles applications dans notre pratique clinique.

The skin as «third kidney»

The skin is the largest human organ playing an important role in protection, thermoregulation and sensation. Recent studies suggest that a new function has to be added: the storage of sodium. There is increasing evidence that sodium can accumulate in the skin, which suggests that the skin contributes to the regulation of sodium balance in humans, and possibly to the control of extracellular volume and blood pressure homeostasis. The main product of the skin is sweat. Body sweat contains electrolytes and urea. Their concentration can increase considerably when sweat production is stimulated by saunas or hot baths. This finding has motivated studies investigating the effect of stimulated sweating on volume control in patients suffering from kidney disease or heart failure. The physiological concept that sees the skin as third kidney and its possible clinical applications are discussed in this article.

INTRODUCTION

Une régulation parfaite de la balance hydrosodée est essentielle pour chaque être vivant, l'homme inclus. Il est bien connu que le corps humain est en grande partie constitué d'eau, variant entre environ 70-75% chez les enfants, jusqu'à 60% chez les adultes. Le volume intracellulaire (VIC) contient deux tiers de l'eau corporelle, le volume extracellulaire (VEC) un tiers. En cas d'excès de VEC, la pression artérielle augmente. Le VEC est en grande partie défini par le capital sodé. Dans ce contexte, de multiples études épidémiologiques ont décrit le lien entre une consommation chronique élevée de sel et le risque d'hypertension artérielle (HTA). Pour cette raison, selon les dernières recommandations internationales, la diminution des apports en sel jusqu'à 5 g/jour est conseillée pour tous les patients souffrant d'hypertension artérielle (HTA).¹

Historiquement, les reins jouent un rôle clé dans la balance hydrosodée et le réglage du VEC. Effectivement, la plupart des maladies rénales sont caractérisées par une diminution de la filtration glomérulaire et une réabsorption tubulaire augmentée de NaCl, avec comme conséquence une rétention hydrosodée, l'apparition d'œdèmes et dans 80% des cas d'une HTA.² L'hypertension en cas de maladie rénale chronique est typiquement sensible au sel et répond favorablement aux diurétiques et aux bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, deux classes de médicaments qui réduisent la réabsorption tubulaire de NaCl.³

Jusqu'ici la peau et son produit principal, la sueur, ont reçu moins d'attention dans la physiologie de l'équilibre hydrosodé, hormis dans des conditions particulières comme les grands brûlés ou la médecine du sport. Ceci est en train d'évoluer grâce à des études récentes qui ont montré que le sel peut s'accumuler dans la peau et ceci, de manière surprenante, sous forme non osmotiquement active.⁴ Ces études suggèrent que le sel peut être stocké dans la peau et les muscles sans influencer le volume plasmatique ou interstitiel, constituant donc un troisième compartiment. Ces nouveaux éléments ont plusieurs implications importantes pour la compréhension des concepts physiologiques, mais aussi pour la pratique clinique.

Dans cet article, nous ferons le point sur ces nouveaux concepts, et nous donnerons aussi quelques exemples d'applications thérapeutiques, notamment le rôle de la transpiration stimulée dans la prise en charge de la surcharge volémique en insuffisance rénale terminale.

PHYSIOLOGIE CLASSIQUE

Dans les modèles physiologiques classiques, une augmentation du volume extracellulaire, par exemple en cas d'un apport élevé de sel, élève transitoirement la pression artérielle et cette élévation est ressentie par des barorécepteurs situés dans le sinus carotidien, dans les oreillettes et ventricules, et par les artéioles afférentes des glomérules. Ces barorécepteurs induisent respectivement une baisse de l'activité du système nerveux sympathique, une augmentation de la production de l'hormone natriurétique (ANP), et une diminution de la production de rénine (**figure 1**). Les trois systèmes agissent au niveau rénal, diminuent la réabsorption tubulaire de sodium et augmentent l'excrétion urinaire de sel, avec comme conséquence une normalisation du volume extracellulaire et de la pression artérielle.⁵

Concepts physiologiques récents

Le concept expliqué ci-dessus a été remis en question par Titze et coll., lorsqu'ils étudiaient un groupe d'astronautes qui effectuaient une simulation de vol de longue durée sur Mars. Les

^aService de néphrologie et d'hypertension, CHUV, 1011 Lausanne menno.pruijm@chuv.ch

astronautes étaient exposés à différents régimes sodés (6 g/j, 9 g/j, 12 g/j) et des récoltes urinaires quotidiennes étaient effectués; chaque régime était maintenu pendant 35 jours. De façon étonnante, les chercheurs constataient que, malgré un apport standardisé en sel, il y avait une large variation dans le sel excrété dans les urines.⁶ Par ailleurs, à la fin de l'étude, le gain total en sodium excédait le gain en poids, suggérant une accumulation de sodium sous forme osmotiquement inactive. Par la suite, des études animales avec mesures en spectrométrie de masse ont montré que le stockage de sodium se fait dans la peau et ceci sans accumulation concomitante d'eau, le sodium étant lié à des glycosaminoglycanes.^{7,8} De manière intéressante, la composition interstitielle en sodium semble être régulée par le système immunitaire par des modulations locales du système capillaire lymphatique cutané, notamment via la sécrétion de *vascular endothelial growth factor C* (VEGF-C).⁹

Parallèlement à ces découvertes, le groupe de Titze a développé la visualisation du sodium dans la peau et les muscles par une technique de ²³Na-IRM (imagerie par résonance magnétique) qui a permis de mesurer directement le contenu en sodium dans les tissus humains.¹⁰ En couplant cette technique à une ¹H-IRM conventionnelle, la ²³Na-IRM a permis de démontrer que l'accumulation de sodium dans la peau et les muscle se fait sans accumulation concomitante d'eau et que le contenu sodique de la peau est plus élevé chez des patients hypertendus ou en cas d'insuffisance rénale terminale.⁴ Par ailleurs, le contenu en sodium augmente au niveau cutané avec l'âge chez les hommes et les femmes. De manière intéressante, en cas d'hyperaldostéronisme primaire, le taux de sodium cutané et musculaire peut être réduit après résection de l'adénome sécrétant ou instauration d'un traitement par spironolactone.¹⁰

Ce nouveau concept nous apprend tout d'abord que les reins ne sont pas les seuls à participer à la régulation du sodium et du volume, et suggère un rôle régulateur de la peau et des muscles (figure 1, partie en rouge). Par conséquent, une ré-

colte urinaire ne semble pas être sans faille pour estimer la quantité journalière de sel consommée par l'homme. En effet, due à la variabilité biologique de l'excrétion urinaire de sodium, une collecte d'urine ne permet de détecter correctement une différence d'apport de sel de 3 g par jour uniquement une fois sur deux.¹¹ Par contre, conclure qu'il n'y a plus de place pour la récolte urinaire dans notre pratique clinique quotidienne serait clairement précoce.¹²

LE PRODUIT PRINCIPAL DE LA PEAU: LA SUEUR

La découverte du rôle de la peau dans l'équilibre hydrosodé renouvelle l'intérêt dans son produit principal: la sueur. Les humains transpirent principalement pour contrôler leur température. La sueur est produite par environ deux à cinq millions de glandes sudoripares eccrines, qui sont surtout présentes au niveau des mains, des pieds et du visage.

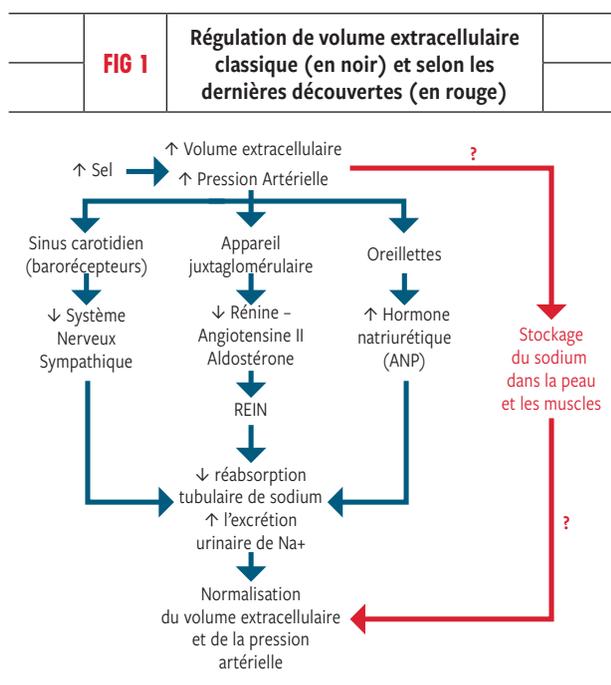
Un individu produit environ 250 ml de sueur par jour, mais la production peut augmenter jusqu'à 10 l/jour en cas de températures extrêmes ou pendant une activité physique intense.¹³

Les glandes sudoripares eccrines ont un épithélium tubulaire composé du canal distal et de la bobine sécrétoire proximale. Cette partie est entourée par un conglomérat d'artéριοles et de fibres nerveuses qui sont sous l'influence du système sympathique et de cellules myo-épithéliales. La partie proximale de la glande est responsable de la sécrétion de liquide iso-osmotique. Les électrolytes sont ensuite en partie réabsorbés au niveau de la partie distale, qui est imperméable à l'eau. Les pompes actives transportant le sodium et le potassium sont situées au niveau de la membrane basolatérale des cellules tubulaires, alors que des canaux sodiques se trouvent au niveau luminal. Les glandes sudoripares sont sous l'influence du système rénine-angiotensine (surtout de l'aldostérone), capables d'influencer le transport actif nécessaire pour la production de la sueur.¹⁴ Il est donc peu étonnant que certains aient comparé les glandes sudoripares aux néphrons: la partie proximale ressemblerait aux glomérules, et la partie distale au système tubulaire.¹⁵

Dans des conditions normales, la sueur est hypo-osmotique et contient du sodium, du chlore et du potassium, mais aussi de l'urée, de la créatinine, du calcium et du phosphore.¹⁶

Il est intéressant de mentionner que les patients insuffisants rénaux ont une concentration de sodium, de potassium et de phosphate plus élevée dans leur sueur que les personnes avec une fonction rénale conservée; pour l'urée, des valeurs jusqu'à dix fois plus élevées ont été notées (40 mmol/l au lieu de 4 mmol/l).¹⁷ La peau peut donc être une source importante d'élimination d'urée. Dans des situations d'insuffisance rénale terminale non traitée, la concentration d'urée et d'autres déchets azotés peut être tellement haute qu'elle se cristallise sur la peau, généralement sur le visage; cette situation, nommée *uremic frost*, est encore rencontrée dans des pays du tiers monde, mais est rare dans les pays occidentaux grâce à la disponibilité des techniques de dialyse.¹⁸

Nous avons mentionné ci-dessus que la quantité de sel stocké dans la peau est très élevée chez les personnes avec une insuffisance rénale terminale ou souffrant d'hyperaldostéronisme primaire. Par contre, il n'est pour l'instant pas connu si la



quantité de sel stocké dans la peau influence la quantité et/ou qualité de la sueur. Plus d'études sont nécessaires pour clarifier les éventuelles interactions. Il s'agit d'un domaine intéressant, car il n'est pas exclu qu'une meilleure compréhension amène à des nouveaux médicaments. Dans ce contexte, une thérapie classique nommée *transpiration stimulée* regagne déjà de l'intérêt.

TRANSPIRATION STIMULÉE COMME TRAITEMENT NATUREL D'HYPERVOLÉMIE

Stimuler la transpiration est théoriquement un moyen simple d'éliminer de l'eau et du sel, surtout si la voie classique d'élimination (les reins) fonctionne moins bien, comme c'est le cas chez les patients souffrant d'une maladie rénale. Le sauna est (à part l'activité physique) probablement la méthode la plus classique et la plus connue pour stimuler la transpiration. L'utilisation des saunas existe depuis des siècles, et a sans surprise débuté dans les pays nordiques, surtout en Finlande. Hormis un rôle social et religieux, plusieurs bienfaits pour la santé, comme la purification du corps et l'élimination des toxines sont depuis longtemps attribués à l'utilisation du sauna.

Différentes études ont entre-temps clarifié les effets physiologiques induits par le sauna. En bref, une courte exposition intense à la chaleur active la voie thermorégulatrice via l'hypothalamus et le système nerveux central. Le système sympathique entraîne ensuite des effets cardiovasculaires et cutanés, tels que l'augmentation du rythme et du débit cardiaque, ainsi que de la transpiration. La sueur s'évapore de la surface de la peau et produit un refroidissement qui facilite l'homéostasie de la température corporelle.¹⁹ Les mêmes effets peuvent être induits par les hammams ou les bains chauds, méthode plus accessibles selon le pays d'origine. Une personne peut perdre jusqu'à 1,5-2 l de sueur lors d'une séance de sauna; des taux de transpiration entre 21 et 33 ml/min ont été mesurés pour les bains chauds et les saunas, respectivement.²⁰

Plusieurs études ont démontré le potentiel de la transpiration stimulée – par sauna ou bains chauds – comme thérapie. Tout d'abord, une étude de Kihara et coll. a montré que le traitement par sauna améliore le débit cardiaque chez des patients insuffisants cardiaques chroniques. L'amélioration de la fonction cardiaque est probablement liée à une amélioration de la fonction endothéliale suite à une augmentation de la production de NO, ayant un effet bénéfique sur la perfusion coronaire.²¹ Par ailleurs, un traitement par sauna suivi pendant deux semaines permet de réduire de manière significative le taux de peptide natriurétique de type B en cas d'insuffisance cardiaque. La prise de deux saunas ou plus par semaine semble également être associée à une diminution de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité toute cause confondue dans une étude observationnelle chez 2315 hommes âgés de 42 à 60 ans, en Finlande.²²

Chez les patients dialysés, souvent anuriques, la transpiration stimulée représente, en théorie, une méthode simple pour diminuer la prise de poids et éviter la surcharge volémique entre les séances de dialyse.

Malheureusement, la peau d'un patient dialysé subit un processus de vieillissement précoce, avec comme conséquence une diminution du nombre de glandes sudoripares.²³ Ces altéra-

tions cutanées expliquent en partie pourquoi les patients rénaux souffrent souvent de prurit et de xérose cutanée.²⁴ Néanmoins, il a été démontré que la chaleur peut malgré tout stimuler leur transpiration. Une étude, effectuée en 1966¹⁷ par Snyder et coll., avait montré que chez des patients en hémodialyse, une séance de sauna de 30 minutes était associée à une perte de poids de 780 ± 100 g. Une observation intéressante était que le prurit diminuait ou disparaissait chez 6/8 patients.

Le même résultat a été obtenu avec des bains chauds, comme démontré par une étude effectuée presque 50 années plus tard dans notre service.²⁵ Dans cette étude en crossover chez des patients hémodialysés, la réalisation de quatre bains chauds par semaine a permis de réduire de manière significative la prise de poids interdialytique de $2,3 \pm 0,9$ à $1,8 \pm 1$ kg ($p = 0,004$), ainsi que de baisser le nombre d'antihypertenseurs. De manière intéressante, le fait de faire quatre séances de hammam par semaine a également réduit de manière significative les taux de potassium et d'urée, suggérant une excrétion accrue au niveau de la sueur.

Un de nos patients dialysés était tellement enthousiaste par ses résultats, qu'il a continué de prendre des bains chauds 3-4 x/semaine, les jours sans dialyse. Au cours des années, l'efficacité n'a pas diminué, et il lui arrive régulièrement qu'aucune quantité d'eau ne doive être ultrafiltrée pendant ses séances de dialyse, malgré le fait que le patient soit anurique. Il est tellement enthousiaste pour cette méthode qu'il a voulu témoigner dans cet article en insistant pour qu'on ajoute une photo de lui et sa femme prise devant notre centre de dialyse (figure 2).

Quelques limitations sont cependant à mentionner. Tout d'abord, il existe probablement une large variabilité interindividuelle dans

FIG 2 Témoignage de M.B, concernant l'utilisation de bains chauds

Monsieur B. est hémodialysé au CHUV pour une néphroangiosclérose hypertensive depuis 2006. Il est anurique depuis 2008. Il se sentait dyspnéique au moindre effort, avait une hypertension artérielle non contrôlée et une prise de poids interdialytique importante (2-4 kg). Un traitement par bains chauds a été instauré en 2009, consistant en 2-4 bains chauds par semaine, les jours de non-dialyse. Depuis la prise de bains chauds, sa prise de poids interdialytique est quasiment nulle et son profil tensionnel s'est normalisé. Il dit qu'il mène, grâce à cette méthode et une attitude positive, une vie plutôt normale et heureuse malgré tous ses problèmes de santé. Monsieur B. croit que cette méthode peut apporter de l'espoir à beaucoup de patients en dialyse.

Sa femme est une importante source de force et de soutien pour lui et l'encourage à prendre ses bains chauds.



Le patient et sa femme ont donné leur consentement pour montrer leurs photo et commentaire.

la capacité de transpirer. Le patient en question est d'origine sudanaise, et il se peut que le facteur ethnique joue un rôle, mais nous n'avons pas de données à ce sujet. Par ailleurs, une séance de sauna n'est pas toujours sans risque même si les données de la littérature suggèrent l'absence de risque en cas de maladie cardiovasculaire stable. L'exposition au sauna est notamment contre-indiquée en cas d'angor instable, d'infarctus du myocarde récent, d'hypertension non contrôlée, d'hypotension orthostatique, d'insuffisance cardiaque décompensée et en cas de sténose aortique sévère ou d'une autre valvulopathie.²⁶ La pratique de refroidissement rapide après une séance de sauna, comme pratiquée en Finlande, est déconseillée car associée à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire/supra-ventriculaire secondaire à une stimulation intense du système nerveux sympathique et donc déconseillée en cas de maladie cardiovasculaire.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Au cours de la dernière décennie, notre vision classique de la régulation de la balance hydrosodée a été bousculée par plusieurs études provocatrices. Les reins restent les principaux organes responsables du contrôle de la pression artérielle et du volume extracellulaire, mais la peau est apparue comme un nouvel élément régulateur. Son rôle est encore compris de manière incomplète, et une multitude d'études actuellement en cours essaient de clarifier l'interaction entre les reins, la peau, le système immunitaire et des facteurs environnementaux, notamment la consommation en sel.

Cet intérêt est également motivé par l'espoir de découvrir de nouvelles thérapies contre des conditions caractérisées par un dérèglement de la balance hydrosodée, telles que l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale avancée.

En parallèle, on constate un renouveau de l'intérêt pour les saunas ou les bains chauds comme méthode simple de transpiration stimulée, en premier lieu pour les patients avec insuffisance cardiaque, mais aussi pour des patients hémodialysés. L'avenir nous dira si la transpiration stimulée représente une thérapie complémentaire pour ces patients, permettant éventuellement une réduction du temps de dialyse, avec une meilleure tolérance et par conséquent une amélioration de leur qualité de vie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Menno Pruijm est soutenu par le Fonds National Suisse pour la recherche scientifique (FN320030-169191).

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La peau est capable de stocker le sodium de façon non osmotiquement active, et joue probablement un rôle important dans la régulation de la balance hydrosodée

La peau sécrète différents électrolytes tels que le sodium, le chlore, et le potassium mais aussi de l'urée

- On peut considérer la peau en quelque sorte comme un «troisième rein»
- La quantité d'eau, d'électrolytes et d'urée éliminés par la peau peut augmenter en cas de stimulation de la transpiration par la chaleur. Les bains chauds et les saunas ont plusieurs bénéfices que nous pouvons utiliser en pratique clinique, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale terminale pour optimiser leur équilibre volémique

1 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.

2 Battagay EJ, Lip GYH, Bakris GL, eds. Hypertension, principles and practice. Boca Raton : Taylor & Francis, 2005:421-46.

3 Hall JE. Renal dysfunction, rather than nonrenal vascular dysfunction, mediates salt-induced hypertension. *Circulation* 2016;133:894-906.

4 *Kopp C, Linz P, Dahlmann A, et al. ²³Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2013;61:635-40.

5 Campese VM. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994;23:531-50.

6 Rakova N, Juttner K, Dahlmann A, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab*

2013;17:125-31.

7 Schaffhuber M, Volpi N, Dahlmann A, et al. Mobilization of osmotically inactive Na⁺ by growth and by dietary salt restriction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1490-500.

8 Titze J, Shakibaei M, Schaffhuber M, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H203-8.

9 Wiig H, Schroder A, Neuhofer W, et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest* 2013;123:2803-15.

10 Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, et al. ²³Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension* 2012;59:167-72.

11 Lerchl K, Rakova N, Dahlmann A, et al. Agreement between 24-hour salt ingestion and sodium excretion in a controlled environment. *Hypertension* 2015;66:850-7.

12 **Titze J, Luft FC. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney Int* 2017;91:1324-35.

13 Sato K, Kang WH, Saga K, et al. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:537-63.

14 Kirby CR, Convertino VA. Plasma

aldosterone and sweat sodium concentrations after exercise and heat acclimation. *J Appl Physiol* (1985) 1986;61:967-70.

15 Bijman J. Transport processes in the eccrine sweat gland. *Kidney Int Suppl* 1987;21:S109-12.

16 *Vance D. Dermodialysis – Could sweating treatments for chronic renal failure substantially and feasibly improve outcomes in developing and even developed world contexts? *GJMEDPH* 2016;5.

17 Snyder D, Merrill JP. Sauna baths in the treatment of chronic renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1966;12:188-92.

18 Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS, et al. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:119-25.

19 Zalewski P, Zawadka-Kunikowska M, Slomko J, et al. Cardiovascular and thermal response to dry-sauna exposure in healthy subjects. *Physiology J* 2014;2014:10.

20 Man in 't Veld AJ, van Maanen JH, Schicht IM. Stimulated sweating in chronic renal failure. *Br Med J* 1978;2:172-3.

21 Kihara T, Biro S, Imamura M, et al. Repeated sauna treatment improves

vascular endothelial and cardiac function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:754-9.

22 *Laukkanen T, Khan H, Zaccardi F, et al. Association between sauna bathing and fatal cardiovascular and all-cause mortality events. *JAMA Intern Med* 2015;175:542-8.

23 Altmeyer P, Kachel HG, Junger M, et al. Skin changes in long-term dialysis patients. clinical study. *Hautarzt* 1982;33:303-9.

24 Yosipovitch G, Tur E, Morduchowicz G, et al. Skin surface pH, moisture, and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1129-32.

25 Pruijm M, El-Housseini Y, Mahfoudh H, et al. Stimulated sweating as a therapy to reduce interdialytic weight gain and improve potassium balance in chronic hemodialysis patients: a pilot study. *Hemodial Int* 2013;17:240-8.

26 Laukkanen JA, Laukkanen T, Kunutsor SK. Cardiovascular and other health benefits of sauna bathing: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc* 2018;93:1111-21.

* à lire
** à lire absolument