

COURS DE PHYSIOLOGIE RENALE DES I/ FM-UB

Pr NYANDWI Joseph

1. PLAN DU COURS

CHAPITRE I.	FONCTIONS DU REIN
CHAPITRE II.	METHODES D'ETUDE ET MECANISMES DE TRANSFERTS NEPHRONIQUES
CHAPITRE III.	CIRCULATION RENALE
CHAPITRE IV.	FILTRATION GLOMERULAIRE
CHAPITRE V.	TRANSFERTS TUBULAIRES
CHAPITRE VI.	EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

2. OBJECTIFS :

A la fin de ce cours l'étudiant sera capable de :

- Schématiser le glomérule
- Citer et décrire la structure et fonction de chaque partie du néphron
- Citer et expliquer les rôles spécifiques du rein dans l'organisme
- Expliquer le mécanisme de régulation et les différents facteurs qui influencent cette régulation
- Connaître les caractéristiques de la circulation rénale et de la filtration glomérulaire, et comprendre les mécanismes physiques et humoraux qui les contrôlent, en physiologie et en pathophysiologie.

3. PRE-REQUIS

- Avoir appris l'anatomie humaine
- Avoir appris la biochimie
- Avoir des notions de physique et de chimie

CHAPITRE I. FONCTIONS DU REIN

Le rein assure de nombreuses fonctions :

- Maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, donc du volume, de la tonicité et de la composition électrolytique des liquides de l'organisme.
- Elimination des déchets de l'organisme (urée, créatinine, acide urique) et des substances chimiques exogènes (toxiques – médicaments)
- Production de rénine, d'érythropoïétine de 1.25 dihydroxycholecalciferol, de prostaglandines et de kinine
- Participation à la néoglucogénèse à partir d'acide aminés et d'acide lactique.

A.STRUCTURE DU REIN

1°) Disposition générale

Le rein est formé de 2 zones distinctes :

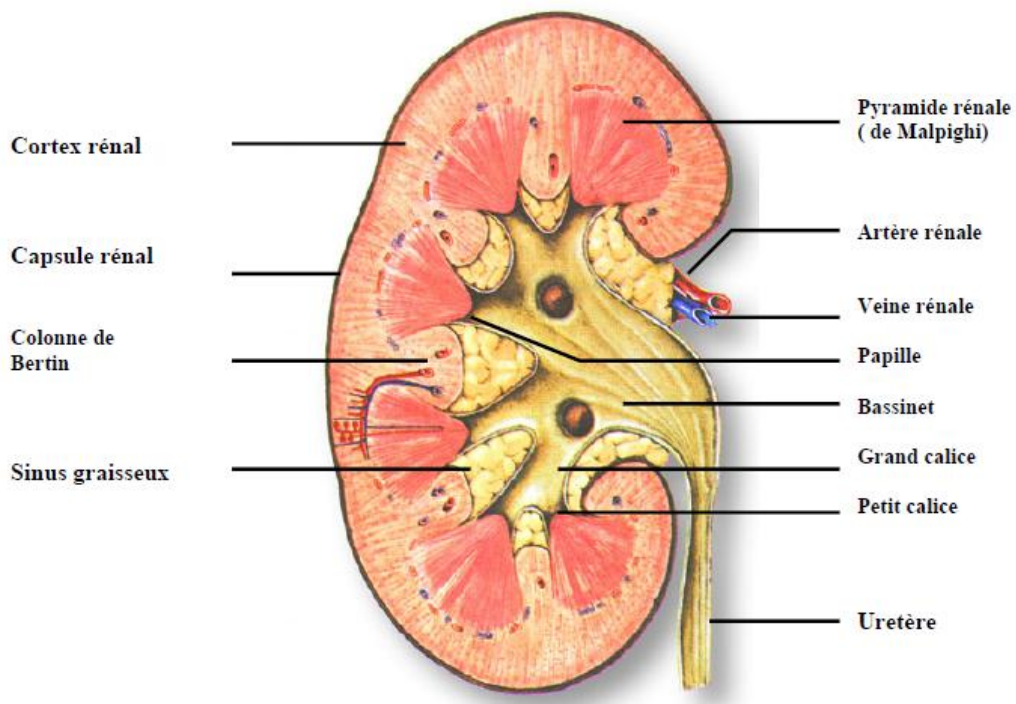
- la médullaire profonde centrale
- le cortex périphérique

La médullaire est formée par 8 cônes (4 à 18) appelés les pyramides de Malpighi dont l'extrémité interne dénommée papille, fait saillie dans les calices et dont la base externe jouxte le cortex périphérique.

La médullaire comprend 2 parties :

- la médullaire externe voisine du cortex comporte une couche externe et une couche interne
- la médullaire interne qui forme la papille

Le cortex coiffe la base des pyramides de Malpighi et s'insinue entre les pyramides constituant les colonnes de Bertin. Les pyramides de Malpighi envoient des rayons médullaires appelés pyramides de Ferrein dans le cortex appelé labyrinthe.

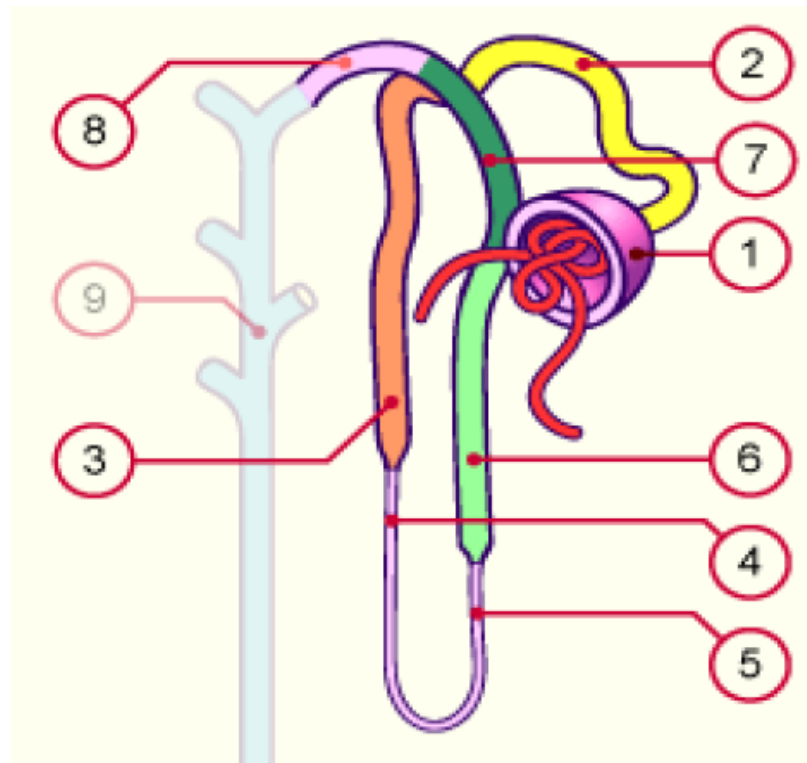


2°) Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein.

Chaque rein comporte environ 1 300 000 néphrons situés dans le tissu interstitiel ou cheminent également les vaisseaux et les nerfs.

Chaque néphron comporte plusieurs segments :

- le glomérule
- le tube proximal comprend 2 parties :
 - un tubule contourné (pars convoluta) - un tubule droit (pars recta)
- le tube intermédiaire très fin qui comporte une branche fine descendante et ascendante de l'anse de Henle
- le tube distal avec 2 parties :
 - un tube droit large constituant la branche ascendante large de l'anse de Henle
 - un tube contourné qui se jette dans une canal collecteur
- la macule densa, élément de l'appareil juxta glomérulaire, au contact du tube contourné distal et de l'artériole afférente



Structure schématique du néphron :

- 1.corpuscule rénal
- 2.tube contourné proximal
- 3.tube droit proximal
- 4.partie descendante du tube intermédiaire
- 5.partie ascendante du tube intermédiaire
- 6.tube droit distal
- 7.tube contourné distal
- 8 segment d'union
- 9.tube collecteur

3°) Le glomérule

Le glomérule a la forme d'une sphère limitée par une enveloppe, la capsule de Bowman, constituée par des cellules épithéliales reposant sur une membrane basale qui se prolonge avec celle du tube contourné proximal et avec celle du floculus.

Le glomérule présente 2 pôles :

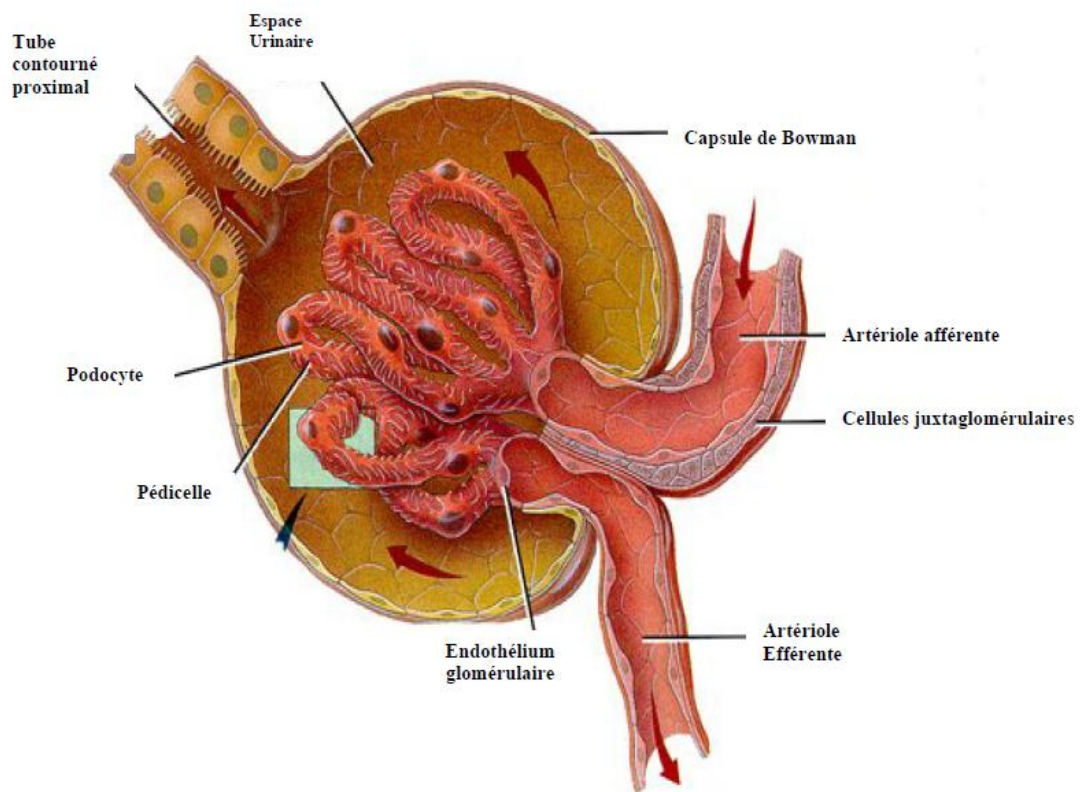
- un pôle urinaire où s'insère le tube contourné proximal

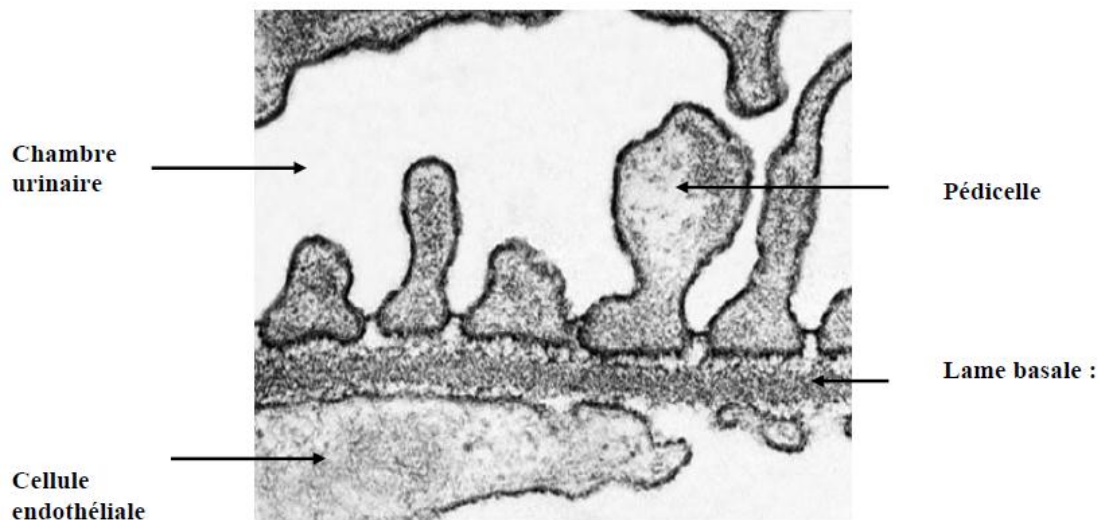
- un pôle vasculaire où pénètre l'artériole afférente et d'où sort l'artériole efférente au contact de l'appareil juxta glomérulaire

Le glomérule est essentiellement constitué par un réseau capillaire, le flocculus, réalisant un système porte artériel entre l'artériole afférente et l'artériole efférente. Ce réseau capillaire naît des branches de division de l'artériole afférente et se drainent par l'artère efférente. Les parois des capillaires glomérulaires constituées de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale.

Ce réseau capillaire possède deux propriétés fondamentales :

- une conductivité hydraulique très élevée autorisant un débit de filtration élevée (120 ml/min/1.73 m²)
- une imperméabilité aux macromolécules supérieure à 68 Kilodaltons.





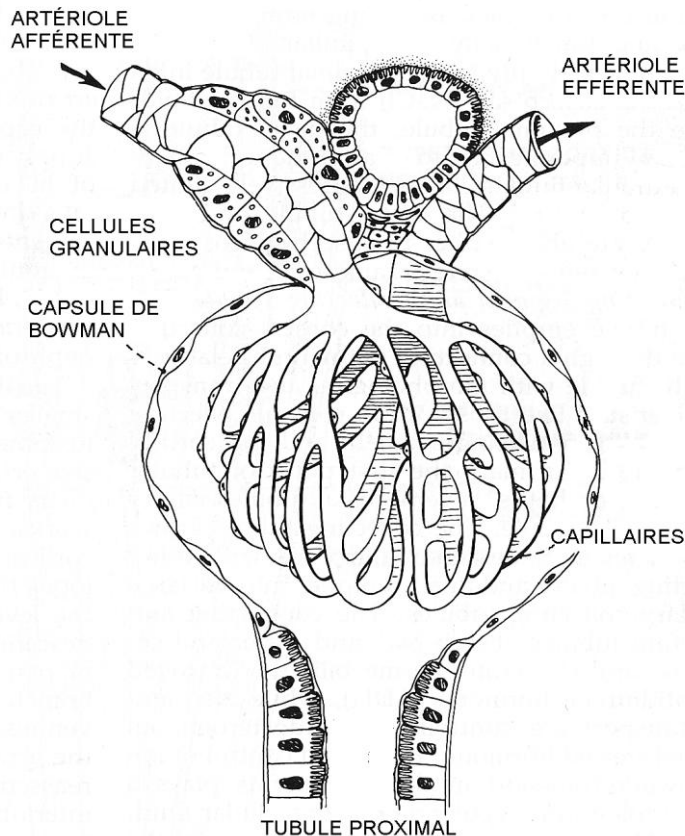
Vue microscopique de la membrane de filtration

4°) L'appareil juxta glomérulaire

L'appareil juxta glomérulaire histologiquement hétérogène a une grande importance physiologique.

L'appareil juxta glomérulaire comprend plusieurs éléments :

- l'artériole afférente dans sa portion pré glomérulaire entourée du mésangium extra glomérulaire
- l'artériole efférente à la sortie du glomérule
- la macula densa, segment court, partie intégrante du tube contourné distal
- de nombreuses terminaisons nerveuses orthosympathiques.



B.FONCTIONS DU REIN

1. Fonction d'épuration sélective

C'est la plus évidente. Le rein n'est pas un filtre passif mais un filtre sélectif. Certaines substances plasmatiques sont absentes des urines : glucose, bicarbonates, protéines, acides aminés. Certaines substances plasmatiques sont en grande quantité dans l'urine : urée, créatinine, acide urique, métabolites hormonaux et vitaminiques. Certaines substances absentes du plasma sont présentes dans les urines : ammoniac.

2. Fonction de régulation de l'homéostasie hydro électrolytique

C'est la fonction la plus importante. Le volume et la composition des urines sont réglés avec précision afin d'annuler les bilans de l'eau et des électrolytes et de maintenir la stabilité des volumes liquidiens de l'organisme.

Volume et composition urinaires peuvent varier entre de larges limites en cas de changement des apports et/ou des pertes extrarénales : de 0,5 à 12 l/24H pour le volume de 0 à 1000 mmol/24H pour l'excrétion de sodium, de 50 à 1200 mOsm/kg pour l'osmolalité, et de 4,4 à 8 pour le pH. Cette variabilité préserve l'égalité journalière :

$$\text{Apports} = \text{pertes extrarénales} + \text{pertes urinaires d'eau et d'électrolytes}$$

3. Fonction endocrine

Le rein sécrète différents facteurs dont les actions s'exercent par voie humorale. Les principaux sont la rénine, la vitamine D active et l'érythropoïétine.

4. Participation à la régulation de la pression sanguine artérielle

Le rein participe à la régulation rapide de la pression artérielle par les actions hémodynamiques du SRA. Il assure à lui seul la régulation lente qui se confond avec la régulation de la volémie.

CHAPITRE II.METHODES D'ETUDE ET MECANISMES DE TRANSFERTS NEPHRONIQUES

Le résultat du fonctionnement rénal est l'excrétion des urines qui se fait en deux temps :

- Filtration glomérulaire formant l'urine primitive
- Transferts tubulaires soit à type de réabsorption soit à type de sécrétion qui peuvent être actives ou passives.

La quantité d'une substance excrétée dans les urines terminales (QE mg/min ou mmol/min) est égale à la quantité filtrée (QF), moins la quantité réabsorbée (QR), plus la quantité sécrétée (QS) dans le même temps :

$$QE=QF-QR+QS$$

A. Méthodes d'étude

1. Méthodes globales

1.1. Méthodes des clearances rénales

Soit une substance X excrétée par le rein dont la concentration dans le plasma artériel est Pa mg/l ou mmol/l. La quantité excrétée QE mg/min ou mmol/l est égale :

- Soit $QE= U \times V$
- Soit $QE= Pa \times C$

U : Concentration du produit dans les urines (mg/l)

V : Débit urinaire du produit (ml/min)

Si les reins sont les seuls organes à extraire, métaboliser ou excréter X, la concentration Pa est égale à la concentration P dans le sang veineux périphérique :

$$U.V = P.C$$

$$C \text{ ml/min} = (U.V)/P$$

La clearance C ou coefficient plasmatique d'une substance est le volume théorique ou virtuel entièrement épuré de la substance et qui a fourni la quantité excrétée dans les urines en une minute. C s'exprime toujours en ml de plasma par minute.

Elle doit être rapportée à la surface corporelle standard de $1,73 \text{ m}^2$ d'un sujet de 1,70 m et 70 kg pour pouvoir comparer des sujets de morphologies différentes.

Exemple

Soit une substance X dont la concentration dans le plasma artériel rénal P_a est de 200 mg/l et la clearance de 150 ml/min. On supposera que la débit de plasma traversant les reins est 600 ml/min.

Dans le plasma veineux rénal, il n'y a pas deux volumes fictivement séparés : un volume épuré de 150 ml qui est la clearance et dans lequel $P_x = 0$, et un volume de 450 ml dans lequel P_x inchangé = 200 mg/l. Il n'y a qu'un seul volume de 600 ml, mélange des deux volumes virtuels précédents, dans lequel $P_x = 150 \text{ mg/l}$.

a. Clearance de glucose

Elle est égale à 0 ml/min quand la glycémie est inférieure à 10 mmol/l. Tout le glucose filtré est réabsorbé par les tubes rénaux et il n'y a pas de glycosurie.

b. Clearance de l'acide para-amino-hippurique ou PAH à basse concentration plasmatique .

Cet acide est injecté et perfusé de manière à établir une concentration plasmatique stable inférieure à 40 mg/l. A cette concentration, tout le PAH parvenant aux reins est excrété par filtration et sécrétion. La clearance de PAH mesure le **débit plasmatique rénal effectif** (DPR) soit environ 600 ml/min/ $1,72 \text{ m}^2$.

c. Clearance de l'inuline

L'inuline fait partie des substances qui filtrent librement : sa concentration dans l'urine primitive U_p est égale à la concentration dans le plasma P . L'inuline ne subit aucun transfert tubulaire ni absorption ni sécrétion. La quantité excrétée est égale à la quantité filtrée dans le même temps. La clearance de l'inuline mesure le **débit de filtration glomérulaire** (DFG) d'environ 120 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$.

1.2. Transfert maximal ou T_m

Quand la glycémie est supérieure à 17 mmol/l, la quantité réabsorbée par minute Q_R représente le T_m glucose :

$T_m \text{ G} = Q_F - Q_E$ dans le même temps ou

$$\mathbf{T_m \text{ G} = (DFG \cdot P) - (U \cdot V).}$$

Quand la concentration plasmatique du PAH est supérieure à 200 mg/l, la quantité sécrétée par minute Q_S représente le

$$\mathbf{T_m \text{ PAH} = Q_E - Q_F \text{ ou } T_m \text{ PAH} = (U \cdot V) - (DFG \cdot P).}$$

Les Tm du glucose et du PAH sont des performances maximales qui évaluent la masse tubulaire active.

1.3. Excrétions et réabsorptions fractionnelles

En valeur absolue, la quantité d'une substance excrétée par minute $QE = U.V$.

L'excrétion fractionnelle d'une substance filtrant librement est l'excrétion absolue exprimée en pourcentage de la quantité filtrée dans le même temps.

$$EF \% = (QE / QF) \times 100 = (U.V / DFG.P) \times 100$$

Inversement la réabsorption fractionnelle de cette substance

$$RF \% = 100 - EF\%$$

Exemple du sodium

Si la concentration urinaire du sodium est 100 mmol/l et le débit urinaire 1 ml/min,

$$QE = U.V = 100 \text{ ml} \times 0,001 \text{ L/min} = 0,1 \text{ mmol/min.}$$

Si la natrémie est 140 mmol/L et le DFG 100 mL/min,

$$QF = P.DFG = 140 \text{ mmol/L} \times 0,1 \text{ L/min} = 14 \text{ mmol/min}$$

$$EF_{Na} = (0,1/14) \times 100 = 0,7 \%$$

$$RF_{Na} = 100 - 0,7 = 99,3\%$$

Moins de 1% de la masse filtrée de sodium est excrété, plus de 99% sont réabsorbés.

2. Méthodes expérimentales

Elles permettent l'étude directe des transferts au niveau d'un néphron ou d'un segment de néphron.

B. Mécanismes des transferts

1. Transferts passifs

Filtration glomérulaire est un transfert passif selon le gradient de pression hydrostatique.

Certains transferts tubulaires sont des transferts par diffusion simple ou facilitée selon les gradients de concentration ou de potentiel électrique de pression osmotique.

Il existe deux voies de transferts tubulaires :

-Voie transcellulaire à travers la membrane apicale, le cytoplasme et la membrane basolatérale des cellules épithéliales. L'eau et les ions sont transférés à travers des canaux

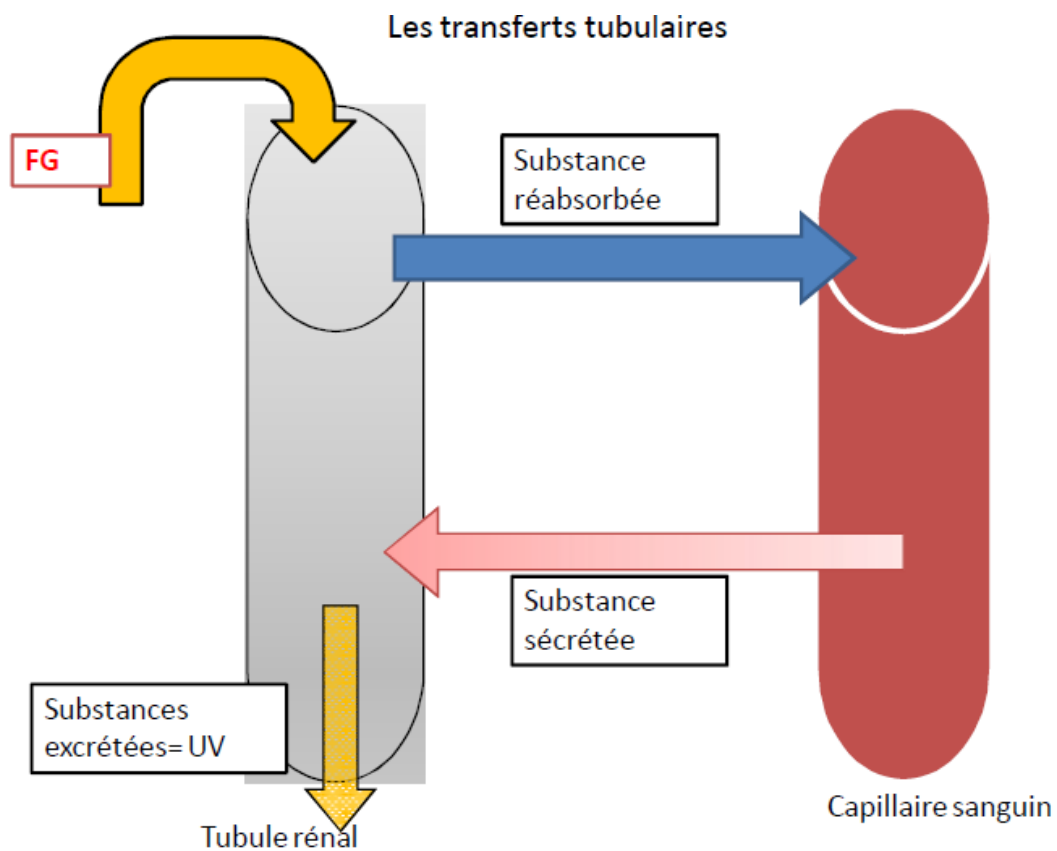
spécifiques. Les solutés non ionisés sont transférés par diffusion facilitée via des protéines membranaires de transport.

-Voie paracellulaire à travers les espaces intercellulaires.

2. Transports actifs

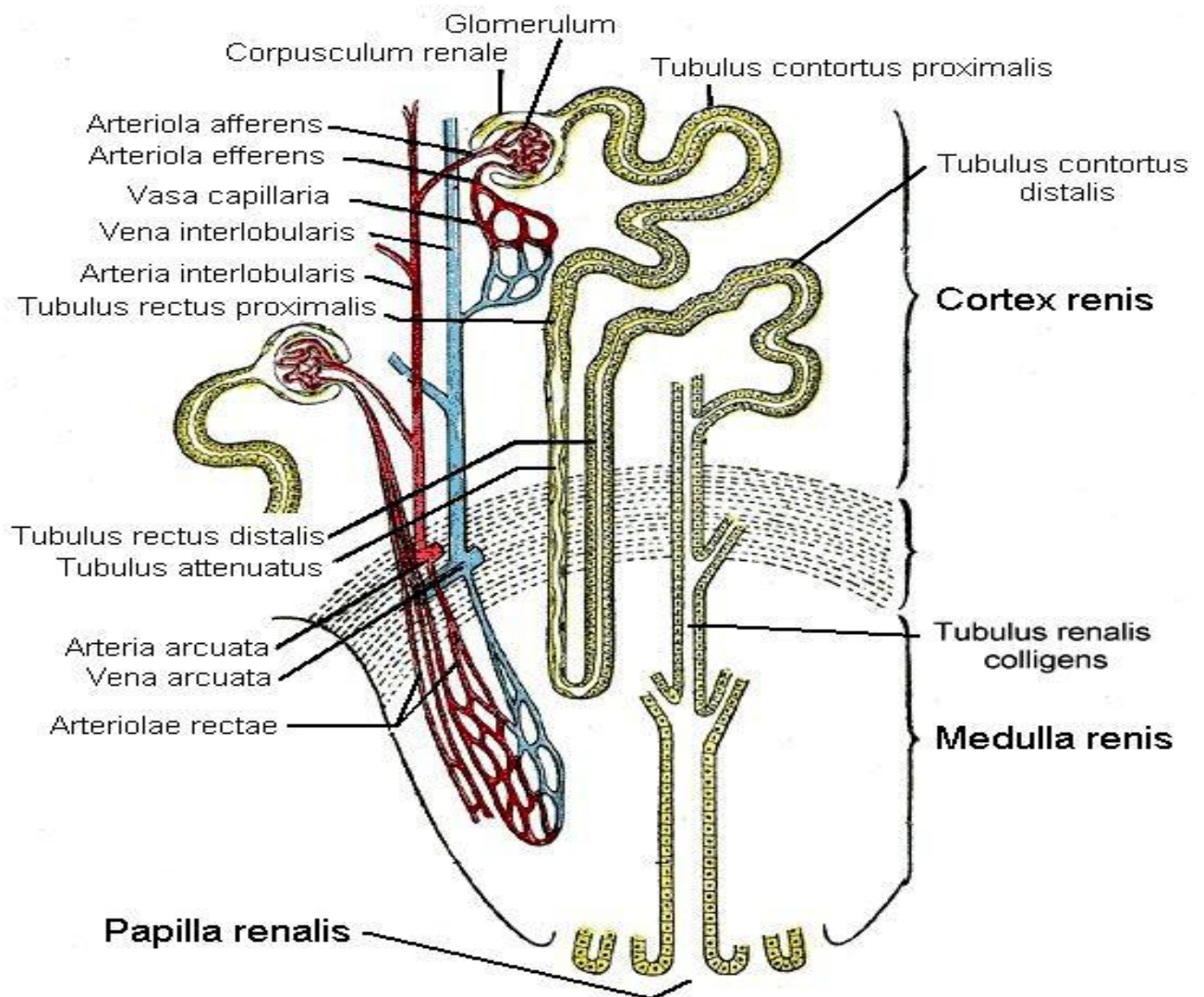
-Les transports actifs primaires d'ions résultent d'une activité membranaire consommatrice d'énergie mettant en jeu certaines enzymes.

-Le transfert passif de l'ion selon le gradient de concentration créé par le transfert actif primaire peut entraîner le transfert secondaire d'autres solutés dans le même sens que l'ion (cotransport) ou en sens inverse (échangeur).



CHAPITRE III. CIRCULATION RENALE

I. Circulation fonctionnelle



Deux réseaux capillaires successifs :

- Réseau artérioartériel glomérulaire
- puis réseau artérioveineux péri tubulaire

La vascularisation tubulaire est exclusivement post glomérulaire. La vascularisation corticale est dense et abondante. La vascularisation médullaire est pauvre et tenue.

II. Débit rénal

A. Débit plasmatique rénal et débit sanguin rénal

En pratique humaine, le débit plasmatique réel (DPR) est mesuré par la clearance du PAH à basse concentration plasmatique :

$$\text{DRP} = \text{C.PAH} = 600 \text{ ml/min/1,73 m}^2$$

Le débit sanguin rénal (DSR) peut être calculé à partir de DPR et de l'hématocrite :

$$\text{DSR} = (\text{DPR} \times 100) / 100 - \text{Hct} = 1000 \text{ à } 1200 \text{ ml/min/1,73 m}^2.$$

Un tel débit représente 4 ml/min/g de tissu rénal à l'état de repos. Ce caractère est mis en exergue par le calcul de la fraction rénale (FR) qui est le pourcentage du débit cardiaque de repos destiné au rein :

$$\text{FR} = (\text{DSR}/\text{DC}) \times 100 = 20 \text{ à } 25\% \text{ alors que le rein ne représente que } 0,4\% \text{ du poids corporel.}$$

Chez un même individu le débit sanguin rénal varie l'activité et les apports alimentaires. Chez les sujets différents il diminue avec l'âge à partir de 30 ans et augmente au cours de la grossesse. En cas de néphrectomie unilatérale, le DSR du rein restant augmente de 50 à 80 % en quelques semaines.

B. Distribution intrarénale

Le DSR n'est pas également distribué à toutes les parties du rein.

C. Consommation rénale d'oxygène

Il existe une dissociation remarquable entre la forte consommation rénale d'oxygène, 8% de celle de l'organisme au repos et la faible désaturation artérioveineuse rénale qui est de 1,5 ml/100 ml de sang. La désaturation moyenne de l'organisme au repos est environ 5ml/100ml de sang. La consommation de l'oxygène est justifiée par la réabsorption tubulaire active du sodium.

III. Pressions et résistances

La mesure des pressions sanguines dans les différents segments vasculaires intrarénaux fournit les informations suivantes :

- Des forces favorisant la filtration :
 - La pression hydrostatique capillaire (P_{cg}) est de l'ordre de 50 mmHg.
 - La pression oncotique de la capsule de Bowman (π_{cB}) voisine de 0 compte tenu de l'absence de protéine dans la chambre urinaire.
- Des forces s'opposant à la filtration :
 - La pression hydrostatique de la capsule de Bowman (P_{cB}) de l'ordre de 10 mmHg.
 - La pression oncotique des capillaires glomérulaires π_{cg} de l'ordre de 30 mmHg.

IV.Régulation

Le débit sanguin intra rénal est maintenu constant pour de larges variations de la pression artérielle moyenne systémique entre 80 et 140 mmHg dépendant essentiellement des adaptations des résistances artériolaires post et surtout pré glomérulaires

Deux mécanisme sont impliqués dans cette autorégulation du débit sanguin rénal :

- d'une part un mécanisme myogénique
- d'autre part un rétrocontrôle négatif tubulo-glomérulaire par l'intermédiaire de la macula densa.

On distingue 2 niveaux de régulation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire :

- une régulation intrinsèque avec une autorégulation et une régulation hormonale
- une régulation extrinsèque de nature nerveuse sympathique et hormonale extra rénale.

A.Régulation intrinsèque

1.Autorégulation

Mécanisme myogénique :

Les cellules musculaires lisses des artéioles afférentes sont sensibles à l'étirement provoqué par une augmentation de la pression artérielle de perfusion répondant par une vasoconstriction active. Ce mécanisme réflexe est lié à l'ouverture des canaux calciques et à l'entrée de calcium dans la cellule musculaire.

Rétrocontrôle négatif tubulo-glomérulaire :

Le rétrocontrôle négatif tubulo-glomérulaire repose sur l'appareil juxta glomérulaire et notamment sur la macula densa.

Le signal au niveau de la macula densa serait une augmentation de la quantité de NaCl et en particulier de Cl arrivant dans le tube contourné distal. L'augmentation de la réabsorption du NaCl à travers la macula densa provoque une vasoconstriction de l'artéiole afférente entraînant une diminution du débit sanguin glomérulaire et baisse du débit de filtration glomérulaire.

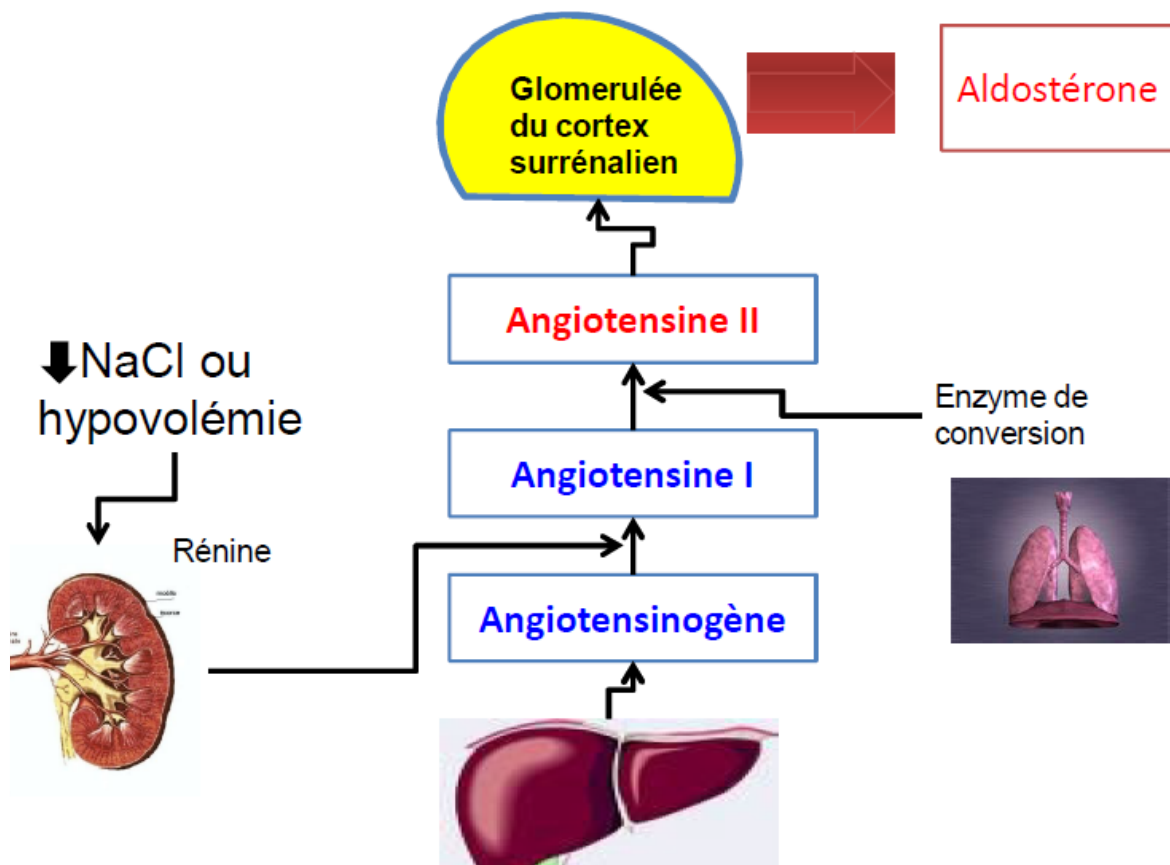
2.Régulation hormonale

Système rénine angiotensine :

La rénine est synthétisée par les cellules granulaires de l'artéiole afférente libérée dans l'interstitium permettant la formation d'angiotensine I convertie en angiotensine II en présence de l'enzyme de conversion. La circulation rénale est donc influencée par l'angiotensine circulante et par l'angiotensine II produite dans le parenchyme rénal. L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant agissant sur 3 niveaux dans le parenchyme rénal.

- 1- L'angiotensine agit préférentiellement au niveau de l'artéiole efférente. Elle entraîne une vasoconstriction de l'artéiole efférente provoquant une chute du débit sanguin glomérulaire avec une augmentation de la pression hydrostatique capillaire glomérulaire et une augmentation de la fraction de filtration
- 2- L'angiotensine II provoque également une contraction des cellules mésangiales glomérulaires qui comportent des récepteurs spécifiques entraînant une baisse du coefficient de filtration glomérulaire (Kf).
- 3- L'angiotensine II a un rôle tonique vasoconstricteur sur la circulation médullaire grâce à la

présence de nombreux récepteurs spécifiques de l'angiotensine dans la zone profonde de la médullaire externe.



Système des prostaglandines

Les prostaglandines E2, D2, I2 sont vasodilatatrices, la thromboxane A2 est vasoconstrictrice synthétisée à l'état normal en faible quantité ; la prostacycline F2 α n'a pas de propriété vasomotrice importante.

Système Kinine – kallibréine (KK)

Les kinines sont vasodilatatrices. Au niveau de la micro circulation glomérulaire, elles entraînent une vasodilatation donc une diminution des résistances artériolaires afférentes et efférentes avec augmentation du débit sanguin glomérulaire sans augmentation du débit de filtration glomérulaire.

B.Régulation extrinsèque

Les 4 systèmes de régulation extrinsèque associent des effets extra rénaux et des effets sur l'hémodynamique intra rénale et participent à la régulation de la pression artérielle systémique :

- système rénine angiotensine (contrôle de l'angiotensine II circulante)
- système nerveux sympathique
- système vasopressinergique
- facteur atrial natriurétique

1.Système nerveux sympathique

Les effets vasoconstricteurs de la noradrénaline entraînent :

- une augmentation des résistances vasculaires rénales
- une diminution du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire.

La stimulation des fibres dopaminergiques induisent une vasodilatation artériolaire glomérulaire.

2. Hormones extrarénales

Hormone anti-diurétique ou vasopressine

L'hormone antidiurétique a des effets vaso-presseurs d'où sa dénomination de vasopressine. La perfusion intra veineuse à forte dose d'AVP entraîne une élévation de la pression artérielle systémique, une augmentation des résistances vasculaires rénales et une diminution du débit sanguin rénal par stimulation des récepteurs V1 différents des récepteurs V2 responsables de l'effet anti-diurétique.

Facteur atrial natriurétique

Les effets du FAN sur l'hémodynamique rénale et la filtration glomérulaire sont dissociés :

- augmentation du débit de filtration glomérulaire
- sans augmentation significative du débit sanguin.

CHAPITRE IV. FILTRATION GLOMERULAIRE

La filtration glomérulaire (FG) est le premier temps de la formation des urines, c'est-à-dire l'entrée de l'urine primitive ou glomérulaire dans les néphrons.

I. Urine primitive

Les étapes de la formation des urines sont :

- Filtration glomérulaire
- Réabsorption tubulaire
- Sécrétion/Excrétion tubulaire

La filtration glomérulaire correspond à un transfert unidirectionnel par ultra filtration des capillaires vers la chambre urinaire aboutissant à la formation d'un ultrafiltrat constituant l'urine primitive. La surface et la perméabilité du filtre glomérulaire déterminent l'amplitude et la qualité du transfert.

Le débit de filtration glomérulaire est en moyenne de 120 ml/min et de ce fait le volume filtré par 24 h est considérable de l'ordre de 180 l/24h.

L'urine primitive a une composition ionique identique à celle du plasma quasiment dépourvu de protéine et sans macromolécule. Le débit filtré dépend de la pression de filtration (Pf) et le coefficient d'ultrafiltration (Kf) :

$$DFG = Pf \times Kf$$

II. Pression de filtration

Les forces impliquées dans cette filtration comportent :

- Des forces favorisant la filtration :
 - La pression hydrostatique capillaire (Pcg) est de l'ordre de 50 mmHg.
 - La pression oncotique de la capsule de Bowman (π_{cB}) voisine de 0 compte tenu de l'absence de protéine dans la chambre urinaire.
- Des forces s'opposant à la filtration :
 - La pression hydrostatique de la capsule de Bowman (PcB) de l'ordre de 10 mmHg.
 - La pression oncotique des capillaires glomérulaires π_{cg} de l'ordre de 30 mmHg.

La pression efficace de filtration (PEF) est donc la résultante :

$$PEF = (Pcg + \pi_{cB}) - (PcB + \pi_{cg})$$

π_{cB} étant voisine de zéro

$$PEF = Pcg - (PcB + \pi_{cg})$$

III. Débit de filtration glomérulaire

$$DFG = Kf \times Pf$$

Kf: coefficient d'Ultra filtration, ce coefficient est fonction de la surface de perméabilité (**S**) et de la perméabilité hydraulique (**K**) de la paroi capillaire par unité de surface.

A. Clearance de l'inuline

C'est la méthode de référence.

C.inuline = 120mL/min/1,73m²

B. Clearance de la créatinine endogène

Elle est mesurée sur 24 heures en hydratant le sujet. La créatinine est un métabolite du phosphagène musculaire dont la concentration plasmatique est peu influencée par les apports protidiques. Cependant elle surestime le DFG réel car la créatinine est légèrement sécrétée par les tubes :

C. créatinine/ C. inuline = 1,2 à DFG normal.

Cette surestimation est encore plus importante quand le DFG est inférieur à la normale.

C. Clearance de la créatinine calculée

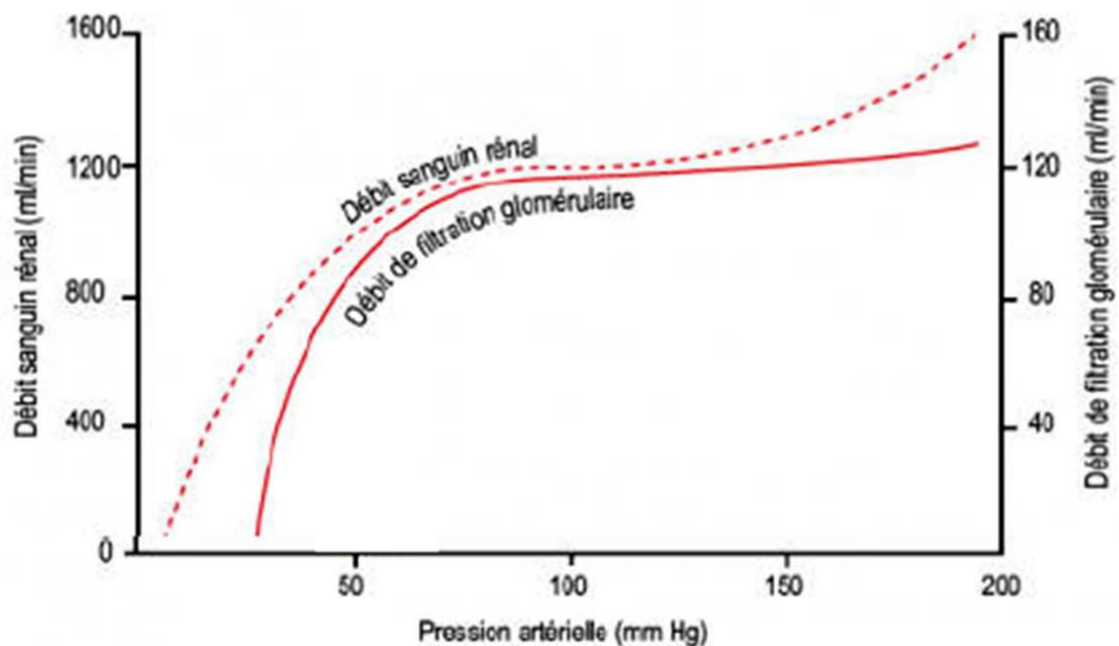
Une valeur appropriée de la clearance de la créatinine peut être calculée à partir de la créatinine, de l'âge et du poids par la formule de Cockcroft et Gault.

C. Créat mL/min = [K x Poids en Kg x (140-Age années)] / P. Créat μmol/l.

K = 1,23 chez les hommes et 1,04 chez les femmes

IV. Régulation

Pas de variation du DSR et du DFG pour des variations de pression artérielle moyenne entre 80 et 180 mmHg.



L'autorégulation permet le maintien de la stabilité du DFG.

En dehors d'autorégulation, les mécanismes neurohormonaux extrinsèques entraînent une diminution de DFG.

Lors d'une chute progressive de la pression artérielle moyenne, la diminution du DFG est d'abord proportionnellement inférieure à celle du DPR effectif.

V. Altérations de la filtration glomérulaire

A. Modifications aiguës

Les diminutions de P_{cg} (hypotension, collapsus, choc), les augmentations de Pression oncotique capillaire (hyperprotidémie, DEC) ou de la Pression tubulaire (compression ou obstacle sur les voies urinaires) peuvent réduire ou arrêter la filtration glomérulaire.

B. Modifications chroniques

Les glomérulopathies ont deux conséquences principales :

- Augmentation de la filtration glomérulaire avec protéinurie et/ou hématurie.
- Diminution de la surface de filtration.

CHAPITRE V. TRANSFERTS TUBULAIRES

Le tubule rénal assure des fonctions de réabsorption et de sécrétion par des transferts passifs, facilités ou actifs.

-Les transferts passifs s'effectuent selon un gradient électrochimique.

Les transferts passifs facilités correspondent à des transferts impliquant une interaction entre la molécule transportée et une protéine membranaire spécifique, canal ou transporteur. Le transfert est spécifique et saturable.

-Les transferts actifs se font contre un gradient électrochimique, l'énergie nécessaire est fournie par le découplage de l'ATP sous l'action d'une ATPase liée à la membrane qui assure à la fois le découplage et le transport.

Le tubule rénal régule indépendamment les bilans de l'eau, du sodium, du potassium et des autres électrolytes bien que leurs transports soient liés et interdépendants dans presque tous les segments du néphron.

A. Tubule proximal

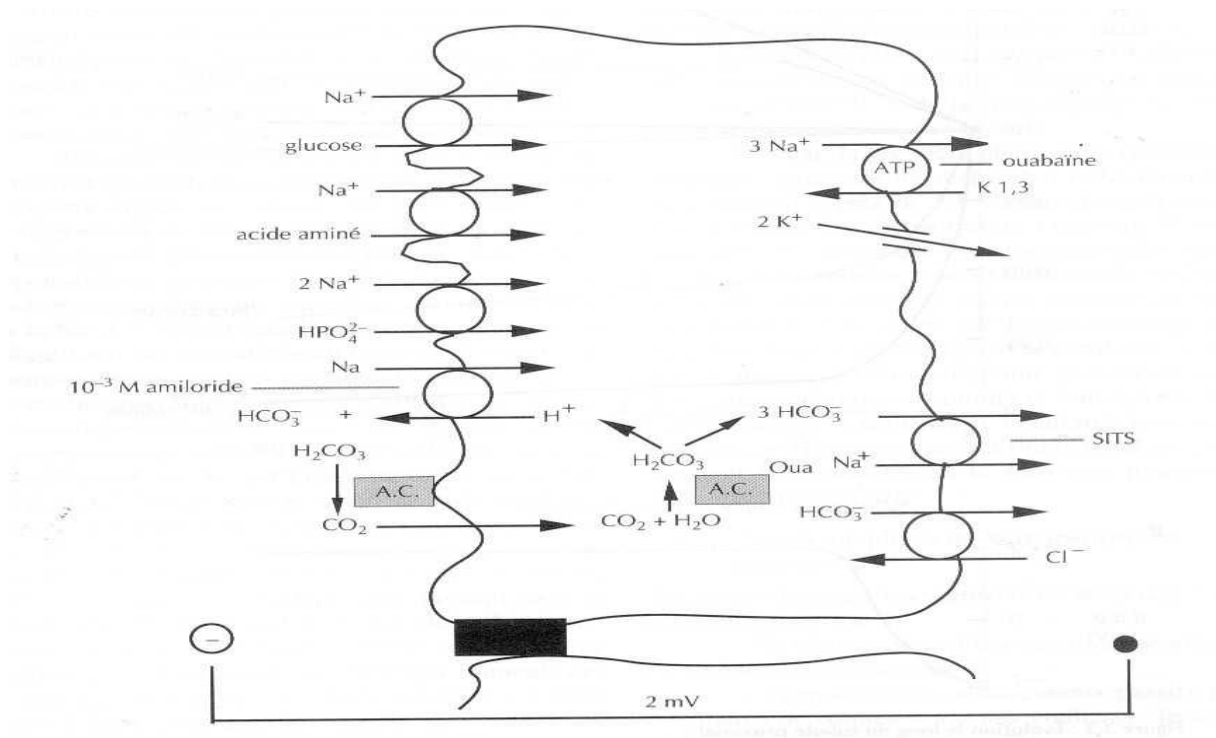
La fonction dominante du tube proximal est de réabsorber massivement le sodium par un mécanisme de transport actif non saturable :

- par un co-transport avec le glucose, des acides aminés, des phosphates et des sulfates dans le segment initial du tube proximal

- par un contre transport avec les ions H^+ : un ion Na réabsorbé pour un ion H^+ sécrété aboutissant à la régénération d'un ion bicarbonate.

- Par réabsorption d'une solution de chlorure de sodium dans la seconde partie du tube proximal. Le chlore suit passivement la réabsorption active du sodium.

Cette réabsorption massive de sodium entraîne de manière iso osmotique celle de l'eau et de l'urée.



A la fin du tube proximal, 75 % du volume de l'ultrafiltrat a été réabsorbé. La concentration lumenale de sodium est inchangée par contre celle du chlore est augmentée, celle des autres électrolytes et substances organiques neutres sont diminuées.

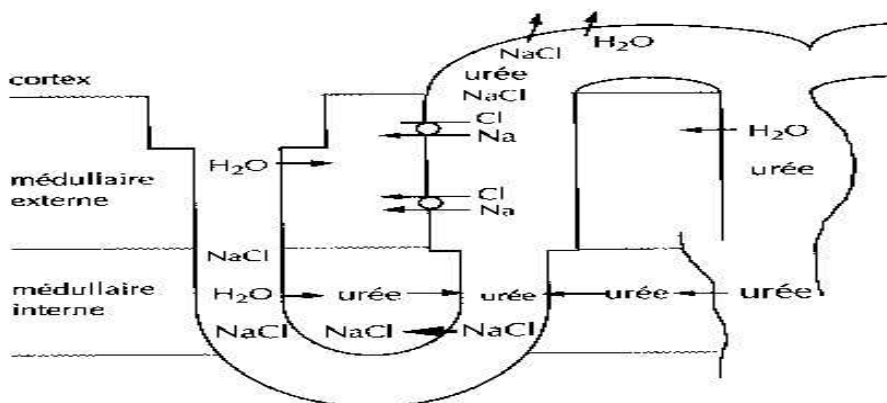
L'acidification de l'urine est débutée dans le tube proximal par :

- Réabsorption quasi complète des ions bicarbonates filtrés.
- Formation d'acidité titrable
- Sécrétion d'ammoniaque totale

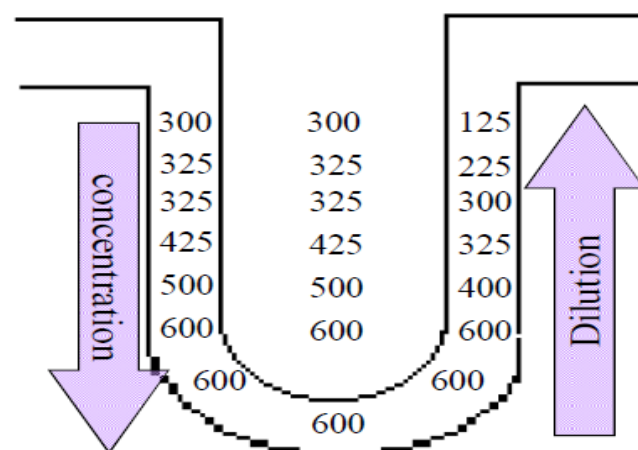
B. Anse de Henlé

Les 2 branches de l'anse de Henlé ont une perméabilité différente à l'eau :

- la branche descendante est perméable à l'eau, qui quitte la lumière tubulaire vers l'interstitium selon un gradient de pression osmotique pour être reprise par les vasa recta ascendants.
- La branche ascendante est imperméable à l'eau, mais perméable au chlore par un transfert actif qui entraîne avec lui le sodium. De ce fait, les urines contenues dans la branche large de l'anse de Henle et dans la partie initiale du tube distal sont diluées avec une pression osmotique inférieure à celle du plasma. Les urines deviennent de plus en plus hypotoniques au fur et à mesure que le chlore et le sodium passe dans le tissu interstitiel médullaire.

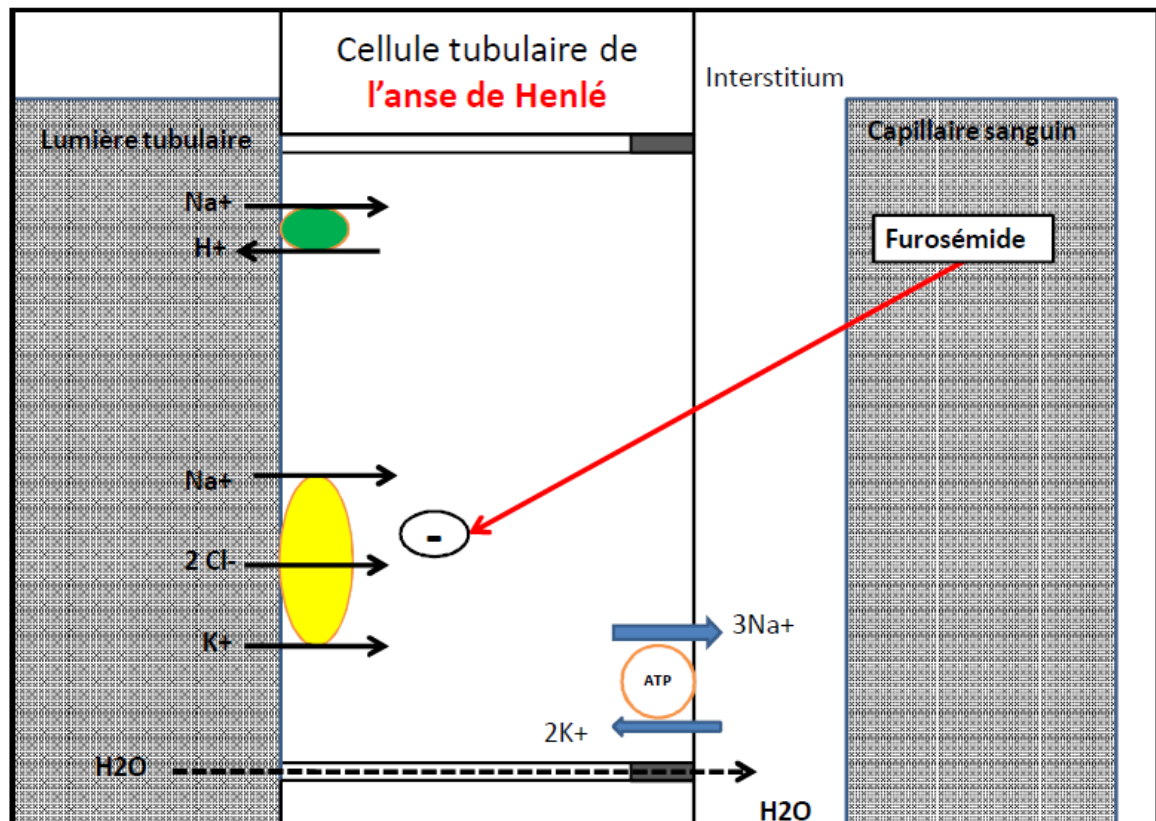


— Étape finale : **formation du gradient cortico-médullaire**



Ces mouvements d'eau, de Na, de Cl et d'urée aboutissent à la création d'un gradient osmotique cortico-papillaire.

Au total, les urines sont isotoniques à la sortie du tube proximal, hypertoniques à la pointe de l'anse de Henlé et toujours hypotoniques à l'entrée du tube distal.

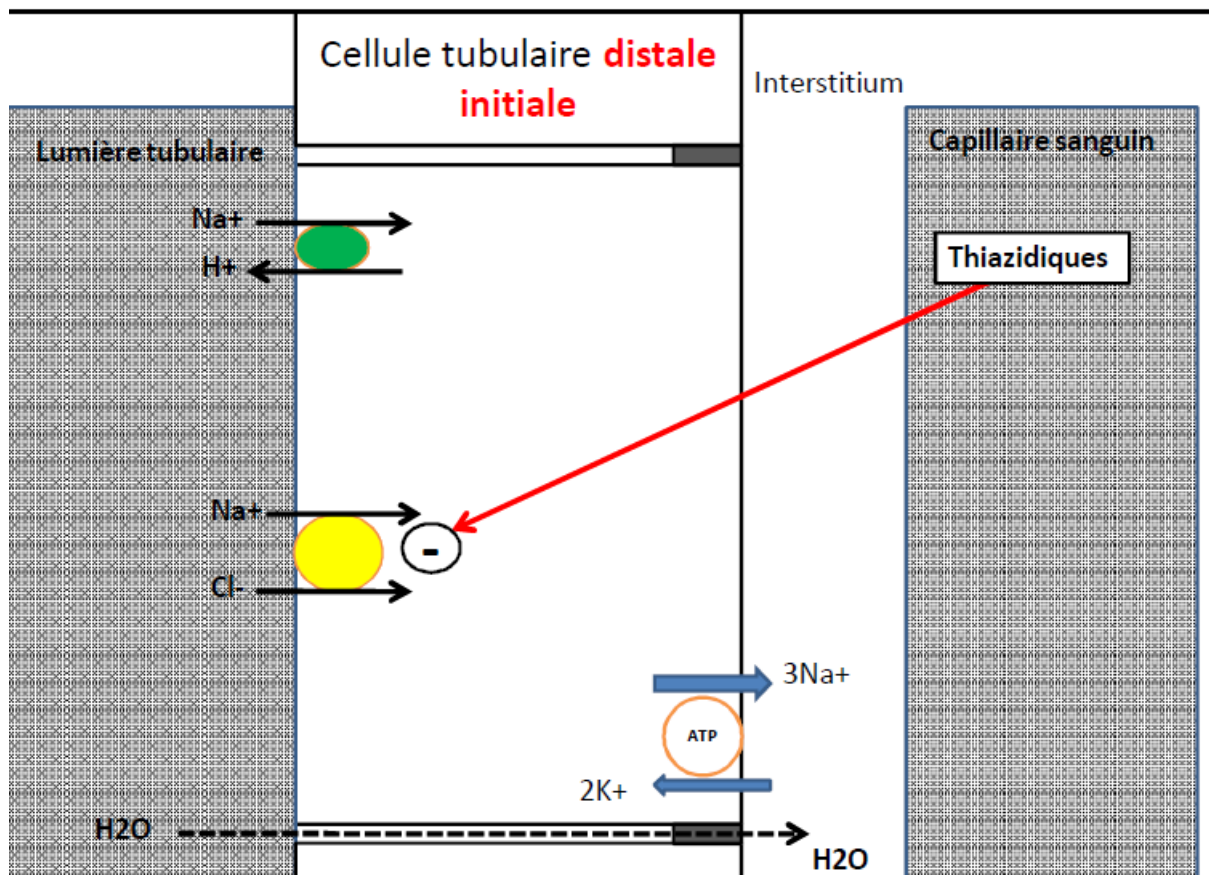


C. Les segments terminaux

Régulation électrolytique

Le tube distal et le tube collecteur participent à une régulation fine de la composition électrolytique et acido-basique de l'urine ensuite excrétée :

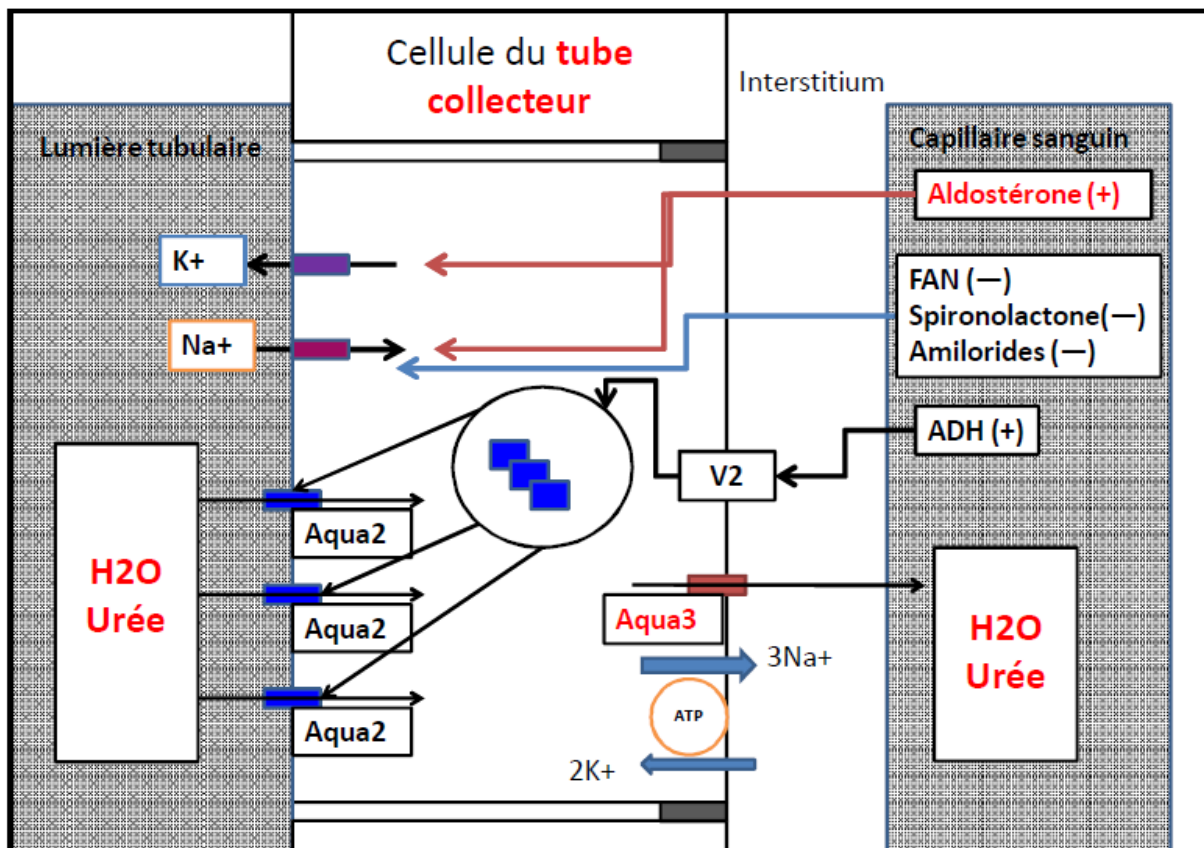
- Réabsorption du sodium et sécrétion d'ion K^+ et d'un ion H^+ sous contrôle de la sécrétion d'aldostérone
- Sécrétion de NH_3 et H^+ à partir du métabolisme de la glutamine des cellules tubulaires.



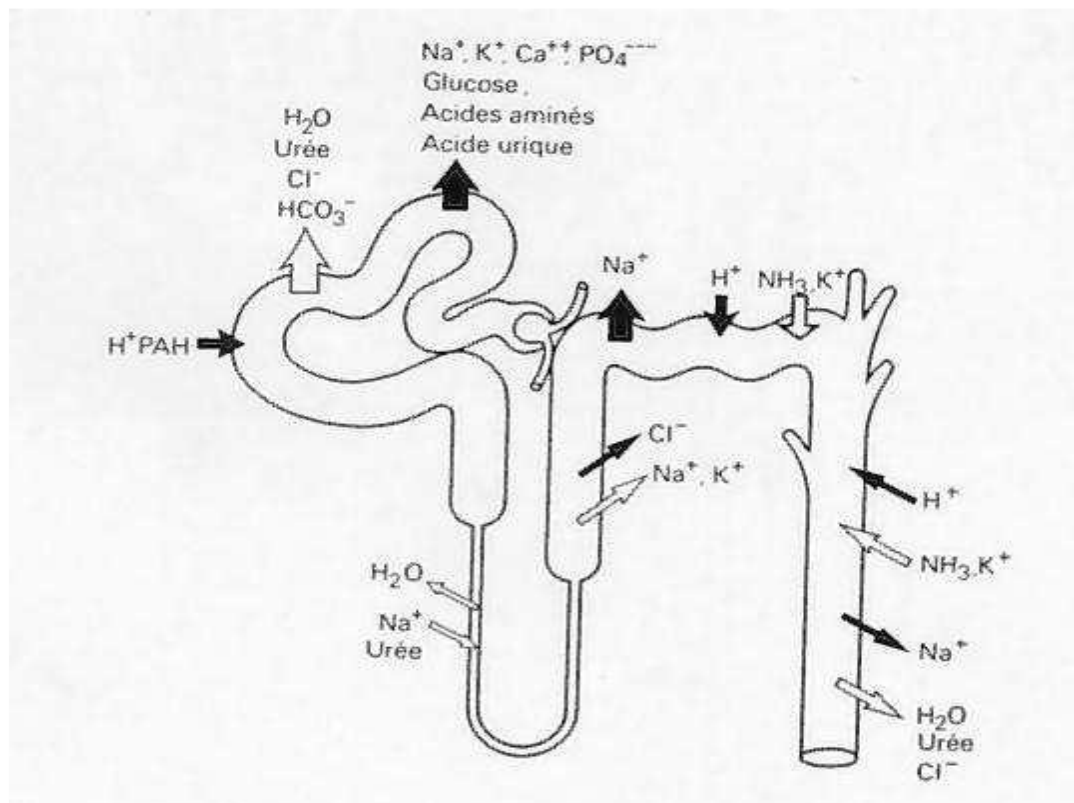
Régulation hydrique

La perméabilité à l'eau du tube terminal varie selon les segments :

- le tube distal est quasiment imperméable à l'eau
- la perméabilité du tube collecteur varie selon son imprégnation en ADH qui agit sur les récepteurs V2
- en présence d'ADH, le tube collecteur devient perméable à l'eau avec réabsorption massive d'eau sans réabsorption de molécule osmotiquement active. Les urines deviennent hypertoniques avec une osmolarité pouvant atteindre 1200 mosmol/l
- en l'absence d'ADH le tube collecteur est imperméable à l'eau et les urines restent hypotoniques.



Principaux transferts tubulaires



FICHE MEMO

Segment du tubule	Perméabilité à l' eau	Substances réabsorbées	Taux de réabsorption	Mécanisme
TCP	Oui	Na+	65 %	Transport actif
		K+	65 %	Diffusion passive
		Eau	65 %	Osmose, réabsorption obligatoire
		Glucose, a. aminés, vitamines	100 %	Transport actif
		Bicarbonates	90 %	Transport actif
		Cl-	50 %	Diffusion passive
Anse de Henlé				
Branche descendante	Oui	Eau	15 %	Osmose
Branche ascendante	Non	Na+, K+, 2Cl-	25 %	Transport actif
TCD premier segment		Na+, Cl-		
TCD et tubule collecteur	Variable	Na+, K+	Variable	Transport actif, nécessite l' aldostérone
		H+, K+, HCO3-	Variable	Transport actif
		Eau	Variable	Osmose, nécessite l' ADH

D.Excrétion rénale de l'eau et du sodium

La quantité de Na détermine le volume des liquides extracellulaires et de la volémie.

Le capital hydrique détermine l'osmolalité des liquides extracellulaires.

En pratique, l'osmolalité est confondue avec la natrémie.

La natrémie et la pression osmotique extracellulaire déterminent le volume intracellulaire.

La régulation est basée sur une égalité permanente entre les gains et les pertes.

Remarque : 1 g de NaCl → 17 mmol de Na⁺

Chez le sujet adulte normal,

- les pertes sodées sont égales aux apports
- le bilan hydrique est annulé par deux comportements :
 - régulation de la soif (apports)
 - diurèse

1. Transferts néphroniques

Le premier transfert tubulaire est la filtration :

- 175 L d'eau passent par jour
- 24000 mmol Na⁺ / jour

Le premier temps de réabsorption est le temps proximal.

1.1. Segments proximaux : glomérule et tubule proximal

a - Sodium

Le temps proximal permet la réabsorption d'environ 65% du Na filtré par des mécanismes actif et passif. Le mécanisme actif est le principal. Il est basé sur des pompes ionique ATPasique qui se trouvent au niveau des membranes basolatérales des cellules. L'action de ces pompes entretient dans les cellules une concentration sodée basse. Il y a un gradient de concentration important entre la lumière (140 mmol/L) et l'intérieur de la cellule (10 mmol/L).

Au niveau du pôle apical, le Na rentre par deux voies :

- échangeurs Na^+/H^+
- cotransports : transports actifs secondaires

Cette réabsorption est globalement active. Néanmoins un seul temps (basolatéral) est réellement actif.

Le Na est principalement réabsorbé avec des ions HCO_3^- , ainsi on voit que la réabsorption concerne le bicarbonate de sodium. Ce mécanisme est couplé avec un mécanisme de réabsorption passive qui entraîne l'eau. Cl se concentre tout le long du tubule proximal, sa concentration dans la partie terminale du tubule proximal passe de 103 à 120 mmol/L.

Cl est réabsorbé passivement par voie intercellulaire en fonction du gradient de concentration et du fait de sa charge anionique, il entraîne avec lui un cation, le Na. La réabsorption passive se fait donc sous forme de NaCl.

b – Eau

La réabsorption proximale de l'eau est dite obligatoire. Elle est isoosmotique et massive, elle concerne en effet environ 70% du volume hydrique filtré. Elle est totalement dépendante de la réabsorption des solutés, d'où son caractère obligatoire.

L'eau migre d'une zone de basse osmolalité vers une zone de grande osmolalité (interstitium rénal). De l'interstitium, le sodium et l'eau reviennent dans les capillaires péri-tubulaires où la pression hydrostatique est basse et la pression oncotique très élevée ; ce qui entraîne une réabsorption sans filtration car la force d'appel est inférieure à la force de filtration. L'eau et les substances dissoutes reviennent dans la circulation.

A la fin du tubule proximal, les urines tubulaires ne représentent plus que 30% du volume filtré ; d'autre part elles sont isotoniques du plasma. Ainsi les segments distaux reçoivent 52 L de liquide par jour.

Il est facile d'absorber ou de sécréter par des voies non rénales du liquide isoosmotique au plasma ; en revanche, l'excrétion et l'absorption rénales ne sont pas isotoniques au plasma. La difficulté est un problème de régulation, il faut séparer le Na et l'eau selon des règles non osmotiques.

1.2. Segments distaux : « dilution-concentration » des urines

L'excrétion d'urine diluée ne pose pas de problème conceptuel, il faut que la portion qui absorbe le sel soit imperméable à l'eau. En revanche, l'excrétion d'urines concentrées présuppose un transfert actif d'eau contre son gradient osmolaire.

a. Anse de Henlé

➤ Gradient d'osmolarité cortico-papillaire

Les microponctions ont permis d'étudier l'osmolalité des urines dans les différentes parties du rein (en conditions hydriques totales : privation et charge).

L'osmolalité corticale ne change pas quelque soient les conditions d'hydratation (environ 300 mOsm/kg).

L'osmolalité médullaire dépend des apports hydriques.

En condition d'hydratation, l'osmolalité augmente du cortex à la papille, mais modestement (env. 400-500 mOsm/kg).

En condition de restriction hydrique, l'osmolalité augmente jusqu'à environ 1200 mOsm/kg.

On remarque que l'augmentation n'est pas linéaire, elle est due à une augmentation à chaque niveau des concentrations de Na, Cl et d'urée.

La différence d'osmolalité est appelée gradient osmotique cortico-papillaire, il est de 900 mOsm/kg en condition de déshydratation et de 200 mOsm/kg en condition de charge hydrique.

➤ Création et entretien du gradient d'osmolarité

Etape 1 : Le premier temps est celui de transferts actifs qui siègent au niveau des branches ascendantes, larges. L'anse de Henlé est imperméable à l'eau. L'effet élémentaire est la réabsorption de NaCl.

Etape 2 : Ensuite l'urée est réabsorbée.

Etape 3 : La médullaire devient hypertonique par rapport au cortex, or les branches descendantes sont librement perméables. Pour tendre vers l'équilibre osmotique, les branches descendantes des anses de Henlé perdent de l'eau et gagnent du Na et de l'urée. Les urines deviennent ainsi hypertoniques.

Etape 4 : Le premier effet élémentaire a créé un petit gradient transversal entre les branches ascendantes et descendantes. Cet effet est multiplié par les suivants car les urines s'écoulent. C'est un système de multiplication des concentrations par contre-courant.

Etape 5 : Dans ces échanges à contre-courants, le plasma sanguin gagne de l'eau et perd des électrolytes. La médullaire profonde devient de plus en plus hypertonique. Chez l'homme le niveau maximal d'osmolalité est 1200 mOsm/L.

Résultats : Un dixième de la filtration glomérulaire revient au cortex.

b. Tubule contourné distal et canal collecteur : utilisation du gradient d'osmolarité

On distingue deux situations : la privation et la charge hydrique.

Dans ces deux conditions, la réabsorption sodée est la même au niveau du tube contourné distal et du canal collecteur. Elle correspond à environ 9-10% de la charge filtrée. L'expression fractionnelle du Na est inférieure à 1% dans les urines.

En situation de charge hydrique, les transferts sont caractérisés par :

- un gradient de concentration au niveau de l'anse de Henlé longue minimal
- une sécrétion d'ADH inhibée

Les parois des canaux collecteurs ne sont pas spontanément perméables à l'eau, elles ne le deviennent qu'en présence d'ADH. Dans ce cas, l'eau est conservée dans les urines, les rendant ainsi hypotoniques par rapport au plasma ; l'osmolalité atteint un minimum de 50 mOsm/kg, le débit urinaire avoisinera alors les 12 L/jour. L'osmolalité à 50 mOsm/L correspond à une dilution des urines qui sont alors six fois plus diluées que le plasma.

En situation de privation hydrique totale, la réabsorption sodée est identique. On distingue deux conditions différentes :

- le gradient de concentration au niveau de l'anse de Henlé longue est maximal
- la sécrétion d'ADH est stimulée

L'ADH agit exclusivement sur la portion corticale et sur le canal médullaire du canal collecteur, elle n'agit pas sur le tube contourné distal.

La réabsorption du Na au niveau du tube contourné distal n'est pas accompagnée d'eau.

Les urines hypotoniques arrivent dans les canaux collecteurs dont les parois ont été rendues perméables par l'ADH.

La tonicité corticale est de 300 mOsm/L ; les urines sont alors isotoniques. Dans le canal médullaire, les urines perdent de l'eau sur toute la longueur pour devenir hypertonique. Le volume des urines par jour est alors très réduit : 0,5 L à environ 1200 mOsm/kg.

Ces deux cas permettent de distinguer la séparation de l'excrétion des solutés de l'excrétion de l'eau.

La réabsorption du sodium est toujours active par le biais de l'énergie fournie par les pompes Na/K situées sur le pôle basolatéral des cellules ; cette énergie est utilisée par des transporteurs apicaux qui sont différents selon les segments.

Au niveau de la membrane de la branche ascendante large de l'anse de Henlé, la Na/K chloride est inhibée par les diurétiques de l'anse.

Au niveau du tube contourné distal, le cotransporteur Na/Cl est inhibé par les diurétiques thiazidiques.

Au niveau du canal collecteur, les transporteurs sont inhibés par l'amiloride et la triamterène.

La réabsorption de l'eau au niveau du canal collecteur passe par une fixation de l'ADH sur un récepteur membranaire dit de type V2 qui active l'adénylcyclase. L'AMPc produit active la PKA dont la principale action permet la translocation dans la membrane apicale de vésicules intracytoplasmiques qui sont des molécules de canaux hydriques, les aquaporines de type II, ces dernières rendent les cellules perméables à l'eau.

2. Régulation

2.1. Régulation proximale : équilibre glomérulo-tubulaire

Elle est aussi appelée balance glomérulo-tubulaire. Ce mécanisme a pour effet de maintenir une stabilité entre la proportion de Na et de d'eau réabsorbés au niveau du tubule proximal (env. 70%).

Quand la filtration glomérulaire augmente, elle provoque une augmentation proportionnée de la réabsorption proximale.

Dans l'autre sens, s'il y a eu une augmentation de filtration, on dénote plus d'eau et plus de NaCl dans les urines glomérulaires. Perçu au niveau de la macula densa, ceci entraîne une vasoconstriction glomérulaire et une diminution de débit sanguin de ce glomérule.

2.1. Régulation distale

Elle est principalement hormonale par des mécanismes de régulation de l'aldostérone et de l'ADH.

➤ Sodium : rôle de l'aldostérone

Le mécanisme principal de régulation est le système rénine angiotensine.

Les récepteurs dans le système veineux et auriculaire, quand ils sont stimulés, inhibent la sécrétion.

En cas de chute de la volémie, la sécrétion est stimulée.

La variation de concentration de K^+ génère des effets très puissants sur la sécrétion d'aldostérone.

➤ Eau

– Variations du gradient d'osmolarité

L'ADH est sécrétée par certains noyaux hypothalamiques. C'est une neurohormone, elle est libérée par la posthypophyse. Le mécanisme principal de régulation se base sur les variations de l'osmolalité.

Quand l'osmolalité augmente, l'activation de récepteurs déclenche la concentration des urines et la soif. C'est le mécanisme principal et permanent.

– Rôle de l'ADH

L'hypotension et l'hypovolémie stimulent la sécrétion d'ADH. Une multitude de facteurs pharmacologiques, etc..., chaleur, fièvre déclenchent la sécrétion d'ADH.

S'il n'y a pas de sécrétion d'ADH, on observe un diabète insipide :

- central : défaut d'ADH
- ou néphronique : insensibilité du rein à l'ADH

3. Résultats

3.1. Sodium

La régulation est parfaite et lente :

En cas de régime hypersodé, le rein s'adapte lentement, le bilan est provisoirement positif puis redevient nul en 3 ou 4 jours. Si le sujet s'hydrate, il prend 1 à 2 kg.

En cas de régime hyposodé, le rein s'adapte aussi lentement, le bilan est provisoirement négatif puis redevient nul en 3 ou 4 jours. Le sujet perd 1 à 2 kg.

En régime désodé total, les pertes rénales sont nulles, il existe un verrouillage de l'excrétion urinaire du sodium.

3.2. Eau

La régulation du capital hydrique est imparfaite et rapide.

Dans les minutes qui suivent les apports, on observe un changement d'osmolalité et du débit urinaire. En revanche elle est imparfaite car en situation de privation hydrique totale, il y a une perte inéluctable et irréductible d'environ 500mL/24H.

La limite d'excrétion hydrique totale chez un adulte aux reins normaux tolère une ingestion et une excrétion de 20 à 25 L/24H.

En conditions normales d'hydratation, l'ensemble des urines sur 24H a une osmolalité d'environ 500 mOsm/kg.

Il est inutile de boire de grandes quantités d'eau en absence d'infection, plus de 1,5 L/jour ; en effet, on habitue alors les osmorécepteurs à une osmolalité plasmatique basse. En situation de stress hydrique, les pertes urinaires seront alors plus abondantes.

4. Exploration

• Méthodes des bilans

C'est la méthode la plus simple. Elle consiste à évaluer la qualité de la régulation rénale d'excrétion du sodium. Cette méthode permet d'apprécier une hyperhydratation ou une déshydratation extracellulaire.

L'évaluation de la régulation hydrique se confond avec l'étude du volume intracellulaire. Le signe d'hyperhydratation intracellulaire est le dégoût de l'eau ; le signe de déshydratation intracellulaire est la soif. On mesure aussi lors du bilan hydrique la natrémie et l'osmolalité plasmatique.

- Clairance osmolaire

$$Cl_{\text{osmolaire}} = (U \cdot V)/P \text{ mL/min}$$

On évalue la clearance des substances dissoutes éliminées par le rein.

On évalue le volume d'eau libre, c'est-à-dire le volume qu'il faut ajouter ou retirer aux urines pour qu'elles redeviennent isotoniques.

Calcul de la clearance de l'eau libre :

$$C_{H_2O} = V - C_{\text{osm}} \text{ (mL/min)}$$

On peut donc calculer le volume d'eau libre :

$$Cl_{\text{eau libre}} = V - Cl_{\text{osmolaire}} \text{ (mL/min)}$$

- isotonie : $Cl_{\text{osmolaire}} = V$ donc $Cl_{\text{eau libre}} = 0$
- hypertonie : $Cl_{\text{osmolaire}} > V$ donc $Cl_{\text{eau libre}} < 0$
- hypotonie : $Cl_{\text{osmolaire}} < V$ donc $Cl_{\text{eau libre}} > 0$

E.Excrétion rénale du potassium

Distribution du potassium :

Le potassium total représente environ 60mmol/kg soit 3500mmol, cette quantité variant en fonction d'un certain nombre de paramètres comme l'âge, l'IMC (qui le font diminuer).

On distingue le potassium non échangeable du potassium peu ou pas échangeable:

- Le potassium échangeable (90% du potassium total) peut passer d'un compartiment à un autre de façon relativement rapide. Il est distribué de façon extrêmement minoritaire dans le secteur extracellulaire (< 1% du K⁺ total) et donc majoritairement dans le secteur intracellulaire (90% du potassium total). On en retrouve dans toutes les cellules, particulièrement dans les cellules musculaires, les globules rouges et les hépatocytes (ainsi une rhabdomyolyse comme une hémolyse peuvent être à l'origine d'une hyperkaliémie).
- Le potassium peu ou pas échangeable (10% du potassium total) lui se retrouve dans l'os.

La répartition du potassium est à l'inverse de celle du sodium. La Na/K ATPase permet cette répartition intra/extra selon un gradient électrique. Le potassium rentre dans la cellule par l'intermédiaire de cette pompe et la force de maintien du potassium dans la cellule résulte du voltage négatif qu'elle crée.

Il est le principal cation intracellulaire et joue un rôle important dans différents mécanismes comme la croissance/division cellulaire, la régulation de l'activité enzymatique, le volume cellulaire (rôle osmotique) et le potentiel de membrane.

On a un ratio intra/extra maintenu constant de 35, il constitue le principal déterminant du potentiel de membrane ($E_K = -90\text{mV}$).

La normale de la kaliémie est comprise entre 3.5 et 4.5 mM.

1. Bilan du potassium

L'ingestion moyenne de potassium est de 100mEq/24H ; 10% sont éliminés par voie fécale et 90% sont absorbés par le tube digestif et se retrouve dans les liquides extracellulaires.

Il est vital que la kaliémie soit stable, elle est doublement régulée :

- mécanisme de contrôle interne ou balance interne : il s'agit d'un échange entre le K^+ _{intracellulaire} et le K^+ _{extracellulaire} : pendant et après le repas, le potassium est transféré intensément et rapidement (quelques minutes) dans les cellules. Ce transfert est favorisé par différents facteurs dont le principal est l'insuline, les autres sont l'adrénaline, l'aldostérone, Ce mécanisme est en revanche moins efficace en cas de déplétion potassique.
- mécanisme de contrôle externe ou balance externe : c'est la balance rénale, le rein se charge en effet d'annuler le bilan potassique (quantité absorbée = quantité excrétée), ainsi on retrouve dans les urines 90 mEq/24H.

2. Transferts néphroniques

➤ Filtration glomérulaire

La quantité filtrée chaque jour est de 800 mEq sur lesquels s'exercent les transferts tubulaires.

1. La réabsorption tubulaire est passive en fonction du gradient de concentration dans les tubules ; 100% du K^+ est réabsorbé :
 - Au niveau du tube contourné proximal : 70%
 - Au niveau de l'anse de Henlé : 20%
 - Au niveau du tube collecteur : 10%

Il existe une sécrétion au niveau du tubule contourné distal et dans la partie corticale des canaux collecteurs ; dans des conditions d'équilibre potassique, cette sécrétion correspond à environ 15% de la quantité filtrée. C'est ce qui assure l'excrétion urinaire et donc l'annulation du bilan. La sécrétion est donc très variable, elle peut presque s'annuler en cas de déplétion potassique.

L'élément réglé dans cette régulation est donc la sécrétion passive du K^+ .

3. Régulation : Apport potassique, apports sodés, état acido-basique, aldostérone.

La sécrétion est dite passive car animée par l'action des pompes basolatérales K^+/Na^+ qui entretiennent une haute concentration de K^+ dans les cellules.

Le K^+ sort passivement des cellules en fonction du gradient de concentration et du gradient électrique par deux voies :

- voie minoritaire : cotransports KCl
- voie principale : canal potassique particulier : canal ROMK

La sortie passive est réglée par 4 facteurs principaux qui ont le même effet d'augmentation d'expression des canaux ROMK et des pompes Na^+/K^+ :

- augmentation des apports de K^+

- augmentation des apports de Na^+ qui stimule l'expression des pompes ATPasiques, ce qui augmente le débit urinaire intrarénal, le K^+ est alors plus dilué, le gradient de concentration augmente, ce qui stimule la sécrétion de K^+ . C'est l'effet Evier.
- état acido-basique :
 - l'alcalose métabolique augmente l'expression et l'activité des transporteurs membranaires et donc augmente la kaliurèse entraînant une hypokaliémie.
 - l'acidose produit l'effet inverse et donc une hyperkaliémie.
- l'aldostérone : elle augmente l'action des transporteurs et stimule fortement l'excrétion urinaire de K^+ ; l'augmentation de la kaliémie stimulant la sécrétion d'aldostérone, c'est un mécanisme de régulation extrêmement puissant. Dans l'hypoaldostéronisme, les excrétions de Na^+ et de K^+ sont dissociées, alors qu'elles sont normalement parallèles.

CHAPITRE VI. EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Il est exprimé grâce au pH, le $\log [H^+]$, dans les liquides extracellulaires ; la concentration en protons est minuscule.

Les liquides extracellulaires sont légèrement alcalins :

- $pH_{\text{artériel}} : 7.40$
- $pH_{\text{veineux}} : 7.35$

Ces valeurs sont des constantes biologiques ; les alcaloses et les acidoses génèrent des effets néfastes importants. La vie est impossible si le pH est inférieur à 6.8 et supérieur à 7.8.

A .Stabilité du pH et facteurs de déséquilibre acido-basique

Il existe en permanence des facteurs qui tendent à modifier cet équilibre acido-basique.

1 – Métabolisme oxydatif

Il aboutit à l'apparition de CO_2 . Le CO_2 est potentiellement un acide. En effet, il peut s'hydrater en acide carbonique. Une agression par le CO_2 est dite gazeuse ou volatile.

La ventilation pulmonaire normale (6 à 7 L/min) permet d'éliminer l'ensemble du CO_2 formé chaque jour, soit 18000 mmol de CO_2 .

Le métabolisme intermédiaire, normalement faible, forme lui aussi des acides ; en condition d'hypoxie, d'anoxie ou de manque d'insuline, cette production augmente.

2 – Absorption alimentaire

L'alimentation et le processus de digestion apportent des acides dits fixes.

Les apports acides sont :

- les acides aminés soufrés
- les chlorures d'acides cationiques
- les phospholipides, phosphoprotéines, phosphates

Ces substances sont contenues dans l'alimentation carnée.

Les apports alimentaires alcalins concernent :

- les acides aminés basiques
- les anions organiques des sels minéraux qui sont contenus principalement dans les végétaux. Ces substances ont un pH apparent acide mais présente aussi un apport alcalin : jus de fruits, citron, vin...

Si l'alimentation est mixte (carnée), les ingestions génèrent plus d'acides, l'apport d'acides est supérieur de 1mEq/kg/jour à l'apport de bases. Il existe des variations individuelles, familiales, régionales... selon le type d'alimentation.

Si l'alimentation est végétarienne, l'apport de bases est plus important.

3 – Secrétions digestives

On met en évidence un facteur temporaire :

- les sécrétions gastriques sont riches en acides donc pendant la phase gastrique de la digestion, ces pertes génèrent une alcalinisation provisoire.
- la sécrétion par le pancréas de sucs pancréatiques riches en bicarbonates tend à déséquilibrer l'état acido-basique.
- il existe de plus des pertes normales de bases par voie digestive, les selles sont en effet alcalines.

Il existe 3 lignes de défense :

- systèmes tampons
- régulation respiratoire
- régulation rénale

B.Systèmes tampons

Il s'agit d'un acide faible et de son sel alcalin.

Quand on introduit un acide fort, il est capté par la base du système tampon qui libère alors l'acide faible. L'existence d'un milieu tamponné permet de minimiser l'abaissement du pH provoqué par l'acide fort.

Un système tampon est un système chimique dont l'intervention est plus ou moins rapide selon la situation. Son efficacité dépend de 2 choses :

- la quantité de sa forme basique
- son pK' : c'est le logarithme négatif de la constante de dissociation apparente. Le pK' correspond au pH pour lequel un acide faible AH est à 50% non dissocié et à 50% dissocié. Plus le pK' d'un système tampon est proche du pH normal de la solution, plus ce système tampon est efficace.

Les systèmes tampons ne règlent pas le problème du bilan des ions H^+ , car cela revient à substituer un acide fort par un acide faible ; les H^+ ne sont donc pas éliminés, ils sont seulement masqués sous une forme moins offensive.

Il existe 2 familles de tampons :

- les tampons intracellulaires et osseux
- les tampons extracellulaires

1.Tampons intra-cellulaires et osseux

Il s'agit des principaux systèmes tampons.

a.Tampons intracellulaires

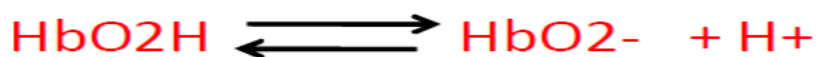
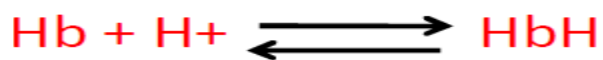
Il est basé sur l'échange entre des H^+ extracellulaires et du Na^+ ou K^+ intracellulaires. Les H^+ devenus intracellulaires sont tamponnés par les protéines et les phosphates intracellulaires. C'est le système principal.

b. Tampons osseux

L'os est un tissu lent à pénétrer, la mise en jeu des tampons est donc différée. Les carbonates et les phosphates contenus dans les cristaux d'hydroxy-apatite sont mobilisés par les H^+ . Ce système a un rôle important dans les déséquilibres prolongés ; l'acidose chronique aboutit à une déminéralisation osseuse (notamment dans l'insuffisance rénale chronique).

c. Hémoglobine

Le tampon de l'hémoglobine (Hb) est contenu dans la fraction sanguine des liquides extracellulaires.



Dans les tissus, du CO_2 est formé puis pris en charge dans le plasma, enfin diffuse dans les GR :

- soit il est pris en charge directement par l'Hb (20% du CO_2) pour former de la carbaminoHb.
- soit il est hydraté en acide carbonique qui se dissocie en HCO_3^- et H^+ . Les H^+ sont acceptés par l'Hb réduite qui a entre temps perdu son O_2 et dont le pouvoir tampon s'est amélioré. L'ion HCO_3^- est échangé avec des Cl^- plasmatiques ; le CO_2 est donc principalement transporté sous forme de HCO_3^- dans le plasma sanguin de sorte que les HCO_3^- sont plus nombreux dans le plasma veineux. C'est le phénomène inverse au niveau des poumons. L'Hb permet de réduire la différence de pH entre sang artériel et sang veineux. Sinon, le pH veineux serait très acide. L'Hb est un tampon mobile.

2. Tampons extra-cellulaires

a. Protéines plasmatiques et phosphates

Le tampon protéique ne concerne que la fraction sanguine des liquides extracellulaires. C'est surtout l'albumine qui a un rôle tampon. Les phosphates mono et diacides (forme monoacide majoritaire) sont très efficaces car leur pK' est proche du pH sanguin, mais ce tampon a un rôle peu important car la concentration des phosphates est faible (1 à 2 mEq / l de plasma).

b. Acide carbonique – bicarbonates

Il est considéré comme le système le plus important.

L'hydratation du CO_2 par l'anhydrase carbonique répond à la loi d'action de masse.



- Si on introduit du CO_2 , la réaction se déplace vers la droite.

- Si on introduit des H^+ , la réaction se déplace vers la gauche.

Ce système contient une grande quantité de la forme alcaline (25 mEq/l de plasma). Son pK' est assez éloigné du pH de la solution plasmatique ($= 6.1$).

$$pH = pK' + \log [HCO_3^- / (CO_2 \text{ dissous} + H_2CO_3)]$$

La quantité de H_2CO_3 étant négligeable, la fraction acide est représentée par le CO_2 dissous.

La quantité de CO_2 dissous dépend :

- du coefficient de solubilité α du CO_2 :
 - $\alpha = 0.03$
- de la pression partielle en CO_2 :
 - $pCO_2 = 40 \text{ mmHg}$

$$\text{Quantité de } CO_2 \text{ dissous} = 0.03 \times 40 = 1.22 \text{ mmol}$$

$$pH = 6,1 + \log (25/1.22)$$

$$pH = 6.1 + \log 20$$

$$pH = 6.1 + 1.3 = 7.40$$

En pratique, le pH est donc déterminé par deux choses : la quantité de bicarbonates et la pCO_2 .

Le pH est normal quand le rapport entre les 2 est égal à 20. Le pH est déterminé par le rapport entre la quantité de HCO_3^- et CO_2 .

Avantages :

Ce système est ouvert. Il est en équilibre avec la pCO_2 dans l'air des poumons. Le CO_2 est donc éliminé en permanence par les voies respiratoires. Ce système est ouvert à l'autre extrémité par les reins. Les reins ont la capacité d'éliminer et de reformer des HCO_3^- . Ils éliminent des ions H^+ fixes. Ce système a donc la capacité de faire face aux déséquilibres gazeux et fixes.

C'est un système réglé, la pCO_2 est réglée par la ventilation pulmonaire et $[HCO_3^-]$ par la fonction rénale. C'est pour cette raison que l'état de l'équilibre acido-basique de l'organisme est évalué par l'état du système HCO_3^- / H_2CO_3 . On détermine trois paramètres : le pH, la pCO_2 et $[HCO_3^-]$.

Les perturbations acido-basiques pourront venir d'un changement du numérateur ou du dénominateur. Si c'est une variation de HCO_3^- , il s'agit d'une variation métabolique ou fixe.

Si $[HCO_3^-]$ diminue, l'hyperventilation pulmonaire fait diminuer la part de pCO_2 , le pH est normalisé ; c'est la phase de compensation.

Si $[HCO_3^-]$ augmente, car l'acide fort a disparu, la pCO_2 augmente ; c'est la phase de correction.

La neutralisation se fait grâce au tampon intracellulaire et à l'hémoglobine. Mais comme le CO_2 est un gaz diffusible, le tampon intracellulaire est mis en jeu rapidement.

C. Régulation respiratoire

Elle est rapide, elle agit par une modulation d'amplitude et de fréquence par deux mécanismes :

- réflexe : à partir de chémorécepteurs qui se trouvent au niveau de la crosse aortique et du sinus carotidien (chémorécepteurs glomériques) qui sont sensibles aux diminutions de pH et aux augmentations de $p\text{CO}_2$. Ces récepteurs sont innervés par le IX et le X.
- central : il existe des chémorécepteurs sensibles au pH dans le LCR (4^{ème} ventricule) et du liquide interstitiel bulbaire.

Les axones se projettent sur les centres respiratoires et génèrent des augmentations de fréquences respiratoires. Le mécanisme prédominant est le mécanisme central.

Toute diminution de pH, même si la $p\text{CO}_2$ reste constante, provoque une augmentation de la ventilation.

Il n'y a pas de grandes variations de la ventilation, en effet la vitesse de formation du CO_2 est identique à sa vitesse d'élimination.

D.Régulation rénale

Elle est opposée à la régulation respiratoire, car elle est lente, il lui faut en effet 2 à 3 jour pour atteindre sa pleine efficacité.

1.Mécanisme tubulaire de sécrétion d'ion H^+

Les mécanismes tubulaires sont effectués par les cellules épithéliales tubulaires.

Dans les cellules épithéliales, il existe de l'anhydrase carbonique qui catalyse l'hydratation du CO_2 avec formation de bicarbonate et de protons.

Les protons sont sécrétés au pôle luminal par deux transports :

- échangeur Na^+/H^+
- ATPase H^+

L'ion bicarbonate est réabsorbé au pôle basolatéral par un échangeur $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$. Le mécanisme est couplé avec la réabsorption sodée.

Les sources de CO_2 qui entretiennent ce mécanisme sont :

- le métabolisme cellulaire
- le CO_2 plasmatique extracellulaire (donc fonction de la $p\text{CO}_2$ des liquides extracellulaires)
- uniquement au niveau du tubule proximal, il existe au niveau de la bordure en brosse une anhydrase carbonique dans la lumière (au contact de l'urine) qui prélève le CO_2 urinaire.

Ce mécanisme global aboutit à des résultats différents selon le tampon urinaire qui prend en charge les H^+ :

- réabsorption des HCO_3^- filtrés qui n'entraînent aucune élimination urinaire d' H^+
- régénération des HCO_3^- avec élimination urinaire des H^+ fixés

2. Conservation des bicarbonates filtrés

Le tampon urinaire prend en charge les H^+ sécrétés par les HCO_3^- qui ont été filtrés.

La concentration en H^+ est un peu plus élevée dans les urines primitives que dans le plasma.

HCO_3^- tamponne les H^+ sécrétés.

a. Transferts néphroniques

L'acide carbonique formé est dissocié en CO_2 et en H_2O . Le CO_2 formé participe à l'entretien du mécanisme. C'est une « fausse réabsorption » car ce n'est pas la même molécule qui est réabsorbée.

Mais autant de HCO_3^- filtrés sont réabsorbés sans exonération d' H^+ fixés.

Ces transferts se passent principalement au niveau du tubule proximal (80%), le reste au niveau de l'anse de Henlé et du canal collecteur. Il n'existe donc pas de bicarbonaturie car la réabsorption est totale.

b. Régulation

Ce mécanisme peut être comparé à la réabsorption du glucose. La différence est qu'elle est fonction de la concentration en bicarbonates. Tous les HCO_3^- sont réabsorbés.

La perfusion maximale est d'environ 28 mEq de bicarbonatémie, il y a donc apparition d'une bicarbonaturie à partir de ce seuil.

Ce mécanisme ne peut pas corriger une acidose métabolique car il réabsorbe les HCO_3^- mais n'en ajoute aucun. Par contre, il peut corriger une alcalose métabolique car les HCO_3^- surnuméraire seront excrétés (au-delà de 28 mEq/L).

Cette régulation est soumise à deux facteurs :

- l'état acido-basique : l'acidose augmente l'expression et l'activité des transporteurs (déplacement des courbes vers la droite) ; cela permet de compenser des acidoses respiratoires grâce au déplacement de la relation stœchiométrique vers la droite.
- l'état de la volémie : ce mécanisme est couplé à la réabsorption du Na^+ ; en cas d'hypovolémie, la réabsorption de Na^+ est augmentée mais aussi celle des HCO_3^- , c'est une alcalose de contraction. En cas d'hypovolémie, la réabsorption du sodium diminue et donc de la même manière celle des bicarbonates, c'est une acidose d'expansion.

Il existe des déficits spécifiques congénitaux ou acquis, isolés ou associés à d'autres déficits : l'acidose tubulaire rénale dite proximale est un déficit de ce système de réabsorption. La bicarbonatémie est inférieure à la normale (17 mEq contre 25 normalement). Il n'y a pas de bicarbonaturie, sauf si l'absorption de bicarbonates est majorée, c'est un diabète bicarbonaté.

3. Régénération des bicarbonates avec excrétion d'ions acides

a. Excrétion d'ions H^+ libres : pH urinaire

La bicarbonatémie du sang artériel rénal est inférieure à la bicarbonatémie du sang veineux rénal ; il y a donc ajout d' HCO_3^- au cours du passage sanguin.

L'excrétion d' H^+ est très faible dans les urines mais suffit néanmoins à déterminer le pH urinaire.

b. Excrétion d'acidité titrable

Les phosphates disodiques monoacides $NaHPO_4$ de l'urine prennent en charge les H^+ en devenant des diacides NaH_2PO_4 . Ceci permet l'excrétion d'environ un tiers de la charge acide fixe journalière (25 mEq). Pour chaque H^+ excrété, un ion HCO_3^- est ajouté au liquide extracellulaire.

Ce mécanisme est stimulé par l'acidose qu'elle soit métabolique ou respiratoire.

Ce mécanisme est fonction de la quantité du tampon : $NaHPO_4$.

Les phosphates filtrés sont réabsorbés (environ 90% des filtrés). Cette réabsorption est réglée par la PTH qui est phosphodiurétique. Les phosphates qui ont échappé à la réabsorption servent de tampon pour cette excrétion de H^+ ; c'est un mécanisme peu puissant et peu variable (la rigidité des phosphates disponibles).

c. Ammoniurie

L'ammoniac est synthétisé au niveau des cellules épithéliales du tube proximal à partir d'acides aminés dont le principal est la glutamine.

Les cellules contiennent les éléments nécessaires. Du fait de la production d' H^+ par ces cellules, l'ammoniac est transformé en ion ammonium.

L'ammoniac est réabsorbé au niveau des anses ascendantes de Henlé. La forme neutre est sécrétée par les cellules intercalaires et par les canaux collecteur selon un mécanisme déjà étudié : la diffusion piégée d'une base faible.

C'est une sécrétion passive qui dépend :

- du débit urinaire : plus le débit urinaire est élevé plus la sécrétion est élevée.
- du pH urinaire : plus le pH est acide, plus la sécrétion est élevée.

L'ammoniac est déversé dans l'urine et prend en charge les H^+ et est excrété sous forme de chlorure d'ammonium. Cette excrétion d' H^+ sous forme d'ammonium représente les deux tiers de l'excrétion urinaire des H^+ .

Comme pour l'acidité titrable, cette excrétion s'accompagne de la régénération d'un HCO_3^- .

Cette excrétion est très modulable et est réglée par trois facteurs :

- **l'état acido-basique** : l'acidose métabolique augmente fortement la production d'ammoniac qui fait diminuer le pH urinaire et augmente donc la sécrétion au niveau des canaux collecteurs.
- **la kaliémie** : le potassium inhibe la production d'ammoniac (sa réabsorption au niveau de la anse de Henlé). Toute hyperkaliémie détermine une acidose ; à l'inverse, toute hypokaliémie une alcalose.
- **l'aldostérone** (hormone minéralocorticoïde) : elle stimule de manière importante l'excrétion des H^+ .

L'acidose tubulaire distale (type I) est un déficit tubulaire congénital ou acquis, isolé ou associé ; il en résulte un défaut d'excrétion d'ammonium et un défaut de rétention des ions H^+ . Elle est plus grave

que l'acidose tubulaire proximale (type II) car il y a aussi rétention des H^+ , le sujet présente des états d'acidose chronique.

E. Exploration

1. pH urinaire

Le pH moyen urinaire est acide : 5 à 6 normalement soit environ 70 mEq d' H^+ .

2. Débit urinaire des ions H^+

Sa mesure est effectuée sur 24h. L'excrétion des H^+ se fait sous forme :

- d'acidité titrable
- d'ions ammonium

De plus, il faut retrancher les bicarbonates retrouvés dans l'urine car la perte d'un HCO_3^- correspond à la rétention d'un H^+ .

$$AT + NH_4^+ - HCO_3^- = 25 + 45 - 0 = 70 \text{ mEq d}'H^+ / 24h$$

3. Anions plasmatiques indosés

$$[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) = \text{anions indosés, normalement inférieur à } 12 \pm 3$$

Quand les anions indosés augmentent, le trou anionique est témoin de la présence d'anions indosés tels que l'acide lactique, le β hydroxybutyrate...

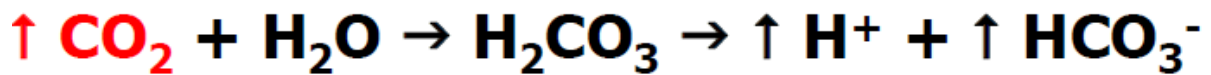
F. Déséquilibres acido-basiques

Tampons, ventilation et excrétion rénale prennent en charge les variations de pH plasmatique

- Lorsqu'il existe une accumulation ++ d'ions H^+ ou OH^- , il existe une déviation de la valeur en dehors des valeurs normales de pH plasmatique (7,38 – 7,42)
- Ces perturbations sont soit une acidose, soit une alcalose. Elles sont aussi caractérisées par leur cause primaire : respiratoire ou métabolique
- La nature respiratoire provient d'une modification de la ventilation alvéolaire (HYPO ou HYPER)
- La nature métabolique provient d'une accumulation excessive d'acides ou de bases, sans lien avec la ventilation quant à leur origine.

1. Acidose respiratoire

- L'acidose respiratoire survient quand une diminution de la ventilation alvéolaire conduit à une accumulation de CO_2 et une augmentation de $PaCO_2$
- Causes :
 - Dépression respiratoire (médicaments, drogues)
 - Augmentation des résistances à l'écoulement dans les voies aériennes (BPCO)
 - Réduction de la zone d'échange pulmonaire (maladies restrictives pulmonaires : déformation thoracique, chirurgie d'exérèse pulmonaire)
 - Maladies neuro-musculaires touchant les muscles respiratoires
 - Quelques formes d'obésité
- Quelle que soit la cause,



Caractéristique : baisse du pH et élévation du taux de bicarbonates plasmatiques, HCO_3^-

- Compensation rénale se fait par excrétion d'ions H^+ et réabsorption d'ions HCO_3^-

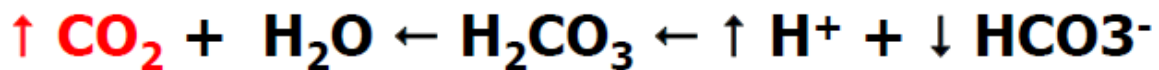
2. Acidose métabolique

• L'acidose métabolique survient quand les entrées d'ions H^+ d'origine nutritionnelle ou provenant du métabolisme sont supérieures aux excrétions d'ions H^+ .

• Causes :

- Acidose lactique
- Acidocétose
- Ingestion de substances exogènes riches en H^+
- Pertes de bicarbonates (diarrhée)

Quelle que soit la cause,

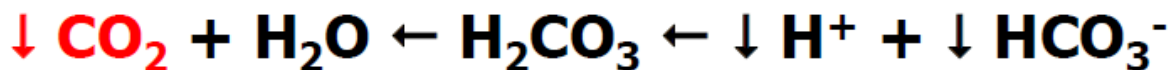


Caractéristique : baisse du pH et baisse du taux de bicarbonates plasmatiques, HCO_3^-

L'augmentation de CO_2 qui devrait survenir est compensée par une hyperventilation immédiate. Il existe également une excrétion d'ion H^+ et une réabsorption d'ion HCO_3^-

3. Alcalose respiratoire

• C'est le résultat d'une hyperventilation, qui ne résulte pas d'une augmentation de la production métabolique de CO_2



Caractéristique : élévation du pH et baisse du taux de bicarbonates plasmatiques, HCO_3^- , ce qui signe la nature respiratoire de l'alcalose.

• Causes: toutes les situations d'augmentation de la ventilation, d'origine respiratoire :

- Maladies respiratoires aiguës ou chroniques
- Anémie ou autres anomalies du transport de l'oxygène
- Exposition à l'altitude

• La compensation rénale est la seule possible :

- Excrétion accrue des bicarbonates (moins de réabsorption au niveau du tubule proximal, sécrétion au niveau du tubule distal)
- Réabsorption d'ion H^+ dans la partie distale du néphron

4. Alcalose métabolique

• C'est le résultat d'une diminution de la concentration d'ions H^+ (causes : médicaments,

vomissements importants)



Caractéristique : élévation des ions HCO_3^- ;

Compensation respiratoire rapide entraînant une augmentation rapide mais limitée de la PaCO_2 ; Excrétion d'ions HCO_3^- et réabsorption d'ion H^+

MEMO

Trouble	Pco_2	H^+	pH	HCO_3^-
<i>Acidose</i>				
Respiratoire	$\uparrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\uparrow$
Métabolique	Normal * ou $\downarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\downarrow$
<i>Alcalose</i>				
Respiratoire	$\downarrow$	$\downarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$
Métabolique	Normal * ou $\uparrow$	$\downarrow$	$\uparrow$	$\uparrow$

BIBLIOGRAPHIE

1. André Gougoux. Physiologie des reins et des liquides corporels. Québec, Multimondes, 2005
2. Stterwood Lauralee. Physiologie huamaine. Louvain-la –Neuve, De boeck , 2015
3. Ader JL, Dinh-Xuan AT, Duclos M, Kubis N, Mercier J, Mion F, Préfaut C, Roman S. Physiologie. Paris, Masson, Abrégés, 2006
4. Silbernagl S, Despopoulos A. Atlas de poche de Physiologie. Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 2002
5. Philippe Dequedt. Equilibre hydro-électrolytique. Physiologie, Physiopathologie, Pratique clinique. Paris, Lavoisier, Médecine-Scinces, 2011

