

PHYSIOLOGIE

EIA uro-néphrologie

RÉGULATION DE LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE

COMPARTIMENTS LIQUIDIENS

TUBULE RÉNAL

IONOGRAMME URINAIRE

RÉGULATION RÉNALE DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

HOMÉOSTASIE DU CALCIUM

HOMÉOSTASIE DU PHOSPHORE

BILAN SODÉ

BILAN DE L'EAU

RÉGULATION DE LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE

1. MÉCANISME DE LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE

Un néphron (unité fonctionnelle du rein) est formé :

- D'une structure filtrante corticale : le **glomérule**
- D'une structure réabsorbante cortico-médullaire : le **tubule** (TCP, anse de Henle, TCD, tube collecteur)

Chaque néphron est vascularisé par une **artériole afférente** provenant des artères interlobulaires. En contact avec le glomérule, l'artériole afférente donne un **1^{er} réseau capillaire**. En sortant du glomérule, ce réseau forme l'**artériole efférente** (et non une veinule). Celle-ci donnera ensuite un **2nd réseau capillaire** à proximité du tubule. Ce réseau donnera ensuite une veinule.

Remarque : le 1^{er} réseau capillaire (dit admirable) étant situé entre 2 artérioles (propriété unique des capillaires rénaux), la pression capillaire est donc élevée (45 mmHg, au lieu de 10 mmHg habituellement).

1.1. DÉFINITIONS

- **DSR : débit sanguin rénal :**
 - Environ **20% du débit cardiaque** (DC) au total (soit pour les 2 reins)
 - $DSR = DC/5 = 1 \text{ L/min}$
- **FPR : fraction plasmatique rénale :**
 - **Quantité de plasma** (sang dépourvu de cellules, notamment de globules rouges) **contenue dans le DSR**
 - $FPR = DSR \times (1 - Ht) = 1 \times (1 - 0,40) = 600 \text{ ml/min}$ (Ht : hématoците = rapport entre le volume des hématies et le volume sanguin ; autour de 40%)
- **DFG : débit de filtration glomérulaire :**
 - **Quantité de plasma passant du secteur capillaire à la chambre urinaire du glomérule pour former l'urine primitive**
 - $DFG = 0,20 \times FPR = 120 \text{ mL/min} = 180 \text{ L/j}$
 - **99% du DFG sont réabsorbés par le tubule**
- FF : fraction filtrée : $FF = DFG/FPR = 20\%$

Remarque : le DFG étant de 180 L/j, on en déduit que le plasma est nettoyé environ 60 fois par jour.

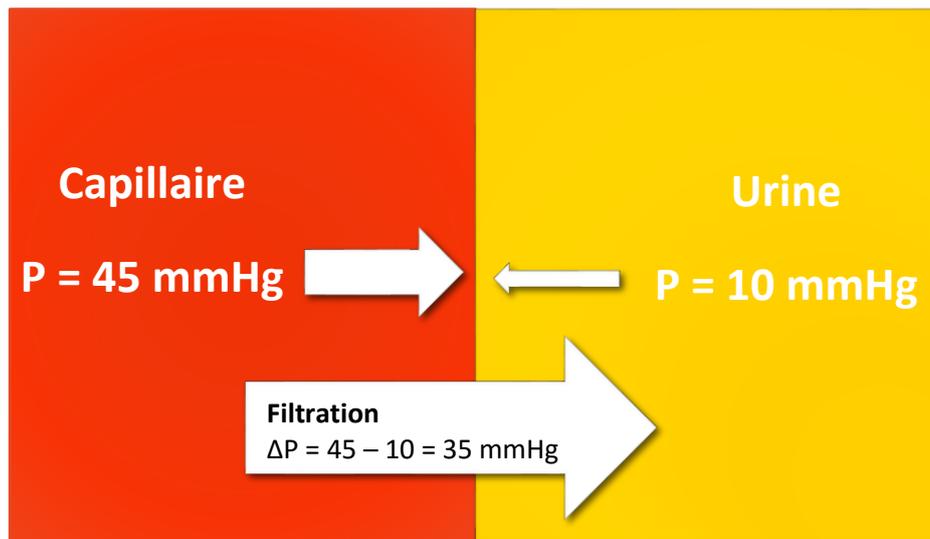
De par la structure des podocytes, de l'endothélium (recouvert de glycocalyx chargé négativement) et de la membrane basale :

FILTRÉS	NON FILTRÉS
Eau	Cellules
Urée	Macromolécules (albumine, Ig...)
Ions	...
...	→ GROS COMPOSANTS
→ PETITES MOLÉCULES	De plus, + la molécule est chargée négativement, + elle est difficile à filtrée (à cause du glycocalyx)

1.2. PRINCIPE DE LA FILTRATION : LOI DE STARLING

1.2.1. Gradient de pression hydrostatique (ΔP)

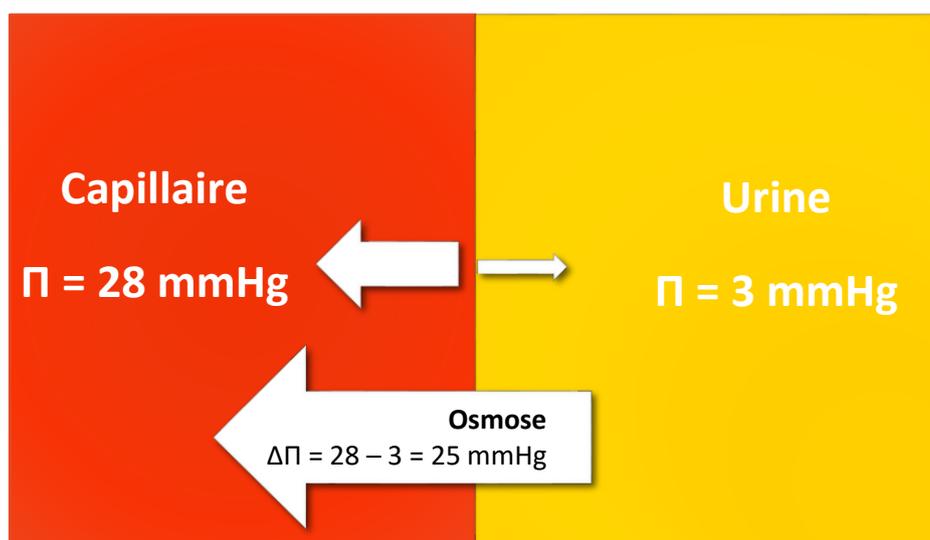
Dans une solution, le solvant (l'eau) exerce une pression sur les parois du récipient qui le contient. L'eau a donc tendance vouloir **sortir** de ce récipient. Dans le capillaire glomérulaire (à haute pression), la pression exercée par le plasma est de **45 mmHg**. Cette pression dans la chambre urinaire est de **10 mmHg**. On a donc un **gradient de pression hydrostatique** ($P_{\text{Capillaire}} > P_{\text{Urine}}$) responsable d'un **flux d'eau allant du capillaire à la chambre urinaire** (flux de filtration).



Remarque : le flux de filtration va du compartiment à plus forte pression hydrostatique vers celui qui a la plus faible pression hydrostatique.

1.2.2. Gradient de pression osmotique ou oncotique ($\Delta \Pi$)

Dans une solution, **les solutés ont tendance à retenir l'eau vers eux** (à condition que les solutés ne quittent pas la solution). Cette pression de rétention d'eau s'appelle **pression osmotique** (ou oncotique quand elle est due aux protéines). Dans le capillaire, la pression osmotique est élevée **du fait de la concentration en protéines** et vaut **28 mmHg**. Dans l'urine primitive, comme les protéines ne passent pas le filtre glomérulaire, la concentration en protéines est faible, dont la pression osmotique est **quasi-nulle** (entre 0 et 3 mmHg). On a donc un **gradient de pression osmotique entre le capillaire et l'urine primitive**, responsable d'un **flux d'eau allant de la chambre urinaire au capillaire** (flux osmotique).



Remarque : le flux osmotique va du compartiment le moins concentré (dont l'osmolalité est la + faible) vers le plus concentré. La « finalité » de ce flux est de faire en sorte que les 2 milieux aient la même osmolalité (le moins concentré contient le plus d'eau, il va donc donner une partie de son eau à l'autre pour le diluer).

1.2.3. Quotient de filtration : la loi de Starling

Il s'agit de la **résultante (somme vectorielle) des 2 flux précédents**. On a la formule de Starling :

$$DFG = Q = K_f \times PUF = K_f \times (\Delta P - \Delta \Pi)$$

- K_f : **coefficient de filtration** (cf. § 1.4)
- $PUF = \Delta P - \Delta \Pi$: **pression d'ultrafiltration** ou pression efficace de filtration (les variations sont prises dans le sens capillaire – urine)

Tant que la PUF est positive (dont tant que $\Delta P > \Delta \Pi$), le quotient de filtration va dans le sens capillaire → urine.

1.2.3.1. Variation de ΔP le long du capillaire

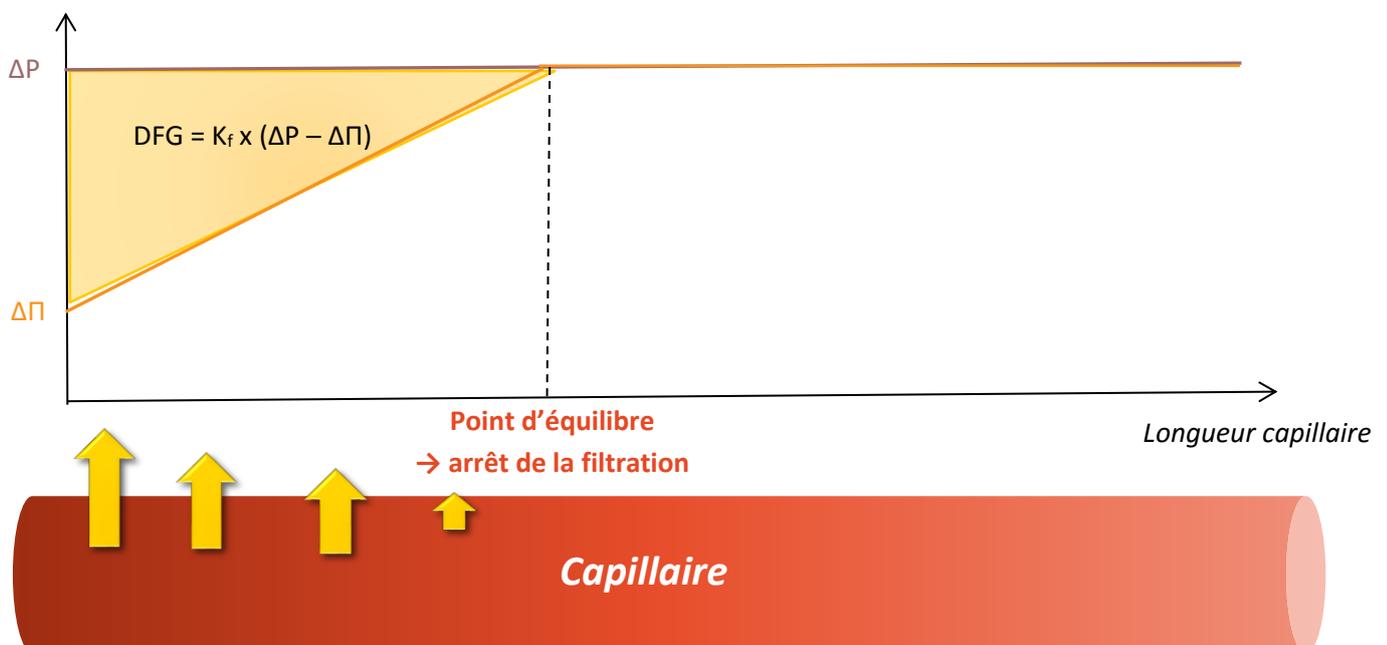
Elle dépend de la **vasomotricité de l'artériole efférente**. En cas de **vasoconstriction**, la pression hydrostatique en amont (dont la pression dans les capillaires glomérulaires) **augmente** et inversement cas de vasodilatation. Ce mécanisme permet **d'ajuster la pression hydrostatique capillaire afin de maintenir ΔP constante le long du capillaire**.

1.2.3.2. Variation de $\Delta \Pi$ le long du capillaire

L'eau passe du capillaire vers l'urine, mais pas les protéines comme l'albumine. De ce fait, la protidémie augmente ($C = n/V$, si V diminue et n reste constante, alors C augmente). Donc la pression osmotique capillaire augmente (car elle est directement proportionnelle à l'osmolalité efficace, elle-même dépendante de la protidémie). La pression osmotique urinaire reste quasi nulle (car très peu de protéines dans l'urine primitive). Donc, si $\Pi_{\text{Capillaire}}$ augmente mais que Π_{Urine} reste constante, alors $\Delta \Pi = \Pi_{\text{Capillaire}} - \Pi_{\text{Urine}}$ **augmente le long du capillaire**.

1.2.3.3. Variation du DFG le long du capillaire et point d'équilibre

$\Delta \Pi$ augmente mais ΔP reste constante. Donc **$PUF = \Delta P - \Delta \Pi$ diminue**. Par conséquent, le **DFG diminue** le long du capillaire. De plus, comme $\Delta \Pi$ augmente mais ne dépasse pas ΔP , le DFG reste dans le sens capillaire → urine. À partir d'une certaine longueur de capillaire, on a $\Delta P = \Delta \Pi$. Du coup **$PUF = 0$ mmHg et donc la filtration s'arrête**. La longueur capillaire à partir de laquelle la filtration glomérulaire s'arrête correspond au **point d'équilibre**.

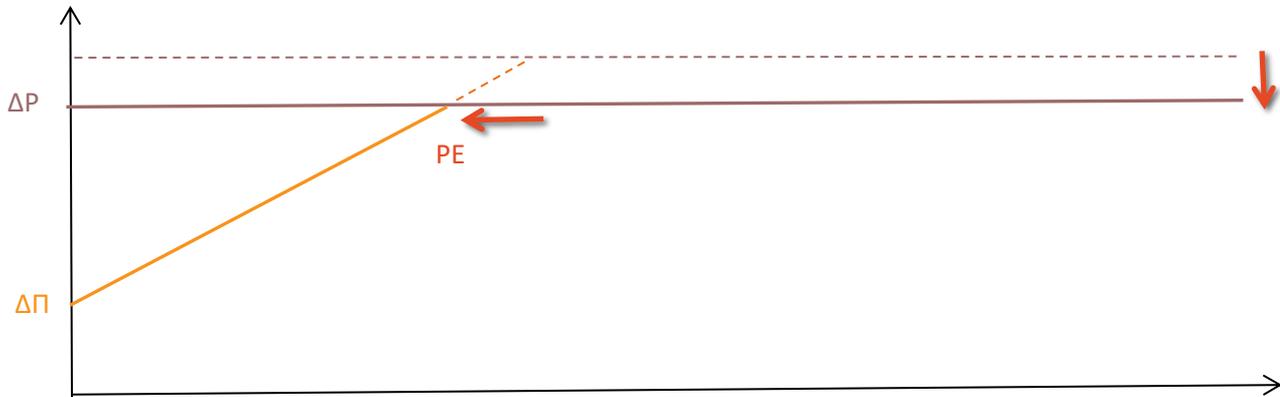


Si le point d'équilibre est retardé (décalé à droite), alors le DFG est augmenté et inversement.

1.3. APPLICATIONS

1.3.1. En cas d'hypotension sévère (exemple : hémorragie)

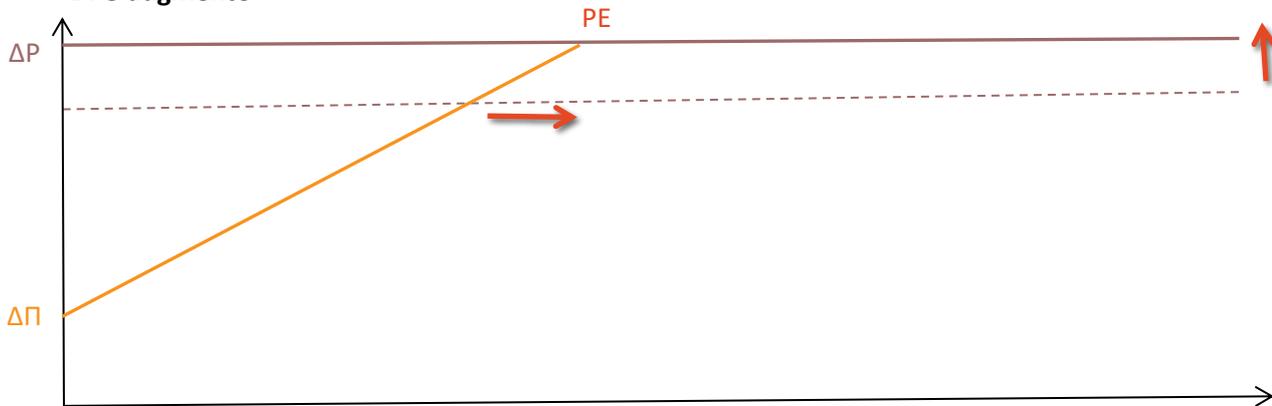
L'hypotension artérielle correspond à une diminution de la pression hydrostatique capillaire, donc ΔP diminue. Le point d'équilibre est atteint + rapidement, le **DFG est diminué**.



1.3.2. En cas d'hypertension

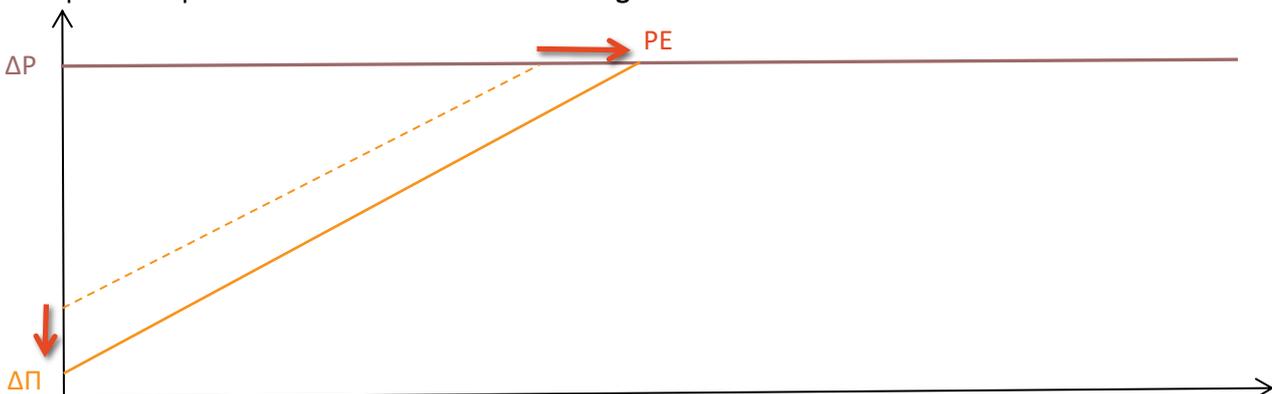
On observe le phénomène inverse :

- Augmentation de ΔP
- Point d'équilibre atteint + tard
- **DFG augmenté**



1.3.3. En cas d'hypoalbuminémie (exemple : dénutrition)

La pression osmotique capillaire diminue (par diminution de la protidémie), donc $\Delta\pi$ diminue. Si ΔP n'est pas modifiée, alors le point d'équilibre arrive + tard et le **DFG est augmenté**.



1.3.4. En cas d'augmentation du débit cardiaque

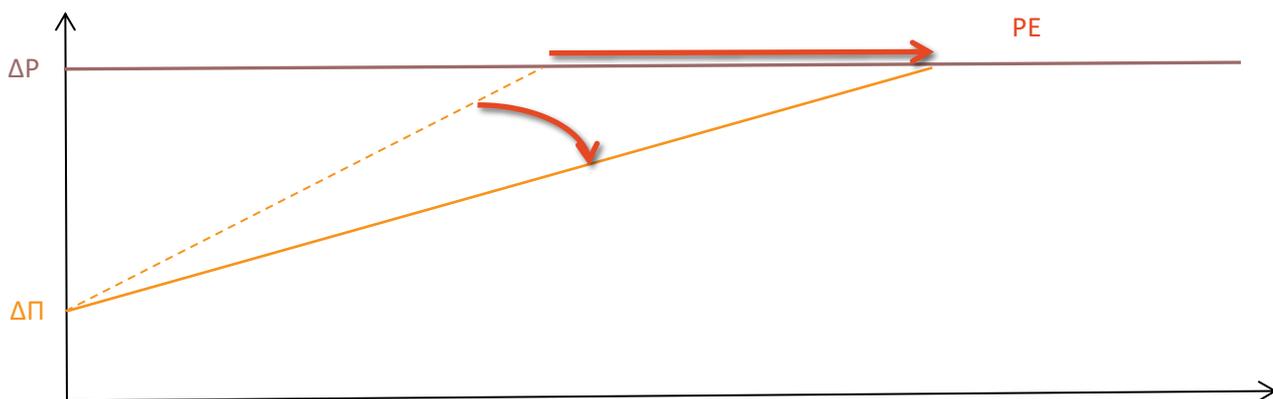
Le DSR (= DC/5) va donc **augmenter**. ΔP reste normale. En revanche, comme le DSR augmente et que l'hématocrite reste constant, la **FPR va augmenter** ($FPR = (1 - Ht) \times DSR$). Cette augmentation de la FPR induit une **augmentation de la protidémie, mais plus lente** que si la FPR était normale.

Explication : si on enlève toujours la même quantité d'eau (FF) depuis un volume qui est plus grand (la FPR qui augmente), alors le volume restant $((1-FF) \times FPR)$ augmente. Les concentrations des solutés contenus dans ce volume restant (les protéines) augmentent beaucoup moins que si le volume de départ était plus petit. Exemple : si dans une solution de 2L contenant 1g/L de protéines et que l'on enlève 1L d'eau, alors la concentration en protéines sera de $(2L \times 1g/L) / (2L - 1L) = 2g/L$. Si maintenant le volume n'est plus de 2L mais de 4L (concentration en protéines toujours à 1g/L), alors la concentration en protéines restante après avoir enlevé 1L d'eau sera de $(4L \times 1g/L) / (4L - 1L) = 4/3 = 1,33g/L$ (ce qui est $< 2g/L$).

Remarque : $C_{finale} = n/V_{finale} = (V_{initiale} \times C_{initiale}) / (V_{initiale} - \Delta V)$

L'augmentation de la protidémie étant retardée, la **pen­te de l'augmentation de $\Delta \Pi$ est réduite**, ce qui **retarde le point d'équilibre et donc augmente le DFG** (en supposant que la FF de diminue pas).

Pour retenir plus simplement : si DSR \uparrow alors FPR (= DSR x (1 - Ht)) \uparrow alors DFG (= FF x FPR) \uparrow .



1.4. COEFFICIENT DE FILTRATION (K_F)

Il s'agit du produit entre :

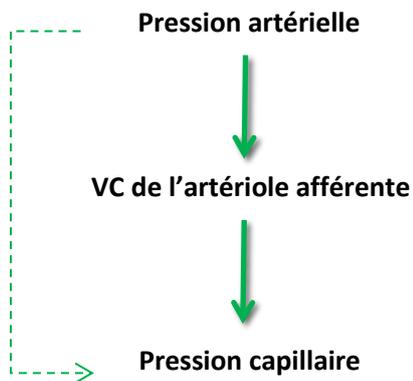
- La **perméabilité hydraulique** de la membrane glomérulaire
- La **surface** de cette membrane :
 - Diminue par contraction des cellules mésangiales
 - Augmente dans le cas inverse

2. RÉGULATIONS

2.1. RÉGULATION INTRINSÈQUE

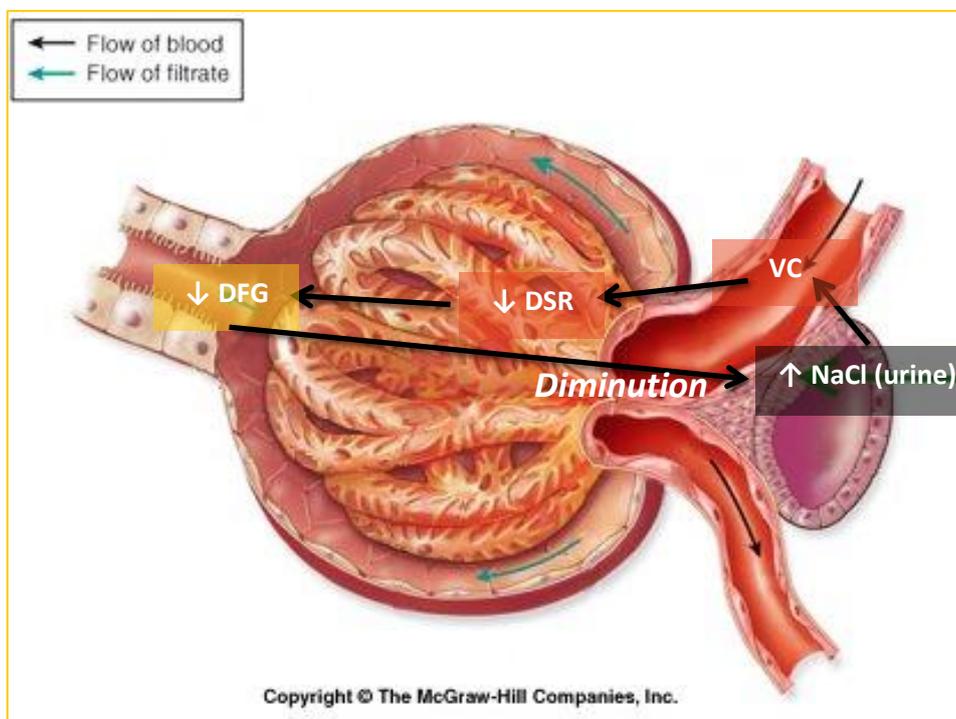
2.1.1. *Reflexe myogénique*

Dès que la **pression artérielle augmente**, l'artériole **afférente se contracte** (en < 3 secondes) afin **d'empêcher une augmentation de la pression en aval** (donc dans les capillaires glomérulaires) et ainsi protéger le glomérule.



2.1.2. *Rétrocontrôle tubulo-glomérulaire*

Une partie du **TCD** est en contact, via la **macula densa**, avec les artérioles afférente et efférente (**région juxta-glomérulaire**). En cas d'une **augmentation du débit tubulaire de NaCl** (donc augmentation de la concentration URINAIRE en NaCl), le TCD induit une **vasoconstriction de l'artériole afférente** afin de **diminuer le DSR**, ce qui **diminue le DFG** (et donc diminue la quantité de NaCl filtrée).



2.2. RÉGULATION EXTRINSÈQUE

Plusieurs systèmes (neurovégétatifs et hormonaux) comme le SRAA (Système Rénine Angiotensine Aldostérone) et le SNΣ (Système sympathique) jouent sur la vasomotricité des artérioles afférente et efférente.

Vasoconstriction		Vasodilatation	
Afférente	Efférente	Afférente	Efférente
Pression capillaire glomérulaire ↓	Pression capillaire glomérulaire ↑	Pression capillaire glomérulaire ↑	Pression capillaire glomérulaire ↓

La régulation extrinsèque repose sur un **équilibre entre le degré de contraction de ces 2 artérioles.**

3. MESURE DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE

3.1. FORMULES DU DFG

Loi de Starling :

$$DFG = K_f \times (\Delta P - \Delta \Pi)$$

Cette formule est difficile à appliquer en clinique. C'est pourquoi on utilise aussi la formule qui définit le DFG :

$$DFG = FF \times FPR$$

- **FF** (fraction filtrée ; 20%) est **proportionnelle** :
 - **Au gradient ΔP**
 - **Au coefficient K_f**
- **FPR** (fraction plasmatique rénale) :
 - **Est proportionnelle au débit cardiaque** (car $FPR = 0,60 \times DSR = 0,60 \times 0,20 \times DC = 0,12 \times DC$)
 - **Est inversement proportionnelle aux résistances artériolaires rénales** (cf. § 2.1.2.)

3.2. MESURE DE LA CLAIRANCE

La clairance (Cl ou C) d'une substance correspond à la **quantité de la substance filtrée rapport au temps** (débit de filtration de la substance). 4 cas de figure :

	A	B	C	D
Filtrée	Oui (20%)	Oui (20%)	Oui (20%)	Oui (20%)
Réabsorbée	Non	Oui	Non	Non
Sécrétée	Non	Non	Oui (< 80%)	Oui (80%)
Estimation du DFG	Exacte ($Cl_A = DFG$)	Sous-estimée ($Cl_B < DFG$)	Surestimée ($Cl_C > DFG$)	Surestimé ($Cl_D = FPR = 5 \times DFG$)
Exemple	EDTA marqué au chrome 51		Créatinine	Acide para-amino-hippurique (PAH)

Explications :

Substance A : elle n'est pas réabsorbée ni sécrétée par le tubule, donc ce qu'on retrouve dans l'urine définitive correspond uniquement à ce qui a été filtré par le glomérule. Donc $Cl = DFG$

Substance B : les 20% filtrés sont en partie réabsorbés par le tubule, on a donc une plus faible quantité de B dans les urines définitives que dans l'urine primitive (issue des glomérules). Donc $Cl < DFG$

Substance C : elle n'est pas réabsorbée mais sécrétée par le tubule dans l'urine définitive. L'urine définitive présente donc à la fois les 20% filtrés, + un certain pourcentage sécrété. On a donc une plus grande quantité de C dans l'urine définitive que dans l'urine primitive. Donc $Cl > DFG$

Substance D : comme la substance C, mais cette fois, on remarque que toute la substance passe dans l'urine définitive (20% filtrés + 80% sécrétés = 100%), ce qui revient à dire que toute la substance D contenue dans le plasma est passée dans les urines. Donc $Cl = FPR > DFG$

Pour l'EDTA, on mesure sa clairance (donc la DFG) :

$$\text{DFG} = \text{Cl}_{\text{EDTA}} = \dot{V} \times \frac{U}{P}$$

- \dot{V} : débit urinaire (mL/min)
- U : concentration d'EDTA urinaire
- P : concentration d'EDTA plasmatique

Démonstration : la quantité plasmatique filtrée correspond au produit DFG x P. La quantité éliminée dans les urines correspond au produit U x \dot{V} . Comme l'EDTA n'est ni réabsorbé, ni sécrété, la quantité plasmatique filtrée est égale à la quantité urinaire éliminée, soit DFG x P = U x \dot{V} .

Il existe plusieurs méthodes et plusieurs formules pour mesurer le DFG à partir de la clairance à la créatinine.

COMPARTIMENTS LIQUIDIENS

1. RÉPARTITION DE L'EAU DANS L'ORGANISME

En situation physiologique, le **volume d'eau totale représente environ 60% du poids corporel (PC)**. Ce volume est inégalement réparti entre les compartiments intra- (IC) et extracellulaire (EC) :

- **VEC = 1/3 V_{tot} = 0,20 x PC**
- **VIC = 2/3 V_{tot} = 0,40 x PC**

Remarque : VIC = 2 x VEC

Le VEC est également divisé en 2 compartiments :

- **Plasmatique** : V_{pl} = 4,5% du PC, soit 7,5% du V_{tot}, soit 22,5% du VEC
- **Interstitielle** : V_{int} = 13,5% du PC, soit 22,5% du V_{tot}, soit 67,5% du VEC

Le VIC contient également un volume négligeable d'eau transcellulaire (2% du PC).

Les milieux IC et EC contiennent différents solutés mais ils communiquent.

2. MESURE DU VOLUME D'UN COMPARTIMENT LIQUIDIEN

On utilise une **molécule exogène appelée traceur** qui se répartit de manière homogène dans un compartiment donné. On a le volume de distribution de ce traceur (qui correspond au volume du compartiment liquidien dans lequel le traceur a diffusé) donné par :

$$V = \frac{Q - E}{C}$$

- **Q : quantité injectée du traceur** (en unité de masse, ou en mmol ou en unité radioactive)
- **E : quantité éliminée** (même unité que Q)
- **C concentration plasmatique molale** (cf. § 3) du traceur après sa diffusion

Certains traceurs ne sont pas éliminés (E = 0), donc V = Q/C.

Seuls 3 compartiments sont directement mesurables avec un traceur :

- **L'eau totale** par l'eau tritiée (radioactive)
- **Le VEC** par l'inuline
- **Le V_{pl}** par le bleu Evans ou l'albumine marquée

Remarque : ces 3 compartiments contiennent le V_{pl} (là où on introduit le traceur).

Pour les 2 compartiments restants :

- **VIC = V_{tot} - VEC**
- **V_{int} = VEC - V_{pl}**

Il existe d'autres techniques, plus utilisées mais moins fiables : **l'impédancemétrie bioélectrique et l'absorptiométrie biphotonique.**

3. COMPOSITION DES COMPARTIMENTS

La somme des concentrations molaires des solutés dissociés dans une solution est appelée **osmolarité**. Par exemple, une solution contenant du NaCl à 100 mmol/L a une osmolarité à 200 mOsm/L (car le NaCl se dissocie 100mmol/L de Na et 100mmol/L de Cl, soit 100+100=200mOsm/L).

On appelle **osmolalité** la somme des concentrations molales des solutés dans une solution. Elle s'exprime en **mOsm/L d'eau** (ou /kg d'eau). Si l'on appelle ϕ le pourcentage d'eau contenue dans le plasma (autour de 93%, les 7 autres % sont occupés par les protéines plasmatiques), alors osmolalité = osmolarité/ ϕ .

Remarque : comme le volume d'eau plasmatique est inférieur au volume plasmatique total (eau + protéines), l'osmolalité est toujours supérieure à l'osmolarité. Dans la pratique, on considère que osmolalité = osmolarité.

On peut mesurer l'osmolalité plasmatique à l'aide de l'**abaissement cryoscopique** (un liquide contenant des solutés se solidifie à une température plus faible que ce même liquide pur) : $\Delta\theta = K_c \times \text{osmolalité}$ ($\Delta\theta$ = abaissement cryoscopique, K_c : constante cryoscopique de l'eau). Comme dans le plasma $\Delta\theta = -0,56^\circ\text{C}$ et $K_c = -1,86^\circ\text{C.L/mOsm}$, on a l'**osmolalité plasmatique égale à 300 mOsm/L**.

4. MOUVEMENTS D'EAU

4.1. OSMOLALITÉ EFFICACE

L'osmolalité d'une solution induit l'existence de la pression osmotique, qui est responsable du flux osmotique (cf. chapitre 1 § 1.2.2). Mais certains solutés ne sont osmotiquement efficaces. En effet, **si un soluté passe librement du VEC au VIC, alors il ne retient pas l'eau et donc n'induit pas de pression osmotique**. On appelle osmolalité efficace :

$$\text{Osm}_{\text{eff}} = \text{Osm}_{\text{tot}} - \sum (\text{concentrations des solutés non osmotiquement efficaces})$$

$$\text{Osm}_{\text{eff}} = [\text{Na}] + [\text{Cl}] + [\text{autres (protides, ions)}] - ([\text{urée}] + [\text{glucose}])$$

L'urée et le glucose ne sont pas des solutés osmotiquement efficaces. L'osmolalité efficace plasmatique est aux alentours de 290 mOsm/L d'eau ($\text{Osm}_{\text{eff}} = 2 \times [\text{Na}]$ (car $[\text{Na}] = [\text{Cl}]$), + autres solutés).

Les milieux intra- et extracellulaire ne contiennent pas les mêmes solutés, mais leur osmolalité (efficace) est la **même** (autour de 300 mOsm/L). On admet (sauf exception) que le **stock d'osmoles intracellulaires est constant**, mais le stock extracellulaire ne l'est pas. **À chaque variation de l'osmolalité extracellulaire** (soit par changement du volume d'eau, soit par changement de la quantité de solutés), **des mouvements d'eau entre le VEC et le VIC, de sorte que les osmolalités intra- et extracellulaire soient de nouveau égales**.

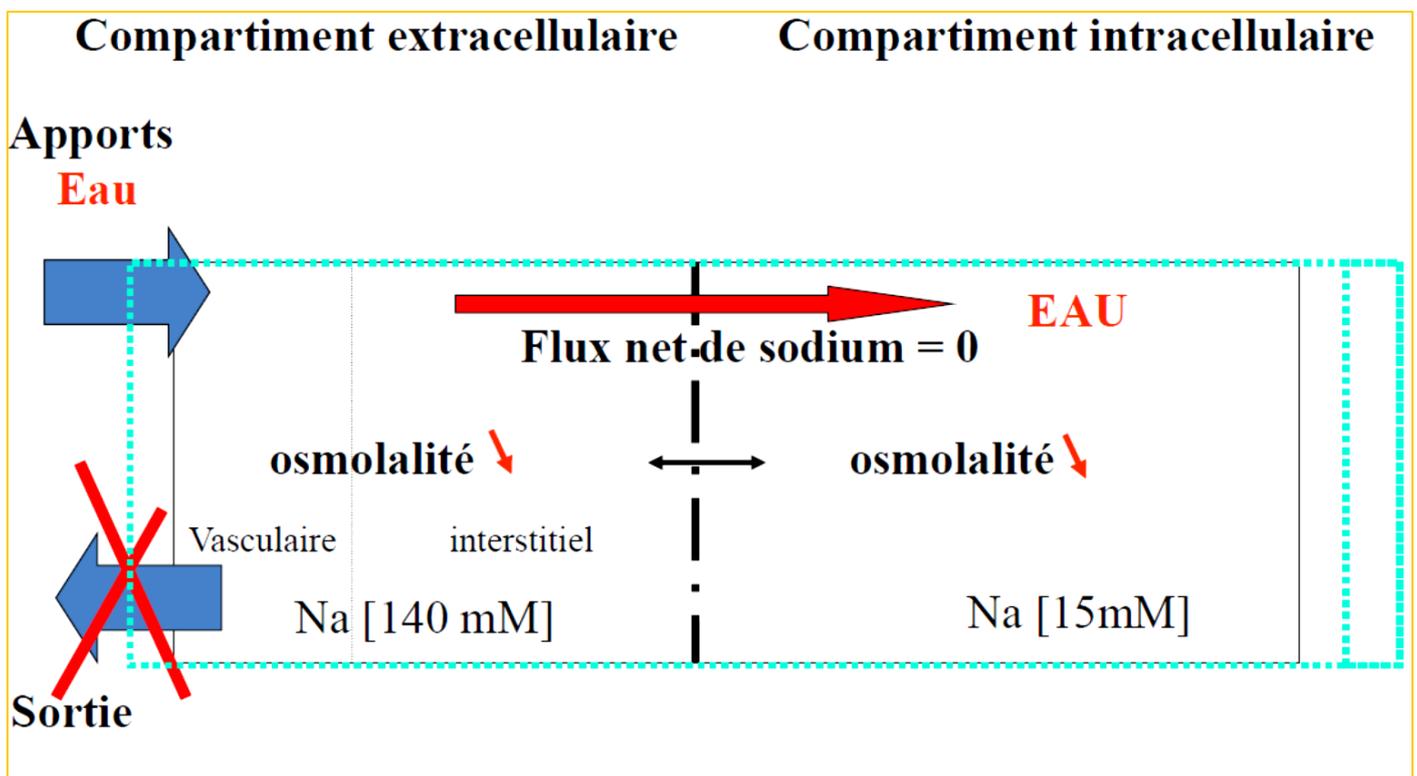
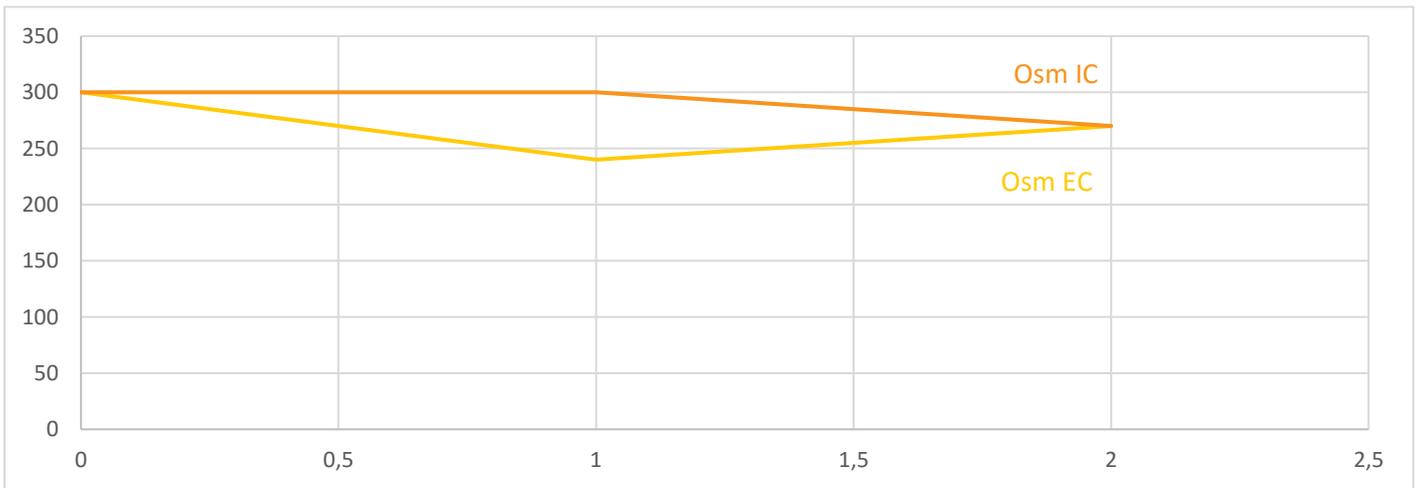
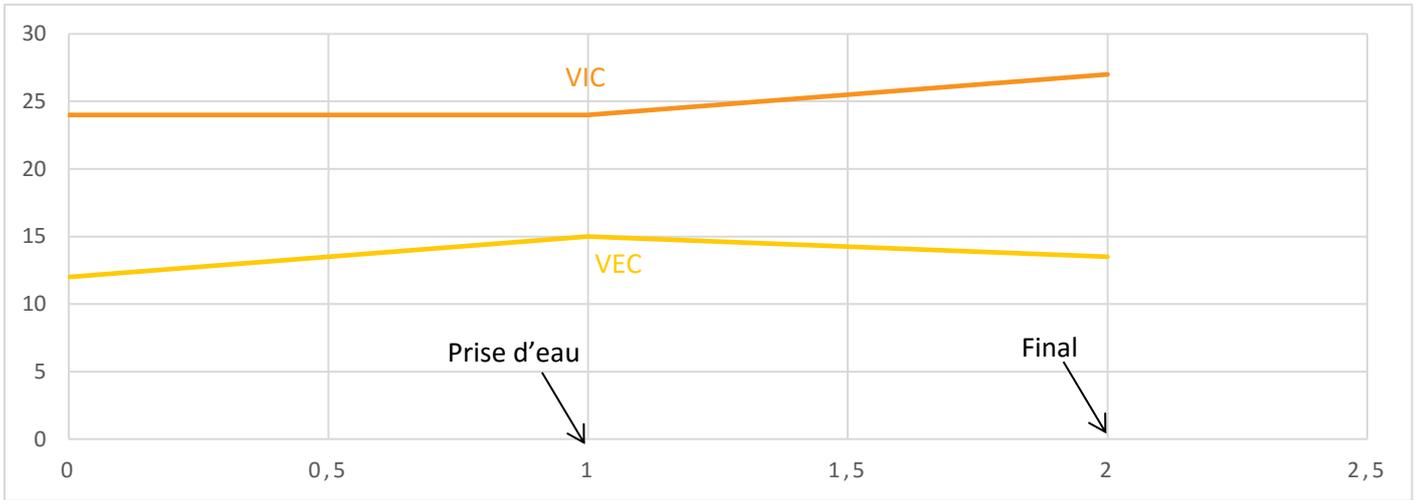
4.2. ILLUSTRATIONS

4.2.1. En cas de prise d'eau

Le VEC augmente mais pas le stock d'osmoles extracellulaires (~ le Na). L'osmolalité extracellulaire va donc diminuer et être inférieure à l'osmolalité intracellulaire. On observe donc un mouvement d'eau du VEC vers le VIC :

	Initial	Intermédiaire	Final (équilibre)
EC	VEC	↑↑	↓
	Osm EC	↓↓	↑ (= Osm IC)
IC	VIC	=	↑
	Osm IC	=	↓ (=Osm EC)

Au final, VEC et VIC sont augmentés (et on a toujours $\text{VIC} = 2 \times \text{VEC}$), Osm EC et Osm IC ont diminué (et sont =).



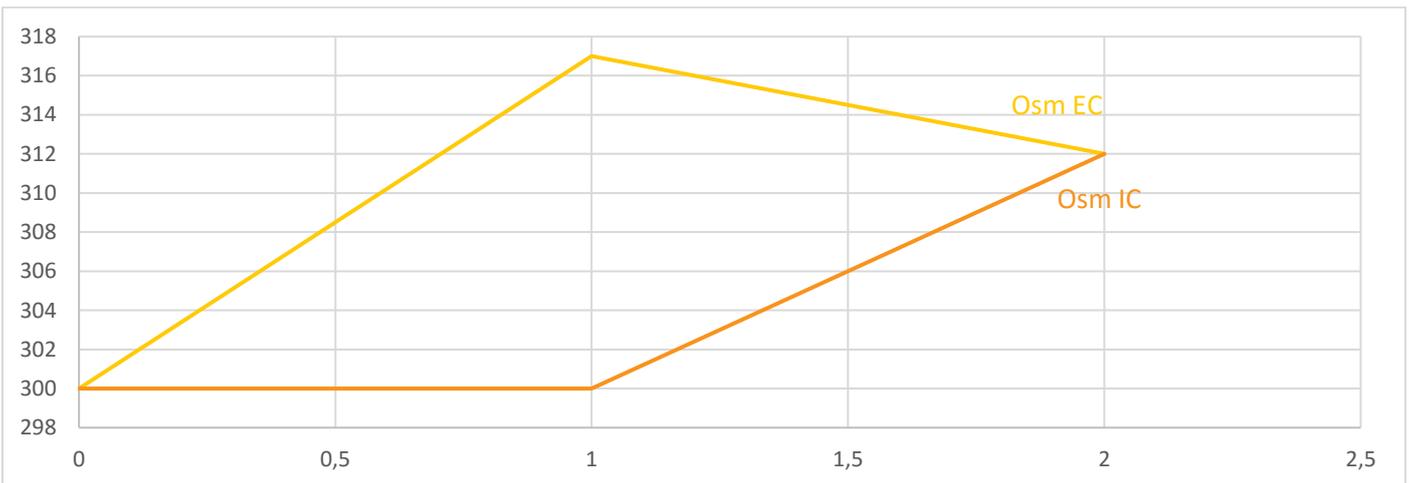
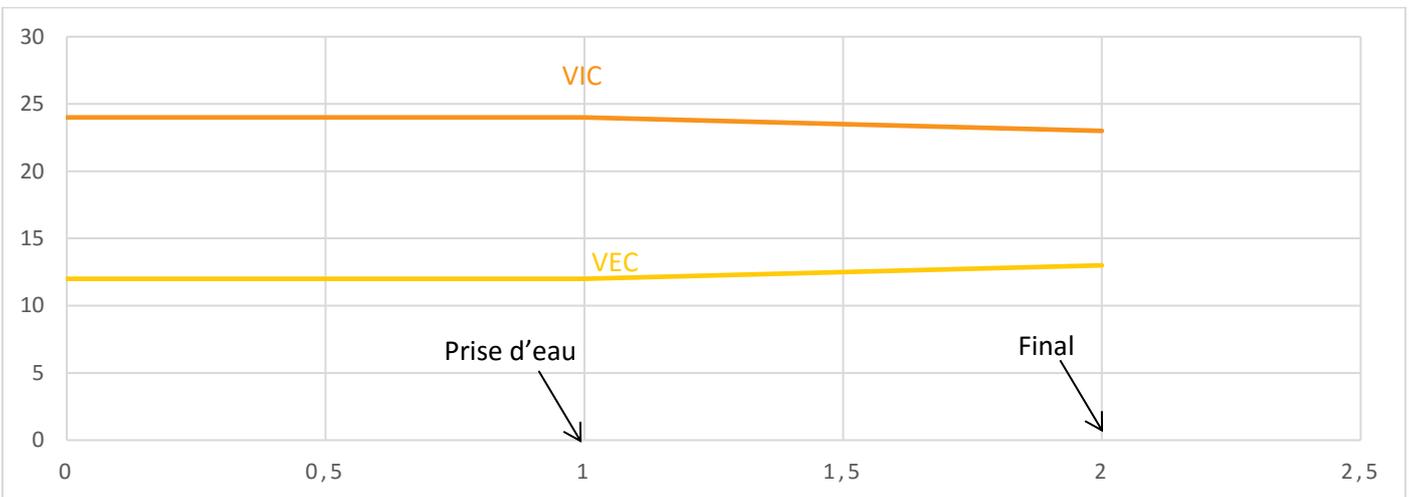
4.2.2. *En cas de prise de sel (NaCl) sans eau*

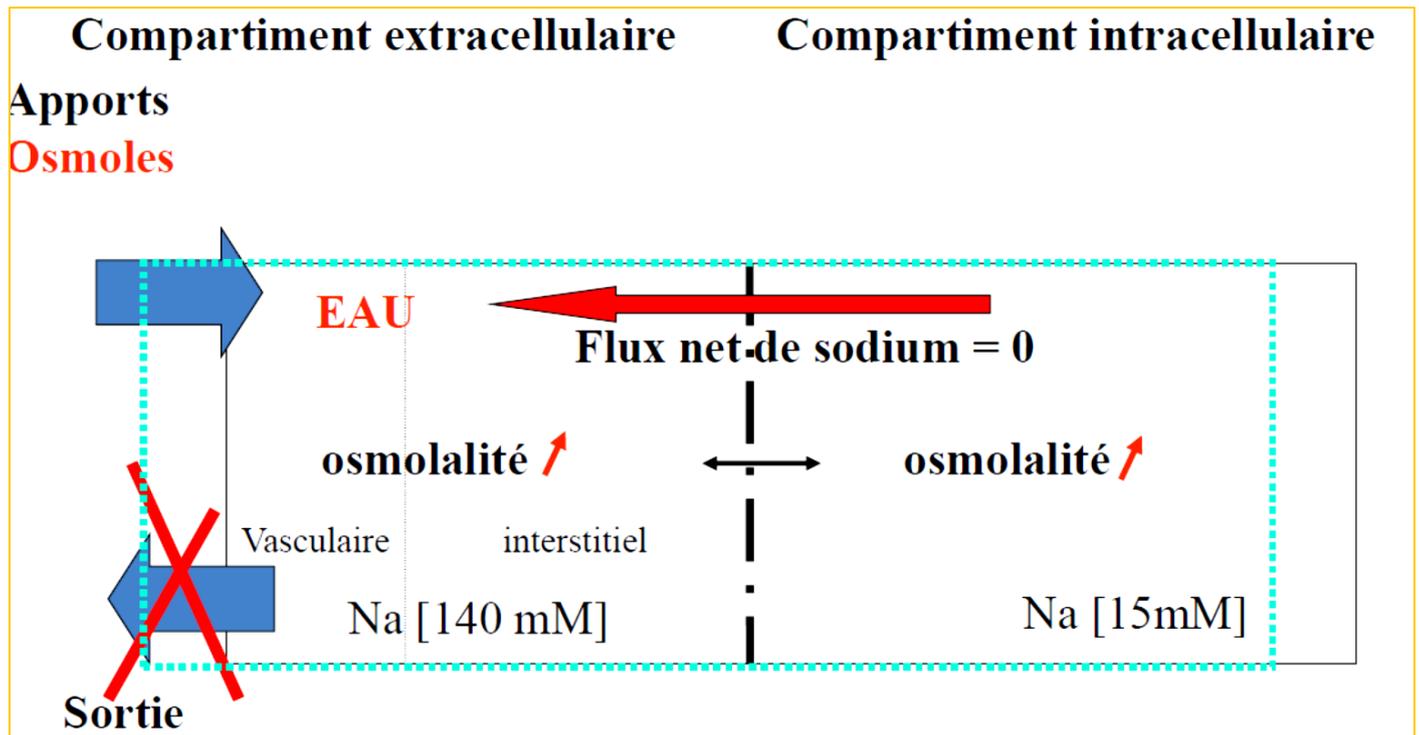
Le stock d'osmoles extracellulaires augmente (car $= 2 \times [Na]$) et le VEC ne varie pas (car pas de prise d'eau). Du coup Osm EC augmente (et donc $Osm EC > Osm IC$). Il y aura donc un mouvement d'eau du VIC vers le VEC, jusqu'à ce que les osmolalités redeviennent égales :

	Initial	Intermédiaire	Final (équilibre)
EC	VEC	=	↑
	Osm EC	↑↑	↓ (= Osm IC)
IC	VIC	=	↓
	Osm IC	=	↑ (=Osm EC)

Au final, le VEC a augmenté et le VIC a diminué (mais V_{tot} n'a pas varié, puisqu'il n'y pas eu de prise d'eau ; donc $VIC \neq 2 \times VEC$ à l'état final), l'Osm EC a augmenté et l'Osm IC aussi.

Remarque : une hyperosmolalité plasmatique, en particulier une hypernatrémie, signe une déshydratation intracellulaire (car le VIC diminue).





4.2.3. En cas d'apports isotoniques

Isotonique = même Osm que le plasma.

Si l'on ajoute de l'eau avec une quantité d'osmoles de telle sorte que la solution administrée soit isotonique, **Osm EC ne varie pas**. Le **VEC augmente** mais comme $Osm\ EC = Osm\ IC$, il n'y a **aucun mouvement d'eau du VIC vers le VEC**.

TUBULE RÉNAL

1. RAPPELS D'ANATOMIE FONCTIONNELLE

Le tubule rénal fait suite un glomérule au sein du néphron. Il est en contact avec le 2nd réseau capillaire du néphron, situé entre l'artériole efférente du glomérule et la veinule. Il comprend 4 portions :

- **Le tubule contourné proximal (TCP) :**
 - Cortical
 - Fait directement suite à la chambre urinaire du glomérule
- **L'anse de Henle :**
 - Médullaire
 - 1 branche descendante comprenant une partie dilatée (appelée *pars recta*, suit le TCP) et une partie à la lumière plus étroite
 - 1 branche ascendante comprenant une partie à la lumière étroite puis une partie dilatée (BAHL : branche ascendante large de Henle)
- **Le tubule contourné distal (TCD) :**
 - Cortical
 - Fait suite à la BAHL
 - En contact avec les artérioles glomérulaire (appareil juxta-glomérulaire → cf. chapitre 1 § 2.1.2)
- **Le canal collecteur (CC) :**
 - Médullaire
 - Réunion de plusieurs TCD
 - S'abouche à la papille rénale (sommet interne de la pyramide de Malpighi)

Le tubule rénal assure la formation de l'urine définitive à partir de l'urine primitive issue de la filtration glomérulaire.
2 phénomènes :

- **Réabsorption tubulaire :**
 - **99% du filtrat glomérulaire sont réabsorbés par le tubule vers la veinule**
 - **Sauf pour certaines substances, notamment les déchets organiques comme l'urée** (réabsorption moins importante)
- **Sécrétion tubulaire :** certaines substances sont plus ou moins transportées du compartiment vasculaire vers la lumière tubulaire

Ces 2 phénomènes sont soumis à une **régulation paracrine (locale), endocrine et nerveuse (innervation du SNΣ)**.

2. RÉABSORPTION TUBULAIRE

2.1. VOIES DE TRANSPORT

Il s'agit du passage d'une substance de la lumière tubulaire vers les capillaires. Le transfert peut se faire par voie **transcellulaire** (à travers les cellules épithéliales du tubule) et/ou par voie **paracellulaire** (entre les cellules épithéliales).

Les transports paracellulaires sont toujours passifs. C'est le **gradient chimique** (ou osmotique) **et/ou électrique** (uniquement pour les substances chargées comme le Na^+ , on parle alors de gradient électrochimique) qui est à l'origine de ce transport.

Les **transports transcellulaire** peuvent être :

- **Passifs** : concernent les **petites molécules** (eau, urée...) neutres dont la diffusion est facilitée par des transporteurs membranaires
- **Actifs** : concernent des **molécules qui ne peuvent pas passer la membrane cellulaire** et des molécules qui doivent être transportées dans le sens inverse de leur gradient électrochimique pour être réabsorbées. Le transport actif implique la **dépense d'énergie** (ATP, O_2 ...). La **Na/K/ATPase** (fait sortir 3 Na et fait entrer 2 K dans la cellule) est le principal transporteur actif, que l'on retrouve **au pôle basolatéral de toutes les cellules épithéliales tubulaires**
- **Secondairement actifs** : ce type de transport concerne les **mêmes molécules** que le transport actif, mais un transporteur secondairement actif **ne dépense pas directement l'ATP**. La pompe Na/K/ATPase applique un certain gradient de concentration afin de permettre l'action du transporteur secondairement actif (cf. § 2.4.1)

2.2. ÉQUATION DE LA RÉABSORPTION TUBULAIRE

Soit une substance filtrée par le glomérule et réabsorbée par le tubule (mais pas sécrétée). On appelle **T (transfert)** la **quantité réabsorbée par unité de temps** :

$$T = \text{Quantité présente dans l'urine primitive} - \text{Quantité présente dans l'urine définitive}$$

$$T = Q_p - Q_u$$

On a :

- Q_p = quantité filtrée par le glomérule = $DFG \times \text{concentration plasmatique} = F \times P$ ($F = DFG$ et $P = \text{concentration plasmatique de la substance avant filtration}$)
- Q_u = quantité non réabsorbée = quantité retrouvée dans les urines = $U \times \dot{V}$ ($U = \text{concentration urinaire de la substance}$ et \dot{V} (ou V) = volume d'urine par unité de temps = débit urinaire)

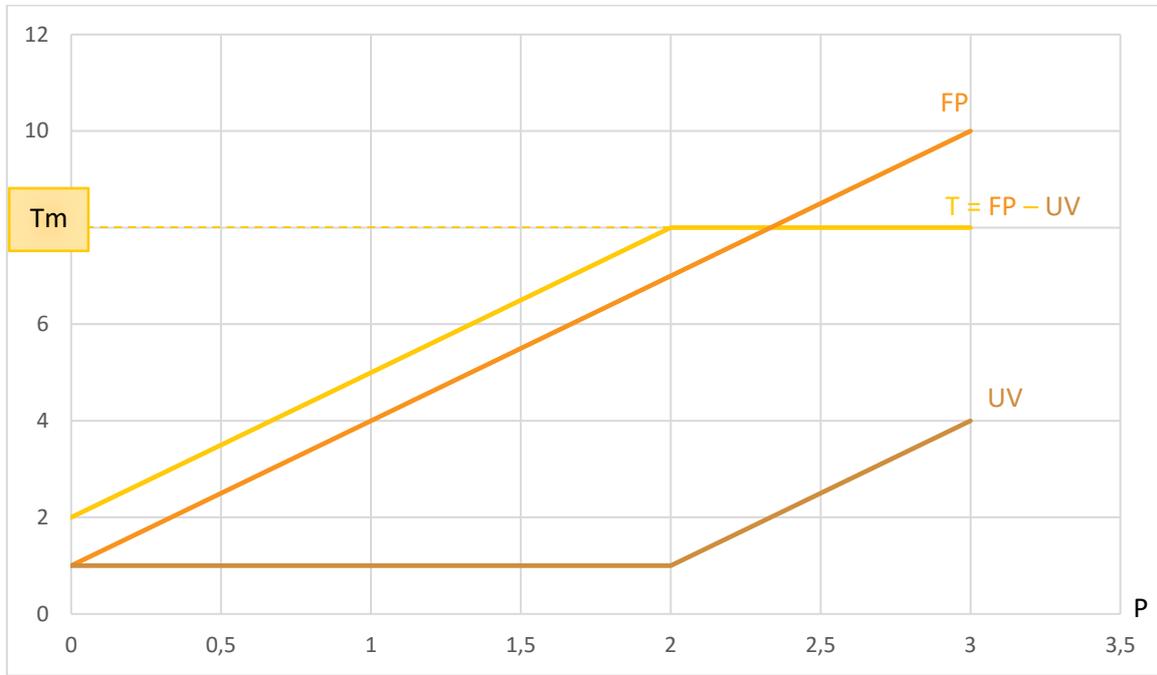
D'où :

$$T = F.P - U.V$$

On appelle **T_m la quantité maximale que le tubule peut réabsorber**. T_m représente la **saturation** des transporteurs de la substance considérée.

2.3. COURBE DE T EN FONCTION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE P

$T = F \times P + UV$ est une fonction affine ($f(x) = ax + b$). Sa courbe est donc une droite, à pente croissante (puisque $F > 0$). Si l'on augmente la concentration plasmatique de la substance considérée (P), alors T augmente de manière linéaire, en parallèle avec la quantité filtrée (FP), jusqu'à ce que $T = T_m$. À partir de ce point, la quantité présente dans les urines définitives (UV) augmente en parallèle avec l'augmentation de la quantité filtrée (FP). La quantité réabsorbée est constante (à $T = T_m$).



2.4. EXEMPLES

2.4.1. Glucose

En condition physiologique (notamment en dehors d'un diabète), le glucose est **intégralement réabsorbé** par le tubule (absence de glycosurie), via un cotransporteur secondairement actif (SGLT) qui fait entrer dans la cellule tubulaire 1 Na et 1 glucose.

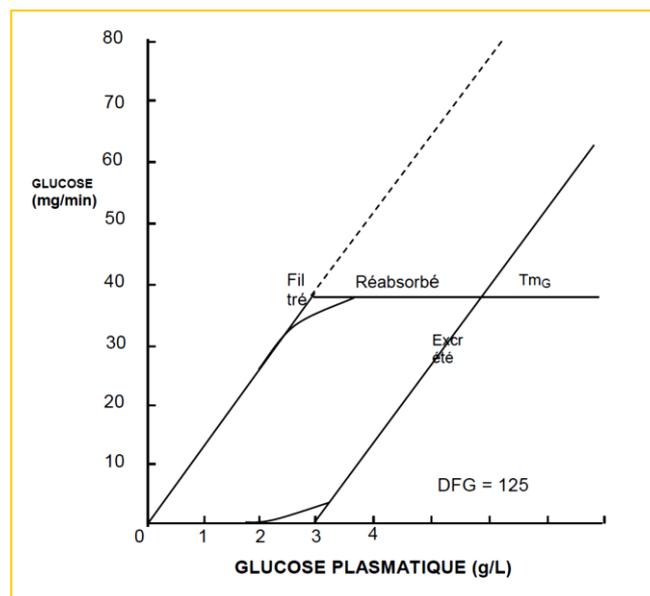
Remarque : la pompe Na/K/ATPase fait sortir le Na de la cellule, ce qui maintient un gradient de concentration entre l'intérieur de la cellule tubulaire et la lumière tubulaire. SGLT peut ainsi faire entrer le Na, avec une molécule de glucose. Si la pompe s'arrête, il n'y a plus de gradient de Na, donc le Na ne rentre plus et le glucose non plus.

On ne retrouve pas de glucose dans les urines définitives, donc $UV = 0 \text{ g/L}$. Par conséquent, tant que $T < T_m$, on a $T = F \times P$. Les 2 courbes linéaires croissantes se superposent. Dès que $T = T_m$, alors T devient constant, FP continue à augmenter linéairement, et cette augmentation est parallèle à l'augmentation de UV.

Au sens physiologique, quand la glycémie est très importante ($P \uparrow$), la filtration glomérulaire augmente ($F \uparrow$), ce qui augmente la quantité de glucose dans la lumière tubulaire ($FP \uparrow$). Lorsque cette quantité est trop importante, le tubule est saturé ($T = T_m$), il n'y a donc plus de réabsorption du glucose. Le glucose va donc rester dans les urines ($UV \uparrow$), d'où l'apparition d'une glycosurie.



En réalité, les courbes sont plus progressives. **Quand P = 1,8 g/L, T augmente de moins en moins vite et UV augmente en parallèle** (de sorte que FP augmente toujours linéairement), jusqu'à ce que T = Tm quand P = 3 g/L.



2.4.2. Sodium

Toutes les cellules épithéliales du tubule font sortir le sodium vers le capillaire via la pompe **Na/K/ATPase** au pôle basolatéral.

Dans le TCP, environ **70%** du sodium filtré est réabsorbé. Cette réabsorption s'effectue, via l'antiport **NHE3**, de manière **iso-osmolaire** (ou isotonique) : la quantité de sodium réabsorbée est corrélée à une certaine quantité d'eau réabsorbée (via un canal appelé aquaporine – AQP1 dans le TCP) de telle sorte que l'osmolalité urinaire ne varie pas et reste aux alentours de **300 mOsm/L**. On remarque que **l'urine (à la fin du TCP) est isotonique au plasma**.

Au niveau du TCP, cette réabsorption est soumise à une **régulation hormonale** (SRAA). Il existe également un phénomène de régulation biophysique : la **balance glomérulo-tubulaire** = la réabsorption du sodium par le TCP s'ajuste au DFG afin que le débit urinaire de sodium (qui arrive dans l'anse de Henle) soit constant.

Exemple : si $DFG \uparrow \rightarrow$ protidémie dans le 2nd réseau capillaire \uparrow (car l'eau du 1^{er} réseau est partie dans la chambre urinaire mais pas les protéines, du coup le volume de plasma dans le 2nd réseau capillaire est moindre et la protidémie augmente) $\rightarrow \Pi_{\text{capillaire}} \uparrow$ (par augmentation de la protidémie) et $P_{\text{capillaire}} \downarrow$ (car moins d'eau dans le plasma) $\rightarrow \Delta\pi \uparrow$ et $\Delta P \downarrow \rightarrow \Delta P < \Delta\pi \rightarrow Q = K_f \times (\Delta P - \Delta\pi) < 0 \rightarrow$ flux total d'eau (et de sodium car réabsorption isotonique) réabsorbée \downarrow . À l'inverse, si $DFG \downarrow$, le flux réabsorbé \uparrow .

ATTENTION : ne pas confondre la balance glomérulo-tubulaire et le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire du TCD.

Au niveau de l'anse de Henle, **seule la branche ascendante large (BAHL) réabsorbe le sodium** (15%). Le transport assuré par le symport **Na-K-2Cl** (ou NKCC2) qui fait entrer 1 Na, 1 K et 2 Cl. Contrairement à la réabsorption dans le TCP, la réabsorption dans la BAHL **ne concerne que le sodium**. La membrane de la BAHL est **imperméable à l'eau**. Par conséquent, **l'urine à la fin de la BAHL est hypo-osmolaire** (car l'urine est constituée d'eau qui n'est pas réabsorbée, à laquelle sont soustraits des osmoles – Na, K, Cl... – cf. § 4).

Remarque : NKCC2 est inhibé par le furosémide (LASILIX®).

Dans le TCD et le CC, **une faible partie du sodium est réabsorbée** (< 12%) **mais la régulation est très importante** (SRAA, SN Σ , peptides natriurétiques). Dans le TCD, le transport apical se fait par le symport **NaCl** (1 Na et 1 Cl). Dans le CC, il est assuré par le canal **ENaC** (*Epithelial Na Channel*). La régulation est sous la dépendance :

- Du SRAA via **l'aldostérone** qui **favorise la réabsorption de sodium** (expression et insertion membranaire de ENaC et Na/K/ATPase)
- De **l'ANP** (peptide natriurétique auriculaire) qui a **l'effet inverse**

Remarque : NaCl est inhibé par les thiazidiques ; ENaC est inhibé directement par l'amiloride et indirectement par les inhibiteurs de l'aldostérone (spironolactone).

La réabsorption du sodium dans le TCD et le CC est associé à une réabsorption d'eau dans une certaine proportion (cf. 4).

3. SÉCRÉTION TUBULAIRE

Il s'agit du phénomène inverse de la réabsorption. On a la quantité T qui est sécrétée donnée par :

$$T = UV - FP$$

(Pour la réabsorption, $T = FP + UV$)

3.1. SÉCRÉTION DE L'ACIDE PARA-AMINO-HIPPURIQUE (PAH)

Le PAH présente la particularité d'être **entièrement éliminé dans le rein** (on le ne retrouve plus dans la veine rénale) :

- 20% sont filtrés par le glomérule (car FF = 20%)
- Les 80% restants sont entièrement sécrétés par le tubule via un transport actif

Cette molécule est utile pour **mesurer le FPR**, qui correspond à la **clairance du PAH** (cf. chapitre 1 § 3.2 : $Cl = UV/P$).

3.2. SÉCRÉTION DU POTASSIUM

La kaliémie (P) est aux alentours de **4-5 mmol/L**. Il s'agit d'une variable finement régulée car **tout changement de la kaliémie modifie le fonctionnement des cellules excitables par modifications du potentiel de repos transmembranaire** (cardiomyocytes +++). La charge filtrée (FP) est de 700 mmol/j et la charge excrétée (UV) est de 80 mmol/j. On remarque que $FP > UV$, ce qui signifie que le potassium est globalement réabsorbé. Suivant la portion du tubule, le potassium est soit réabsorbé, soit sécrété.

Seul le CC sécrète du potassium. L'entrée du sodium dans la cellule (via ENaC) induit une sortie de potassium par le canal ROMK. Cette sécrétion est **stimulée par l'aldostérone** (en parallèle à la stimulation de la réabsorption de sodium dans le CC). La synthèse d'aldostérone est :

- Stimulée par le SRAA et l'hyperkaliémie
- Inhibée par l'ANP et l'hypokaliémie

Remarque : la régulation rénale de la kaliémie est retardée. Pour éviter de trop brusques variations de la kaliémie, l'insuline permet le stockage du potassium dans le milieu intracellulaire.

4. CONCENTRATION ET DILUTION DES URINES

L'osmolarité des urines définitives peut varier **entre 50 et 1200 mOsm/L**. **La concentration/dilution permet d'excréter plus ou moins d'eau afin d'adapter les sorties aux entrées d'eau** (cf. chapitre 9).

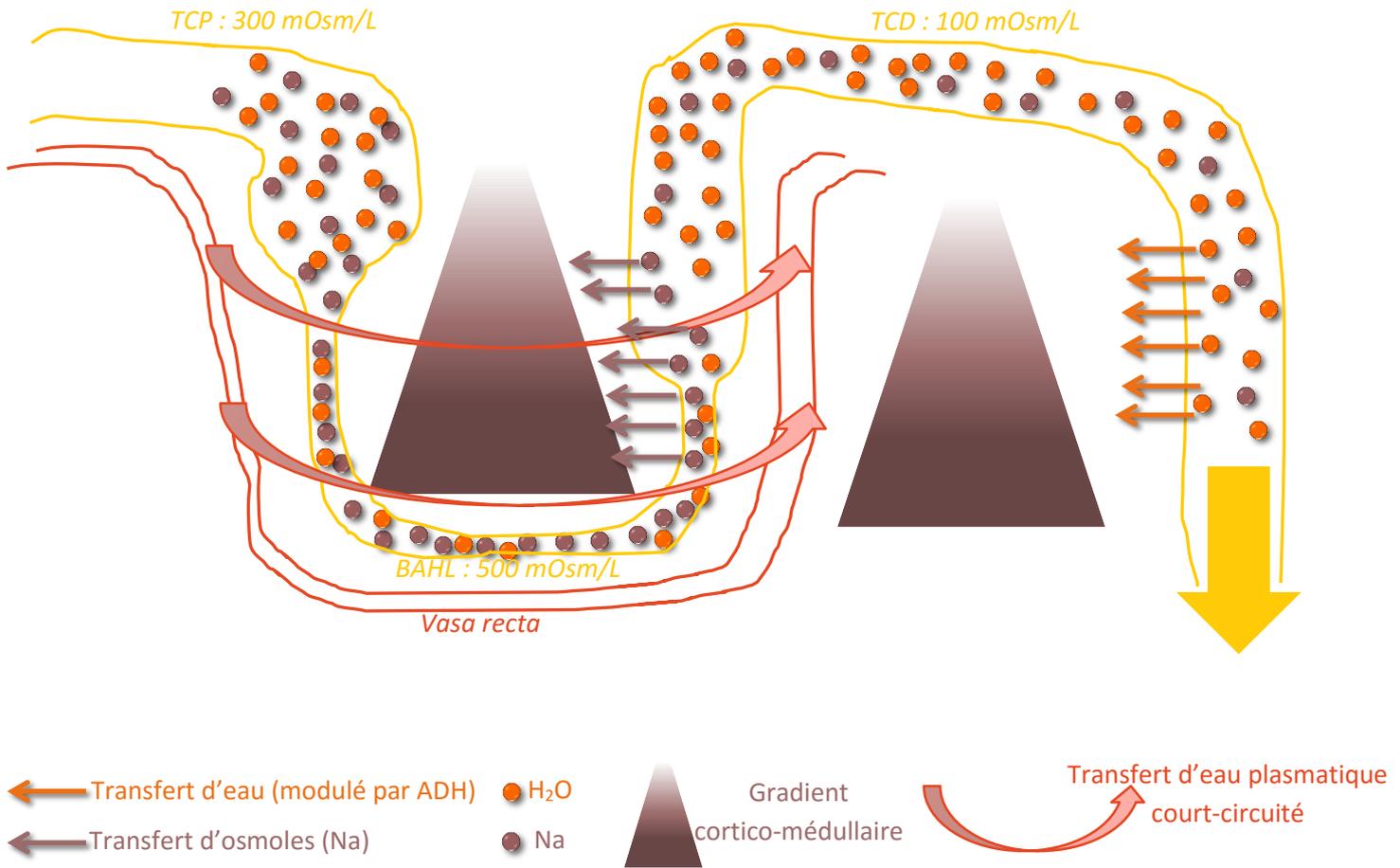
4.1. MÉCANISME ET GRADIENT CORTICO-MÉDULLAIRE

Dans le TCP, la réabsorption est iso-osmolaire. À la fin du TCP, Osm_U (osmolarité urinaire) = 300 mOsm/L (= Osm_{plasma}).

En revanche, au niveau de la BAHL, les cellules tubulaires sont **imperméables à l'eau** mais pas aux osmoles (Na entre autres). Il y a donc une **réabsorption d'osmoles sans réabsorption d'eau**. À la fin de la BAHL (la jonction BAHL et TCD est appelé segment cortical de dilution), **l'urine est hypo-osmotique** ($Osm_U \downarrow$).

Les osmoles réabsorbées sont stockées dans l'interstitium médullaire. Il existe un **gradient cortico-médullaire** : **selon l'axe cortex → médullaire, le stock d'osmoles augmente**. Ce gradient est maintenu malgré la contact avec les vaisseaux médullaires (vasa recta), dont le débit est très faible et dont l'architecture permet à l'eau capillaire de court-circuiter l'extrémité capillaire.

L'urine reste hypo-osmotique dans le TCD. Dans le CC a lieu une réabsorption plus ou importante d'eau. Pour concentrer les urines et ainsi augmenter la réabsorption d'eau (rétention hydrique), **l'hormone antidiurétique** (ADH ou vasopressine, cf. chapitre 9) agit sur les cellules principales du CC. L'ADH permet l'insertion de canaux à eau (**aquaporines**) dans la membrane de ces cellules afin de **permettre à l'eau d'être réabsorbée**. **Le moteur de ce mouvement d'eau est le gradient cortico-médullaire constitué à partir de la BAHL.** Si l'ADH est présente dans une plus faible quantité, la réabsorption de l'eau par le CC sera diminuée et les urines seront diluées.

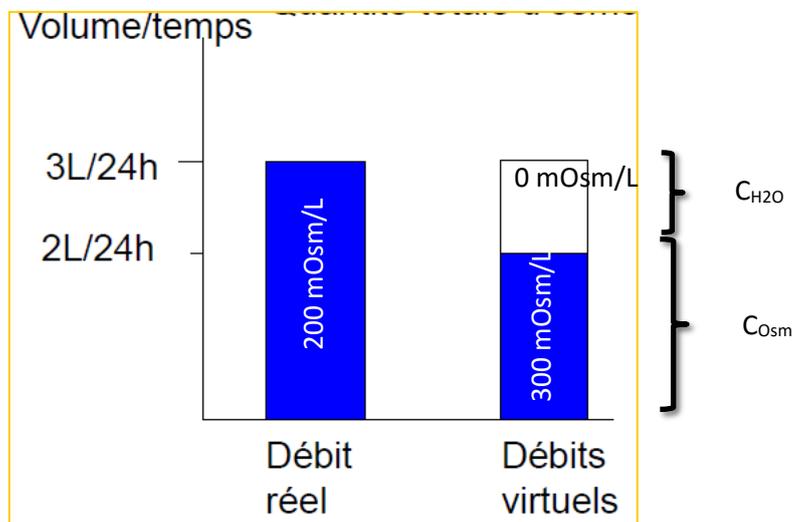


4.2. QUANTIFICATION DE LA CAPACITÉ DE CONCENTRATION/DILUTION

4.2.1. Quantification de la dilution

Dans le cas d'une dilution d'urines ($Osm_u < 300 \text{ mOsm/L}$), on peut séparer le débit urinaire en 2 débits « virtuels » :

- Un débit contenant toutes les osmoles, et dont le volume serait de telle sorte que son osmolalité soit de **300 mOsm/L** : ce débit est appelé **clairance osmolaire** (C_{Osm})
- Un débit contenant l'excès d'eau (libre) : ce débit est la **clairance de l'eau libre** (C_{H_2O})



On a donc le débit urinaire (V) défini comme la somme des 2 débits virtuels : $V = C_{Osm} + C_{H_2O}$. De plus, par définition, la clairance osmolaire correspond au rapport entre le produit osmolalité urinaire x débit sur l'osmolalité plasmatique (*cf. supra*) :

$$C_{Osm} = (U_{Osm} \times V) / P_{Osm}$$

Et on en déduit :

$$C_{H_2O} = V - C_{Osm} = V \times (1 - U_{Osm}/P_{Osm})$$

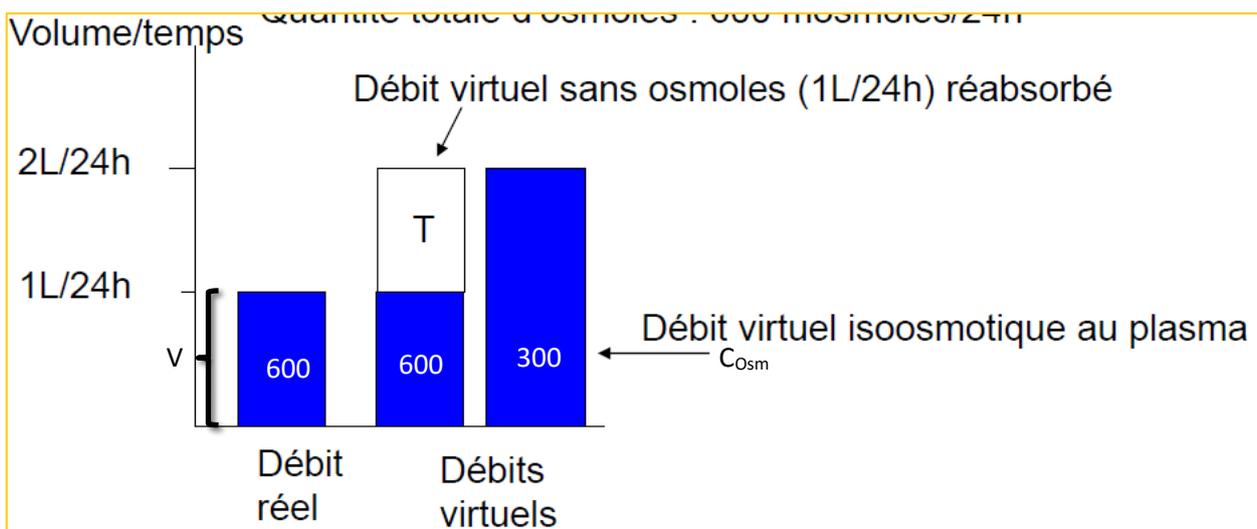
La clairance de l'eau libre correspond à la quantité d'eau qui n'a pas été réabsorbée par le CC, elle représente donc la capacité de dilution du rein. La valeur maximale de C_{H_2O} est de 12-15 mL/min.

Dans l'exemple, $U_{Osm} = 200 \text{ mOsm/L}$; $V = 3 \text{ L/j}$ et $P_{Osm} = 300 \text{ mOsm/L}$ d'où $C_{H_2O} = 3 \times (1 - 200/300) = 1 \text{ L/j}$.

4.2.2. Quantification de la concentration

Si l'urine est hyper-osmolaire, on peut également séparer V en 2 débits :

- La clairance osmolaire C_{Osm}
- Le débit d'eau libre qu'il faudrait ajouter pour que l'urine soit iso-osmotique (T_{H_2O})



Par définition, on a $V + T_{H_2O} = C_{Osm}$. On en déduit donc :

$$T_{H_2O} = C_{Osm} - V = (U_{Osm} \times V) / P_{Osm} - V = V \times (U_{Osm} / P_{Osm} - 1)$$

T_{H_2O} représente la quantité d'eau qui a été réabsorbée pour avoir concentré les urines (\downarrow de la diurèse : antidiurèse). On remarque que T_{H_2O} est l'opposé de la clairance en eau libre (C_{H_2O}). La valeur maximale de T_{H_2O} est de 5-6 mL/min.

Dans l'exemple, $T_{H_2O} = 1 \times (600/300 - 1) = 1 \text{ L/j}$.

IONOGRAMME URINAIRE

Dans ce chapitre, on considère que l'on est **à l'équilibre** (conditions physiologiques), c'est-à-dire que **les entrées d'une substance sont compensées par les sorties**.

1. LA CRÉATININE

La créatininémie (P) n'est pas un bon marqueur de la fonction rénale (cf. chapitre 1 § 3.2). En effet, elle est très variable selon les personnes. **La créatinine urinaire ne dépend pas du DFG mais de la masse musculaire du sujet**. On a les valeurs normales :

- **Chez l'homme : entre 150 et 200 $\mu\text{mol/kg/j}$**
- **Chez la femme : entre 100 et 150 $\mu\text{mol/kg/j}$**

À l'équilibre, la quantité de créatinine fabriquée est égale à la quantité filtrée (FP). Si cette quantité diminue mais que le DFG reste normal, alors la créatininémie diminue.

Si la créatinine urinaire est normale, cela signifie qu'il y a eu un recueil complet des urines. Dans ce cas (comme on est à l'équilibre), le volume urinaire recueilli correspond au volume d'eau bu dans la journée.

2. QUANTIFICATION DES APPORTS EN OSMOLES

On peut décomposer l'osmolalité urinaire :

$$U_{\text{Osm}} = 2 \times (U_{\text{Na}} + U_{\text{K}}) + U_{\text{Urée}} (+ U_{\text{Glucose}})$$

Démonstration : les 2 principaux cations urinaires sont le sodium et potassium. U_{Osm} est proportionnelle à la somme $U_{\text{Na}} + U_{\text{K}}$. Comme il faut respecter l'électroneutralité ($U_{\text{Cation}} = U_{\text{Anion}}$), il faut compter cette somme 2 fois. De plus, l'urine contient une proportion non négligeable d'urée qui s'ajoute à la formule. Le glucose n'est pris en compte qu'en cas de glycosurie (ex : diabète sucré).

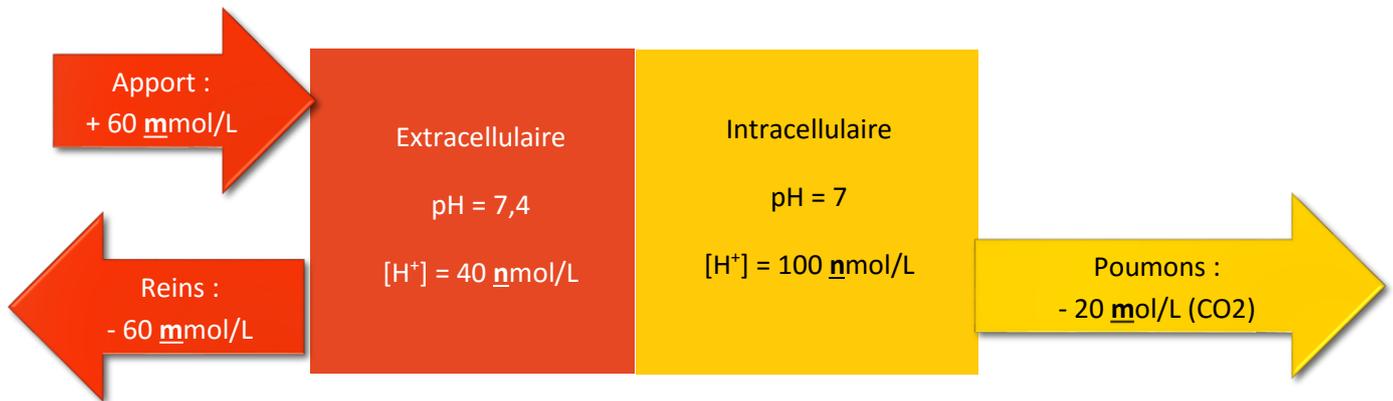
U_{Osm} est normalement comprise **entre 600 et 800 mOsm/j**. La diurèse normale est d'environ **$V = 1-2 \text{ L/j}$** (adaptée à la quantité d'eau bue). **Si, à l'équilibre, $U_{\text{Osm}} < 600 \text{ mOsm/j}$, alors cela signifie qu'il y a une diminution des apports alimentaires en osmoles.**

On peut être plus précis dans cette analyse :

- **Apports en sodium : U_{Na} (en mmol) / 17 = masse de sodium ingérée en g/j ; valeur normale autour de 10 g/j**
- **Apports en urée (protéines) : $U_{\text{Urée}}$ (en mmol) x 0,21 = masse de protéides ingérée en g/j/kg de masse corporelle ; valeur normale autour de 1 g/j/kg**

RÉGULATION RÉNALE DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

1. BILAN DES IONS H⁺



L'objectif est de maintenir le pH intracellulaire à 7. Les sources alimentaires d'acides sont principalement les protéines animales.

2. MÉCANISMES DE CONTRÔLE DU PH

La prise alimentaire des H⁺ doit nécessairement être tamponnée pour que le rein puisse l'éliminer. Le tampon majoritairement utilisé est le **tampon CO₂/HCO₃⁻**. On a la réaction acido-basique :



Selon l'équation d'Henderson-Hasselbach :

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{a \cdot \text{Pa}(\text{CO}_2)}$$

Avec *a* le coefficient de solubilité du CO₂ (0,03) et PaCO₂ la pression artérielle en CO₂ en mmHg (HCO₃ est donné en mmol/L). On a les valeurs normales :

- pH = 7,4
- HCO₃ = 24 mmol/L
- PaCO₂ = 40 mmHg

On note que le pH est différent du pKa du couple. Or un tampon est efficace quand le pH est égal au pKa. Cependant, le **tampon HCO₃ est le tampon le plus efficace car :**

- Il est **abondant**
- Il est **ouvert** : le CO₂ est très facilement éliminé par les poumons, ce qui permet à la réaction acido-basique de consommer beaucoup d'H⁺
- Il est **régénéré** (cf. § 3.2)

Lors d'une augmentation de la charge acide (acidose métabolique), le poumon va augmenter la ventilation pour éliminer l'excès d'acides sous forme de CO₂.

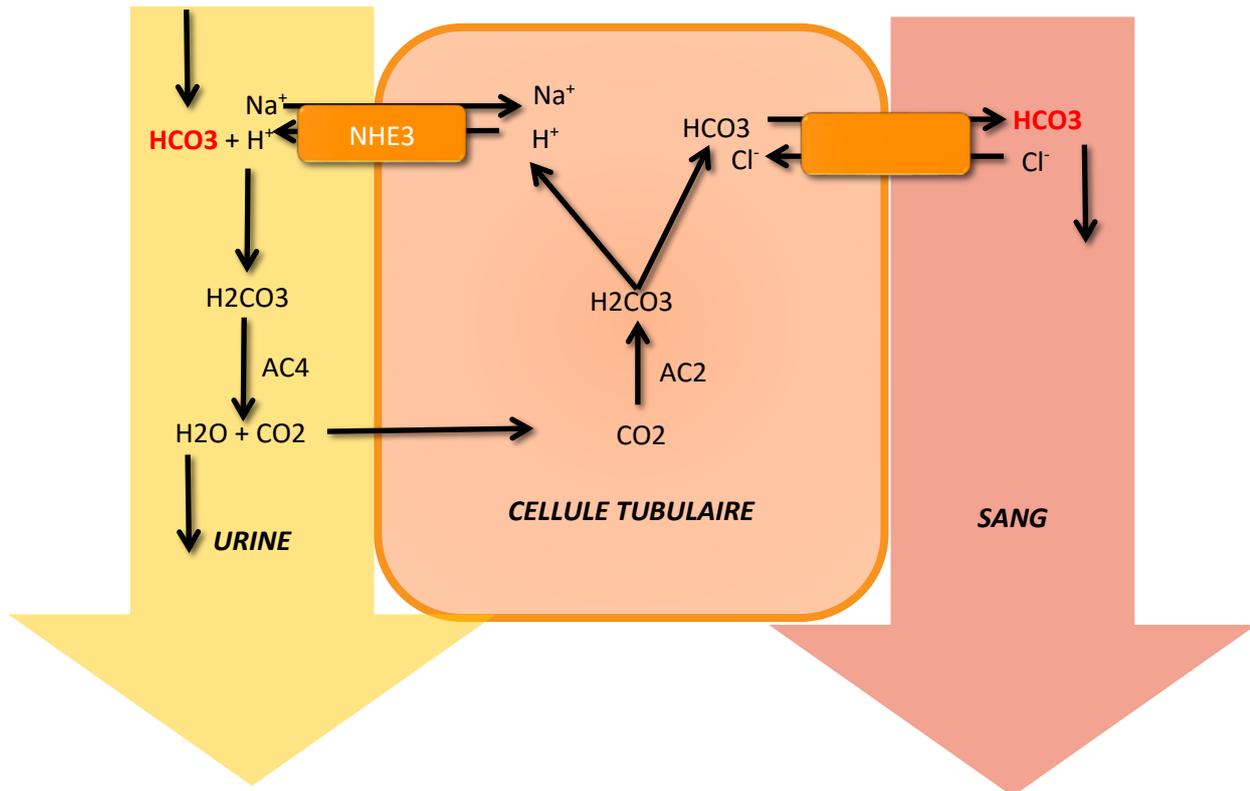
3. RÉGULATION RÉNALE

Le rein a 2 rôles :

- **Réabsorption quasi-totale des HCO_3 filtrés** (UV = 2 mmol/L/j ; FP = 24 x 180 = 4320 mmol/L/j donc la fraction réabsorbée vaut 99,6%)
- **Production (régénération) d' HCO_3 pour tamponner les apports** (entre 10 et 200 mmol/j)

3.1. RÉABSORPTION DES HCO_3

80% des HCO_3 sont réabsorbés dans le TCP et environ 15% dans la BAHL selon le mécanisme suivant :



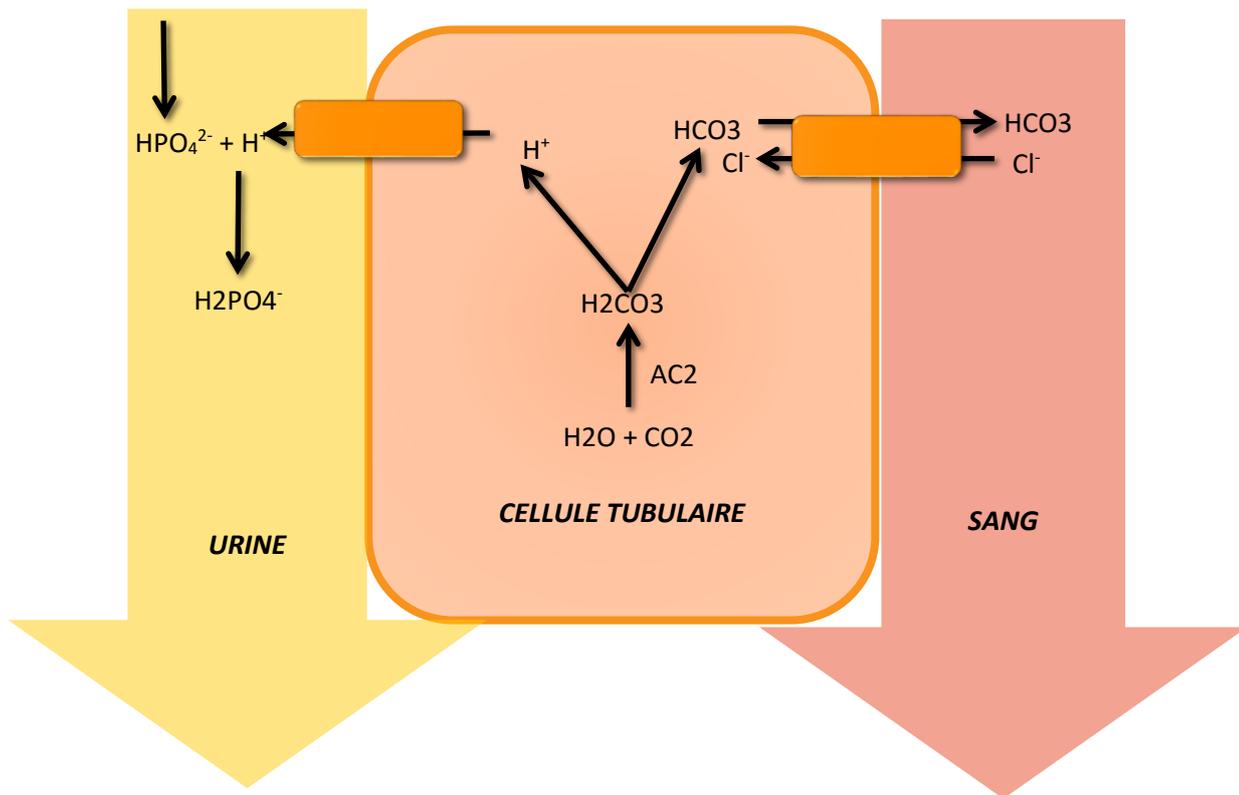
AC : anhydrase carbonique (type 2 et 4).

Comme les HCO_3 (basiques) sont réabsorbés, l'urine devient de plus en plus acide. Le pH urinaire est alors compris entre 5 et 7,5. La réabsorption de HCO_3 est diminuée en cas de surcharge alcaline (ou de défaut d'acide).

3.2. RÉGÉNÉRATION DES HCO_3 COUPLÉE À L'EXCRÉTION D' H^+

La régénération ne peut se faire que si la concentration urinaire en H^+ est assez importante (\Leftrightarrow le pH urinaire est suffisamment acide). Elle a lieu dans le TCD mais principalement dans les **cellules intercalaires du CC**.

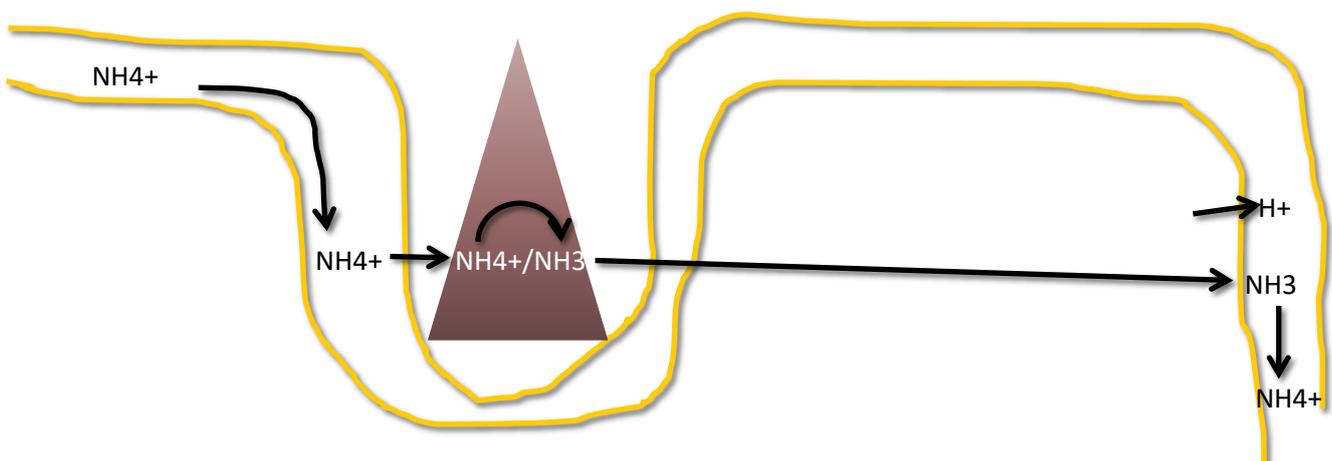
Un ion H^+ est sécrété puis il est fixé aux tampons urinaires différents du HCO_3 (qui est épuisé car HCO_3 est réabsorbé en amont par le TCP et la BAHL), comme le tampon phosphate HPO_4^{2-} :



L'ensemble des ions H⁺ éliminés ainsi est appelé **acidité titrable**. Elle représente **1/3** de la charge acide éliminée. La quantité de tampons urinaires dépend grandement de **l'alimentation**.

Lorsque le tampon phosphate est épuisé (rapidement), c'est **l'ammoniac** (NH₃) qui prend le relai. Le mécanisme est le même, NH₃ devenant NH₄⁺. La quantité d'H⁺ éliminé par ce mécanisme compte pour les **2/3** restants de l'élimination totale.

L'ammoniac NH₃ est un gaz **fabriqué par le rein**. Il provient du métabolisme de la glutamine sous la forme NH₄⁺ (ammonium) et il est **secrété par les cellules du TCP** dans l'urine. Arrivé dans la lumière de la BAHL, il est **réabsorbé à la place d'un potassium par le transporteur NKCC2**. NH₄⁺/NH₃ est ainsi stocké dans l'interstitium médullaire selon un **gradient cortico-médullaire**. Comme le pKa de ce couple est de 9,2 (soit supérieur au pH urinaire), la forme majoritairement présente est NH₄⁺ qui est non diffusible. En revanche, NH₃ est un gaz, donc diffusible. **Le peu de NH₃ va alors diffuser vers la lumière du CC pour permettre l'élimination des H⁺**. Le NH₄⁺ stocké dans l'interstitium médullaire va alors progressivement passer sous la forme de nouvelles molécules de NH₃ qui alimenteront ce mécanisme.



4. RÉGULATION DES BICARBONATES

4.1. RÉGULATION DE LA RÉABSORPTION

Comme toute substance filtrée par le glomérule et réabsorbée par le tubule, la quantité de HCO_3 réabsorbée admet un seuil (**Tm**), ici égal à 25-27 mmol/L de fonction glomérulaire. Plus la concentration plasmatique en HCO_3 (P) est élevée, plus on se rapproche de ce seuil et moins il y a d' HCO_3 réabsorbés. Il y a donc plus d' HCO_3 présent dans les urines.

Remarque : cela explique la diminution de la réabsorption rénale d' HCO_3 en cas de surcharge alcaline : alcalose métabolique \rightarrow pH \uparrow et PaCO₂ normale à 40 mmHg \rightarrow $[\text{HCO}_3^-]$ plasmatiques \uparrow du fait de la formule d'Henderson-Hasselbach \rightarrow quantité filtrée FP de HCO_3 \uparrow \rightarrow si Tm est atteint, alors HCO_3 n'est plus réabsorbé mais éliminé \rightarrow $[\text{HCO}_3^-]$ plasmatiques \downarrow \rightarrow pH \downarrow .

La réabsorption d' HCO_3 dépend aussi de la quantité d' H^+ filtrés (cf. § 3.1).

Le Tm est lui-même régulé par 2 facteurs principaux :

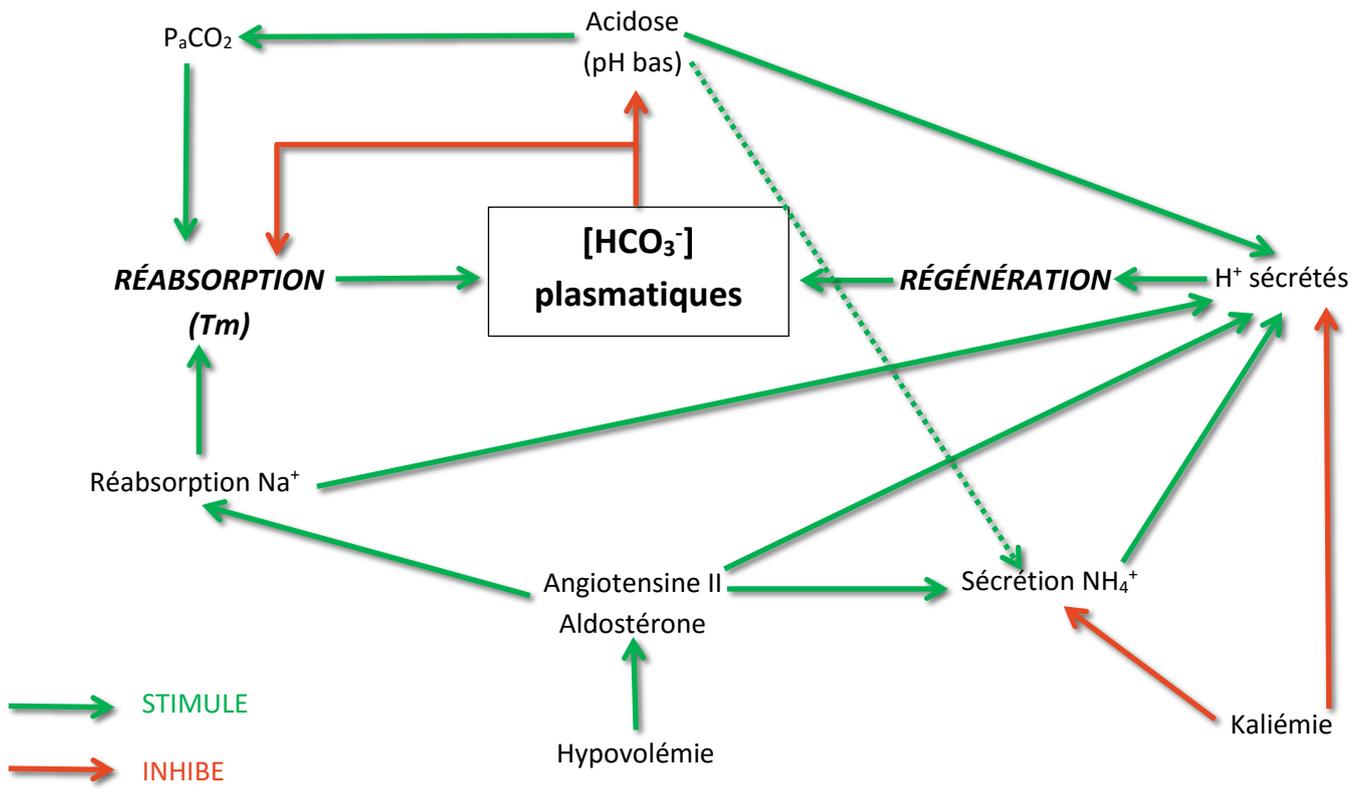
- **La PaCO₂ qui augmente Tm** (+ d' HCO_3 réabsorbés) : plus il y a de CO₂, plus il y a d' H^+ filtrés, donc il y a plus de possibilité à réabsorber HCO_3
- **La réabsorption du sodium par le TCP qui augmente également Tm** : en cas de déshydratation extracellulaire, l'angiotensine II est activée et augmente la réabsorption du sodium (donc augmentation de l'activité de NHE3). Plus il y a de sodium réabsorbé, plus il y a d' H^+ excrétés, et donc plus il y a d' HCO_3 réabsorbés

4.2. RÉGULATION DE LA RÉGÉNÉRATION

La régénération peut être modulée par :

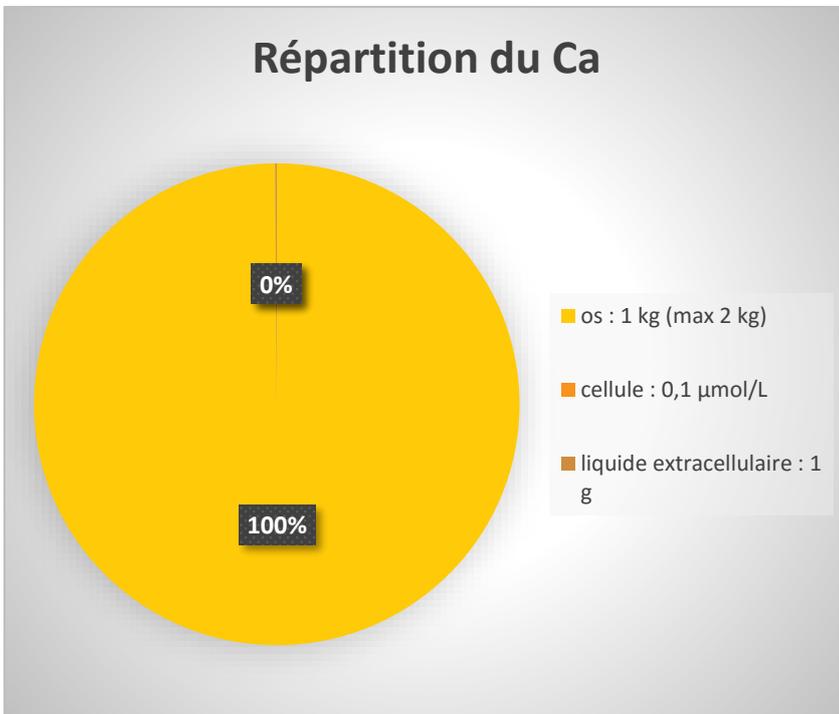
- **Le pH plasmatique** : l'acidose intracellulaire entraîne une **sécrétion accrue d' H^+** dans les urines, donc une **plus grande régénération des HCO_3** . L'acidose stimule également la **sécrétion de NH_4^+**
- **La volémie** : en cas de déshydratation extracellulaire, l'angiotensine II et l'aldostérone permettent :
 - **D'augmenter la réabsorption de sodium, donc d'augmenter la sécrétion d' H^+**
 - **D'augmenter directement l'excrétion d' H^+ en agissant sur un contre-transport H^+/K^+ (ATP dépendant) \rightarrow l'augmentation de la sécrétion d' H^+ est couplée à la régénération des HCO_3**
- **La kaliémie** : l'hyperkaliémie induit une diminution de la réabsorption de K, donc une diminution de la sécrétion d' H^+ (contre-transport), donc une diminution de la régénération d' HCO_3

*Remarque de physiopathologie : lors d'un **hyperaldostérionisme secondaire à une déshydratation**, il y aura une **réabsorption de sodium et d'eau**, ainsi qu'une **sécrétion de protons**. On observera alors une **rétenion hydro-sodée** (réponse physiologique à la déshydratation) mais également une **alcalose** du fait de la sécrétion de protons. Une alcalose métabolique induite ainsi est appelée **alcalose de contraction**.*



HOMÉOSTASIE DU CALCIUM

1. RÉPARTITION DU CALCIUM



L'**os** contient la quasi-totalité du Ca, sous forme de cristaux hydroxyapatite.

Le Ca intracellulaire est très faible. Stocké dans le réticulum endoplasmique et les mitochondries, il sert à la signalisation cellulaire.

Le liquide plasmatique contient du Ca (calcémie totale entre 2,2 et 2,6 mmol/L) sous **3 formes** :

- **Ionisée libre** (Ca^{2+}) : entre **1,14 et 1,31 mmol/L** ; la calcémie ionisée est LA grandeur **régulée**
- **Complexée** avec des ions (phosphates, bicarbonates, citrates)
- **Liée à l'albumine** (1 mmol/L)

Remarque : 1 g de Ca = 25 mmol de Ca

2. BILAN CALCIQUE

2.1. ABSORPTION DIGESTIVE

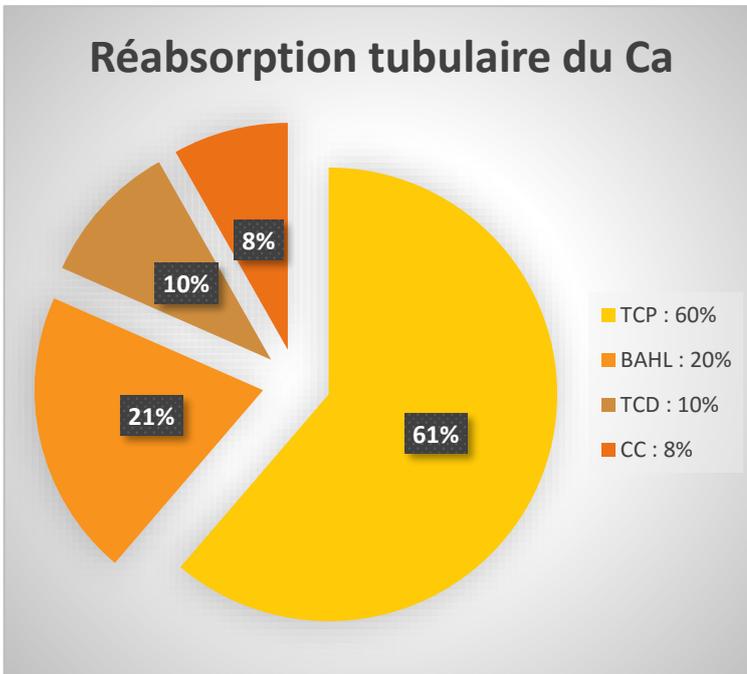
Les apports alimentaires sont de **1 g/j**. Mais **seuls 20-30%** (200 – 300 mg/j) sont réellement absorbés par l'intestin, le reste est sécrété par voies biliaire et pancréatique.

Il existe 2 voies d'absorption :

PARACELLULAIRE	TRANSCELLULAIRE
Non saturable	Saturable
Ne dépend que de la concentration luminale en Ca (et du temps de transit)	Soumis à une régulation (calcitriol et œstrogènes)
	Entrée cellulaire par le canal TRPV6
	Sortie par transport actif (CaATPase et antiport Ca/Na)
Majoritaire en conditions normales	Majoritaire en cas de carences
Le transport transcellulaire du Ca entre le pôle apical et le pôle basolatéral de l'entérocyte est effectué par les calbindins .	

2.2. EXCRÉTION RÉNALE

À l'équilibre, **les sorties de Ca sont égales aux entrées digestives**. Le Ca lié à l'albumine n'est pas filtré. 250 mmol/j sont filtrés mais seules **5 mmol/j sont excrétés** (2% de la fraction filtrée). En effet, le tubule réabsorbe les 98% restants :



Il n'existe **pas de régulation connue au niveau du TCP** (Tubule Contourné Proximal). La réabsorption se fait par voie **paracellulaire**.

Au niveau de la **BAHL** (Branche Large Ascendante de Henle), le transport se fait également par voie **paracellulaire**, sous l'intervention du cotransporteur **NaKCl2** qui maintient un gradient électrique (négatif dans l'interstitium et positif dans l'urine). La réabsorption se fait ici sous la **régulation du récepteur CaSR**.

La réabsorption à la **fin de la BAHL** et le **long du TCD** (Tubule Contourné Distal) fait intervenir le **canal TRPV5** et les **calbindins**. La réabsorption est sous la dépendance de la **PTH** (parathormone, cf. § 3.1), du **calcitriol** et **probablement du CaSR** (*Ca Sensible Receptor*).

2.3. ÉCHANGES ENTRE L'OS ET LE LIQUIDE EXTRACELLULAIRE

Le flux net est également **nul**. Ces deux milieux s'échangent **7 mmol/j**. Le flux de Ca osseux **provient du remodelage**. Ces échanges sont **régulés** par :

- **PTH et calcitriol qui ↑ le remodelage** (mais augmente + la résorption ostéoclastique que la reformation osseuse ostéoblastique)
- **CaSR et œstrogènes qui ↑ la formation osseuse**

3. SYSTÈMES DE RÉGULATION

3.1. LA PARATHORMONE (PTH)

Elle est produite par les 4 glandes parathyroïdes. Sa demi-vie est de **15 minutes** et sa concentration plasmatique normale varie **entre 15 et 67 pg/mL**. C'est une hormone **calciotrope**, *i.e.* qu'elle **↑ la calcémie** (ionisée). Elle possède plusieurs effets :

- **↑ (directe et indirecte) de la résorption osseuse** (→ libère le Ca osseux dans le sang)
- **↑ la réabsorption tubulaire au niveau du TCD** (→ diminution de la calciurie)
- **Synthèse de calcitriol** (cf. § 3.2)
- **↑ indirecte de l'absorption intestinale** (via le calcitriol)

La sécrétion de PTH est **diminuée quand la calcémie est trop importante**. En effet, le Ca se fixe sur le **CaSR** des cellules parathyroïdiennes, ce qui inhibe la synthèse de PTH.

3.2. LE CALCITRIOL

Également appelé **vitamine D active** (ou vitamine D3), il s'agit aussi d'une **hormone calciotrope**. C'est un composé dérivé du cholestérol. Le précurseur (cholécalférol transformé par l'action des UV de type B au niveau de la peau) subit une 1^{ère} hydroxylation (en position 25) dans le foie. Puis il subit une 2^{nde} **hydroxylation** (en position 1) **dans le rein**, cette étape étant sous la **dépendance de la PTH**. La demi-vie du calcitriol est d'environ **10 heures**. Son récepteur est le **VDR** (*Vitamine D Receptor*). Il possède plusieurs effets :

- **Rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH**
- **↑ de l'absorption intestinale** par augmentation des calbindins entérocytaires
- **↑ de la résorption osseuse**
- **↑ de la réabsorption tubulaire (TCD)** par augmentation des calbindins

3.3. LE RÉCEPTEUR SENSIBLE AU CALCIUM (CASR)

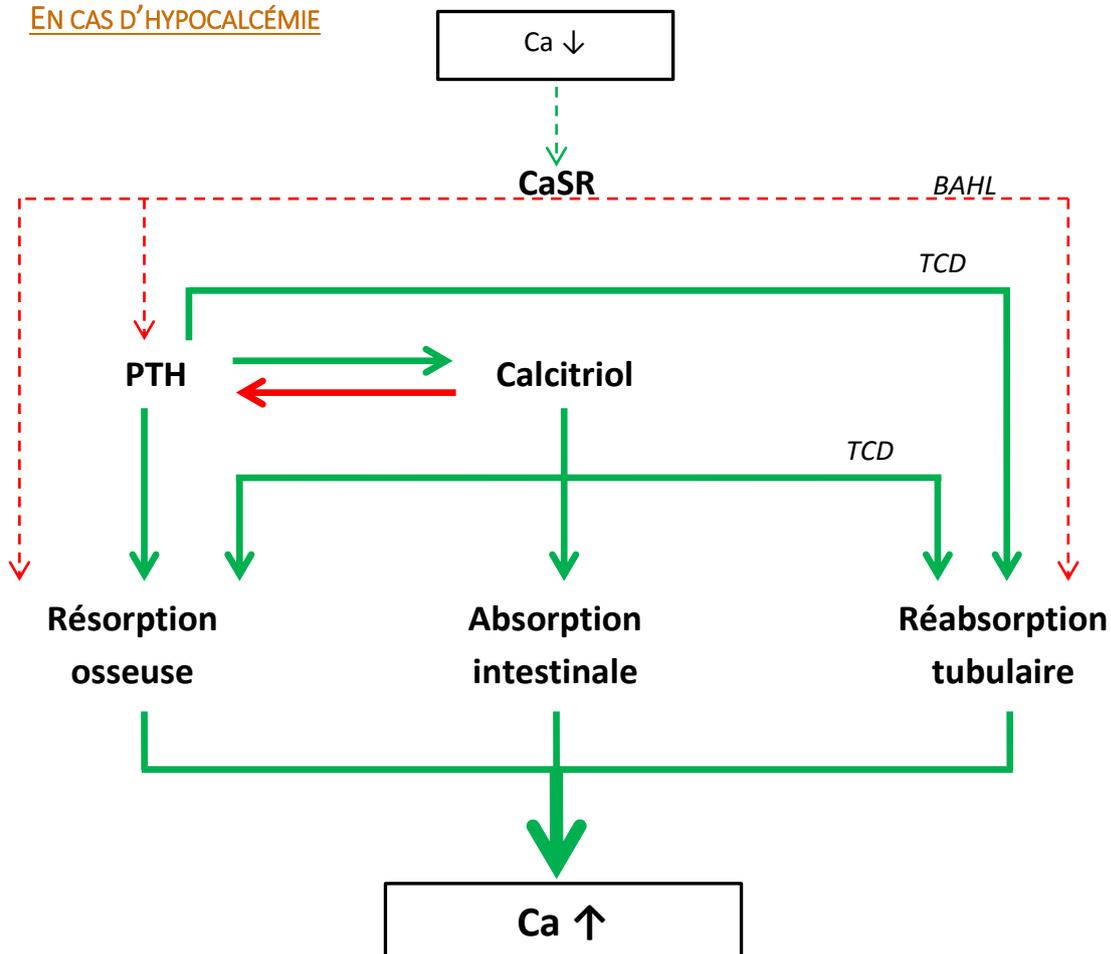
Il est situé notamment au niveau des membranes :

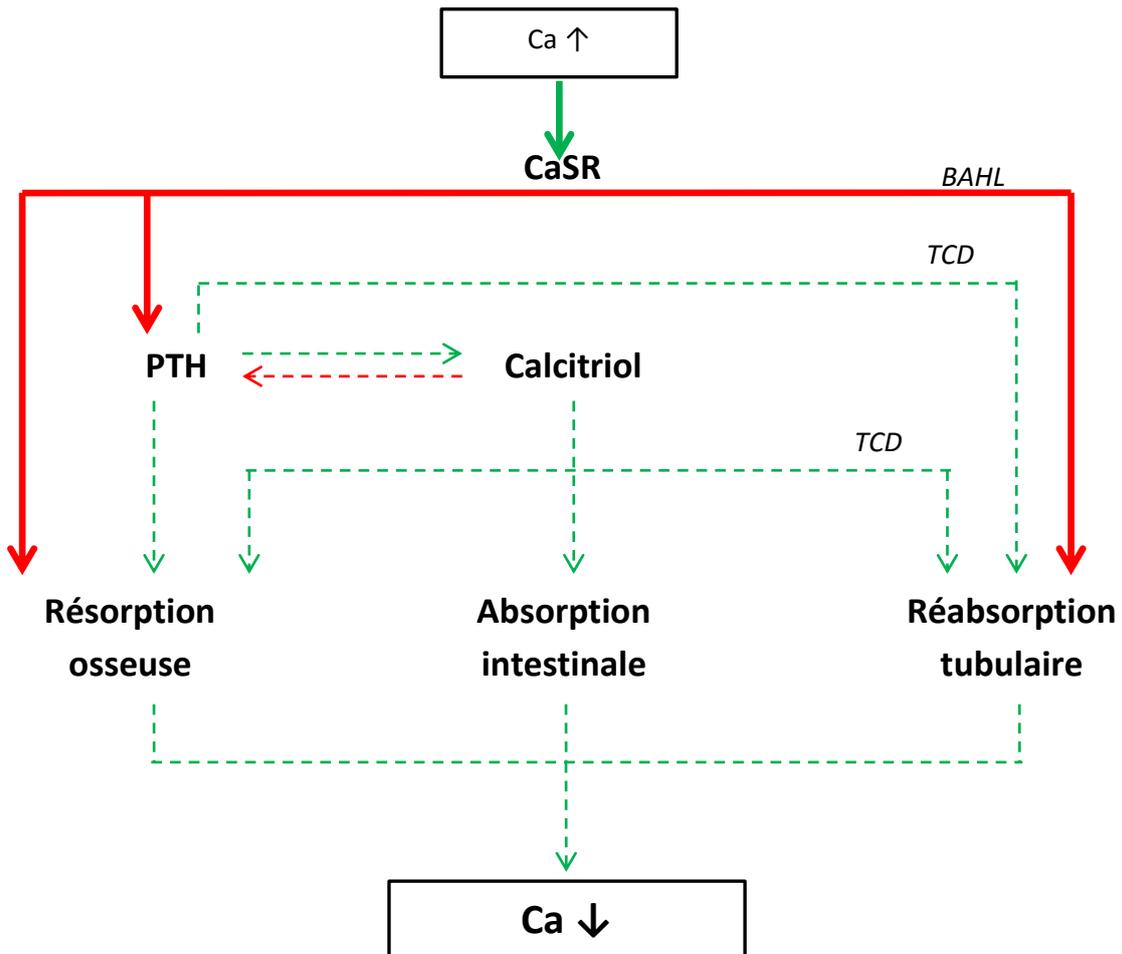
- Des cellules parathyroïdiennes
- Des ostéoblastes
- Des cellules de la BAHL

Le CaSR entraîne *in fine* une **↓ de la calcémie** → **rétrocontrôle négatif du Ca lui-même**.

4. MÉCANISMES DE RÉGULATION

4.1. EN CAS D'HYPOCALCÉMIE



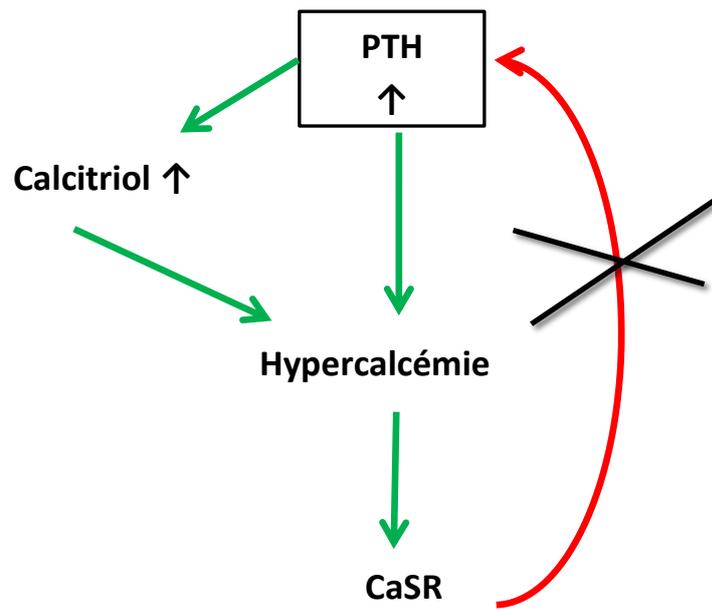
4.2. EN CAS D'HYPERCALCÉMIE5. EXEMPLES DE PATHOLOGIES5.1. HYPERCALCÉMIE HYPOCALCIURIQUE FAMILIALE BÉNIGNE

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Il s'agit d'une **mutation inhibitrice de CaSR**, ce qui a pour effet **d'augmenter la PTH** et donc :

- De diminuer l'excrétion rénale de Ca (hypocalciurie)
- D'augmenter la calcémie (hypercalcémie)

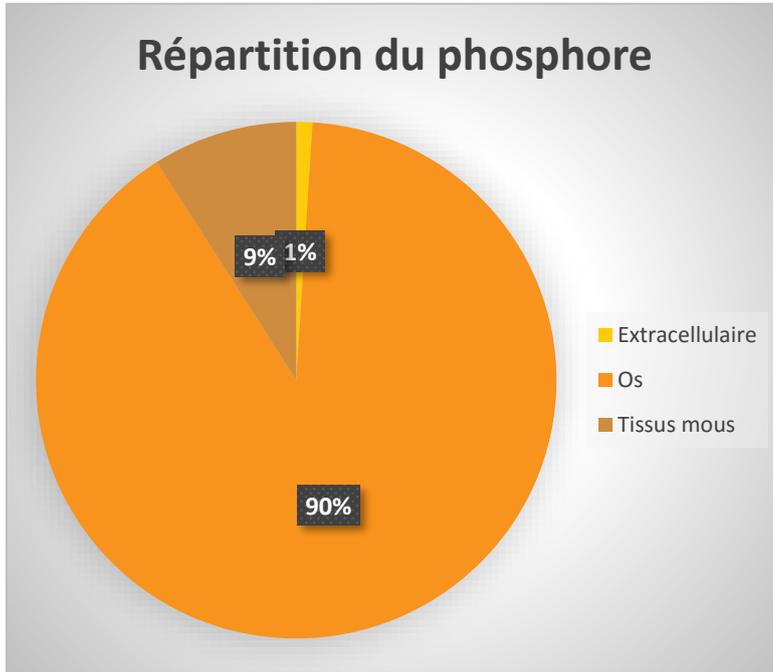
5.2. HYPERPARATHYROÏDIE

Il s'agit d'une **sécrétion accrue et non régulée de PTH** (il n'existe plus de rétrocontrôle négatif par le Ca via CaSR) :



HOMÉOSTASIE DU PHOSPHORE

1. RÉPARTITION DU PHOSPHORE



L'organisme contient environ 700 g de phosphore (23 mol). Les os en contiennent 80 mmol/L, dont 5 mmol/L sous forme de phosphates inorganiques (HPO_4^-).

La phosphorémie totale est de 3,9 mmol/L mais **seule la forme inorganique est régulée**. La phosphorémie inorganique est de **1 mmol/L**, mais elle peut varier dans la journée entre 0,77 et 1,45 mmol/L.

Dans le sang à pH = 7,4 la principale forme de phosphate inorganique est HPO_4^{2-} (pKa du couple $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ à 6,8).

2. BILAN DU PHOSPHORE

2.1. ABSORPTION DIGESTIVE

L'apport alimentaire en phosphore varie **entre 800 et 2000 mg/j**. On le retrouve principalement dans les **viandes**, les **œufs** et les **produits laitiers**. **65% du phosphore ingéré est absorbé dans l'intestin** :

- Ingestion de phosphore : 45 mmol/j
- Élimination fécale de phosphore : 16 mmol/j
- Absorption intestinale : ingestion – élimination = 45 – 16 = 29 mmol/j (et $29/45 = 64,4444444\%$)

L'absorption se fait par 2 mécanismes :

PARACELLULAIRE	TRANSCELLULAIRE
Passif	Actif
Non saturable	Saturable
Voie principale si apports normaux ou ↑	Utilisé si apports ↓

Le transport actif dépend d'un cotransporteur sodium/phosphore : **NaPi IIb**. Ce transporteur est **stimulé par le calcitriol et les œstrogènes**.

2.2. ÉCHANGES AVEC L'OS

Le flux net os \leftrightarrow extracellulaire est **nul**. Il s'équilibre autour de **7 mmol/j**. Plusieurs facteurs régulent les transporteurs impliqués (PTH, phosphatémie, IGF1 et autres).

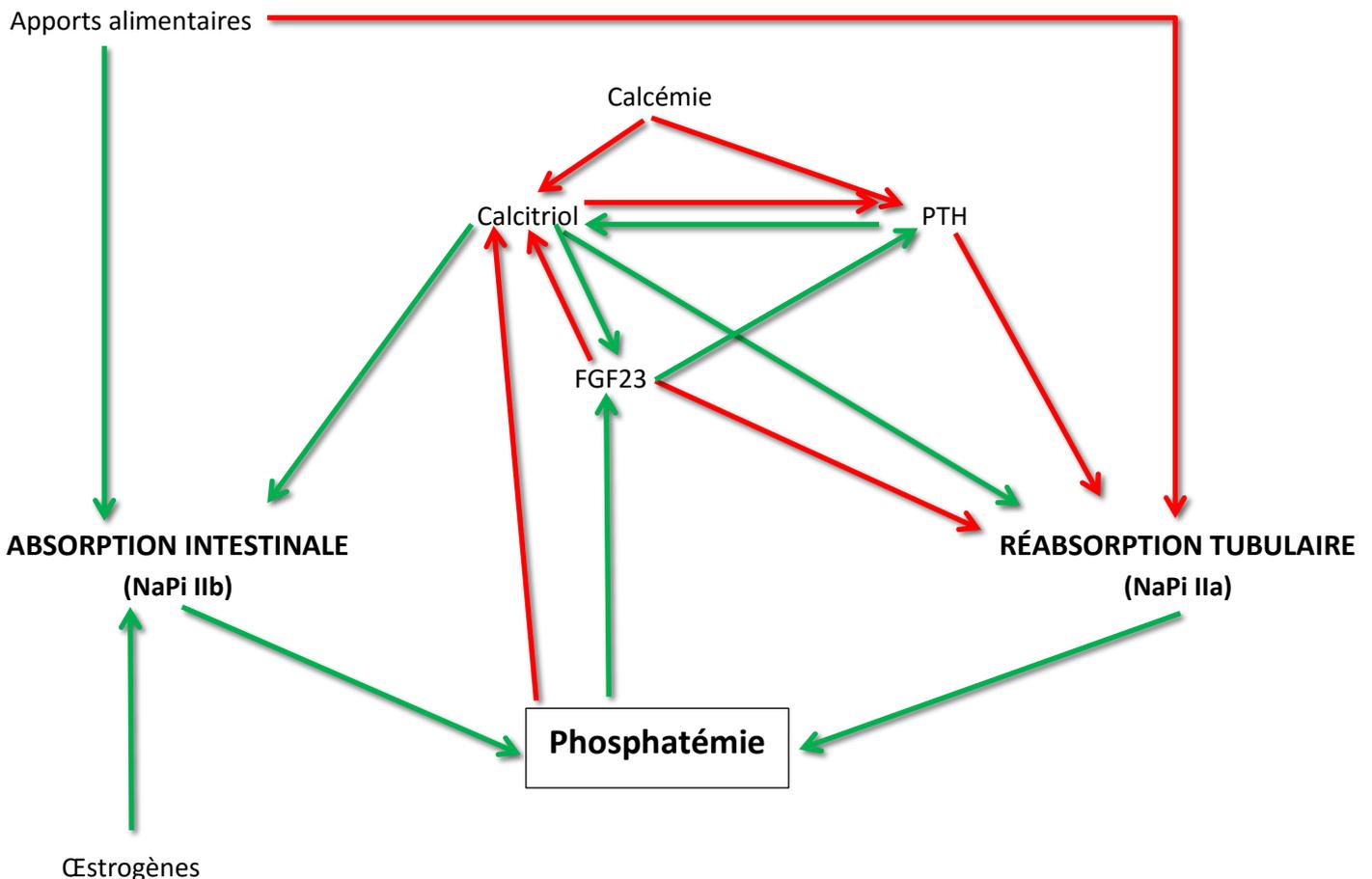
2.3. ÉLIMINATION RÉNALE

La charge filtrée en phosphore vaut **180 mmol/j** (phosphatémie x DFG). Entre **80 et 90% du phosphate filtré sont réabsorbés**, principalement au niveau du TCP, par un cotransporteur sodium/phosphate appelé **NaPi IIa**. Ce transport dépend du gradient de sodium.

3. RÉGULATION DE LA PHOSPHORÉMIE

Il existe 4 principaux acteurs :

- **Les apports alimentaires en phosphates** : ↑ phosphatémie
- **La parathormone (PTH)** :
 - ↓ expression de NaPi IIa → ↓ réabsorption tubulaire → ↓ phosphatémie
 - ↑ synthèse de calcitriol
- **Le calcitriol** :
 - ↑ absorption intestinale → ↑ phosphatémie
 - ↑ réabsorption tubulaire → ↑ phosphatémie
 - ↓ synthèse de PTH
- **Le FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23)** :
 - Synthétisé par les **ostéocytes** en réponse à :
 - Une ↑ phosphatémie
 - L'action directe du calcitriol
 - Action **rénale** :
 - ↓ expression de NaPi IIa → ↓ réabsorption tubulaire → ↓ phosphatémie
 - Inhibition directe de la 1 α -hydroxylase → ↓ synthèse calcitriol → ↓ phosphatémie
 - Action sur les glandes **parathyroïdiennes** : ↑ synthèse PTH → ↓ phosphatémie



BILAN SODÉ

1. RÉPARTITION DU SODIUM

L'organisme contient au total 58 mmol de Na par kg de poids corporel. 30% du Na est fixé à l'os. Les 70% restants sont **échangeables**. Le Na échangeable est réparti dans 2 compartiments :

- Dans le **VEC : 140 mmol/L**, répartis équitablement entre le plasma et l'interstitium
- Dans le **VIC : 15 mmol/L**

Le Na est le principal cation extracellulaire. Toute variation de la natrémie entraîne une variation du VEC.

2. ENTRÉES ET SORTIES DE SODIUM

En France, un individu **ingère entre 100 et 200 mmol/j** de Na (entre 6 et 12 g/j). **L'élimination du Na est exclusivement rénale** (sauf sudation sévère). La charge filtrée est de $FP = 180 \times 140 = 25\,200$ mmol/j. **La quasi-totalité du Na filtré est réabsorbée par le tubule**. On a la fraction d'élimination du Na : $FE_{Na} = UV/FP = 1\%$.

Il existe une régulation qui permet **d'ajuster les sorties de sodium aux entrées**.

3. ACTEURS DE LA RÉGULATION DU BILAN SODÉ (cf. chapitre 2)

Toute variation de la natrémie entraîne une variation de la volémie. En cas d'augmentation de la natrémie (par apport sodé seul), 2 systèmes de régulation se mettent en place :

- 1- **Régulation instantanée de l'osmolalité plasmatique** : \uparrow natrémie \rightarrow \uparrow Osm_{EC} \rightarrow \uparrow VEC par \downarrow du VIC \rightarrow \downarrow Osm_{EC} mais Osm_{EC} finale $>$ Osm_{EC} initiale
- 2- **Régulation retardée (4 jours) du VEC** : \uparrow excrétion de Na \rightarrow \downarrow Osm_{EC} \rightarrow \downarrow VEC

Ces deux systèmes sont soumis à une **régulation neuroendocrine**.

3.1. LES RÉCEPTEURS

Il en existe 2 types.

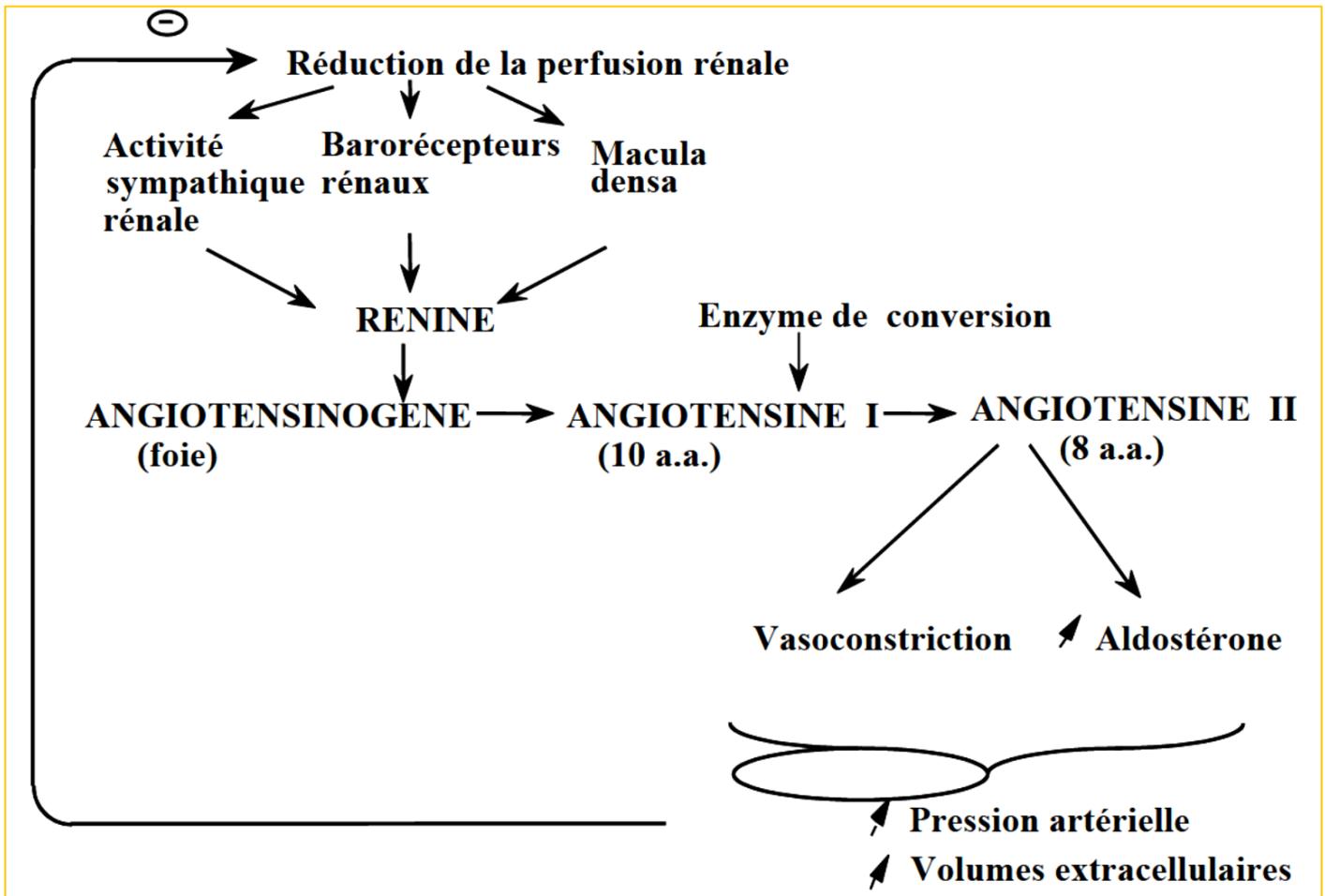
Les **volorécepteurs** des oreillettes cardiaques sont sensibles à l'étirement des parois atriales. En cas d'augmentation de la volémie, les parois sont plus étirées ce qui stimule les volorécepteurs. Les volorécepteurs transmettent des **afférences via le nerf vague qui inhibent le SN Σ et le SRAA** (cf. § 3.2).

Les **barorécepteurs** carotidiens et aortiques sont sensibles à la tension artérielle, elle-même proportionnelle à la volémie. Leur action est très proche de celle des volorécepteurs (inhibition du SN Σ et du SRAA en cas d'hypervolémie).

Remarque : dans l'insuffisance cardiaque, il peut y avoir une dissociation entre les signaux des volorécepteurs et ceux des barorécepteurs (les volorécepteurs sont plus étirés que les barorécepteurs dans ce cas).

3.2. LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONÉ (SRAA)

Ce système permet **d'augmenter la réabsorption de Na**, donc **d'empêcher une diminution de la volémie**.



L'activité sympathique rénale est portée par des **récepteurs β -adrénergiques**. L'angiotensine II exerce un **rétrocontrôle négatif court sur la sécrétion de rénine**. L'angiotensine II possède 3 principaux effets :

- **Vasoconstriction** pour augmenter la pression artérielle
- **Réabsorption du Na** par le TCP
- **Activation de la synthèse d'aldostérone** par la corticosurrénale. L'aldostérone permettant également d'augmenter la réabsorption de Na dans le TCD et le CC.

3.3. LE PEPTIDE NATRIURÉTIQUE AURICULAIRE (ANP OU ANF)

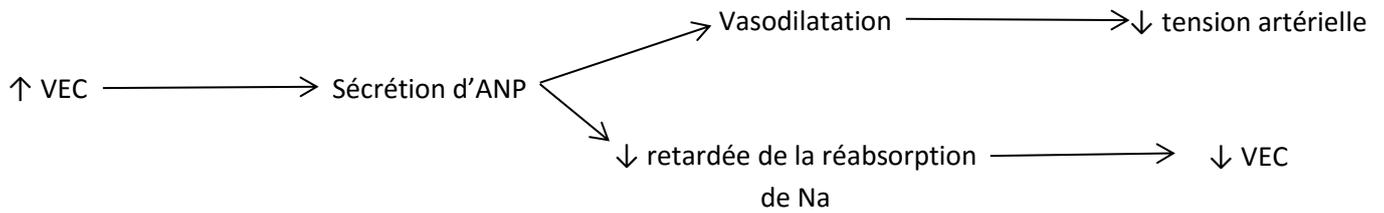
Il est sécrété par les myocytes auriculaire **en réponse à une hypervolémie**. Il possède les **effets inverses du SRAA** :

- **Vasodilatation**
- **Diminution de la réabsorption de Na** dans le CC médullaire
- **Inhibition de la synthèse de rénine et d'aldostérone**
- **Inhibition du SN Σ** par le nerf vague

Il existe également un peptide natriurétique ventriculaire : le **BNP**. Le BNP possède les mêmes effets que l'ANP.

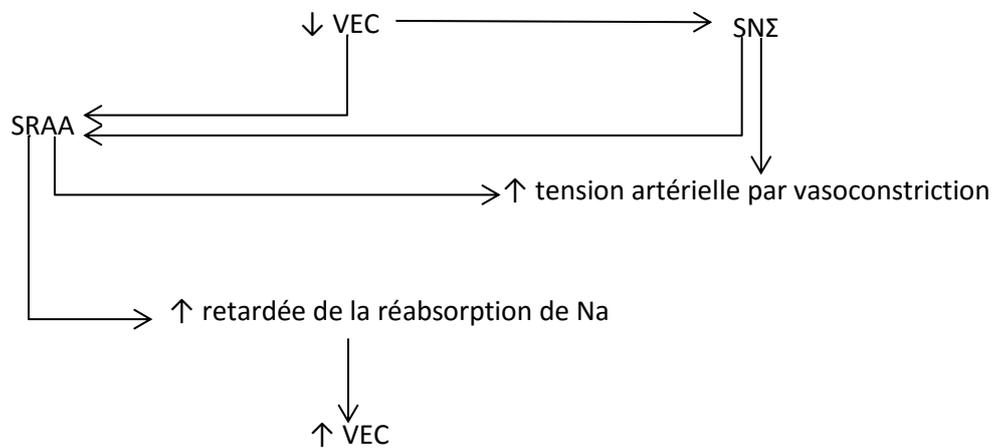
4. MÉCANISME DE RÉGULATION

4.1. EN CAS D'HYPERVOLÉMIE



Mais la nouvelle valeur du VEC (après la régulation) est supérieure à la valeur du VEC normal avant l'augmentation (cf. chapitre 2 § 4.2.1). Le VEC est donc encore suffisamment élevé pour stimuler la **sécrétion continue d'ANP** qui permettra de diminuer le VEC en augmentant l'excrétion de Na.

4.2. EN CAS D'HYPOVOLÉMIE



Mais la nouvelle valeur du VEC (après la régulation) est inférieure à la valeur du VEC normal avant la diminution. Le VEC est donc encore suffisamment bas pour stimuler la **sécrétion continue d'angiotensine II** qui permettra d'augmenter le VEC en augmentant la réabsorption de Na.

BILAN DE L'EAU

1. ENTRÉES ET SORTIES D'EAU

Les apports d'eau sont à la fois :

- **Endogènes** (métabolisme cellulaire) : 500 mL/j
- **Exogènes** (boisson et aliments) : **1-3 L/j** (régulés par la soif)

Les sorties peuvent être :

- **Extra-rénales** (cutanées et respiratoires) : 500 mL/j
- **Rénales** : **l'excrétion est adaptée aux apports de sorte que le bilan hydrique soit nul.**

2. RÉGULATION DU BILAN HYDRIQUE

La régulation du bilan hydrique repose sur 3 éléments :

- La sécrétion de **l'hormone antidiurétique** (ADH)
- La sensation de **soif**
- Les **apports osmotiques**

2.1. L'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE (ADH)

Également appelée arginine vasopressine (AVP), cette hormone est synthétisée par **l'hypothalamus** (noyau supraoptique et noyau paraventriculaire) et **sécrétée par la posthypophyse**. Le transport de l'ADH le long de la tige pituitaire se fait via la **neurophysine**, codée par le gène que celui de l'ADH.

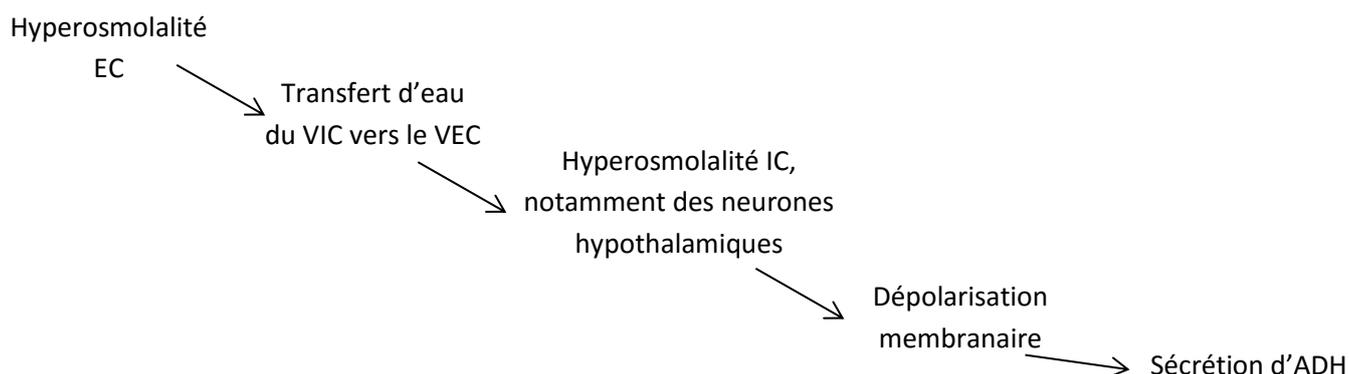
2.1.1. Effets de l'ADH

L'ADH agit sur les **récepteurs V2 du CC** (cortical et médullaire). Cela permet d'insérer à la membrane cellulaire des **aquaporines** (AQP2 à la membrane apicale et AQP3-4 à la membrane basolatérale). Les aquaporines sont des canaux permettant le **transport passif de l'eau**. Du fait de la présence d'un **gradient osmotique cortico-médullaire** (cf. chapitre 3 § 4.1), **l'eau est réabsorbée dans cette partie du tubule**. L'ADH permet donc la **concentration des urines par rétention d'eau**. La rétention d'eau permet également **d'empêcher l'augmentation de l'osmolalité**.

L'ADH possède d'autres effets, notamment via ses **récepteurs V1** : **vasoconstriction des cellules musculaires lisses vasculaires, augmentation de la pression artérielle**, favorise la glycogénolyse.

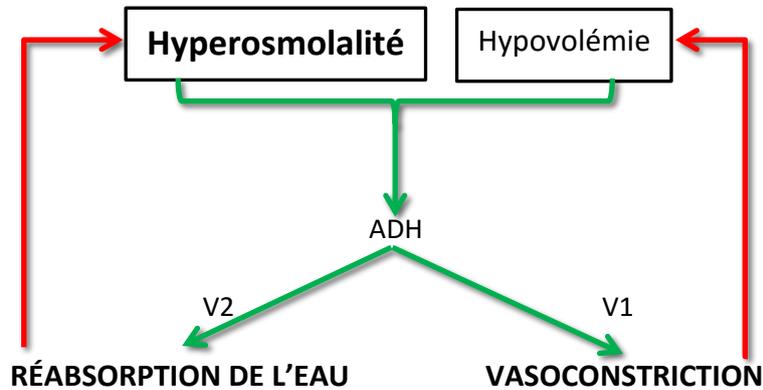
2.1.2. Régulation de la sécrétion d'ADH

La sécrétion d'ADH est principalement **stimulée par l'hyperosmolalité extracellulaire** :



Cette régulation est **très rapide et très sensible**. Une augmentation de l'osmolalité de 1 mOsm/L augmente la sécrétion d'ADH de 0,4 pg/mL. Le seuil de sécrétion d'ADH est de 280 mOsm/L.

La sécrétion d'ADH est également **stimulée par l'hypovolémie et l'hypotension**, mais cette régulation intervient **uniquement si l'hypovolémie est sévère** (↓ 10% par rapport à la volémie normale). Cette sécrétion est en réalité **secondaire à une activation du SRAA et du SNΣ en réponse à l'hypovolémie**. On parle de **stimulation non osmotique de l'ADH**. On observe le phénomène **inverse en cas d'hypermolémie**.



2.2. LA SOIF

La soif est utilisée **quand l'action seule de l'ADH est insuffisante**. Quand l'ADH a concentré au maximum les urines mais que l'osmolalité extracellulaire est encore trop élevée, le seul moyen de lutter contre la déshydratation intracellulaire est l'**apport d'eau exogène** (par stimulation d'aires hypothalamiques entraînant la sensation de soif).

3. EN PATHOLOGIE

3.1. ANOMALIES DE LA SÉCRÉTION D'ADH

Il existe 2 extrêmes :

- Le **diabète insipide** :
 - Diabète insipide **central** : défaut de sécrétion d'ADH par la posthypophyse
 - Diabète insipide **néphrogénique** : anomalie du fonctionnement des récepteurs V2
- Le **syndrome de Schwartz-Bartter** : sécrétion inappropriée d'ADH

	DIABÈTE INSIPIDE	SYNDROME DE SCHWARTZ-BARTTER
Osmolalité plasmatique	↑	↓
Osmolalité urinaire	↓	↑
Diurèse (volume urinaire)	↑	↓
Clairance de l'eau libre	↑	↓
Natrémie	↑	↓
Hydratation intracellulaire	Déshydratation intracellulaire	Hyperhydratation cellulaire

3.2. INSUFFISANCE CARDIAQUE SÉVÈRE

