

EIA URO – NÉPHROLOGIE

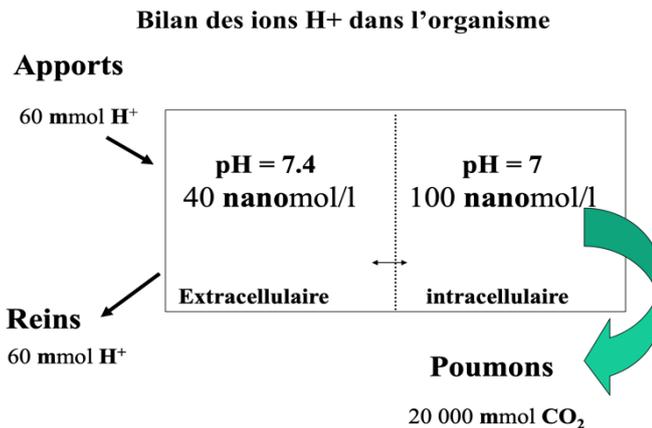
PHYSIOLOGIE 5

DFGSM2 / DFGSM3

RÉGULATION RÉNALE DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Généralités : Bilan des ions H⁺ dans l'organisme

- pH de l'organisme est finement régulée
- **pH EC = 7,4 (valeurs normales : 7,38 – 7,42)**
- **pH IC = 7**



- Les **ions H⁺ libres** représentent des quantités très faibles (**40 nmoles/L**)
- **Sources alimentaires = 60 à 80 mmol/ jour** (essentiellement AA soufrés provenant des protéines animales)
- Production **d'acides par le métabolisme cellulaire = 20 000 mmol/J de CO₂** (qui est susceptible de former du H₂CO₃)
- En condition normale, l'appareil respiratoire élimine **la quantité de CO₂** produite par le métabolisme cellulaire
- Maintien d'un bilan nul en CO₂, avec **PCO₂ artérielle = 38 à 42 mmHg**

Valeurs à connaître +++

pH = 7,4 (7,38- 7,42)
HCO₃⁻ = 24 mmol/L
PCO₂ = 40 mmHg

Mécanismes de contrôle de l'équilibre acido-basique : tampons physiologiques : importance du système tampon CO₂ / HCO₃⁻

- Pour garder **le pH constant**, les 60 à 80 mmoles de H⁺ qu'apporte l'alimentation doivent être tamponnées par **l'organisme** avant de pouvoir être éliminées **par les reins** (qui permettent d'avoir un bilan entrée-sortie nul)
- **Tampon majoritaire EC = HCO₃⁻ / H₂CO₃⁻**
- Il s'agit d'un **tampon ouvert**, càd régulée à la fois par **les poumons et les reins**.

Henderson Hasselbalch equation:



Poumons

Reins

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{H}_2\text{CO}_3}$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\alpha \text{ pCO}_2}$$

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{24}{(0.03 \times 40)}$$

Variable régulée : le pH

- pH sanguin est finement régulée à la fois par :

>>> **Tampon bicarbonates HCO₃⁻** assurée par **les reins**

>>> **PaCO₂** par **le système respiratoire**

Cette interdépendance est démontrée par l'équation de Henderson- Hasselbach :

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\alpha \text{ pCO}_2}$$

- Avec $\alpha = 0,003$ (solubilité du CO₂ dissous)
- La PaCO₂ est régulée par des chémorécepteurs :

>>> chémorécepteurs centraux sensibles aux **ions H⁺ et au CO₂**

>>> chémorécepteurs périphériques sensibles à **l'O₂, au CO₂, et aux ions H⁺**

- Physiologiquement, la ventilation s'adapte pour maintenir constant la PaCO₂
- **Acidose métabolique = diminution des tampons de l'organisme**

→ Diminution des tampons correspond soit à une **consommation du fait d'un excès d'H⁺ produits ou absorbés**

→ Soit à une **perte de la forme basique du tampon** (notamment d'origine digestive)

- Mise en jeu de **mécanismes de compensation** suite à la diminution de la réserve en tampon :

→ Dans un 1^{er} temps = **compensation d'origine pulmonaire** (temps de latence = quelques secondes)

→ Dans un 2nd temps = **compensation d'origine rénale** (temps de latence = 12 heures environ)

- **Réponse pulmonaire** initiée par des chémorécepteurs périphériques et centraux qui détectent l'acidémie et stimulent la ventilation avec pour conséquence une **diminution de la PaCO₂**.

- Pour déterminer si la réponse pulmonaire est adaptée, on se rapporte à des abaques :

>>> Une **diminution de 1 mmole/l de (HCO₃⁻)** en dessous de **25 mmoles/l** est théoriquement compensée par **une diminution de la PaCO₂ de 1 mmHg** en dessous de **40 mmHg**

>>> D'après la formule de Henderson : on constate que **la baisse simultanée et coordonnée de (HCO₃⁻) et la PaCO₂** contribue à minimiser les variations de pH.

Comportement rénal des ions HCO₃⁻

Les reins permettent une homéostasie des tampons bicarbonates grâce :

1. **A une réabsorption de l'ensemble des tampons bicarbonates filtrés**
2. **A un couplage entre l'excrétion d'une mol° de H⁺ et la génération d'une mol° de HCO₃⁻**

Ce mécanisme nécessite la présence de tampons urinaires **différents du tampon HCO₃⁻** et permet à la fois **d'éliminer la charge acide quotidienne** et de reconstituer les tampons HCO₃⁻ consommés pour tamponner cette charge acide.

Réabsorption des bicarbonates filtrés

- **Charge de bicarbonates filtrés :** 25 mmol x 180 L = 4800 mmol/ J
- **Régénération quotidienne des HCO₃⁻** = 10 à 200 mmol/J
- Normalement, il n'y a pas de **HCO₃⁻ dans les urines**. La totalité des HCO₃⁻ filtré est donc réabsorbé le long des tubules rénaux.
- Réabsorption a lieu principalement dans **le TCP (85%)** et dans **l'anse de Henle (15%)**

Réabsorption des bicarbonates filtrés

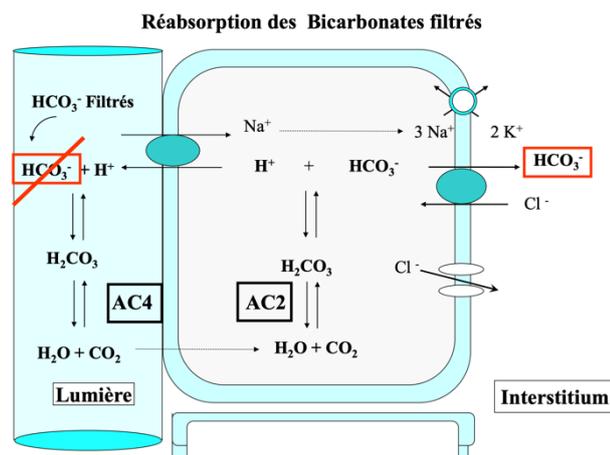
- Dans les cellules tubulaires, une **anhydrase carbonique** catalyse la réaction :



- L'**ion HCO₃⁻** généré est sécrété au niveau baso-latéral (contre transport HCO₃⁻/ Cl⁻) où il rejoint la circulation systémique, alors que l'**ion H⁺** est sécrété au pôle apical des cellules où il se combine aux HCO₃⁻ filtré pour former **H₂O + CO₂**.

- Grâce à ce mécanisme l'ensemble des **HCO₃⁻ filtrés disparaissent de la lumière urinaire**.

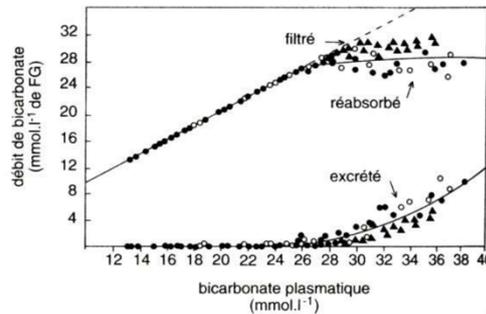
- Ce processus implique donc à la fois **la sécrétion de H⁺** (non sécrétés puisque transformés en CO₂ et H₂O) et la génération intracellulaire **d'une quantité de HCO₃⁻** qui correspond en fait à celle disparaissant **dans la lumière urinaire**.



Charge en bicarbonates filtrés : expérience

- Initialement acidémie
- On perfuse ensuite du HCO_3^- , ce qui entraîne une augmentation des HCO_3^- plasmatique
- On a alors une aug de la charge filtrée jusqu'au moment où on atteint un plateau. Les HCO_3^- n'aug plus.
- Les HCO_3^- se retrouvent dans l'urine (pour éviter alcalémie). On a atteint le taux max de réabsorption des HCO_3^- . Le surplus se retrouve dans les urines.

Charge en bicarbonates filtrés

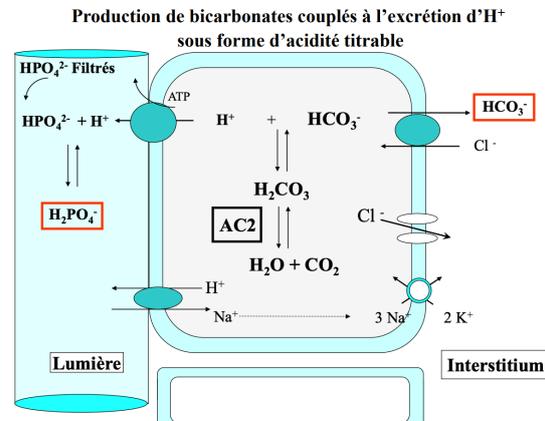


Production de bicarbonates couplée à l'excrétion d'H⁺ sous forme d'acidité titrable (1)

- Mécanisme intracellulaire de dissociation $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ se produit si les ions H^+ sont effectivement sécrétés au pôle apical, grâce au contre transport Na^+ / H^+ dans le TCP et une $\text{H}^+ \text{ATPase}$ dans les segments tubulaires plus distaux
- Disparition progressive des tampons bicarbonates dans la lumière tubulaire du fait de la sécrétion des H^+ s'accompagne d'une diminution du pH urinaire et d'une consommation des autres tampons : $\text{H}_2\text{PO}_4 / \text{HPO}_4$ de façon majoritaire mais aussi $\text{H}_2\text{SO}_4 / \text{HSO}_4$ et de façon plus marginale créatinine, urate...
- Quantité d' H^+ éliminés sous forme de **tampons acides = acidité titrable (AT)**
- AT non mesurée en *pratique clinique* mais plutôt pour *certaines études cliniques*
- Valeur de AT obtenue en titrant les urines (avec de la soude) jusqu'à la valeur du pH plasmatique
- **15 à 30 mEq/J d'ions H^+** sont excrétés dans les urines sous forme d'AT, ce qui correspond à **un 1/3 de l'excrétion de la charge acide**
- **Facteur limitant principal** = quantité de tampons urinaires disponible qui dépend en grande partie de l'alimentation
- Pour une quantité de tampon donnée, la **quantité d' H^+ excrétés** conditionnera le **pH urinaire** qui peut atteindre des valeurs basses comprises entre 4,5 et 5.

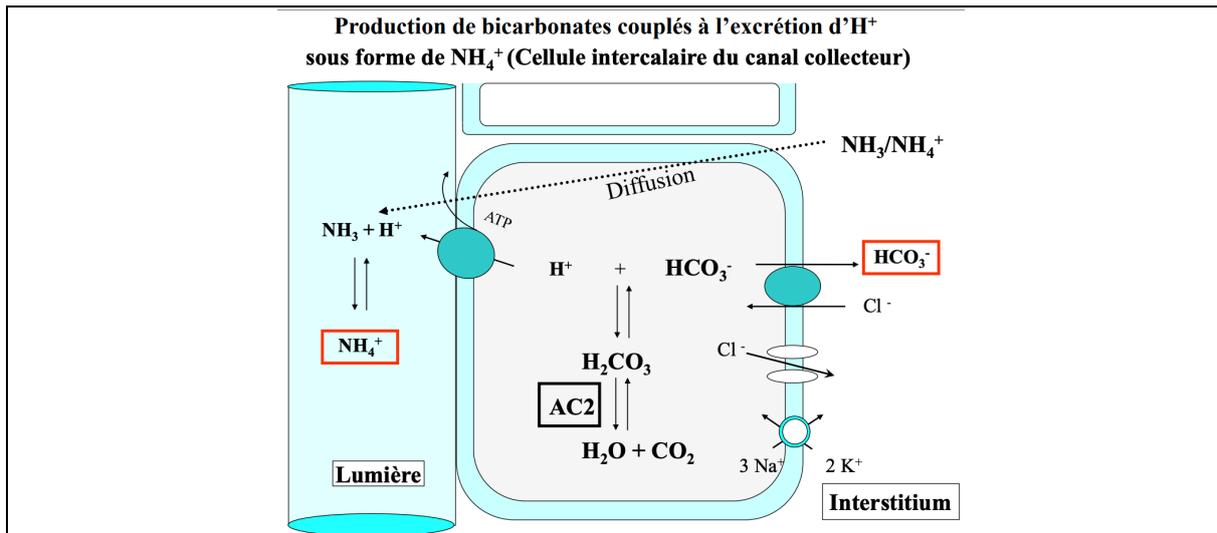
Production de bicarbonates couplée à l'excrétion d'H⁺ sous forme d'AT (2)

- On a des cellules principales impliquées dans la réabsorption de Na⁺ et la sécrétion de K⁺
- Des cellules intercalaires α et β qui sont plus spécialisées dans la gestion des H⁺ et des HCO₃⁻
- H⁺ sécrétés par la H⁺ ATPase et les HCO₃⁻ sont sécrétés par le contre transport HCO₃⁻/Cl⁻
- Cette fois-ci ce n'est pas les HCO₃⁻ qui se fixent aux H⁺ (y'en a plus, ils ont tous été réabsorbés).
- C'est d'autres tampons urinaires qui se fixent aux H⁺ = phosphate (pour 1/3)
- Ce processus s'accompagne d'un HCO₃⁻ dans le compartiment vasculaire



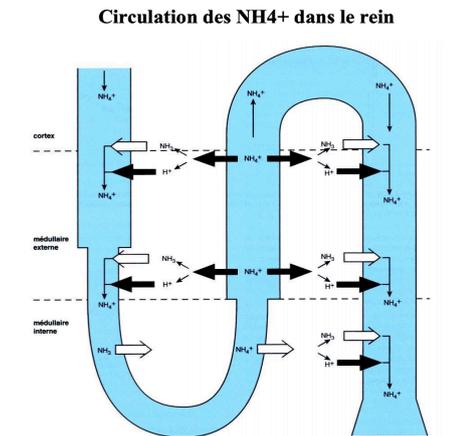
Production de bicarbonates couplée à l'excrétion d'H⁺ sous forme d'ion ammonium

- Sécrétion des ions H⁺ au pôle apical **des cellules du TCD** et surtout **du canal collecteur** est réalisée essentiellement grâce à une **H⁺ ATPase** (gradient de H⁺ transtubulaire maximal étant de l'ordre de 1000)
- La génération de **NH₃⁺/ NH₄⁺** par le rein permet la présence suffisante de tampons pour capter les ions H⁺ sécrétés et rendre possible ainsi à la fois leur élimination dans l'urine et la génération de **HCO₃⁻**
- **Ions NH₄⁺** sont formés à partir du métabolisme de **la glutamine** dans les cellules du TCP et sécrétés dans un premier temps dans la lumière urinaire
- Ces **NH₄⁺** sont réabsorbés au niveau de **la branche ascendante de Henle** et s'accumulent dans le compartiment interstitiel dans **la zone de la médulla interne** selon un gradient de concentration
- Du fait du **pKa de 9,2** du couple **NH₃⁺/NH₄⁺**, il existe très peu de forme NH₃ qui est un mol° très diffusible
- Mol° de **NH₃** (contrairement aux NH₄⁺) diffusent vers la lumière urinaire du tubule collecteur et se lient **aux ions H⁺** sécrétés pour permettre leur transport sous forme d'ammonium dans la dernière **portion du tubule**
- La **quantité d'ions H⁺** sécrétés à ce niveau, couplée à la génération d'une quantité équivalente de **HCO₃⁻** permet ainsi l'élimination de la charge acide quotidienne sous forme de **NH₄⁺** (2/3 environ) et **d'AT** (1/3) en même temps que la reconstitution du stock des **HCO₃⁻** préalablement consommés dans **le compartiment EC**.



Circulation des NH₄⁺ dans le rein

- NH₄⁺ est produit par les cellules du tube contourné proximale
- On a ensuite un système de recirculation : NH₄⁺ va dans la branche de Henle, il est ensuite réabsorbé
- Il est alors sécrété dans la lumière pour provoquer un enrichissement dans la médullaire du NH₄⁺ (système qui permet la mise en place d'un gradient)
- Dans le canal collecteur le NH₃ présent (qui lui seul a une certaine perméabilité tubulaire) se retrouvera dans les urines et contribuera à la sécrétion de la charge acide
- (Plus en détail : Au niveau du TCP, la glutamine libère 2 NH₄⁺. NH₄⁺ est sécrété par NHE3. C'est cette cellule qui est mise en jeu quand on veut augmenter l'excrétion acide)



Mécanisme de régulation des ions HCO₃⁻ : le Tm HCO₃⁻ régule la charge en HCO₃⁻ filtrés

- La **réabsorption des HCO₃⁻ filtrés** est dépendante de la sécrétion **des ions H⁺** dans le pôle apical grâce d'une part au contre transport Na⁺ / H⁺ (qui réabsorbe une mol^o de Na⁺ contre la sécrétion d'une mol^o de H⁺) et d'autre part **d'une H⁺ ATPase**
- La **quantité de HCO₃⁻ réabsorbés** n'est toutefois pas illimitée. Lorsque l'aug de la charge filtrée en HCO₃⁻ induite par une perfusion de NaHCO₃ qui aug (HCO₃⁻) plasmatique, excède un certain seuil, la réaB de HCO₃⁻ atteint un plateau et du HCO₃⁻ apparait dans les urines.
- Ce **seuil = taux maximal de réaB des HCO₃⁻** (ou Tm HCO₃⁻) correspond à la quantité maximale de HCO₃⁻ réabsorbée exprimée en mmol/ litre de filtrat glomérulaire.
- **Valeur normale = 25-27 mmol/L FG**

- Au-dessus de cette valeur, il existe une fuite rénale de HCO_3^- responsable d'une **acidose métabolique**
- Cette valeur seuil permet d'expliquer l'**homéostasie rénale des HCO_3^-** en ce qui concerne les situations d'alcalose métabolique : l'**excédent de HCO_3^- plasmatiques** entrainera une **bicarbonaturie** permettant de corriger ce désordre.

Le Tm HCO_3^- est soumis à une régulation qui dépend principalement de 2 facteurs

- **PCO2 artérielle**
- **Réabsorption proximale de sodium**

PCO2 artérielle :

>>> Augmentation de la **PCO2 artérielle augmente le Tm HCO_3^-**

>>> Mécanisme IC de dissociation de $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ est à l'origine de la sécrétion de H^+

>>> Du fait de la loi d'action de masse, une augmentation de la **PCO2 artérielle** aura pour conséquence une aug de H^+ formés et donc sécrétés et in fine davantage de HCO_3^- générés et réabsorbés.

>>> Ce mécanisme explique l'aug des **HCO_3^- plasmatiques** dans les maladies pulmonaires chroniques de PCO2 élevée (type BPCO) : c'est à la fois l'aug de la production par les reins de HCO_3^- et l'aug de leur réaB qui permet d'expliquer la persistance d'une (HCO_3^-) élevée

Réabsorption proximale de sodium :

>>> Une aug de la réaB proximale de Na^+ augmente le Tm HCO_3^-

>>> La sécrétion de H^+ est en effet couplés majoritairement à la réaB de Na^+ du fait du contre transport Na^+/H^+

>>> Une **DEC** (déshydratation EC) aura pour conséquence une aug de la réaB proximale de Na^+ du fait d'une aug de la pression colloïdo-osmotique, d'où une élévation du **Tm HCO_3^-** .

La régénération des HCO_3^- est soumise à une régulation qui dépend principalement de 2 facteurs :

- **Aldostérone**
- **Concentration plasmatique en H^+**

Aldostérone :

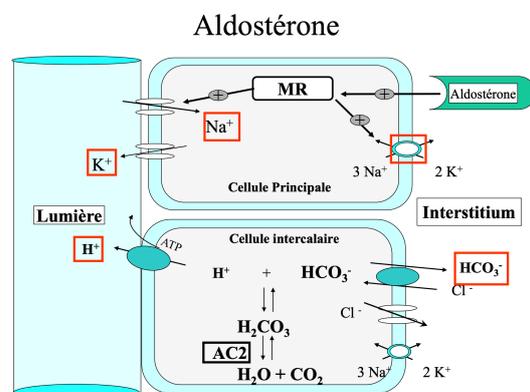
>>> Une aug de l'aldostérone augmente

l'excrétion urinaire de H^+

>>> Aldostérone agit sur **les transports de Na^+ et de K^+** et stimule la **sécrétion de H^+**

>>> En présence de tampons urinaires suffisants, l'aldostérone contribue à la réaB distale de **Na^+** , à une **sécrétion distale de K^+ et de H^+** et une **formation de HCO_3^-**

>>> Un hyperaldostéronisme secondaire à une déshydratation EC combinera alors les effets d'une **réaB du TCP accrue de Na^+** sur le **Tm HCO_3^-** et d'un effet distal de l'aldostérone sur l'aug de synthèse de HCO_3^- : l'alcalose métabolique ainsi induite est appelée « **alcalose de contraction** »



- **Concentration plasmatique en H⁺ :**

>>> Une acidose cellulaire augmente l'excrétion urinaire de H⁺
 >>> L'aug brutale de H⁺ dans les cellules stimule la H⁺ ATPase dans le canal collecteur d'où une excrétion accrue de H⁺ et une aug de la formation de HCO₃⁻
 >>> Cette acidose cellulaire a aussi un effet dans les cellules du TCP où elle stimule la production de NH₄⁺, permettant ainsi une aug de tampon NH₃⁺/ NH₄⁺ disponible dans les reins
 >>> Cette régulation n'est cependant pas instantanée (prend quelques jours).

Illustration physiopathologique : différentes causes d'acidose métaboliques (à comprendre) :

A) Un apport de H⁺ ou une perte de HCO₃⁻ plus rapide que la réponse rénale

- Acidose métabolique qui survient en raison d'un apport d'H⁺ soit exogène ou endogène
- Acidose métabolique en raison d'une perte de tampons HCO₃⁻ au cours des diarrhées

NB : Cf. Poly pour plus de détails (la partie n'est pas à apprendre par cœur, mais à comprendre). Elle est de toute manière réabordée en sémiologie.

B) Une réponse rénale inadaptée

- **Acidose tubulaire distale** est rencontré dans les circonstances où il existe un défaut d'excrétion de H⁺, soit du fait d'une anomalie de sécrétion, ou un défaut de tampon. Le diagnostic est alors suspecté sur le calcul de **TAU qui est positif ou nul** traduisant une excrétion de NH₄⁺ très faible
- **L'acidose tubulaire proximale** est due à un défaut de réaB des HCO₃⁻ dans le TCP. L'abaissement du Tm HCO₃⁻ déterminera le niveau de (HCO₃⁻) plasmatique. Comme pour l'acidose tubulaire distale, l'excrétion de NH₄⁺ urinaire sera également inadaptée, d'où un **TAU positif, nul ou moins négatif qu'attendu**.



A RETENIR :

- **La sécrétion de H⁺ requiert : la présence de tampons dans la lumière tubulaire**
- **Sécrétion $H^+ = HCO_3^-$ réabsorbés + AT + NH₄⁺ excrétés**

$$\text{Excrétion nette } H^+ = AT + NH_4^+ - HCO_3^- \text{ excrétés}$$

$$pH \sim \frac{HCO_3^-}{pCO_2}$$

← Reins (pointing to HCO₃⁻)
 ← Poumons (pointing to pCO₂)

- **La sécrétion de H⁺ par les néphrons permet : la réaB des bicarbonates filtrés, la production de nouveaux tampons bicarbonates**

