

LE SYSTÈME URINAIRE

Cours de physiologie rénale de
première année de médecine

Eric Féraille

Alex J. Baertschi

Rui de Sousa

Centre Médical Universitaire
Genève

LE SYSTEME URINAIRE

1 - Introduction

La fonction rénale fut longtemps méconnue. En effet, Aristote avait exclu toute participation des reins à l'élaboration de l'urine. Il y a 50 ans encore, le rein était considéré surtout comme un **organe d'élimination**. Aujourd'hui, il est évident que le rein est aussi un **organe de régulation** par excellence : il joue un rôle crucial dans la régulation du volume et de la composition des compartiments liquidiens de l'organisme, la pression artérielle, de l'osmolarité plasmatique, de l'équilibre acide-base, du métabolisme phospho-calcique. Il est indispensable à la vie et l'insuffisance rénale non traitée est mortelle à brève échéance.

Dans cette Introduction nous exposerons quelques bases morphologiques, essentielles pour comprendre la fonction de production d'urine. Nous passerons en revue au **Chapitre 1** une vue d'ensemble des fonctions rénales, dans le **Chapitre 2** les processus élémentaires de la formation de l'urine, et dans la **Chapitre 3** le concept de la clearance. Suivent ensuite les systèmes de régulation, dans le **Chapitre 4** la régulation du volume extracellulaire et l'excrétion du sodium, dans le **Chapitre 5** l'excrétion d'eau, la régulation du volume intracellulaire et l'osmorégulation, et dans le **Chapitre 6** l'excrétion des protons, du potassium et la régulation acido-basique.

Macroscopiquement (Fig. 1), les reins sont entourés d'une capsule, et communiquent avec un système excréteur constitué par : 1) le bassinet avec ses calices, qui récolte l'urine ; 2) les uretères, qui à l'aide d'ondes péristaltiques naissant au niveau du bassinet acheminent l'urine vers la vessie, où elle est stockée ; 3) la vessie, qui se vide de façon intermittente par l'automatisme moteur inné de la miction ; 4) l'urètre, au travers duquel l'urine expulsée de la vessie gagne l'extérieur. Les reins ne pèsent que 300 g, ce qui représente **moins de 0,5 % du poids corporel**, mais ils reçoivent **20 à 25 % du débit cardiaque (Fig. 2)**. En effet 1,2 L/min (ou 1800 L/jour) de sang traversent les reins, alors que le cœur, autre organe « noble » ayant à peu près le même poids, ne reçoit que 0.28 L/min. Ce flux sanguin rénal élevé est la conséquence directe d'un rôle spécifique : les reins sont la **station d'épuration de notre organisme**. A partir de ces **1800 L** de sang qui les traversent chaque jour, les reins produisent 180 L d'un filtrat qui par après modification par réabsorption et sécrétion aboutit à l'urine que nous excrétons habituellement, soit **1 à 1,5 L/jour**. Autrement dit, le volume journalier d'urine représente moins de 1% du filtrat et c'est dans ce volume relativement petit que nous excrétons tout ce qu'il faut éliminer pour maintenir constante la composition de notre milieu intérieur. Pour ce faire nos reins excrètent des déchets métaboliques, l'excès de substances

absorbées par l'intestin, dont l'eau et les sels minéraux, les substances étrangères à l'organisme (xénobiotiques) dont les médicaments.

Pour comprendre comment les reins fabriquent l'urine il fallait identifier **l'unité fonctionnelle** du rein : le **néphron**.

Microscopiquement, les reins sont constitués de myriades de vaisseaux sanguins et de tubes au parcours compliqué, le tout enchevêtré de façon prodigieusement complexe. Ce fatras apparent semblait défier à tout jamais l'établissement d'une corrélation structure-fonction intelligible. L'identification du néphron a permis de résoudre ce problème.

Le **néphron (Fig. 3)** est constitué par une unité de filtration - le **corpuscule de Malpighi** - et par un long **tube rénal** vers lequel s'écoule le filtrat. A l'intérieur du corpuscule de Malpighi on identifie une pelote de capillaires - le **glomérule** - entourée d'une capsule dont les deux feuillets délimitent l'espace de Bowman. Le tube rénal est composé de plusieurs segments disposés en série et différenciés du point de vue morphologique et fonctionnel. On identifie successivement le tube proximal avec trois portions dénommées S1, S2 et S3, l'anse de Henle divisée en branche descendante grêle, branche ascendante grêle puis branche ascendante large, et enfin le tube contourné distal et le canal d'union (aussi appelé tube connecteur). Les tubes rénaux des néphrons convergent vers des **tubes ou canaux collecteurs (Fig. 4A)** qui s'ouvrent à l'extrémité de la papille rénale. Tous les tubes rénaux sont entourés par un réseau très dense de **capillaires péritubulaires (Fig. 4B)**, lesquels jouent un rôle fondamental : récupérer chaque jour les 178 L d'eau et les centaines de grammes de solutés **filtrés mais non excrétés** dans l'urine.

Chaque rein humain est formé d'environ 1 million de néphrons. Ceux-ci ne sont pas tous identiques; en général, on distingue deux populations, l'une de néphrons courts, l'autre de néphrons longs. Ces derniers possèdent une anse de Henle qui s'enfonce profondément dans la médullaire et sont associés à une fonction spécifique du rein: la **concentration** de l'urine. Les vasa recta sont des capillaires d'un type particulier qui sont parallèles aux anses de Henle et comme elles s'enfoncent profondément dans la médullaire pour remonter ensuite vers le cortex rénal. C'est la fonction synchrone de ces deux structures, l'une tubulaire (anse de Henle), l'autre vasculaire (vasa recta) qui permet la concentration de l'urine.

2 - Les grandes fonctions du rein

A - Le rein : organe d'élimination

Chaque néphron est une micro-usine qui fabrique de l'urine (**Fig. 5a**). Trois processus **élémentaires** de transport de substances interviennent dans la production de l'urine par le néphron : **filtration**, **réabsorption** et **sécrétion**.

A partir du plasma sanguin, les **capillaires glomérulaires** filtrent un liquide appelé **filtrat glomérulaire** ou **urine primitive** qui est collecté dans l'espace de Bowman ; il passe ensuite dans le premier segment du tube rénal qui est en continuité avec le corpuscule de Malpighi. Pendant son parcours dans le tube rénal, le liquide filtré change de **composition** et de **volume**, grâce à deux types de transports biologiques - effectués par les cellules de l'épithélium tubulaire – qu'il faut bien distinguer :

- transport de substances de la lumière du tube rénal vers le sang ou **réabsorption**
- transport de substances du sang vers la lumière du tube rénal ou **sécrétion**

Le résultat de ces opérations est la production d'une urine finale qui est **excrétée**. Son volume et sa composition sont déterminés par des systèmes homéostatiques qui seront traités plus tard.

Dans certains cas, plutôt exceptionnels, les substances sont **uniquement filtrées**. Par exemple, l'excrétion d'inuline dépend exclusivement de la filtration glomérulaire, le tube rénal étant inerte vis-à-vis de cette substance. Dans d'autres cas, les substances sont soit **filtrées et réabsorbées** (exemple: le glucose, les acides aminés), soit **filtrées et sécrétées** (exemple : beaucoup de médicaments et le PAH, cf **Fig. 9**) et leur excrétion dépend donc de deux processus élémentaires. Finalement, il y a des substances dont l'excrétion est **tributaire à la fois de la filtration, de la réabsorption et de la sécrétion**; deux exemples classiques de cette situation plutôt fréquente sont le **K⁺** (pour les substances inorganiques) et l'**acide urique** (pour les substances organiques).

B - Le rein : organe de régulation

Les fonctions excrétrices ou d'élimination du rein sont bien évidemment les plus apparentes, mais **le rein est avant tout un organe de régulation** (**Fig. 5b**). Voyons très rapidement comment le rein contribue à la régulation de trois paramètres importants de la composition du liquide extracellulaire – **osmolarité**, **volume** et **pH** - tous trois normalement contenus dans des limites très strictes.

Les compartiments liquidiens de l'organisme sont au nombre de 2, le compartiment intracellulaire, soit l'eau contenue à l'intérieur des cellules, et le compartiment extracellulaire

composé du compartiment interstitiel situé en dehors des cellules et à l'extérieur des vaisseaux sanguins et le compartiment vasculaire situé à l'intérieur des vaisseaux sanguins.

Le **volume** du compartiment extracellulaire, qui est de 15 L en moyenne chez l'homme normal, dépend de façon critique de la quantité totale de sodium retenue dans cet espace. La concentration du sodium reste à peu près constante (voir ci-dessus). Toute augmentation du capital sodique de l'organisme s'accompagne alors d'une augmentation du volume extracellulaire; à l'opposé, toute diminution du capital sodique entraîne une diminution du même volume. Le rôle du rein est d'assurer un bilan sodique équilibré, soit un bilan tel que les entrées (via le tube digestif) et les sorties (via l'urine et des voies extrarénales, telles que la sudation) soient équivalentes. A l'état stationnaire, l'excrétion rénale de Na^+ est pratiquement égale à l'apport alimentaire. Autrement dit, le rein excrète plus ou moins de Na^+ en fonction de l'apport.

L'**osmolarité** (en milliosmoles/L) ou l'**osmolalité** (en milliosmoles/Kg H_2O) sont des paramètres physico-chimiques qui expriment le rapport solutés/eau dans une solution donnée. L'osmolalité plasmatique (et donc l'osmolalité du liquide extracellulaire) est contrôlée de façon très précise, en particulier par la régulation du bilan hydrique. Le rein a la capacité d'excréter plus ou moins d'eau, en fonction des besoins de l'organisme: s'il y a un excès d'eau, il excrètera une urine abondante et diluée; s'il y a un manque d'eau, il excrètera un petit volume d'urine concentrée, jusqu'à ce que l'ingestion d'eau ait pu combler le déficit hydrique de l'organisme. Par conséquent, le mécanisme d'**osmorégulation** intègre la fonction d'excrétion d'eau par les reins et la sensation de **soif**. C'est l'osmolalité plasmatique, essentiellement déterminée par la concentration plasmatique de Na^+ qui règle le volume de l'espace intracellulaire qui est de 25 L en moyenne chez l'homme normal. Toute diminution de la concentration plasmatique de Na^+ (hyponatrémie) entraîne une diminution de l'osmolalité plasmatique et interstitielle et par conséquent un mouvement d'eau dans les cellules jusqu'à ce que les osmolalités intra et extracellulaires soient équilibrées. A l'inverse, toute augmentation de la concentration plasmatique de Na^+ (hypernatrémie) entraîne un mouvement d'eau des cellules vers le compartiment extracellulaire.

Le **pH plasmatique**, qui est virtuellement identique au pH extracellulaire, a une valeur normale de **7,40**. Tout **excès de protons** entraîne une **acidose** avec **abaissement** du pH ; à l'opposé, tout **déficit de protons** entraîne une **alcalose** avec **élévation** du pH. La régulation du pH extracellulaire a deux composantes: respiratoire et rénale. Le rein contribue à cette régulation en excréant plus ou moins de protons dans l'urine en fonction, respectivement, d'une acidose ou d'une alcalose, tout en maintenant constante la **concentration de**

bicarbonates dans le plasma. Les bicarbonates sont importants car ils tamponnent le pH, c'est à dire que si la quantité de protons produits par le métabolisme augmente, la majorité de ces protons sera neutralisée par les bicarbonates et le pH sanguin variera peu.

C - Le rein : cible d'hormones

Le rein, ce régulateur par excellence, est en fait un régulateur régulé (Fig. 5c) ! En d'autres termes, les variations d'excrétion rénale qui sont cruciales pour le maintien de l'homéostasie, sont souvent le résultat d'**actions hormonales sur le rein**. Voici quelques exemples typiques :

- L'excrétion rénale de **sodium** est modulée par plusieurs hormones dont l'**aldostérone** et l'**atriopeptine** (= atrial natriuretic peptide, ANP ou ANF) sont les plus importantes. L'aldostérone, sécrétée par la glande surrénale, **augmente** la **réabsorption** de Na^+ et **diminue** donc son **excrétion** urinaire. A l'opposé, l'atriopeptine, sécrétée par les oreillettes du coeur, **diminue** la **réabsorption** de Na^+ et **augmente** son **excrétion**.
- L'excrétion rénale d'**eau** est contrôlée par la **vasopressine** (= **hormone antidiurétique** ou ADH ou AVP), sécrétée par l'hypophyse postérieure. La vasopressine est indispensable pour la concentration de l'urine car elle augmente la réabsorption d'eau dans le tube collecteur (effet antidiurétique).
- L'excrétion rénale de **phosphate** et de **calcium** est modulée par l'**hormone parathyroïdienne** ou PTH. La PTH augmente l'excrétion rénale de phosphate et la réabsorption tubulaire de calcium, et contribue ainsi à la régulation du métabolisme phospho-calcique.

D - Le rein : organe endocrine

Le rein a aussi la capacité de **sécréter des hormones (Fig. 5d)**. Cette fonction endocrine fut découverte plus tardivement mais elle est aujourd'hui bien établie pour ce qui est des trois hormones suivantes: la **rénine**, le **calcitriol** et l'**érythropoïétine**.

La **rénine** est en fait une **enzyme protéolytique** sécrétée par des cellules spécialisées de la paroi de l'**artériole afférente** du glomérule : les cellules myoépithéliales. Elle est intégrée dans un système très important pour la régulation du **volume extracellulaire** et de la **pression artérielle**, à savoir le **système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA)** sur lequel nous reviendrons plus tard.

La deuxième hormone - le **calcitriol** - est un dérivé de la vitamine D_3 , désigné aussi $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$. Pour devenir biologiquement active, la vitamine D_3 doit subir deux

hydroxylations, la première dans le foie et la deuxième dans les mitochondries des cellules du tube proximal du rein. Une fois libéré dans la circulation rénale, le calcitriol agit sur deux cibles principales : 1) la muqueuse de l'intestin grêle, où il augmente l'absorption de Ca^{++} ; 2) l'os, où il augmente la résorption osseuse. Ainsi, le calcitriol, en synergie avec la PTH, contribue à **élever la calcémie** lors d'une hypocalcémie.

La troisième hormone - l'**érythropoïétine** - est une glycoprotéine sécrétée par des fibroblastes particuliers que l'on trouve dans l'interstice rénal cortical situé entre les tubes proximaux. Sécrétée par le rein, cette hormone agit sur la **moelle osseuse** où elle **augmente** la production et la mise en circulation de **globules rouges**. On postule l'existence d'un détecteur sensible aux variations de la PO_2 (= pression partielle d'oxygène) qui règne dans l'espace entourant les cellules sécrétrices de l'érythropoïétine. **La diminution de la PO_2 augmente cette sécrétion**, et partant le nombre de globules rouges en circulation (polyglobulie). C'est ce que l'on observe lors d'un séjour en altitude, à cause de l'hypoxie.

3 - Processus élémentaires de production de l'urine

Nous allons développer les trois processus élémentaires de production de l'urine, en nous basant sur les notions acquises du transport membranaire.

A – La filtration glomérulaire

Le sang pénètre dans le rein par l'artère rénale, issue de l'aorte (**Fig. 1**), et s'écoule dans les ramifications successives de cette artère pour aboutir finalement à l'**artériole afférente** du glomérule (**Fig. 3**); il parcourt ensuite les **capillaires glomérulaires** et repart par l'**artériole efférente** laquelle est à l'origine du réseau des **capillaires péri-tubulaires** (**Fig. 4**). La quantité de sang qui sort du glomérule par l'artériole efférente est **inférieure** à celle qui entre par l'artériole afférente, car environ 20% du plasma est filtré à travers la paroi des capillaires glomérulaires vers l'espace de Bowman. Intéressons-nous à trois aspects fondamentaux du filtrat glomérulaire : a) **composition**; b) **débit**; c) **pression nette de filtration**.

La **composition** du filtrat glomérulaire est pratiquement identique à celle du plasma sanguin, à la différence près qu'il est presque dépourvu de protéines. Autrement dit, la structure du filtre glomérulaire, qui est complexe (**Fig. 6**), ne laisse pas passer les éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes sanguines) et fait un tamisage quasi complet des protéines, en particulier de l'albumine. En revanche, la concentration des

petites molécules (Na^+ , urée, glucose, etc) dans le filtrat est virtuellement la même que celle du plasma.

Le **débit** du filtrat glomérulaire est très élevé. Chez l'homme, le débit du filtrat qui traverse l'ensemble des quelques 2 millions de glomérules des deux reins est de **125 ml/min**, ce qui correspond à **180 L/24h**. Qu'en est-il de la « **force** » qui permet un débit si élevé ? C'est la **pression nette de filtration**, laquelle correspond à la **résultante des forces de Starling** qui sont au nombre de quatre (**Fig. 7**): deux pressions hydrostatiques et deux pressions oncotiques. A l'intérieur des capillaires glomérulaires, la **pression hydrostatique** (P_G) du sang est de l'ordre de 45 mm de Hg, tandis qu'à l'intérieur de l'espace de Bowman, la **pression hydrostatique** (P_F) du filtrat est de l'ordre de 10 mm Hg; P_F est due à la présence de la capsule rénale, peu extensible, à l'intérieur de laquelle le parenchyme rénal se trouve sous une certaine tension. La troisième force de Starling est liée à la présence de protéines plasmatiques dans le capillaire glomérulaire, lesquelles exercent une pression osmotique, appelée **pression oncotique** (Π_G), de l'ordre de 20 mm Hg. En revanche, on peut négliger la quatrième force, c.-à-d. la **pression oncotique** (Π_F) exercée par les protéines filtrées, car leur concentration est beaucoup trop faible.

Par conséquent, la **pression nette de filtration** (P_{nette}) est donnée par l'expression :

$$P_{\text{nette}} = \Delta P - \Delta \Pi = (P_G - P_F) - (\Pi_G - \Pi_F)$$

En tenant compte des valeurs indiquées plus haut, on arrive, au début du capillaire glomérulaire, à une valeur de P_{nette} de l'ordre de **15 mm Hg**. P_{nette} diminue ensuite le long du capillaire, car la pression oncotique des protéines (Π_G) augmente à cause de la perte du volume filtré. Par des calculs plus compliqués, on peut estimer la P_{nette} moyenne pendant la filtration glomérulaire mais ce calcul dépasse notre objectif ici. **La relation force-flux** entre le débit de filtration (en anglais : glomerular filtration rate, **GFR** ou \mathcal{Q}_f) et \bar{P}_{nette} (on prendra la P_{nette} moyenne, bien entendu) est donnée par l'expression :

$$\text{GFR} = \mathcal{Q}_f = K_f \bar{P}_{\text{nette}} = K_f (\Delta P - \Delta \Pi)$$

où K_f est égal au coefficient de filtration. Ces équations sont à mettre en rapport avec ce que nous avons étudié auparavant au sujet du flux d'eau à travers une membrane. Lors de la

filtration glomérulaire, on peut considérer $\sigma = 0$ pour les petites molécules et approximativement $\sigma = 1$ pour la plupart des protéines. Par conséquent, l'équation que nous avons dérivée ici pour GFR correspond exactement à l'équation de Starling.

Les podocytes (voir EP, **Fig. 6**) déposent des « pieds » sur les capillaires des artérioles du glomérule, formant ainsi un tamis (**Fig. 8**) qui sélectionne les molécules selon leur taille, forme, et charge. Par exemple, de petites molécules chargées positivement passent plus facilement le tamis que des petites molécules chargées négativement. Le coefficient de réflexion σ dépendra donc de la taille et de la charge de la substance considérée.

B - Réabsorption et sécrétion tubulaires

Nous nous bornerons à examiner deux exemples paradigmatiques de transport rénal: la réabsorption du glucose et la sécrétion du PAH.

Rappelons que la **réabsorption du glucose** a lieu dans le tube proximal du rein grâce à la présence de deux **symports Na-glucose** (SGLT2 dans les deux premiers tiers et SGLT1 dans le tiers terminal du tube proximal). Ces symports sont localisés dans la membrane apicale des cellules tubulaires; le glucose sort ensuite des cellules vers l'espace péritubulaire au moyen d'un transporteur de la famille des GLUTs (cf **Fig. 9**). Rappelons que le transport par les symports Na-glucose est un transport secondairement actif, tandis que le transport par GLUT1 ou GLUT2 est un transport passif par diffusion facilitée.

L'absence de glucose dans l'urine normale fut l'une des premières indications formelles de l'existence de phénomènes de réabsorption rénale. Petite molécule, le glucose est librement filtré par le glomérule; par conséquent, si l'on ne le trouve pas dans l'urine c'est parce que les tubes rénaux réabsorbent la totalité du glucose filtré. Si la quantité de molécules de glucose filtrées augmente beaucoup, ce qui est le cas lors d'une **hyperglycémie** (= augmentation de la concentration plasmatique du glucose), on arrive à une saturation des symports Na-glucose, et, dans ces conditions, toutes les molécules de glucose qui n'ont pas pu trouver un symport disponible sont excrétées dans l'urine. Chez le diabétique, la présence de glucose dans l'urine (**glucosurie**) est due à l'hyperglycémie et à la saturation consécutive des symports du tube proximal. De même, si chez un individu normal on augmente progressivement la glycémie (par ex. par la perfusion d'une solution de glucose), la glucosurie apparaît inéluctablement lorsque la concentration plasmatique de glucose dépasse une certaine valeur, appelée seuil d'excrétion rénal du glucose. Signalons que dans certains cas, très rares, on peut observer une

glucosurie en présence d'une glycémie normale ou même un peu abaissée. Cette glucosurie d'origine rénale peut être due à une mutation de SGLT2 ou à des lésions des tubes proximaux.

Pour ce qui est de la **sécrétion tubulaire**, l'exemple le plus typique est celui du PAH (= para-amino-hippurate), une substance exogène (elle n'est pas normalement présente dans l'organisme) qui est très rapidement sécrétée par le rein. Au contraire du glucose, l'étape active a lieu dans la membrane baso-latérale et se fait au moyen d'un transporteur des anions organiques (**Fig. 9**). Le PAH est transporté contre son gradient électrochimique, des capillaires péri-tubulaires vers la cellule tubulaire où il s'accumule; cette accumulation crée un gradient favorable pour le transport passif du PAH de la cellule vers la lumière du tube. Il est intéressant de noter que plusieurs médicaments, dont la pénicilline, utilisent le même transporteur d'anions organiques pour leur sécrétion rénale. Ce mécanisme de transport permet encore de comprendre la néphrotoxicité de certaines substances. C'est le cas de la céphaloridine, un antibiotique dont l'utilisation cependant pose problème à cause du risque de lésion rénale. En effet, la céphaloridine emprunte pour son transport la même protéine de la membrane baso-latérale que le PAH et la pénicilline mais par contre elle passe très difficilement la membrane apicale. Dans ces conditions, la céphaloridine s'accumule fortement dans les cellules tubulaires et si sa concentration devient trop élevée, les cellules finissent par mourir.

4 - Le concept de clearance rénale

Les physiologistes et les médecins se sont rendus compte que la concentration de certaines substances augmentait dans le sang au fur et à mesure qu'une maladie rénale progressait. C'est donc tout naturellement qu'ils se sont intéressés aux relations qui pouvaient exister entre l'excrétion urinaire et la concentration plasmatique de différentes substances. Par exemple, une élévation de la concentration plasmatique de créatinine peut révéler une insuffisance rénale. Ainsi est née la notion de **clearance** (ou **épuration**) **rénale** d'une substance.

Cette clearance, C_x , se mesure en **ml/min** et représente le **débit de plasma** qui a été **totalemtent épuré** d'une substance x. Si l'on multiplie la concentration plasmatique de x (P_x) par la clearance, on obtient la

$$\text{Quantité de substance x épurée du plasma par minute} = C_x \cdot P_x.$$

qui doit être égale à E_x , l'excrétion urinaire de x par minute. Donc :

$$E_x = C_x \cdot P_x = U_x \cdot V$$

ou U_x est la **concentration de x dans l'urine**, et V est le **débit urinaire** (en ml/min) et.

Donc la relation analytique de C_x devient

$$C_x = U_x \cdot V / P_x$$

Ce concept est d'importance primordiale en physiologie rénale. Cependant, force est de reconnaître que les valeurs absolues des clearances de la plupart des substances n'ont que peu d'intérêt physiologique ou clinique. La situation est tout autre lorsqu'il s'agit de **substances dites de référence** pour un processus que l'on souhaite mesurer. Une substance de référence pour mesurer le **débit de filtration glomérulaire** est une substance **librement filtrée** d'une part, **et non réabsorbée, non sécrétée** et non transformée par le tube rénal d'autre part. L'exemple classique est l'**inuline** (abrégiée « **in** » ci-dessous) (**Fig. 10**). On en déduit qu'à l'état stationnaire et par unité de temps, la quantité excrétée est rigoureusement identique à la quantité filtrée :

$$E_{in} = F_{in} = U_{in} \cdot V.$$

La quantité filtrée F_{in} est le produit de la concentration de l'inuline dans le filtrat multipliée par le débit de la **filtration glomérulaire (GFR)**. Etant donné que l'inuline est **librement filtrée**, les concentrations de cette substance dans le plasma (P_{in}) et dans le filtrat sont virtuellement identiques. Par conséquent,

$$U_{in} \cdot V = P_{in} \text{ GFR}$$

ce qui donne

$$\text{GFR} = U_{in} \cdot V / P_{in} = C_{in}$$

Donc **si, et seulement si, x est une substance de référence pour mesurer la filtration glomérulaire alors $C_x = \text{GFR}$. Autrement dit, pour toutes les autres substances $C_x \neq \text{GFR}$** . Toutefois, s'il est vrai que la valeur absolue de ces clearances ne nous intéresse pas particulièrement, en revanche leur comparaison avec $C_{inuline}$ (ou la clearance d'une autre

substance de référence), est riche d'information. En effet, cette comparaison permet de déduire quels sont les processus élémentaires de production de l'urine qui interviennent dans l'excrétion urinaire d'une substance donnée. Les différents cas de figure pour des substances a, b, c se présentent comme suit :

$C_a = C_{\text{inuline}}$	$C_a / C_{\text{inuline}} = 1$	a est une autre substance de référence pour le GFR
$C_b > C_{\text{inuline}}$	$C_b / C_{\text{inuline}} > 1$	b est filtrée et sécrétée
$C_c < C_{\text{inuline}}$	$C_c / C_{\text{inuline}} < 1$	c est filtrée et réabsorbée
	ou alors	c est une macromolécule partiellement tamisée

Il est à noter que si b ou c sont à la fois filtrées, réabsorbées et sécrétées, la comparaison de leurs clearances avec C_{inuline} peut seulement indiquer s'il y a **sécrétion nette** ou **réabsorption nette**. Signalons encore que le rapport C_x/C_{inuline} s'appelle **clearance fractionnelle** de x. A titre d'exercice montrez que, pour de petites molécules **librement filtrées**, la clearance fractionnelle est égale au rapport E_x/F_x .

Un dernier point pour terminer ce chapitre : la clearance de substances sécrétées très rapidement, comme c'est le cas du PAH, fournit une bonne estimation du **débit plasmatique rénal (Fig. 11)**. En effet, on estime que le PAH est complètement sécrété après un seul passage dans les capillaires péri-tubulaires et que par conséquent sa concentration dans la veine rénale est nulle. A partir de la valeur de la clearance du PAH et à l'aide de l'hématocrite, on peut donc calculer le **débit sanguin rénal**.

5 - Régulation du volume extracellulaire

A - Excrétion urinaire de Na^+

Nous avons vu que le volume du compartiment liquidien extracellulaire composé du compartiment interstitiel (12L) et du compartiment vasculaire (3L) est largement déterminé par la quantité totale d'ion Na^+ de l'organisme. Comme vous le verrez plus tard avec l'étude du système cardiovasculaire, le volume extracellulaire et plus précisément le volume intravasculaire (ou volémie) est un déterminant majeur de la pression artérielle. Si le volume intravasculaire augmente, la pression artérielle s'élève et réciproquement. Nous allons dans ce chapitre discuter des mécanismes de la réabsorption tubulaire du Na^+ et du contrôle de

l'excrétion rénale de Na^+ lorsque le capital sodique de l'organisme augmente ou diminue, avec un accent mis sur le **système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA)**.

Le Na^+ est librement filtré, par conséquent sa concentration dans le filtrat glomérulaire, ou urine primitive, est pratiquement la même que celle dans le plasma. Etant donné le débit de filtration glomérulaire (180 L/jour), la quantité de Na^+ filtré est énorme, de l'ordre de 25 moles par jour. Ceci représente 160 g de NaCl par jour, soient 7 à 8 fois la quantité totale dans l'organisme! Bien évidemment, la quasi totalité du Na^+ filtré doit être récupérée par réabsorption tubulaire, de sorte que la quantité de Na^+ **excrétée** est en général moins de 5 % de la quantité filtrée. L'excrétion rénale correspond grosso modo à l'apport alimentaire en Na^+ , soit 100 - 200 mmoles/jour.

La **Fig. 12** indique le pourcentage de Na^+ filtré qui est réabsorbé dans différents segments du néphron et du tube collecteur. Sans entrer dans les détails histologiques, signalons que les principaux segments tubulaires sont : le tube proximal, l'anse de Henle, le tube distal et le tube collecteur. Plus des 2/3 du Na^+ filtré sont réabsorbés dans le tube proximal, suivis de 20% dans l'anse de Henle. Les quelques 15% qui restent sont réabsorbés dans les segments distaux sous le contrôle de l'aldostérone. La réabsorption du Na^+ est **active** dans tous les segments tubulaires et dépendante d'une **pompe Na^+/K^+ -ATPase** localisée dans la membrane baso-latérale des cellules. Cette pompe échange activement 3 Na^+ intracellulaires contre 2 K^+ extracellulaires. Elle maintient donc une concentration de Na^+ intracellulaire basse, de l'ordre de 10 mM et une concentration de K^+ élevée, de l'ordre de 130 mM. De plus comme on le voit la pompe expulse trois charges positives (ions sodium) à l'extérieur de la cellule et n'en fait rentrer que deux (ions potassium). Elle est donc électrogénique et participe à l'électronégativité de l'intérieur de la cellule par rapport à l'extérieur, soit un potentiel transmembranaire en général de l'ordre de -60 mV. La conjonction d'une concentration de Na^+ intracellulaire basse et d'un potentiel de membrane négatif est très favorable à l'entrée du Na^+ extracellulaire qui se fait du côté de la lumière tubulaire, autrement dit par la membrane apicale des cellules. On parle de gradient électrochimique favorable à l'entrée de Na^+ dans la cellule. Les sites d'entrée de Na^+ à travers la membrane apicale varient selon le segment tubulaire et peuvent être la cible de médicaments appelés diurétiques car ils augmentent l'excrétion de Na^+ et par conséquent d'urine (l'eau suit le sel). On identifie plusieurs **symports** (Na-glucose, Na-acides aminés, Na-phosphate, Na-sulfate, etc) ainsi que l'**antiport Na^+/H^+** (ou NHE3) dans le tube proximal (**Fig. 13a**) ; le **symport Na-K-2Cl** sensible au furosémide (ou NKCC2) dans la branche ascendante de l'anse de Henle (**Fig. 13a**); le **symport NaCl** sensible aux thiazides (ou NCC1)

dans le tube distal (**Fig. 13b**); le **canal Na⁺**, sensible à l'amiloride (ou ENaC) dans le tube collecteur (**Fig. 13b**). En résumé, dans les cellules tubulaires rénales, le Na⁺ entre du côté luminal par un transporteur apical et ressort vers l'interstice par l'intermédiaire de la **pompe Na⁺/K⁺-ATPase** basolatérale. Une multitude de facteurs, dont plusieurs hormones, modulent la réabsorption tubulaire de Na⁺.

B - Régulation de l'excrétion du sodium et de la pression artérielle

Nous aborderons brièvement les principaux systèmes qui contrôlent la réabsorption rénale du sodium et par conséquent la volémie et la pression artérielle. Il est important de noter que tous les systèmes de régulation de l'excrétion rénale de sodium contrôlent également les résistances artériolaires. Ils influencent donc la pression artérielle en modulant à la fois le calibre des vaisseaux et leur remplissage.

Il existe trois principaux systèmes qui augmentent la pression artérielle, ce sont le système nerveux sympathique, le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) et la vasopressine. Nous discuterons plus en profondeur le système RAA

Le système nerveux sympathique est stimulé par les barorécepteurs artériels lorsque la pression artérielle diminue, la noradrénaline est libérée par les terminaisons nerveuses sympathiques et l'adrénaline est sécrétée par la glande médullosurrénale. Elles induisent une vasoconstriction par l'intermédiaire des récepteurs alpha1 adrénergiques couplés à une augmentation du calcium intracellulaire et une activation de la protéine kinase C. Au niveau du tube rénal, notamment du tube proximal et de l'anse de Henle, l'activation des récepteurs adrénergiques stimule la réabsorption du sodium.

La vasopressine, que nous étudierons en détail dans le prochain chapitre, est également sécrétée en réponse à une baisse de pression artérielle signalée par les barorécepteurs induit une vasoconstriction via les récepteurs V1 couplés au calcium et à la PKC. Comme nous le verrons, elle augmente également la réabsorption d'eau dans le canal collecteur.

La rénine est libérée par le rein lorsque le rein est sous-perfusé ou lors d'une stimulation sympathique via les récepteurs beta adrénergiques. La rénine est une protéase qui clive une α_2 -globuline libérée par le **foie** dans la circulation sanguine : l'**angiotensinogène (Fig. 15)**. De cette protéolyse intravasculaire résulte un décapeptide biologiquement inactif, appelé **angiotensine I**. Pour devenir active, cette dernière doit encore perdre deux acides aminés, sous l'effet d'une enzyme de la paroi endothéliale - l'**enzyme de conversion** ("converting enzyme") - particulièrement abondante dans le poumon. L'octapeptide qui en résulte -

l'**angiotensine II** - est l'une des substances vasoconstrictrices les plus puissantes de l'organisme ; par conséquent, une première action de cette substance est l'**augmentation de la pression artérielle via l'activation des récepteurs de type AT1**. L'angiotensine II a une deuxième action fort importante : elle **augmente la sécrétion d'aldostérone** par les glandes surrénales également par l'intermédiaire des récepteurs AT1. Dernière composante du système RAA, l'**aldostérone** a trois effets principaux sur les cellules du tube distal et du tube collecteur : elle **augmente la réabsorption de Na⁺ et la sécrétion de K⁺ et H⁺** (voir plus loin). Le mode d'action de l'aldostérone est typiquement celui d'une hormone stéroïdienne (**Fig. 14**). Liposoluble, l'aldostérone traverse la membrane plasmique et se lie à des récepteurs cytoplasmiques spécifiques. Le complexe récepteur-aldostérone migre vers le noyau où il active un certain nombre de gènes. Les ARN messagers correspondants conduisent à la synthèse de protéines spécifiques, appelées AIP (= aldosterone-induced proteins), lesquelles activent les transports ioniques déjà mentionnés. A noter que les effets de l'aldostérone sont multiples. Ainsi, l'augmentation de la réabsorption de Na⁺ s'accompagne non seulement d'une augmentation du nombre de canaux sodiques amilorido-sensibles (ENaC) de la membrane apicale mais aussi du nombre de pompes Na⁺/K⁺-ATPase de la membrane basolatérale, ainsi que d'une synthèse accrue d'enzymes du cycle de Krebs (**Fig. 14**). Ces dernières enzymes augmentent l'apport énergétique à la pompe Na⁺/K⁺-ATPase.

Voici donc un système qui constitue une boucle de régulation dont le début et la fin se situent dans le rein. Cette boucle montre à l'évidence que le rein est à la fois un organe endocrine (sécrétion de rénine) et une cible d'hormones (actions rénales de l'aldostérone). Vu l'importance de ce système dans la régulation de la circulation sanguine, de nombreux médicaments ont été développés pour bloquer cette boucle de régulation en différents points (**Fig. 16**). Le but recherché est d'inhiber le système RAA afin de diminuer la réabsorption de sodium, le volume extracellulaire, la résistance vasculaire périphérique, et la pression artérielle. Il importe maintenant de voir comment le système RAA réagit dans deux situations opposées : capital sodique de l'organisme diminué ou augmenté.

C - Exemples

Capital sodique diminué (Fig. 17a). Cette situation s'observe couramment lorsqu'il y a eu des pertes de Na⁺ excessives (p. ex., par l'urine, par la sueur, par des diarrhées). Le bilan sodique étant négatif, la quantité totale de Na⁺ est diminuée ce qui entraîne une **diminution du volume de l'espace extracellulaire et de la pression artérielle**. La diminution de la pression est perçue par l'artériole afférente du glomérule, laquelle fonctionne comme un

barorécepteur. Ceci provoque une **augmentation** de la sécrétion de rénine, laquelle à son tour augmente le taux circulant d'angiotensine II. De par ses deux actions biologiques cardinales, ce peptide remonte la pression artérielle abaissée et augmente la sécrétion d'aldostérone. Cette dernière hormone diminue l'excrétion de Na^+ (la réabsorption augmente !) et induit un bilan positif de Na^+ . Autrement dit, l'excrétion urinaire de Na^+ demeure inférieure à l'apport sodique des aliments jusqu'à ce que le déficit sodique initial soit comblé. Lorsque la quantité de Na^+ dans l'espace extracellulaire redevient normale, le volume extracellulaire et la pression artérielle le redeviennent aussi. La stimulation de la sécrétion de rénine cesse et les concentrations des trois facteurs humoraux - rénine, angiotensine II et aldostérone - retournent à leurs valeurs de base. A nouveau, le bilan sodique sera équilibré.

Capital sodique augmenté (Fig. 17b). Si l'on augmente la quantité totale de Na^+ dans l'espace extracellulaire expérimentalement (p.ex., en augmentant considérablement l'ingestion de NaCl ou en faisant une perfusion intraveineuse de solution saline), le volume extracellulaire et la pression artérielle augmentent. Ceci déclenche une cascade de réactions biologiques qui est l'inverse de ce que nous avons vu dans l'exemple précédent. A noter que dans des situations de ce type l'excrétion accrue de Na^+ est due non seulement à une diminution de la sécrétion d'aldostérone mais aussi à une augmentation de la sécrétion d'atriopeptine; d'autres facteurs natriurétiques peuvent aussi intervenir. L'atriopeptine est sécrétée par les oreillettes du cœur en réponse à leur distension qui traduit une augmentation de la volémie et induit à la fois vasodilatation et natriurèse.

Tableau 4. Bilan hydrique

Entrées (ml/24h)	
- ingestion de boissons	1200
- eau contenue dans les aliments	1000
- eau produite par le métabolisme des aliments	300
Total = 2500	
Sorties (ml/24h)	
- urine	1500
- selles	100
- pertes d'eau à travers le poumon et la peau	900
Total = 2500	

6 - Excrétion d'eau et osmorégulation

A l'instar de ce que nous avons fait pour la régulation du volume, nous allons discuter ici un peu plus en détail de la **régulation de l'osmolarité plasmatique** ($=P_{\text{osm}}$) ou **osmorégulation**. Celle-ci dépend d'un bilan hydrique équilibré dont vous en avez un exemple au Tableau 4 (les valeurs ne sont pas à mémoriser !). On peut tester le fonctionnement du système de régulation de la balance hydrique par des tests de surcharge en eau ou de restriction hydrique.

A - Surcharge en eau (Fig. 18).

L'ingestion rapide de 1L d'eau, par exemple, est suivie par l'absorption également rapide de ce volume par l'intestin grêle. L'eau se distribue ensuite dans tout l'organisme (espaces extra- et intracellulaire) et provoque une diminution de P_{osm} , laquelle reflète une diminution générale de l'osmolarité des liquides corporels. En même temps, on note que le débit urinaire (V) augmente, tandis que l'osmolarité de l'urine (U_{osm}) s'abaisse jusqu'à sa valeur minimale, soit 50 à 100 mosmoles/L (**Fig. 19**). La diminution de P_{osm} est perçue par des neurones faisant fonction d'**osmorécepteurs** localisés dans la région de l'hypothalamus, à la base du cerveau. Les osmorécepteurs sont reliés au système hypothalamo-neurohypophysaire constitué de neurones ayant la particularité de synthétiser une hormone : la **vasopressine**. Celle-ci migre le long des axones de ces cellules nerveuses jusqu'aux terminaisons nerveuses situées dans l'hypophyse postérieure ou neurohypophyse, une glande neuro-endocrine qui libère plus ou moins de vasopressine dans le sang en fonction des besoins hydriques de l'organisme (**Fig. 20**). S'il y a un excès d'eau, P_{osm} est abaissé et les osmorécepteurs freinent la libération de vasopressine; en l'absence de celle-ci, les tubes collecteurs du rein sont très peu perméables à l'eau, ce qui entraîne une augmentation de l'excrétion d'eau dans une urine abondante et diluée. Lorsque l'excès d'eau a été éliminé, P_{osm} redevient normale et le taux circulant de vasopressine retourne à sa valeur de base, proche de 285 mosmoles/L, chez l'homme.

B - Restriction hydrique (Fig. 21).

Si l'on arrête l'apport d'eau pendant 12-14 h, P_{osm} augmente progressivement ce qui témoigne d'un déficit d'eau ou déshydratation. En effet, l'organisme continue à perdre de l'eau (par le poumon et la peau, principalement) et un bilan hydrique négatif s'installe inéluctablement. Dans ces conditions, on observe que le débit urinaire diminue considérablement et que l'osmolarité urinaire atteint sa valeur maximale, soit environ 1200 mOsm/L induit une sécrétion accrue de vasopressine laquelle provoque à son tour une diminution de l'excrétion d'eau grâce à l'élaboration d'une urine peu abondante et très concentrée. A la fin de la période de restriction d'eau, l'apport de liquides comble progressivement le déficit hydrique car le

taux de vasopressine restera élevé tant que P_{osm} est élevée. Ceci induit une rétention d'eau avec bilan hydrique positif jusqu'à ce que la quantité d'eau dans l'organisme redevienne normale.

C- Mécanisme de concentration-dilution de l'urine

Il nous reste à préciser le mécanisme de la concentration de l'urine sous l'effet de la vasopressine. Un point est déjà connu : la vasopressine augmente la perméabilité à l'eau du canal collecteur par un mécanisme de **translocation de canaux hydriques** du type aquaporine 2. Malgré cette information, on ne comprend toujours pas comment le rein concentre l'urine. Pour y arriver, il faut connaître le mécanisme de concentration à contre-courant de la médulla du rein, un mécanisme assez complexe qui ne sera pas discuté en détail dans ce cours élémentaire. Nous nous bornerons à évoquer les points suivants.

L'interstice de la médulla rénale a une particularité unique dans l'organisme: il est osmotiquement stratifié c.-à-d. que l'osmolarité du liquide extracellulaire augmente progressivement de la jonction cortico-médullaire (où elle est environ 300 mosmoles/L) à l'extrémité de la papille (où elle atteint 600-1200 mosmoles/L chez l'homme). Une telle stratification résulte de l'addition de plusieurs phénomènes :

- En premier lieu le chlorure de sodium est activement transporté depuis l'anse ascendante de Henle vers l'interstitium (**Fig. 22**). L'anse ascendante n'étant pas perméable à l'eau, à mesure que la réabsorption active de sodium augmente le NaCl s'accumule dans l'interstitium et augmente l'osmolarité de la médulla.
- La réabsorption d'urée par le canal collecteur médullaire est un second mécanisme permettant d'accentuer l'hypertonie de la médulla. En effet, sous l'influence de la vasopressine, le canal collecteur papillaire devient perméable à l'urée grâce à l'activation d'un transporteur facilité. Cette dernière a été concentrée dans la lumière tubulaire par la réabsorption d'eau qui a lieu dans l'anse de Henle et le canal collecteur, il existe donc un gradient de concentration d'urée important entre la lumière tubulaire et l'interstice ce qui permet sa réabsorption en grande quantité.
- L'imperméabilité à l'eau de l'anse ascendante de Henle est associée à une perméabilité à l'eau élevée de l'anse descendante grâce. C'est l'accumulation de chlorure de sodium et d'urée dans la médulla qui génère le gradient osmotique nécessaire à la réabsorption d'eau dans l'anse descendante grâce.
- Au fur et à mesure que l'eau est soustraite de la lumière de l'anse descendante, le fluide tubulaire est de plus en plus concentré en NaCl et ce dernier est donc réabsorbé en plus grande

quantité dans l'anse ascendante ce qui augmente l'osmolarité de l'interstitium, il s'agit là d'un mécanisme d'amplification.

- Les flux de l'anse descendante et de l'anse ascendante étant de direction opposée, la réabsorption active de NaCl entraîne une stratification osmotique.

Mais comment se fait-il que cette réabsorption d'eau ne dilue pas l'interstitium et n'annule pas ainsi la stratification osmotique ? Il existe parallèlement aux anses de Henle des vaisseaux de type capillaires présentant également une structure en épingle à cheveux et plongeant profondément dans la médullaire jusqu'à la papille : les vasa recta. En descendant le sang se charge en osmolytes (NaCl et urée) accumulés dans la médullaire et en remontant la vasa recta réabsorbe l'eau qui traverse les anses descendantes et restitue une partie des osmolytes qu'elle a capté. Ce système fonctionne car le débit sanguin est bas ce qui laisse le temps aux échanges de se faire. On comprend donc que grâce à ce système de vasa recta, l'eau réabsorbée ne va pas diluer l'interstice et que les osmolytes sont piégés dans la médullaire.

En présence de vasopressine (**Fig. 22A**), la perméabilité à l'eau (P_{H_2O}) du tube collecteur (en foncé) est élevée et un flux osmotique s'établit du tube vers l'interstice médullaire. Eu égard à la stratification osmotique cortico-papillaire, l'osmolarité du liquide à l'intérieur du tube collecteur augmente progressivement et atteint son maximum à la sortie de la papille. Le flux d'eau est absorbé par les capillaires périrubulaires. En l'absence de vasopressine (diurèse aqueuse) (**Fig. 22B**), la stratification osmotique persiste quoique moins accusée, principalement à cause d'une diminution de l'urée. Par conséquent, même en diurèse aqueuse il existe bel et bien un gradient osmotique favorable pour la réabsorption d'eau. Toutefois cette réabsorption est minime, car en absence de vasopressine la perméabilité à l'eau du tube collecteur est extrêmement faible.

On peut se demander comment les cellules épithéliales survivent dans un environnement fortement hypertonique. En effet, en l'absence de mécanisme de protection l'osmolarité extracellulaire élevée devrait entraîner un transfert osmotique d'eau de l'intérieur de la cellule vers l'interstice (milieu extracellulaire) et ainsi diminuer le volume cellulaire et augmenter considérablement les concentrations ioniques intracellulaires. En fait, grâce à la présence d'urée qui traverse facilement les membranes et la fabrication de substances - sorbitol, betaine, inositol, GPC -, dites « osmolytes compatibles » qui ne traversent pas la membrane et compensent donc l'activité osmotique interstitielle du sodium et du chlore, l'osmolarité intracellulaire est aussi élevée que dans l'espace interstitiel sans changement du volume cellulaire et des concentrations ioniques intracellulaires (**Fig. 23**). Lorsque

l'osmolarité interstitielle (extracellulaire) diminue lors d'une diurèse aqueuse, le gonflement cellulaire et la diminution des concentrations ioniques intracellulaires qui se produirait en cas de transfert osmotique d'eau de l'interstice moins concentré vers la cellule plus concentrée sont prévenus par la sortie rapide de l'urée et des osmolytes compatibles dans le milieu extracellulaire.

La découverte des aquaporines a donné une assise moléculaire à la compréhension des phénomènes de perméabilité à l'eau du tube rénal. La **Fig. 24** montre la distribution de quatre aquaporines dans le rein. La perméabilité à l'eau élevée du tube proximal et de la branche descendante de l'anse de Henle due à la présence **constitutive** de l'aquaporine 1. La quasi imperméabilité à l'eau de la branche ascendante de l'anse de Henle et du tube distal est corrélée à l'absence d'aquaporine. Quant au tube collecteur, on relève sa faible perméabilité à l'eau quand il n'est pas stimulé et l'énorme augmentation de cette perméabilité causée par la translocation d'aquaporine 2 induite par la vasopressine.

Ayant passé en revue les principaux aspects de la régulation du volume et de l'osmolarité extracellulaires, il faut insister sur le fait que la présentation séparée de ces deux mécanismes vise un but essentiellement didactique. En effet, dans beaucoup de situations physiopathologiques ils sont très fortement imbriqués et les deux mécanismes participent ensemble aux différentes compensations et corrections homéostatiques. Signalons ici un concept important que nous énonçons simplement sans le développer : **il y a une hiérarchie dans les régulations homéostatiques et, en cas de « conflit » entre les différentes régulations, la primauté est toujours donnée à la régulation du volume.** Un exemple seulement : supposons que chez un individu donné, le volume extracellulaire est diminué (p.ex, à cause d'hémorragies ou de diarrhée) mais la natrémie (= concentration plasmatique de Na^+) est normale ainsi que l'osmolarité plasmatique. Cet individu a soif, boit de l'eau abondamment mais n'ingère pas de sel pendant plusieurs heures. L'eau sera retenue en grande partie dans l'organisme parce que cela protège le volume extracellulaire dans une certaine mesure mais au prix d'une nouvelle altération : l'**hyponatrémie**. Autrement dit, la **régulation du volume extracellulaire l'emporte sur l'osmorégulation**. L'ingestion ultérieure de sel permettra de satisfaire aux deux régulations, c'est à dire de récupérer un volume extracellulaire et une osmolarité plasmatique dans les limites normales.

7 - Excrétion de H^+ , K^+ et régulation acido-basique

A - Rein et équilibre acide-base

Bien que le pH soit tamponné dans le plasma par le bicarbonate et d'autres substances, le rein et le poumon sont indispensables pour éliminer les acides produits par le métabolisme. Le poumon assure la partie volatile (élimination de CO_2) tandis que le rein assure la partie non volatile, c'est à dire l'élimination d'acide, dite fixe: acide sulfurique, acide phosphorique et acides organiques. Le rein ne peut cependant pas excréter les protons correspondant à ces acides sous une forme libre mais se doit de les « déguiser » ou « cacher » en les excréant sous une forme liée aux tampons urinaires, dont les deux principaux sont: a) le phosphate monoacide (HPO_4^-), qui se transforme en phosphate diacide ($H_2PO_4^-$); b) l'ammoniac (NH_3), qui se transforme en ammonium (NH_4^+). Le tampon phosphate est fourni par la fraction non réabsorbée des phosphates filtrés et l'ammoniac est sécrété par les cellules du tube proximal.

Les protons excrétés dans l'urine sont sécrétés par les cellules tubulaires soit par un **antiport Na^+/H^+** pour le tube proximal (Fig 25) soit par une **pompe H^+ -ATPase** de type V pour le canal collecteur (Fig 26). Dans la lumière du tube proximal, les H^+ se lient ensuite aux accepteurs de protons qui sont les phosphates filtrés et le NH_3 sécrété par les cellules tubulaires proximales. Dans le tube proximal, les protons sécrétés **se lient aussi aux bicarbonates filtrés**. Il s'agit du seul mécanisme qui rende possible la **réabsorption des bicarbonates filtrés**, car la paroi tubulaire n'est pas perméable à l'ion HCO_3^- . En acceptant un proton, le bicarbonate forme du CO_2 et de l'eau avec l'aide d'une anhydrase carbonique liée à la surface apicale des cellules. Le CO_2 passe facilement dans la cellule, et en se combinant avec l'eau cellulaire, se retransforme grâce à l'action d'une seconde anhydrase carbonique intracellulaire en bicarbonate - qui sera expulsé au pôle basolatéral de la cellule par un cotransporteur sodium/bicarbonate et ensuite absorbé par la circulation sanguine - et un proton - qui sera sécrété dans la lumière du tube par un antiport Na^+/H^+ (**Fig. 25**). Les H^+ sécrétés par la pompe H^+ -ATPase des cellules intercalaires du canal collecteur se lient principalement au NH_3 luminal et le bicarbonate généré est échangé contre un ion chlorure par un échangeur d'anions. Le chlorure est ensuite recyclé vers l'interstice par un canal à chlorures (**Fig. 26**).

La réabsorption de la totalité des bicarbonates filtrés est absolument fondamentale pour l'équilibre acido-basique, comme on peut aisément le comprendre à partir de l'équation de Henderson-Hasselbalch

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \text{PCO}_2}$$

où pK' (=6,10) et α (=0,0301) sont des constantes, $[\text{HCO}_3^-]$ est la concentration plasmatique des bicarbonates et PCO_2 est la pression partielle de CO_2 dans le plasma. Les reins maintiennent la valeur normale de $[\text{HCO}_3^-]$, soit 24 mmoles/L, grâce à **l'excrétion des protons sécrétés et à la réabsorption des bicarbonates filtrés**. Les poumons maintiennent la valeur

normale de la PCO_2 , soit 40 mm Hg, grâce à l'élimination du CO_2 provenant du métabolisme dans l'air expiré. Par conséquent, le pH normal (7,40) du sang dépend d'une façon cruciale de l'activité de ces deux organes. Si l'on applique les valeurs physiologiques normales à l'équation de Henderson-Hasselbalch, on obtient

$$7,40 = 6,10 + \log \frac{24}{1,2}$$

Il faut bien comprendre qu'un pH normal de 7,40 dépend d'un rapport $[\text{HCO}_3^-] / \alpha \text{PCO}_2 = 20$, quelles que soient au départ les valeurs de HCO_3^- ou de PCO_2 .

Voyons maintenant deux exemples cliniques qui montrent l'importance de la contribution rénale à l'équilibre acido-basique. Lorsque la fonction rénale devient insuffisante (par ex., à cause de la destruction de beaucoup de néphrons par un processus pathologique donné), les reins **n'arrivent plus à excréter la quantité normale d'acide** produit par notre métabolisme. Les ions H^+ s'accumulent dans l'organisme et « titrent » les bicarbonates extracellulaires, $[\text{HCO}_3^-]$ plasmatique diminue et le pH s'abaisse : nous sommes en présence d'une **acidose métabolique** d'origine rénale. Par conséquent, cette acidose n'est pas le résultat d'une surcharge anormale d'acide mais dénote plutôt qu'un rein dont la fonction est réduite est incapable d'excréter une charge normale d'acide. Dans d'autres situations, il y a bel et bien une surcharge d'acide. C'est le cas du diabète décompensé par manque d'insuline où il y a une production massive d'acides organiques que le rein n'arrive plus à excréter complètement. Cela conduit à nouveau à une diminution de $[\text{HCO}_3^-]$ plasmatique et du pH : nous sommes en présence d'une **acidose métabolique** d'origine extrarénale, en l'occurrence une acido-cétose diabétique. Si le patient diabétique en question est traité avec de l'insuline, la production excessive d'acides organiques cesse, le rein excrète progressivement les protons

retenus dans l'organisme et le pH du sang revient à ses valeurs normales autour de 7,40. Par conséquent, dans ce deuxième exemple **la fonction rénale est en principe normale**, seulement elle est **dépassée** par une trop grande production d'acide fixe endogène, laquelle est due aux dérèglements métaboliques consécutifs au manque d'insuline.

B – Régulation de la balance potassique

Le K^+ est un cation essentiellement intracellulaire et sa concentration doit être maintenue dans des limites très strictes. En effet, la diminution de la concentration plasmatique de K^+ (hypokaliémie) ou son augmentation (hyperkaliémie) entraînent la mort par troubles du rythme cardiaque. Il existe donc un système de contrôle à court terme de la concentration plasmatique de K^+ (kaliémie) qui est la captation du potassium extracellulaire par les cellules, essentiellement les muscles striés squelettiques. Cette captation intracellulaire du potassium est stimulée par l'insuline et les récepteurs beta2-adrénergiques et s'effectue par l'intermédiaire de la Na/K-ATPase. Par exemple, après un repas une charge considérable de K^+ est apportée (environ la moitié de la quantité de K^+ contenu dans l'espace extracellulaire) et la majeure partie de ce K^+ est capté par les muscles striés squelettiques en réponse à l'augmentation postprandiale de la concentration d'insuline circulante. Ensuite l'excès de K^+ apporté par l'alimentation est rapidement excrété. La quantité totale de K^+ de l'organisme est ajustée par des mécanismes d'excrétion essentiellement rénale en condition normale, mais aussi colique lorsque la charge potassique à excréter est élevée ou en cas de défaillance du rein. La sécrétion de K^+ rénale et colique est stimulée par l'aldostérone dont la libération par la glande corticosurrénale est directement stimulée par une augmentation de la kaliémie

Le K^+ excrété dans l'urine est pour l'immense majorité du K^+ sécrété par le canal collecteur. En effet, la quasi totalité du K^+ filtré est réabsorbé dans le tube proximal et l'anse ascendante de Henle. A partir du tube connecteur, les cellules tubulaires vont sécréter du K^+ de manière parallèle à la réabsorption de Na^+ . Cette sécrétion de K^+ est favorisée par la réabsorption de Na^+ qui rends la lumière tubulaire électronégative, ce qui favorise la sortie des cations. On peut donc dire que la sécrétion de K^+ est augmentée lorsque la réabsorption de Na^+ augmente et qu'elle est diminuée lorsque la réabsorption de Na^+ diminue. C'est ainsi que s'explique en grande partie l'augmentation de l'excrétion de K^+ en réponse à l'aldostérone : l'aldostérone augmente la réabsorption de Na^+ qui est échangé avec le K^+ sécrété en raison de l'électronégativité luminale. Par conséquent l'excrétion urinaire de Na^+ diminue et celle de K^+ augmente.

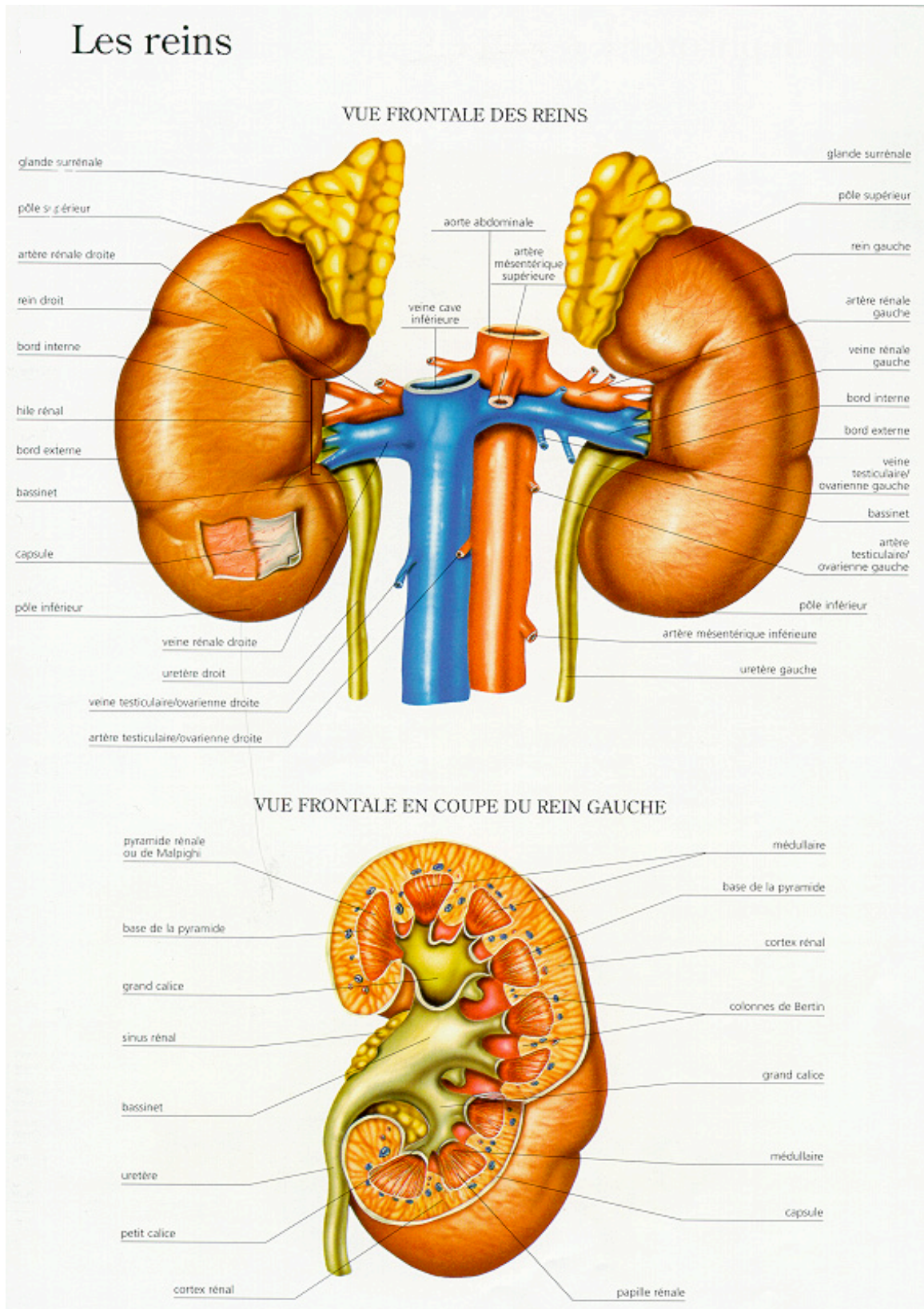


Fig. 1 Situation anatomique des reins et coupe frontale du rein gauche

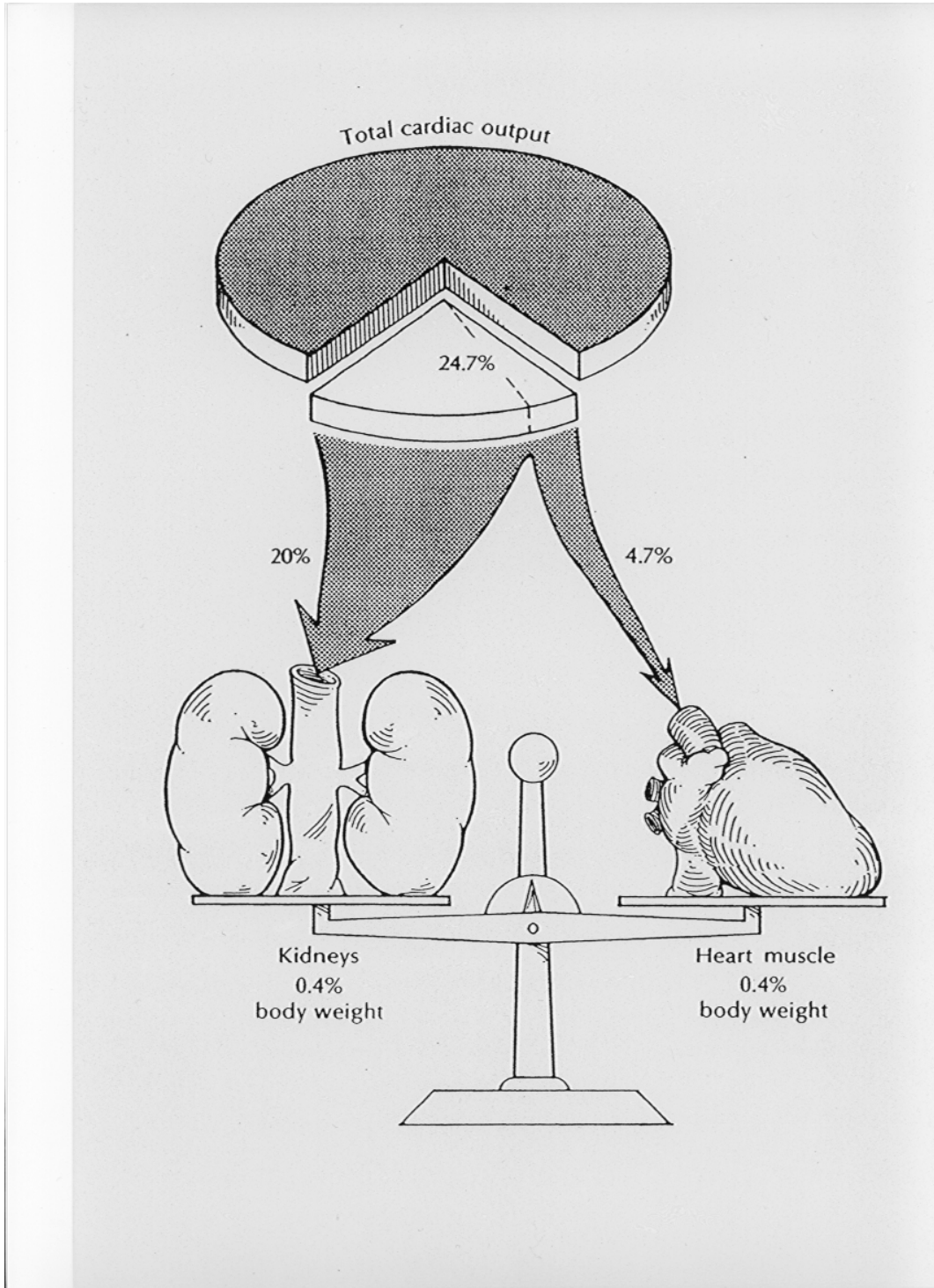


Fig. 2 Les reins reçoivent un débit sanguin très élevé, nécessaire pour assumer leur fonction essentielle d'épuration.

3. Le néphron

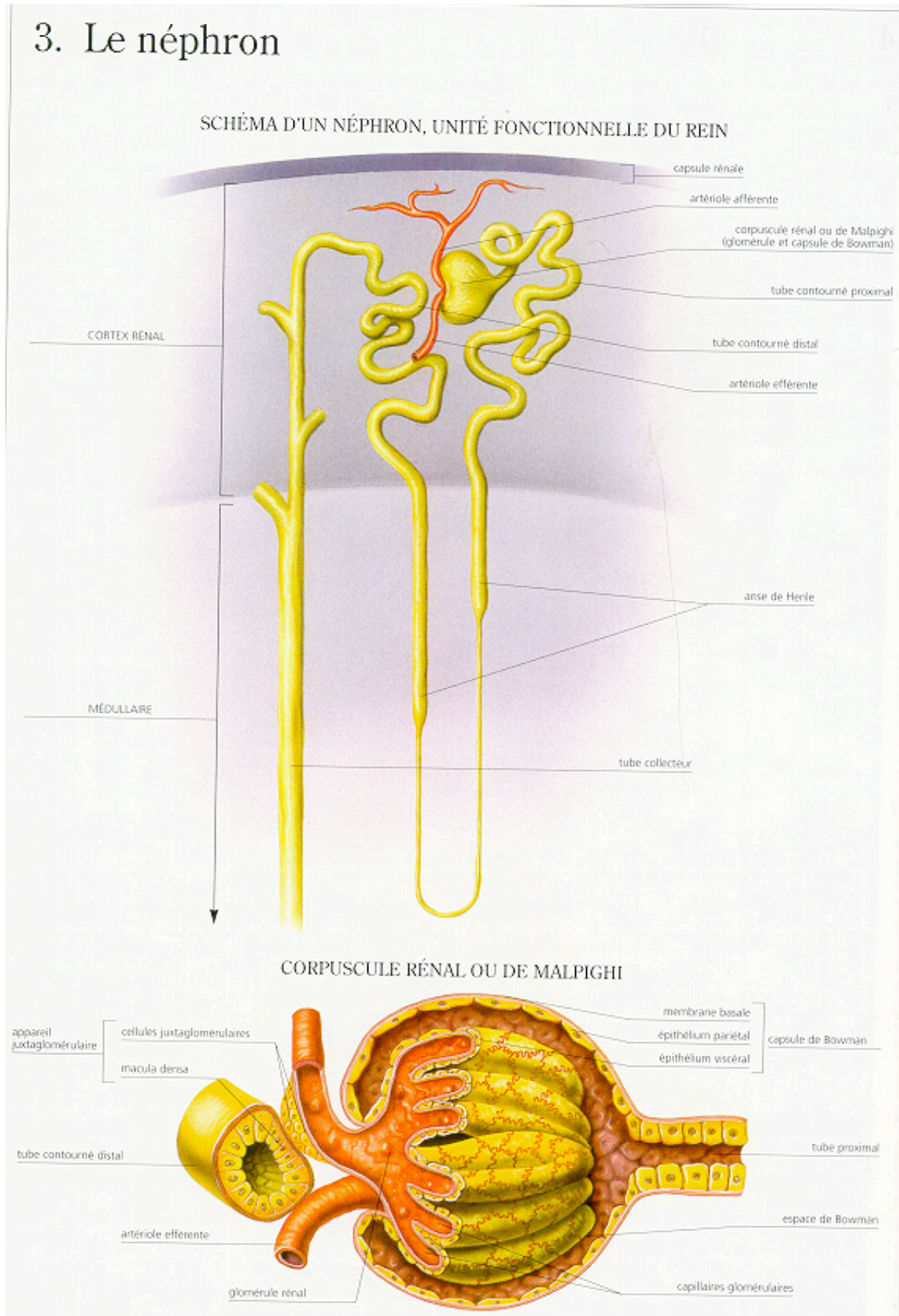


Fig. 3 Le néphron. En dessous, le corpuscule rénal (de Malpighi) qui forme le filtre glomérulaire

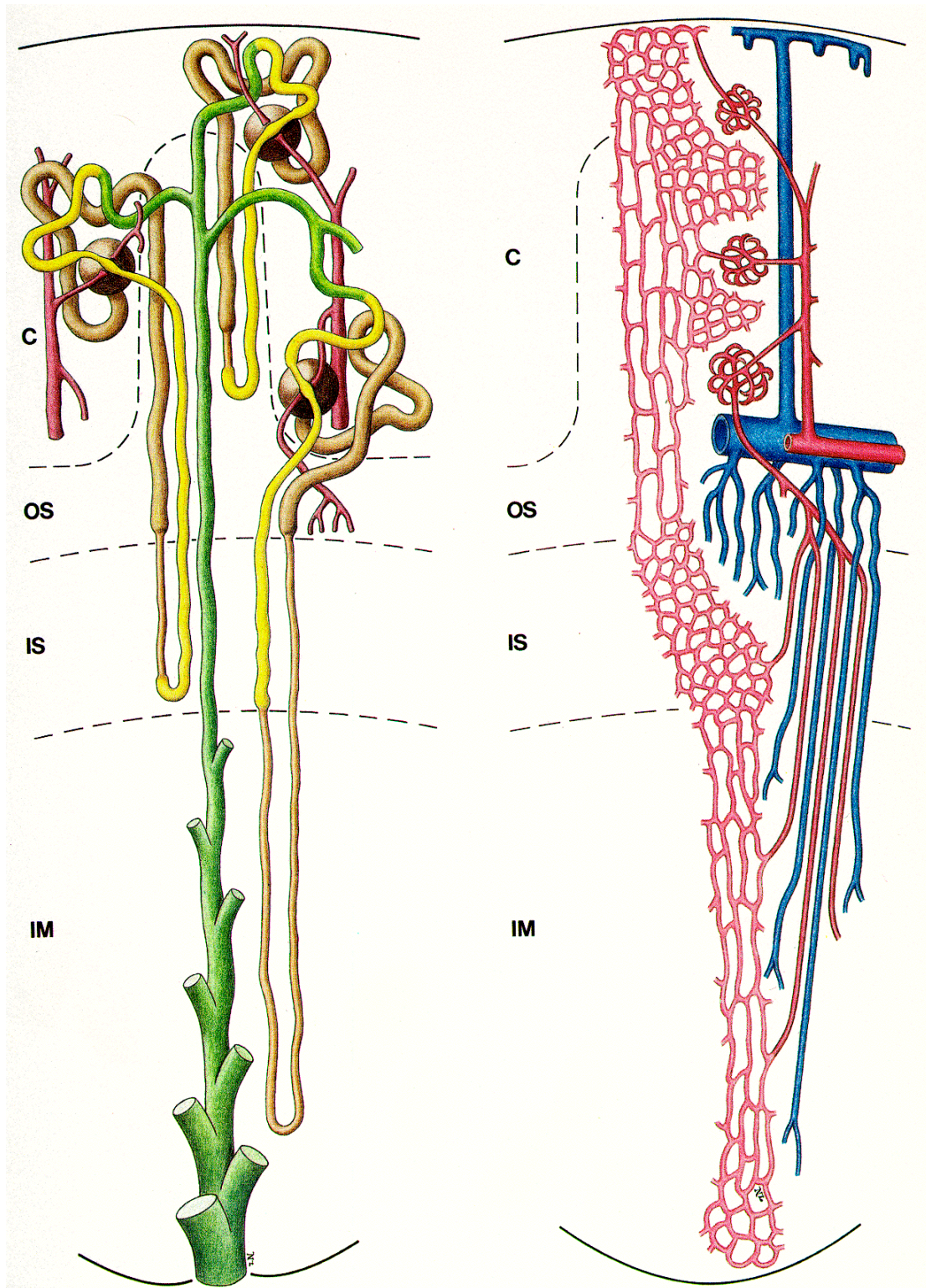
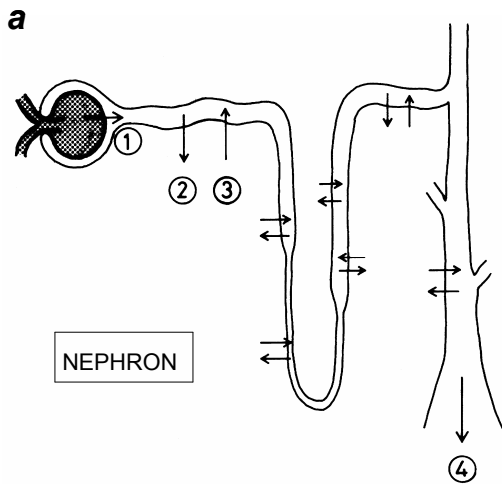
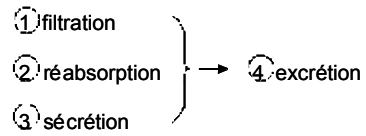


Fig. 4 Néphrons (à gauche) et la circulation sanguine des néphrons (à droite). C = Cortex rénal; IM = partie médullaire du rein. Les tubes collecteurs sont colorés en vert (sur le web) et en foncé sur la feuille.

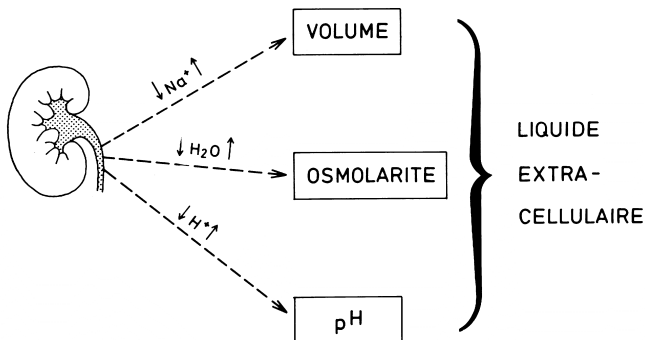


REIN : ORGANE D'ELIMINATION

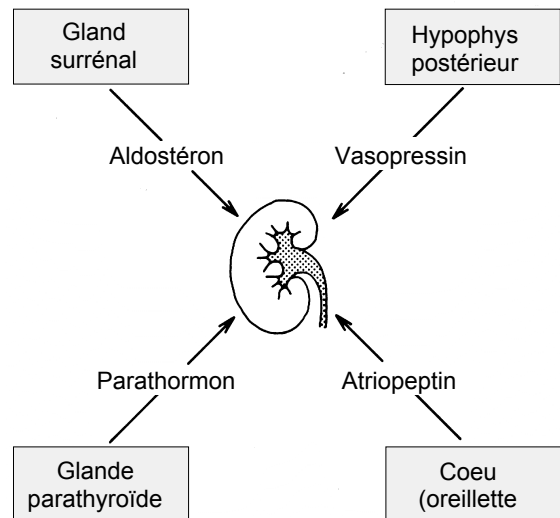
Processus fondamentaux de production de l'urine



b REIN : ORGANE DE REGULATION



c REIN : ORGANE CIBLE



d REIN : ORGANE ENDOCRINE

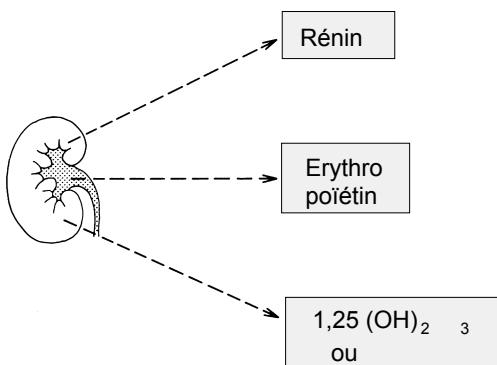


Fig. 5 Vue générale des fonctions du rein

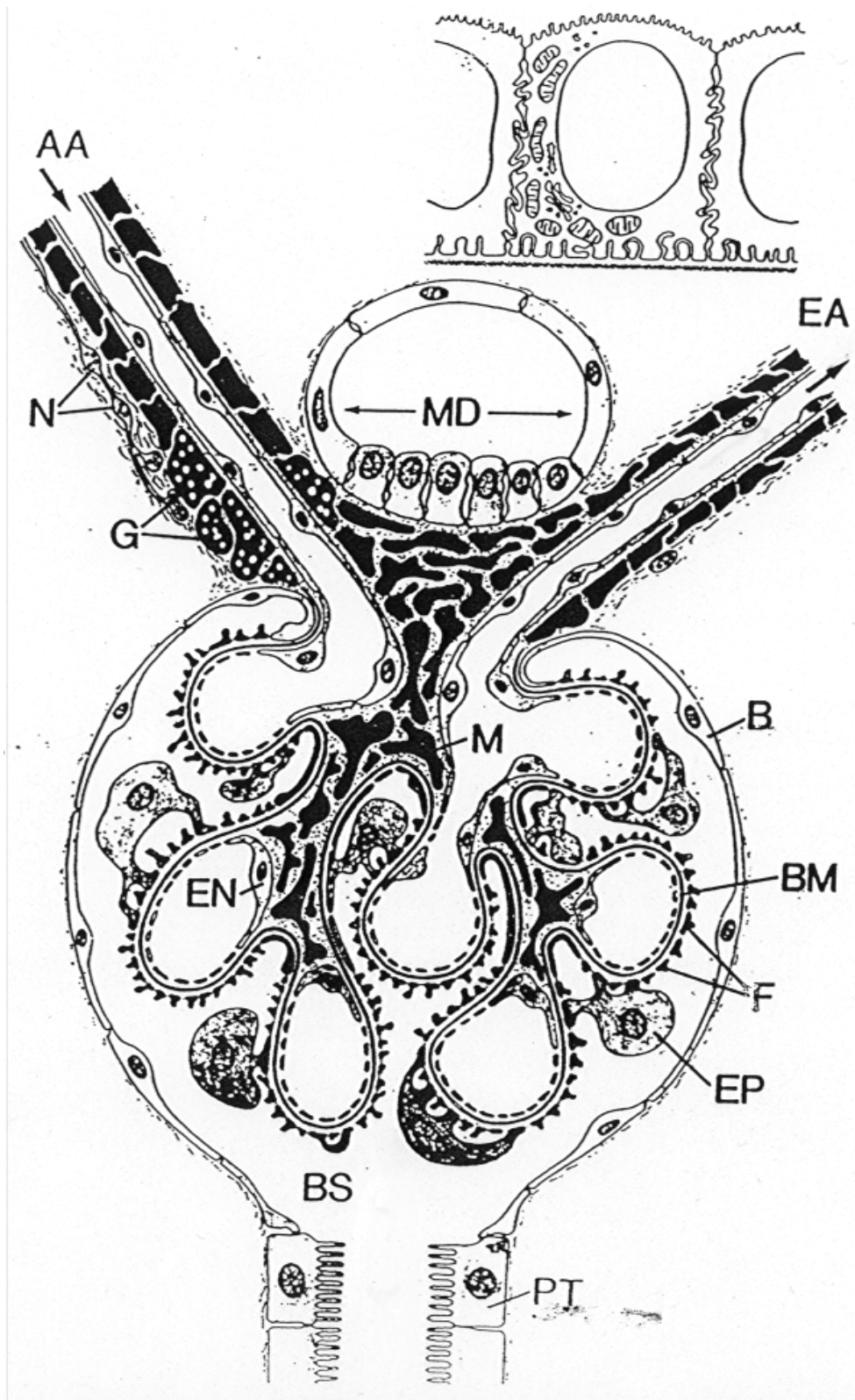


Fig. 6 Schéma d'une coupe d'un glomérule (corpuscule rénal). AA = artériole afférente; EA = artériole efférente; G = granules de rénine; EP = podocytes; F = pieds des podocytes; EN = cellule endothéliale; MD = macula densa du tube distal; PT = cellule épithéliale du tube proximal

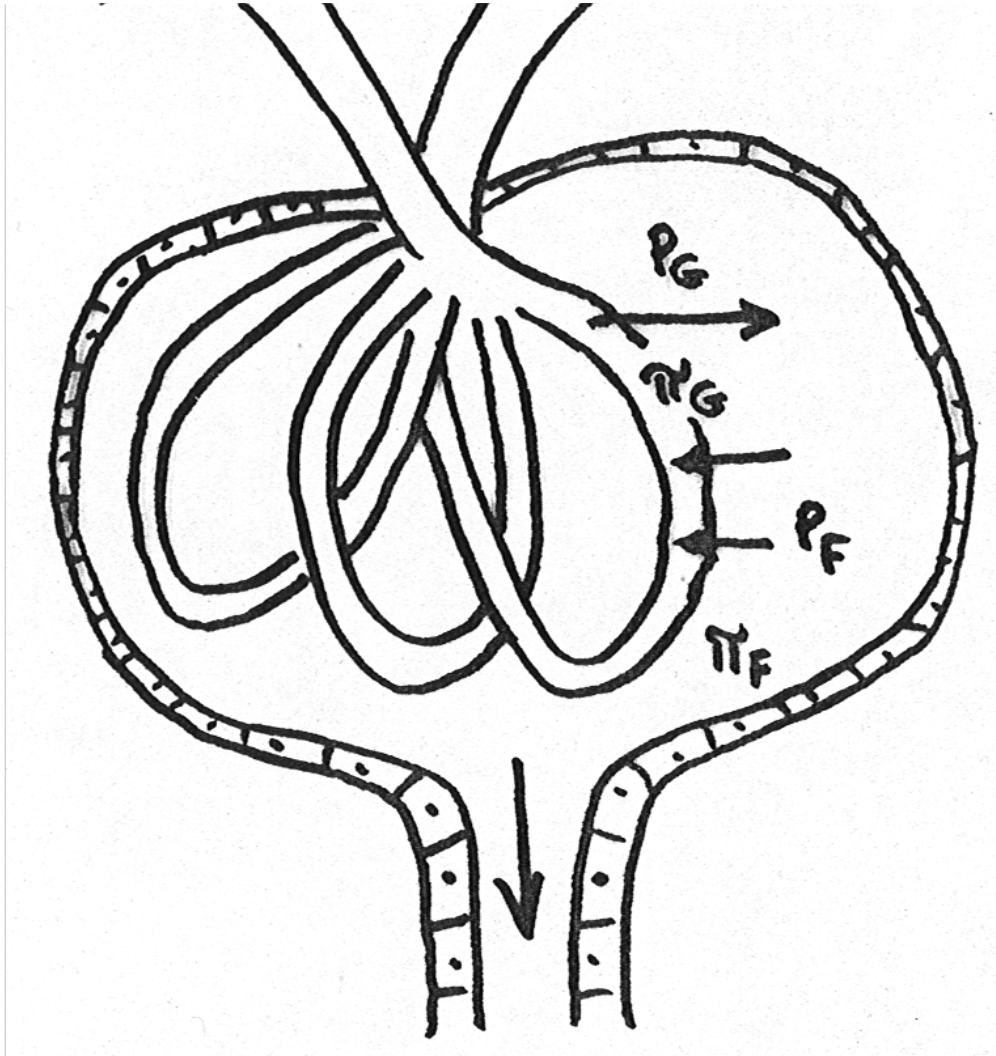
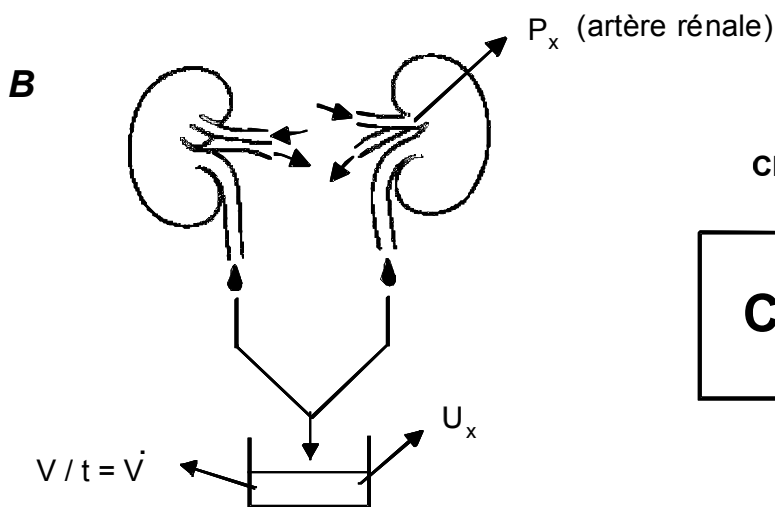
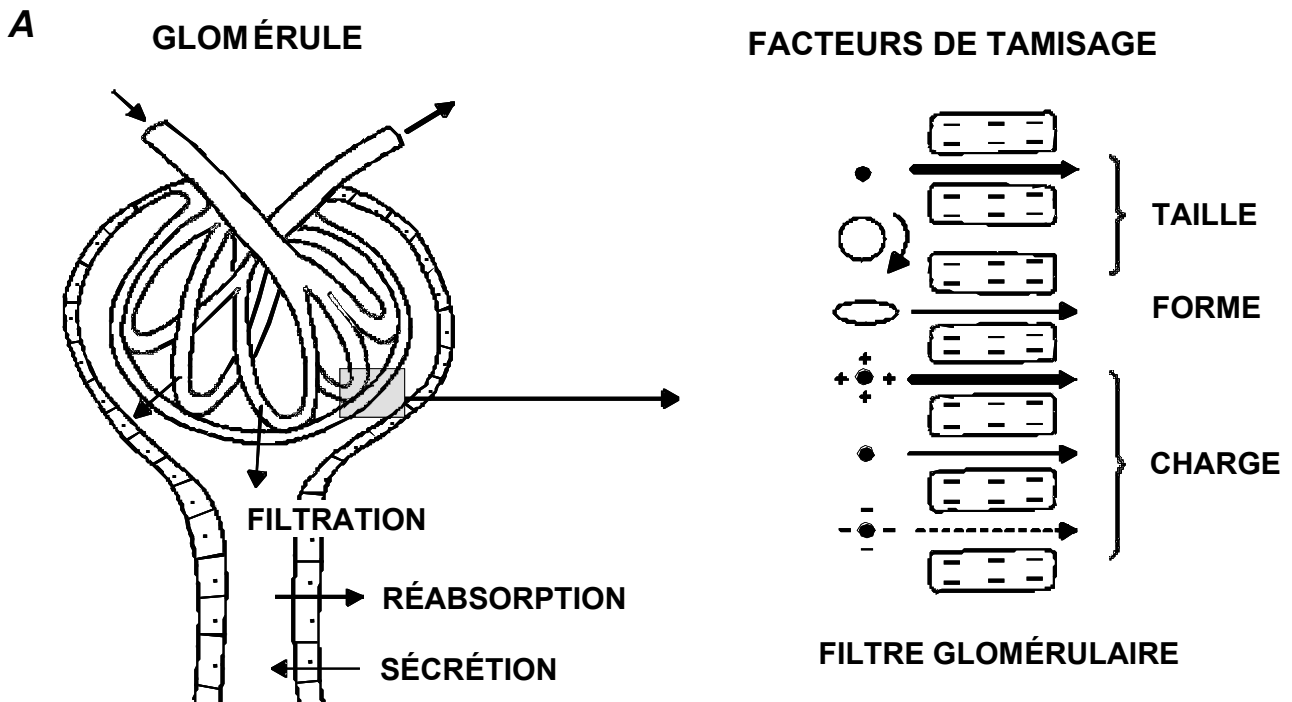


Fig. 7 Les 4 pressions de Starling qui déterminent la filtration d'eau dans les artérioles glomérulaires. P_G et P_F sont des pressions hydrostatiques. π_G et π_F sont les pressions osmo-oncotiques des protéines, π_F étant pratiquement 0.



CLEARANCE C_x

$$C_x = \frac{U_x \cdot \dot{V}}{P_x}$$

Si x = substance de référence

Quantité filtrée = Quantité excrétée

$$P_x \cdot \text{GFR} = U_x \cdot \dot{V}$$

$$\text{GFR} = \frac{U_x \cdot \dot{V}}{P_x} = C_{\text{substance de référence}}$$

Fig. 8 Tamisage de petites molécules dans le glomérule (**A**) et détermination de la filtration glomérulaire par la clearance d'une substance de référence (**B**). Pour les symboles, voir texte.

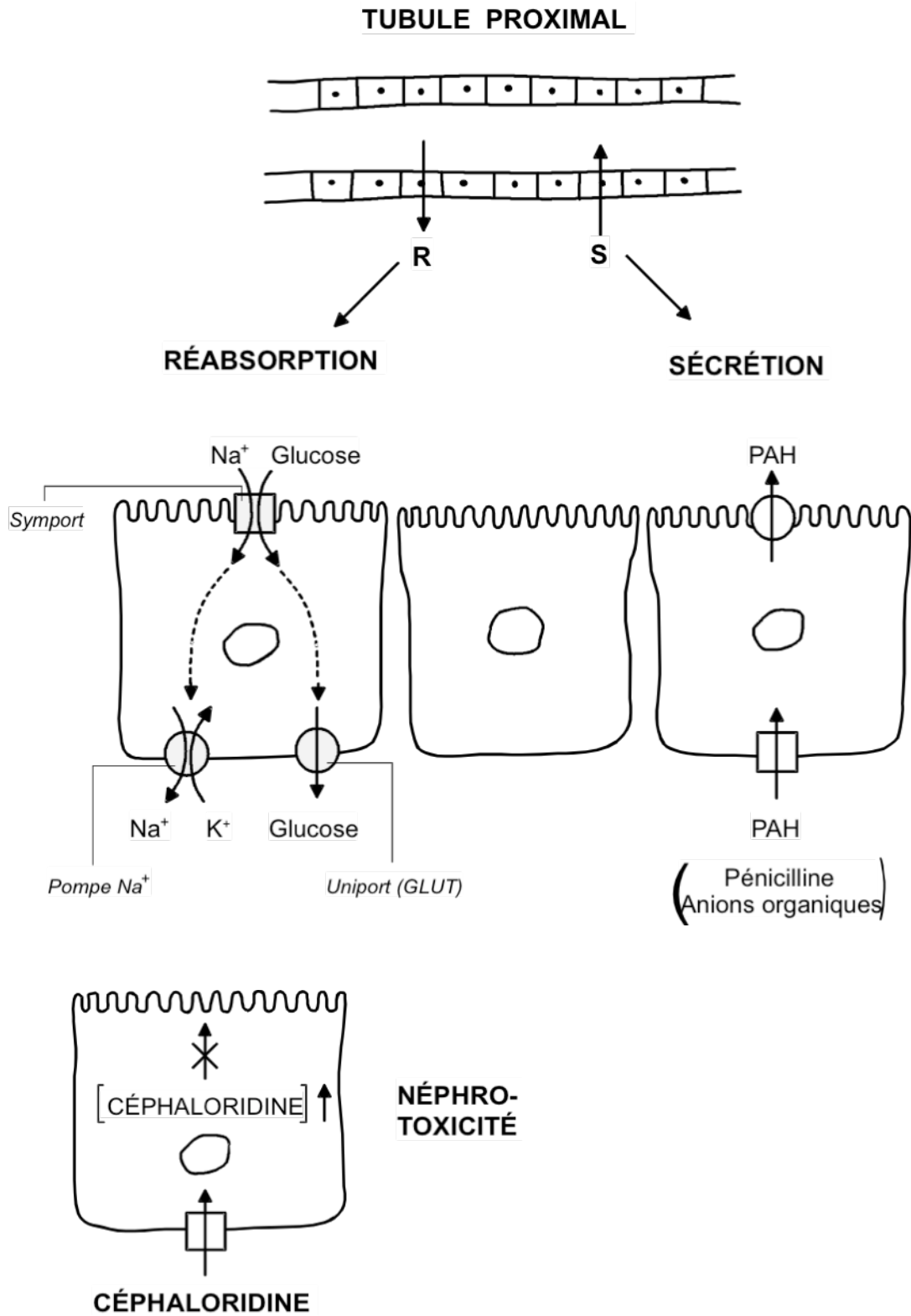


Fig. 9 Réabsorption de glucose et sécrétion d'anions organiques

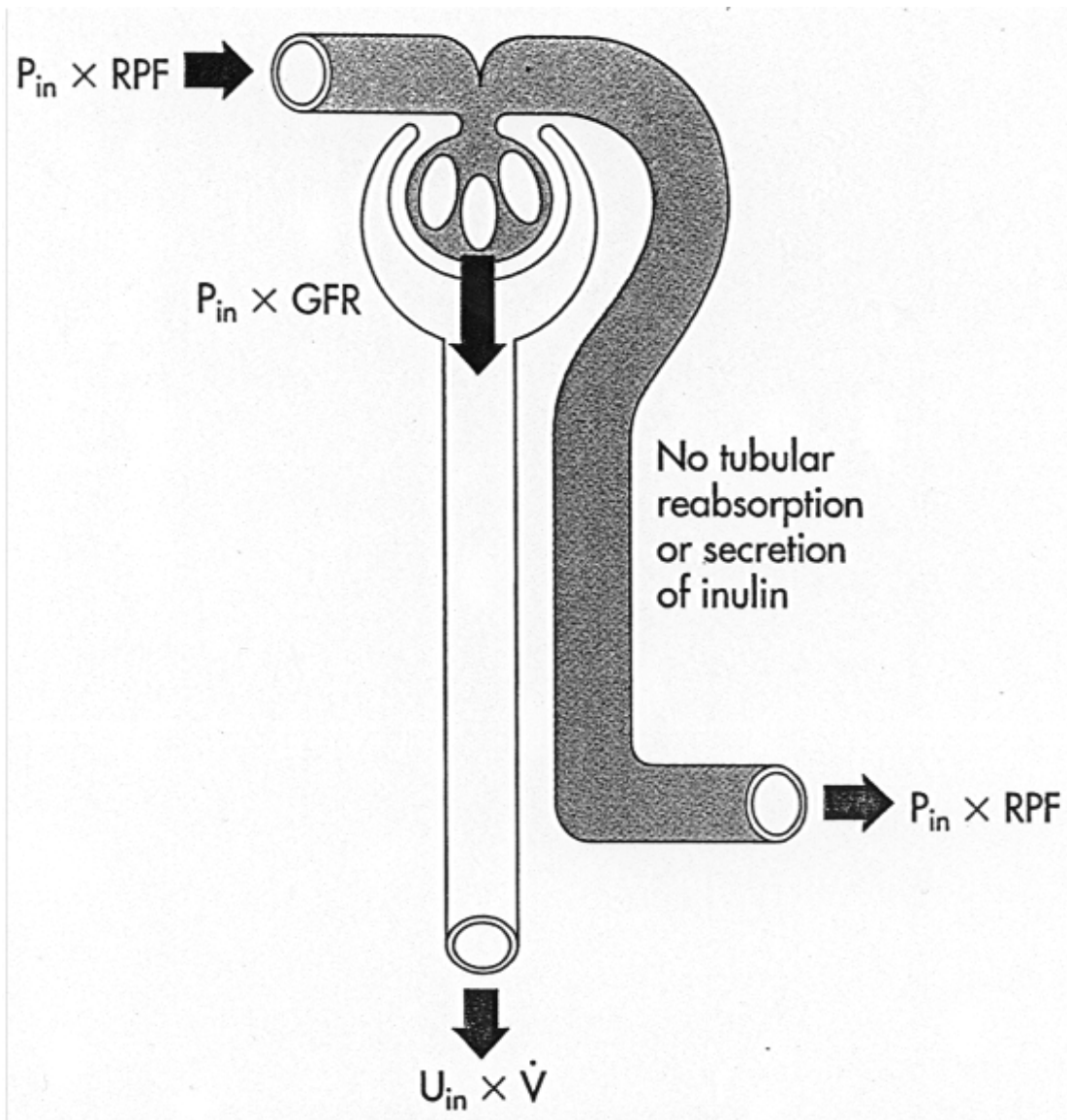


Fig. 10 Clearance de l'inuline. La filtration de l'inuline est égale à son excrétion dans l'urine

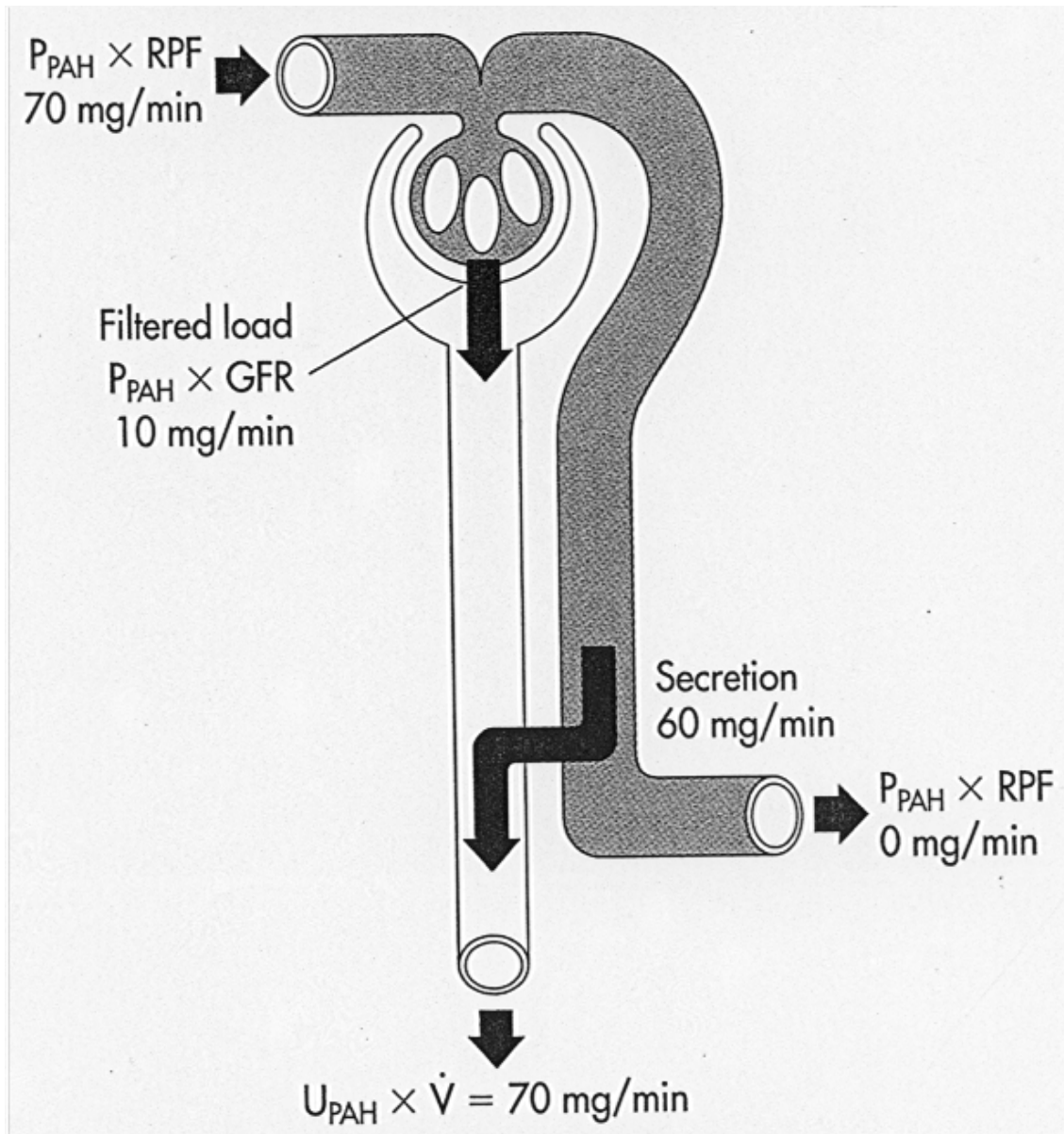


Fig. 11 Filtration et sécrétion de PAH. Le sang quittant le néphron est totalement épuré du PAH. On peut donc mesurer le flux plasmatique $RPF = U_{PAH}/P_{PAH}$ (Débit urinaire).

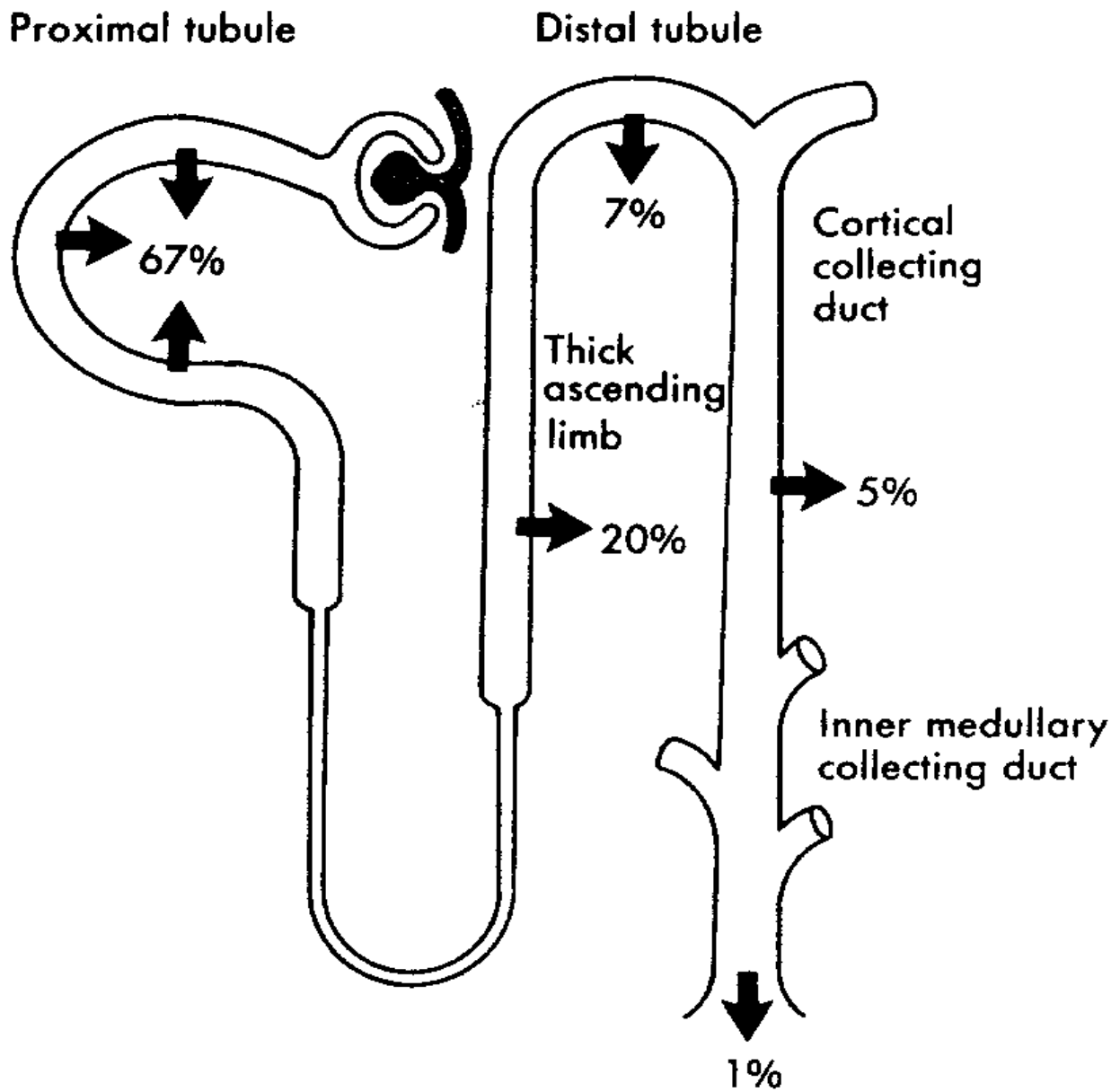


Fig. 12 Réabsorption du sodium dans les différents segments du néphron

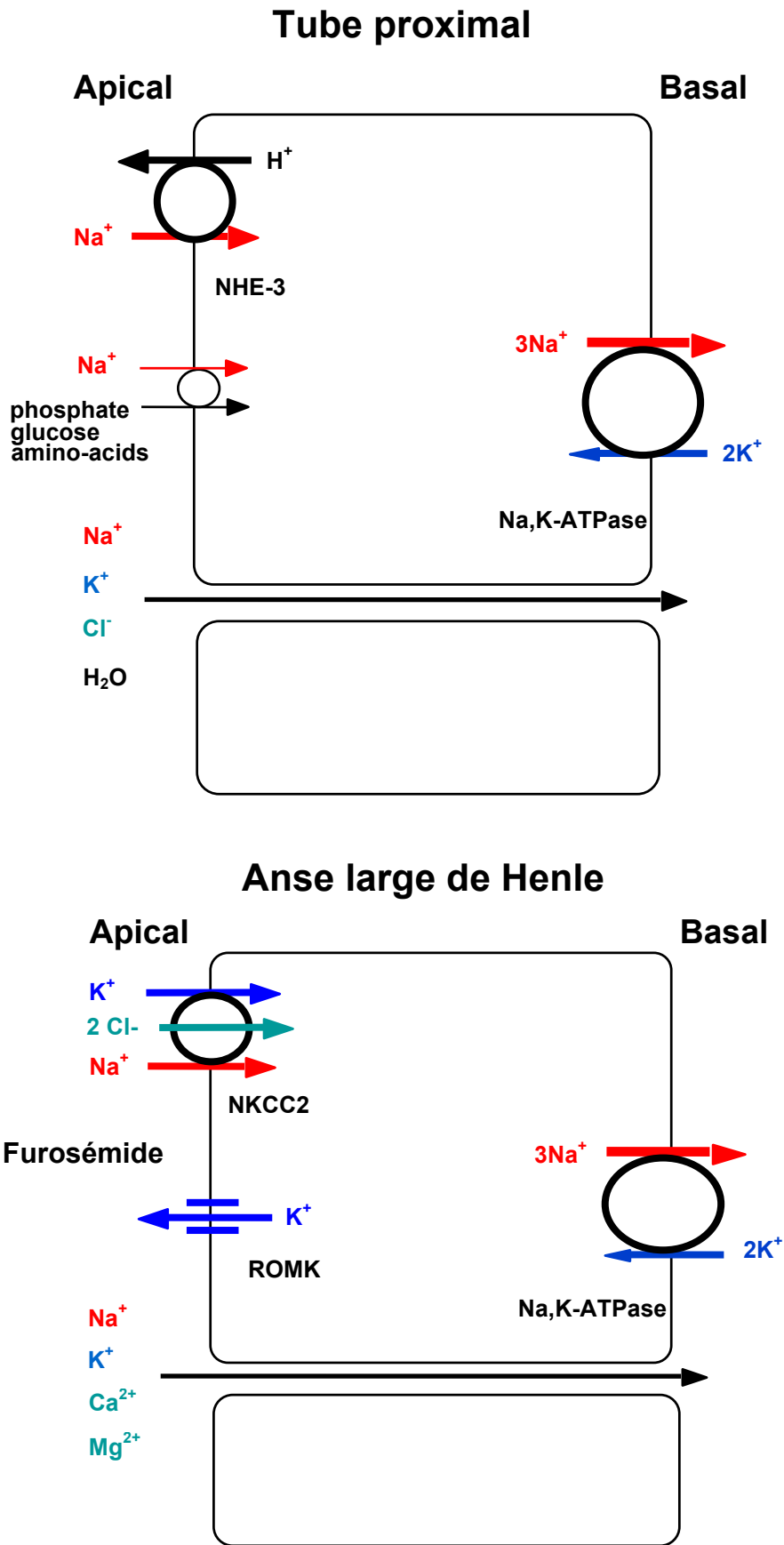


Fig. 13a Mécanismes cellulaires de la réabsorption du sodium dans le tube proximal et l'anse ascendante large de Henle

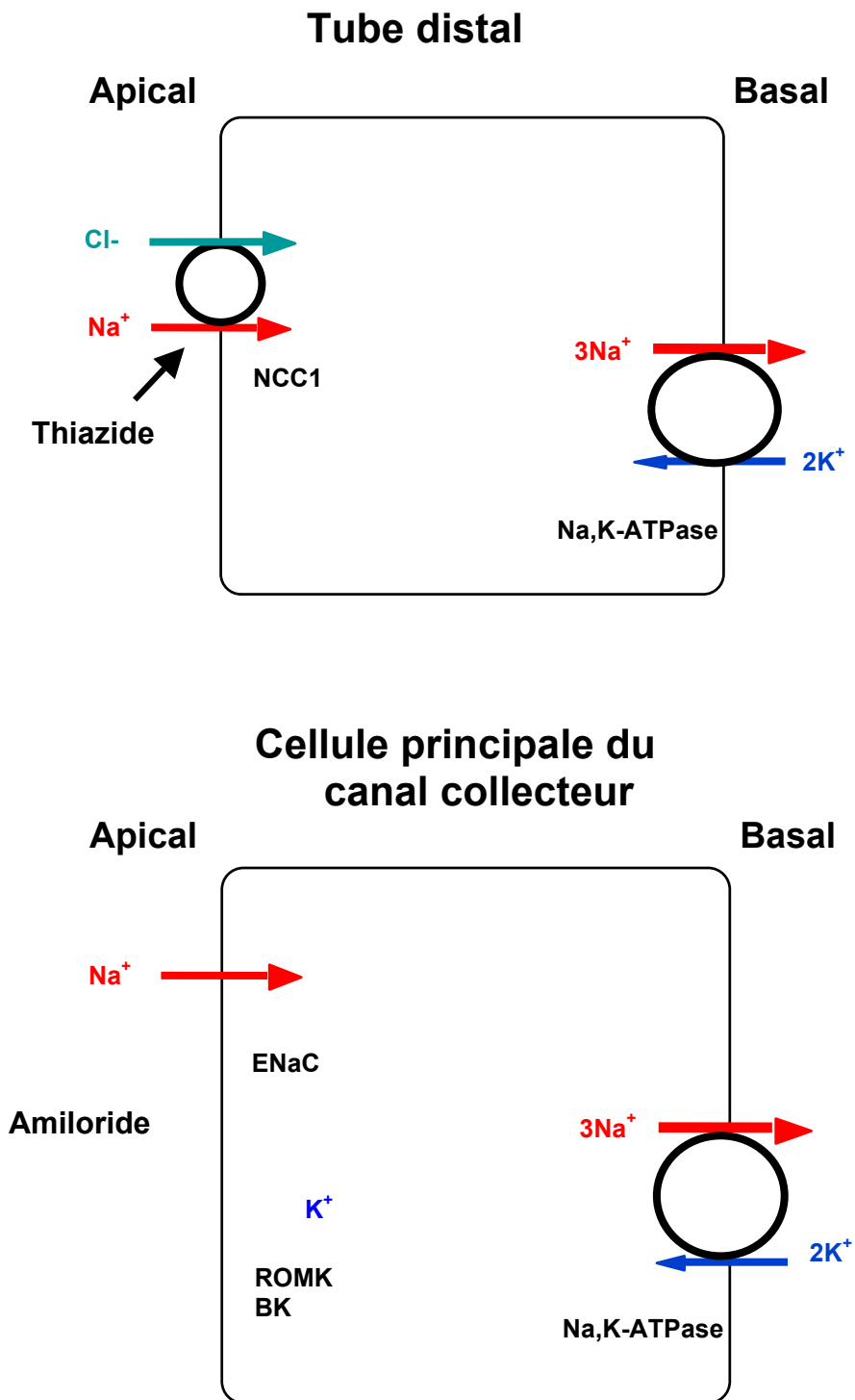


Fig. 13b Mécanismes cellulaires de la réabsorption du sodium dans le tube distal et la cellule principale du canal collecteur

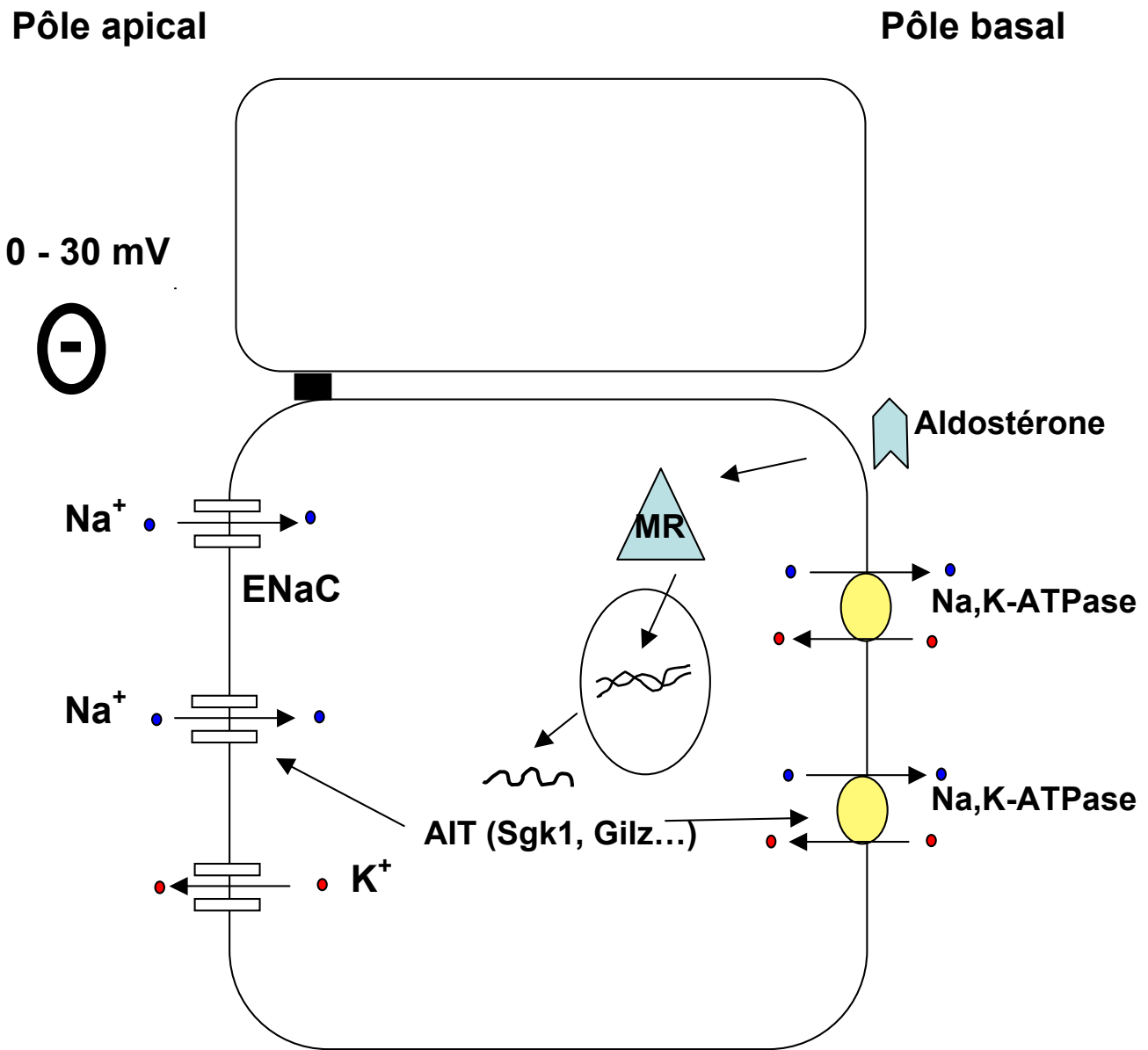


Fig. 14 Mécanisme de stimulation de la réabsorption du sodium par l'aldostérone

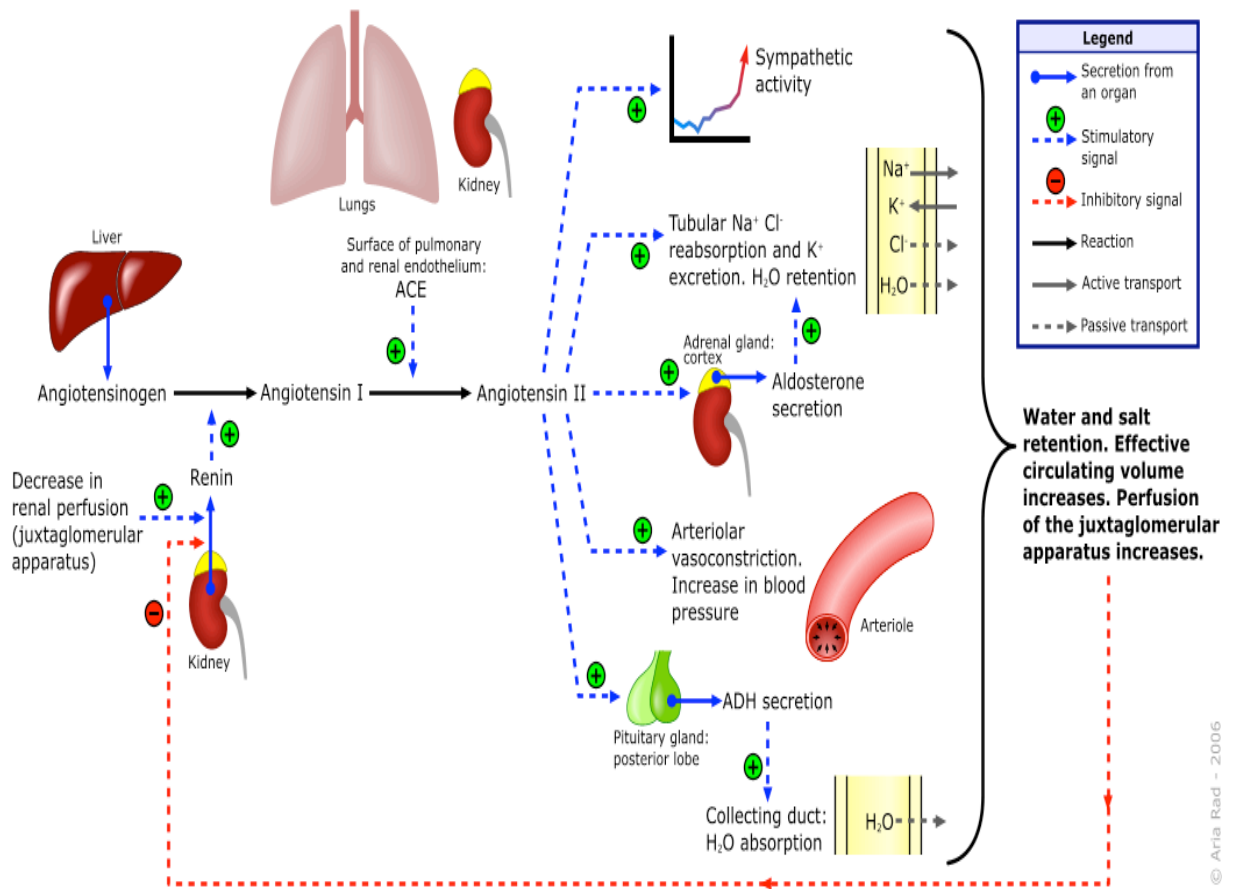


Fig. 15 Le système rénine angiotensine aldosterone

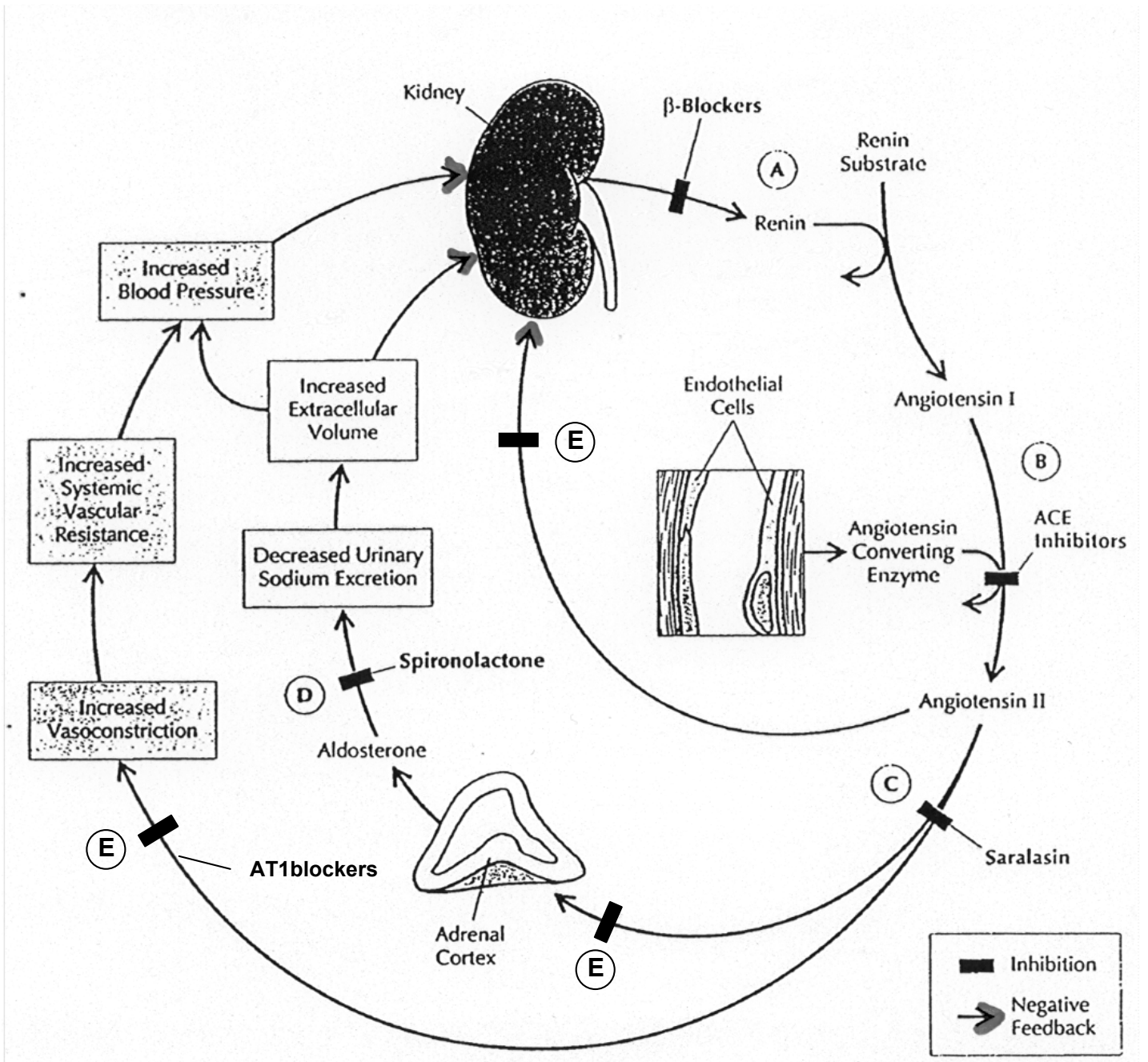


Fig. 16 Inhibiteurs du système RAA

Système Rénine - Angiotensine - Aldostérone

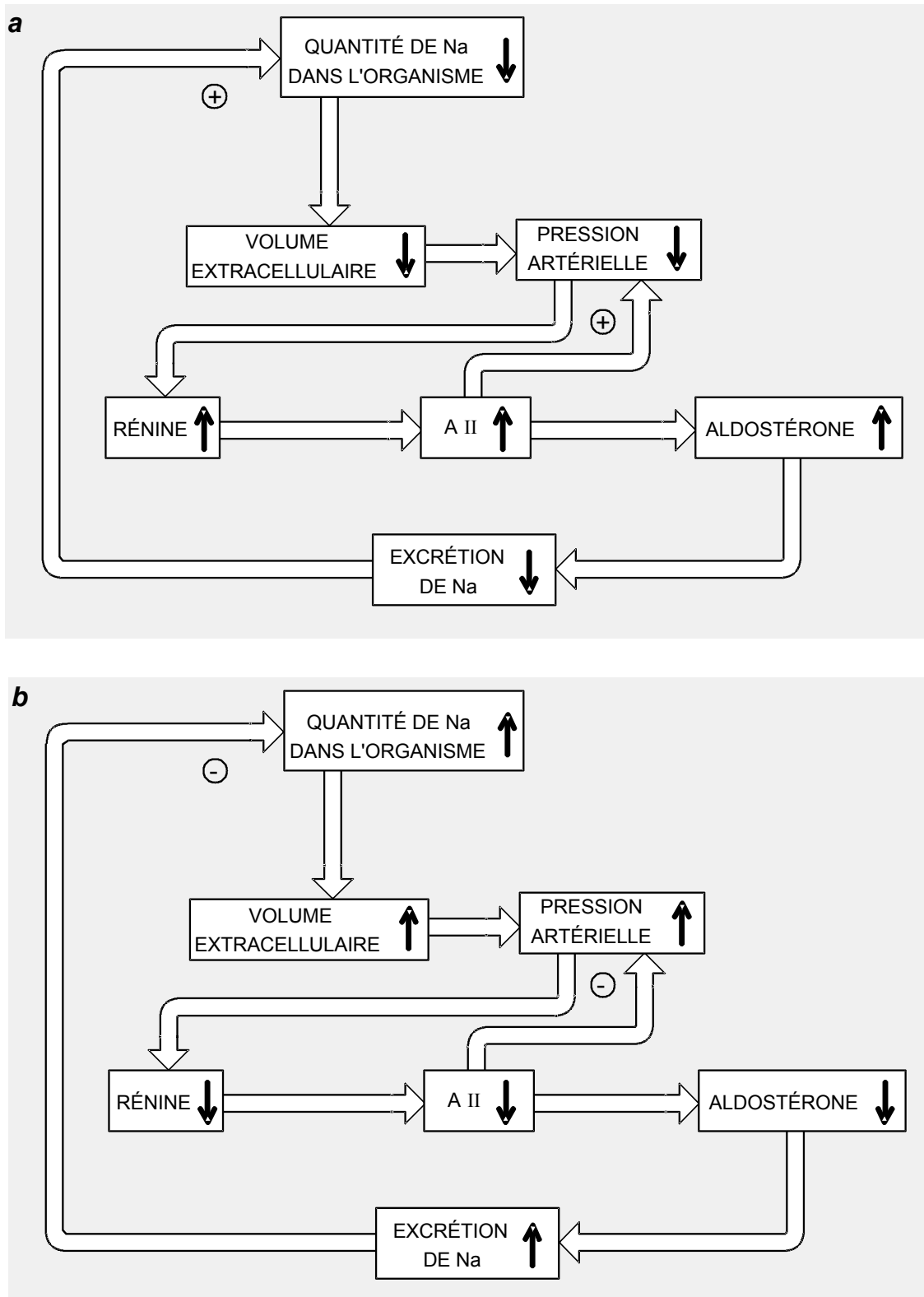


Fig. 17 Diminution et augmentation du capital sodique dans l'organisme

EPREUVE DE SURCHARGE H₂O

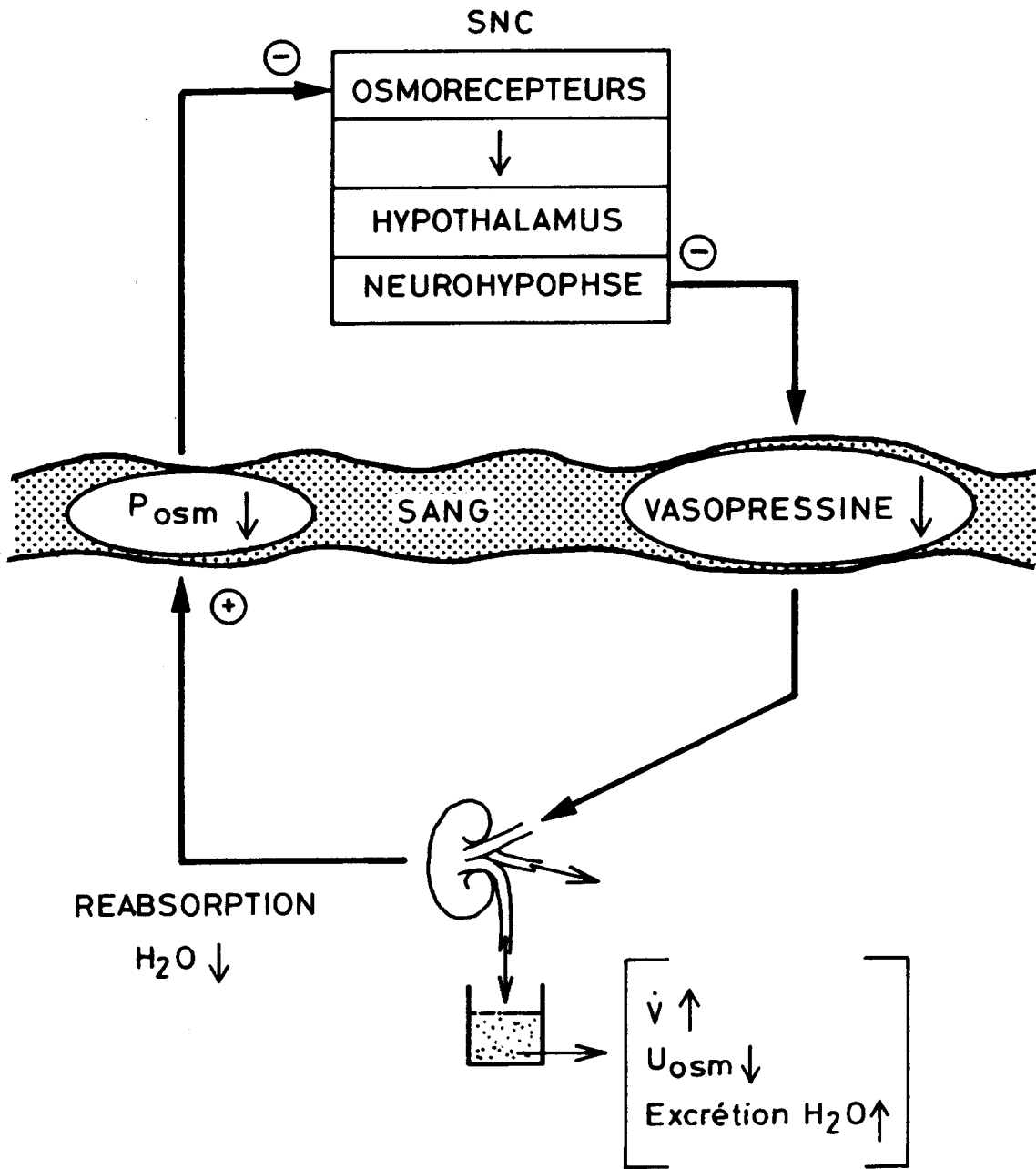


Fig. 18 Surcharge hydrique

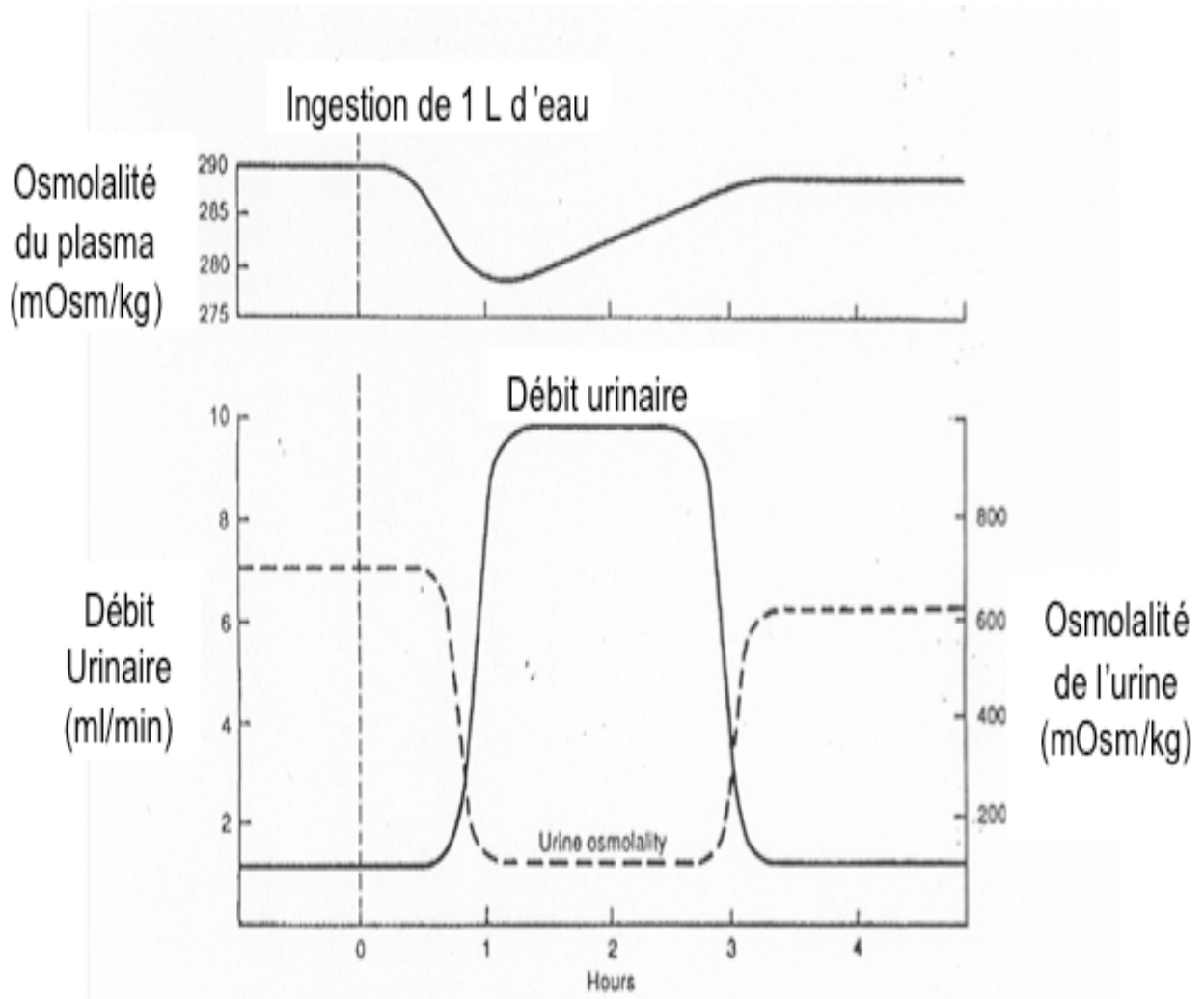


Fig. 19 Surcharge en eau

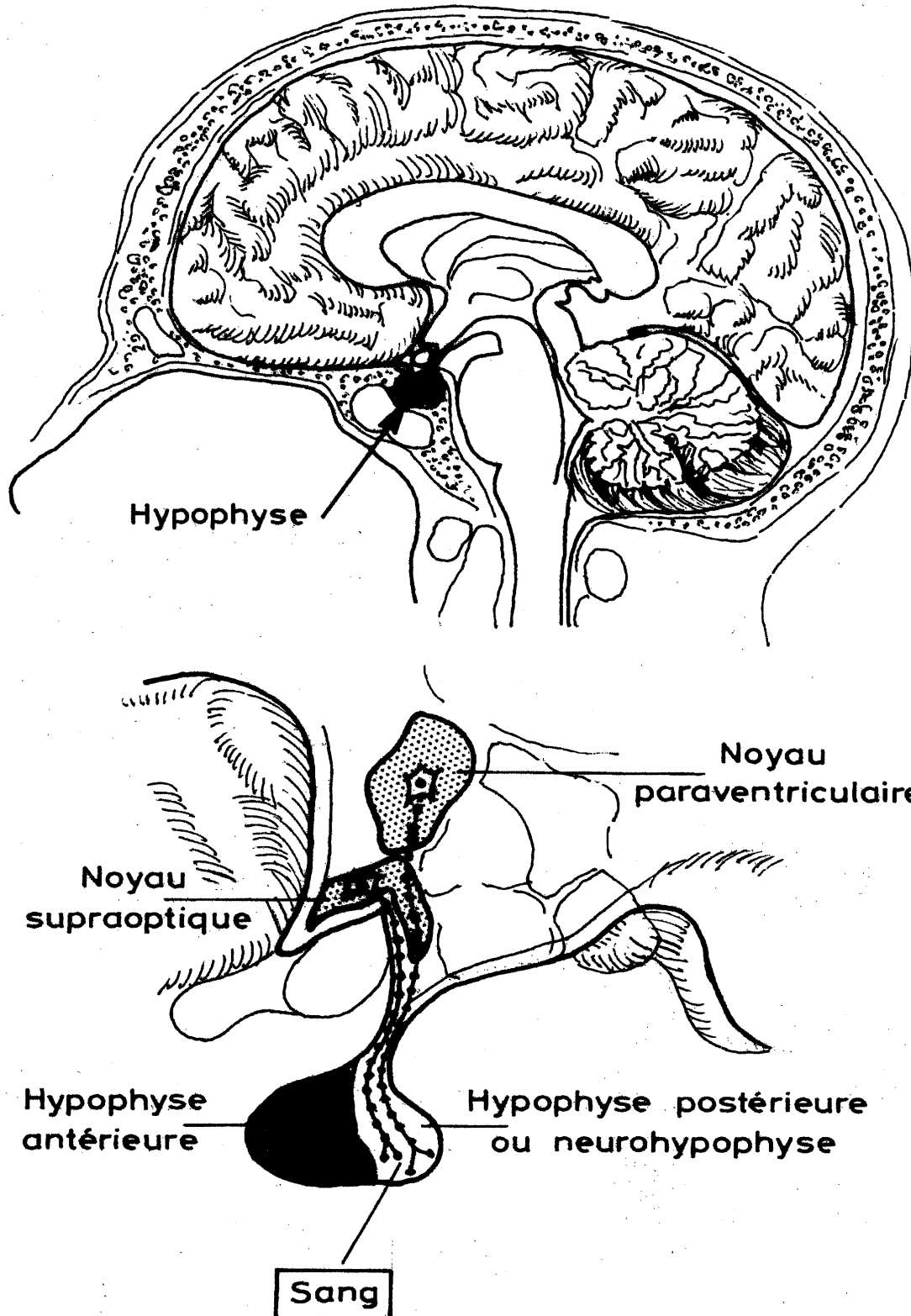


Fig. 20 Sites de synthèse et de sécrétion de la vasopressine

Restriction hydrique

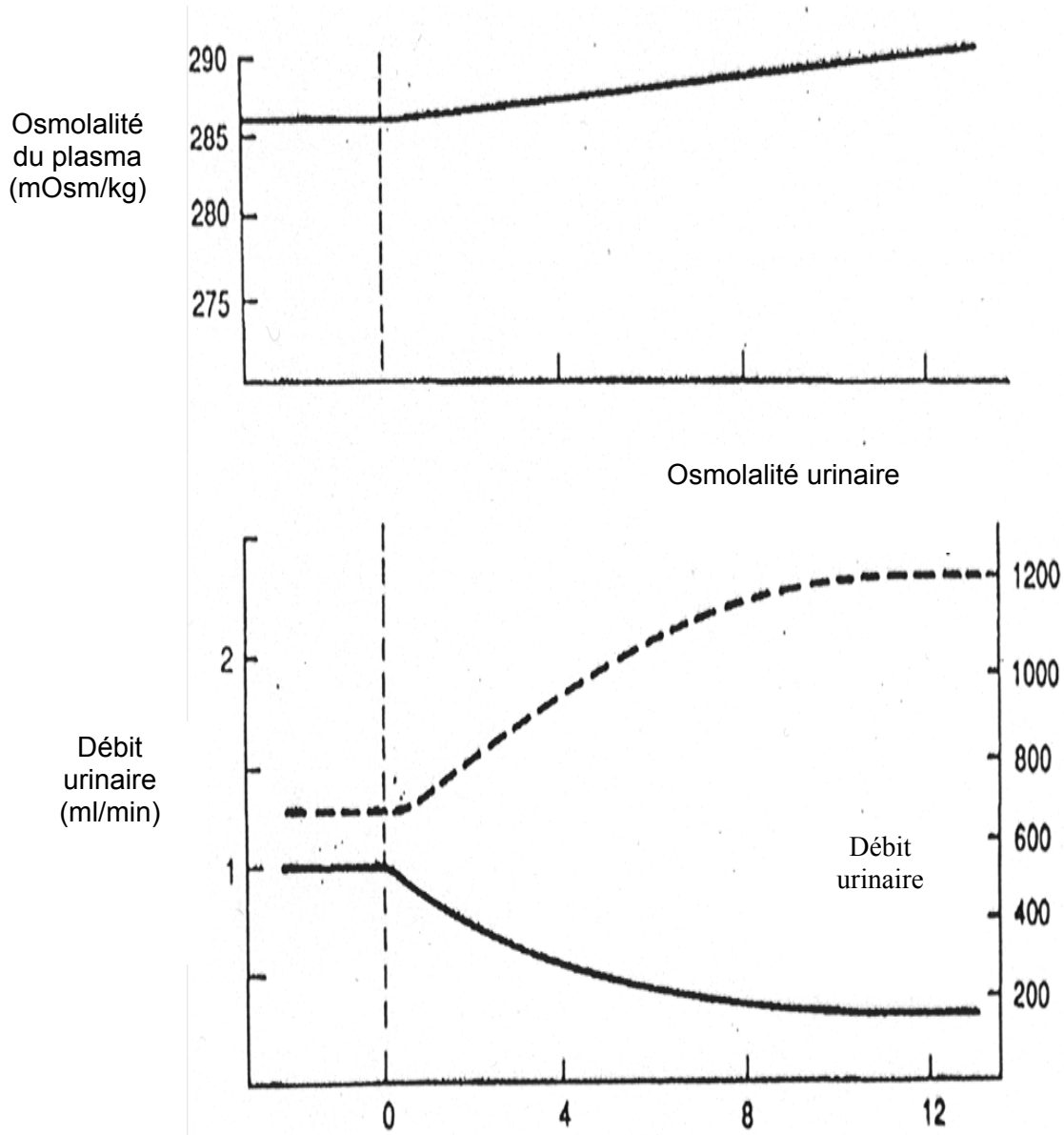
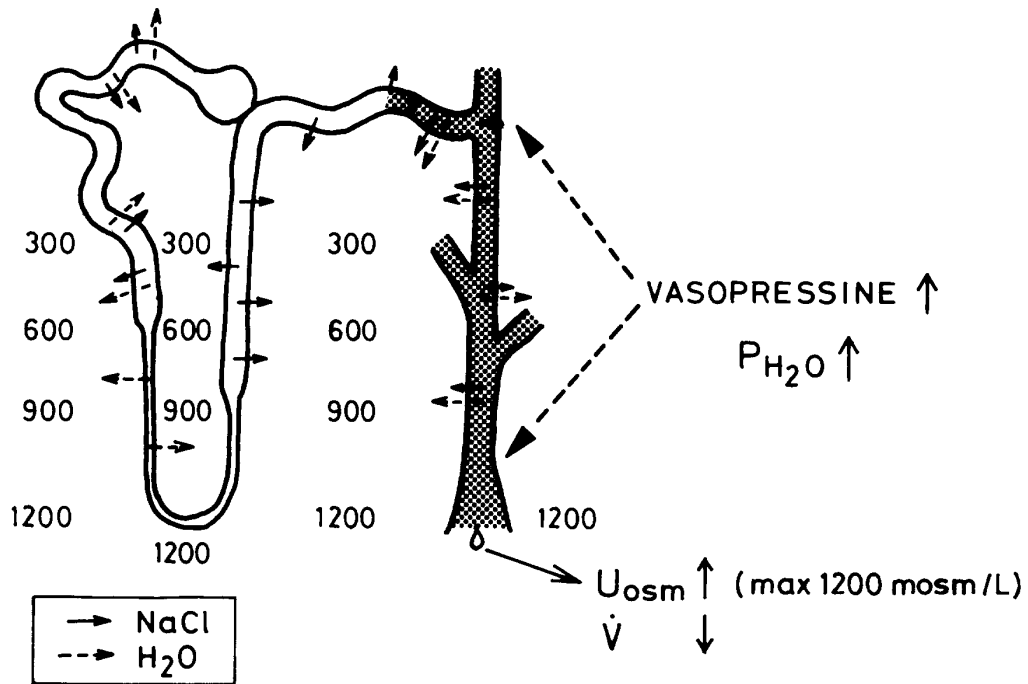


Fig. 21 Restriction hydrique

ANTIDIURESE



DIURESE AQUEUSE

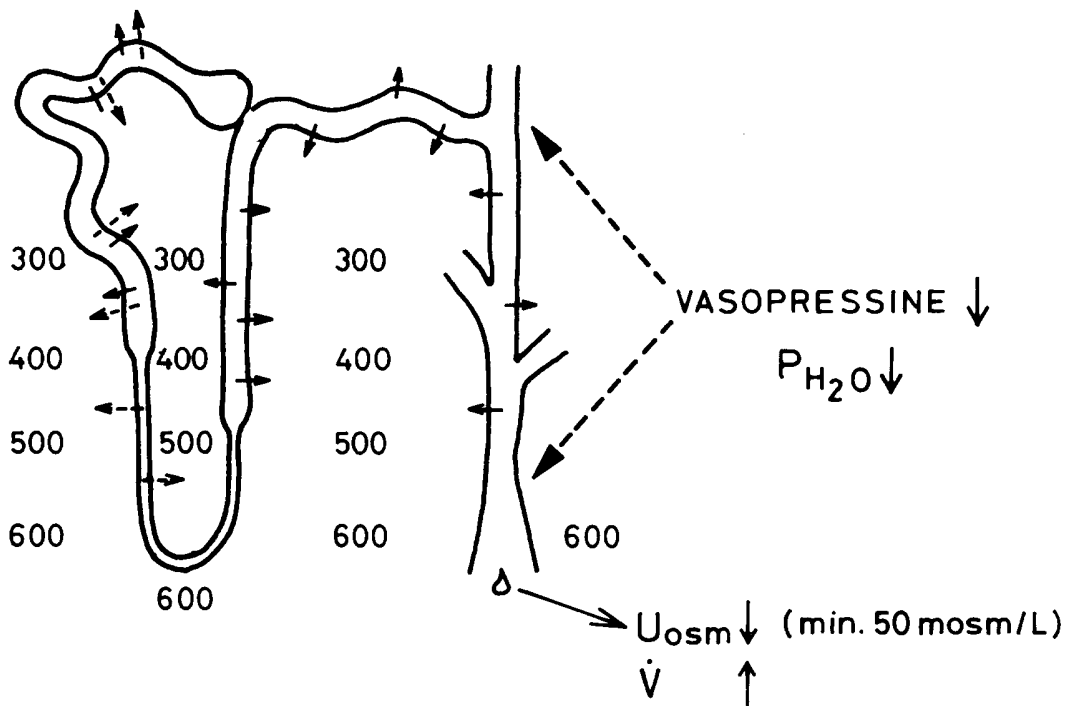


Fig. 22 Création d'un gradient osmotique

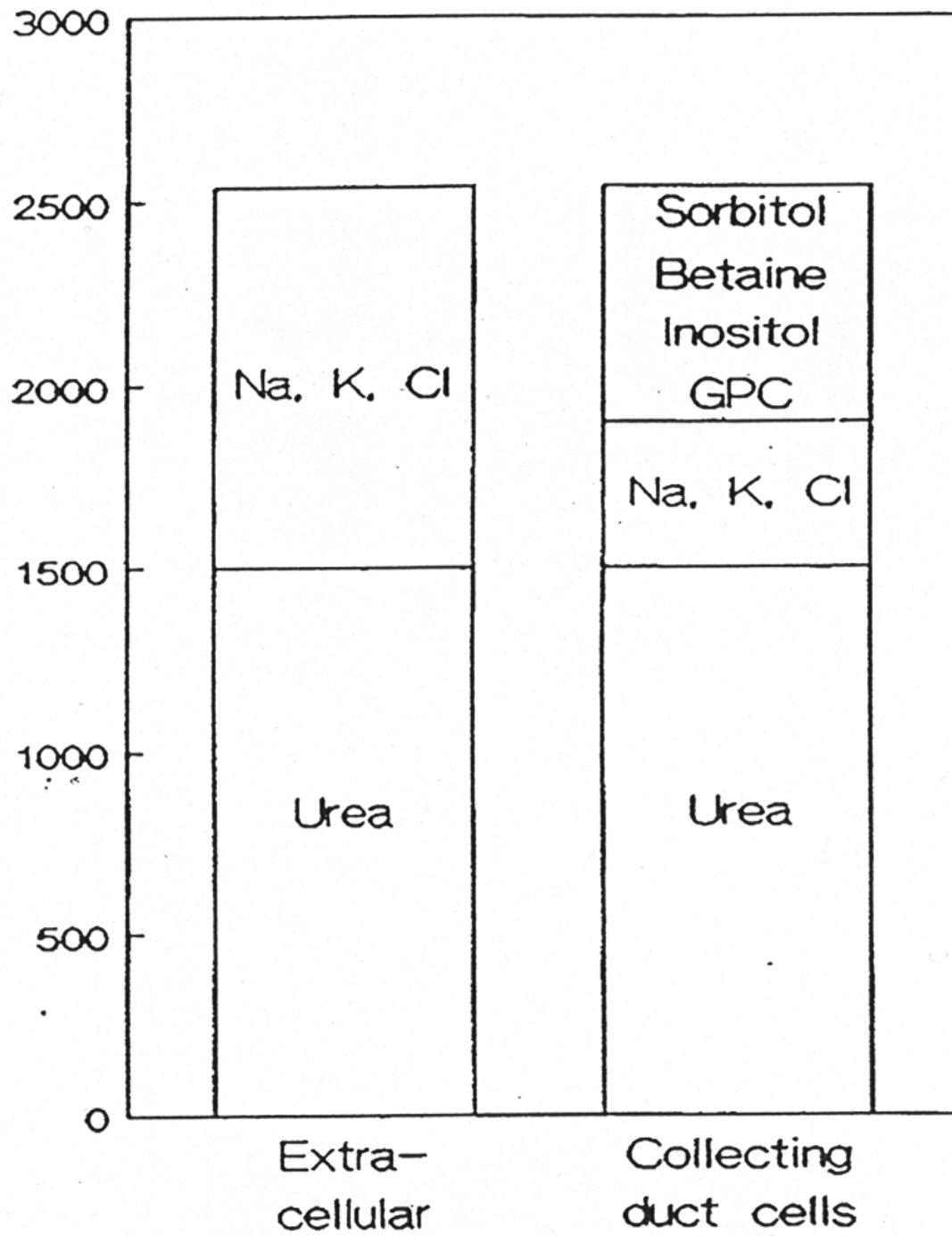


Fig. 23 Equilibration des osmolalités dans la cellule épithéliale par l'urée, le sorbitol et d'autres substances

Distribution des aquaporines et relation avec la perméabilité à l'eau

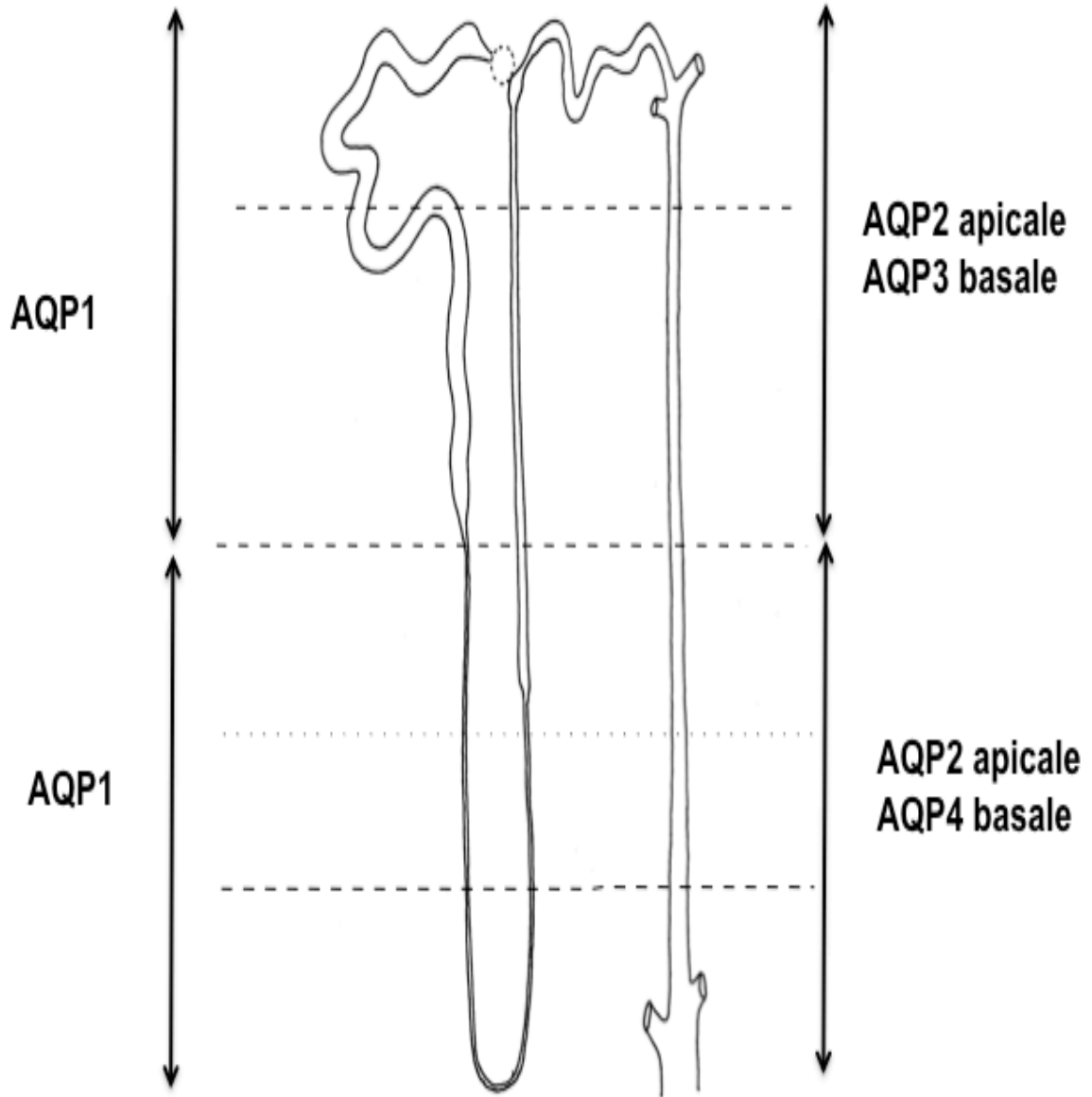


Fig. 24 Distribution tubulaire des aquaporines

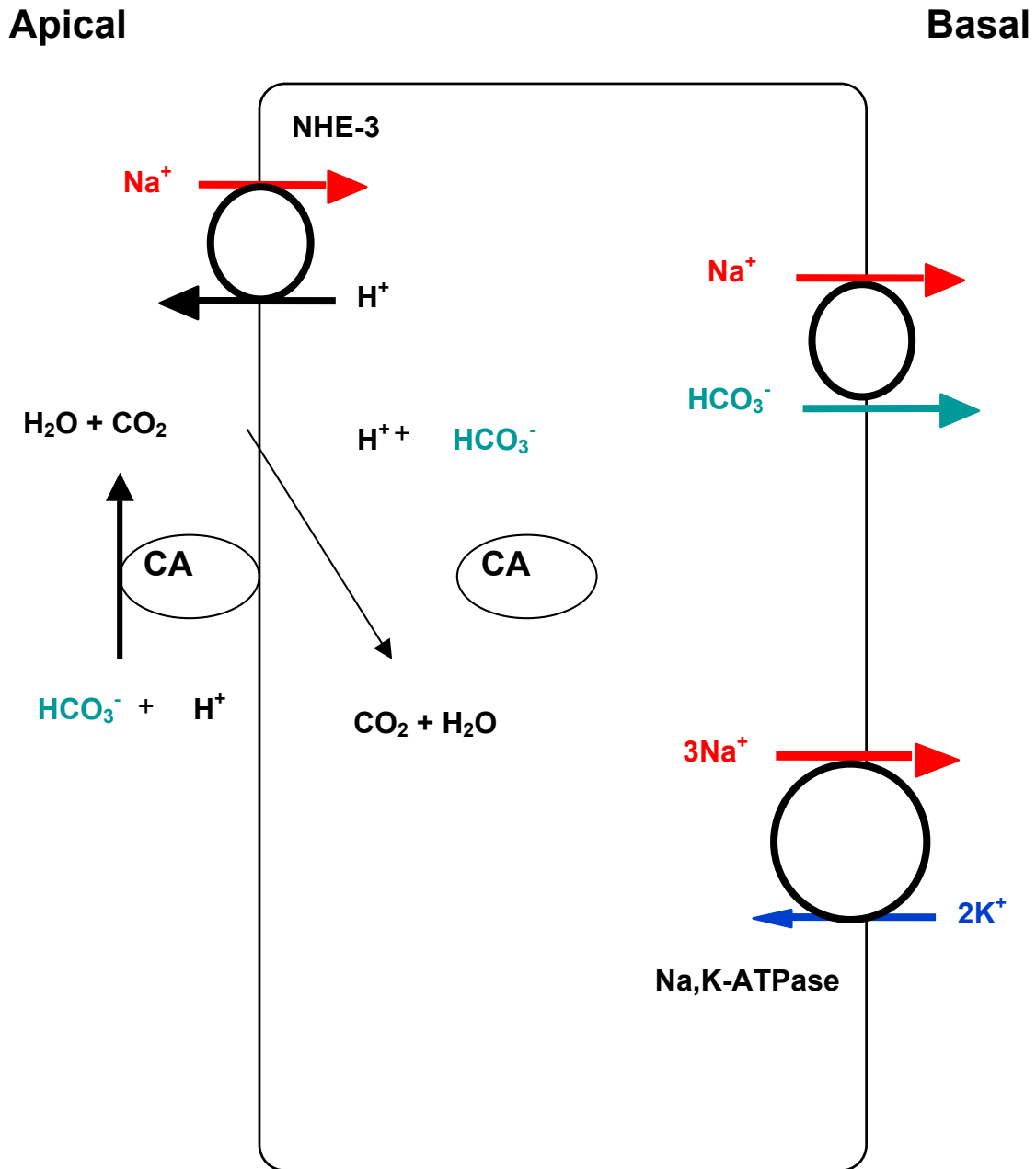


Fig. 25 Réabsorption des bicarbonates et sécrétion des protons dans le tube proximal

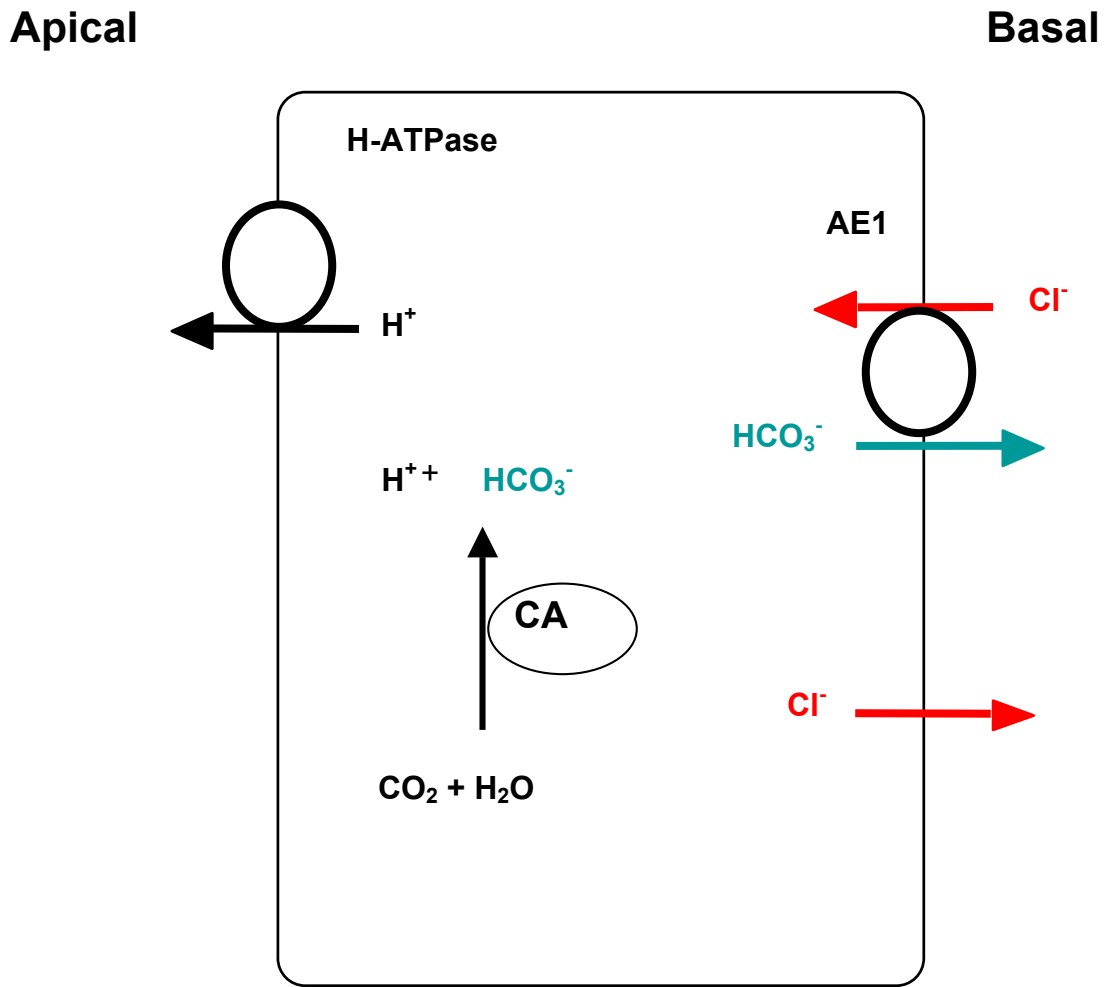


Fig. 26 Réabsorption des bicarbonates et sécrétion des protons par les le cellules principales du canal collecteur