

III. Notions de physiologie urinaire

La fonction des reins est souvent réduite à l'excrétion de métabolites. Leur autre fonction, et non la moindre, est la régulation du volume et de la composition du liquide extracellulaire. Il est dit que la composition du fluide extracellulaire n'est pas due à ce que la bouche ingère mais à ce que le rein retient [242].

III. 1) Production de l'urine

La production de l'urine fait intervenir trois mécanismes principaux, qui concernent chacun un élément anatomique précis : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire sélective et la sécrétion tubulaire sélective.

III. 1. a) Filtration glomérulaire

- **Caractéristiques**

Le flux sanguin passe par le glomérule rénal grâce au réseau capillaire précédemment détaillé [101]. Une grande quantité de filtrat est alors formée dans la lumière de la capsule de Bowman (**Figure 32**, étape 1). Ce filtrat a une composition voisine du plasma sanguin : seuls les lipides, les albumines et les protéines de haut poids moléculaire sont arrêtés par ce filtre [30].

Les barrières physiques qui permettent ce rôle de filtre sont : l'**endothélium** des capillaires du glomérule, la **partie interne de la capsule de Bowman** et la **membrane basale** entre ces deux assises cellulaires [30].

Les capillaires glomérulaires sont structurellement conçus pour maximiser les flux massifs de liquide : ils sont **fenêtrés**. En comparaison des capillaires d'autres zones du corps, les cellules endothéliales contiennent de nombreux pores, de manière à ce que la perméabilité soit cent fois plus importante qu'au niveau de tout autre endothélium [4] [307].

La membrane basale longeant les cellules endothéliales contient du collagène et de nombreuses glycoprotéines **chargées négativement** (protéoglycanes, laminine, fibronectine, entactine). Les surfaces de l'endothélium vasculaire et de l'épithélium de la capsule semblent également recouvertes de résidus de glycoprotéines chargées négativement. Ainsi, la forme cationique d'une substance passe plus facilement la barrière que la forme neutre, elle-même passant plus facilement que la forme anionique. Cela repousse l'albumine et la plupart des autres protéines sériques [4] [307].

Les **podocytes** de la partie interne de la capsule de Bowman couvrent la surface externe de la membrane basale [4]. Les cytopodes des podocytes déterminent des pores dans la membrane basale, à la manière d'un peigne, à travers lesquels le filtrat s'écoule. Le filtre glomérulaire agit ainsi plutôt comme un tamis : toutes les molécules de poids moléculaire supérieur à 65 000 Daltons, ou de diamètre moléculaire supérieur à 4 nm sont retenues, les autres (moins de 2 nm de diamètre) passent au travers [307]. Les cellules sanguines sont trop volumineuses pour passer, et seulement une faible proportion des protéines plasmatiques est capable de traverser la barrière [4]. La forme et la déformabilité des molécules influence

également leur capacité à être filtrées [307]. La plupart des autres constituants sanguins (glucose, acides aminés, urée, créatinine, sodium, potassium, chlore, acide hydrochlorique) passent à travers le filtre et leur concentration dans le filtrat est semblable à leur concentration plasmatique [4] [30].

Les forces qui déterminent les mouvements de fluides à travers la barrière de filtration glomérulaire sont les mêmes qui régissent les mouvements de fluides au niveau des capillaires d'une manière générale : il s'agit de la différence entre les pressions hydrostatique et oncotique entre les capillaires et la capsule de Bowman. La pression de filtration effective (P_f : pression d'ultrafiltration) est donc la résultante de la différence entre la pression hydrostatique des capillaires glomérulaires (P_{HC}) avec la pression oncotique capillaire (P_{OC}) et la pression hydrostatique dans la lumière de la capsule de Bowman (P_{HU}) [307] : $P_f = P_{HC} - (P_{OC} + P_{HU})$. Akers et Denbow [4] estiment ainsi que malgré une pression hydrostatique proche de 55mmHg au niveau de l'artériole afférente, la pression de filtration effective n'est que de 10mmHg au niveau du glomérule.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est exprimé en millilitres de filtrat glomérulaire produit par minute et par kilogramme de poids vif. Il correspond au produit de la pression d'ultrafiltration par le coefficient d'ultrafiltration K_f , qui représente lui-même une combinaison de la perméabilité de la barrière de filtration et de sa surface : $DFG = P_f \times K_f$ [307].

Le DFG est étroitement dépendant du débit sanguin rénal (DSR). Ainsi, le DFG peut être modifié en faisant varier le diamètre des artérioles afférente et efférente. La dilatation de l'artériole afférente augmente le débit sanguin vers le glomérule, qui à son tour augmente la pression hydrostatique capillaire et donc le potentiel de filtration. Une vasoconstriction de l'artériole efférente augmente la pression hydrostatique glomérulaire. Malgré la réduction du DSR due à la réduction de l'écoulement du sang à cause de la constriction de l'artériole efférente, le DFG est maintenu [242].

Chez les mammifères, le DFG et le DSR sont stables chez des animaux correctement hydratés, malgré quelques variations mineures et de courte durée de la pression artérielle. Cette stabilité est maintenue grâce à des mécanismes intrinsèques au rein : c'est l'**autorégulation rénale**, assurée par la **réponse myogénique** (vasoconstriction de l'artériole afférente en cas d'augmentation de la pression trans-murale) et le **feed-back tubulo-glomérulaire** (système rénine–angiotensine–aldostérone) (voir III. 3. c). Une importante déshydratation ou une hémorragie sévère entraînent une baisse de pression au-delà des limites de l'autorégulation, ce qui conduit à une vasoconstriction des vaisseaux pré-glomérulaires, en particulier les artérioles afférentes. La baisse de la pression artérielle et la vasoconstriction sanguine peuvent diminuer le débit de filtration jusqu'à l'insuffisance rénale, qui est alors qualifiée de pré-rénale [4] [101] [307].

Chez les mammifères le DFG est environ égal à cent fois le débit urinaire, soit environ 3 à 5 ml par kilogramme de poids vif par minute. Ce débit important permet d'éliminer rapidement les déchets ou les substances toxiques qui passent la barrière sans être réabsorbés ensuite [101].

- Méthodes de mesure

Le DFG est le paramètre rénal le plus important à évaluer. Sa mesure repose sur la notion de clairance, c'est-à-dire la vitesse à laquelle une substance est éliminée du plasma. Ainsi, en définissant C_X la clairance d'une substance X, c'est-à-dire le volume de plasma nettoyé de la substance X par unité de temps, U_X la concentration urinaire en substance X, V le volume d'urine divisé par la durée de la collecte, et P_X la concentration plasmatique moyenne en substance X pendant la durée de la collecte, on obtient : $C_X = \frac{U_X \times V}{P_X}$. L'inuline

est un polysaccharide exogène filtré par le glomérule mais qui n'est ni réabsorbé, ni sécrété (Figure 22). Il est métaboliquement inerte. Sa clairance lors de son administration intraveineuse est donc égale au DFG. En clinique, on utilise la clairance de la créatinine endogène, substance filtrée mais ni réabsorbée, ni sécrétée dans la plupart des espèces. Le test nécessite de recueillir les urines de l'animal sur 24 heures, et de mesurer la concentration en créatinine sur l'ensemble, ainsi que la créatinémie moyenne (valeur de milieu de test ou moyenne du début et de la fin) [4] [242] [307]. En pratique, cette méthode n'est pas vraiment réalisable chez les ruminants.

Anderson et Mixner [11] ont proposé une méthode pratique de mesure de la clairance de l'inuline. Cette méthode ne nécessite pas de prélever de l'urine. Il suffit de déterminer la concentration plasmatique en inuline 45 minutes et 105 minutes après une injection intraveineuse unique d'inuline. La clairance de l'inuline s'obtient par un calcul de régression exponentielle à partir de la demi-vie biologique de l'inuline.

L'acide hippurique est filtré par le glomérule puis sécrété dans le liquide tubulaire, de manière à ce que la totalité de la dose qui entre dans le rein se retrouve dans l'urine émise. La mesure de l'acide hippurique peut donc servir à mesurer le DSR [4].

- Applications cliniques

- **Glomérulopathies :**

La protéinurie est la présence d'une quantité anormale de protéines dans l'urine. Les maladies rénales qui affectent le glomérule sont souvent associées à une protéinurie ou à une hématurie (sang dans l'urine) [30]. En effet, lorsque le glomérule est endommagé, il fuit. Or il constitue la seule voie d'entrée des protéines dans l'urine [307].

- **Obstruction des voies urinaires :**

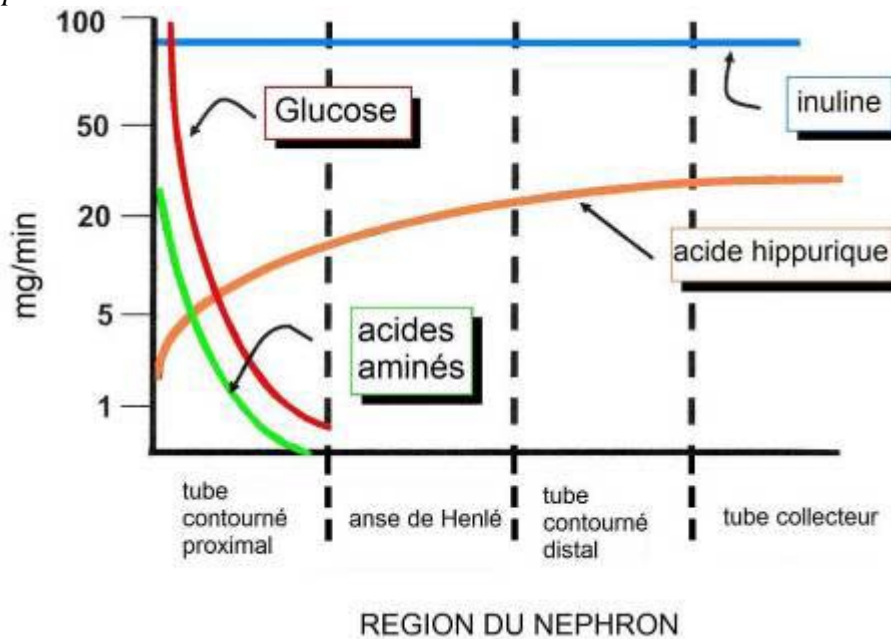
Lors d'obstruction des tubes urinaires, la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman peut augmenter et entraver la filtration glomérulaire, diminuant le DFG [4] [101].

- **Insuffisance rénale chronique :**

Lors d'insuffisance rénale chronique, la créatinémie augmente car la perte progressive de fonction du glomérule a diminué le DFG, et l'évacuation de la créatinine ainsi que d'autres déchets à partir du plasma ne se fait plus [307].

Figure 22 : Flux de certaines substances le long du néphron (d'après [4]).

Le glucose et les acides aminés sont réabsorbés en quasi-totalité dans le tube contourné proximal. L'inuline ou l'acide hippurique sont au contraire sécrétés dans la lumière du néphron, et peuvent servir à mesurer l'activité rénale.



III. 1. b) Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire correspond au passage d'une substance filtrée à travers l'épithélium tubulaire de la lumière du tubule vers le liquide interstitiel puis vers les capillaires péri-tubulaires [242].

▪ Caractéristiques

Le tube contourné proximal est le plus long des tubes urinaires [101]. Ses cellules épithéliales sont cubiques, contiennent de nombreuses mitochondries et un réticulum endoplasmique abondant. Leur membrane luminale porte des microvillosités, formant une bordure en brosse [4]. La grande longueur du tube combinée à la bordure en brosse offre une large zone de contact avec le contenu tubulaire. La richesse en organites permet une forte production d'ATP, qui est principalement utilisée dans les transports actifs de substances (pour leur réabsorption) contre leur gradient. L'ATP est utilisée directement dans le transfert d'ions, ou indirectement, par création d'un gradient de concentration. De nombreux transports ont lieu à travers la membrane des cellules épithéliales. Il peut s'agir de co-transports, de symports ou d'antiports. Différentes ATPases sont donc nécessaires [4].

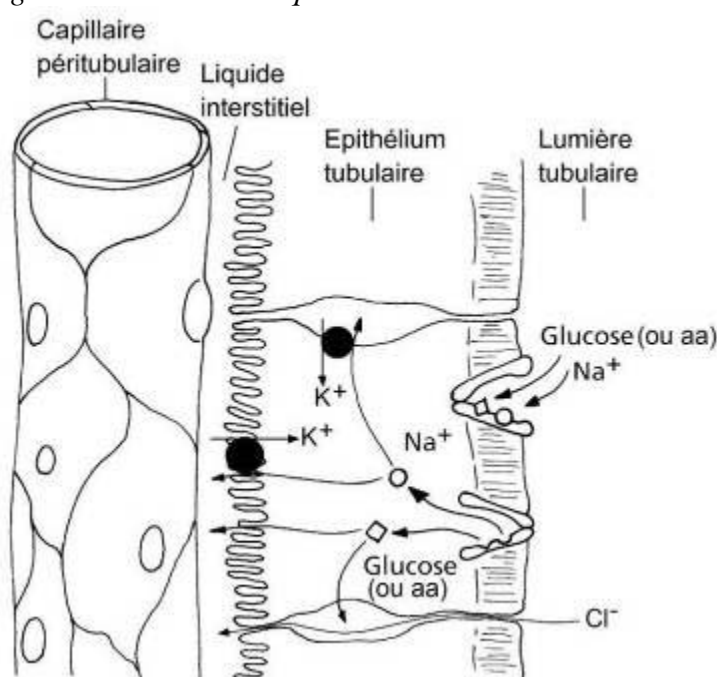
Les jonctions cellulaires entre les cellules épithéliales laissent également passer certaines substances du filtrat (passage paracellulaire). Les substances passent du liquide tubulaire à travers la **zonula occludens**, une structure hautement perméable qui attache les cellules du tube proximal les unes aux autres et forme la frontière entre les domaines membranaires apicaux et basolatéraux [307]. Elle est composée de protéines de la famille des claudines, notamment la claudine-16 [217] [289].

Les transports de substances à travers la zonula occludens se font par diffusion simple ou par entrainement par le flux d'eau. Les substances arrivent dans l'espace intercellulaire latéral, qui communique librement avec le liquide interstitiel. Les échanges de substances ont lieu avec les capillaires du réseau péri-tubulaire. La pression oncotique dans ces capillaires est élevée (du fait de leur origine à l'artériole efférente) et la pression hydrostatique est basse, favorisant la captation des substances et de l'eau. Ainsi, le tube proximal est celui de tous les segments du tube du néphron qui réalise le plus d'échanges : au moins 60% de la plupart des substances filtrées sont réabsorbées avant que le liquide tubulaire ne quitte le tube proximal [307] (Figure 32, étape 2).

En situation normale, la totalité du glucose sanguin et des acides aminés sont réabsorbés dans le tube contourné proximal (Figure 22) [4] [242]. Ces réabsorptions se font au moyen de transports actifs secondaires utilisant un co-transporteur lié au sodium (Figure 23). Les phosphates, les sulfates et les anions inorganiques utilisent ce même mode de transport. Le gradient de concentration créé par le transport actif secondaire permet à ces substances de diffuser ensuite à travers la membrane basolatérale vers le sang [307]. Les substances qui, comme le glucose, ont besoin d'un transporteur spécifique pour être réabsorbées sont limitées dans la quantité qui peut être réabsorbée : c'est le maximum tubulaire ou transport maximum. Le **seuil rénal** est le niveau vasculaire à partir duquel la concentration du filtrat issu du glomérule excède le maximum tubulaire [30].

Le sodium est transporté de la lumière tubulaire vers le liquide interstitiel créant ainsi un gradient électrique, avec la lumière tubulaire électro-négative. Selon Reece [242] le chlore diffuse facilement à travers les membranes cellulaires et suit le sodium de la lumière tubulaire vers le sang, diminuant le gradient électrique à travers l'épithélium. Le gradient électrique est alors faible en regard de l'intensité de la réabsorption du sodium. Selon Verlander [307], le passage du chlore est paracellulaire.

Figure 23 : Schéma du transport du sodium de la lumière tubulaire vers les cellules tubulaires épithéliales et son co-transport avec le glucose (ou les acides aminés) (d'après [242] et [307])
La conformation de la protéine de transport permet la réception de sodium et de glucose à partir de la lumière. Les changements de conformation du transporteur permettent le passage du sodium et du glucose dans le cytoplasme de la cellule épithéliale. Une fois libéré, le transporteur reprend sa conformation initiale pour pouvoir charger à nouveau du sodium et du glucose. Le sodium libéré dans le cytoplasme de la cellule épithéliale tubulaire est transporté activement par une pompe Na/K ATPase à travers les membranes basales et latérales dans l'espace interstitiel et diffuse ensuite vers les capillaires sanguins. Le glucose suit le même chemin mais est transporté passivement. Les acides aminés (aa) sont co-transportés avec le sodium comme le glucose. Le chlore diffuse de la lumière tubulaire vers la circulation sanguine à travers la zonula occludens dans les espaces intercellulaires latéraux, dans le sens de son gradient électrochimique.

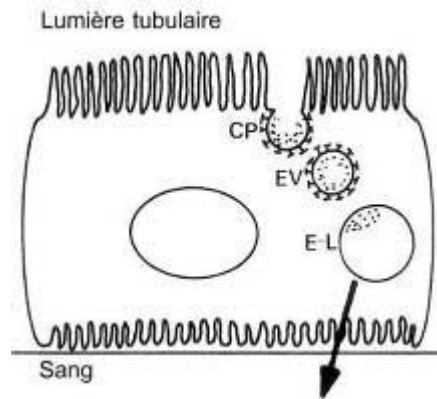


Le tube proximal est responsable de la réabsorption des peptides et des protéines de faible poids moléculaire filtrés. Une grande partie des peptides filtrés est dégradée en acides aminés par les peptidases présentes dans la bordure en brosse du tube proximal et est réabsorbée par le co-transport avec le sodium précédemment exposé. Des petits peptides sont eux-mêmes transportés à travers la membrane apicale par un co-transport avec un proton, sous l'influence du gradient de protons du liquide tubulaire vers le sang [307].

Les protéines faible poids moléculaire filtrées, comme l'insuline, le glucagon, et la parathormone sont capturées dans le liquide tubulaire proximal vers les cellules épithéliales par un processus d'endocytose médiée par des transporteurs le long de la membrane apicale. Les protéines sont ensuite libérées dans des lysosomes par les vésicules d'endocytose. Les enzymes protéolytiques lysosomales dégradent les protéines. Les acides aminés qui en résultent sont transportés dans le liquide interstitiel puis vers le sang (Figure 24) [307].

Figure 24 : Schéma de l'endocytose des protéines filtrées médiée par des récepteurs dans le tube proximal (d'après [307]).

Les protéines filtrées se lient à leurs récepteurs dans la membrane de puits tapissés (CP) dans la membrane plasmatique apicale. Les puits s'invaginent et forment des vésicules d'endocytose (EV) qui transportent les protéines vers le système d'endosome-lysosome (E-L), à partir duquel les protéines réabsorbées et leurs produits de dégradation retournent dans la circulation sanguine.



Les ions bicarbonates sont les principales bases du plasma et des liquides extracellulaires. Normalement, le tube proximal réabsorbe 65% [242], 60 à 85% [307] voire 85 à 90% [30] des ions bicarbonates du filtrat initial pour maintenir cet apport en base. Le transport des ions bicarbonates de la lumière tubulaire vers les cellules épithéliales nécessite leur conversion en dioxyde de carbone et eau sous l'influence de l'anhydrase carbonique de la membrane plasmatique apicale. Cette réaction nécessite un ion hydrogène supplémentaire apporté par antiport avec le sodium depuis l'intérieur de la cellule épithéliale. Une fois le transport vers la cellule du dioxyde de carbone et de l'eau effectué, l'anhydrase carbonique cytoplasmique reconvertit le tout en ions bicarbonates et hydrogène, et les ions bicarbonates peuvent quitter la cellule via un antiport avec le sodium ou le chlore pour rejoindre la circulation sanguine. La pompe Na^+/K^+ ATPase maintient le gradient de sodium nécessaire à tous ces transports (Figure 25) [30] [307].

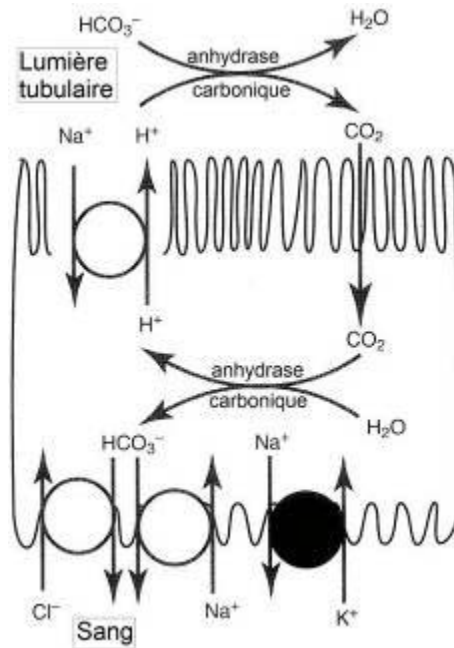
Le sodium, les bicarbonates, le glucose, les acides aminés ainsi que de nombreux solutés et l'eau sont massivement réabsorbés, ce qui provoque une augmentation de la concentration du liquide tubulaire en chlore. Cela crée un gradient de concentration entre la lumière tubulaire et le sang. De plus, le sodium est davantage réabsorbé par rapport aux anions, entraînant un mouvement important de charges positives vers le sang. Le gradient électrochimique est donc en faveur de la réabsorption du chlore dans le début du tube proximal. Le chlore diffuse par passage paracellulaire [307].

Au niveau distal du tube proximal, le liquide tubulaire est pauvre en substances nécessaire pour la réabsorption de sodium. La pompe Na^+/K^+ ATPase continue de faire sortir le sodium de la cellule vers le milieu interstitiel. Le sodium est donc réabsorbé sous la forme de chlorure de sodium et par passage paracellulaire passif de sodium. Le chlore emporte avec lui le sodium par attraction électrostatique lorsqu'il descend son gradient chimique [307].

Le potassium et le calcium sont présents en faibles concentrations dans la lumière tubulaire et sont réabsorbés passivement en fin de tube proximal. Un transport actif (minoritaire) est également possible [307].

Figure 25 : Schéma de la réabsorption des bicarbonates et de la sécrétion de protons dans le tube proximal (d'après [307])

La réabsorption active de sodium entraîne la sécrétion de protons par l'échangeur Na^+/H^+ de la membrane plasmatique apicale. Dans la lumière tubulaire, les protons sécrétés et les bicarbonates filtrés forment de l'eau et du dioxyde de carbone sous l'influence de l'anhydrase carbonique associée à la membrane apicale. Le dioxyde de carbone diffuse immédiatement à travers la membrane apicale dans la cellule et se combine avec l'eau intracellulaire pour former un proton et un ion bicarbonate. Ce processus est catalysé par l'anhydrase carbonique cytoplasmique. Le proton est sécrété dans la lumière tubulaire, et l'ion bicarbonate est transporté vers la circulation sanguine par un antiport avec le sodium ou éventuellement le chlore.



Le sodium et le chlore sont les deux principaux électrolytes du filtrat initial, et sont réabsorbés à 65% [242] voire 70-75% [30] par les cellules épithéliales. Une partie variable des phosphates est également réabsorbée [30].

La réabsorption importante de solutés dilue le liquide tubulaire, ce qui permet la réabsorption d'eau selon le gradient créé. L'épithélium tubulaire est très perméable à l'eau et la bordure en brosse des cellules leur confère une large surface d'absorption. Ainsi, plus de 60% (65% [242]) de l'eau filtrée est réabsorbée dans le tube proximal [307].

La sortie d'eau du tubule augmente la concentration de certaines substances très diffusibles, notamment l'urée. Ces substances migrent de la lumière tubulaire vers le liquide interstitiel par diffusion simple [242]. Ainsi, 40% de l'urée du filtrat sont réabsorbés. À l'inverse, c'est à ce niveau que sont sécrétés la créatinine et l'acide urique [30] [307].

▪ Méthode de mesure

Le fonctionnement du tube du néphron peut être évalué en déterminant la fraction d'excrétion et la fraction de réabsorption pour une substance donnée. La fraction d'excrétion (FE_X) est le pourcentage d'une substance X filtrée qui est finalement excrétée dans l'urine. En considérant U_X la concentration urinaire de X, P_X la concentration plasmatique de X, la

fraction d'excrétion est le ratio U_X/P_X rapporté à la fraction d'excrétion d'une substance référence (inuline ou créatinine). La fraction de réabsorption d'une substance X (FR_X) représente la proportion de X filtrée qui est réabsorbée par le tube du néphron : $FR_X=1 - FE_X$ [307].

- Applications cliniques

Les animaux souffrant de diabète sucré ont une glycémie qui dépasse le seuil rénal pour le glucose, et dans ce cas le glucose du filtrat ne peut pas être complètement réabsorbé dans le tube proximal. Il en résulte une glycosurie [30] [307].

III. 1. c) **Sécrétion tubulaire**

Une autre fonction importante du tube proximal est le retrait d'une grande variété d'ions organiques du sang vers la lumière tubulaire. Cet ensemble d'ions organiques comprend à la fois les déchets endogènes et les médicaments ou toxines exogènes [101] [307]. Ces substances sont souvent liées à des protéines dans le plasma, c'est pourquoi elles sont rarement filtrées par le glomérule. Ainsi, le tube proximal joue un rôle vital dans l'évacuation de ces substances à partir du sang. Le mécanisme de sécrétion implique une capture de ces substances dans le sang vers la cellule tubulaire, suivie de son extraction dans le liquide tubulaire, médiée par un transporteur [307].

Les composés endogènes ainsi excrétés sont les sels biliaires, les oxalates, l'urate, la créatinine, les prostaglandines, l'épinéphrine et les hippurates. Les substances exogènes concernées sont les antibiotiques (par exemple pénicilline G et triméthoprime), les diurétiques (chlorothiazide, furosémide), les analgésiques morphiniques, et le paraquat (herbicide puissant) [307].

Les applications de cette sécrétion tubulaire sont multiples. Tout d'abord, elle permet de mesurer dans l'urine la concentration hormones ou autre substances exogènes comme le reflet de la concentration sanguine. La sécrétion tubulaire de l'acide hippurique exogène est utilisée pour évaluer le débit sanguin rénal (Figure 22). La sécrétion tubulaire de certains antibiotiques est importante pour déterminer quel antibiotique peut atteindre une concentration suffisamment élevée dans l'urine pour traiter une infection du tractus urinaire. De même, la sécrétion par le tube proximal des diurétiques comme le furosémide augmente la livraison de ces médicaments à leur site d'action dans la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Enfin, il faut tenir compte de cette sécrétion tubulaire dans le dosage de certains médicaments chez des patients dont la fonction rénale est affectée [307].

III. 2) Concentration et dilution de l'urine

Pour maintenir l'équilibre hydroélectrolytique face aux variations des apports en eau, le rein doit être capable de concentrer ou de diluer l'urine par rapport au plasma. Trois facteurs clés interviennent dans la détermination de la concentration de l'urine produite. Tout d'abord, la présence d'un gradient osmotique créé et maintenu dans les tissus qui entourent les néphrons juxtaglomérulaires, dont les anses de Henlé plongent depuis le cortex rénal profondément dans la médulla. Deuxièmement, le liquide tubulaire est progressivement dilué lorsqu'il passe de l'anse de Henlé dans le tube contourné distal. Enfin, la perméabilité à l'eau

des cellules des tubes collecteurs peut être directement régulée par l'action de l'hormone antidiurétique (ADH) [4].

- Application clinique

Lors d'insuffisance rénale chronique, la perte de néphrons fonctionnels se manifeste d'abord par l'incapacité à modifier la concentration de l'urine de façon significative en réponse à une prise de boisson, ou à une privation d'eau. Les néphrons résiduels sont dans un premier temps capables de maintenir un débit de filtration adéquat pour empêcher l'augmentation de l'urémie et de la créatinémie. Mais l'augmentation compensatoire du débit dans les néphrons résiduels dépasse progressivement les capacités de dilution de la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé et du tube contourné distal. Les néphrons restants sont également incapables de générer un gradient de concentration médullaire suffisant, et le liquide tubulaire ne peut donc pas être concentré au-delà de l'osmolarité du plasma. Si le nombre de néphrons diminue encore, le débit de filtration glomérulaire continue de décliner et il en résulte une insuffisance rénale [307].

III. 2. a) Réabsorption du chlorure de sodium et de l'eau dans l'anse de Henlé : le système à contre-courant

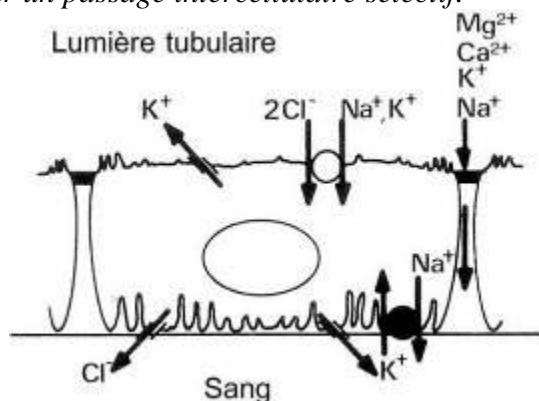
La branche descendante de l'anse de Henlé est perméable à l'eau mais relativement peu perméable aux ions et particules. Lors du passage de l'urine dans la branche descendante, l'eau est absorbée vers le milieu interstitiel du fait du gradient de pression osmotique entre la lumière tubulaire et le liquide interstitiel médullaire (Figure 32, étape 3) [101].

La branche ascendante qui lui succède est relativement imperméable à l'eau et possède une partie large qui est le site d'une réabsorption importante de chlorure de sodium (Figure 32, étape 4). Cette partie large est constituée de cellules hautes, riches en mitochondries et en excroissances de la membrane basolatérale, reflétant ses grandes capacités de transports actifs [307]. La réabsorption de chlorure de sodium nécessite un transporteur membranaire qui co-transporte du sodium, du chlore et du potassium de la lumière tubulaire vers le milieu intracellulaire. C'est ce co-transporteur qui est inhibé par les **diurétiques de l'anse** comme le **furosémide**. Ce transport est lié au sodium par l'intermédiaire de la pompe Na-K ATPase située du côté opposé de la cellule et qui maintient une faible concentration en sodium dans la cellule, permettant au co-transport avec le sodium de s'effectuer (Figure 26). De ces échanges cellulaires il résulte une diminution de la pression osmotique tubulaire et un ajout continu de chlorure de sodium dans le milieu interstitiel médullaire [101]. Le tube distal est également le lieu de réabsorption du calcium et du magnésium. Plus de 90% des sels filtrés ont été réabsorbés à la sortie du tube distal [307].

En plus du chlorure de sodium, l'urée contribue aussi à la concentration élevée en solutés du liquide interstitiel de la médulla rénale. La présence d'urée est rendue possible par un mécanisme de recirculation entre les tubes collecteurs et l'anse de Henlé : l'urée diffuse depuis les tubes collecteurs de la médulla interne vers le liquide interstitiel, puis vers la lumière de la partie grêle de la branche ascendante de l'anse de Henlé. La diffusion se fait selon le gradient osmotique de l'urée grâce à la perméabilité de ces segments du néphron à cette substance. Une fois que l'urée est entrée dans l'anse de Henlé, elle ne sort de la lumière tubulaire qu'au niveau des tubes collecteurs, sous le contrôle de l'hormone antidiurétique [242].

Figure 26 : Schéma des fonctions de transport dans la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé (d'après [307]).

Le sodium est activement réabsorbé par la pompe Na^+/K^+ ATPase basolatérale. Le sodium, le potassium et le chlore entrent dans la cellule depuis le fluide luminal par un co-transport actif secondaire. Le chlore traverse la membrane basolatérale par un canal chlore grâce à son gradient de concentration. Le potassium sort de la cellule par des canaux potassium apicaux et basolatéraux. Un gradient osmotique entre la lumière tubulaire et le sang existe pour les cations dans ce segment, qui conduit à la réabsorption de sodium, potassium, calcium et magnésium par un passage intercellulaire sélectif.



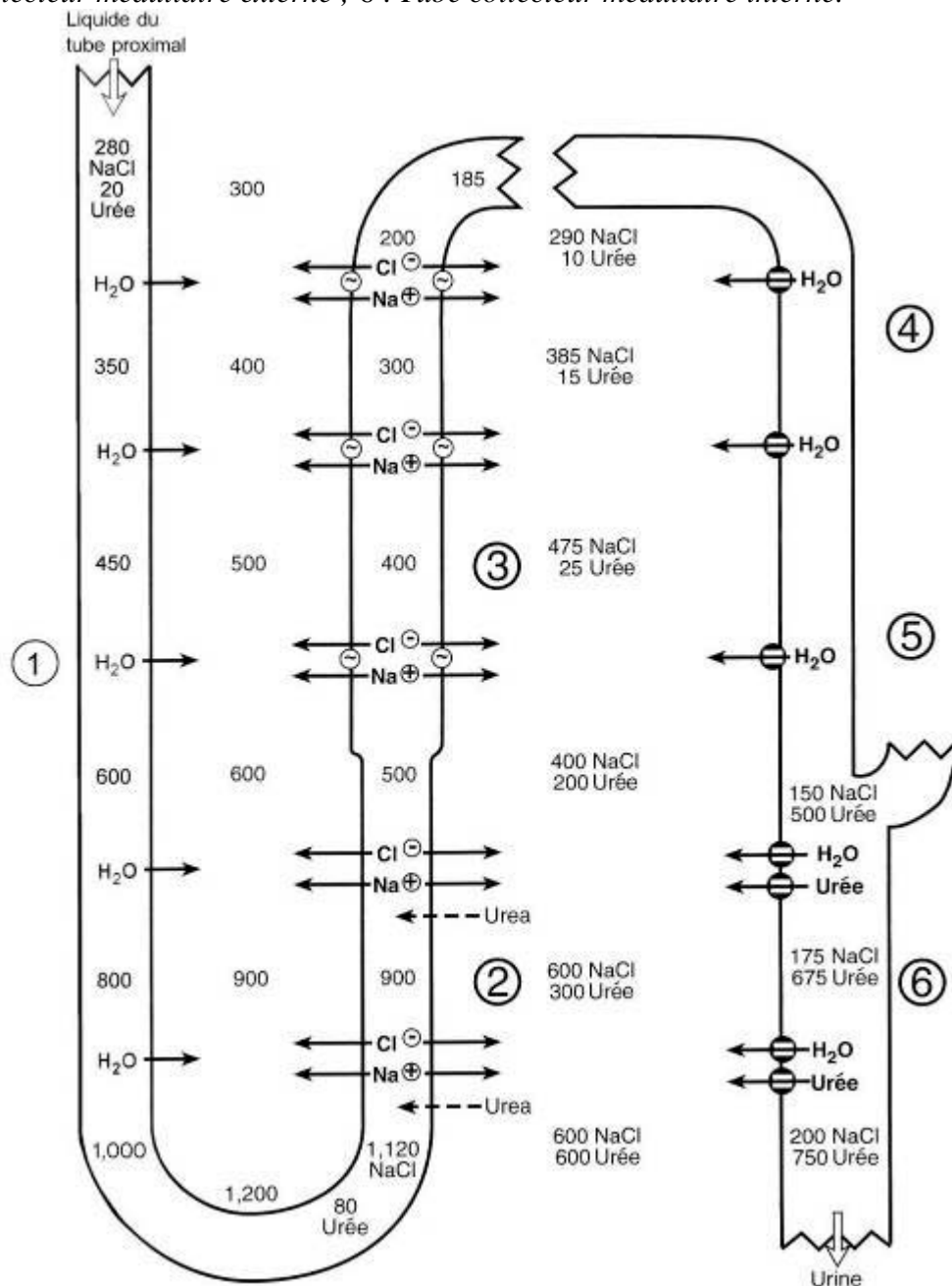
Les deux branches de l'anse de Henlé sont topographiquement très proches. Ainsi, c'est la sortie de chlorure de sodium au niveau de la branche ascendante qui permet l'augmentation de la pression osmotique du liquide interstitiel à l'origine de la sortie d'eau de la branche descendante. C'est la capacité à rendre le milieu interstitiel hypertonique qui est responsable de la capacité à produire une urine hypertonique. La fuite d'éléments à partir de la branche ascendante génère un milieu tubulaire hypotonique, et c'est donc de même cette capacité à faire sortir les ions du tube dans cette branche qui est responsable de la capacité à produire une urine hypotonique [30].

Le système créé par les deux branches de l'anse de Henlé est un **système multiplicateur à contre-courant** [242], car il dépend de mouvements de fluides et solutés dans des sens opposés, dans des tubes proches l'un de l'autre et possédant des propriétés de perméabilité différentes [242] (Figure 27). Les vaisseaux droits constituent un **système d'échangeurs à contre-courant**, c'est-à-dire que les transports entre le sang entrant et le sang sortant sont entièrement passifs [242]. L'artériole droite (descendante) absorbe le chlorure de sodium extrait de la branche ascendante de l'anse, tandis que la veinule droite (ascendante) absorbe l'eau extraite de la branche descendante. A la jonction entre les deux vaisseaux, le plasma est hypertonique. Sa pression osmotique est redevenue normale à l'abouchement entre veinule droite et veine arquée [4] [30]. Les vaisseaux assurent un rôle crucial pour maintenir le gradient osmotique dans le milieu interstitiel. Ainsi, si les anses de Henlé étaient accompagnées de vaisseaux ordinaires parallèles, le gradient osmotique médullaire serait vite dissipé par réabsorption du sodium et de l'eau. Le système de vaisseaux à contre-courant minimise les variations de concentrations en solutés dans le milieu interstitiel [4].

Figure 27 : Système à contre-courant dans l'anse de Henlé (d'après [242])

Les valeurs indiquées (en milliosmoles par kilogramme d'eau) sont théoriques et correspondent à celles rencontrées chez des humains lors de faible prise de boisson. Les nombres seuls représentent l'osmolarité totale. Les nombres attribués à l'urée ou au NaCl représentent la contribution de chacun à l'osmolarité totale. Le transport du NaCl et de l'urée au niveau de la partie grêle de la branche ascendante de l'anse de Henlé se fait par diffusion simple. Le transport actif du sodium dans la branche ascendante large est couplé au chlore. Les canaux à eau (et à urée) dans le tube collecteur sont ouverts : il s'agit ici d'un processus de concentration sous l'effet de l'ADH.

1 : Branche descendante de l'anse de Henlé ; 2 : Branche ascendante fine de l'anse de Henlé ; 3 : Branche ascendante large de l'anse de Henlé ; 4 : Tube collecteur cortical ; 5 : Tube collecteur médullaire externe ; 6 : Tube collecteur médullaire interne.



Entre l'anse de Henlé et le tube collecteur, le tube contourné distal et le tube d'union permettent la réabsorption d'eau, de sodium et d'urée (Figure 32, étapes 6 et 7) [30]. En effet, le tube contourné distal et le tube d'union contiennent un co-transporteur au chlorure de sodium et un canal sodium dans la membrane apicale, qui permettent le transport du sodium depuis la lumière tubulaire grâce au gradient chimique du sodium généré par la pompe Na^+/K^+ ATPase basolatérale. Le chlore sort vers le liquide interstitiel par un canal basolatéral, suivant le gradient électrique. Le co-transporteur apical au chlorure de sodium est inhibé par les **diurétiques thiazidiques**. Le tube contourné distal et la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé sont imperméables à l'eau. La réabsorption intense de solutés sans réabsorption concomitante d'eau en fait des segments de dilution. L'eau peut être légèrement réabsorbée dans le tube d'union [307].

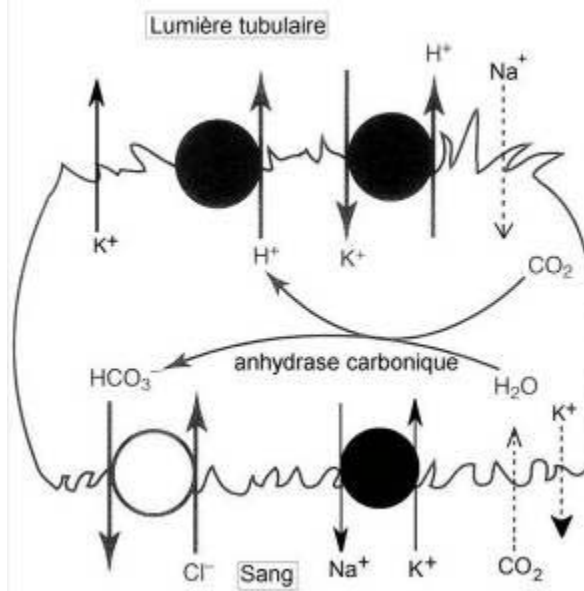
III. 2. b) Echanges du tube collecteur et hormone antidiurétique

Le tube collecteur est composé de cellules principales et de cellules intercalées. Les cellules principales sont responsables de la réabsorption de chlorure de sodium. Leur membrane basolatérale est très développée et contient des pompes Na^+/K^+ ATPase, qui, comme dans les autres segments, expulsent le sodium de la cellule. Le sodium est absorbé via des canaux sodium sur la membrane apicale, suivant son gradient électrochimique. Le chlore est absorbé par passage paracellulaire suivant le gradient électrique formé. Le potassium pompé vers la cellule sort selon son gradient par des canaux potassium. Il sort normalement davantage du côté luminal que du côté basolatéral du fait de la perméabilité supérieure des canaux et de l'électronégativité du contenu luminal. Les cellules intercalées sont capables de réabsorber le potassium. Celui-ci est échangé contre un proton, sécrété dans l'urine, pour l'acidifier (Figure 28) [307].

Le tube collecteur de la médulla interne réabsorbe activement le chlorure de sodium, mais sa contribution la plus importante à l'hypertonie médullaire est due à la réabsorption d'urée (Figure 27). La perméabilité à l'urée est réalisée par un transport passif médié par un transporteur. Ce transport est sensible à l'action de l'hormone antidiurétique [307].

Figure 28 : Schéma de la sécrétion de protons et de la réabsorption de bicarbonates dans les cellules intercalées sécrétrices d'acide (cellules A) du tube collecteur (d'après [4] [307])

Deux moyens existent pour transporter activement les protons à travers la membrane apicale : la pompe à protons électrogénique H^+ ATPase, et la pompe électriquement neutre H^+/K^+ ATPase. La formation intracellulaire de protons et bicarbonates à partir de dioxyde de carbone et eau est catalysé par l'anhydrase carbonique. La membrane basolatérale contient un échangeur Cl^-/HCO_3^- qui permet la réabsorption de bicarbonates.



L'hormone antidiurétique (ADH), ou vasopressine, agit sur les tubes collecteurs (**Figure 32**, étapes 8, 9 et 10), mais aussi sur les tubes contournés distaux et sur le tube d'union [30]. Elle est produite par la neurohypophyse. Ses cellules cibles au niveau du tube collecteur sont les cellules principales. En l'absence de cette hormone, la membrane luminale de ces cellules est relativement imperméable à l'eau. L'ADH stimule l'insertion de canaux à eau (aquaporines) dans les membranes cellulaires pour augmenter leur perméabilité à l'eau [101].

Le tube collecteur commence dans le cortex et traverse ensuite la médulla, où le milieu interstitiel est hypertonique à cause des échanges de l'anse de Henlé. De plus, suite à ces mêmes échanges, l'urine qui arrive au début du tube collecteur est hypotonique. Ainsi, la présence d'ADH permet des échanges d'eau par gradient osmotique entre milieu luminal et milieu interstitiel, aboutissant à une urine concentrée et en volume réduit, tandis que l'absence d'ADH engendre l'excrétion d'un grand volume d'une urine hypotonique [4]. La réabsorption ou l'excrétion de l'eau dans cette partie du néphron est souvent qualifiée de facultative, car sans ADH, la réabsorption n'a pas lieu. Ceci contraste avec les autres parties du néphron, dans lesquelles les cellules sont en permanence perméables à l'eau, et la réabsorption d'eau est alors qualifiée d'obligatoire, puisque lorsque le sodium est réabsorbé, l'eau est « obligée » de suivre [4].

La sécrétion de l'ADH par l'hypophyse est régulée par la pression osmotique du liquide extracellulaire. En effet, des **osmorécepteurs** sont présents au niveau de l'hypothalamus. Ils enregistrent les variations de l'osmolarité du liquide interstitiel [4] [242], surtout concernant le sodium [242]. Une augmentation de cette osmolarité entraîne la libération d'ADH par l'hypophyse qui provoque la réabsorption d'eau dans les tubes collecteurs. Une urine concentrée est émise en faible volume. L'augmentation de l'eau dans le milieu interstitiel et

l'élimination de particules osmotiques par l'urine diminue la pression osmotique du milieu extracellulaire, agissant comme un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ADH. De même la réduction de l'osmolarité du milieu extracellulaire inhibe la libération d'ADH, engendrant la production d'un grand volume d'urine, et permettant ainsi d'éliminer toute eau en excès dans l'organisme [4] [242]. La sécrétion d'ADH est capable de répondre à des variations de l'osmolarité plasmatique de 2%, dans un sens ou dans l'autre [242].

La sécrétion d'ADH est également influencée par d'autres facteurs : par exemple un environnement froid inhibe la sécrétion d'ADH, augmentant la production d'urine et la prise de boisson [242].

- Applications cliniques

- **Diabète insipide :**

Si l'eau n'est pas réabsorbée dans les tubes collecteurs, le liquide hypotonique qui y pénètre sort en tant qu'urine. Cela se produit lors de diabète insipide, dans lequel il y a soit une absence d'ADH, soit des quantités réduites d'ADH. Les signes cliniques qui accompagnent cette maladie sont une polyurie et une polydipsie compensatrice. L'urine produite est diluée et a une densité inférieure à la normale (isosthénurie) [242].

- **Insuffisance rénale chronique :**

Lors d'insuffisance rénale chronique, la capacité de concentration de l'urine peut diminuer pour trois raisons. D'abord, une quantité de solutés supérieure à la normale peut être présentée aux néphrons restants, exerçant un effet osmotique. Ensuite, l'hypertonie du liquide interstitiel médullaire peut ne pas être maintenue par perte de tissus médullaires ou diminution du débit sanguin dans les vasa recta ou encore par diminution des transports de Na^+ et Cl^- dans la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Enfin, des lésions des cellules des tubes collecteurs peuvent les rendre moins sensibles à l'ADH [242].

III. 3) Echanges ioniques et leur régulation

III. 3. a) **Réabsorption du calcium et sa régulation**

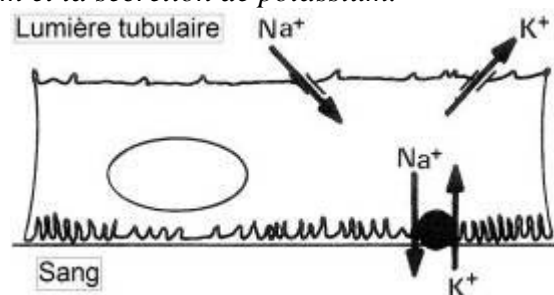
Le rein réabsorbe la majorité du calcium filtré et contribue de façon significative à l'équilibre systémique de cet ion. Environ 65% du calcium filtré est réabsorbé dans le tube proximal, par un passage paracellulaire passif majoritairement, sous l'influence du gradient électrochimique. Environ 20% du calcium filtré est réabsorbé dans la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Un transport passif paracellulaire intervient alors conjointement avec un transport actif transcellulaire. Le tube contourné distal et le tube d'union réabsorbent ensemble 10% du calcium filtré, par un transport actif transcellulaire. La membrane plasmique basolatérale contient des pompes Ca^{2+} -ATPase qui expulsent le calcium de la cellule vers le milieu interstitiel. Un antiport $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ permet également la sortie de calcium. L'entrée du calcium à partir de la lumière tubulaire se fait par des canaux calcium, et le cation est ensuite lié à une protéine pour son transport intracellulaire, la calbindine. Enfin, 1 à 2% du calcium est réabsorbé dans le tube collecteur [307].

La régulation de la réabsorption du calcium intervient au niveau du tube contourné distal, du tube d'union et de la partie corticale de la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. La **parathormone** active la réabsorption de calcium en cas d'hypocalcémie [242], en stimulant l'activité du canal calcium de la membrane apicale [307]. Dans le tube contourné distal, elle augmente la perméabilité au chlore et crée ainsi un gradient électrique en faveur de la réabsorption du calcium [307]. Elle stimule l'excrétion de phosphore [242]. Le **1 α -25-dihydroxycholécalférol** est converti en vitamine D3 active au niveau du tube contourné proximal. Cette conversion est stimulée par la parathormone. La vitamine D3 agit sur les cellules du tube distal en augmentant la concentration intracellulaire en calbinding, ce qui accroît la réabsorption de calcium [307]. Elle augmente l'absorption de calcium au niveau de l'intestin [242]. La **calcitonine** augmente la réabsorption de calcium en hyperpolarisant les cellules épithéliales tubulaires. Elle stimule la synthèse de vitamine D3 et inhibe la réabsorption des phosphates [307].

III. 3. b) Réabsorption de sodium, sécrétion de potassium et aldostérone

L'absorption du sodium et la sécrétion du potassium par le tube contourné distal et par le tube collecteur est sous le contrôle hormonal de l'aldostérone. L'aldostérone est produite par le cortex surrénalien. Ses cellules cibles sont les cellules principales du tube collecteur [101]. Elle active la réabsorption de sodium pour maintenir son équilibre. Elle stimule au contraire l'élimination du potassium par sécrétion par les cellules principales [101] [242]. C'est la principale voie d'excrétion du potassium dans l'urine [101]. La réabsorption du sodium entraîne la réabsorption d'eau pour corriger une baisse de volume sanguin [307].

Figure 29 : Schéma des transports dans la cellule principale du tube collecteur (d'après [307])
La membrane plasmatique basale contient de nombreuses pompes Na^+/K^+ ATPase. Le transport actif de sodium par cette pompe conduit à la diffusion passive du sodium depuis la lumière tubulaire vers la cellule par un canal sodium dans la membrane apicale. Un canal potassium dans la membrane apicale permet la sortie de potassium dans la lumière tubulaire par diffusion passive. L'aldostérone accroît l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase et augmente la perméabilité de la membrane apicale au sodium et au potassium. Cela augmente la réabsorption de sodium et la sécrétion de potassium.



En tant qu'hormone stéroïde, l'aldostérone diffuse à travers la membrane de ses cellules-cibles et se lie à son récepteur dans le cytoplasme. Le complexe hormone-récepteur activé migre vers le noyau pour activer la transcription de gènes spécifiques. Les protéines nouvellement synthétisées sont responsables des effets de l'aldostérone. Trois mécanismes ont été proposés pour expliquer la réabsorption de sodium sous l'effet de l'aldostérone. L'hypothèse de la pompe à sodium suggère que la pompe Na^+/K^+ de la membrane

basolatérale soit simplement stimulée. L'hypothèse métabolique propose que l'aldostérone augmente la production d'ATP, probablement par l'oxydation accrue d'acides gras, ce qui rendrait l'ATP plus disponible pour activer les pompes Na^+/K^+ membranaires. La troisième hypothèse suppose que l'aldostérone augmente la synthèse de canaux à sodium qui sont insérés dans la membrane apicale des cellules [4].

La libération de l'aldostérone est contrôlée par deux mécanismes. En ce qui concerne la régulation de l'équilibre du potassium, cet ion est capable de stimuler directement la sécrétion d'aldostérone par une augmentation de sa concentration plasmatique. La régulation de la sécrétion de l'aldostérone pour le maintien de l'équilibre du sodium est plus complexe et fait intervenir le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA). Lorsqu'une baisse de la concentration en sodium est enregistrée, cela active le système rénine-angiotensine et l'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone [101].

III. 3. c) Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Le système rénine-angiotensine participe à l'autorégulation du débit sanguin rénal par le **feed-back tubulo-glomérulaire** réalisé par l'**appareil juxtaglomérulaire** [62] [242]. La rénine est une enzyme sécrétée par les cellules mésangiales extraglomérulaires granuleuses de l'appareil juxtaglomérulaire en réponse à une diminution de la pression sanguine, à une stimulation sympathique et/ou à de très faibles concentrations en sodium dans le liquide du tube contourné distal (Figure 30) [4].

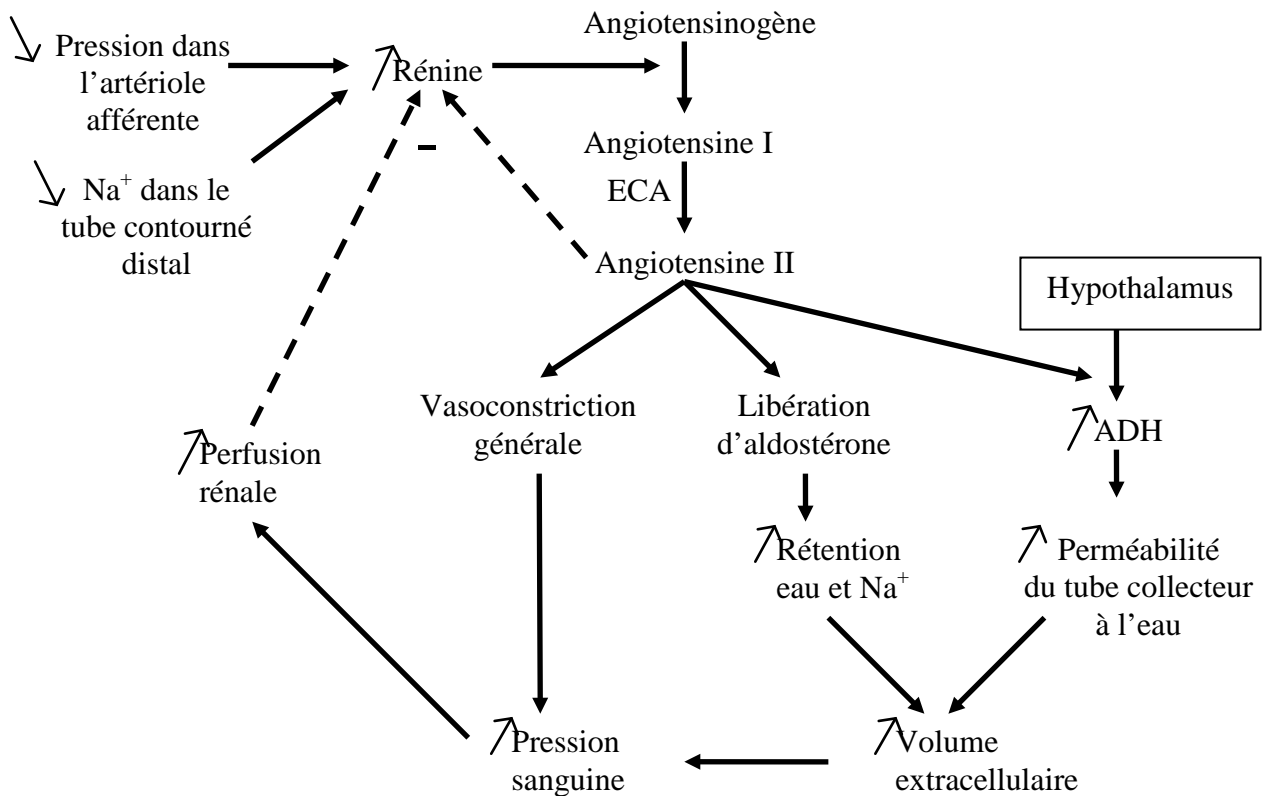
Ainsi, les cellules de la macula densa, en fonction de la concentration en chlorure de sodium et de l'osmolarité du liquide tubulaire, libèrent de l'ATP ou de l'adénosine qui inhibent la sécrétion de rénine, de la prostaglandine E_2 (PGE_2) qui active la sécrétion de rénine, ou du monoxyde d'azote, qui intervient surtout pour des valeurs très élevées de concentration en chlorure de sodium et atténue le feed-back tubulo-glomérulaire [296].

Les cellules de la macula densa peuvent également répondre directement à une diminution de la concentration en chlorure de sodium dans le tube droit distal en diminuant la résistance de l'artériole afférente au débit sanguin, ce qui restaure la pression hydrostatique glomérulaire et maintient le DFG [242].

La rénine agit pour restaurer la pression sanguine de deux façons (Figure 30). Tout d'abord, elle induit la conversion de l'angiotensinogène (en provenance du foie) en angiotensine I, qui est convertie en angiotensine II par l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine. L'angiotensine II provoque une vasoconstriction généralisée des capillaires de l'organisme (et notamment de l'artériole efférente [242]). Cela réduit le flux sanguin à travers de nombreux capillaires, ce qui augmente le retour veineux vers le cœur. Le volume ainsi augmenté induit un débit cardiaque supérieur, et donc une augmentation de la pression sanguine. De plus, l'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien (ce qui ne fait pas partie de l'autorégulation rénale [242]). L'aldostérone stimule la réabsorption de sodium par le tube contourné distal. Cela entraîne une réabsorption accrue d'eau. L'eau passe dans les capillaires donc dans la circulation sanguine, ce qui contribue à augmenter la pression sanguine. Enfin, l'angiotensine II stimule la sécrétion d'hormone antidiurétique [4], qui augmente la réabsorption d'eau et d'urée [307].

En outre, la sensation de soif conduit les animaux à augmenter leur prise de boisson [4].

Figure 30 : Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone (d'après [4] et [307])
 ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ; ADH : Hormone antidiurétique



Un système de régulation permet à la pression sanguine de ne pas atteindre des valeurs extrêmes. Tout d'abord une autorégulation existe, qui est exercée par l'augmentation de la perfusion rénale et des niveaux élevés d'angiotensine II, qui inhibent la sécrétion de rénine. De plus, le Facteur Atrial Natriurétique (FAN) est sécrété par les cellules des atriums cardiaques lors d'augmentation de la pression sanguine veineuse. Le FAN augmente la production d'urine et l'excrétion de sodium en inhibant la libération d'ADH et de rénine, et par conséquent la sécrétion d'aldostérone par les surrénales [4]. D'autre part, une augmentation de la concentration en angiotensine II provoque la synthèse et la libération d'au moins deux prostaglandines vasodilatatrices rénales : la prostaglandine E₂ et la prostaglandine I₂. Ces deux facteurs permettent de maintenir la résistance vasculaire des vaisseaux rénaux dans des valeurs proches des valeurs usuelles [307].

III. 3. d) Echanges d'ions hydrogène et acidification de l'urine

Le pH urinaire des ruminants varie entre 6 et 9, et peut atteindre des valeurs extrêmes lors d'acidose ou d'alcalose [307]. Le tube proximal est responsable de la réabsorption de la majorité des bicarbonates filtrés (80 à 90%), mais aussi de la plus grande partie de la sécrétion d'acide dans la lumière tubulaire. Cependant le pH du liquide tubulaire n'est que peu modifié à la sortie du tube proximal. C'est le tube collecteur qui est responsable du contrôle de l'excrétion d'acide et de l'ajustement final du pH urinaire [307].

La majorité des protons est sécrétée par trois transporteurs : un échangeur Na^+/H^+ , une pompe H^+ -ATPase et une pompe H^+/K^+ ATPase. Les transports sont donc actifs ou actifs secondaires [307].

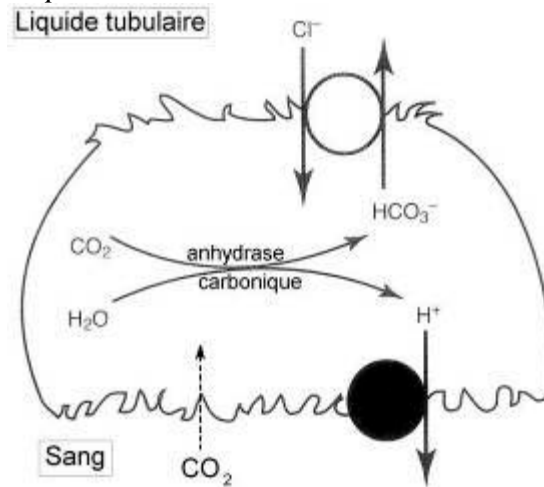
L'acidification de l'urine est en partie réalisée grâce au transport actif des ions hydrogènes vers la lumière du tube collecteur par les cellules intercalées sécrétrices d'acide (cellules de type A) (Figure 28). Ce système peut générer une différence jusqu'à trois unités de pH entre le plasma et l'urine. Les ions hydrogènes sont produits dans la cellule intercalée par hydratation d'une molécule de dioxyde de carbone sous l'influence de l'anhydrase carbonique. Cela crée un ion hydrogène d'une part et un ion bicarbonate d'autre part. L'ion hydrogène est sécrété dans la lumière tubulaire tandis que l'ion bicarbonate est sécrété dans le milieu interstitiel de l'autre côté de la cellule, à partir duquel il diffuse vers le plasma [4] [101] [307].

La sécrétion d'ions hydrogènes est régulée par la concentration en dioxyde de carbone et bicarbonates dans le plasma et les liquides extracellulaires. Si la concentration en dioxyde de carbone augmente ou si celle en bicarbonates diminue (acidose métabolique), la sécrétion tubulaire d'ions hydrogène accélère et l'urine est de plus en plus acide [101].

La présence de substances tampons intratubulaires permet de réduire la concentration en ions hydrogènes libres dans l'urine et ainsi d'éviter que le pH urinaire n'atteigne des valeurs trop basses. C'est notamment le rôle des ions phosphates et de l'ammoniac. Les ions phosphates sont présents dans le filtrat glomérulaire, tandis que l'ammoniac est sécrété dans l'urine par le tube collecteur. L'ion phosphate HPO_4^{2-} se combine à l'hydrogène pour donner un ion H_2PO_4^- et l'ammoniac NH_3 capte un ion hydrogène pour donner un ion ammonium NH_4^+ [4] [101].

Le tube collecteur est capable d'une sécrétion nette de bicarbonates en réponse à une alcalose. Cette fonction est dévolue au tube collecteur cortical et au tube d'union. Elle est assurée par les cellules intercalées de type B. Ces cellules sont dotées d'un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ apical. Elles sont ainsi le reflet des cellules sécrétrices d'acide, en réabsorbant activement les protons et en échangeant des Cl^- du fluide tubulaire avec les bicarbonates intracellulaires (Figure 31) [307].

Figure 31 : Schéma (hypothétique) de la sécrétion des bicarbonates (et réabsorption de protons) dans les cellules intercalées de type B du tube collecteur cortical (d'après [4] [307])
Ces cellules contiennent des pompes H^+ -ATPases dans la membrane plasmatique basolatérale et sont riches en anhydrase carbonique plasmatique un échangeur Cl^-/HCO_3^- est présent dans la membrane apicale.



Les échanges d'ions bicarbonates et hydrogènes et la présence de tampons urinaires permettent aux reins d'assurer un rôle clé dans la régulation de l'équilibre acido-basique de l'organisme, en conjonction avec les poumons [101].

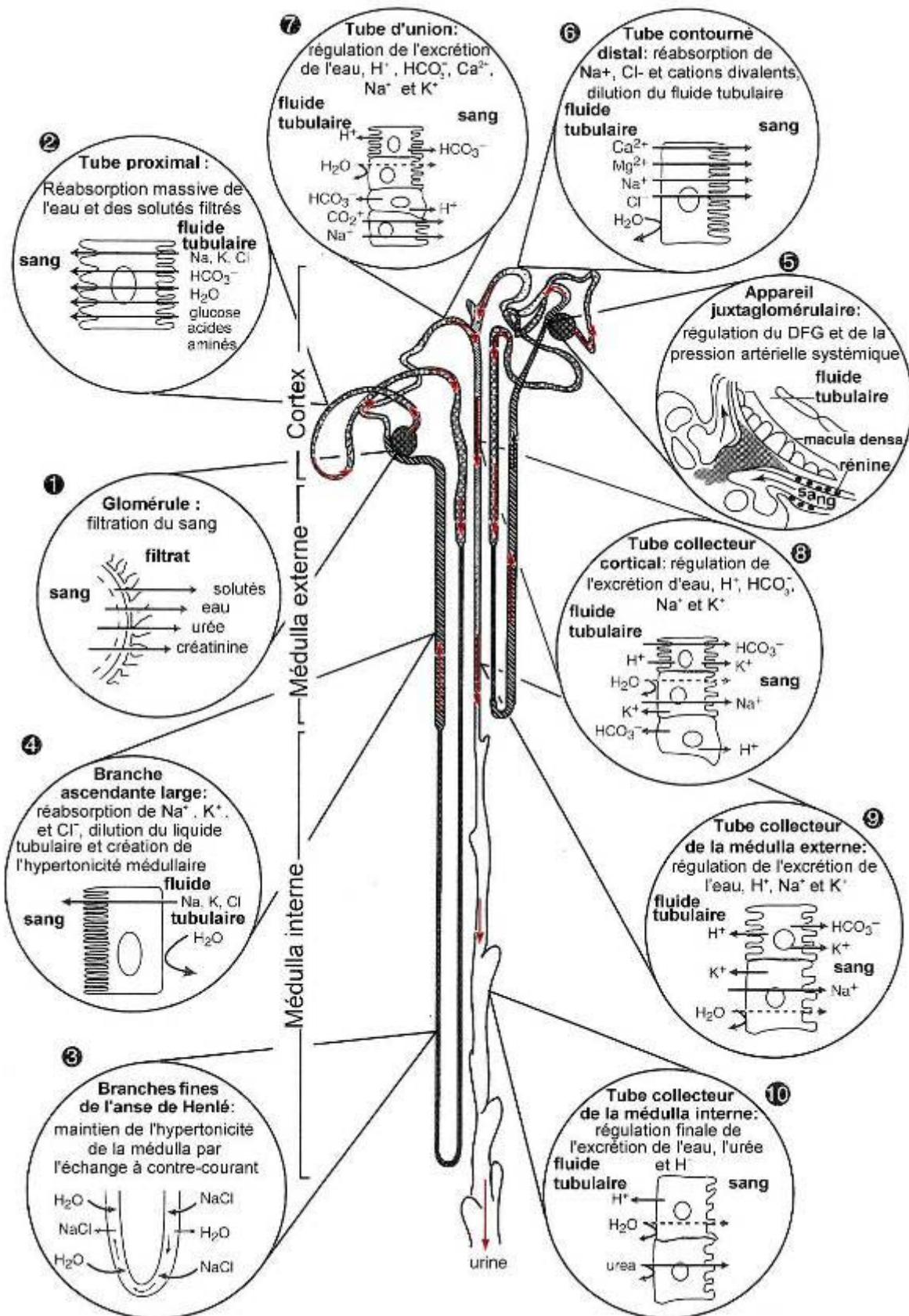
- Applications cliniques

- **Alcalose métabolique et acidurie paradoxale :**

Lors d'obstruction digestive (déplacement de caillotte, volvulus intestinal...) une alcalose métabolique hypokaliémique et hypochlorémique peut survenir. En effet, l'abomasum continue de sécréter du chlorure d'hydrogène et les bicarbonates sont moins sécrétés par l'intestin du fait de l'obstruction. L'alcalose entraîne un mouvement du potassium vers le milieu intracellulaire, d'où l'hypokaliémie. On pourrait s'attendre à obtenir une alcalinisation des urines, mais la diminution de volume sanguin et l'hypochlorémie entraînent une acidurie, dite « paradoxale ». Ainsi, le tube proximal réabsorbe les bicarbonates filtrés, sans tenir compte du pH sanguin ou de la concentration sérique en bicarbonates. L'hypovolémie augmente la réabsorption de sodium par l'action de l'aldostérone, et les réabsorptions du chlore et de l'eau sont augmentées secondairement à cette réabsorption de sodium. La sécrétion rénale de bicarbonates est supposée résulter d'un échange apical de chlore dans la lumière tubulaire contre le bicarbonate intracellulaire. Cela se déroule au niveau des cellules intercalées B du tube collecteur (**Figure 31**). Comme le chlorure de sodium est intensément réabsorbé pour combattre l'hypovolémie, peu de chlore reste disponible pour réaliser l'échange avec les bicarbonates, et la sécrétion de bicarbonates seuls n'existe pas. La sécrétion d'acide dans le tube collecteur augmente en réponse à l'aldostérone et peut être augmentée lors d'hypovolémie. L'hypokaliémie peut contribuer à l'excrétion d'urine acide en activant les cellules intercalées sécrétrices d'acide (cellules A) du tube collecteur (**Figure 28**). Il est en effet possible que l'activité de la pompe H^+/K^+ ATPase apicale, qui échange le potassium luminal contre des protons intracellulaires, soit augmentée dans ces cellules. Cela augmente donc la sécrétion de protons dans l'urine, provoquant l'acidurie [307].

Figure 32 : Schéma résumant les fonctions des différentes parties du néphron et du tube collecteur (d'après [307])

Les flèches indiquent le sens de déplacement du fluide tubulaire. Les numéros correspondent à l'ordre de succession des séquences de transformation du fluide tubulaire.



III. 4) Production d'érythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone produite en réponse aux besoins des tissus en oxygène, qui stimule la production de nouveaux érythrocytes par son action sur la moelle osseuse. Le rein est le site majeur de production d'EPO chez les mammifères adultes. L'EPO est produite par les cellules interstitielles péri-tubulaires, localisées dans le cortex profond et la médulla superficielle. Le foie produit une petite partie de l'EPO chez l'adulte, c'est le site majeur de sa production chez les fœtus [242].

- Applications cliniques

Lors de maladies rénales sévères, une anémie peut faire partie du tableau clinique. La production extra-rénale d'EPO aide alors à maintenir l'érythropoïèse [242].



MCours.com