

UE4 Uro-Nephro

Pr Clerici

Mardi 06/11/12 à 10h30

Ronéotypeur : Adrien Delourme

Ronéolecteur : William Point

Cours N°7 :
Physiologie rénale : Bilan rénal du sodium

I) Objectifs du cours et rappels

A. Bilan rénal du sodium : les objectifs

B. Rappels et notions indispensables

II) L'unité fonctionnelle du rein : le néphron

III) Répartition du sodium dans l'organisme

IV) Les sorties rénales de sodium

V) Les mécanismes cellulaires de la réabsorption

A. Le tubule proximal

1. Partie initiale

2. Le tubule proximal : Pars Recta

3. Vue d'ensemble

B. La anse de Henlé

C. Le tubule contourné distal

VI) L'Aldostérone

VII) La boucle de régulation de l'équilibre sodique

A. Maintient d'un bilan nul de Na :

B. Exposition prolongée à l'aldostérone : effet d'échappement

C. Le Facteur Natriurétique Auriculaire (ANF)

VIII) Conclusion

I) Objectifs du cours et rappels

A. Bilan rénal du sodium : les objectifs

Pour ce cours vous devez connaître et comprendre

- les termes concentration de Na, quantité de Na, et débit massique de Na.
- le terme de bilan nul du Na (entrées = sorties)
- la répartition du Na dans l'organisme, les modalités d'entrées et de sorties du sodium.
- le rôle du rein dans la filtration et la réabsorption du Na : les lieux de la réabsorption du Na le long du néphron et les transporteurs impliqués, les mécanismes physiques et hormonaux qui régulent l'excrétion urinaire du Na.

B. Rappels et notions indispensables

Le rein tient un rôle majeur dans l'homéostasie du milieu intérieur en régulant la composition des compartiments liquidiens, en assurant le **bilan nul des ions et de l'eau**, et le maintien de l'équilibre acide-base. Le milieu intérieur est constant en terme de volume hydrique, mais également de concentration ou de contenu ionique.

Il élimine les déchets du métabolisme : urée, créatinine.

Il intervient dans la synthèse d'hormones :

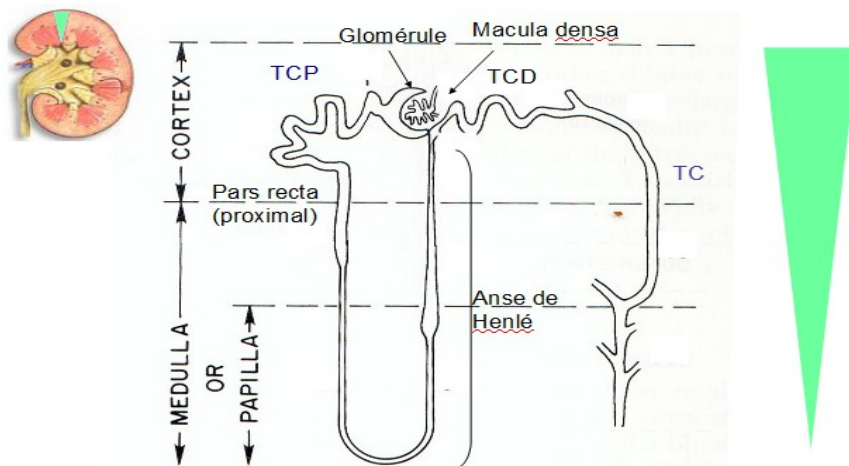
- la rénine, pour la régulation de la pression artérielle.
- la 1,25 OHD³, vitamine D active, pour la régulation du bilan phosphocalcique.
- l'érythropoïétine, pour stimuler l'hématopoïèse.

On vous rappelle que la quantité, ou le contenu, en sodium est exprimé en g. De même, la **concentration de sodium** est exprimée en g/L ou mmoles/L et le débit en g/L/min.

II) L'unité fonctionnelle du rein : le néphron

Le néphron est le lieu où vont se passer les échanges entre le filtrat glomérulaire et le plasma, situé au niveau du parenchyme rénal. Il existe environ 500 000 néphrons par rein, qui vont se distribuer, toujours de la même façon, entre la corticale rénale (partie la plus externe du rein) et la papille (partie la plus interne du rein).

UNITE FONCTIONNELLE DU REIN = NEPHRON



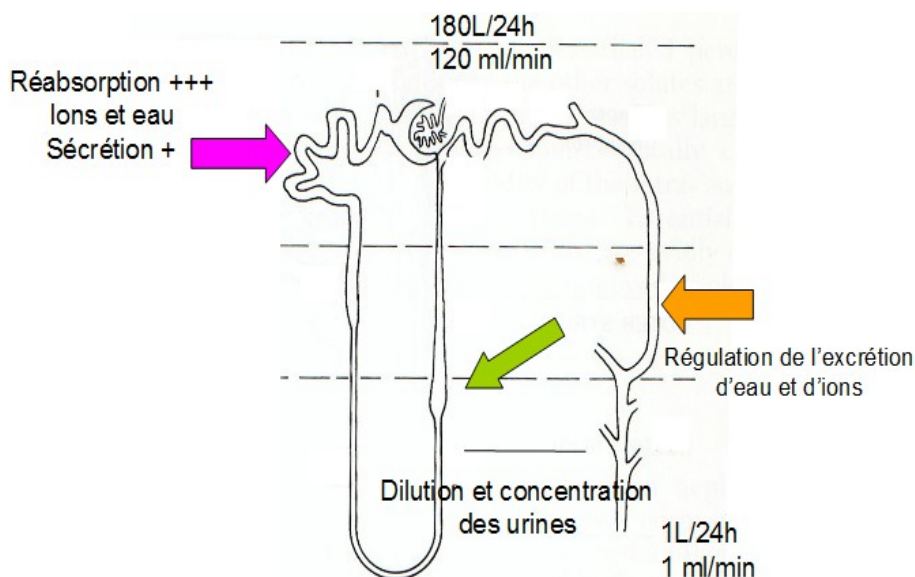
La partie glomérulaire se situe dans la corticale et est prolongé d'un segment : le tube contourné proximal (TCP). Ce dernier est suivi par une partie droite, la Pars recta du tube proximal, qui va faire la jonction entre la corticale et la partie médullaire externe, puis par la anse de Henlé.

Il faut savoir que 70% des néphrons sont dits « courts », avec une anse peu importante se situant au niveau de la médullaire externe, et 30% ont une anse longue allant jusqu'au niveau de la papille dans la médullaire interne.

L'anse de Henlé se poursuit par un tube contourné distal (TCD), qui est extrêmement court et situé au niveau de la corticale. Enfin, le tube connecteur fait la jonction entre le TCD et le tubule collecteur (TC).

Ces différents segments de néphron ont des rôles très spécifiques :

- L'ensemble des néphrons filtre via le glomérule 120 ml de plasma par minute, soit l'équivalent de 180L par jour !
L'objectif du TCP va donc être de réabsorber un maximum d'eau et d'ions pour délivrer un volume de fluide tubulaire beaucoup moins important au niveau de l'anse de Henlé.
Le TCP contient par conséquent des cellules avec de nombreuses microvillosités apicales qui vont représenter une surface d'absorption extrêmement importante. De plus, ces cellules ont un espace intercellulaire assez « lâche », ce qui permet d'avoir un transport paracellulaire important.
- L'anse de Henlé assure quand à elle le processus de concentration/dilution des urines par un dialogue avec le fluide tubulaire du tubule collecteur.
- Le TCD a une fonction peu significative.
- Le tubule collecteur a un rôle fondamental : à partir d'une quantité de fluide peu importante (1ml/min, attention cette valeur est totalement variable et dépendante des entrées) il va permettre la régulation fine des entrées et sorties d'eau et de sodium.



III) Répartition du sodium dans l'organisme

Un homme de 60 kg contient environ 3600 mmoles de sodium dont 2/3 seulement sont échangeable, soit 2400 mmoles, le reste étant fixé à l'os.

Le sodium est le principal cation extra-cellulaire avec une concentration plasmatique (= la natrémie) de 140 mmol/L. Sa concentration intracellulaire est très faible, ce qui crée un gradient très important tendant à le faire entrer dans la cellule. Cette différence de concentration est permise par un mécanisme actif, la pompe Na/K ATPase.

En moyenne, sur un régime normalement sodé, l'apport journalier de Na s'élève à 200 mmoles. La totalité du sodium apporté par l'alimentation est absorbée par l'intestin grêle et va dans le secteur extra-cellulaire pour ensuite participer aux échanges avec le milieu intracellulaire.

Mais ces 200 mmoles vont devoir être éliminés.

Pertes non régulées : 5 mmoles vont être sécrétées par l'intestin grêle terminal et le colon pour se retrouver au niveau des fèces. La sudation permet également d'excréter environ 5 mmoles de Na.

Les 190 mmoles restantes vont devoir être éliminées au niveau rénal. Le bilan nul du sodium va être assuré par le rein grâce à une régulation hormonale très fine.

IV) Les sorties rénales de sodium

Le débit de sodium filtré au niveau glomérulaire équivaut à la concentration plasmatique de Na multiplié par le débit de filtration glomérulaire (DFG, N = 120 ml/min). C'est donc 25 moles de sodium qui sont filtrées par 24h. La réabsorption tubulaire correspond ainsi à plus de 99% du débit de Na filtré.

Cette réabsorption se fait à la fois de façon active, via un transport transcellulaire, et passive, via un passage paracellulaire.

L'excrétion fractionnelle correspond au rapport de la quantité de Na éliminé dans l'urine sur la quantité de Na filtré.

$$EF_{\text{J}} = \frac{[\text{Na}]_{\text{U}} \times \overset{\circ}{V}}{[\text{Na}]_{\text{UF}} \times \text{DFG}}$$

Ce rapport **varie** entre 0 et 5% en fonction des apports alimentaires sodés.

La réabsorption du sodium va se faire tout au long du néphron.

Elle va intervenir principalement au niveau du **TCP**, où **66 %** du sodium filtré y est réabsorbé. 25 % va être réabsorbé dans la branche **ascendante large** de la anse de Henlé.

Une partie minime, 5 % dans le TCD.

Enfin, de 0 à 5 % est réabsorbé dans le TC, en fonction des apports alimentaires et de ce que l'on a besoin d'éliminer.

Au final, 10 à 200 mmoles de sodium sont évacuées quotidiennement dans les urines.

V) Les mécanismes cellulaires de la réabsorption

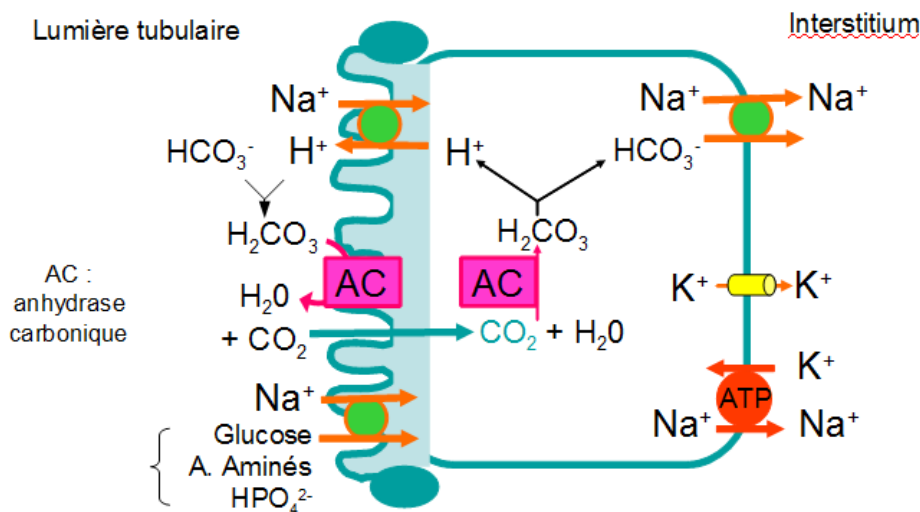
A. Le tubule proximal :

1. la portion initiale

Les cellules du TCP présentent à leur pôle apical de très nombreuses microvillosités ce qui leur permet d'avoir une surface d'échange très importante et un très grand nombre de transporteurs. De plus l'espace intercellulaire est relativement lâche et va donc permettre un transport d'eau et d'électrolytes à travers la voie paracellulaire.

On s'intéresse d'abord au passage transcellulaire du sodium:

Tubule proximal: portion initiale



Dans la lumière tubulaire, la concentration en sodium est la même que celle du sang. Les transporteurs au niveau apical sont soit des canaux, soit des cotransports (symports, antiports) tandis qu'au niveau baso-latéral on retrouve la **Na/K ATPase** qui permettent de maintenir la différence de concentration entre les secteurs extra et intracellulaire.

Au niveau apical on trouve différents cotransports : certains couplés au glucose, d'autres aux acides aminés ou encore au phosphate.

Un de ces cotransport est extrêmement important : l'**antiport sodium/proton**. Cet antiport représente **40 à 50 % de la réabsorption de sodium dans la cellule tubulaire proximale** et il est de plus couplé à la réabsorption du bicarbonate. Pour pouvoir le faire fonctionner, c'est à dire extruder un proton en échange de l'entrée d'un ion sodium, il faut pouvoir disposer d'ions H^+ en quantité importante à l'intérieur de la cellule. Il va être fourni grâce à une particularité des cellules tubulaires proximales. Ces dernières présentent dans leur bordure en brosse une enzyme : l'**anhydrase carbonique (AC)**.

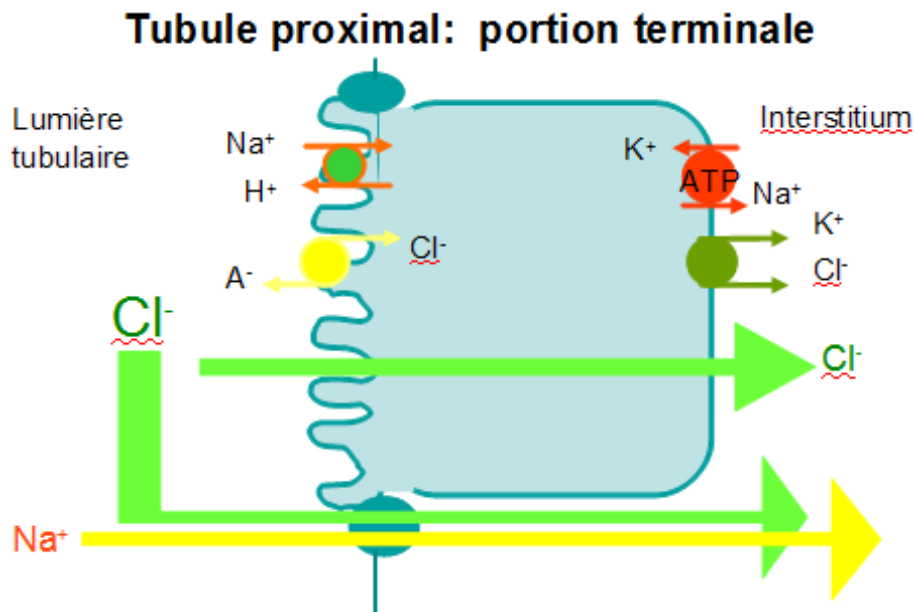
Dans la lumière tubulaire, un bicarbonate se couple avec un ion H^+ pour former de l'acide carbonique. L'AC va accélérer la transformation de l'acide carbonique en eau et CO_2 . Le CO_2 diffuse très librement à travers la membrane apicale, et va s'hydrater à l'intérieur de la cellule tubulaire pour reformer de l'acide carbonique, qui se dissocie en ion H^+ et bicarbonate. Cet ion H^+ va être recyclé via l'antiport Na/H^+ .

Le bicarbonate est ensuite extrudé au pôle basolatéral de la cellule en utilisant un cotransport qui permet d'emporter un ion Na^+ vers le milieu extra-cellulaire.

2. Le tubule proximal : Pars Recta

Dans la partie droite, la Pars Recta, du TCP se produit deux phénomènes :

- une réabsorption de chlore, absente dans la première partie du TCP.
- la présence d'un gradient électrique transépithélial qui va permettre de faire fonctionner pleinement la voie paracellulaire.



L'antiport sodium/proton est là aussi présent. Il est en fait présent sur toutes les cellules du tubule mais sous des isoformes différentes. Cependant puisque l'AC est absente il fonctionne moins.

Au niveau de la pars recta il y a donc principalement une réabsorption de chlore. Elle est d'abord transcellulaire : ce chlore s'échange avec un anion dans un transport électroneutre et va être extrudé au pôle basolatéral de la cellule par un cotransport K/Cl.

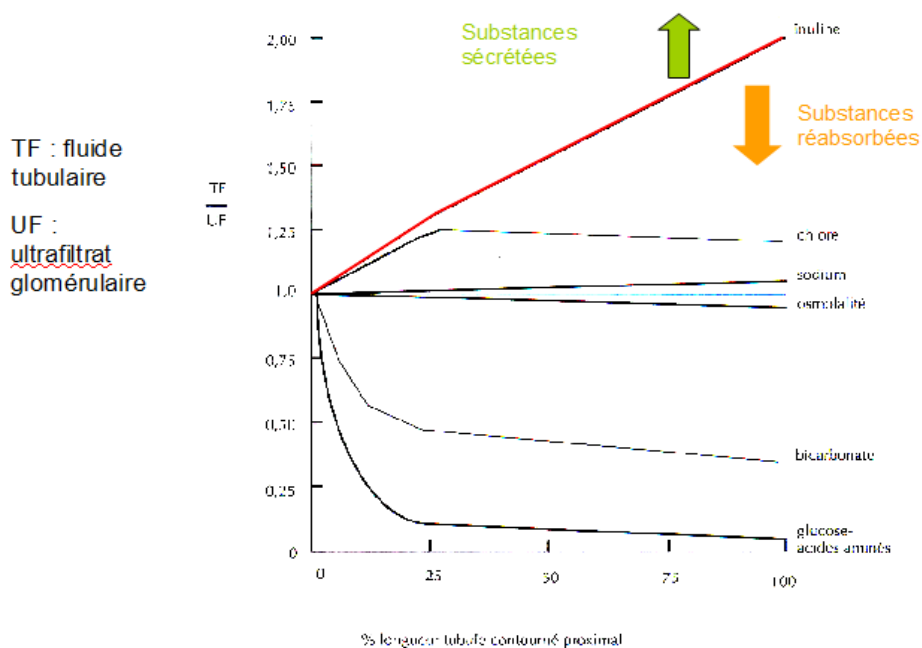
Cette réabsorption est possible grâce au gradient électrique **trans-épithélial**, c'est à dire la différence de potentiel entre la lumière tubulaire et le secteur interstitiel. Dans la partie initiale du TCP, beaucoup de sodium a été réabsorbé, ce qui a créé une lumière « négative » (déplétée en charges positives) à l'entrée de la portion terminale. Le chlore, ion négatif, va donc être chassé de la lumière tubulaire pour passer dans l'interstitium via la voie transcellulaire (60%) mais aussi via la voie paracellulaire (40%).

L'absorption de chlore va alors créer une lumière « positive », ce qui va de la même façon promouvoir le passage du Na^+ via la voie paracellulaire.

La réabsorption de sodium survient en même temps qu'une réabsorption d'eau, qui se fait par deux mécanismes là aussi :

- un mécanisme transcellulaire via les aquaporines présentes sur les membranes.
- un mécanisme paracellulaire via le gradient osmotique, pour accompagner le passage des ions Na^+ et Cl^- . C'est ce qu'on appelle la réabsorption proximale d'eau par osmose.

3. Vue d'ensemble



Ce graphique représente l'évolution de la composition du fluide tubulaire par rapport à l'ultrafiltrat glomérulaire initial en fonction de la distance parcourue dans le TCP.

On prend comme ligne de référence l'inuline, marqueur de la filtration glomérulaire puisqu'elle est filtrée sans être sécrétée ou réabsorbée dans le tubule. La variation de sa concentration dépend uniquement de la réabsorption de l'eau.

Tout ce qui se trouvera en dessous de la courbe de l'inuline va donc être réabsorbé, tandis que ce qui sera au dessus représentera une substance sécrétée vers le fluide tubulaire.

On peut voir que la quasi totalité du glucose et des acides aminés filtrés sont réabsorbés dans la première partie du tubule proximal.

Le sodium ne voit pas sa concentration varier, ce qui veut dire qu'il y a autant de Na^+ que d'eau réabsorbé. Puisque 66% de la réabsorption du sodium intervient dans le proximal, on peut ainsi dire que 66% de l'eau y est également réabsorbé. C'est une réabsorption iso-osmotique.

Enfin on observe que le chlorure n'est effectivement pas réabsorbé dans la première partie du TCP.

4. Modulation de la réabsorption : balance glomérulo-tubulaire

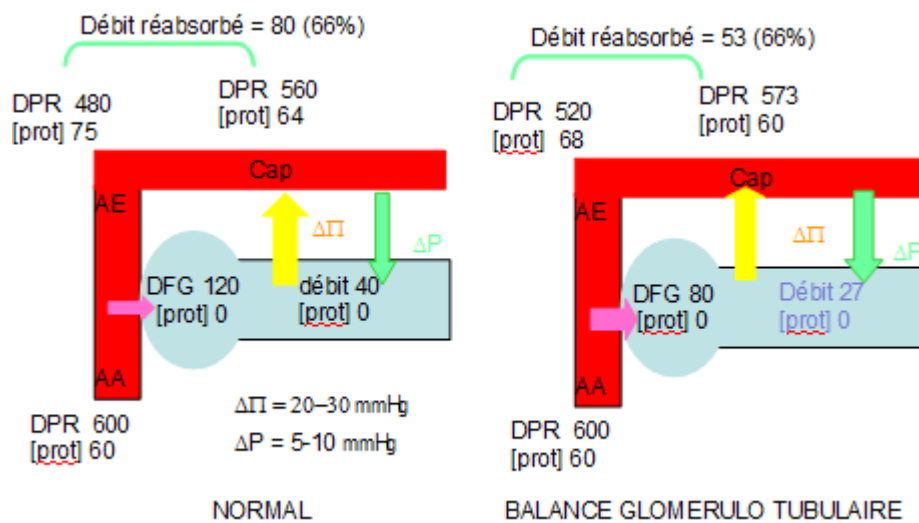
La modulation se fait uniquement par des phénomènes physiques qui vont permettre la réabsorption constante de 66% du sodium filtré, quel que soit le débit de filtration glomérulaire (DFG).

Prenons un DFG normal à 120 ml/min.

Les protéines ne sont pas filtrées et restent donc dans l'artériole efférente. Par conséquent leur concentration y augmente.

Puis au niveau du TCP, la pression oncotique résultante entraîne un mouvement d'eau vers le capillaire, et puisque la réabsorption est iso-osmotique du sodium migre également vers le capillaire

D'autre part on a une pression hydrostatique liée à la différence de débit, orientée du capillaire vers le TCP, qui tend à amener de l'eau et des ions vers le secteur tubulaire. La pression oncotique étant supérieure à la pression hydrostatique il y a bien une sortie de fluide du secteur tubulaire vers le secteur vasculaire.



Que ce passe t-il en cas de diminution du DFG ?

On obtient moins de fluide filtré et donc une concentration en protéines moins augmentée dans le capillaire. La différence de pression oncotique sera alors plus basse. En revanche ΔP sera plus élevé ce qui favorisera un échange de fluide vers le secteur tubulaire. In fine on aura toujours un débit réabsorbé équivalent à 66% de ce qui a été filtré.

5. Réabsorption proximale du sodium : résumé

Elle a trois caractéristiques :

1. Elle est iso-osmotique : le Na est réabsorbé dans les mêmes proportions que l'eau
 - 2/3 du Na filtré est réabsorbé
 - 2/3 de l'eau filtrée est réabsorbée

La concentration en sodium entre le début et la fin du TCP est identique même si la quantité de sodium a été réduite à 1/3 de ce qui a été filtré.

2. Une partie active transcellulaire (2/3)
Une partie passive paracellulaire (1/3)
3. Pas de régulation hormonale, mais une modulation par les facteurs physiques péritubulaires permettant une balance glomérulo-tubulaire.

B. La anse de Henlé :

L'anse de Henlé effectue 25% de la réabsorption du sodium.

Elle se compose d'une branche descendante fine (BDF), d'une branche ascendante fine (BAF), et enfin d'une branche ascendante large (BAL). Dans les néphrons courts la branche fine est quasi inexistante. En revanche il y a toujours présence d'une branche large.

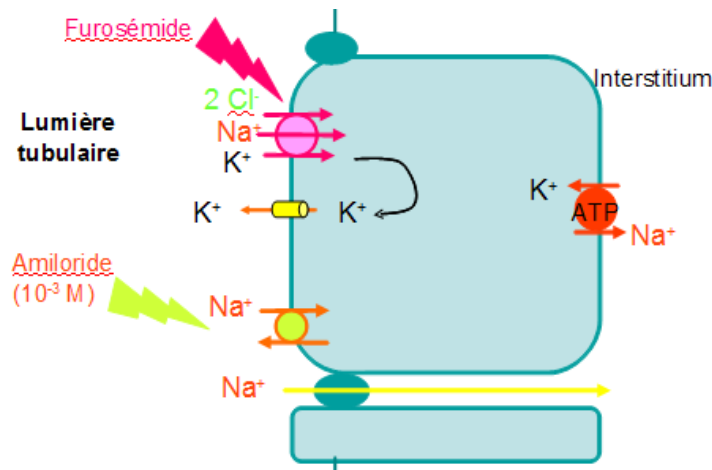
Il n'y a aucun mouvement sodique dans la BDF, elle est totalement imperméable au Na.

Lorsqu'on arrive dans la BAF, il y a une réabsorption purement passive de Na^+ et de Cl^- qui se fait sans absorption d'eau.

Dans la BAL, la réabsorption de Na^+ et de Cl^- se fait également sans eau, mais de façon **active et modulable**.

Le fluide arrivant à la fin de l'anse est donc hypoosmotique par rapport au plasma, le sodium resté dans l'anse est dilué.

Dans la branche ascendante large et le tubule distal initial, la réabsorption de sodium n'est pas modulable de façon hormonale mais par des substances pharmacologiques.



Elle se fait par un cotransport électroneutre $\text{Na}/\text{K}/\text{2Cl}$.

Le potassium entré contre son gradient chimique va ressortir immédiatement par des canaux potassiques présents sur la membrane apicale. Cette sortie du potassium annule l'électroneutralité du cotransport et replace des charges positives dans la lumière tubulaire, ce qui entraîne une fuite de sodium par la voie paracellulaire (30%).

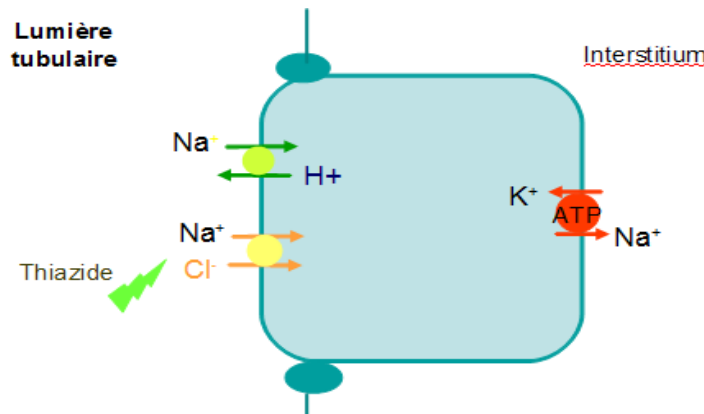
Le sodium entré dans la cellule sera extrudé au pôle basolatéral par une Na/K ATPase (70%).

Ce cotransporteur $\text{Na}/\text{K}/\text{2Cl}$ est inhibé par le Lasilix® (Furosémide)

Il y a de plus un antiport Na^+/H^+ présent à la surface des cellules de la BAL.

C. Le tubule contourné distal :

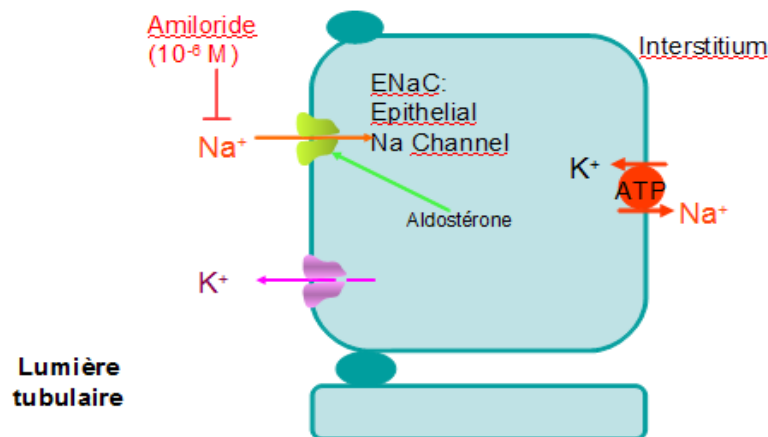
On trouve là encore un cotransport Na/H dans la membrane apicale. On y trouve un cotransport Na/Cl, qui va être inhibé par un diurétique du groupe des thiazides. Le sodium ressort ensuite via la Na/K ATPase.



D. Le tubule collecteur :

C'est là que se fait la régulation de la réabsorption du sodium.

On y trouve un transporteur spécifique, non rencontré dans les autres parties tubulaires : un canal sodique épithélial amiloride sensible. Le sodium va passer par ce canal grâce à son gradient électrochimique et ressortira au pôle basolatéral par la Na/K ATPase.



C'est ce canal sodique amiloride sensible qui va être régulé par l'aldostérone. La Na/K ATPase va également être régulé afin de pouvoir augmenter les sorties de Na⁺ si le besoin s'en fait sentir. On trouve parallèlement sur le pôle apical des cellules un canal potassique dont nous reparlerons plus tard.

Résumé :

- Réabsorption de seulement 5 -10% du Na filtré mais capital pour le bilan sodé
- Réabsorption ACTIVE, indépendante de celle de l'eau (!) ce qui ne veut pas dire sans eau, la régulation de la réabsorption de l'eau se fait par d'autres hormones.

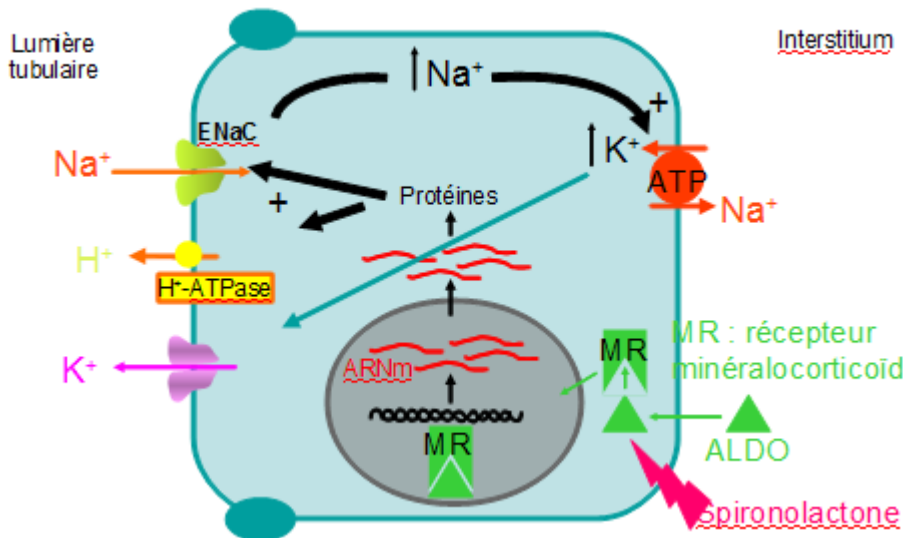
- Lieu de **régulation hormonale** (Collecteur)

VI) L'Aldostérone

C'est une hormone minéralocorticoïde de la famille des corticostéroïdes sécrétée en extra-rénal dans la zone glomérulée de la corticosurrénale.

Elle agit au niveau rénal sur le tubule collecteur. L'aldostérone régule 5 % de la charge filtrée de sodium mais régule aussi le potassium (via le canal K^+ de la membrane apicale vu précédemment) et les ions H^+ .

Mécanisme d'action dans les cellules du canal collecteur :



L'aldostérone arrive au niveau rénal via le secteur plasmatique et passe librement la membrane et va aller se fixer sur un récepteur minéralocorticoïde présent à l'intérieur de la cellule. Le complexe aldostérone + récepteur fixe l'ADN et permet la synthèse de protéines d'intérêt :

- canaux sodiques amilorides sensibles
- Na/K ATPases

C'est donc le nombre de canaux présents au niveau des membranes qui va drastiquement augmenter grâce à l'aldostérone.

Ces mécanismes de production d'ARNm et de protéines d'intérêt prennent du temps à se mettre en place or on observe également lors de l'administration de l'hormone un effet immédiat que l'on arrive pas à expliquer pour l'instant. Il est probable que l'aldostérone agisse directement sur le canal sodique et en modifie l'ouverture, la perméabilité.

Un inhibiteur pharmacologique du groupe des spironolactones permet de supprimer l'action de l'aldostérone.

L'aldostérone a pour effet de diminuer l'excrétion urinaire de Na^+ (la natriurèse) et permet par conséquent une augmentation du volume extracellulaire. Elle agit également sur d'autres transporteurs présents dans les cellules du TC, notamment en augmentant l'excrétion urinaire de K^+ et d'ions H^+ (elle agit donc dans le sens de l'hypokaliémie et de l'alcalose métabolique).

Physiologiquement, la production d'aldostérone est une fonction inverse des apports alimentaires de Na^+ .

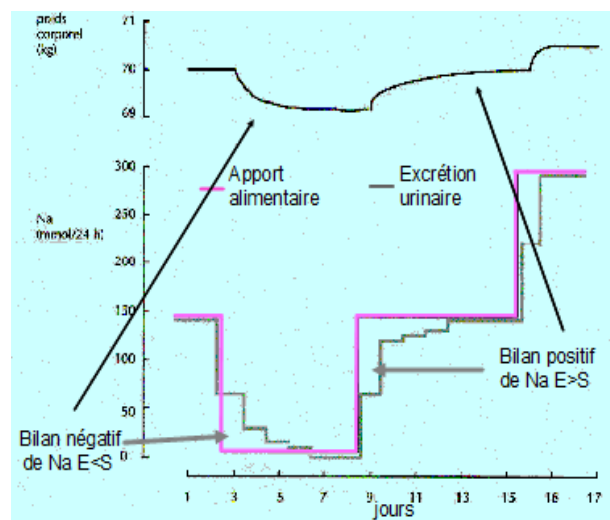
VII) La boucle de régulation de l'équilibre sodique

Cette régulation n'est pas immédiate. La natriurèse peut se poursuivre alors que les apports ont été suspendu. Le bilan sodique est alors négatif, les sorties seront supérieures aux entrées.

Inversement lors de la réintroduction du sel le bilan est positif.

Il y a donc un retard de l'organisme à assurer un bilan nul.

Le poids corporel est un bon reflet du stock sodé, de la quantité de sel.



A. Maintient d'un bilan nul de Na^+ :

- Quelle est la variable régulée ?
- Quels sont les « récepteurs » ?
- Quelles sont les « voies » qui modifient l'excrétion rénale de Na^+ ?

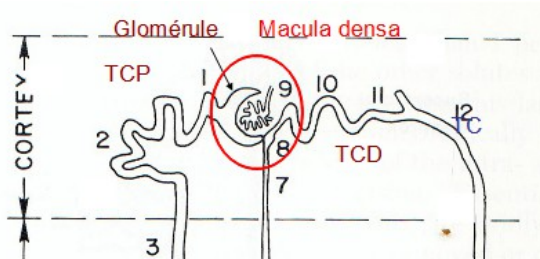
La variable régulée correspond au contenu en sodium extracellulaire, au volume plasmatique et à la pression artérielle. Toute modification du volume extra-cellulaire (volume plasmatique) module la réabsorption rénale de Na^+ jusqu'au rétablissement du VEC initial.

Les récepteurs et les voies de régulation dépendent du sens de la modification du VEC.

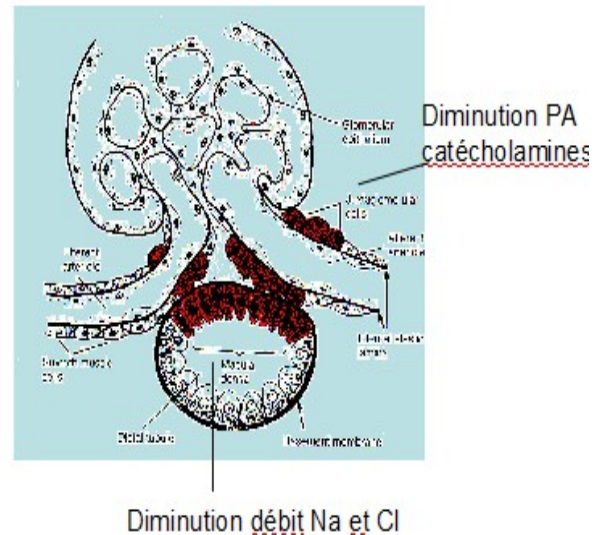
- En cas de diminution du VEC : on met en jeu le système rénine-angiotensine-aldostérone via des récepteurs rénaux.
- En cas d'augmentation du VEC : on met en jeu le facteur atrial natriurétique (ANP) sécrété au niveau des oreillettes, via des récepteurs extrarénaux.

La diminution du VEC est plus problématique que son augmentation. En effet lorsque le volume extra-cellulaire diminue il va y avoir en parallèle une réduction du DFG. On risque alors l'accumulation de toxines au niveau plasmatique.

La sensibilité à ces variations du VEC se fait au niveau du rein, grâce à l'appareil juxtaglomérulaire.



Macula Densa et production de rénine



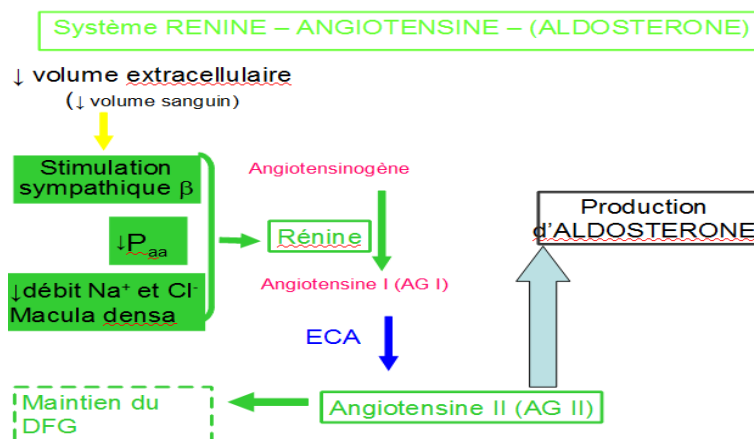
Les cellules granulaires, présentes dans l'artériole **afférente**, vont sécréter la **rénine**. Cette sécrétion va être déclenchée par 3 facteurs :

- une **diminution de la pression artérielle**, qui correspond à une diminution du VEC.
- une **stimulation du système sympathique** (causée par la baisse de PA).
- une **diminution du débit de Na⁺** au niveau du fluide tubulaire du **TCD**.

La rénine va ensuite transformer l'angiotensinogène sécrété au niveau du foie en angiotensine I (AG I).

Une petite partie de cette AG I est convertie directement au niveau du rein par l'enzyme de conversion (ECA). Le reste est transformé dans les poumons, où l'ECA est beaucoup plus présente.

Le but de l'AG II est de maintenir le DFG malgré la baisse du volume extra-cellulaire, et de stimuler la production d'aldostérone dans la corticosurrénale. Aldostérone qui va aller agir sur le TC pour réguler la réabsorption du sodium



B. Exposition prolongée à l'aldostérone : effet d'échappement

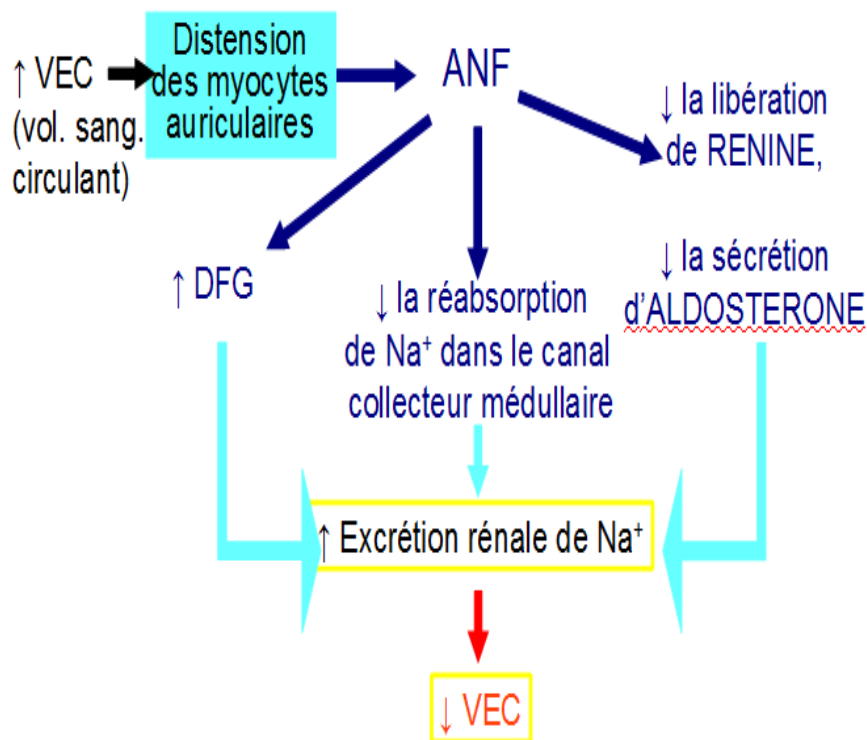
Lors d'un régime désodé prolongé, au bout d'un certain moment (env. 10 jours), le sodium réapparaît dans les urines, ceci à cause d'un phénomène d'échappement à l'aldostérone. Ce phénomène est spécifique du rein, les autres lieux d'action de l'hormone ne sont pas affectés. Ce phénomène est spécifique du sodium, il ne se rencontre pas pour le potassium et les ions H⁺. Il est probable que l'ANF joue un rôle dans cet effet d'échappement.

C. Le Facteur Natriurétique Auriculaire (ANF)

En cas d'apports sodés trop importants il va y avoir une augmentation du VEC, il faudra donc avoir une natriurèse très élevée pour équilibrer le bilan.

Au niveau des oreillettes du cœur, la distension des myocytes auriculaires causée par le VEC augment est détectée. Il y a alors sécrétion d'ANF, qui va agir sur l'ensemble du tubule rénal.

- il a un effet d'inhibition de la rénine et de l'aldostérone.
- il diminue la réabsorption du sodium dans le canal collecteur médullaire par des mécanismes indépendants de l'aldostérone (en agissant par exemple sur le transport Na/H).
- il va augmenter le débit de filtration glomérulaire.



VIII) Conclusion

Lors d'une réponse normale aux variations du bilan sodé et de la volémie, il y a une adaptation du DFG qui se fait à très court terme grâce au système sympathique.

La réabsorption tubulaire du sodium est quand à elle régulée à court terme via la balance glomérulo-tubulaire, et également à long terme, via la régulation hormonale (aldostérone et ANF).

Bonus diapos sautées !

Vu que je suis sympa et que ça t'intéresse très probablement, je te met les diapos zappées par la prof :

Diminution du VEC Mise en jeu d'une voie réflexe et hormonale

A- Stimulation des récepteurs :

- volorecepteurs centraux (oreillette gauche)
- diminution de la stimulation Σ

B – Diminution de la sécrétion de rénine

C- Augmentation de la production de facteur atrial natriurétique (ANF)

Mise en jeu d'une voie réflexe et hormonale : système rénine-angiotensine-aldostérone

A- Stimulation des récepteurs : barorécepteurs rénaux AA

Activation du système Σ

□□

B – Sécrétion de rénine via les cellules de l'appareil juxta glomérulaire → formation d'angiotensine I

C- Production d'angiotensine II modulation du DFG

D- Production d'aldostérone et modulation de l'excrétion rénale de Na

