

PHYSIOLOGIE HUMAINE

• SHERWOOD •

2^e édition



 de boeck

Appareil urinaire



Les systèmes et appareils de l'organisme sont responsables de l'homéostasie

Homéostasie

L'appareil urinaire contribue à l'homéostasie en participant à la régulation du volume, du contenu en électrolytes et du pH du milieu intérieur et en éliminant des déchets du métabolisme.

L'homéostasie est essentielle à la survie des cellules

Cellules

La concentration de sel, d'acides et d'autres électrolytes doit être étroitement réglée car des modifications même minimales ont des conséquences graves sur le fonctionnement des cellules. De plus, les déchets, qui sont produits en permanence par les cellules dans l'accomplissement des réactions chimiques vitales, doivent être continuellement éliminés en raison de leur toxicité.

Les tissus sont constitués de cellules

La survie et le bon fonctionnement des cellules nécessitent la stabilité de la concentration de sel, d'acides et d'autres électrolytes dans les liquides extracellulaires, ainsi que l'élimination continue des déchets toxiques du métabolisme produits par les cellules au cours de leur activité. Les reins ont un rôle essentiel dans l'homéostasie en contribuant à la régulation de la concentration de nombreux constituants du plasma, notamment l'eau et les électrolytes, et en éliminant les déchets du métabolisme sauf le CO_2 qui

est éliminé par les poumons. Lors du passage du plasma dans la circulation rénale, les reins retiennent des substances utiles pour l'organisme et éliminent dans l'urine des matériaux en excès ou indésirables. Un rôle particulièrement important du rein est de contribuer à régler l'osmolarité et le volume des liquides extracellulaires en modifiant l'élimination d'eau et de sel dans l'urine. Un autre rôle crucial du rein est de contribuer à la régulation du pH en ajustant l'élimination d'acides et de bases dans l'urine.

En plus de leur rôle primordial pour le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, les reins sont la principale voie d'élimination hors de l'organisme de déchets du métabolisme potentiellement toxiques et de substances étrangères. Les déchets, qui ne peuvent pas être éliminés sous forme solide, ne peuvent l'être qu'en solution, d'où la nécessaire production quotidienne d'environ 0,5 litre d'urine les contenant. Comme l'eau éliminée sous la forme d'urine provient du plasma, une personne privée d'eau perd du plasma jusqu'à ce que mort s'ensuive en raison de la nécessaire élimination des déchets par l'urine.

SURVOL DES FONCTIONS RÉNALES

Les fonctions propres des reins, énumérées ci-après, ont pour la plupart un rôle dans le maintien de la stabilité du milieu intérieur :

1. *Maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme*
2. *Maintien de l'osmolarité appropriée des liquides de l'organisme essentiellement par l'ajustement de l'élimination de l'eau.* Cette fonction est importante pour prévenir l'entrée d'eau dans les cellules ou sa sortie hors d'elles par osmose ce qui aurait des conséquences néfastes sur leur volume (cf. chapitre 14).
3. *Régulation de la quantité et de la concentration de la plupart des ions dans le LEC, y compris Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , et H^+ .* Des variations même faibles de la concentration de ces électrolytes risquent d'avoir des conséquences importantes. Par exemple, la modification de la concentration de K^+ dans le LEC peut entraîner des troubles mortels du fonctionnement du cœur.
4. *Maintien du volume plasmatique normal*, ce qui contribue à la régulation à long terme de la pression artérielle et est lié à l'effet des reins sur l'équilibre de l'eau et du sel (Na^+ et Cl^-) (chapitre 14).
5. *Contribution au maintien de l'équilibre acido-basique* grâce aux ajustements de l'élimination de H^+ et du HCO_3^- dans l'urine (chapitre 14).
6. *Excrétion de produits de déchet du métabolisme* tels que l'urée, l'acide urique et la créatinine. Si ces déchets s'accumulaient, ils seraient toxiques notamment pour le système nerveux central.
7. *Excrétion de nombreuses substances étrangères* telles que des médicaments, des additifs alimentaires, des pesticides, etc. ayant pénétré dans l'organisme.
8. *Sécrétion d'érythropoïétine*, une hormone qui stimule la production de globules rouges (chapitre 11).
9. *Sécrétion de rénine*, un enzyme qui est à l'origine d'une chaîne de réactions importantes pour la conservation du sel par les reins.
10. *Conversion de la vitamine D en sa forme active* (chapitre 17).

■ Les reins produisent l'urine ; le reste de l'appareil urinaire conduit l'urine à l'extérieur

L'appareil urinaire comprend les organes qui produisent l'urine, les reins, et ceux par lesquels l'urine est acheminée des reins vers l'extérieur pour être éliminée (● figure 13-1a). Les reins sont des organes pairs, en forme de haricot, situés à la partie postérieure de la cavité abdominale, de chaque côté de la colonne vertébrale, un peu plus haut que la taille. Il y a de chaque côté une artère et une veine rénales dont l'entrée dans le rein et la sortie hors de celui-ci se font par la dépression médiane à laquelle est due la forme de haricot de l'organe. Les reins forment

l'urine à partir du plasma qui parcourt la circulation rénale, conservant dans l'organisme les matériaux qui doivent l'être et éliminant dans l'urine ceux qui sont indésirables.

Après sa formation, l'urine est recueillie dans la cavité du **bassin**, située au milieu du bord interne de chaque rein (● figure 13-1b). De là l'urine passe dans l'uretère, conduit creux dont la paroi contient du muscle lisse et qui émerge à mi-hauteur du bord interne du rein au voisinage de l'artère et de la veine rénales. Chacun des deux uretères conduit l'urine d'un rein jusqu'à la vessie.

La **vessie**, où l'urine s'accumule transitoirement, est un sac distensible dont la paroi contient du muscle lisse. Périodiquement, la contraction de la vessie cause l'évacuation de l'urine vers l'extérieur par un autre conduit, l'urètre. L'urètre est court et rectiligne dans le sexe féminin où il va directement du collet de la vessie à l'extérieur (● figure 18-2, p. 586). Dans le sexe masculin, l'urètre est coudé et plus long passant dans la prostate et le pénis pour déboucher à l'extérieur (● figure 13-1a et aussi ● figure 18-1, p. 585). L'urètre masculin a une double fonction : c'est le conduit par lequel passent l'urine et le sperme. La prostate est située sous le col de la vessie et entoure complètement l'urètre. L'hypertrophie de la prostate, très fréquente au-delà du milieu de la vie, peut rétrécir ou occlure l'urètre s'opposant ainsi à l'écoulement de l'urine.

Les parties de l'appareil urinaire situées en aval du rein servent seulement de voie de passage de l'urine vers l'extérieur. Une fois formée dans les reins, l'urine n'est plus modifiée au cours de son passage dans les voies urinaires.

■ Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein

Il y a dans chacun des reins environ 1 million d'unités fonctionnelles microscopiques, les **néphrons** qui sont entourés par du tissu conjonctif. Une unité fonctionnelle est le plus petit constituant d'un organe capable d'accomplir toutes les fonctions de celui-ci. La fonction fondamentale du rein étant la formation de l'urine et, ce faisant, le maintien de la stabilité du LEC, le néphron est la plus petite unité capable de former de l'urine.

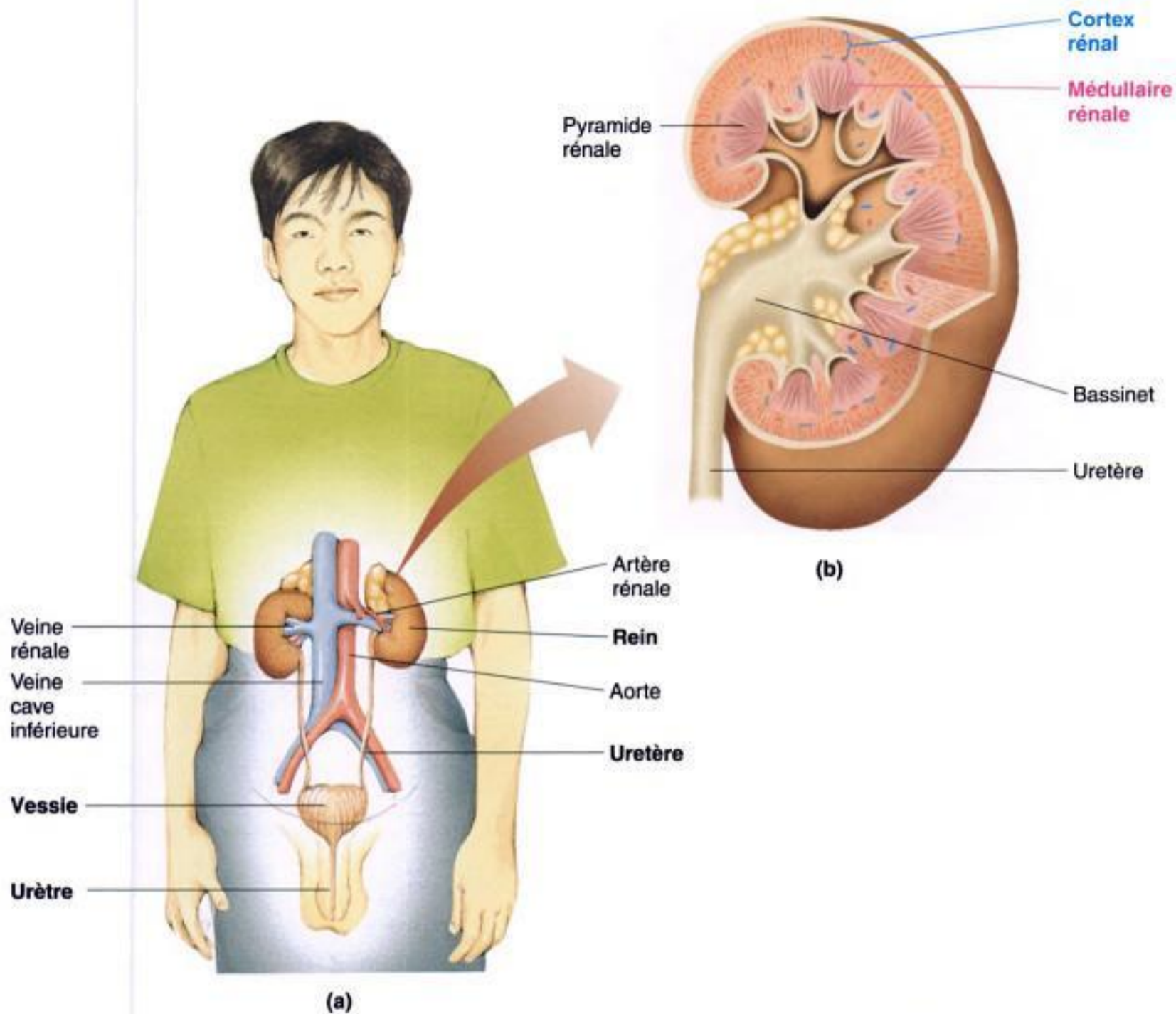
La disposition des néphrons dans les reins donne naissance à deux zones, le **cortex rénal** externe, d'aspect granuleux et la **médullaire rénale** interne formée de pyramides d'aspect strié (● figure 13-1b).

La connaissance de la structure d'un néphron est essentielle pour comprendre la différence entre le cortex et la médullaire et, ce qui est plus important, pour comprendre le fonctionnement du rein. Chaque néphron a une *partie vasculaire* et une *partie tubulaire* qui sont liées par leur structure et leur fonction (● figure 13-2).

SUBDIVISION VASCULAIRE DU NÉPHRON

Le constituant essentiel de la partie vasculaire est le **glomérule**, un peloton de capillaires d'où sort par filtration une partie de l'eau et des substances dissoutes contenues dans le sang qui y circule. Le liquide filtré, presque identique au plasma (moins les protéines) passe ensuite dans la partie tubulaire du néphron où il est modifié et devient l'urine définitive.

L'artère rénale se divise de façon régulière dans le rein et donne finalement les nombreuses artéioles afférentes dont chacune est destinée à un néphron auquel elle apporte le sang. Les capillaires glomérulaires se rejoignent pour former l'artéiole



● **FIGURE 13-1**

Appareil urinaire. a) Les composants de l'appareil urinaire. Les deux reins produisent l'urine qui passe dans les uretères pour gagner la vessie. L'urine est stockée dans la vessie et évacuée périodiquement par l'urètre vers l'extérieur. b) Coupe longitudinale d'un rein. Le rein est constitué par le cortex d'aspect granuleux et par la médullaire d'aspect strié. L'urine formée est recueillie dans le bassinnet qui est prolongé par l'uretère.

(Source: Figure b tirée de Ann Stalheim-Smith and Greg K. Fitch, *Understanding Human Anatomy and Physiology*, Fig. 23.4, p. 888. Copyright ©1993 West Publishing Company.)

efférente par laquelle le sang, qui a perdu le liquide et les substances dissoutes filtrées dans le glomérule, quitte celui-ci (● figure 13-3). Les artérioles efférentes sont les seules artères de l'organisme qui naissent d'un réseau capillaire ; normalement une artère aboutit à des capillaires qui convergent pour former des veinules. Dans le capillaire glomérulaire il n'y a ni extraction d'O₂ et de nutriments destinés au tissu rénal, ni rejet de produits de déchet provenant de celui-ci. Par conséquent, c'est toujours du sang artériel qui sort des capillaires glomérulaires par l'artériole efférente.

L'artériole efférente se divise rapidement en un second réseau capillaire pour former les capillaires péri-tubulaires qui approvisionnent le tissu rénal et participent aux échanges de matière qui ont lieu entre le sang et le filtrat glomérulaire et transforment celui-ci en urine définitive. Comme l'indique leur nom, les capillaires péri-tubulaires, qui entourent les tubules des néphrons (du grec *peri*, autour de), se rejoignent pour former des veinules dont la voie finale de drainage est la veine rénale par laquelle le sang quitte le rein.

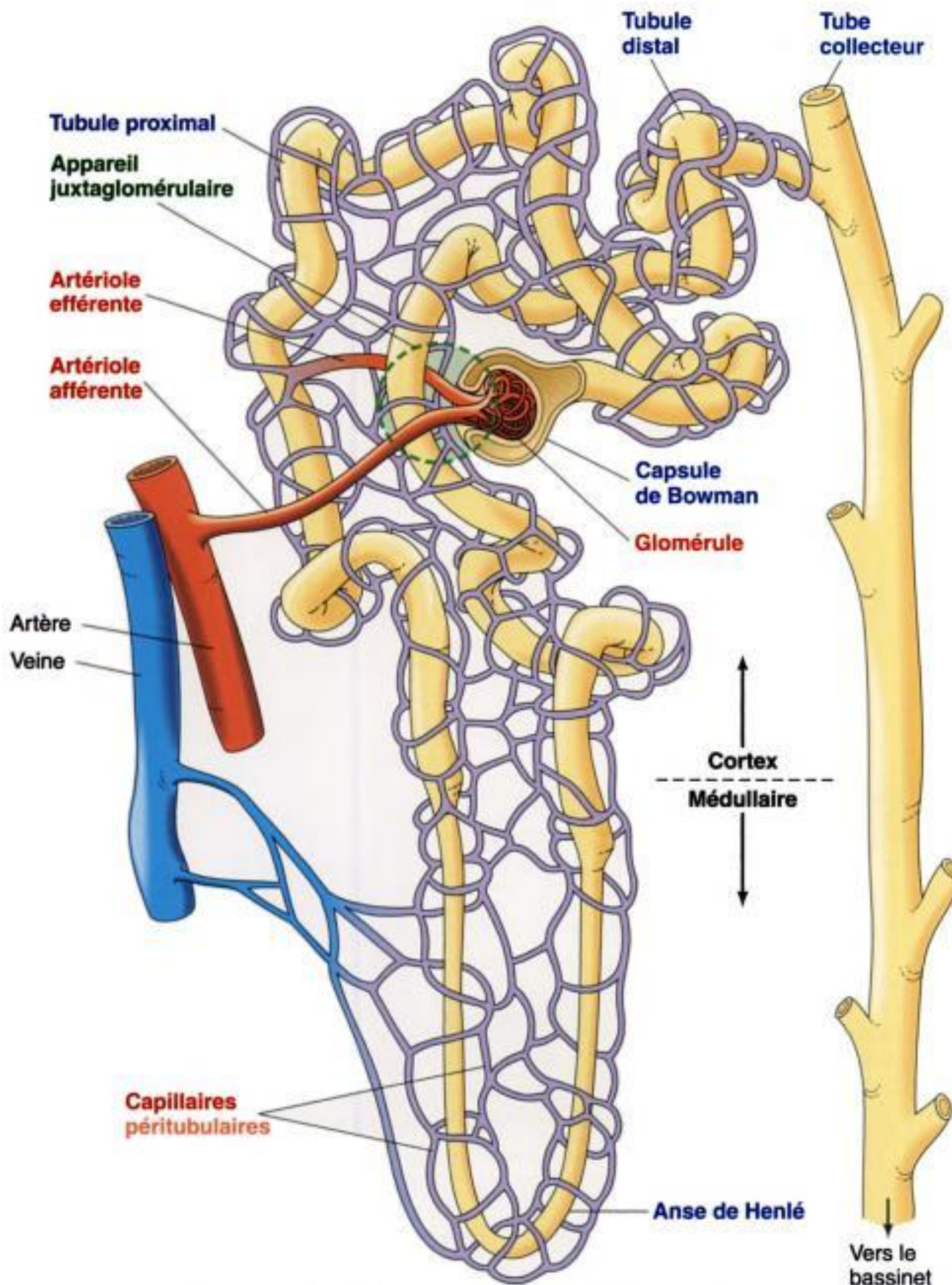
SUBDIVISION TUBULAIRE DU NÉPHRON

L'élément tubulaire de chaque néphron est un conduit rempli de liquide dont la paroi est faite d'une seule couche de cellules épithéliales. Le tubule, qui va du glomérule au bassinnet où il se termine, est divisé en segments sur la base de différences de structure et de fonction (● figure 13-2). Sa partie initiale est la capsule de Bowman, en forme de coupe faite de deux feuillets, qui entoure les capillaires glomérulaires et dans laquelle est recueilli le liquide qui sort de ceux-ci par filtration. Ce sont les glomérules, et la capsule de Bowman, qui sont responsables de l'aspect granuleux du cortex rénal.

Le tubule proximal fait suite à la capsule de Bowman ; il est sinueux sur la plus grande partie de sa longueur et est situé entièrement dans le cortex. Le segment suivant est l'anse de Henle qui a la forme d'un U et s'enfonce dans la médullaire. La branche descendante part du cortex et s'enfonce dans la médullaire et la branche ascendante regagne le cortex dans la région du

● FIGURE 13-2

Le néphron



Survol des fonctions des différentes parties du néphron.

Subdivision vasculaire

- **Artériole afférente** par laquelle le sang arrive au glomérule
- **Glomérule**, peloton de capillaires où a lieu la filtration de plasma sans les protéines qu'il contient vers le tubule
- **Artériole efférente** par laquelle le sang quitte le glomérule.
- **Capillaires péritubulaires** nourriciers pour le tissu rénal et siège d'échanges entre le sang et l'urine tubulaire

Subdivision mixte vasculaire et tubulaire

- **Appareil juxtaglomérulaire**—Sécrète des substances agissant sur le fonctionnement rénal

Subdivision tubulaire

- **Capsule de Bowman** où est recueilli le filtrat glomérulaire
- **Tubule proximal** siège de réabsorption obligatoire et de sécrétion de certaines substances
- **Anse de Henlé** où est établi le gradient osmotique médullaire dont le rôle est essentiel à la production d'urine de densité variable
- **Tubule distal et tube collecteur**—sièges de la réabsorption variable contrôlée d'eau et de Na^+ et de la sécrétion de K^+ et H^+ . Le liquide qui en sort est l'urine définitive

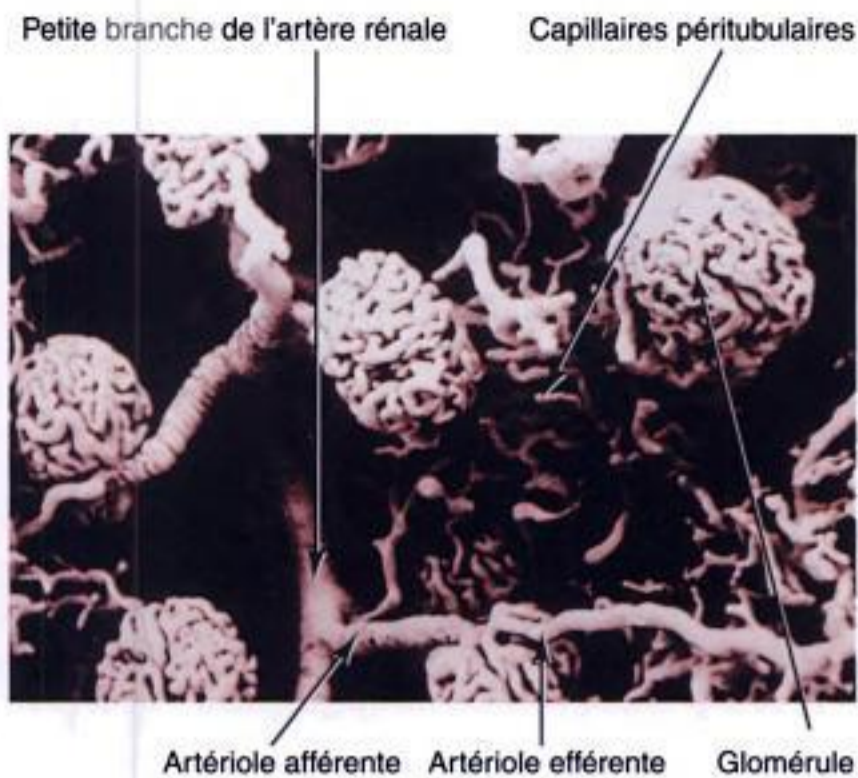
glomérule du même néphron en passant dans la fourche formée par les artères afférente et efférente. À cet endroit, les cellules vasculaires et tubulaires sont différenciées et forment l'appareil juxtaglomérulaire situé près du glomérule (du latin *juxta*, près de) qui joue un rôle important dans la régulation de la fonction rénale. Le segment suivant est à nouveau sinueux et entièrement situé dans le cortex ; c'est le **tubule contourné distal** qui se prolonge par le **tube collecteur** dans lequel débouchent jusqu'à huit néphrons différents. Chaque tube collecteur (dont le contenu est devenu l'urine proprement dite) s'enfonce dans la médullaire et débouche dans la cavité du bassinnet. C'est la disposition parallèle des anses de Henle et des tubes collecteurs qui est responsable de l'apparence striée de la médullaire.

■ **Les trois processus rénaux de base sont la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaires**

Les trois processus de base de la formation de l'urine sont la *filtration glomérulaire*, la *réabsorption tubulaire* et la *sécrétion tubulaire*. Les relations entre eux sont représentées sur le néphron déroulé schématisé dans la ● figure 13-4.

FILTRATION GLOMÉRULAIRE

Au passage du sang dans le glomérule, de l'eau et des substances dissoutes, à l'exception des protéines, passent par filtration hors des capillaires dans la capsule de Bowman. Normalement près de 20 % du plasma qui entre dans le glomérule est filtré. La *filtration glomérulaire* est la première étape de la formation de l'urine. Chaque minute, 125 ml de filtrat (liquide filtré) sont produits par l'ensemble des glomérules soit environ 180 litres chaque jour. Comme le volume total de plasma d'un adulte est d'environ 2,75 litres, le volume quotidien du filtrat glomérulaire est environ 65 fois le volume plasmatique. Si tout le filtrat glomérulaire était éliminé, il suffirait d'une trentaine de minutes pour que tout le plasma soit perdu sous forme d'urine. Bien évidemment, les choses ne se passent pas ainsi parce qu'il y a des transports de matière tout le long du tubule entre le sang des capillaires péritubulaires et le liquide contenu dans le tubule.



● **FIGURE 13-3**

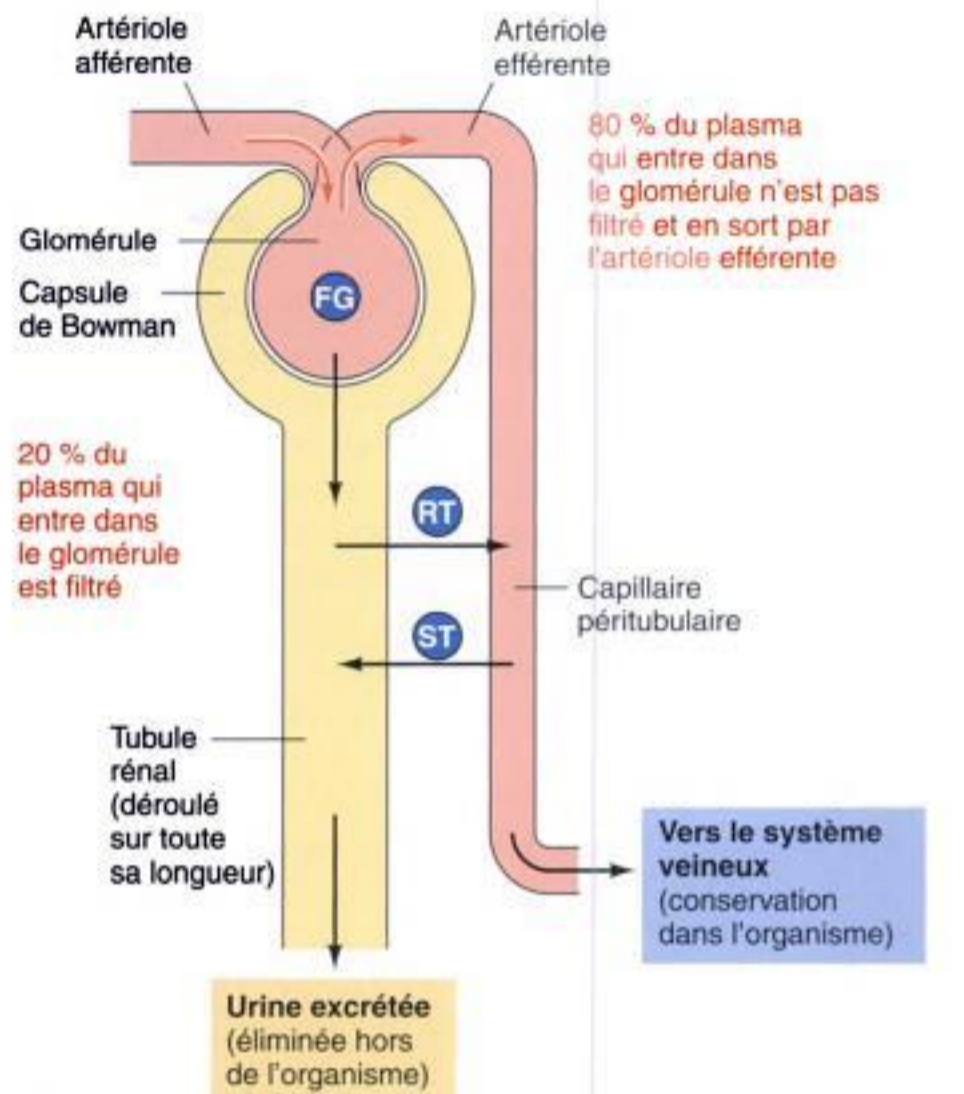
Vue au microscope électronique à balayage d'un glomérule et des artères associées

RÉABSORPTION TUBULAIRE

Pendant le passage du filtrat dans le tubule, de nombreuses substances de valeur pour l'organisme reviennent dans le plasma des capillaires péri-tubulaires. Ce mouvement sélectif de retour de substances contenues dans le tubule vers le plasma est la réabsorption tubulaire. Les substances réabsorbées ne sont pas perdues pour l'organisme ; elles sont apportées par les capillaires péri-tubulaires dans la circulation veineuse puis au cœur et recirculent. Environ 178,5 litres sur les 180 litres filtrés sont réabsorbés, la différence d'environ 1,5 litre arrive dans le bassinnet et est éliminée sous forme d'urine. En règle générale, les substances nécessaires à l'organisme sont réabsorbées et les substances indésirables sont éliminées dans l'urine.

SÉCRÉTION TUBULAIRE

Le troisième processus rénal de base est la sécrétion tubulaire. Il s'agit du transport sélectif de substances du sang des capillaires péri-tubulaires vers la lumière du tubule ce qui est le second mode d'entrée dans celui-ci de substances contenues dans le plasma, le premier étant la filtration glomérulaire. Environ 20 % du plasma traversant les capillaires glomérulaires gagnent par filtration la capsule de Bowman, les 80 % restants gagnent les capillaires péri-tubulaires par l'artériole efférente. Certaines substances sont transférées sélectivement par la sécrétion tubulaire du plasma des capillaires péri-tubulaires vers la lumière du tubule. La sécrétion tubulaire est le mode d'élimination rapide de substances sélectionnées hors des 80 % du plasma non filtré qui circule dans les capillaires péri-tubulaires et qui viennent s'ajouter à celles filtrées dans le glomérule et déjà présentes dans le tubule.



- FG** = **filtration glomérulaire**; passage par filtration des constituants du plasma à l'exception des protéines du glomérule vers la capsule de Bowman
- RT** = **réabsorption tubulaire**; transport sélectif de substances filtrées de la lumière du tubule vers les capillaires péri-tubulaires
- ST** = **sécrétion tubulaire**; transport sélectif de substances non filtrées des capillaires péri-tubulaires vers la lumière du tubule

● **FIGURE 13-4**

Fonctions de base du rein. Tout ce qui est filtré et n'est pas réabsorbé est excrété dans l'urine et perdu pour l'organisme. Tout ce qui est filtré pour être ensuite réabsorbé ou qui n'est pas filtré du tout gagne le sang veineux et est conservé dans l'organisme.

EXCRÉTION D'URINE

L'excrétion d'urine permet l'élimination hors de l'organisme des substances qu'elle contient. C'est donc l'aboutissement des trois processus rénaux de base. Tous les constituants du plasma filtrés ou sécrétés et qui n'ont pas été réabsorbés restent dans les tubules et passent dans le bassinnet pour être éliminés dans l'urine, (● figure 13-5). (Ne pas confondre *excrétion* et *sécrétion*). Tout ce qui a été filtré puis réabsorbé plus tout ce qui n'a pas été filtré du tout arrive dans le sang veineux par les capillaires péri-tubulaires et reste donc dans l'organisme plutôt que d'être excrété dans l'urine.

PRINCIPAUX TRAITES DES PROCESSUS RÉNAUX DE BASE

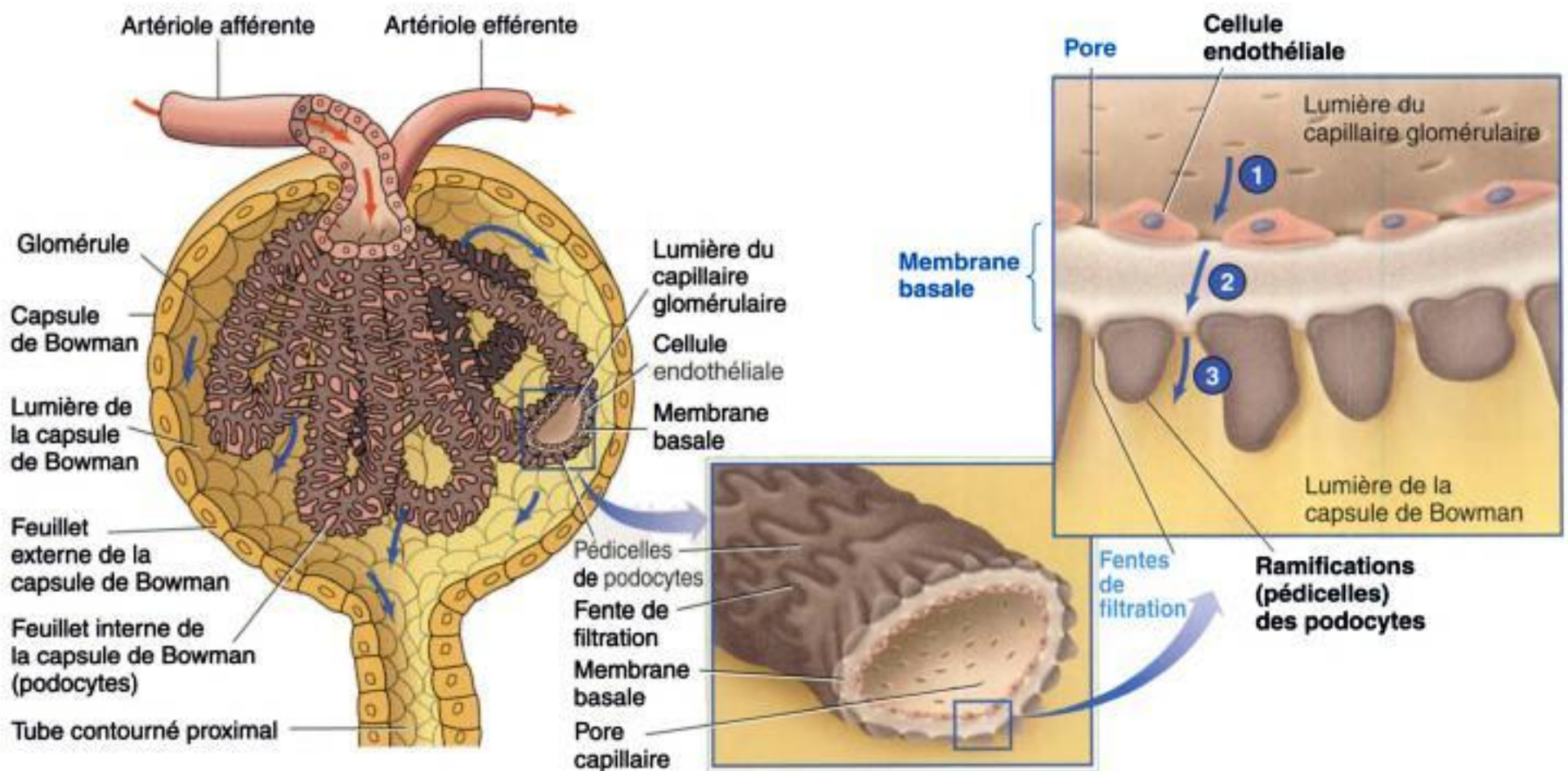
La filtration glomérulaire n'est pas, pour l'essentiel, sélective. À l'exception des cellules sanguines et des protéines, tous les constituants du sang — eau, nutriments, électrolytes, déchets, etc. — sont filtrés. En d'autres termes, tout ce que contiennent les 20 % de plasma filtrés sauf les protéines arrive dans la capsule de Bowman. Les processus tubulaires très sélectifs agissent sur le filtrat de sorte que revient dans le sang un liquide dont le volume et la composition sont asservis au maintien de la stabilité de l'environnement intérieur. Les substances filtrées superflues restent dans le tubule pour être excrétées dans l'urine. La filtration glomérulaire « pousse » du plasma et son contenu en substances essentielles et en substances à éliminer sur la « chaîne de montage » tubulaire qui aboutit au bassinnet où l'urine est recueillie. Tous les constituants du plasma, qui arrivent sur la chaîne de montage et ne repassent pas dans le plasma, sont éliminés du rein sous forme d'urine. Il appartient au tubule de sauvegarder par la réabsorption les substances qu'il faut conserver dans l'organisme et de laisser passer celles qui doivent être excré-

tées. En outre, certaines substances sont non seulement filtrées mais ajoutées par la sécrétion tubulaire sur la chaîne de montage de sorte que leur quantité dans l'urine définitive est supérieure à la quantité initialement filtrée. Pour beaucoup de substances ces processus rénaux sont soumis à des dispositifs de contrôle. Chaque substance est donc l'objet dans les reins d'un traitement particulier fait d'une combinaison de filtration, réabsorption et sécrétion.

Les reins agissent seulement sur le plasma alors qu'il n'est que l'un des composants du LEC l'autre étant le liquide interstitiel. Ce dernier est le véritable environnement des cellules car c'est le seul composant du LEC qui est directement à leur contact. Comme il y a libre échange entre le plasma et le liquide interstitiel à travers la paroi des capillaires (à l'exception des protéines), la composition du liquide interstitiel reflète celle du plasma. Par leur action de régulation de la composition du plasma et par leur rôle excréteur, les reins contribuent au maintien de l'environnement des cellules propices à leur bon fonctionnement. Les processus rénaux de base et les mécanismes qui

● FIGURE 13-5

Couches de la membrane glomérulaire.



Pour être filtrée une substance doit traverser

- 1 Les pores entre les cellules endothéliales du capillaire glomérulaire.
- 2 La membrane basale acellulaire.
- 3 Les fentes de filtration entre les pédicelles des podocytes de la couche interne de la capsule de Bowman.

téines dans le capillaire glomérulaire est plus forte qu'ailleurs à cause de l'importance de la filtration d'eau.

3. La *pression hydrostatique dans la capsule de Bowman* est d'environ 15 mm Hg ; elle tend à faire sortir du liquide hors de la capsule et s'oppose à la filtration de liquide du capillaire vers la capsule.

DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE

On voit dans le **▲** tableau 13-1 qu'il y a inégalité des pressions de part et d'autre de la membrane glomérulaire. La force favorisant la filtration est totalement due à la pression du sang dans le capillaire, soit 55 mm Hg. La somme des pressions s'opposant à la filtration est de 45 mm Hg. La différence nette correspond à une pression nette de filtration de 10 mm Hg et est suffisante pour causer le passage d'une grande quantité de liquide à travers la membrane glomérulaire dont la perméabilité est grande.

Normalement, environ 20 % du plasma entrant dans le glomérule sont filtrés sous l'influence de la pression nette de filtra-

tion de 10 mm Hg. Ceci correspond à un **débit de filtration glomérulaire (DFG)** chez l'adulte de 125 ml/min dans le sexe masculin et 115 ml/min dans le sexe féminin soit 180 et 160 litres par jour, respectivement.

■ Les modifications du DFG sont essentiellement dues aux variations de la pression dans les capillaires glomérulaires

Comme la pression nette de filtration, dont dépend la filtration glomérulaire, est simplement due à l'inégalité des pressions dans le capillaire glomérulaire et dans la capsule de Bowman, la modification de l'une quelconque de ces pressions peut modifier le DFG comme cela est exposé ci-dessous.



INFLUENCE DE FACTEURS NON RÉGLÉS SUR LE DFG

Dans des conditions normales, la pression colloïdale osmotique du plasma et la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman ne sont pas réglées et ne changent guère.

Cependant elles peuvent être modifiées dans des situations pathologiques ce qui peut retentir sur le DFG. Puisque la pression colloïdale osmotique du plasma s'oppose à la filtration, sa diminution par suite de celle de la concentration des protéines plasmatiques favorise la filtration glomérulaire. Une très forte baisse de la concentration des protéines dans le plasma peut se produire chez les brûlés par suite de la perte de liquide riche en protéines par les surfaces cutanées brûlées.

La pression hydrostatique dans la capsule de Bowman peut être anormalement haute, avec pour conséquence la baisse de la filtration glomérulaire, en cas d'obstruction des voies urinaires par exemple du fait d'un calcul rénal ou de l'hypertrophie de la prostate. L'accumulation de liquide en amont de l'obstruction cause la montée de la pression hydrostatique dans la capsule.

AJUSTEMENTS CONTRÔLES DU DFG

Tandis que de la pression colloïdale osmotique et de la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman augmentent dans des situations pathologiques ce qui peut modifier le DFG de façon inappropriée, la pression du capillaire glomérulaire peut varier de façon contrôlée ajustant ainsi le DFG aux besoins de l'organisme. Toutes choses égales par ailleurs, l'augmentation de la pression du sang dans les capillaires glomérulaires augmente la pression de filtration et le DFG. La pression dans les capillaires glomérulaires dépend du débit de sang qui les parcourt et celui-ci dépend surtout de la résistance des artéioles afférentes. Si cette résistance augmente, le débit de sang dans les glomérules baisse ce qui cause la diminution du DFG. Les modifications physiologiques du DFG sont liées à l'activité du système nerveux sympathique dont dépendent le calibre des artéioles afférentes et le débit sanguin glomérulaire ; par contre le parasympathique est sans effet.

L'action du sympathique sur le DFG a trait à la régulation à long terme de la pression artérielle. En cas de diminution du volume sanguin, par exemple à cause d'une hémorragie, la baisse de la pression artérielle est détectée par les barorécepteurs aortiques et carotidiens (cf. 305) qui sont à l'origine de réflexes faisant remonter la pression artérielle. Ces réponses réflexes sont coordonnées par le centre de contrôle cardiovasculaire situé dans le tronc cérébral et passent par l'activité accrue de la commande

▲ TABLEAU 13-1

Forces en jeu dans la filtration glomérulaire

FORCE	EFFET	PRESSION (mm Hg)
Pression du capillaire glomérulaire	Favoris la filtration	55
Pression colloïdale osmotique du plasma	S'oppose à la filtration	30
Pression hydrostatique dans la capsule de Bowman	S'oppose à la filtration	15
Pression nette de filtration (différence entre les pressions favorisant la filtration et s'y opposant)	Favorise la filtration	10

$55 - (30 + 15) = 10$

diminution du volume plasmatique grâce à la restauration de celui-ci.

Des phénomènes opposés se produisent en cas d'augmentation de la pression artérielle (par exemple à la suite de l'augmentation du volume plasmatique due à l'excès de liquide). Quand les barorécepteurs détectent la montée de la pression artérielle, il y a diminution par voie réflexe de l'activité vasoconstrictrice du sympathique d'où la vasodilatation des artéioles (y compris des artéioles afférentes). Avec l'augmentation résultante du débit de sang due à la moindre résistance des artéioles afférentes, la pression dans les capillaires glomérulaires monte d'où l'augmentation du DFG (● figure 13-8b). Il y a de ce fait plus de liquide filtré disponible pour former l'urine définitive, d'autant plus qu'un mécanisme hormonal concomitant entraîne la réduction de la réabsorption tubulaire d'eau et de sel. Ces deux mécanismes combinés aboutissent à la production d'un plus grand volume d'urine et à l'élimination du liquide en excès dans l'organisme. La diminution de la soif et de l'ingestion de liquides contribuent à la restauration du volume plasmatique.

Avant de passer à l'étude de la réabsorption tubulaire, il convient de s'intéresser au pourcentage du débit cardiaque destiné aux reins afin de mieux comprendre l'importance du débit sanguin rénal et du débit de liquide filtré pour la formation de l'urine définitive.

■ Les reins reçoivent normalement 20 à 25 % du débit cardiaque

Environ 20 % du plasma qui arrive dans les reins deviennent filtrat glomérulaire quand les glomérules et la pression de filtration glomérulaire sont normaux. Comme le DFG est en moyenne égal à 125 ml/min, le débit plasmatique rénal est d'environ 625 ml/min soit un débit sanguin rénal moyen de 1 140 ml/min étant donné que le sang contient 55 % de plasma (à l'hématocrite normal de 45 %, cf. p. 315). Par conséquent environ 22 % du débit cardiaque moyen égal à 5 000 ml/min au repos est destiné aux reins qui font moins de 1 % du poids total du corps.

C'est pour pouvoir exercer leur fonction excrétrice à partir de l'énorme quantité de plasma qui leur arrive afin d'assurer le maintien de la stabilité du milieu intérieur que les reins doivent recevoir continuellement une telle proportion, apparemment démesurée, du débit cardiaque. L'essentiel du sang ne sert pas à l'approvisionnement du tissu rénal mais est conditionné et purifié par les reins. Il faut retenir que, au repos, 20 à 25 % du sang pompé chaque minute par le cœur ne contribuent pas à approvisionner les tissus mais vont à la « station d'épuration » rénale. Ceci est indispensable pour que les reins puissent contribuer en permanence à la régulation du volume et de la composition du milieu intérieur et à l'élimination des grandes quantités de déchets produits continuellement.

RÉABSORPTION TUBULAIRE

Tous les constituants du plasma, à l'exception des protéines, sont filtrés de façon non sélective dans les glomérules. Outre les déchets et les substances excédentaires à éliminer, le filtrat glomérulaire contient des nutriments, des électrolytes et d'autres substances que l'organisme ne peut pas se payer le luxe de perdre dans l'urine. De fait la quantité de ces substances passant chaque

jour dans le filtrat glomérulaire est supérieure à leur contenu dans l'organisme. Le retour dans l'organisme de ces matériaux essentiels est accompli par la réabsorption tubulaire, c'est-à-dire par le transfert individuel de ces substances de la lumière du tubule aux capillaires péri-tubulaires.

■ La réabsorption tubulaire est considérable, très sélective et variable

La réabsorption tubulaire est un processus très sélectif. À l'exception des protéines, la composition du filtrat glomérulaire est identique à celle du plasma. Dans la plupart des cas, la quantité de substance réabsorbée est celle qui est nécessaire au maintien de la composition et du volume normaux du milieu intérieur. En règle générale, les tubules ont une capacité de réabsorption forte pour les substances nécessaires à l'organisme et moindre pour celles qui n'ont pas d'intérêt pour lui (▲ tableau 13-2). Pour cette raison, les substances filtrées utiles pour l'organisme, qui ont été réabsorbées totalement ou en grande partie, sont absentes ou présentes seulement en faible quantité dans l'urine. Dans le cas de substances essentielles, seul l'excédent est excrété dans l'urine et la capacité de réabsorption peut changer en fonction des besoins de l'organisme. À l'opposé, une forte proportion des déchets filtrés est excrétée dans l'urine ; ces déchets, inutiles ou même dangereux s'ils s'accumulent dans l'organisme, ne sont pas réabsorbés et restent dans les tubules pour être éliminés dans l'urine. Du fait de la réabsorption dans le tubule de l'H₂O et d'autres substances de valeur, la concentration des produits de déchet augmente fortement dans le liquide tubulaire.

▲ TABLEAU 13-2

Devenir de différentes substances filtrées dans les glomérules

SUBSTANCE	POURCENTAGE MOYEN DE RÉABSORPTION DE LA SUBSTANCE FILTRÉE	POURCENTAGE MOYEN D'EXCRÉTION DE LA SUBSTANCE FILTRÉE
Eau	99	1
Sodium	99,5	0,5
Glucose	100	0
Urée (produit de déchet)	50	50
Phénol (produit de déchet)	0	100

Des 125 ml/min de liquide filtré, 124 sont réabsorbés. Comparée à la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire est considérable : les tubules réabsorbent chaque jour typiquement 99 % de H₂O (environ 200 litres), 100 % du glucose (environ 1 kg) et 99,5 % du sel (environ 150 g).

La réabsorption tubulaire est le fait de transports épithéliaux

Sur toute sa longueur, le tubule est entouré par les capillaires péricellulaires et sa paroi est faite d'une seule couche de cellules (● figure 13-9). Les cellules épithéliales ne sont au contact de leurs voisines que latéralement près de la lumière du tubule où elles sont unies par des jonctions serrées (cf. p. 48). Dans l'interstice entre les cellules adjacentes, l'espace latéral, il y a du liquide interstitiel de même qu'entre les tubules et les capillaires de sorte que la membrane basolatérale est au contact du liquide interstitiel à la base et sur les faces latérales des cellules. Les jonctions serrées empêchent la plupart des substances sauf l'eau de passer entre les cellules, si bien qu'elles doivent passer à travers elles pour aller de la lumière tubulaire au sang.

ÉTAPES DU TRANSPORT ÉPITHÉLIAL

Pour être réabsorbée une substance doit franchir cinq obstacles distincts (● figure 13-9) :

- Étape 1 Elle doit quitter le liquide tubulaire en traversant la membrane luminale (apicale) des cellules tubulaires.
- Étape 2 Elle doit traverser de part en part le cytosol de la cellule tubulaire.
- Étape 3 Elle doit franchir la membrane basolatérale de la cellule tubulaire pour arriver dans le liquide interstitiel.
- Étape 4 Elle doit diffuser dans le liquide interstitiel.
- Étape 5 Elle doit franchir la paroi capillaire pour arriver dans le sang.

Cette séquence est appelée transport transépithélial.

RÉABSORPTION ACTIVE ET RÉABSORPTION PASSIVE

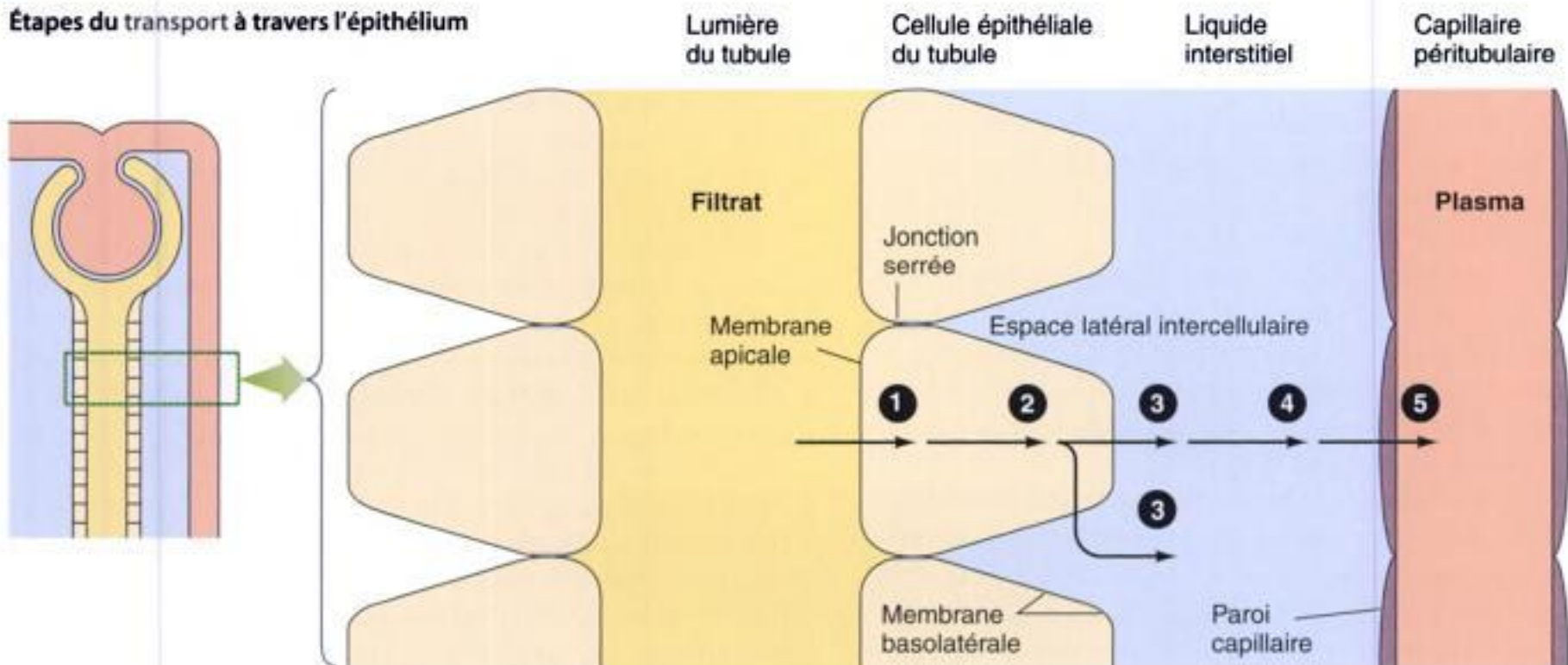
Il y a deux variétés de réabsorption tubulaire, la *réabsorption passive* et la *réabsorption active*, selon que le transport nécessite ou non la consommation d'énergie. Dans le cas de la *réabsorption passive*, aucune étape du transport de la lumière du tubule au plasma ne nécessite de dépense d'énergie car chaque étape du transport est due à un gradient électrochimique ou osmotique (cf. p. 52). Par contre, il suffit qu'une seule étape nécessite une dépense d'énergie pour qu'il s'agisse de *réabsorption active*, même si les quatre autres étapes sont passives. En cas de réabsorption active, le mouvement net de la substance a lieu contre un gradient chimique ou électrochimique. Les substances qui sont réabsorbées activement sont, en règle générale, spécialement importantes pour l'organisme, par exemple le glucose, les acides aminés, d'autres nutriments organiques, Na⁺ ainsi que d'autres électrolytes comme PO₄³⁻. Plutôt que de décrire la réabsorption particulière de chacune des multiples substances filtrées, nous illustrerons par quelques exemples les mécanismes généraux de la réabsorption tubulaire en commençant par le cas du Na⁺.

La pompe active Na⁺-K⁺ de la membrane basolatérale est essentielle pour la réabsorption de Na⁺

La réabsorption de Na⁺ est un cas unique et complexe. Quarante-vingt pour cent de la consommation d'énergie du rein sont affectés à la réabsorption du Na⁺ ce qui montre bien son importance. À la différence des autres substances filtrées, Na⁺ est réabsorbé sur toute la longueur du tubule, mais de façon plus ou moins importante selon le segment. Normalement 99,5 % du Na⁺ filtré est réabsorbé, dont approximativement 67 % dans le tubule

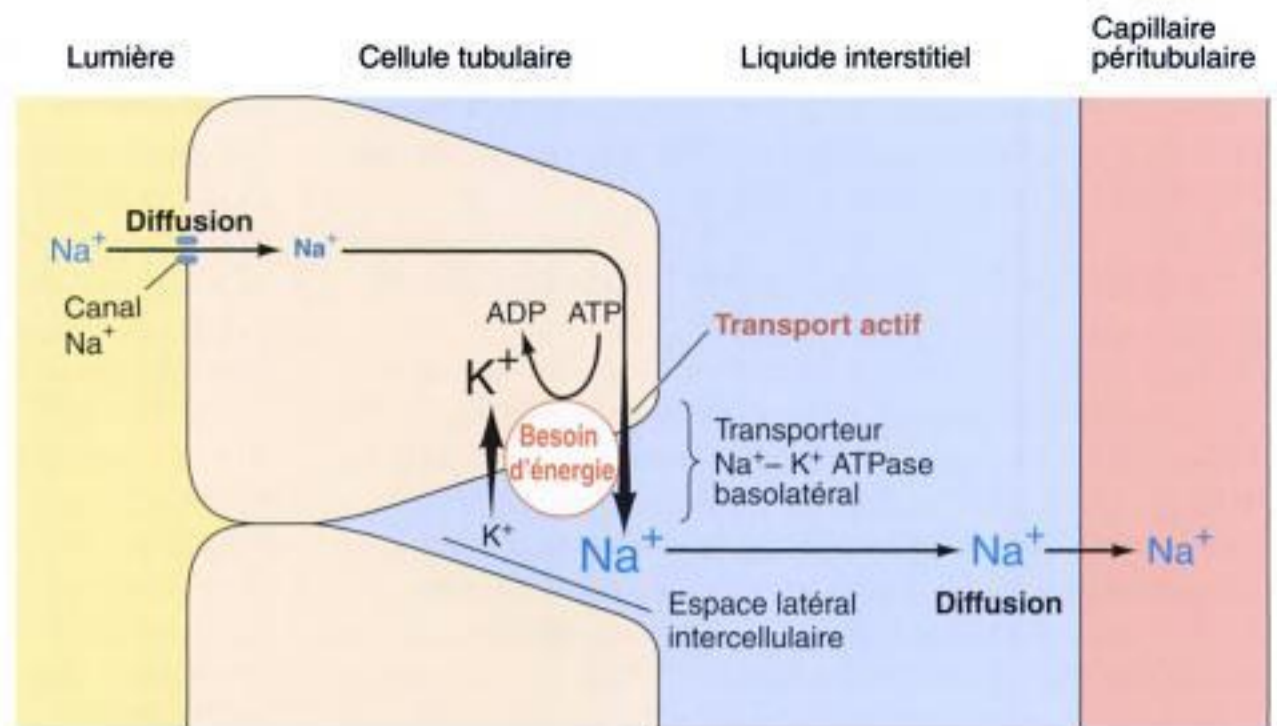
● FIGURE 13-9

Étapes du transport à travers l'épithélium



Pour être réabsorbée (aller du filtrat vers le plasma), une substance doit franchir cinq barrières distinctes :

- 1 membrane apicale des cellules
- 2 cytosol
- 3 membrane basolatérale de la cellule
- 4 liquide interstitiel
- 5 paroi capillaire



● FIGURE 13-10

Réabsorption simplifiée du sodium. L'ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$ de la membrane basolatérale transporte activement du Na^+ de la cellule tubulaire vers l'espace intercellulaire. Ceci crée une différence de concentration responsable de la diffusion de Na^+ de la lumière du tubule vers la cellule épithéliale d'une part et de l'espace intercellulaire vers les capillaires péri-tubulaires d'autre part ce qui a pour résultat un transport net de Na^+ de la lumière du tubule vers le sang avec la consommation d'énergie.

proximal, 25 % dans l'anse de Henle et 8 % dans le tubule distal et le tube collecteur. Le rôle de la réabsorption de Na^+ n'est pas identique dans chaque segment comme cela deviendra apparent au fur et à mesure de l'exposé.

- Dans le *tubule proximal*, la réabsorption de Na^+ a un rôle crucial pour celle du glucose, des acides aminés, de H_2O , de Cl^- et de l'urée.
- Dans la branche ascendante de l'*anse de Henle*, la réabsorption de Na^+ et celle du Cl^- a un rôle crucial dans le mécanisme de formation d'urine de concentration variable en fonction de la nécessité de conserver ou d'éliminer H_2O .
- Dans la *partie distale du tubule et dans le tube collecteur*, la réabsorption de Na^+ est variable et sous contrôle hormonal et est essentielle pour la régulation du volume du LEC et par conséquent pour la régulation au long cours ; elle est aussi partiellement liée à celle de K^+ et à la sécrétion de K^+ .

Le sodium est réabsorbé sur toute la longueur du tubule à l'exception de la branche descendante de l'anse de Henle, un fait dont l'importance deviendra évidente plus loin. L'étape active de la réabsorption de Na^+ dépend du transporteur ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$ qui est situé dans la membrane basolatérale de la cellule tubulaire et est coûteux en énergie (● figure 13-10). Ce transporteur est le même que celui qui expulse le Na^+ de toutes les cellules (cf. p. 58). Le transporteur basolatéral chasse du Na^+ hors des cellules tubulaires vers l'espace latéral ; ce faisant il maintient la concentration de Na^+ faible dans la cellule et haute dans l'espace intercellulaire, c'est-à-dire qu'il déplace du Na^+ contre une différence de concentration. Comme la faible concentration intracellulaire de Na^+ due à l'activité du transporteur basolatéral crée une différence de concentration entre la lumière tubulaire et le milieu intra-cellulaire, cela favorise l'entrée dans la cellule de Na^+ par les canaux Na^+ de la membrane apicale (tubulaire). La nature des

canaux Na^+ et/ou des transporteurs de la membrane apicale qui permettent le passage de Na^+ de la lumière tubulaire à la cellule est différente selon les parties du tubule mais il s'agit toujours d'un transport actif. Par exemple, dans le tubule proximal c'est un cotransporteur qui fait entrer ensemble Na^+ et un nutriment organique comme le glucose dans la cellule (ce cotransport sera étudié en détail plus loin). Par contre dans le tube collecteur, Na^+ franchit la membrane apicale par un canal spécifique. Une fois à travers la membrane apicale, quel qu'en soit le moyen, dans la cellule le Na^+ est expulsé dans l'espace latéral par la pompe basolatérale $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Et il en va de même quelle que soit la région du tubule. Du fait de sa forte concentration dans l'espace latéral, Na^+ diffuse vers le liquide interstitiel et finalement vers le sang des capillaires péri-tubulaires. Le transport net de Na^+ de la lumière du tubule vers le sang est coûteux en énergie.

Étudions d'abord l'importance et les moyens du contrôle de la réabsorption de Na^+ dans la partie distale du néphron pour détailler ensuite la réabsorption dans le segment proximal et l'anse de Henle.

■ L'aldostérone stimule la réabsorption de Na^+ dans le tubule distal et le tube collecteur

Dans le tubule proximal et l'anse de Henle il y a réabsorption d'un pourcentage fixe de Na^+ quel que soit le stock de Na^+ dans l'organisme (*quantité totale* de Na^+ et *non pas concentration* de Na^+ dans les liquides de l'organisme). La réabsorption d'un petit pourcentage du Na^+ filtré est sous contrôle hormonal dans la partie distale du tubule. La réabsorption contrôlée varie inversement avec le stock de sodium dans l'organisme. S'il y a excès de Na^+ la réabsorption facultative est peu importante et le Na^+ en excès est éliminé dans l'urine et perdu pour l'organisme. Par contre en cas de manque de Na^+ , la réabsorption facultative est importante,

ce qui réduit la perte de Na^+ dans l'urine et le conserve dans l'organisme.

Le volume du LEC est le reflet de la quantité de Na^+ dans l'organisme (capital Na^+). Le sodium et l'anion Cl^- qui l'accompagnent (NaCl) sont responsables de 90 % de la pression osmotique du LEC. Il faut se souvenir que la pression osmotique correspond à une force qui attire et retient l'eau (cf. p. 55). Quand le capital Na^+ est supérieur à la normale et que le pouvoir osmotique est en conséquence accru, il y a rétention d'eau et augmentation du volume du LEC. Inversement quand le capital Na^+ est diminué et la pression osmotique réduite, moins d'eau est retenue dans le LEC dont le volume diminue. Comme le plasma est l'un des éléments du LEC une conséquence importante des modifications du volume de celui-ci est celle concomi-

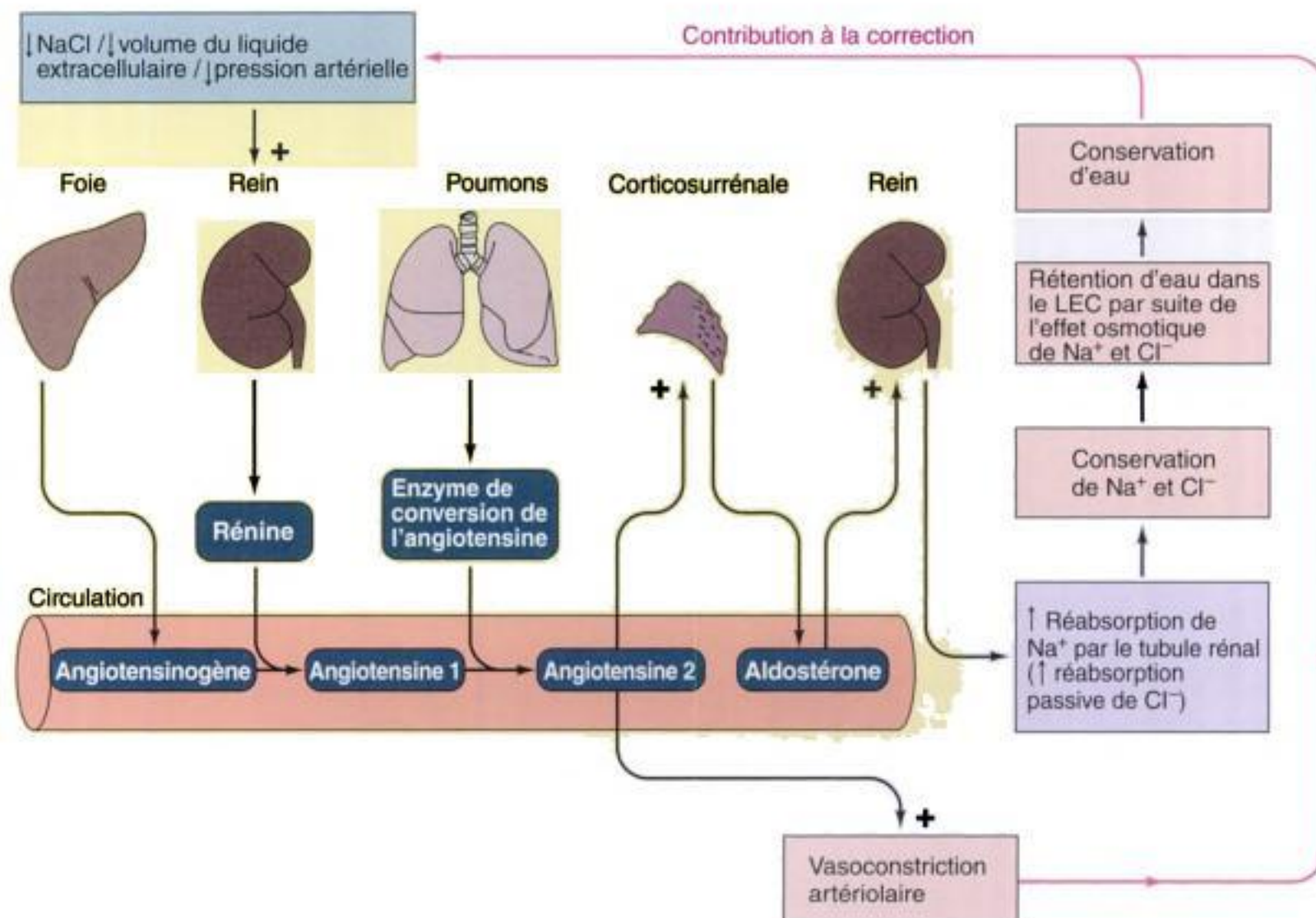
tante de la pression veineuse et de la pression artérielle qui sont augmentées en cas d'expansion et diminuées en cas de réduction du volume plasmatique. La régulation à long terme de la pression artérielle dépend en fin de compte des mécanismes de contrôle de l'excrétion du sodium.

ACTIVATION DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONE

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (système RAA) est le principal système hormonal de contrôle de l'homéostasie de Na^+ . L'appareil juxtaglomérulaire (● figure 13-2) sécrète l'hormone rénine dans le sang en réponse à la baisse de NaCl , du volume du LEC ou de la pression artérielle. Ces stimuli interdé-

● FIGURE 13-11

Système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA). Les reins sécrètent une hormone, la rénine, en réponse à la baisse du NaCl , du volume du liquide extracellulaire, ou de la pression artérielle. La rénine active l'angiotensinogène, une protéine plasmatique produite par le foie, en angiotensine 1. L'angiotensine 1 est convertie en angiotensine 2 par l'enzyme de conversion produit par les poumons. L'angiotensine 2 stimule la sécrétion d'une hormone de la corticosurrénale, l'aldostérone, qui stimule la réabsorption de Na^+ par le tubule rénal. La rétention du Na^+ , qui en résulte, exerce un effet osmotique qui retient de l'eau dans le compartiment extracellulaire. La conservation conjointe d' H_2O et de Na^+ contribue à la correction du stimulus qui a activé ce système hormonal. L'angiotensine 2 favorise aussi la vasoconstriction artériolaire ce qui contribue à corriger le stimulus initial.



pendants de la sécrétion de rénine montrent bien la contribution de la conservation du volume plasmatique à la régulation au long cours de la pression artérielle. L'augmentation de la sécrétion de rénine entraîne une série d'événements intermédiaires qui causent finalement la réabsorption de Na^+ par le tubule distal. Le chlore suit passivement Na^+ grâce au gradient électrique causé par le transport actif de Na^+ . Le bénéfice ultime de la rétention du sel est l'augmentation de la pression osmotique et la rétention d'eau qui contribue à la remontée du volume plasmatique et de la pression sanguine.

De quelle façon le système RAA cause-t-il la réabsorption de Na^+ ? (● figure 13-11). Une fois sécrétée dans le sang, la rénine active l'angiotensinogène en angiotensine 1. L'angiotensinogène est une protéine plasmatique synthétisée par le foie et présente en permanence dans le plasma à forte concentration. Au passage dans la circulation pulmonaire, l'angiotensine 1 est convertie en angiotensine 2 par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA, ACE en anglais) abondant dans les cellules endothéliales. L'angiotensine 2 est le stimulus essentiel de la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale qui est une glande endocrine produisant différentes hormones en réponse à différents stimuli.

FONCTIONS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONÉ

L'un des effets de l'aldostérone est d'augmenter la réabsorption de Na^+ par le tubule distal et le tube collecteur. Cet effet est dû à l'insertion de canaux Na^+ supplémentaires dans la membrane apicale et de transporteurs ATPase Na^+-K^+ supplémentaires dans la membrane basolatérale des cellules du tubule distal et du tube collecteur. La conséquence en est l'augmentation de l'entrée passive de Na^+ venant de la lumière dans la cellule tubulaire et de la sortie active de Na^+ de la cellule vers le plasma ; soit une plus grande réabsorption de Na^+ . Le Cl^- suit passivement le long du gradient électrochimique établi par la réabsorption active de Na^+ . Le système rénine-angiotensine-aldostérone cause la rétention de sel et d'eau et, par conséquent, l'augmentation de la pression artérielle. Par un effet de rétroaction négative ce système corrige les perturbations qui sont à l'origine de la sécrétion de rénine, à savoir le manque de sel, la réduction du volume plasmatique et la baisse de la pression artérielle (● figure 13-11).

En plus de son effet stimulant sur la sécrétion d'aldostérone, l'angiotensine 2 est un puissant vasoconstricteur qui fait monter la pression artérielle par le biais de l'augmentation de la résistance vasculaire systémique totale (cf. p. 290).

La situation opposée existe quand le capital Na^+ , le volume du LEC et du plasma, ou la pression artérielle sont supérieurs à leur valeur normale. En pareilles circonstances, la sécrétion de rénine est inhibée. Il n'y a par conséquent pas d'activation de l'angiotensinogène en angiotensine 1 puis 2 et pas de stimulation de la sécrétion d'aldostérone. En l'absence d'aldostérone la réabsorption facultative de Na^+ , qui porte sur une faible partie du Na^+ filtré, n'a pas lieu dans les segments distaux du néphron et le Na^+ qui n'est pas réabsorbé est éliminé dans l'urine. Dans une telle situation, la perte durable de ce faible pourcentage du Na^+ filtré peut entraîner rapidement l'élimination du Na^+ excédentaire dans l'organisme. La réabsorption de Na^+ causée par l'aldostérone porte sur les 8 % seulement du Na^+ filtré. Ce faible pourcentage de la réabsorption de Na^+ due à l'aldostérone semble a priori causer une faible perte de Na^+ ; mais multiplié par le

nombre de fois que volume plasmatique total est filtré quotidiennement dans les glomérules cela aboutit en réalité à la perte d'une quantité appréciable de sodium

En l'absence d'aldostérone la perte de Na^+ excrété dans l'urine peut atteindre 20 g par jour. En cas de sécrétion maximale d'aldostérone tout le Na^+ filtré — et par voie de conséquence tout le Cl^- filtré — est réabsorbé. La sécrétion d'aldostérone et, par conséquent, la proportion de Na^+ conservé ou excrété varient entre ces deux situations extrêmes en fonction des besoins de l'organisme. Par exemple, si l'alimentation est normalement salée, l'excrétion de Na^+ dans l'urine est d'environ 10 g par jour ; elle augmente si l'alimentation est très salée et diminue en cas de régime pauvre en sel ou de perte excessive de Na^+ par la sueur. C'est en faisant varier la sécrétion de rénine en fonction du capital de Na^+ et de liquide de l'organisme que les reins ajustent avec précision la quantité de sel conservé ou éliminé de façon à maintenir le capital Na^+ , le volume du LEC et la pression artérielle à peu près constants malgré de grandes variations de la consommation de sel ou de la perte de liquides contenant du sel. Il n'est donc pas étonnant que quelques cas d'hypertension artérielle soient dus à l'augmentation d'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone.



Beaucoup de médicaments diurétiques (causant l'augmentation de la production d'urine) favorisent la perte de liquide en inhibant la réabsorption tubulaire de Na^+ . Plus il y a de Na^+ excrété, plus d'eau est éliminée hors de l'organisme ce qui tend à réduire le volume du LEC. Les diurétiques sont utiles dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive (cf. p. 265) et aussi dans certains cas d'hypertension artérielle.

Des médicaments utiles dans ces affections sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui bloquent l'action de l'ECA et la production d'angiotensine 2 ce qui interrompt l'activité de rétention de Na^+ et l'effet vasoconstricteur du système RAA.

■ Le peptide natriurétique auriculaire (ou atriopeptine) inhibe la réabsorption de Na^+

Alors que le système RAA est le facteur principal favorisant la rétention rénale de Na^+ , une hormone, le peptide natriurétique auriculaire (ANP) a l'effet opposé (natriurétique signifie qui augmente l'excrétion urinaire de Na^+). En plus de son action de pompage, le cœur produit l'ANP qui est stocké dans des cellules spécialisées du muscle de la paroi des oreillettes et sécrété en cas de distension du cœur causée par l'augmentation de volume du LEC et du plasma qui en fait partie. Cette expansion, qui est due à la rétention de Na^+ et d'eau, tend à faire monter la pression artérielle. L'effet essentiel de l'ANP est d'inhiber la réabsorption de Na^+ dans les segments distaux du néphron ce qui favorise l'excrétion de Na^+ (natriurèse) dans l'urine. Cette natriurèse est accompagnée par la perte d'une plus grande quantité d'eau. Outre son effet indirect d'abaissement de la pression artérielle du fait de la réduction du capital de Na^+ et d'eau de l'organisme qu'il entraîne, l'ANP cause la diminution du débit cardiaque et de la résistance vasculaire systémique en réduisant l'activité sympathique destinée au cœur et aux vaisseaux.

La contribution de l'ANP au maintien de l'équilibre hydroélectrolytique et à la régulation de la pression artérielle est l'objet de recherches dont l'intérêt n'est pas seulement théorique. On ne peut exclure que des anomalies de ce système jouent un rôle

dans l'hypertension artérielle. Par exemple, l'insuffisance d'un système natriurétique pourrait être cause d'hypertension artérielle chronique en laissant sans opposition le puissant système de conservation de Na^+ .

Nous allons maintenant nous intéresser à la réabsorption d'autres substances filtrées. Chemin faisant, nous n'abandonnerons pas le Na^+ dont la réabsorption est liée à celle de nombreuses substances.

■ Le glucose et les acides aminés sont réabsorbés par un transport actif secondaire dépendant de Na^+

De grandes quantités de molécules organiques de nutriments importants comme le glucose et les acides aminés sont filtrées quotidiennement et sont normalement réabsorbées en totalité dans le tubule proximal par des mécanismes dépendant de l'énergie et de Na^+ de sorte qu'il n'y en a normalement plus dans l'urine. Cette réabsorption complète et rapide les conserve dans l'organisme.

Bien que le glucose et les acides aminés se déplacent de la lumière du tubule vers le sang contre leur différence de concentration jusqu'à ce qu'il n'y en ait pratiquement plus dans le liquide tubulaire, leurs transporteurs ne consomment pas d'énergie par eux-mêmes. Il s'agit en effet d'un transport actif secondaire. Dans ce processus, des cotransporteurs spécialisés localisés dans le tubule proximal transfèrent simultanément Na^+ et une molécule organique particulière de la lumière vers la cellule. Le cotransporteur de la membrane lumineuse est le moyen de transport passif de Na^+ à travers cette membrane. La différence de concentration de Na^+ entre la lumière et la cellule entretenue par la pompe ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$ utilisatrice d'énergie de la membrane basolatérale entraîne le système de cotransport et déplace la molécule organique contre sa différence de concentration sans coût supplémentaire en énergie. En d'autres termes c'est la différence de concentration de Na^+ , et non pas l'ATP, qui est directement responsable du cotransport au cours duquel le transporteur charge ses passagers dans la lumière puis change de conformation et les dépose à l'intérieur de la cellule. Le transport de Na^+ se fait dans le sens de sa différence de concentration parce que sa concentration dans la cellule est faible (en raison de l'activité de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$) mais celui du glucose (ou d'un acide aminé) se fait contre la sienne parce que le glucose est concentré dans la cellule. Comme le processus global de transport du glucose et des acides aminés est coûteux en énergie on tend à le considérer comme un transport actif alors que l'énergie n'est pas utilisée directement pour les transférer. Fondamentalement, le glucose bénéficie d'un « transport gratuit » de la lumière vers la cellule grâce à l'énergie consommée pour la réabsorption active du Na^+ . Une fois dans la cellule, la diffusion passive du glucose et des acides aminés à travers la membrane basolatérale vers le sang où sa concentration est plus basse et facilitée par un autre transporteur qui ne consomme pas d'énergie.

■ En général il y a un maximum à la réabsorption active de substances par le tubule

Toutes les substances activement réabsorbées se lient à un transporteur de la membrane cellulaire qui leur fait traverser celle-ci contre une différence de concentration. Chaque transporteur est spécifique d'un certain type de substances ; par exemple le trans-

porteur du glucose ne peut pas transporter d'acides aminés et vice versa. Comme il y a un nombre limité de chacun des transporteurs dans les cellules tubulaires, il y a une limite supérieure à la quantité d'une substance qui peut être transportée activement. Le maximum de réabsorption est atteint quand tous les transporteurs d'une substance sont totalement « occupés », ou saturés (cf. p. 56) de sorte qu'ils ne peuvent plus prendre en charge de passagers supplémentaires. Le transport maximal tubulaire (T_m) est la quantité maximale que les cellules tubulaires peuvent transporter en un temps donné. Toute quantité de substances filtrées supérieure au T_m ne peut pas être réabsorbée et est excrétée dans l'urine. À l'exception du Na^+ , toutes les substances réabsorbées activement ont un T_m (alors même que les transporteurs individuels du Na^+ , peuvent être saturés, le Na^+ n'a pas de T_m car l'aldostérone cause l'augmentation à la demande du nombre des transporteurs ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$ des cellules du tubule distal et du tube collecteur).

La concentration dans le plasma de la plupart des substances dont le transport est limité est réglée par les reins. Comment se fait-il que les reins aient un rôle régulateur pour certaines des substances réabsorbées activement mais pas pour toutes alors qu'il y a un maximum à la quantité de chacune d'entre elles qui peut être réabsorbée par le tubule et rendue au plasma ? C'est ce que nous exposerons en comparant le cas du glucose qui a un T_m mais dont la concentration dans le sang n'est pas réglée par les reins et les phosphates qui, eux aussi, ont un T_m mais sont l'objet d'une régulation rénale.

■ Le glucose est l'exemple d'une substance dont la réabsorption active par les reins n'assure pas la régulation

La concentration normale du glucose est de 1 g par litre de plasma. Le glucose est filtré librement dans le glomérule et sa concentration dans la capsule de Bowman est la même que dans le plasma, soit 1 g par litre. Comme le débit de filtration glomérulaire (DFG) moyen est de 125 ml/min, 125 mg de glucose passent dans la capsule de Bowman chaque minute. La quantité de substance filtrée peut être calculée comme suit :

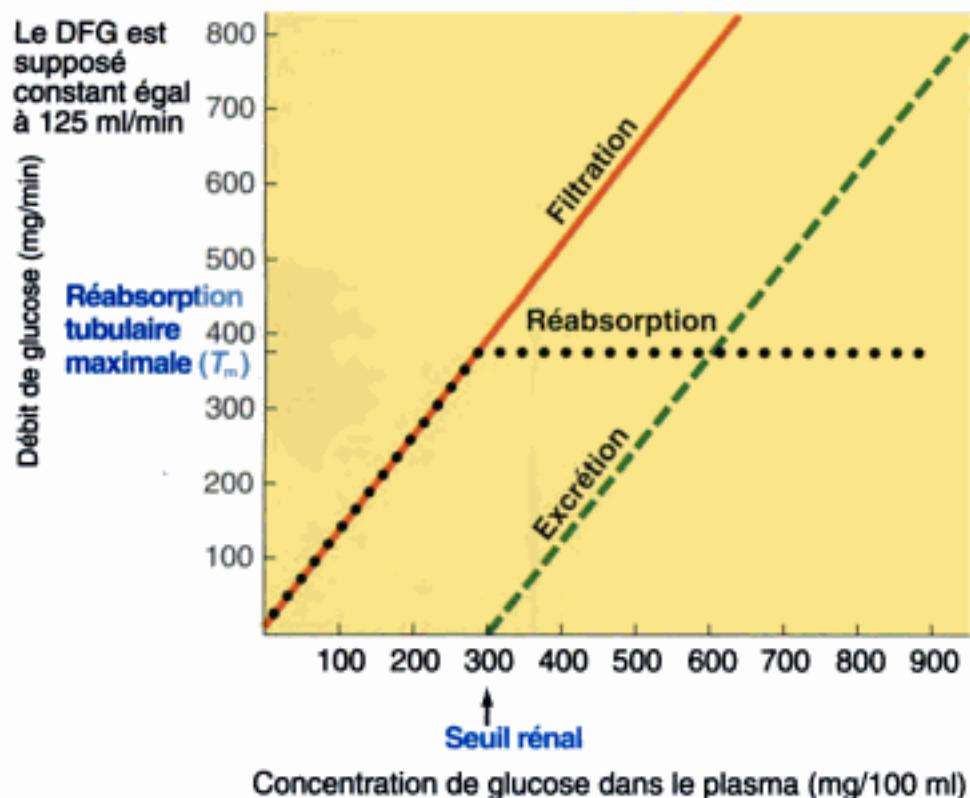
$$\text{quantité filtrée d'une substance} = \text{concentration plasmatique} \times \text{DFG}$$

$$\text{quantité de glucose filtré} = 100 \text{ mg} / 100 \text{ ml} \times 125 \text{ ml/min} = 125 \text{ mg/min}$$

À DFG constant, la quantité de glucose filtré est directement proportionnelle à la concentration du glucose dans le plasma. Si la concentration de glucose dans le plasma est multipliée par deux à 2g par litre, la quantité de glucose filtré l'est également à 250 mg/min et ainsi de suite (● figure 13-12).

TRANSPORT TUBULAIRE MAXIMAL DU GLUCOSE

Le T_m du glucose est en moyenne de 375 mg/min ; en d'autres termes, le mécanisme de transport peut prendre en charge 375 mg/min de glucose avant que le transporteur ne soit saturé. À la concentration normale de glucose dans le plasma de 1 g par litre, les 125 mg/min de glucose filtré sont aisément réabsorbés par le mécanisme de transport parce que la quantité de glucose filtré est très inférieure au T_m de celui-ci. Habituellement, il n'y a donc pas de glucose dans l'urine. Quand plus de glucose est



● FIGURE 13-12

Sort du glucose dans le rein en fonction de la concentration plasmatique de glucose. À débit de filtration glomérulaire constant, la quantité de glucose filtré par minute est directement proportionnelle à la concentration du glucose dans le plasma. Tout le glucose peut être absorbé tant que le taux maximal de réabsorption (T_m) n'est pas atteint. Au-delà du T_m tout le glucose que le tubule est capable de transporter activement est réabsorbé et le reste du glucose filtré passe dans l'urine. Le seuil rénal correspond à la concentration plasmatique pour laquelle du glucose apparaît dans l'urine.

filtré qu'il ne peut en être réabsorbé, la réabsorption est maximale et tout le glucose dépassant le T_m reste dans le filtrat et est excrété dans l'urine. De ce fait, il faut que la concentration plasmatique de glucose atteigne 3 g/litre, soit trois fois la valeur normale, pour que du glucose passe dans l'urine.

SEUIL RÉNAL DU GLUCOSE

On appelle **seuil rénal** d'une substance la concentration de cette substance dans le plasma correspondant à son apparition dans l'urine. Au T_m de 375 mg/min et au DFG de 125 ml/min, le seuil

¹Ceci est une situation idéale simplifiée. En réalité, du glucose apparaît dans l'urine dès la concentration sanguine de 1,80 g/litre ; donc inférieure au seuil rénal de 3g/l et ceci pour deux raisons. Premièrement, les néphrons n'ont pas tous le même T_m de sorte que certains excrètent déjà du glucose alors que les autres n'ont pas encore atteint leur T_m . Deuxièmement, l'efficacité du mécanisme de transport du glucose varie avec la quantité filtrée. Le transporteur ne fonctionne pas constamment à capacité maximale quand la quantité filtrée quoiqu'importante est inférieure au T_m de sorte que du glucose filtré n'est pas réabsorbé et reste dans l'urine avant que le T_m moyen des reins ne soit atteint.

rénal de glucose est de 3 g/litre. Au-delà du seuil rénal, la réabsorption plafonne et toute augmentation supplémentaire de la quantité de glucose filtré est accompagnée par l'augmentation directement proportionnelle de la quantité excrétée. Par exemple, à la concentration plasmatique de glucose de 4 g/litre, la quantité de glucose filtré est de 500 mg/min dont 375 mg/min sont réabsorbés (la valeur du T_m) et 125 mg/min sont excrétés dans l'urine. À la concentration plasmatique de 5 g/litre, la quantité filtrée est de 625 mg/min dont pas plus de 375 mg/min sont réabsorbés ; le reste, soit 250 mg/min, passant dans l'urine (● figure 13-12)¹.



La concentration de glucose dans le plasma peut être très forte dans le *diabète*, une maladie due au déficit de sécrétion de l'insuline. L'insuline est une hormone pancréatique qui facilite l'entrée du glucose dans de nombreuses cellules de l'organisme. En cas de déficit en insuline le glucose, qui ne peut pas être transporté vers l'intérieur des cellules, reste dans le plasma où sa concentration augmente. Alors qu'il n'y a pas normalement de glucose dans l'urine, il y en a chez un sujet diabétique dès que sa concentration dans le plasma dépasse le seuil rénal alors même que la fonction rénale est normale.

Que se passe-t-il quand la concentration de glucose dans le plasma tombe en dessous de sa valeur normale. Les tubules rénaux, évidemment, réabsorbent tout le glucose filtré qui est très en-deçà du T_m . Les reins n'ont pas la possibilité de faire remonter la concentration du glucose dans le plasma bien qu'ils le réabsorbent totalement tant que le T_m n'est pas atteint.

RAISONS POUR LESQUELLES LES REINS NE RÉGLENT PAS LA CONCENTRATION DE GLUCOSE DANS LE SANG OU GLYCÉMIE

Au total, les reins n'ont aucune influence sur la concentration plasmatique de glucose dans une large étendue de variation de celle-ci allant des valeurs basses à environ deux fois la valeur normale. Comme le T_m du glucose est normalement supérieur à la quantité filtrée, il y a normalement réabsorption de la totalité de glucose filtré et, par voie de conséquence, conservation de cet important nutriment. Les reins ne sont pas responsables du réglage de la concentration du glucose dans le plasma, c'est-à-dire de son maintien à une valeur à peu près constante. Ce réglage est assuré par des mécanismes hormonaux et hépatiques le rein contribuant seulement au maintien de la concentration ainsi réglée en réabsorbant tout le glucose filtré (tout au moins tant qu'une très forte concentration ne dépasse pas les possibilités de la réabsorption rénale). Les mêmes principes généraux sont applicables à d'autres nutriments tels que les acides aminés et les vitamines hydrosolubles.

■ Le phosphate est l'exemple d'une substance dont la réabsorption active par les reins assure la régulation

Les reins contribuent directement au réglage de la concentration plasmatique de nombreux électrolytes, tels que le phosphate (PO_4^{3-}) et le calcium (Ca^{2+}) dont le seuil rénal est égal à la concentration normale dans le plasma. Le PO_4^{3-} servira d'exemple. Notre alimentation est généralement riche en PO_4^{3-} et les tubules rénaux sont capables de réabsorber tout le PO_4^{3-} filtré jusqu'à sa concentration normale dans le plasma mais pas

au-delà. De ce fait, le PO_4^{3-} absorbé en excès passe dans l'urine et sa concentration dans le plasma reste normale. Plus il y a de PO_4^{3-} absorbé en sus des besoins de l'organisme, plus il en est excrété. De cette façon, les reins contribuent à maintenir normale la concentration dans le plasma de PO_4^{3-} en éliminant ce qui est ingéré en excès.

À la différence de la réabsorption des nutriments organiques, celle de PO_4^{3-} et de Ca^{2+} est sous contrôle hormonal. L'hormone parathyroïdienne peut modifier leur seuil rénal de manière à ajuster la quantité conservée de ces électrolytes aux besoins momentanés de l'organisme (chapitre 17).

■ La réabsorption active de Na^+ est responsable de la réabsorption passive de Cl^- , d' H_2O et d'urée

Ce n'est pas seulement la réabsorption secondaire active du glucose et des acides aminés qui est liée à l'activité de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ de la membrane basolatérale des cellules tubulaires. La réabsorption passive de Cl^- , d' H_2O et d'urée est également liée à la réabsorption de Na^+ .

RÉABSORPTION DE L'ION CHLORE

L'ion chlore porteur d'une charge négative est réabsorbé par un mécanisme passif sous l'effet du gradient électrique créé par la réabsorption des ions sodium porteurs d'une charge positive. La quantité de Cl^- réabsorbé est fonction de la quantité de Na^+ réabsorbé et n'est donc pas contrôlée directement par les reins.

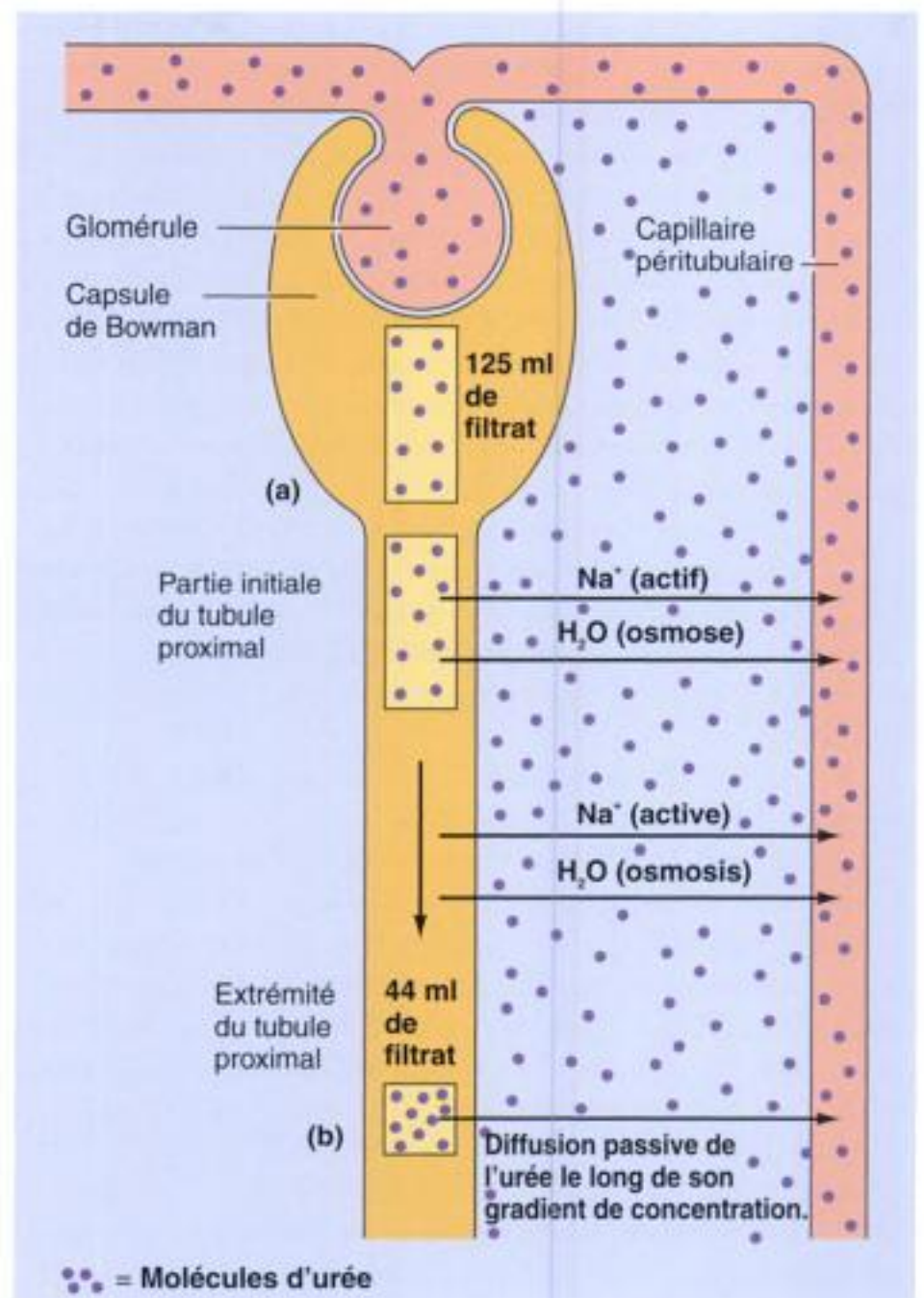
RÉABSORPTION DE L'EAU

L'eau est réabsorbée passivement par osmose tout le long du tubule. Dans le tubule proximal l'eau suit par osmose le Na^+ réabsorbé grâce à la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Par ce mécanisme, 65 % de l'eau filtrée — soit environ 117 litres par 24 h — sont réabsorbés passivement avant l'extrémité du tubule proximal. Ni le tubule proximal, ni les autres segments du tubule, ne consomment d'énergie pour cette énorme réabsorption d' H_2O . Il y a aussi réabsorption obligatoire de 15 % de l'eau filtrée dans l'anse de Henlé. Cette réabsorption obligatoire de 80 % de l' H_2O a lieu quelle que soit la quantité d'eau dans l'organisme et n'est pas sujette à régulation. Une quantité variable des 20 % restants de l'eau filtrée est réabsorbée dans le tubule distal et le tube collecteur sous un contrôle hormonal direct en fonction des besoins de l'organisme.

Pour être réabsorbée, l' H_2O passe par des **aquaporines** qui sont des canaux à eau formés par des protéines spécifiques des cellules tubulaires. Les canaux à eau ne sont pas identiques dans tout le néphron. Ils sont ouverts en permanence dans le tubule proximal ce qui explique la grande perméabilité à l' H_2O de cette région. Dans le néphron distal, ils sont sous le contrôle de l'*hormone antidiurétique* ce qui rend compte de la variabilité de la réabsorption d' H_2O dans cette région. Le mécanisme de la réabsorption de H_2O en aval du tubule proximal est discuté plus loin.

RÉABSORPTION DE L'URÉE

La réabsorption passive de l'urée, comme celle de Na^+ et Cl^- , est aussi liée à la réabsorption active de Na^+ . L'urée est un produit de déchet provenant du métabolisme des protéines. La réabsorption par osmose de l'eau dans le tubule proximal, liée à la réabsorption active de Na^+ , cause une différence de concentration de l'urée qui entraîne la réabsorption passive de ce déchet azoté



● FIGURE 13-13

Réabsorption passive d'urée à l'extrémité du tubule proximal. a) Dans la capsule de Bowman et au début du tubule proximal, la concentration de l'urée est la même dans le plasma et le liquide interstitiel voisin. b) À l'extrémité du tubule proximal, 65 % du filtrat initial a été réabsorbé d'où l'augmentation de la concentration de l'urée dans le filtrat résiduel. Ainsi est établie la différence de concentration responsable de la réabsorption passive de l'urée.

저작권 보호 자료

(● figure 13-13). Du fait de l'importante réabsorption d'eau dans le tubule proximal, le filtrat initial de 125 ml/min est réduit à 44 ml/min à l'extrémité de celui-ci, 65 %, soit 81 ml d'H₂O ayant été réabsorbés. Les substances filtrées mais non réabsorbées sont donc de plus en plus concentrées dans le liquide tubulaire au fur et à mesure que l'eau est réabsorbée. C'est le cas de l'urée. La concentration de l'urée dans le filtrat glomérulaire est la même que dans le plasma. La quantité d'urée contenue dans les 125 ml du filtrat initial et dans les 44 ml restants à l'extrémité du tubule proximal est inchangée ce qui correspond au triplement environ de sa concentration dans la lumière du tubule. Par conséquent, la

concentration de l'urée est devenue beaucoup plus forte dans le tubule que dans les capillaires périlitubulaires et l'urée diffuse passivement du tubule vers le sang du fait de la différence de concentration. Toutefois, la paroi du tubule n'est pas très perméable à l'urée de sorte que seulement 50 % environ de l'urée est réabsorbés passivement de cette façon.

Bien que la réabsorption de l'urée ne soit que de 50 % de la quantité filtrée à chaque passage dans le néphron, ceci suffit. Ce n'est qu'en cas d'insuffisance rénale, quand la réabsorption d'urée est très réduite à moins de 50 %, que la concentration d'urée dans le plasma augmente. L'augmentation de la concentration d'urée dans le plasma a été l'une des premières caractéristiques biologiques d'insuffisance rénale identifiée et la mesure de l'urée sanguine a été l'un des premiers marqueurs d'insuffisance rénale utilisé. On sait maintenant que les conséquences les plus sérieuses de l'insuffisance rénale ne sont pas dues à la rétention de l'urée, elle-même peu toxique, mais sont liées à l'accumulation dans l'organisme d'autres substances qui ne sont pas excrétées en quantité adéquate faute d'être suffisamment sécrétées, plus particulièrement H⁺ et K⁺. Cependant, on parle encore couramment d'urémie (excès d'urée dans le sang) pour qualifier l'insuffisance rénale, même si la rétention d'urée n'est pas le phénomène le plus menaçant dans cette situation.

■ En règle générale, les produits de déchets ne sont pas réabsorbés

Les produits de déchet filtrés autres que l'urée, comme les *phénols* et la *créatinine*, sont eux aussi concentrés dans le liquide contenu dans le tubule au fur et à mesure que l'eau en sort, mais ils ne sont pas réabsorbés passivement à la différence de l'urée. Les molécules d'urée étant les plus petites des molécules de déchet sont les seules qui peuvent être réabsorbées en raison de ce processus de concentration ; les autres ne le sont pas parce qu'elles ne peuvent pas traverser la paroi du tubule. En conséquence, les produits de déchet qui ne sont pas réabsorbés restent dans la lumière du tubule et sont concentrés et excrétés dans l'urine. Cette excrétion des déchets, bien qu'elle ne soit pas soumise à un contrôle physiologique, est suffisante quand la fonction rénale est normale.

Ainsi s'achève la description de la réabsorption tubulaire ; il est temps de passer à l'étude de l'autre processus de base accompli par le tubule, la sécrétion tubulaire.

SÉCRÉTION TUBULAIRE

La sécrétion tubulaire est un transport par l'épithélium au même titre que la réabsorption mais elle a lieu en sens opposé. La *sécré-*

tion tubulaire, qui est le transfert individuel de substances des capillaires tubulaires vers la lumière du tubule, est le second mode d'entrée dans le tubule de certaines substances et peut être considérée comme un mécanisme additionnel accélérant leur élimination hors de l'organisme. Tout ce qui arrive dans la lumière du tubule, que ce soit par réabsorption ou sécrétion, et qui n'est pas réabsorbé, est éliminé dans l'urine.

Les plus importantes des substances sécrétées par le tubule sont l'ion hydrogène (H⁺), l'ion potassium (K⁺) et les *anions et cations et anions organiques* parmi lesquels il y a de nombreuses substances étrangères à l'organisme.

■ La sécrétion de l'ion hydrogène est importante pour l'équilibre acido-basique

La sécrétion tubulaire des ions H⁺ est essentielle pour la régulation de l'équilibre acido-basique de l'organisme comme on le verra dans le chapitre suivant. Les ions H⁺ sont ajoutés au liquide filtré par sécrétion dans les tubules proximal et distal et dans le tube collecteur. L'importance de la sécrétion d'ions H⁺ dépend de l'acidité du milieu intérieur. En cas d'acidité excessive, la sécrétion d'ions H⁺ augmente ; elle diminue en cas contraire

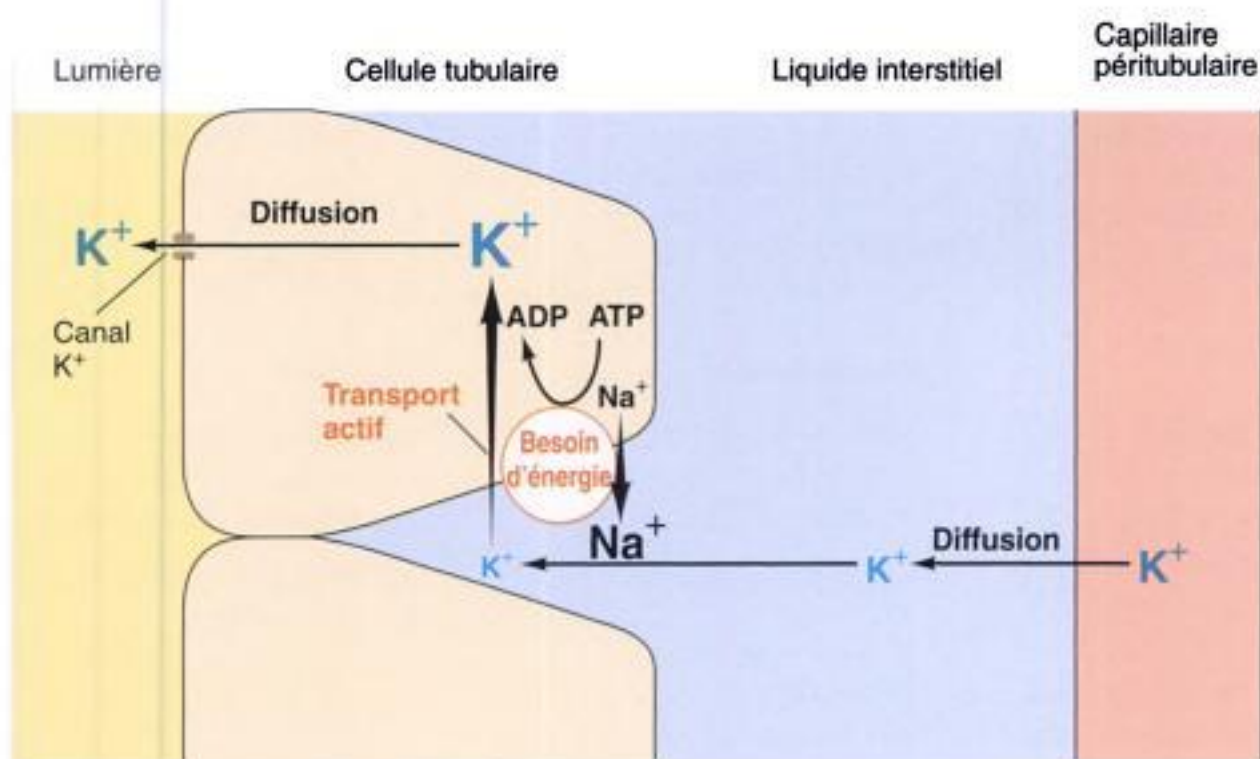
■ La sécrétion de potassium est contrôlée par l'aldostérone

Le potassium est l'exemple d'une substance dont le transfert se fait en sens opposé dans différents segments du tubule ; il est réabsorbé activement dans le tubule proximal et sécrété dans le tubule distal et le tube collecteur. La plupart des ions K⁺ sont réabsorbés de façon obligatoire, non contrôlée dans le tubule proximal alors que leur sécrétion plus loin dans le néphron est variable et contrôlée.

En cas de déplétion en K⁺, la sécrétion de K⁺ dans le tubule distal est réduite au minimum de sorte que seule est excrétée la petite quantité de K⁺ filtré qui a échappé à la réabsorption. De cette façon, le K⁺, qui sans cela aurait été perdu par l'organisme, est conservé dans celui-ci. À l'opposé quand la concentration de K⁺ dans le plasma est trop forte, du K⁺ est sécrété par le tubule en quantité voulue pour en abaisser la concentration plasmatique jusqu'à sa valeur normale. C'est donc la sécrétion et non pas la filtration ou la réabsorption de K⁺ qui fait partie du système de régulation qui maintient à sa valeur normale la concentration plasmatique de K⁺.

MÉCANISME DE LA SÉCRÉTION DE K⁺

La sécrétion de K⁺ dans le tubule distal et le tube collecteur est couplée à la réabsorption de Na⁺ par le fonctionnement de la pompe basolatérale Na⁺-K⁺ (● figure 13-14). Cette pompe, qui fonctionne en utilisant de l'énergie fournie par l'ATP, chasse Na⁺ vers l'espace latéral intercellulaire et fait entrer K⁺ depuis ce même espace dans la cellule tubulaire. La forte concentration résultante de K⁺ dans la cellule en favorise la diffusion par des canaux K⁺ de la membrane apicale vers la lumière tubulaire. Le passage à travers la membrane luminale se fait passivement par les nombreux canaux de celle-ci dans le tubule distal et le tube collecteur. De façon concomitante la pompe basolatérale en transportant K⁺ vers la cellule tubulaire tend à abaisser en permanence la concentration de K⁺ dans le liquide interstitiel et, par conséquent, à favoriser la diffusion de cet ion hors des capillaires



● FIGURE 13-14

Sécrétion de l'ion potassium. La pompe basolatérale transporte simultanément du Na^+ vers l'espace intercellulaire et K^+ vers la cellule tubulaire. Dans les régions du tubule qui sécrètent K^+ , cet ion sort de la cellule par des canaux de la membrane luminale. (Dans les régions du tubule qui ne sécrètent pas de K^+ , le K^+ pompé dans la cellule de façon concomitante à la réabsorption de Na^+ quitte la cellule par des canaux de la membrane basolatérale et est, ainsi, conservé dans l'organisme).

péritubulaires vers le liquide interstitiel. Le potassium, qui quitte ainsi le plasma, est ensuite pompé dans la cellule d'où il diffuse vers la lumière du tubule. De cette façon la pompe Na^+-K^+ basolatérale cause la sécrétion de K^+ vers la lumière du tubule.

La sécrétion de K^+ étant couplée à la réabsorption de Na^+ par le fonctionnement coûteux en énergie de la pompe Na^+-K^+ , comment se fait-il qu'elle n'ait pas lieu dans toutes les régions du néphron où a lieu cette réabsorption et soit localisée uniquement aux segments distaux de celui-ci ? La réponse tient au siège des canaux K^+ passifs. Ceux-ci sont concentrés dans la membrane luminale du tubule distal et du tube collecteur ce qui offre une voie de passage à la sécrétion vers la lumière du K^+ pompé dans la cellule. Dans les autres segments du tubule, les canaux K^+ sont situés dans la membrane basolatérale si bien que le K^+ pompé dans la cellule depuis l'espace latéral par la pompe Na^+-K^+ y revient par simple diffusion à travers eux. Ce recyclage local de K^+ permet la réabsorption continue de Na^+ par la pompe Na^+-K^+ sans effet localement sur K^+ .

CONTRÔLE DE LA SÉCRÉTION DE K^+

La sécrétion de K^+ dépend de plusieurs facteurs dont le plus important est l'aldostérone, une hormone qui stimule la sécrétion de K^+ dans la partie distale du tubule et l'augmentation concomitante de la réabsorption de Na^+ . L'augmentation de la concentration de K^+ dans le plasma stimule directement la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale, ce qui entraîne secondairement la sécrétion accrue de K^+ et finalement l'excrétion urinaire de plus de K^+ . À l'inverse la baisse de la concentration de K^+ dans le plasma entraîne une moindre sécrétion d'aldostérone et la diminution concomitante de la sécrétion de K^+ par le tubule rénal.

Il convient de remarquer que l'augmentation de la concentration de K^+ dans le plasma stimule directement la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale alors que l'augmentation de la concentration de Na^+ dans le plasma la stimule par l'intermédiaire du système complexe RAA. La sécrétion d'aldostérone peut donc être stimulée par deux mécanismes différents (● figure 13-15).

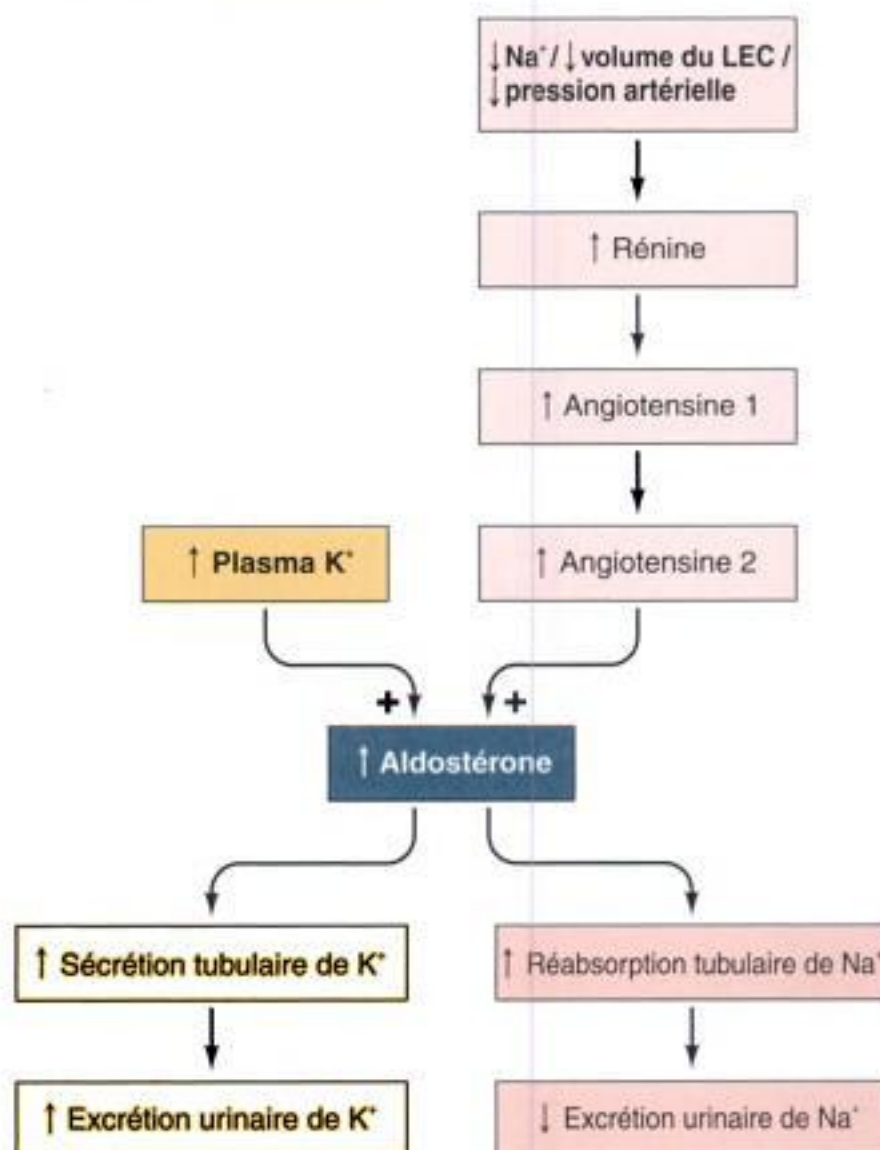
Le contrôle rénal de la concentration de K^+ est normalement très précis. Ceci est très important car de faibles variations de la concentration plasmatique de K^+ ont des effets délétères sur l'activité électrique des membranes cellulaires excitables. Par exemple, l'augmentation de la concentration de K^+ dans le LEC augmente l'excitabilité cardiaque ce qui peut être cause de troubles du rythme mortels.

La sécrétion d'anions et de cations organiques contribue efficacement à l'élimination hors de l'organisme de substances étrangères

Les cellules du tubule proximal contiennent des transporteurs pour la sécrétion d'anions et d'autres pour celle de cations organiques.

● FIGURE 13-15

Double contrôle par Na^+ et K^+ de la sécrétion d'aldostérone.



RÔLES DU SYSTÈME DE SÉCRÉTION D'IONS ORGANIQUES

Ces systèmes ont deux rôles importants. Premièrement, ils ajoutent une certaine quantité d'un ion organique particulier à la quantité filtrée déjà présente dans le liquide tubulaire et en favorisent donc l'excrétion. Parmi les ions organiques excrétés, il y a certains messagers chimiques présents dans le sang comme les prostaglandines, l'histamine et la noradrénaline qui, ayant rempli leur rôle, doivent être éliminés rapidement afin que leurs effets ne soient pas anormalement durables.

Deuxièmement, la sécrétion par le tubule proximal d'ions organiques est importante pour l'élimination hors de l'organisme de nombreuses substances étrangères. Le système est capable de sécréter un grand nombre d'ions organiques différents, aussi bien endogènes (produits dans l'organisme) qu'exogènes (étrangers à l'organisme) véhiculés par le sang. Cette absence de sélectivité accélère l'élimination de nombreuses substances organiques exogènes y compris des additifs alimentaires, des polluants de l'environnement (comme des pesticides), des médicaments et d'autres substances organiques sans valeur nutritive qui auraient pénétré dans l'organisme.

L'excrétion des substances étrangères n'est pas soumise à un dispositif de contrôle et les transporteurs n'arrivent pas à augmenter leur activité sécrétoire en présence d'une quantité excessive de ces ions organiques.

De nombreux médicaments, par exemple la pénicilline et les anti-inflammatoires non spécifiques (AINS), sont éliminés hors de l'organisme par le système de sécrétion des ions organiques du tubule proximal. Afin que la concentration de ces drogues reste à une valeur efficace il faut les administrer de façon répétée de façon à tenir compte de leur élimination rapide.

RÉSUMÉ DES PROCESSUS DE SÉCRÉTION ET DE RÉABSORPTION

La discussion des processus de sécrétion et de réabsorption dans les parties proximales et distales du tubule est terminée. Ces transports de substance sont résumés dans le **▲** tableau 13-3. En gros, l'essentiel de la réabsorption a lieu dans le tubule proximal qui ramène de façon incontrôlée dans le sang beaucoup de l'eau et des substances dissoutes nécessaires qui ont été filtrées. Le tubule proximal est aussi le principal site de sécrétion sauf pour le K^+ . Le tubule distal et le tube collecteur déterminent la quantité d'eau, Na^+ , K^+ et H^+ excrétée dans l'urine et éliminée de l'organisme. Ils le font en ajustant avec précision la quantité d' H_2O et de Na^+ réabsorbée et celle de K^+ et H^+ sécrétée. Ces activités des segments distaux du néphron sont contrôlées en fonction des besoins de l'organisme. Les déchets inutiles filtrés restent dans le liquide tubulaire pour être éliminés dans l'urine avec des substances qui ne sont pas des déchets mais dont une quantité excessive a été filtrée ou sécrétée et n'a pas été réabsorbée.

Nous allons maintenant nous intéresser au résultat final des processus rénaux de base, c'est-à-dire à ce qui reste dans le tubule pour être éliminé dans l'urine et dont, par conséquent, le plasma a été débarrassé.

EXCRÉTION DE L'URINE ET CLAIRANCE PLASMATIQUE

Normalement, sur les 125 ml/min de filtrat glomérulaire, 124 sont réabsorbés de sorte que la quantité d'urine définitive est de

▲ TABLEAU 13-3

Résumé des transports dans les segments proximal et distal du néphron

<u>TUBULE PROXIMAL</u>	
Réabsorption	Sécrétion
Sodium ; réabsorption active sans contrôle de 67 % du sodium filtré, Cl^- suit passivement	Sécrétion variable d' H^+ en fonction de l'état de l'équilibre acido-basique de l'organisme
Glucose et acides aminés ; réabsorption sans contrôle par un transport actif secondaire	Sécrétion non contrôlée d'ions organiques
PO_4^{3-} et autres électrolytes ; réabsorption contrôlée d'un pourcentage variable de la quantité filtrée	
H_2O ; réabsorption obligatoire par osmose de 65 % de l'eau filtrée	
Urée ; réabsorption non contrôlée de 50 % de la quantité filtrée	
K^+ ; réabsorption presque complète non contrôlée	
<u>TUBULE DISTAL ET TUBE COLLECTEUR</u>	
Réabsorption	Sécrétion
Réabsorption variable de Na^+ sous le contrôle de l'aldostérone ; Cl^- suit	Sécrétion variable d' H^+ en fonction de l'état de l'équilibre acido-basique de l'organisme
Réabsorption variable d' H_2O sous le contrôle de l'hormone antidiurétique (vasopressine)	Sécrétion variable de K^+ dépendant de l'aldostérone

1 ml/min. Il y a donc excrétion d'environ 1,5 l d'urine par jour, chiffre à comparer aux 180 litres quotidiens de filtrat glomérulaire.

L'urine contient de grandes quantités de produits de déchet divers et des quantités variables de substances à élimination contrôlée dont le surplus est passé dans l'urine. Les substances utiles sont réabsorbées et conservées de sorte qu'il n'y en a pas dans l'urine.

Une modification relativement faible de la quantité de filtrat réabsorbé peut entraîner un changement important du volume d'urine définitive. Par exemple, la réduction d'à peine 1 % de la quantité réabsorbée, la faisant passer de 124 à 123 ml/min, entraîne le doublement de l'excrétion d'urine qui passe de 1 à 2 ml/min.

■ La clairance rénale est le volume de plasma débarrassé d'une substance particulière par minute

Par comparaison avec le plasma qui arrive dans les reins par l'artère rénale, le plasma qui en sort par les veines rénales manque des substances qui ont été laissées en arrière pour être éliminées dans l'urine. En excréant une substance, les reins débarrassent de cette substance le plasma qui les traverse. La **clairance plasmatique rénale** d'une substance est, par définition, le volume de plasma totalement débarrassé de cette substance par minute². Il ne s'agit pas de la *quantité de substance* retirée du plasma mais du *volume de plasma* dans lequel elle était contenue. La clairance d'une substance est un critère plus utile en pratique que son excrétion urinaire ; il est en effet plus important de connaître l'effet de l'excrétion urinaire sur les substances contenues dans les liquides de l'organisme que de savoir le volume et la composition des urines rejetées. La clairance plasmatique est une façon d'exprimer et de comparer l'efficacité avec laquelle le rein soustrait différentes substances aux liquides du milieu intérieur.

■ La clairance rénale d'une substance qui est filtrée et n'est ni réabsorbée ni sécrétée est égale au DFG

Soit une substance X qui est filtrée librement dans le glomérule mais n'est ni réabsorbée, ni sécrétée. Si le filtrat glomérulaire est de 125 ml/min, toute la substance X contenue dans ces 125 ml reste dans le tubule et est excrétée. Chaque minute, 125 ml de plasma sont donc débarrassés de la substance X (● figure 13-16a). (Des 125 ml/min du filtrat, 124 ml/min reviennent dans le plasma sans substance X du fait de la réabsorption et le ml/min perdu dans l'urine est en fin de compte remplacé par de l'eau ingérée ne contenant pas la substance X. Ainsi 125 ml/min de plasma dépourvu de substance X sont revenus dans le plasma ce qui correspond aux 125 ml de plasma qui ont été débarrassés de la substance X chaque minute).

Il n'y a pas de substance endogène ayant exactement le même comportement que la substance X. Toutes les substances naturelles contenues dans le plasma, même les déchets, sont réabsorbées ou sécrétées dans une certaine mesure. Cependant

l'**inuline** (ne pas confondre avec l'insuline), un glucide exogène anodin existant dans l'ail et l'oignon, est filtrée librement et n'est ni réabsorbée ni sécrétée ; c'est donc la substance X idéale. L'inuline peut être injectée et sa clairance plasmatique est utilisée en pratique pour évaluer le DFG puisque le plasma regagne chaque minute un volume de liquide ne contenant pas d'inuline et égal au DFG ce qui équivaut bien au volume de plasma débarrassé d'inuline par minute.

■ La clairance rénale d'une substance qui est filtrée et réabsorbée mais n'est pas sécrétée est toujours inférieure au DFG

Soit une substance filtrée dont une partie ou la totalité est réabsorbée et revient dans le plasma. Le volume de plasma débarrassé de cette substance par minute — la clairance rénale de la substance — est évidemment inférieur au DFG. Par exemple, la clairance du glucose est nulle normalement. En effet, tout le glucose filtré est réabsorbé de sorte que tout se passe comme si du glucose n'avait jamais quitté le plasma (● figure 13-16b).

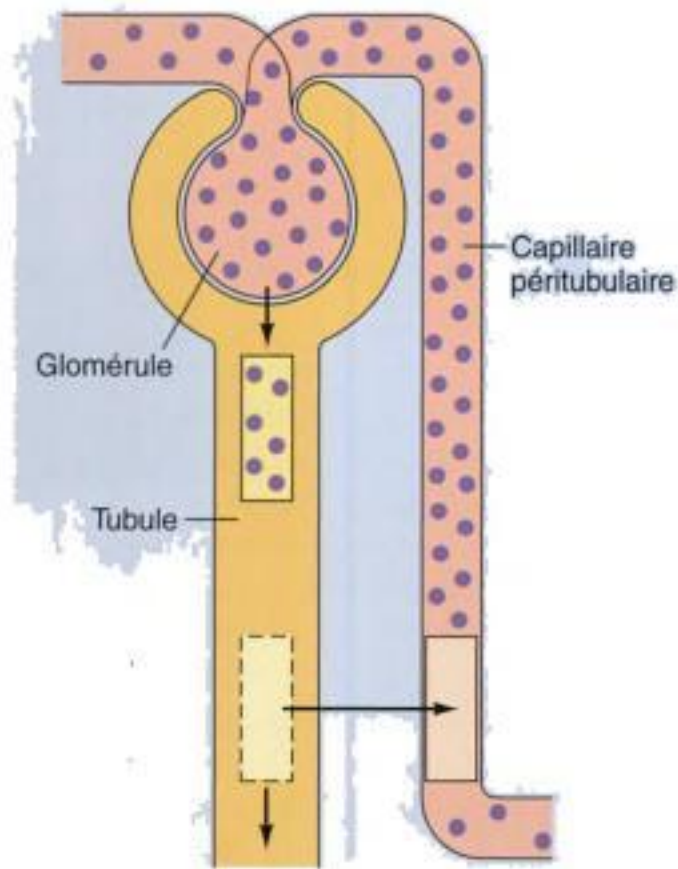
Dans le cas d'une substance filtrée dont une partie revient dans le plasma par réabsorption, le volume de plasma effectivement débarrassé de la substance est évidemment inférieur au DFG. Dans le cas de l'urée dont environ 50 % est réabsorbé, le volume de plasma débarrassé de l'urée par minute est la moitié du DFG soit 62,5 ml/min (● figure 13-16c).

■ La clairance rénale d'une substance qui est filtrée et sécrétée mais qui n'est pas réabsorbée est toujours supérieure au DFG

La sécrétion tubulaire augmente l'efficacité avec laquelle le rein retire une substance du plasma. Vingt pour cent seulement du plasma entrant dans les reins sont filtrés, les 80 % restants gagnent les capillaires péri-tubulaires sans avoir été filtrés. La sécrétion est le seul moyen qu'ont les reins pour soustraire au plasma une substance qui a échappé à la filtration avant qu'il ne regagne la circulation générale. Un exemple est celui de H⁺. Sont débarrassés d'ions H⁺ non seulement le plasma filtré contenant des ions H⁺ non réabsorbés mais aussi le plasma d'où proviennent les ions H⁺ sécrétés. Par exemple si la quantité d'ions H⁺ sécrétés est équivalente à celle présente dans 25 ml de plasma, la clairance des ions H⁺ est de 150 ml/min si le DFG est égal à 125 ml/min. En effet chaque minute 125 ml de plasma perdent leurs ions H⁺ par filtration et 25 ml les perdent par sécrétion. La clairance d'une substance sécrétée et non réabsorbée est toujours plus grande que le DFG (● figure 13-16d).

Alors que l'inuline est utilisée en pratique pour mesurer le DFG, la clairance rénale d'une autre substance organique exogène, l'**acide para-aminohippurique (PAH)** est utilisable pour mesurer le débit plasmatique rénal. Comme l'inuline, le PAH est filtré librement et n'est pas réabsorbé, mais tout le PAH contenu dans le plasma qui a échappé à la filtration et circule dans les capillaires péri-tubulaires est sécrété par le système de transport des anions organiques du tubule proximal. Au total le PAH est enlevé de tout le plasma qui parcourt la circulation rénale, à la fois de la portion filtrée et réabsorbée sans le PAH et de la portion non filtrée et privée de PAH par la sécrétion tubulaire. Comme tout le plasma traversant les reins est débarrassé de PAH, la clai-

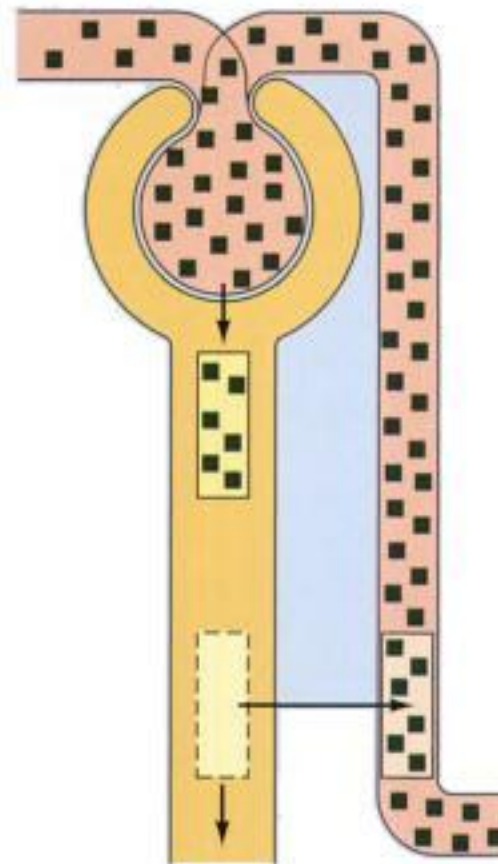
² La clairance est un concept abstrait. Quand une substance particulière est excrétée dans l'urine, sa concentration plasmatique ne devient pas nulle mais baisse uniformément du fait de l'importance des mélanges qui se produisent dans le plasma circulant. La clairance est donc le volume hypothétique de plasma qui aurait contenu la quantité totale de substance excrétée en une minute et en aurait été totalement débarrassé.



Dans l'urine

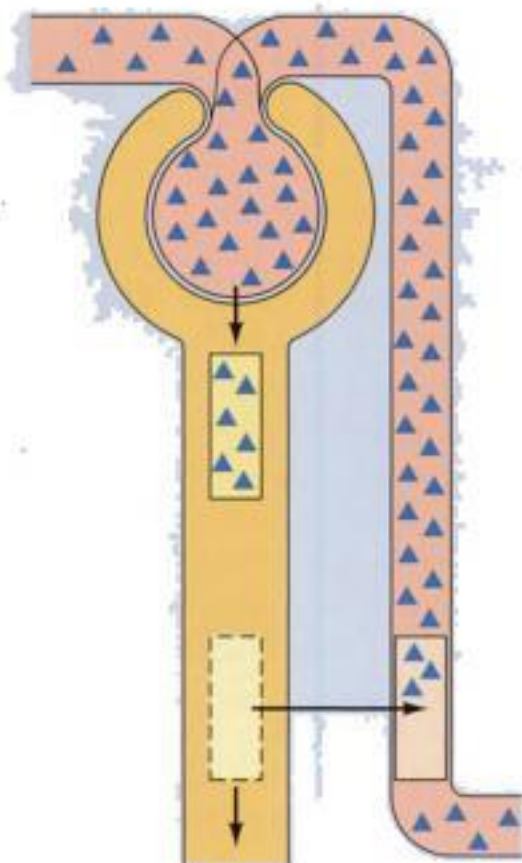
Dans le cas d'une substance filtrée mais non réabsorbée ou sécrétée, comme l'inuline, tout le plasma en est débarrassé.

(a)



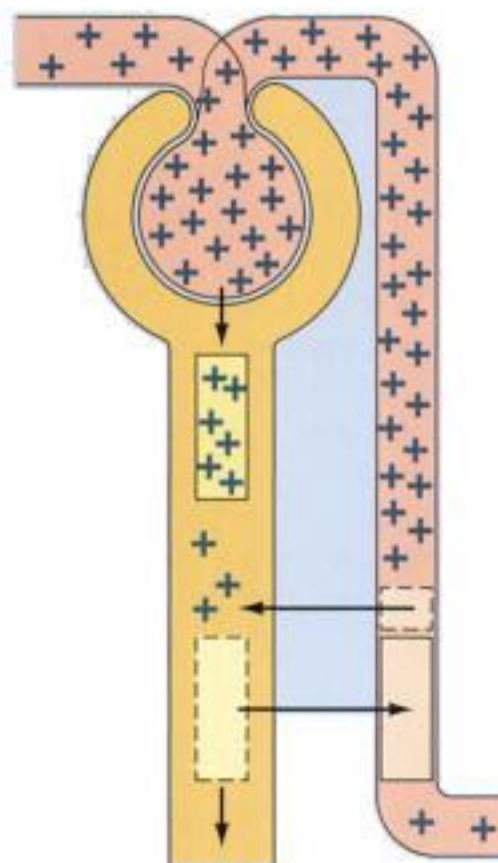
Dans le cas d'une substance filtrée, non sécrétée et totalement réabsorbée, comme le glucose, le plasma filtré n'en est nullement débarrassé.

(b)



Pour une substance filtrée, non sécrétée et partiellement réabsorbée, comme l'urée, le plasma filtré en est incomplètement débarrassé.

(c)



Dans le cas d'une substance filtrée et sécrétée mais non réabsorbée, comme l'ion hydrogène, tout le plasma filtré en est débarrassé et la fraction du plasma non filtré des capillaires péri-tubulaires qui a fourni la substance sécrétée en est lui aussi débarrassé.

(d)

● FIGURE 13-16

Modalités de la clairance rénale de diverses substances

rance du PAH est une estimation raisonnable du débit plasmatique rénal. Typiquement, le débit plasmatique rénal est de 625 ml/min et le débit sanguin rénal (plasma et globules rouges) est égal à 1 140 ml/min soit plus de 20 % du débit cardiaque.

FRACTION FILTRÉE

Quand on connaît la clairance du PAH (débit plasmatique rénal) et celle de l'inuline (DFG) on peut calculer aisément la fraction filtrée qui est le pourcentage de plasma circulant dans les glomérules qui gagne les tubules par filtration :

$$\begin{aligned} \text{Fraction Filtrée} &= \frac{\text{DFG (clairance de l'inuline)}}{\text{Débit plasmatique rénal (clairance du PAH)}} \\ &= \frac{125 \text{ ml/min}}{625 \text{ ml/min}} = 20\% \end{aligned}$$

Typiquement, 20 % du plasma qui entre dans les glomérules est filtré.

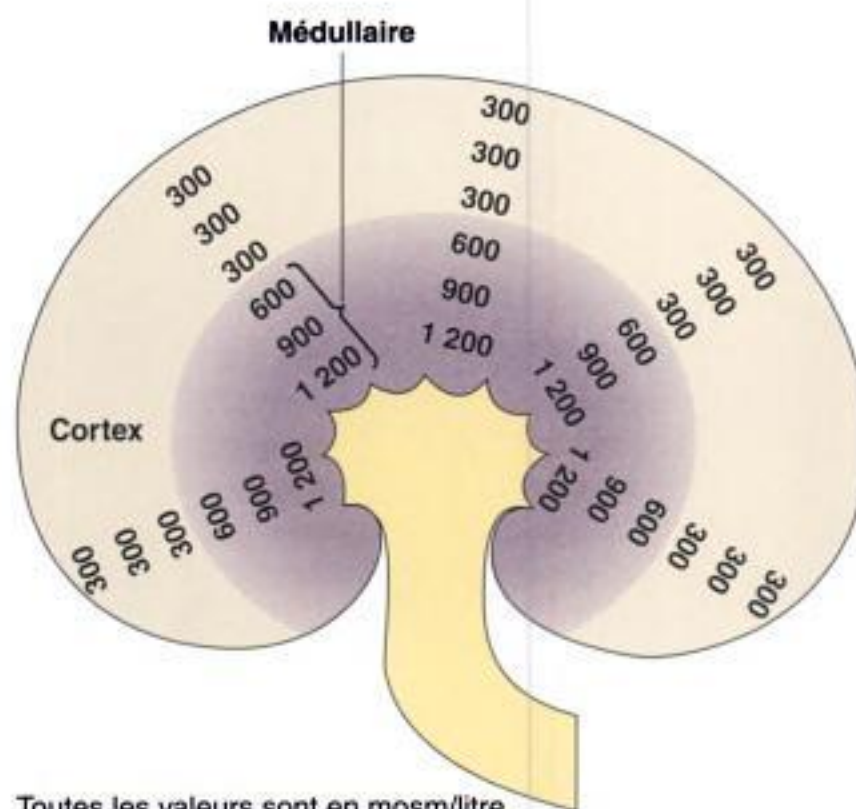
La concentration de l'urine excrétée par les reins dépend du degré d'hydratation de l'organisme

Après avoir exposé le sort dans les reins des substances dissoutes dans le plasma, il convient de s'intéresser à celui de H₂O. L'osmolarité du LEC (concentration en substances dissoutes) dépend des quantités respectives d'H₂O et de substances dissoutes. Quand l'équilibre hydro-électrolytique est normal, les liquides de l'organisme sont **isotoniques** à l'osmolarité de 300 milliosmoles/litre (cf. p. 55 et p. A-8). S'il y a trop de H₂O par rapport aux substances dissoutes, les liquides de l'organisme sont **hypotoniques** à une osmolarité inférieure à 300 mosm/litre. Dans le cas contraire de déficit en eau, les liquides de l'organisme sont trop concentrés, **hypertoniques**, et leur osmolarité est supérieure à 300 mosm/litre.

Sachant que la force motrice pour la réabsorption de l'eau sur toute la longueur du tubule rénal est la différence de pression osmotique entre la lumière du tubule et le liquide interstitiel alentour, on pourrait penser que l'urine a toujours la même concentration (osmolarité) que le LEC. Il en serait ainsi si l'osmolarité du liquide interstitiel périrubulaire était la même que celle des autres liquides de l'organisme. En pareil cas, la réabsorption de l'eau aurait lieu jusqu'à ce qu'il y ait équilibre osmotique entre le liquide contenu dans les tubules et le liquide interstitiel et il serait impossible de conserver H₂O en cas d'hypertonie et d'éliminer un excès d'H₂O en cas d'hypotonie.

Il y a heureusement un **gradient osmotique** dans la médullaire rénale. La concentration du liquide interstitiel augmente progressivement de 300 mosm/litre à la jonction du cortex et de la médullaire jusqu'à 1 200 mosm/litre à l'extrémité de la pyramide médullaire au contact du bassinet humain (● figure 13-17).

C'est grâce à ce gradient osmotique que les reins sont capables par un mécanisme décrit plus loin d'excréter de l'urine dont l'osmolarité varie de 100 à 1 200 mosm/litre selon l'état d'hydratation de l'organisme. En cas d'équilibre hydrique parfait, il y a formation d'1 ml/min d'urine isotonique. Quand il y a hyperhydratation (excès d'H₂O) de l'organisme, les reins peuvent produire un grand volume d'urine (jusqu'à 25 ml/min) diluée, hypotonique (100 mosm/litre). À l'opposé quand il y a déshydratation (manque d'H₂O) de l'organisme, les reins sont



Toutes les valeurs sont en mosm/litre.

● FIGURE 13-17

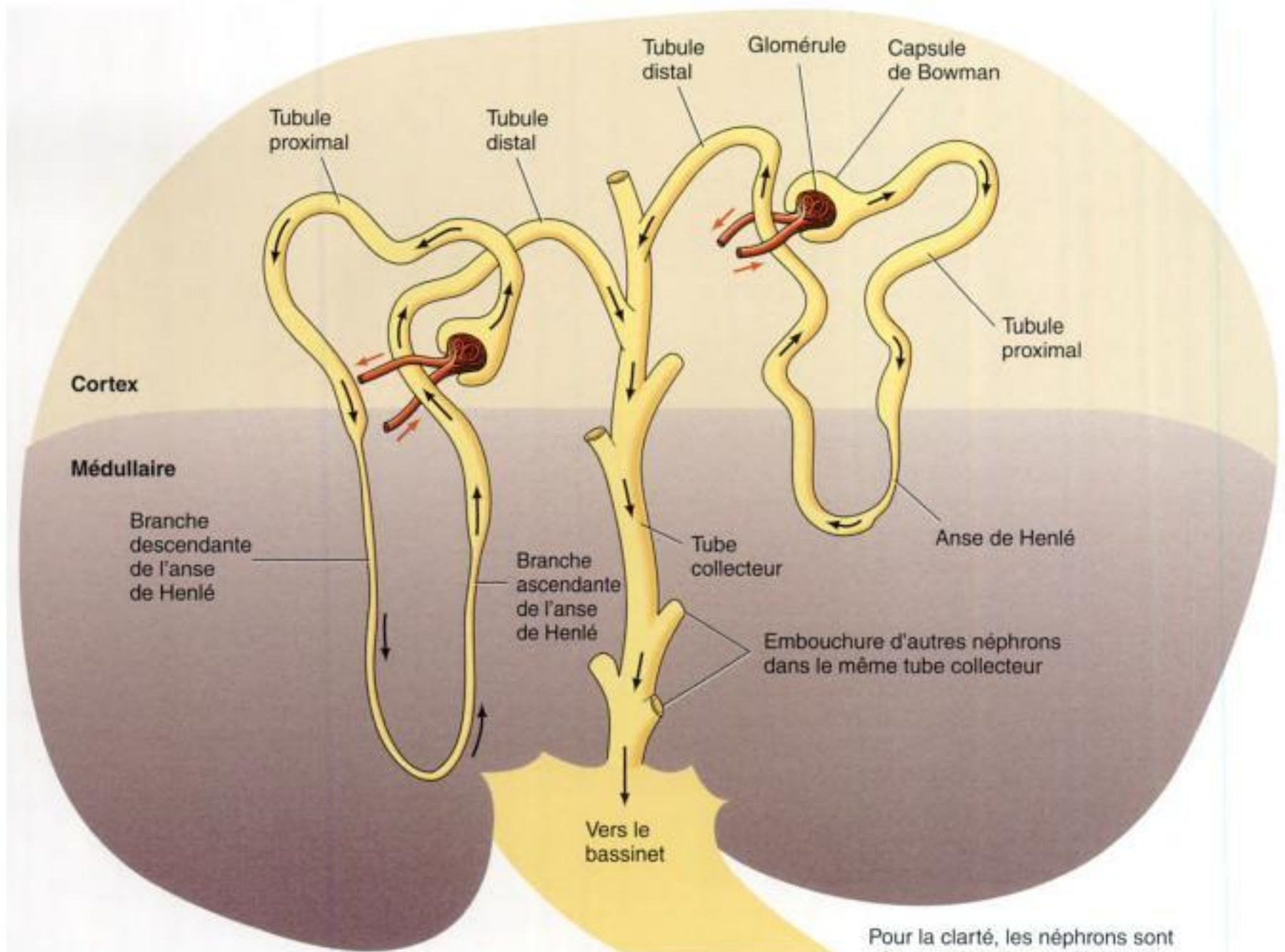
Gradient osmotique dans la médullaire du rein. Représentation schématisée d'un rein tourné de 90° à partir de sa position normale chez un sujet debout afin de mieux montrer l'orientation du gradient osmotique cortico-médullaire. Le liquide interstitiel du cortex est isotonique à 300 mosm/litre, mais l'osmolarité du liquide interstitiel de la médullaire augmente de 300 mosm/litre à la frontière du cortex jusqu'à 1 200 mosm/litre au sommet des pyramides au contact du bassinet.

capables de produire un volume réduit (jusqu'à 0,3 ml/min) d'urine concentrée, hypertonique (jusqu'à 1 200 mosm/litre), conservant ainsi H₂O dans l'organisme.

C'est l'arrangement anatomique unique et les interactions fonctionnelles complexes des divers constituants des néphrons dans la médullaire qui sont responsables de l'établissement et de l'exploitation du gradient osmotique. L'anse de Henlé de la plupart des néphrons ne s'enfonce pas profondément dans la médullaire ; celle de 20 % des néphrons est longue et plonge dans toute la profondeur de la médullaire de sorte que l'extrémité de l'anse soit proche du bassinet (● figure 13-18). Le débit du liquide tubulaire se fait à contre-courant car il a lieu en sens opposé dans les deux branches de l'anse qui sont parallèles et très proches l'une de l'autre. En plus le tube collecteur, dans lequel débouchent les deux variétés de néphrons, descend dans la médullaire dans son trajet vers le bassinet. Cette disposition anatomique, couplée aux particularités des systèmes de transport et de la perméabilité des différents segments du néphron, a un rôle essentiel dans la production d'urine de concentration variable selon le besoin de conservation ou d'élimination d'eau. En bref, les longues anses de Henlé sont responsables de l'établissement du gradient osmotique et le tube collecteur tire parti du gradient en association avec l'hormone antidiurétique pour produire une urine plus ou moins concentrée. Cette organisation fonctionnelle

Néphron à anse longue important pour l'établissement du gradient osmotique

Néphrons les plus abondants



● **FIGURE 13-18**

Représentation schématique des deux types de néphron. Remarquer que l'anse de Henlé des néphrons à anse longue s'enfonce profondément dans la médullaire.

est le mécanisme de contre-courant médullaire étudié en détail ci-dessous.

■ Le gradient osmotique médullaire est établi par le mécanisme du contre-courant

Il faut suivre le filtrat le long d'un néphron à anse longue pour comprendre le rôle de celle-ci dans l'établissement du gradient osmotique. Dès la formation du filtrat, la réabsorption obligatoire d' H_2O commence dans le tubule proximal du fait de la réabsorption active de Na^+ . De ce fait, à l'extrémité du tubule proximal, 65 % du filtrat glomérulaire a été réabsorbé et l'osmolarité des 35 % restants est toujours la même que celle des liquides de l'organisme de sorte que le liquide arrivant dans l'anse de Henlé est

encore isotonique. Environ 15 % de l'eau filtrée vont être réabsorbés obligatoirement dans l'anse de Henlé à l'occasion de la constitution et de l'entretien du gradient osmotique et l'osmolarité du liquide tubulaire est modifiée pendant ce processus.

PROPRIÉTÉS DES BRANCHES DESCENDANTE ET ASCENDANTE DE L'ANSE DE HENLE

Les différences fonctionnelles entre le segment descendant d'une anse de Henlé longue (dans laquelle le liquide coule vers la profondeur de la médullaire) et le segment ascendant (dans lequel le liquide remonte dans la médullaire vers le tubule distal) sont la base même de la constitution du gradient osmotique du liquide interstitiel de la médullaire.

Le segment descendant :

1. est très perméable à H_2O ,
2. ne réabsorbe pas activement Na^+ (c'est le seul segment de néphron qui ne réabsorbe pas de Na^+).

Le segment ascendant :

1. transporte activement $NaCl$ hors de la lumière tubulaire vers le liquide interstitiel,
2. est toujours imperméable à H_2O de sorte que le sel quitte le liquide tubulaire sans entraîner H_2O à sa suite.

MÉCANISME MULTIPLICATEUR DU CONTRE-COURANT

Le débit à contre-courant et la proximité des deux branches de l'anse sont à l'origine d'interactions entre celles-ci. Le débit est bien entendu continu dans l'anse, mais pour faciliter la compréhension, on peut le décomposer en étapes successives, un peu comme on le ferait en projetant un dessin animé au ralenti de façon à en examiner les images une par une.

- *État initial* (● figure 13-19a). Avant la constitution du gradient osmotique, l'osmolarité du liquide interstitiel médullaire est de 300 mosm/litre comme celle des autres liquides de l'organisme.
- *Première étape* (● figure 13-19b). La pompe Na^+ de la branche ascendante est responsable du transport actif de $NaCl$ hors du tubule (extrusion) jusqu'à ce que l'osmolarité du liquide interstitiel voisin dépasse de 200 mosm/litre celle du liquide contenu dans cette branche. L'extrusion de sel par la pompe du segment ascendant rend le liquide interstitiel hypertonique. H_2O ne peut pas sortir par osmose de la branche ascendante puisqu'elle est imperméable à l'eau. Par contre H_2O diffuse de la branche descendante vers le liquide interstitiel ; en effet le liquide qui vient du tubule proximal étant isotonique, et le segment descendant étant perméable à H_2O , il y a diffusion passive par osmose hors du segment descendant jusqu'à l'égalisation de l'osmolarité du liquide interstitiel et du liquide contenu dans le segment. Le liquide tubulaire devient donc hypertonique dès son entrée dans l'anse car il a perdu de l' H_2O . À l'équilibre, l'osmolarité du liquide est de 200 mosm/litre dans la branche ascendante de l'anse et de 400 mosm/litre dans le liquide interstitiel et dans le segment descendant de l'anse.
- *Deuxième étape* (● figure 13-19c). Faisons avancer la colonne de liquide contenue dans l'anse de Henlé. Du liquide d'osmolarité égale à 200 mosm/litre quitte l'extrémité du segment ascendant et entre dans le tubule distal tandis que du liquide d'osmolarité égale à 300 mosm/litre entre dans le segment descendant en provenance du tubule proximal. En même temps, du liquide d'osmolarité égale à 400 mosm/litre venant de la branche descendante franchit le « virage » de l'anse, gagne la branche ascendante et fait face à du liquide de même osmolarité dans la branche descendante. Il faut noter que la différence d'osmolarité de 200 mosm/litre a été perdue à la base et à la pointe de l'anse.
- *Troisième étape* (● figure 13-19d). Le pompage de Na^+ par la branche ascendante reprend et transporte du $NaCl$ tandis que H_2O diffuse hors du segment descendant jusqu'au rétablissement d'une différence osmotique de 200 mosm/litre entre le segment ascendant, d'une part, le liquide interstitiel et le segment descendant d'autre part, et ceci à chaque niveau transversal de la médullaire. Il faut bien comprendre que la concentration du liquide augmente progressivement dans la branche descendante et diminue dans la branche ascendante.

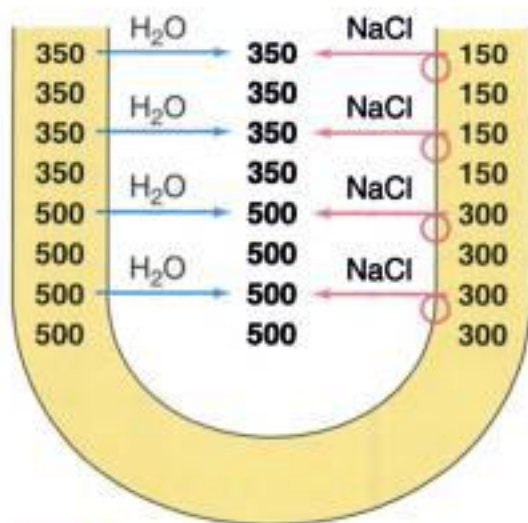
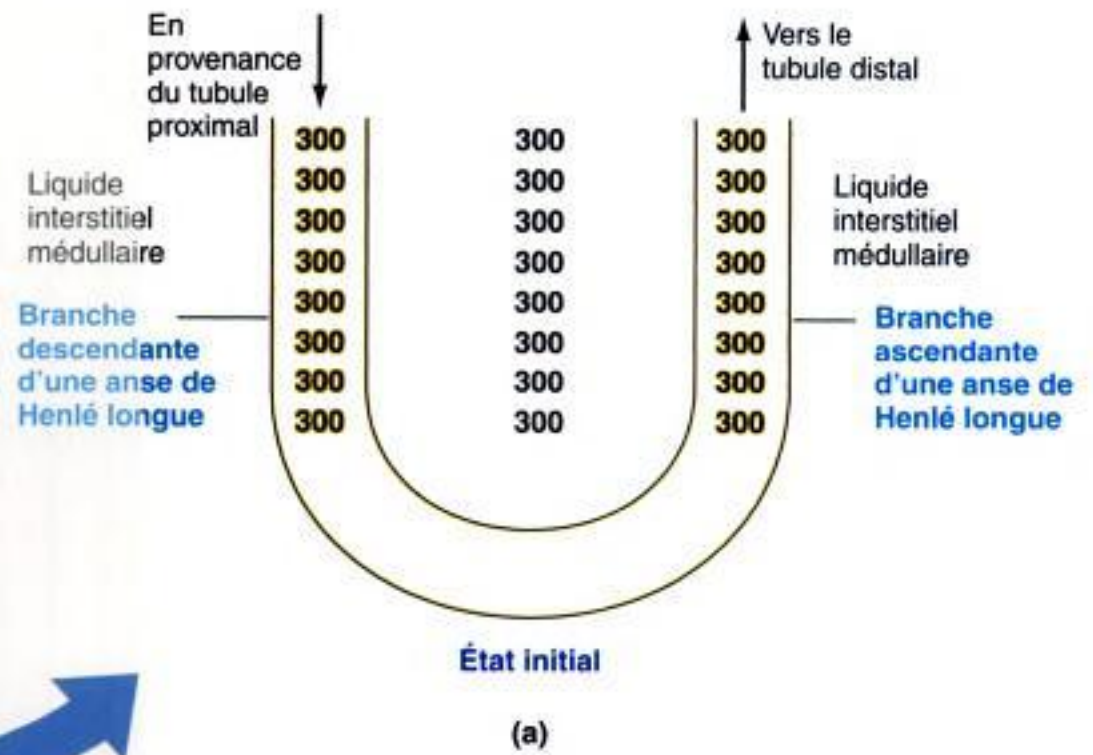
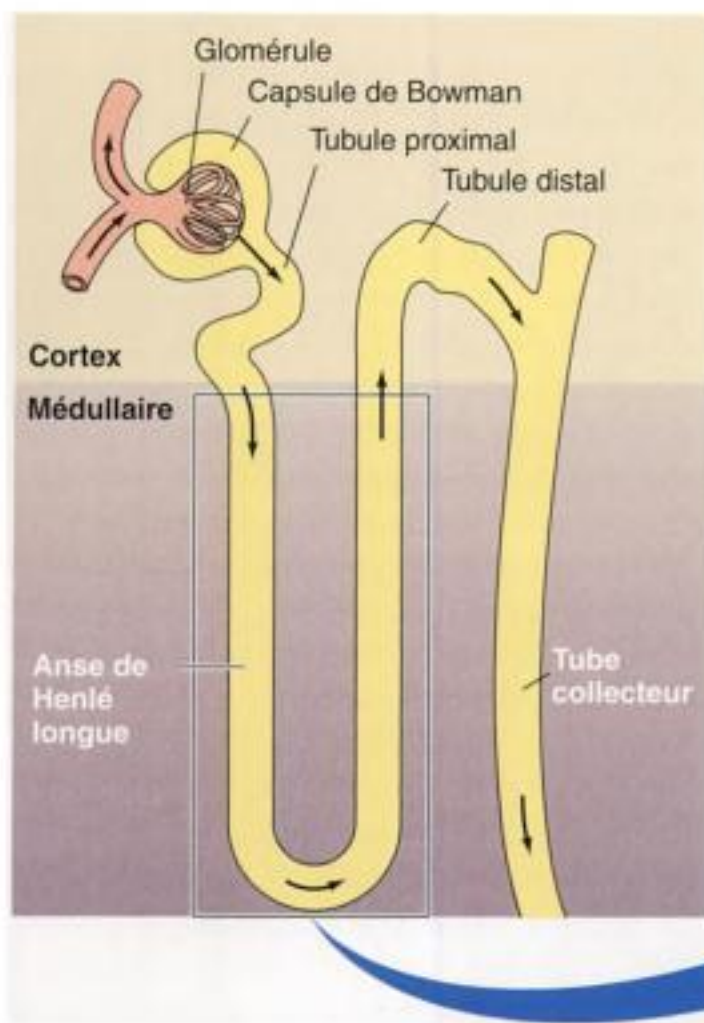
- *Quatrième étape* (● figure 13-19e). Avec une nouvelle avancée du liquide tubulaire, la différence de concentration de 200 mosm/litre est à nouveau abolie à tous les niveaux.
- *Cinquième étape* (● figure 13-19f). À chaque niveau transversal de la médullaire la différence osmotique de 200 mosm/litre est rétablie du fait du pompage de Na^+ hors du segment ascendant et de la diffusion d' H_2O hors du segment descendant.
- *Sixième étape et suite* (● figure 13-19g). Avec une nouvelle avancée du liquide et la poursuite de ce processus à étapes, le liquide de la branche descendante devient de plus en plus hypertonique jusqu'à atteindre l'osmolarité maximale de 1 200 mosm/litre à l'extrémité de celle-ci, soit quatre fois celle des liquides de l'organisme. Comme il y a toujours équilibre entre le liquide interstitiel et celui de la branche descendante, un gradient de concentration allant de 300 à 1 200 mosm/litre est établi dans le liquide interstitiel. Inversement l'osmolarité du liquide contenu dans le segment ascendant diminue du fait de l'expulsion de sel que l'eau ne peut pas suivre. De fait, le liquide devient même hypotonique à la sortie du segment ascendant et à l'entrée dans le tubule distal son osmolarité est de 100 mosm/litre, soit le tiers de celle des liquides de l'organisme.

Il faut bien comprendre que, à chaque niveau transversal de la médullaire, il y a une différence d'osmolarité de 200 mosm/litre seulement entre la branche ascendante et le liquide interstitiel, mais qu'il y a un gradient osmotique beaucoup plus important entre la base et le sommet de la médullaire. Alors même que la pompe du segment ascendant ne crée qu'une différence de 200 mosm/litre à chaque niveau transversal, cet effet est multiplié par le contre-courant dans l'anse de Henlé au point de créer un gradient longitudinal beaucoup plus important. Ce mécanisme de concentration dû à l'anse de Henlé porte le nom d'**effet multiplicateur du contre-courant**.

Cet effet multiplicateur a été décrit jusqu'ici comme une suite discontinue d'instantanés de façon à en faciliter la compréhension. Il faut cependant réaliser que le gradient osmotique médullaire, une fois établi, est invariable à cause de l'écoulement continu de liquide dans le tubule, du transport actif de Na^+ par le segment ascendant de l'anse et des transports passifs du segment descendant.

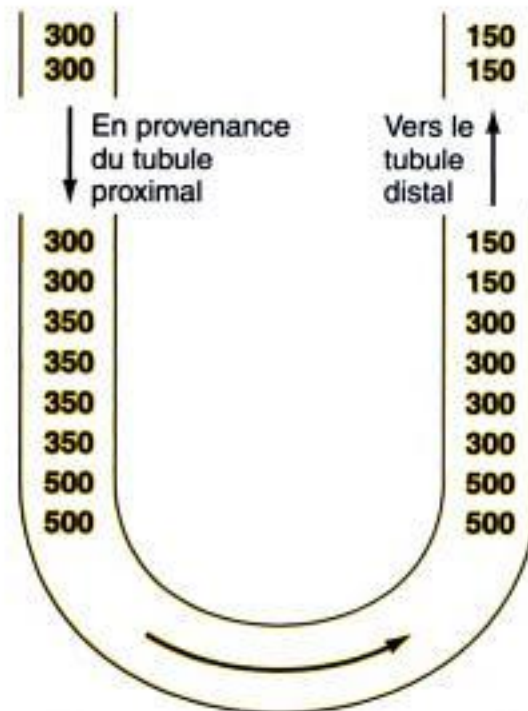
EFFET BÉNÉFIQUE DU CONTRE-COURANT MULTIPLICATEUR

À première vue ce qui arrive au liquide tubulaire dans l'anse de Henlé pourrait sembler futile. Le liquide isotonique qui entre dans l'anse devient de plus en plus concentré en parcourant le segment descendant pour être dilué progressivement en remontant dans le segment ascendant pour finalement sortir de celui-ci avec une osmolarité de 100 mosm/litre. Quelle est la raison de ce quadruplement de concentration suivi, après le virage au sommet de l'anse, de dilution progressive amenant la concentration au tiers de ce qu'elle était à l'entrée dans l'anse ? L'intérêt d'un tel mécanisme est double. Premièrement, il crée un gradient longitudinal de concentration dans la médullaire et ce gradient est mis à profit par le tube collecteur de sorte que l'excrétion d'*urine plus concentrée* que les liquides de l'organisme est possible. Deuxièmement, le fait que le liquide entrant dans les segments distaux du néphron est hypotonique rend possible l'excrétion d'*urine plus diluée* que les liquides de l'organisme. Voyons comment.



Étape 3 : Les pompes de la branche ascendante et les transferts passifs le long de la branche descendante reconstituent un gradient osmotique de 200 mosm/litre à chaque niveau.

(d)



Étape 3 : Poursuite de l'écoulement du liquide le faisant progresser de plusieurs niveaux.

(e)

● **FIGURE 13-19**

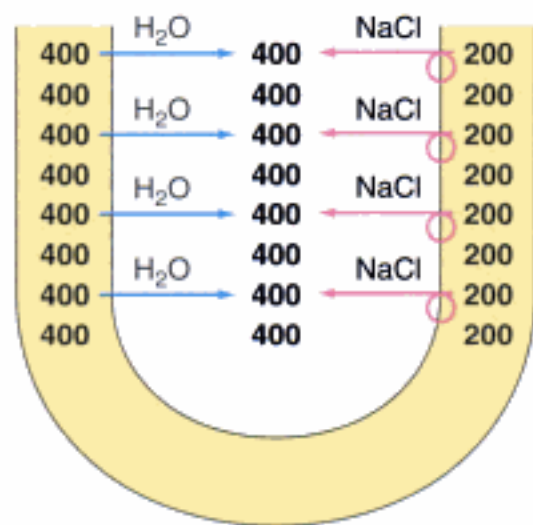
Mécanisme multiplicateur à contre-courant

■ **C'est dans les segments terminaux du néphron qu'a lieu la réabsorption ajustable d'H₂O dépendant de l'hormone antidiurétique**

Par suite de la réabsorption obligatoire de 65 % de l'eau filtrée dans le tubule proximal et de 15 % dans le segment ascendant de l'anse de Henlé, il reste dans la lumière 20 % de l'eau filtrée qui est l'objet de réabsorption sous contrôle hormonal dans le tubule

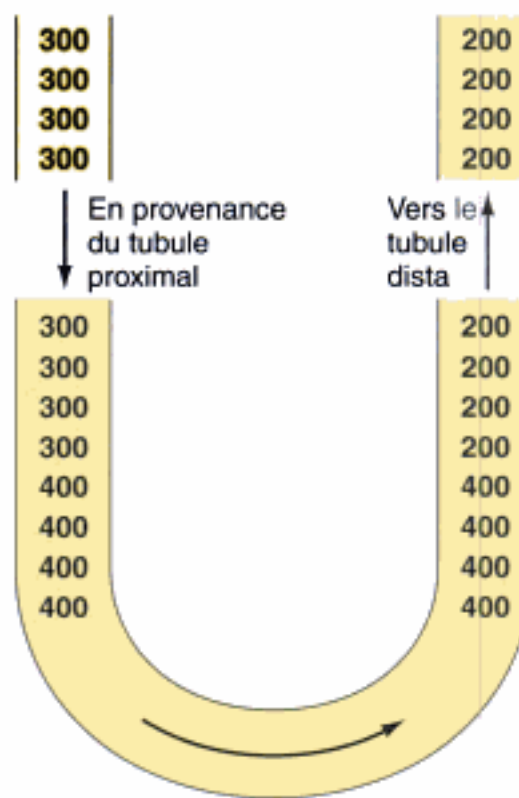
contourné distal et le tube collecteur. Il s'agit encore d'un volume important d'eau susceptible d'être réabsorbée ; 20 % du DFG de 180 litres/jour = 36 litres/jour dont le degré de réabsorption dépend de l'état d'hydratation de l'organisme. Ce volume correspond à environ 13 fois le volume de plasma circulant.

Le liquide quittant l'anse de Henlé et entrant dans le tube contourné distal est hypotonique (100 mosm/litre) par rapport au liquide interstitiel du cortex (300 mosm/litre) dans lequel est situé le tube contourné distal. Celui-ci débouche dans le tube



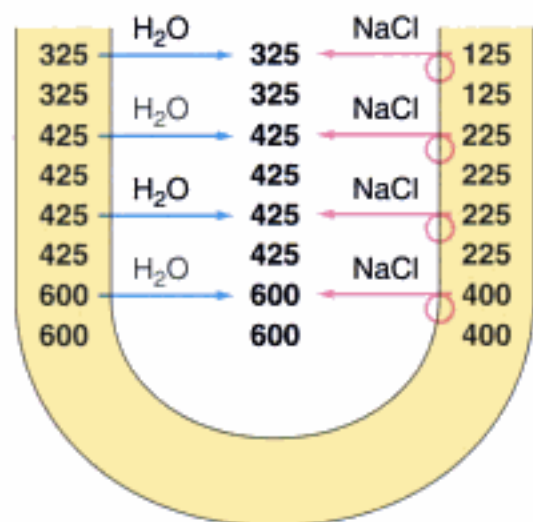
Étape 1 : Mise en route des pompes. Constitution d'un gradient de 200 mosm/litre à chaque niveau.

(b)



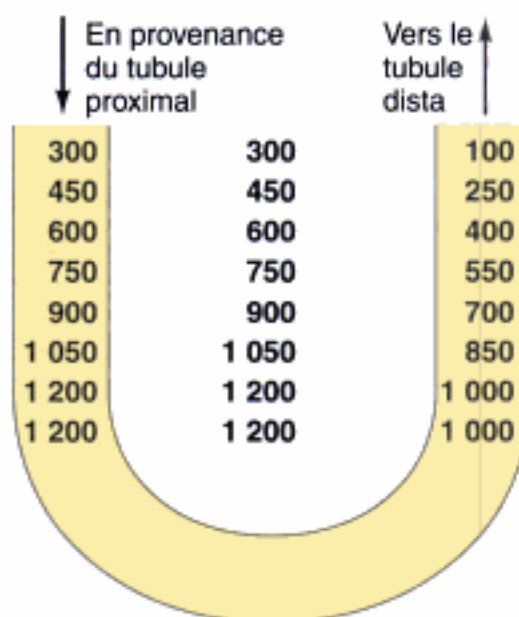
Étape 2 : Écoulement du liquide le faisant progresser de plusieurs niveaux.

(c)



Étape 5 : Le gradient osmotique de 200 mosm/litre est reconstitué à chaque niveau.

(f)



Étape 6 et suivantes : Le gradient osmotique médullaire est établi et entretenu par le mécanisme du contre-courant des anses longues de Henlé.

(g)

collecteur qui est entouré de liquide interstitiel dont la concentration augmente de 300 à 1 200 mosm/litre au fur et à mesure qu'il descend dans la médullaire.

RÔLE DE L'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE (VASOPRESSINE)

Pour qu'il y ait réabsorption d' H_2O dans une partie du tubule, deux critères doivent être satisfaits : 1) il doit y avoir une différence de pression osmotique de part et d'autre de la paroi du

tubule, et 2) la paroi doit être perméable à H_2O . Le tubule distal et le tube collecteur sont imperméables à H_2O en l'absence d'*hormone antidiurétique*, ou *vasopressine*, l'hormone qui les rend perméables. L'hormone antidiurétique est produite dans le corps cellulaire de neurones spécialisés de l'*hypothalamus*, puis stockée dans les terminaisons neuronales de l'*hypophyse postérieure* qui est reliée à l'*hypothalamus* par la *tige pituitaire* qui contient les axones des neurones. La sécrétion d'hormone antidiurétique

dans le sang par l'hypophyse postérieure est commandée par l'hypothalamus et soumise à un rétrocontrôle négatif. La sécrétion d'hormone antidiurétique est stimulée quand le LEC est hypertonique et que la conservation d' H_2O est nécessaire ; elle est inhibée quand le LEC est hypotonique et qu'un excès d'eau doit être éliminé dans l'urine (la rétroaction s'exerce sur des neurones de l'hypothalamus qui fonctionnent comme des osmorécepteurs spécialisés, NdT).

L'hormone antidiurétique gagne par la circulation la membrane basolatérale des cellules du tubule distal et du tube collecteur. Là elle se lie à des récepteurs spécifiques ce qui active le système de l'AMP cyclique (cAMP) (cf. p. 98) dans les cellules tubulaires ce qui, finalement, augmente la perméabilité à H_2O , de la membrane luminale au pôle opposé des cellules grâce à l'insertion d'aquaporines. En l'absence de celles-ci la membrane luminale est imperméable à H_2O . Une fois que H_2O est entrée dans la cellule tubulaire par les canaux à H_2O dépendant de l'hormone antidiurétique, elle en sort par la membrane basolatérale (qui est toujours perméable à H_2O) pour gagner le liquide interstitiel en suivant passivement la différence de pression osmotique. C'est en facilitant l'entrée d' H_2O venant du liquide interstitiel dans les cellules tubulaires que les aquaporines supplémentaires permettent l'augmentation de la réabsorption d' H_2O du filtrat vers l'interstitium. La réponse à l'hormone antidiurétique est graduelle ; plus il y a de vasopressine, plus la perméabilité du tube distal et du tube collecteur à H_2O augmente. Les canaux H_2O ne sont pas permanents ; leur nombre régresse et, par conséquent, la perméabilité à H_2O diminue quand il y a moins de vasopressine et d'AMP cyclique.

L'hormone antidiurétique modifie la perméabilité à H_2O dans les segments distaux du néphron, surtout celle du tube collecteur. Elle n'a pas d'influence sur les 80 % d' H_2O dont la réabsorption est obligatoire et incontrôlée dans le tubule proximal et l'anse de Henlé dont la branche ascendante est imperméable à H_2O même en présence d'hormone antidiurétique.

RÉGULATION DE LA RÉABSORPTION D' H_2O EN CAS DE DÉFICIT HYDRIQUE

En cas d'augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique en réponse au déficit en H_2O et d'accroissement consécutif de la perméabilité à H_2O du tubule distal et du tube collecteur, le liquide tubulaire hypotonique perd progressivement de plus en plus d'eau vers le liquide interstitiel au cours de son passage d'abord à travers le cortex isotonique puis à travers la médullaire de plus en plus hypertonique en direction du bassinet (● figure 13-20a). Dans le cortex isotonique (300 mosm/litre) le liquide tubulaire initialement hypotonique (100 mosm/litre) perd de l'eau par osmose jusqu'à devenir isotonique à l'extrémité du tubule distal. Le long du tubule collecteur le liquide devenu isotonique est entouré de liquide interstitiel d'osmolarité supérieure ; il perd de l'eau par osmose et ce phénomène se poursuit tout le long du tube collecteur.

Sous l'effet de la stimulation maximale par l'hormone antidiurétique, l'osmolarité du liquide atteint jusqu'à 1 200 mosm/litre à l'extrémité du tube collecteur. À partir de là, il n'y a plus de modification du liquide tubulaire qui est devenu l'urine définitive. Du fait de la réabsorption maximale stimulée par l'hormone antidiurétique, il y a excrétion d'un petit volume d'urine dont la concentration maximale est de 1 200 mosm/litre. Le débit urinaire peut être aussi faible que 0,3 ml/min soit envi-

ron le tiers du débit normal de 1 ml/min. L'eau réabsorbée, gagnée par le liquide interstitiel passe dans les capillaires péritubulaires d'où elle gagne la circulation générale ; elle est donc conservée dans l'organisme.

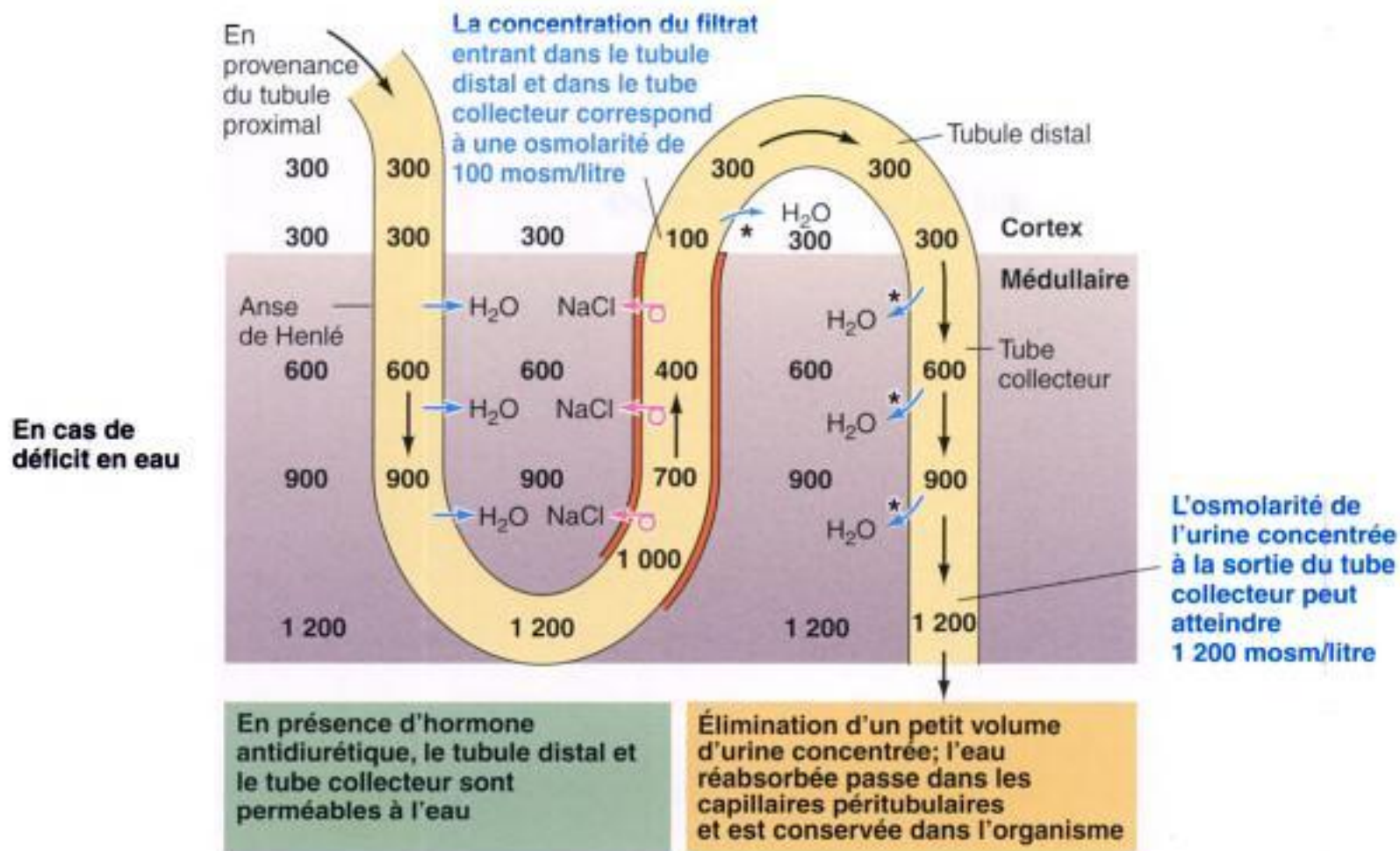
Il faut bien réaliser que l'hormone antidiurétique, qui favorise la conservation d'eau dans l'organisme, ne peut pas supprimer complètement l'excrétion d'urine même si le sujet ne prend aucune boisson. En effet un volume minimal d'urine est indispensable pour éliminer les déchets. Ensemble, les produits de déchet et d'autres constituants de l'urine correspondent à une charge osmotique de 600 mosm qui doit être éliminée quotidiennement dans l'urine. Comme la concentration maximale de celle-ci correspond à 1 200 mosm/litre, le débit minimal d'urine nécessaire à l'excrétion de cette charge osmolaire est de 0,5 litre par jour soit 0,3 ml/min (600 mosm/jour ÷ 1 200 mosm/litre = 0,5 litre/jour). Ainsi, en cas de stimulation maximale par l'hormone antidiurétique, 99,8 % des 180 litres quotidiens de filtrat glomérulaire sont réabsorbés ce qui correspond à la perte obligatoire de 0,5 litre d'urine chaque jour.

C'est le gradient osmotique médullaire qui rend possible la concentration considérable de l'urine. Si ce gradient n'existait pas, les reins ne pourraient pas produire d'urine plus concentrée que les liquides de l'organisme quelle que soit la quantité d'hormone antidiurétique sécrétée parce que la seule force motrice de la réabsorption d'eau est la différence de pression osmotique (concentration de l'eau) existant entre le liquide tubulaire et le liquide interstitiel.

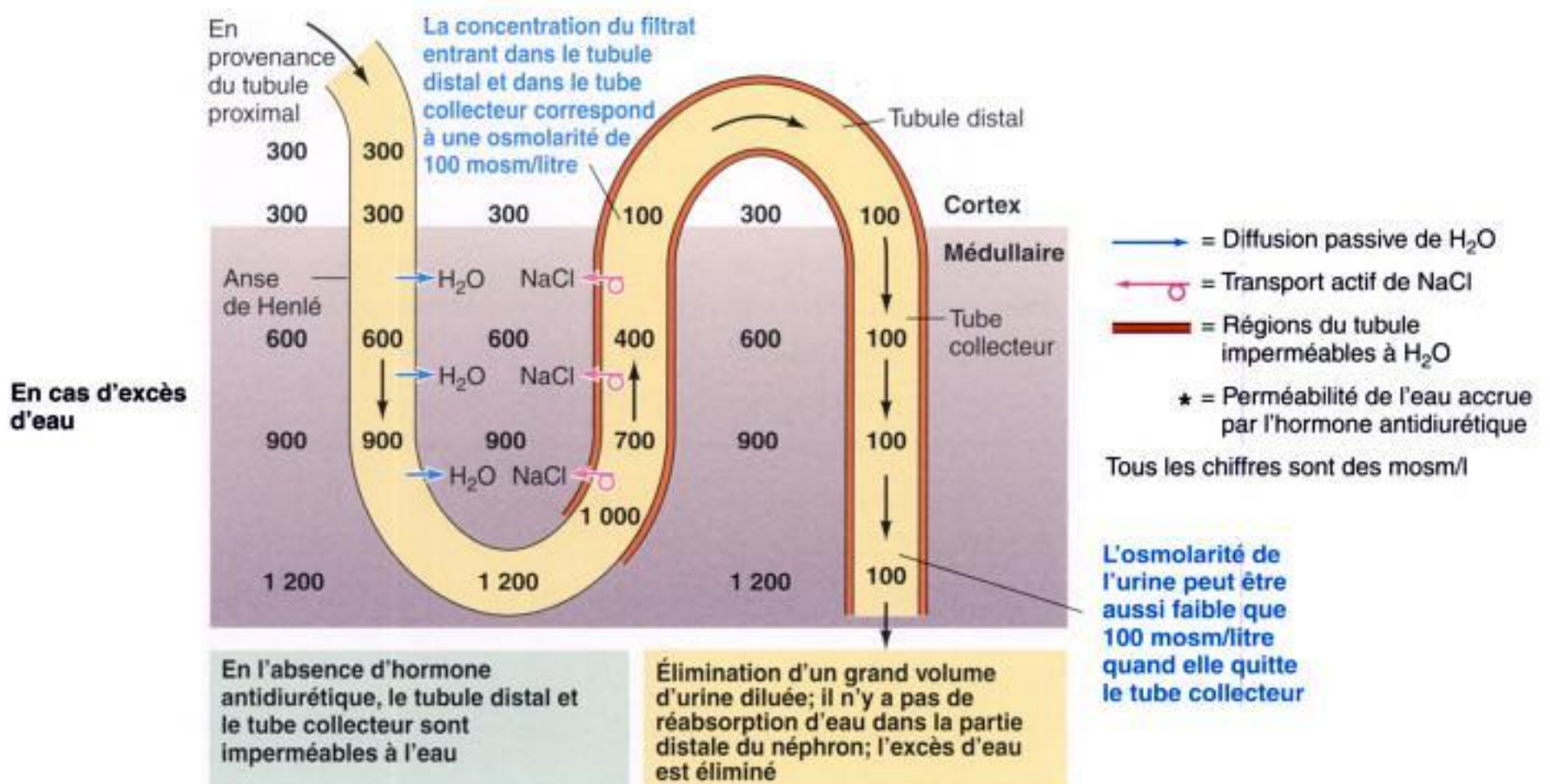
RÉGULATION DE LA RÉABSORPTION D' H_2O EN CAS D'EXCÈS D' H_2O

Inversement, en cas d'ingestion excessive d'eau, le surplus d' H_2O doit être éliminé sans perte excessive de substances dissoutes nécessaires à l'homéostasie. En pareil cas, il n'y a pas de sécrétion d'hormone antidiurétique de sorte que le tubule distal et le tube collecteur restent imperméables à H_2O . Le liquide entrant dans le tubule distal est hypotonique (100 mosm/litre), puisqu'il a perdu du sel mais pas d'eau dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Au cours du passage de ce liquide hypotonique dans le tubule distal et le tube collecteur (● figure 13-20b), le gradient osmotique médullaire est sans effet sur lui du fait de l'imperméabilité à H_2O de ces segments distaux du néphron. En d'autres mots, il n'y a pas perte d'eau par le liquide tubulaire bien que celui-ci soit hypotonique par rapport au liquide interstitiel. Au total, en l'absence d'hormone antidiurétique, les 20 % du filtrat initial qui atteignent le tubule distal ne donnent pas lieu à réabsorption d'eau. Cependant, l'excrétion de déchets et d'autres substances dissoutes dans l'urine ne change pas. Le résultat brut est l'excrétion d'un grand volume d'urine diluée ce qui contribue à éliminer l'eau en excès dans l'organisme. L'osmolarité de l'urine peut être aussi faible que 100 mosm/litre, la même que dans le liquide entrant dans le tubule distal. Le débit d'urine peut atteindre 25 ml/min en l'absence d'hormone antidiurétique, soit 25 fois plus que le débit normal de 1 ml/min.

La possibilité d'excréter de l'urine moins concentrée que les liquides de l'organisme dépend du fait que le liquide entrant dans le tubule distal est hypotonique en raison du transport actif de Na^+ , accompagné par Cl^- mais pas par H_2O hors du segment ascendant de l'anse de Henlé. Ainsi l'anse de Henlé joue un rôle essentiel dans l'excrétion d'urine d'osmolarité variable allant de 100 à 1 200 mosm/litre en étant responsable de l'établissement



(a)



(b)

● **FIGURE 13-20**

Excrétion d'urine plus ou moins concentrée en fonction des besoins de l'organisme. a) Déficit en eau ; présence de vasopressine (hormone antidiurétique). b) Excès d'eau ; pas de vasopressine.

du gradient osmotique médullaire et de la dilution du liquide entrant dans le tubule distal.

Il faut bien comprendre que le rein est capable de retenir ou d'éliminer de l'eau libre (c'est-à-dire de l'eau qui n'est pas

accompagnée par des substances dissoutes) grâce aux effets combinés du gradient osmotique longitudinal de la médullaire et des variations de perméabilité à l'eau des segments distaux du néphron dues à l'hormone antidiurétique. De l'eau libre peut être

réabsorbée sans substance dissoute pour corriger l'hypertonie des liquides de l'organisme. Inversement, de grandes quantités d'eau libre (**diurèse hydrique**) peuvent être éliminées pour corriger l'hypotonie des liquides de l'organisme. La diurèse aqueuse est le moyen de compensation normal de l'ingestion excessive d'H₂O.

Il y a diurèse aqueuse à la suite de l'ingestion d'alcool. Comme l'alcool inhibe la sécrétion d'hormone antidiurétique, les reins perdent trop d'eau. Typiquement, plus d'eau est perdue dans l'urine qu'il n'en est absorbé sous forme de boisson alcoolisée de sorte que le buveur se déshydrate malgré l'ingestion de beaucoup de liquide.

▲ TABLEAU 13-4

Conséquences possibles de l'insuffisance rénale

Urémie causée par la rétention de produits de déchet toxiques

Nausée, vomissement, diarrhée et ulcères conséquence d'effets toxiques sur le tube digestif

Tendance au saignement causée par l'altération des fonctions plaquettaires

Modifications neuropsychiques — moindre vivacité, insomnie, défaut d'attention — pouvant progresser jusqu'aux convulsions et au coma conséquence d'effets toxiques sur le système nerveux central

Troubles sensitifs et moteurs par atteinte toxique de nerfs périphériques

Acidose métabolique* causée par l'incapacité du rein à éliminer les ions H⁺ sécrétés ajoutés continuellement au milieu intérieur par suite de l'activité métabolique

Perturbation de l'activité d'enzymes du fait de l'acidité du milieu

Dépression du système nerveux central due à la diminution de l'excitabilité des neurones associée à l'excès d'acides

Rétention de potassium* du fait de l'insuffisance de la sécrétion tubulaire de K⁺

Altération de l'excitabilité cardiaque et neuronale du fait de la modification du potentiel de repos de la membrane des cellules excitables

Perturbation de l'équilibre du sodium due au fait que l'élimination rénale du Na⁺ n'est pas bien ajustée à l'apport de Na⁺

Augmentation de la pression artérielle, œdème et insuffisance cardiaque congestive en cas d'apport excessif de Na⁺

Hypotension et risque de choc circulatoire en cas d'apport insuffisant de Na⁺

Perturbation de l'équilibre phosphocalcique due à celle de la réabsorption de ces électrolytes

Troubles squelettiques dus à l'anomalie du dépôt de cristaux phosphocalciques sur la trame protéique des os

Perte de protéines plasmatiques due à la perméabilité excessive de la membrane glomérulaire

Œdème par diminution de la pression colloïde osmotique du plasma

Concentration urinaire fixe par suite de la perturbation du mécanisme de contre-courant

Hypotonie osmotique du LEC en cas d'apport excessif d'eau

Hypertonie osmotique du LEC en cas d'apport insuffisant d'eau

Hypertension artérielle due aux effets combinés de la rétention de sel et d'eau et de la vasoconstriction due à l'angiotensine 2

Anémie par insuffisance de production d'érythropoïétine

Dépression du système immunitaire probablement due à l'accumulation d'acides et de déchets toxiques

Augmentation du risque d'infection

*Conséquences de l'insuffisance rénale les plus menaçantes pour le pronostic vital.

L'insuffisance rénale chronique étant irréversible et mortelle à la longue, l'objectif du traitement est de remplacer les fonctions rénales par la dialyse ou la transplantation rénale. La dialyse consiste à se substituer aux reins défaillants pour assurer l'équilibre hydro-électrolytique et l'élimination des produits de déchet. La méthode originelle, l'**hémodialyse** consiste à faire passer le sang dans des tubes de cellophane entourés par un grand volume de liquide ayant la composition du plasma normal et à renvoyer le sang dialysé dans la circulation. Comme les capillaires, la cellophane est très perméable à la majorité des constituants du plasma mais est imperméable aux protéines. Au cours de l'écoulement du sang dans les tubes, les substances dissoutes diffusent à travers la cellophane sous l'effet de leur différence de concentration ; les protéines restent dans le sang. L'urée et d'autres produits de déchet qui sont absents du liquide de dialyse diffusent hors du plasma dans le liquide et sont éliminés du sang. Les constituants du plasma pour lesquels les reins n'ont pas de rôle régulateur et dont la concentration est normale ne diffusent pas à travers la cellophane vers le liquide de dialyse faute d'une force motrice (la concentration du glucose dans le liquide de dialyse est la même que sa concentration normale dans le plasma). Les électrolytes, comme K^+ et dont la concentration plasmatique est trop forte parce qu'ils ne sont pas excrétés par les reins malades en quantité suffisante, diffu-

sent hors du plasma jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint avec le liquide de dialyse. Comme la concentration de substances dissoutes dans le liquide de dialyse est celle du plasma normal, le sang renvoyé dans la circulation une fois dialysé est de composition pratiquement normale. Les séances d'hémodialyse sont répétées aussi souvent qu'il est nécessaire pour que la composition du milieu intérieur reste dans des limites acceptables dans l'intervalle. Typiquement, elles ont lieu trois fois par semaine pendant plusieurs heures à chaque fois.

Une méthode alternative est la **dialyse péritonéale ambulatoire continue** dans laquelle le péritoine, qui tapisse la cavité abdominale, tient lieu de membrane de dialyse. Dans cette méthode, deux litres de liquide de dialyse sont injectés dans la cavité abdominale par une sonde à demeure. L'urée, K^+ , d'autres électrolytes en excès et des produits de déchet diffusent à travers le péritoine du plasma vers le liquide de dialyse qui est drainé et remplacé plusieurs fois chaque jour. Cette méthode a plusieurs avantages : le malade peut l'exécuter lui-même ; le sang du patient est épuré et sa composition est contrôlée en permanence ; et le sujet peut avoir une activité normale pendant la dialyse. Un inconvénient est, toutefois, le risque d'infection.

Quoique la dialyse puisse éliminer les déchets ainsi que les substances étrangères et maintenir l'équilibre hydro-électrolytique dans des limites acceptables, cette méthode d'épu-

ration du plasma ne peut pas remplacer la production d'hormones (érythropoïétine et rénine) et l'activation de la vitamine D par les reins défaillants. Une méthode expérimentale nouvelle consiste à incorporer des cellules de rein de porc dans le rein artificiel. L'ultrafiltration et le conditionnement du plasma sont les mêmes que dans l'hémodialyse standard. Mais les cellules vivantes contribuent à un meilleur contrôle de la composition du plasma et, de plus, ajoutent à celui-ci les hormones rénales manquantes et activent la vitamine D. Cette méthode prometteuse n'a pas encore fait l'objet d'essais cliniques à grande échelle.

L'alternative à la dialyse est la **transplantation d'un rein** sain provenant d'un donneur. Il est possible de prélever le rein transplanté chez un donneur vivant volontaire puisque 25 % de tissu rénal suffisent aux besoins de l'organisme ; aussi bien le donneur que le receveur ont une fonction rénale amplement suffisante avec un seul rein. (Mais dans l'immense majorité des cas le rein transplanté provient d'un donneur comateux dont la mort cérébrale est certaine, NdT). Le plus gros écueil de la transplantation est le rejet du greffon par le système immunitaire du receveur. Ce risque peut être réduit en optimisant le mieux possible la compatibilité tissulaire du donneur et du receveur et en utilisant un traitement immunodépresseur.

■ L'insuffisance rénale a des conséquences de portée étendue



L'excrétion d'urine et l'élimination résultante de déchets et d'électrolytes en excès est essentielle pour l'homéostasie. Il y a **insuffisance rénale** quand le fonctionnement des deux reins est perturbé au point qu'ils ne sont plus en mesure de remplir leur rôle d'organes excréteurs indispensables à l'homéostasie. L'**insuffisance rénale aiguë** est caractérisée par la diminution brutale de la production d'urine qui tombe en dessous de 500 ml par jour et peut même cesser totalement (c'est l'**anurie**). L'**insuffisance rénale chronique** est caractérisée par la perte lente, insidieuse et progressive des fonctions du rein. L'insuffisance rénale aiguë peut être irréversible et mortelle ou réversible jusqu'à la récupération complète. L'insuffisance rénale chronique, par contre, n'est pas réversible. La destruction graduelle, définitive du tissu rénal est à la longue mortelle. L'insuffisance rénale chronique est insidieuse car le trouble fonctionnel n'est pas décelable avant que les trois-quarts du tissu rénal ne soient détruits ; 25 % du tissu rénal suffisent à

assurer toutes les fonctions d'excrétion des reins qui disposent d'une importante réserve fonctionnelle. Les manifestations de l'insuffisance rénale apparaissent quand il reste moins de 25 % de tissu rénal fonctionnel et l'**insuffisance rénale terminale** résulte de la destruction de 90 % du tissu rénal.

Les différents stades et symptômes de l'insuffisance rénale ne seront pas décrits en détail. Par contre, on peut se faire une idée de ces multiples conséquences en consultant le **▲ tableau 13-4**. La diversité de ces effets n'est pas étonnante vu le rôle crucial des reins pour l'homéostasie. Quand les reins ne sont plus en mesure de maintenir normal le milieu intérieur, des perturbations généralisées des activités cellulaires sont à l'origine d'anomalies des fonctions de nombreux systèmes et appareils de l'organisme. Au stade d'insuffisance rénale terminale, pratiquement tous les systèmes et appareils de l'organisme sont perturbés.

Comme l'insuffisance rénale chronique est irréversible et mortelle à la longue, l'objectif du traitement est de remplacer les reins défaillants soit par les méthodes de dialyse soit par transplantation (pour plus de détails, voir l'encadré **► En plus de l'essentiel**).

■ L'urine est stockée temporairement dans la vessie d'où elle est évacuée au cours de la miction

Une fois formée dans les reins, l'urine gagne la vessie par les uretères. Dans ceux-ci, l'écoulement de l'urine n'est pas dû uniquement à la gravité ; ce sont des contractions péristaltiques du muscle lisse de la paroi des uretères qui propulsent l'urine vers la vessie. Les uretères ont un trajet oblique de quelques centimètres dans l'épaisseur de la paroi de la vessie. Cette disposition anatomique évite le reflux d'urine de la vessie vers les reins en raison de la compression de la partie terminale des uretères quand la vessie se remplit. Cependant le passage de l'urine dans la vessie reste possible car la contraction du muscle lisse de l'uretère produit une pression suffisante pour vaincre la résistance due à la compression des uretères.

RÔLE DE LA VESSIE

Le volume d'urine contenu dans la vessie est très variable. La paroi de la vessie contient du muscle lisse qui se laisse étirer facilement sans grand changement de la tension dans la paroi (cf. p. 234). De plus la paroi forme des replis dont le déplissement augmente la capacité de la vessie. Du fait de la production continue d'urine par les reins, la grande capacité de stockage de la vessie est indispensable pour que l'évacuation d'urine puisse être intermittente.

Le muscle lisse de la vessie est richement innervé par des nerfs parasymphatiques dont la stimulation cause la contraction de la vessie. La sortie de la vessie est, cependant, gardée par deux sphincters : le *sphincter interne de l'urètre* et le *sphincter externe de l'urètre*.

RÔLE DES SPHINCTER URÉTRAUX

Un **sphincter** est un anneau de muscle qui entoure un passage et le ferme quand il se contracte. Le **sphincter interne de l'urètre**, qui est fait de muscle lisse et n'est pas sous contrôle volontaire, n'est pas un muscle indépendant mais est fait de muscle vésical. Quoique n'étant pas un véritable sphincter, il en a la fonction. Quand la vessie est relâchée la disposition anatomique du sphincter interne est telle que la sortie de la vessie est fermée.

Plus en aval, l'urètre est entouré de muscle strié qui forme le **sphincter externe de l'urètre**. Celui-ci est renforcé par le **diaphragme uro-génital**, une lame de muscle squelettique qui forme le plancher pelvien et soutient les organes pelviens. Les motoneurones innervant le sphincter externe et le plancher pelvien sont stimulés en permanence à moins d'être soumis à des influences inhibitrices ce qui entraîne la contraction tonique de ces muscles et évite la fuite de l'urine vers l'urètre. Les deux sphincters sont normalement fermés quand la vessie est relâchée ce qui empêche le passage d'urine dans l'urètre. Les muscles squelettiques constituant le sphincter et le plancher pelvien sont soumis au contrôle volontaire. Ils peuvent être contractés volontairement pour empêcher la miction quand la vessie se contracte et quand le sphincter interne est ouvert.

RÉFLEXE DE MICTION

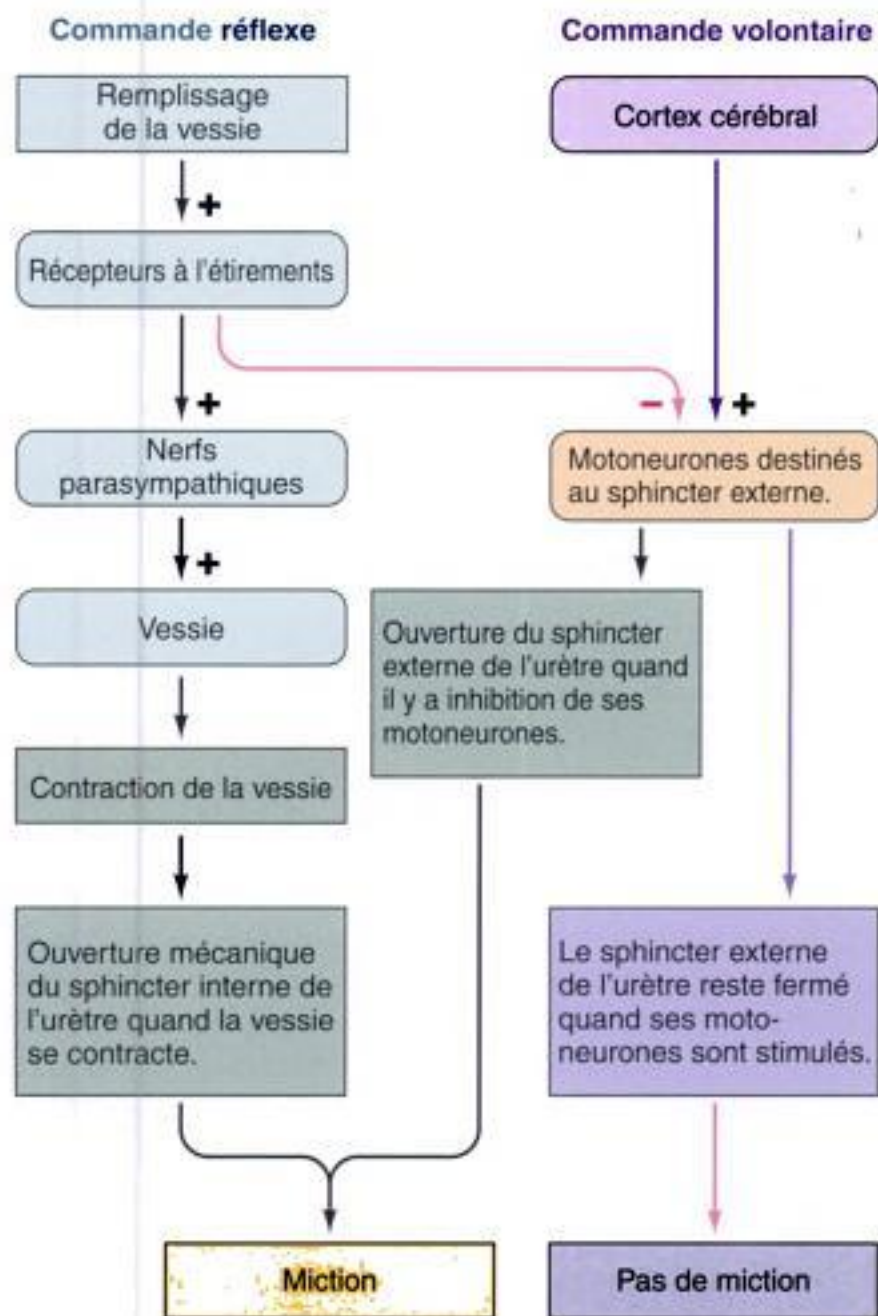
La miction, qui est l'évacuation de l'urine hors de la vessie vers l'extérieur, dépend de deux mécanismes : le réflexe de miction et le contrôle volontaire. Le **réflexe de miction** est mis en jeu par la stimulation de récepteurs à l'étirement situés dans la paroi de la vessie (● figure 13-21). La vessie d'un adulte peut contenir jusqu'à 400 ml d'urine avant que la tension de sa paroi augmente suffisamment pour que les récepteurs à l'étirement soient stimulés. Plus la distension est importante plus leur stimulation est forte. Des fibres afférentes des récepteurs à l'étirement transmettent l'information à la moelle épinière qui, par l'intermédiaire d'interneurones, stimule les nerfs efférents parasymphatiques de la vessie et inhibe les motoneurones du sphincter externe. La stimulation parasymphatique entraîne la contraction de la vessie. Il n'y a pas de mécanisme particulier d'ouverture du sphincter interne ; son ouverture est passive et liée aux tractions exercées sur lui par le changement de forme de la vessie contractée. Simultanément le sphincter externe se relâche du fait de l'inhibition de ses motoneurones. Les deux sphincters étant ouverts, l'urine est propulsée dans l'urètre par la force de contraction de la vessie. Ce réflexe de miction est responsable du vidage de la vessie durant la première enfance. Dès que la vessie est suffisamment pleine pour que le réflexe soit déclenché, le bébé mouille sa couche.

CONTRÔLE VOLONTAIRE DE LA MICTION

Le remplissage de la vessie donne aussi naissance à la sensation consciente du besoin d'uriner et ceci, avant que le sphincter externe ne se relâche ; il s'agit donc d'un signal d'alarme signalant l'imminence de la miction. De cette façon le contrôle volontaire, acquis pendant l'apprentissage de la propreté durant la première enfance, peut l'emporter sur le réflexe de miction de sorte que la miction ait lieu à un moment choisi et non pas automatiquement dès l'activation du réflexe. Si le moment est mal choisi quand le réflexe est activé, la miction peut être empêchée par la contraction volontaire du sphincter externe et du plancher pelvien. Ce sont des influx excitateurs venus par des voies descendantes originaires du cortex cérébral, qui l'emportent sur les influx inhibiteurs venus des récepteurs à l'étirement (les PPSE l'emportant sur les PPSI), qui excitent les motoneurones de sorte que les muscles sont contractés ce qui s'oppose à l'émission d'urine (cf. p. 90).

La miction ne peut pas être différée indéfiniment. La vessie continuant à se remplir les récepteurs à l'étirement sont de plus en plus stimulés de sorte que les influx inhibiteurs reçus par les motoneurones du sphincter externe ne peuvent plus être contrebalancés par les influx excitateurs volontaires, si bien que le sphincter se relâche et que la miction se produit de façon incontrôlable.

La miction peut aussi être déclenchée volontairement, même si la vessie n'est pas distendue, sous l'effet du relâchement volontaire du sphincter externe et du plancher pelvien. L'abaissement de celui-ci entraîne celui de la vessie ce qui cause l'ouverture mécanique du sphincter interne et l'étirement de la paroi de la vessie, d'où le déclenchement du réflexe de miction. Le vidage volontaire de la vessie est en outre facilité par la contraction de la paroi abdominale et du diaphragme qui fait



● FIGURE 13-21

Commande réflexe et volontaire de la miction

monter la pression intra-abdominale ce qui comprime la vessie.

INCONTINENCE URINAIRE



L'incontinence urinaire est l'incapacité de maîtriser la miction. Elle peut être due à un trouble neurologique portant sur les voies descendantes responsables du contrôle volontaire de la miction comme en cas de lésion de la moelle épinière. L'arc spinal du réflexe de miction étant intact dans la partie inférieure de la moelle épinière, la miction est déclenchée par un réflexe spinal incontrôlable comme

dans la première enfance. Un moindre degré d'incontinence est caractérisé par la fuite d'urine quand la pression abdominale augmente brutalement comme au cours de la toux, de l'éternuement. Ceci est surtout le fait de femmes ayant eu plusieurs enfants et dont le plancher pelvien a été fortement étiré et d'hommes après une intervention chirurgicale sur la prostate.



LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Les reins contribuent à l'homéostasie plus que tout autre organe. Ils font partie des systèmes régulateurs de la composition en électrolytes, du volume et du pH du milieu intérieur et éliminent tous les produits de déchet du métabolisme à l'exception du CO_2 . Ils assurent ces fonctions régulatrices grâce à l'excrétion dans l'urine de substances inutiles à l'organisme tels que les déchets du métabolisme et l'eau et les électrolytes excédentaires et grâce à la conservation de substances utiles. Les reins participent au maintien à l'intérieur de l'étendue de variation compatible avec la vie de multiples constituants du plasma malgré de grandes différences d'apport et d'élimination de ces substances par d'autres voies. L'importance quantitative des tâches des reins est illustrée par le fait qu'environ un quart du débit cardiaque leur est destiné pour y être épuré et y subir les modifications appropriées de composition, alors que l'ensemble des autres tissus et organes reçoit les trois quarts du débit cardiaque.

Les reins contribuent à l'homéostasie comme suit :

■ Rôle régulateur

- Les reins contribuent à la régulation de la quantité et de la concentration de la plupart des électrolytes du LEC, notamment de ceux qui sont importants pour l'excitabilité neuromusculaire.
- Ils contribuent au maintien du pH adéquat grâce à l'excrétion d' H^+ (acides) ou de (bases) dans l'urine.
- Ils contribuent au maintien du volume plasmatique en contrôlant le bilan du sel dans l'organisme ce qui est important pour le remplissage adéquat du cœur et la régulation à long terme de la pression artérielle. Le volume du LEC, dont fait partie le volume plasmatique, reflète la quantité de Na^+ dans l'organisme car Na^+ et l'anion Cl^- qui l'accompagne sont responsables pour plus de 90 % de l'osmolarité du LEC.
- Les reins ont un rôle essentiel dans l'équilibre hydrique de l'organisme ce qui est important pour la régulation de l'osmolarité (concentration de substances dissoutes) du LEC. Ceci est essentiel pour que les cellules gardent leur volume normal en évitant qu'elles ne gonflent ou s'affaissent par suite de l'entrée ou de la sortie d'eau par osmose.

■ Fonctions excrétrices

- Les reins excrètent dans l'urine les produits terminaux du métabolisme dont l'accumulation serait toxique pour les cellules.
- Ils éliminent aussi de nombreuses substances étrangères entrées dans l'organisme.

■ Fonctions hormonales

- Les reins sécrètent l'érythropoïétine, l'hormone qui stimule la production des globules rouges par la moelle osseuse. Ceci contribue à l'homéostasie en maintenant à sa valeur optimale la capacité de transport de l'O₂ par le sang puisque 98 % de l'O₂ sont transportés par l'hémoglobine contenue dans les globules rouges.
- Ils sécrètent aussi la rénine, qui est le premier chaînon du système rénine-angiotensine-aldostérone qui contrôle la réab-

sorption tubulaire du Na⁺ dont dépend le volume du LEC, donc, celui du plasma.

■ Fonctions métaboliques

- Les reins participent à l'activation de la vitamine D. La vitamine D est indispensable pour l'absorption intestinale du Ca²⁺ qui intervient en de multiples domaines de l'homéostasie.

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

Introduction (pp. 405-411)

- Les reins éliminent dans l'urine des constituants indésirables du plasma et conservent dans l'organisme des substances de valeur pour l'organisme.
- L'unité fonctionnelle pour la formation de l'urine est le néphron qui est fait d'une partie vasculaire et d'un tubule (cf. *figure 13-2*).
- La partie vasculaire comporte deux systèmes capillaires placés en série, le premier étant le peloton capillaire du glomérule d'où diffusent vers le tubule du plasma moins les protéines, et le second étant formé par les capillaires péri-tubulaires enroulés autour du tubule qui assurent la nutrition du tissu rénal et participent aux échanges entre le liquide tubulaire et le plasma (cf. *figure 13-3*).
- Le tubule commence à la capsule de Bowman, qui a la forme d'une coupe entourant le peloton du capillaire gloméculaire et où est recueilli le liquide filtré, et se continue par un trajet sinueux jusqu'à son embouchure dans le bassin rénal (cf. *figure 13-2*). Au passage dans les segments successifs du tubule, le liquide contenu dans la lumière est modifié par les cellules de la paroi du tubule qui renvoient dans le plasma uniquement les substances nécessaires au maintien du volume et de la composition adéquats du LEC, les autres constituants étant destinés à être éliminés dans l'urine.
- Les reins ont trois fonctions essentielles pour exercer leurs fonctions sécrétoire et excrétrice : 1) la filtration gloméculaire, diffusion non sélective de plasma, à l'exclusion des protéines, du sang vers la capsule de Bowman ; 2) la réabsorption tubulaire, transfert sélectif de substances particulières contenues dans le filtrat vers le sang des capillaires péri-tubulaires ; et 3) la sécrétion tubulaire, transfert très sélectif de certaines substances du sang des capillaires péri-tubulaires vers le liquide tubulaire. Tout ce qui est filtré ou sécrété mais n'est pas réabsorbé est éliminé dans l'urine (cf. *figure 13-4*).

Filtration gloméculaire (pp. 411-414)

- Le filtrat gloméculaire correspond à la partie du plasma circulant dans les capillaires glomérulaires qui passe à travers la membrane gloméculaire vers la cavité de la capsule de Bowman (cf. *figure 13-5*).
- La pression de filtration est due à l'inégalité des pressions de part et d'autre de la membrane gloméculaire. La forte pression du sang dans les capillaires glomérulaires, qui favorise la filtration, l'emporte en effet sur la somme de la pression colloïdale osmotique du plasma et de la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman qui s'y opposent (*tableau 13-1*).
- Normalement, au repos, 20 à 25 % du débit cardiaque traversent les reins pour les besoins de l'homéostasie du milieu intérieur.

Environ 20 % du plasma traversant les glomérules sont filtrés ce qui correspond à un débit de filtration gloméculaire (DFG) de 125 ml/min.

- Le DFG change avec les modifications de la pression dans les capillaires glomérulaires dues à l'action du système sympathique sur les artérioles afférentes au cours du réflexe des barorécepteurs déclenché par la variation de la pression artérielle. La vasoconstriction des artérioles afférentes fait baisser la pression et le débit de sang dans les capillaires glomérulaires ainsi que le DFG tandis que leur vasodilatation fait monter le débit de sang dans les glomérules et le DFG. La modification du DFG entraîne la modification concomitante du débit d'urine ce qui contribue à la régulation du volume plasmatique et, par conséquent, de la pression veineuse ainsi que de la pression artérielle (cf. *figures 13-7 et 13-8*).

Réabsorption tubulaire (pp. 414-422)

- Après que du plasma sans protéines ait été filtré dans le glomérule, chacune des substances qu'il contient a un sort différent au cours de son passage dans les tubules de sorte que leur concentration individuelle, qui est initialement identique à celle du plasma (à l'exception des protéines), change (cf. *tableaux 13-2 et 13-3, p. 414*).
- La capacité de réabsorption tubulaire est considérable. En moyenne, 124 des 125 ml filtrés par minute sont réabsorbés.
- La réabsorption tubulaire est le fait de transports transépithéliaux allant du liquide tubulaire vers le plasma des capillaires péri-tubulaires. Il s'agit soit de transports actifs (avec consommation d'énergie) ou passifs (sans coût en énergie) (cf. *figure 13-9*).
- L'événement central auquel la plupart des phénomènes de réabsorption sont liés d'une façon ou d'une autre, est la réabsorption active de Na⁺ dépendant d'un transporteur ATPase Na⁺-K⁺ consommant de l'énergie fournie par l'ATP et situé dans la membrane basolatérale de presque toutes les cellules du tubule (cf. *figure 13-10*).
- La plus grande partie de la réabsorption de Na⁺ a lieu de façon incontrôlée dans le tubule proximal mais un pourcentage faible et variable du Na⁺ filtré est réabsorbé dans le tubule distal et le tube collecteur sous le contrôle essentiellement du système rénine-angiotensine-aldostérone.
- Étant donné que Na⁺ et son anion accompagnateur, Cl⁻, sont les principaux responsables de l'osmolarité du LEC, le volume de celui-ci dépend de la quantité de Na⁺ dans l'organisme. Le volume du plasma, qui fait partie du LEC, intervient dans le remplissage cardiaque et la régulation de la pression artérielle. Quand le stock de Na⁺, le volume du LEC, le volume plasmatique ou la pression artérielle sont anormalement bas, les reins sécrè-

tent la rénine, un enzyme, qui met en route une chaîne de réactions aboutissant à la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale. L'aldostérone stimule la réabsorption de Na^+ par les segments distaux du tubule ce qui tend à corriger la baisse de Na^+ , du volume du LEC ou de la pression artérielle (cf. figure 13-11).

- Inversement, la réabsorption de Na^+ est inhibée par le peptide natriurétique auriculaire, une hormone sécrétée par les oreillettes du cœur en réponse à l'expansion du LEC et à l'augmentation résultante de la pression artérielle.
- L'énergie nécessaire au fonctionnement du transporteur ATPase Na^+-K^+ est en fin de compte responsable de la réabsorption par le tubule proximal des molécules organiques par un transport secondaire actif.
- Les autres électrolytes réabsorbés activement par le tubule, par exemple PO_4^{3-} et Ca^{2+} sont transportés indépendamment par leur propre système de transport dans le tubule proximal.
- Comme ceux-ci, de même que les cotransporteurs des nutriments organiques, sont saturables ; il y a une capacité maximale de transport tubulaire (T_m) pour les substances ainsi transportées (cf. figure 13-12).
- La réabsorption active de Na^+ entraîne aussi la réabsorption passive de chlore (grâce à un gradient électrique), d'eau (par osmose) et d'urée (du fait de la différence de concentration créée par l'importante réabsorption par osmose d' H_2O). Les petites molécules d'urée sont les seuls produits de déchet auxquels la membrane des cellules tubulaires est perméable (cf. figure 13-13). C'est pour cela que l'urée est le seul produit de déchet partiellement réabsorbé par suite de la concentration du liquide tubulaire.

Sécrétion tubulaire (pp. 422-424)

- La sécrétion tubulaire est également le fait de transports transépithéliaux mais dans le cas du plasma, des capillaires pérítubulaires vers la lumière des tubules.
- Les tubules rénaux sécrètent sélectivement certaines substances qui s'additionnent à la quantité filtrée de celles-ci ce qui augmente leur excrétion dans l'urine.
- Les sécrétions les plus importantes sont celles 1) de H^+ , ce qui est important pour l'équilibre acido-basique de l'organisme ; 2) de K^+ , ce qui contribue à maintenir la concentration de K^+ à une valeur compatible avec l'excitabilité normale des cellules ner-

veuses et musculaires ; 3) d'ions organiques, ce qui est un moyen efficace d'élimination hors de l'organisme de nombreuses substances exogènes (cf. figures 13-14 et 13-15 et tableau 13-3).

Excrétion urinaire et clairance plasmatique (pp. 424-437)

- Des 125 ml/min de filtrat glomérulaire il reste seulement 1 ml/min de liquide tubulaire qui sera excrété comme urine.
- Les déchets et les électrolytes en excès inutiles à l'organisme sont excrétés en solution dans un certain volume d'eau.
- Les matériaux excrétés ont été enlevés au plasma et le terme de *clairance rénale* s'applique au volume de plasma débarrassé d'une substance par les reins en une minute (cf. figure 13-16).
- Le volume et la concentration de l'urine excrétée par les reins sont très variables selon qu'il convient d'éliminer ou de conserver de l'eau en fonction de l'état d'hydratation de l'organisme.
- La variabilité de la réabsorption d' H_2O est rendue possible par l'existence dans le liquide interstitiel de la médullaire du rein du gradient osmotique longitudinal qui est dû à l'action multiplicative du contre courant dans l'anse de Henlé (cf. figures 13-17 à 13-19). Ce gradient osmotique fournit la force responsable de la réabsorption progressive d' H_2O à partir du liquide tubulaire par osmose, réabsorption dont l'importance dépend de la quantité d'hormone antidiurétique sécrétée par l'hypophyse postérieure.
- Les segments distaux du néphron sont imperméables à H_2O en l'absence d'hormone antidiurétique ; celle-ci augmente leur perméabilité à H_2O . La sécrétion d'hormone antidiurétique et la réabsorption facultative d'eau augmentent en cas de déficit hydrique et diminuent en cas d'hyperhydratation (cf. figure 13-20).
- Une fois formée l'urine est propulsée vers la vessie par les contractions péristaltiques de l'uretère.
- La vessie peut contenir 250 à 400 ml d'urine avant que les récepteurs à l'étirement présents dans sa paroi ne soient stimulés et ne déclenchent le réflexe de miction. Celui-ci cause l'évacuation involontaire de la vessie sous l'effet combiné de la contraction du muscle lisse de la vessie et de l'ouverture des sphincters interne et externe de l'urètre. La miction peut être différée jusqu'à un moment opportun grâce à la contraction volontaire du muscle strié du sphincter externe et du plancher pelvien (cf. figure 13-21).

EXERCICES DE RÉVISION

Questions courtes (réponses p. A-44)

1. Vrai ou faux. Une partie de l'énergie consommée par les reins est utilisée pour la filtration glomérulaire.
2. Vrai ou faux. La réabsorption de Na^+ est sous l'influence d'hormones sur toute la longueur du tubule.
3. Vrai ou faux. Le glucose et les acides aminés sont réabsorbés par un transport actif secondaire.
4. Vrai ou faux. Il peut y avoir excrétion d'eau libre, c'est-à-dire sans accompagnement de substances dissoutes.
5. L'unité fonctionnelle élémentaire pour la formation d'urine est _____
6. _____ est le seul ion réabsorbé activement dans le tubule proximal et sécrété activement dans le tubule distal et le tube collecteur.

7. Le volume minimal de la perte quotidienne obligatoire d' H_2O nécessaire à l'excrétion des déchets est de _____ ml par jour.
8. La(Les)quelle(s) des substances suivantes n'est (ne sont) pas normalement présente(s) dans l'urine ?
 - a. Na^+
 - b. PO_4^{3-}
 - c. urée
 - d. H^+
 - e. Glucose
9. De laquelle des substances suivantes la réabsorption est-elle liée d'une façon ou d'une autre à la réabsorption active de Na^+ ?
 - a. glucose
 - b. PO_4^{3-}
 - c. H_2O
 - d. Urée
 - e. Cl^-

Questions 10 à 12. Indiquer en utilisant les lettres appropriées l'ordre de passage du liquide dans les structures citées :

10. a. uretère
b. rein
c. urètre
d. vessie
e. bassinot
 11. a. artériole efférente
b. capillaires péri-tubulaires
c. artère rénale
d. glomérule
e. artériole afférente
f. veine rénale
 12. a. anse de Henlé
b. tube collecteur
c. capsule de Bowman
d. tubule proximal
e. bassinot
f. tubule distal
g. jonction entre glomérule et tubule.
 13. Indiquer en utilisant les lettres a, b, c ou d, l'osmolarité du liquide en chacun des endroits du néphron cités :
 - (a) isotonique (300 mosm/litre)
 - (b) hypotonique (100 mosm/litre)
 - (c) hypertonique (1 200 mosm/litre)
 - (d) d'hypo- à hypertonique (100 à 1 200 mosm/litre)
- ___ 1. capsule de Bowman
___ 2. fin du tubule proximal
___ 3. partie inférieure du U formé par l'anse de Henlé
___ 4. extrémité d'une anse de Henlé longue (à l'entrée du tubule distal)
___ 5. extrémité du tube collecteur.

Questions rédactionnelles

1. Énumérer les fonctions du rein.

2. Décrire l'anatomie de l'appareil urinaire et les principales parties du néphron.
3. Décrire les trois processus de base de la formation de l'urine. Indiquer leur rapport avec l'excrétion d'urine.
4. Faire la distinction entre *excrétion* et *sécrétion*.
5. Décrire les pressions qui interviennent dans la filtration glomérulaire. Quel est le débit de filtration glomérulaire normal ?
6. Décrire l'effet régulateur du baroréflexe sur le débit de filtration glomérulaire.
7. Donner la raison pour laquelle le rein reçoit une partie apparemment démesurée du débit cardiaque. Indiquer quel est le pourcentage du débit sanguin rénal qui est normalement filtré au repos.
8. Énumérer les étapes du transport transépithélial.
9. Distinguer réabsorption active et passive.
10. Décrire les différents phénomènes de transport tubulaire liés au fonctionnement de l'ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$ de la membrane basolatérale.
11. Décrire le système rénine-angiotensine-aldostérone. Indiquer l'origine et le rôle du peptide auriculaire natriurétique.
12. Donner la signification des termes *seuil rénal* et *taux de réabsorption tubulaire maximale* (T_m). Comparer deux substances à T_m , l'une pour laquelle le rein a un rôle régulateur, l'autre pour laquelle il n'a pas un tel rôle.
13. Indiquer l'importance de la sécrétion tubulaire et les principales sécrétions tubulaires.
14. Quels est le débit normal moyen d'urine ?
15. Définir la *clairance plasmatique rénale*.
16. Citer la structure responsable de la formation du gradient osmotique longitudinal de la médullaire et commenter l'importance de ce gradient.
17. Discuter le rôle de l'hormone antidiurétique (vasopressine).
18. Décrire le rôle des uretères, le remplissage et l'évacuation de la vessie.

SUJETS DE RÉFLEXION

(Explication p. A-44)

1. Les néphrons à anse longue des animaux adaptés à la vie dans le désert ont une anse beaucoup plus longue que les néphrons humains. Quel peut être l'avantage de ces très longues anses ?
2. Si la concentration de la substance X dans le plasma est 2 g/litre et le DFG 125 ml/min, quelle est la quantité de substance filtrée chaque minute ? Si le T_m de la substance X est 200 mg/min, quelle quantité de la substance sera réabsorbée par minute à la concentration plasmatique et au DFG indiqués ci-dessus ? Quelle quantité de la substance X est-elle excrétée chaque minute ?
3. Le *syndrome de Conn* est une maladie endocrine due à la sécrétion excessive d'aldostérone par une tumeur de la glande cortico-surrénale. En partant de vos connaissances sur le rôle de

l'aldostérone, essayez de prévoir les principaux troubles entraînés par le syndrome de Conn.

4. À cause d'une mutation, un enfant est né avec le segment ascendant de l'anse de Henlé perméable à l'eau. Quelle serait l'osmolarité minimale/maximale possible de l'urine (mosm/l) ?
 - a. 100 /300
 - b. 300/1200
 - c. 100/100
 - d. 1 200/1 200
 - e. 300/300
5. Une victime d'accident de la route est atteinte d'une lésion irréversible de la moelle épinière et est paralysée à partir de la hauteur de la taille. Comment se fait la miction chez ce handicapé ?

APPLICATION CLINIQUE

(Explication p. A-45)

Marc... a remarqué que son jet urinaire est devenu moins puissant et qu'il a du mal à déclencher la miction. Il a besoin d'uriner fréquemment et a l'impression que sa vessie n'est pas complètement

vide quand il a fini d'uriner. Le résultat de l'analyse d'urine est normal. Quelle est la cause la plus probable des symptômes urinaires de Marc... : une maladie des reins, une infection urinaire, une hypertrophie (augmentation de volume) de la prostate ?