

EIA URO – NÉPHROLOGIE

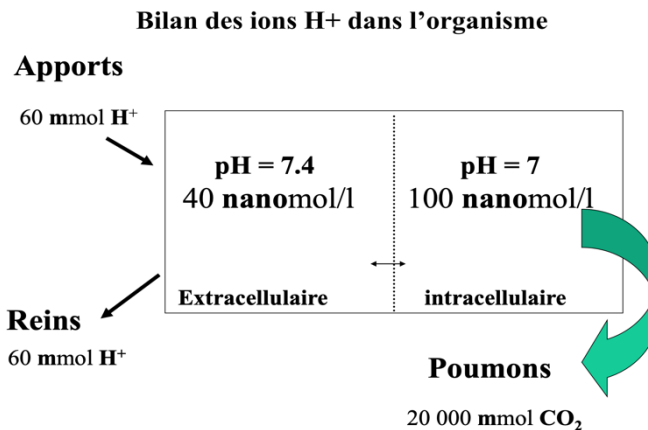
# **PHYSIOLOGIE 5**

DFGSM2 / DFGSM3

# RÉGULATION RÉNALE DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

## Généralités : Bilan des ions $H^+$ dans l'organisme

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



- Les **ions  $H^+$  libres** représentent des quantités très faibles (**40 nmoles/L**)
- **Sources alimentaires** = **60 à 80 mmol/ jour** (essentiellement AA soufrés provenant des protéines animales)
- Production **d'acides par le métabolisme cellulaire** = **20 000 mmol/J de  $CO_2$**  (qui est susceptible de former du  $H_2CO_3$ )
- En condition normale, l'appareil respiratoire élimine **la quantité de  $CO_2$**  produite par le métabolisme cellulaire
- Maintien d'un bilan nul en  $CO_2$ , avec  **$PCO_2$  artérielle = 38 à 42 mmHg**

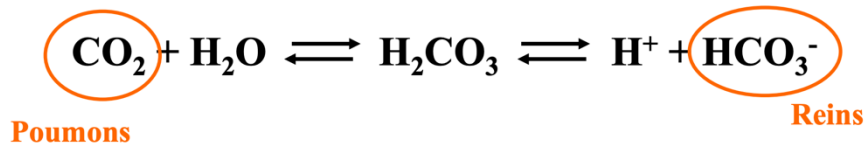
## Valeurs à connaître +++

**pH = 7,4 (7,38- 7,42)**  
 **$HCO_3^-$  = 24 mmol/L**  
 **$PCO_2$  = 40 mmHg**

## Mécanismes de contrôle de l'équilibre acido-basique : tampons physiologiques : importance du système tampon $CO_2$ / $HCO_3^-$

- Pour garder **le pH constant**, les 60 à 80 mmoles de  $H^+$  qu'apporte l'alimentation doivent être tamponnées par **l'organisme** avant de pouvoir être éliminées **par les reins** (qui permettent d'avoir un bilan entrée-sortie nul)
- **Tampon majoritaire EC =  $HCO_3^-$  /  $H_2CO_3$**
- Il s'agit d'un **tampon ouvert**, càd régulée à la fois par **les poumons et les reins**.

**Henderson Hasselbalch equation:**



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

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

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

**Variable régulée : le pH**

- pH sanguin est finement régulée à la fois par :

>>> **Tampon bicarbonates HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** assurée par **les reins**

>>> **PaCO<sub>2</sub>** par **le système respiratoire**

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

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

- Avec  $\alpha = 0,003$  (solubilité du CO<sub>2</sub> dissous)
- La PaCO<sub>2</sub> est régulée par des chémorécepteurs :

>>> chémorécepteurs centraux sensibles aux **ions H<sup>+</sup> et au CO<sub>2</sub>**

>>> chémorécepteurs périphériques sensibles à **l'O<sub>2</sub>, au CO<sub>2</sub>, et aux ions H<sup>+</sup>**

- Physiologiquement, la ventilation s'adapte pour maintenir constant la PaCO<sub>2</sub>
- **Acidose métabolique** = **diminution des tampons de l'organisme**

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

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

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

→ Dans un 1<sup>er</sup> temps = **compensation d'origine pulmonaire** (temps de latence = quelques secondes)

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

- **Réponse pulmonaire** initiée par des chémorécepteurs périphériques et centraux qui détectent l'acidémie et stimulent la ventilation avec pour conséquence une **diminution de la PaCO<sub>2</sub>**.

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

>>> Une **diminution de 1 mmole/l de ( $\text{HCO}_3^-$ )** en dessous de **25 mmole/l** est théoriquement compensée par **une diminution de la  $\text{PaCO}_2$  de 1 mmHg** en dessous de **40 mmHg**

>>> D'après la formule de Henderson : on constate que **la baisse simultanée et coordonnée de ( $\text{HCO}_3^-$ ) et la  $\text{PaCO}_2$**  contribue à minimiser les variations de pH.

### Comportement rénal des ions $\text{HCO}_3^-$

Les reins permettent une homéostasie des tampons bicarbonates grâce :

1. **A une réabsorption de l'ensemble des tampons bicarbonates filtrés**
2. **A un couplage entre l'excrétion d'une mol° de  $\text{H}^+$  et la génération d'une mol° de  $\text{HCO}_3^-$**

Ce mécanisme nécessite la présence de tampons urinaires **différents du tampon  $\text{HCO}_3^-$**  et permet à la fois **d'éliminer la charge acide quotidienne** et de reconstituer les tampons  $\text{HCO}_3^-$  consommés pour tamponner cette charge acide.

### Réabsorption des bicarbonates filtrés

- **Charge de bicarbonates filtrés :**  $25 \text{ mmol} \times 180 \text{ L} = 4800 \text{ mmol/J}$
- **Régénération quotidienne des  $\text{HCO}_3^-$**  = 10 à 200 mmol/J
- Normalement, il n'y a pas de  **$\text{HCO}_3^-$  dans les urines**. La totalité des  $\text{HCO}_3^-$  filtré est donc réabsorbé le long des tubules rénaux.
- Réabsorption a lieu principalement dans **le TCP (85%)** et dans **l'anse de Henle (15%)**

### Réabsorption des bicarbonates filtrés

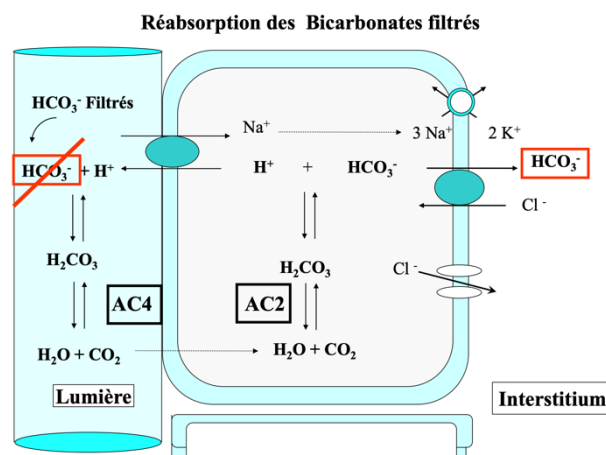
- Dans les cellules tubulaires, une **anhydrase carbonique** catalyse la réaction :



- **L'ion  $\text{HCO}_3^-$**  généré est sécrété au niveau baso-latéral (contre transport  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ ) où il rejoint la circulation systémique, alors que **l'ion  $\text{H}^+$**  est sécrété au pôle apical des cellules où il se combine aux  $\text{HCO}_3^-$  filtré pour former  **$\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$** .

- Grâce à ce mécanisme l'ensemble des  **$\text{HCO}_3^-$  filtrés disparaissent de la lumière urinaire**.

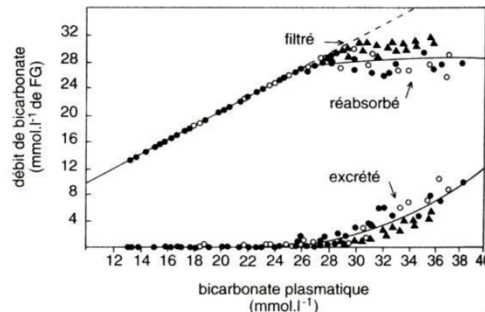
- Ce processus implique donc à la fois **la sécrétion de  $\text{H}^+$**  (non sécrétés puisque transformés en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ ) et la génération intracellulaire **d'une quantité de  $\text{HCO}_3^-$**  qui correspond en fait à celle disparaissant **dans la lumière urinaire**.



### Charge en bicarbonates filtrés : expérience

- Initialement acidémie
- On perfuse ensuite du  $\text{HCO}_3^-$ , ce qui entraîne une augmentation des  $\text{HCO}_3^-$  plasmatique
- On a alors une aug de la charge filtrée jusqu'au moment où on atteint un plateau. Les  $\text{HCO}_3^-$  n'aug plus.
- Les  $\text{HCO}_3^-$  se retrouvent dans l'urine (pour éviter alcalémie). On a atteint le taux max de réabsorption des  $\text{HCO}_3^-$ . Le surplus se retrouve dans les urines.

### Charge en bicarbonates filtrés

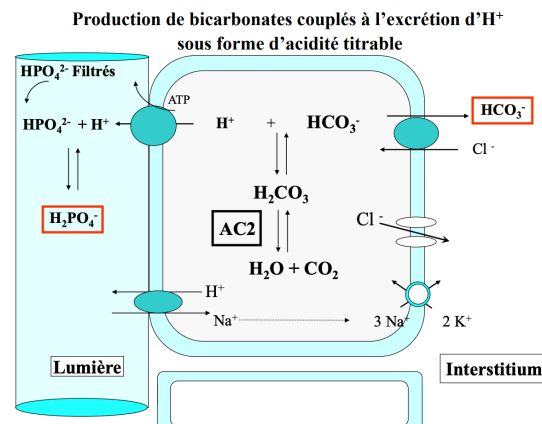


### Production de bicarbonates couplée à l'excrétion d' $\text{H}^+$ sous forme d'acidité titrable (1)

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

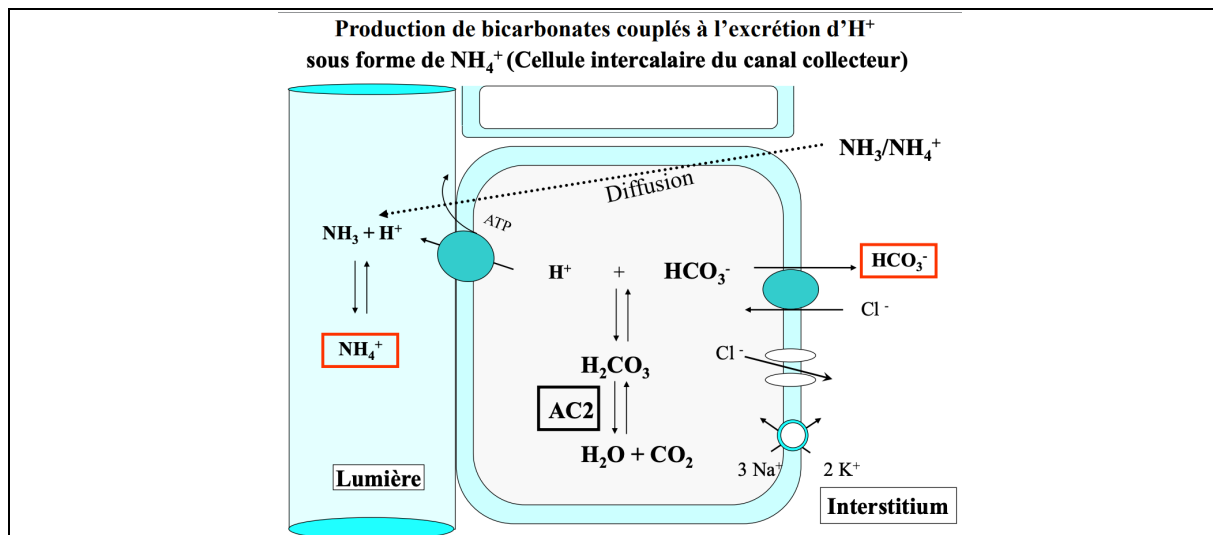
## Production de bicarbonates couplée à l'excrétion d'H<sup>+</sup> sous forme d'AT (2)

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



## Production de bicarbonates couplée à l'excrétion d'H<sup>+</sup> sous forme d'ion ammonium

- Sécrétion des ions H<sup>+</sup> au pôle apical **des cellules du TCD** et surtout **du canal collecteur** est réalisée essentiellement grâce à une **H<sup>+</sup> ATPase** (gradient de H<sup>+</sup> transtubulaire maximal étant de l'ordre de 1000)
- La génération de **NH<sub>3</sub><sup>+</sup>/ NH<sub>4</sub><sup>+</sup>** par le rein permet la présence suffisante de tampons pour capter les ions H<sup>+</sup> sécrétés et rendre possible ainsi à la fois leur élimination dans l'urine et la génération de **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>**
- **Ions NH<sub>4</sub><sup>+</sup>** sont formés à partir du métabolisme de **la glutamine** dans les cellules du TCP et sécrétés dans un premier temps dans la lumière urinaire
- Ces **NH<sub>4</sub><sup>+</sup>** sont réabsorbés au niveau de **la branche ascendante de Henle** et s'accumulent dans le compartiment interstitiel dans **la zone de la médulla interne** selon un gradient de concentration
- Du fait du **pKa de 9,2** du couple **NH<sub>3</sub><sup>+</sup>/NH<sub>4</sub><sup>+</sup>**, il existe très peu de forme NH<sub>3</sub> qui est un mol<sup>o</sup> très diffusible
- Mol<sup>o</sup> de **NH<sub>3</sub>** (contrairement aux NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) diffusent vers la lumière urinaire du tubule collecteur et se lient **aux ions H<sup>+</sup>** sécrétés pour permettre leur transport sous forme d'ammonium dans la dernière **portion du tubule**
- La **quantité d'ions H<sup>+</sup>** sécrétés à ce niveau, couplée à la génération d'une quantité équivalente de **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** permet ainsi l'élimination de la charge acide quotidienne sous forme de **NH<sub>4</sub><sup>+</sup>** (2/3 environ) et **d'AT** (1/3) en même temps que la reconstitution du stock des **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** préalablement consommés dans **le compartiment EC**.



**Circulation des NH<sub>4</sub><sup>+</sup> dans le rein**

- NH<sub>4</sub><sup>+</sup> est produit par les cellules du tube contourné proximale
- On a ensuite un système de recirculation : NH<sub>4</sub><sup>+</sup> va dans la branche de Henle, il est ensuite réabsorbé
- Il est alors sécrété dans la lumière pour provoquer un enrichissement dans la médullaire du NH<sub>4</sub><sup>+</sup> (système qui permet la mise en place d'un gradient)
- Dans le canal collecteur le NH<sub>3</sub> présent (qui lui seul a une certaine perméabilité tubulaire) se retrouvera dans les urines et contribuera à la sécrétion de la charge acide
- (Plus en détail : Au niveau du TCP, la glutamine libère 2 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. NH<sub>4</sub><sup>+</sup> est sécrété par NHE3. C'est cette cellule qui est mise en jeu quand on veut augmenter l'excrétion acide)

The diagram shows the circulation of NH<sub>4</sub><sup>+</sup> in the kidney. In the proximal tubule, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> is secreted into the lumen. In the thick ascending loop of Henle, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> is reabsorbed. In the collecting duct, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> is secreted into the lumen. The diagram also shows the reabsorption of NH<sub>4</sub><sup>+</sup> in the distal tubule and collecting duct. The regions are labeled **cortex**, **médullaire externe**, and **médullaire interne**.

**Mécanisme de régulation des ions HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : le Tm HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> régule la charge en HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrés**

- La **réabsorption des HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrés** est dépendante de la sécrétion **des ions H<sup>+</sup>** dans le pôle apical grâce d'une part au contre transport Na<sup>+</sup> / H<sup>+</sup> (qui réabsorbe une mol<sup>o</sup> de Na<sup>+</sup> contre la sécrétion d'une mol<sup>o</sup> de H<sup>+</sup>) et d'autre part **d'une H<sup>+</sup> ATPase**
- La **quantité de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> réabsorbés** n'est toutefois pas illimitée. Lorsque l'aug de la charge filtrée en HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> induite par une perfusion de NaHCO<sub>3</sub> qui aug (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) plasmatique, excède un certain seuil, la réaB de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> atteint un plateau et du HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> apparait dans les urines.
- Ce **seuil = taux maximal de réaB des HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** (ou Tm HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) correspond à la quantité maximale de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> réabsorbée exprimée en mmol/ litre de filtrat glomérulaire.
- **Valeur normale = 25-27 mmol/L FG**

- Au-dessus de cette valeur, il existe une fuite rénale de  $\text{HCO}_3^-$  responsable d'une **acidose métabolique**
- Cette valeur seuil permet d'expliquer l'**homéostasie rénale des  $\text{HCO}_3^-$**  en ce qui concerne les situations d'alcalose métabolique : l'**excédent de  $\text{HCO}_3^-$  plasmatiques** entrainera une **bicarbonaturie** permettant de corriger ce désordre.

### Le Tm $\text{HCO}_3^-$ est soumis à une régulation qui dépend principalement de 2 facteurs

- **PCO<sub>2</sub> artérielle**
- **Réabsorption proximale de sodium**

#### - PCO<sub>2</sub> artérielle :

>>> Augmentation de la **PCO<sub>2</sub> artérielle** augmente le Tm  $\text{HCO}_3^-$

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

>>> Du fait de la loi d'action de masse, une augmentation de la **PCO<sub>2</sub> artérielle** aura pour conséquence une aug de  $\text{H}^+$  formés et donc sécrétés et in fine davantage de  $\text{HCO}_3^-$  générés et réabsorbés.

>>> Ce mécanisme explique l'aug des  **$\text{HCO}_3^-$  plasmatiques** dans les maladies pulmonaires chroniques de PCO<sub>2</sub> élevée (type BPCO) : c'est à la fois l'aug de la production par les reins de  $\text{HCO}_3^-$  et l'aug de leur réaB qui permet d'expliquer la persistance d'une ( $\text{HCO}_3^-$ ) élevée

#### - Réabsorption proximale de sodium :

>>> Une aug de la réaB proximale de  $\text{Na}^+$  augmente le Tm  $\text{HCO}_3^-$

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

>>> Une **DEC** (déshydratation EC) aura pour conséquence une aug de la réaB proximale de  $\text{Na}^+$  du fait d'une aug de la pression colloïdo-osmotique, d'où une élévation du **Tm  $\text{HCO}_3^-$** .

### La régénération des $\text{HCO}_3^-$ est soumise à une régulation qui dépend principalement de 2 facteurs :

- **Aldostérone**
- **Concentration plasmatique en  $\text{H}^+$**

#### - Aldostérone :

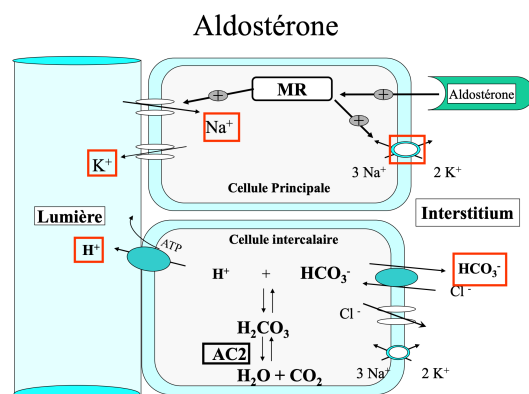
>>> Une aug de l'aldostérone augmente

**l'excrétion urinaire de  $\text{H}^+$**

>>> Aldostérone agit sur les **transports de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{K}^+$**  et stimule la **sécrétion de  $\text{H}^+$**

>>> En présence de tampons urinaires suffisants, l'aldostérone contribue à la réaB distale de  $\text{Na}^+$ , à une **sécrétion distale de  $\text{K}^+$  et de  $\text{H}^+$**  et une **formation de  $\text{HCO}_3^-$**

>>> Un hyperaldostéronisme secondaire à une déshydratation EC combinera alors les effets d'une **réaB du TCP accrue de  $\text{Na}^+$  sur le Tm  $\text{HCO}_3^-$**  et d'un effet distal de l'aldostérone sur l'aug de synthèse de  $\text{HCO}_3^-$  : l'alcalose métabolique ainsi induite est appelée « **alcalose de contraction** »



- **Concentration plasmatique en H<sup>+</sup> :**

>>> Une acidose cellulaire augmente l'excrétion urinaire de H<sup>+</sup>

>>> L'aug brutale de H<sup>+</sup> dans les cellules stimule la H<sup>+</sup> ATPase dans le canal collecteur d'où une excrétion accrue de H<sup>+</sup> et une aug de la formation de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

>>> Cette acidose cellulaire a aussi un effet dans les cellules du TCP où elle stimule la production de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, permettant ainsi une aug de tampon NH<sub>3</sub><sup>+</sup>/ NH<sub>4</sub><sup>+</sup> disponible dans les reins

>>> Cette régulation n'est cependant pas instantanée (prend quelques jours).

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

**A) Un apport de H<sup>+</sup> ou une perte de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> plus rapide que la réponse rénale**

- Acidose métabolique qui survient en raison d'un apport d'H<sup>+</sup> soit exogène ou endogène
- Acidose métabolique en raison d'une perte de tampons HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> au cours des diarrhées

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

**B) Une réponse rénale inadaptée**

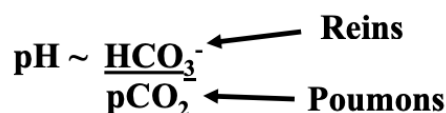
- **Acidose tubulaire distale** est rencontré dans les circonstances où il existe un **défaut d'excrétion de H<sup>+</sup>**, soit du fait d'une anomalie de sécrétion, ou un défaut de tampon. Le diagnostic est alors suspecté sur le calcul de **TAU qui est positif ou nul** traduisant une excrétion de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> très faible
- **L'acidose tubulaire proximale** est due à un **défaut de réaB des HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** dans le TCP. L'abaissement du Tm HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> déterminera le niveau de (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) plasmatique. Comme pour l'acidose tubulaire distale, l'excrétion de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> urinaire sera également inadaptée, d'où un **TAU positif, nul ou moins négatif qu'attendu**.



**A RETENIR :**

- **La sécrétion de H<sup>+</sup> requiert : la présence de tampons dans la lumière tubulaire**
- **Sécrétion  $H^+ = HCO_3^-$  réabsorbés + AT + NH<sub>4</sub><sup>+</sup> excrétés**

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



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

**ACIDOSE METABOLIQUE RENALE**



**ACIDOSE METABOLIQUE EXTRA RENALE**



**ALCALOSE METABOLIQUE**

