

1.2.3.2 Les mécanismes de réabsorption dans l'anse de Henlé

a) Le système à contre courant

◆ Définition

La capacité des reins à concentrer l'urine est fonction de la variation de la pression osmotique entre le cortex rénal et l'extrémité des papilles rénales. Cette différence de pression osmotique est établie par des processus actifs dans l'anse de Henlé et par la diffusion passive dans les vaisseaux rectilignes « vasa recta ». Un volume et un flux réduits de sang dans la medulla par rapport au cortex contribue au maintien de l'hyperosmolarité dans la zone médullaire.

La configuration anatomique et la fonction des tubules médullaires (anse de Henlé, tubules distaux, et tube collecteur) et des vaisseaux (artères et veines droites) responsable de l'hyperosmolarité du tissu interstitiel médullaire rénal est appelée système à contre-courant (Osborne *et al.*, 1976).

◆ Organisation

L'anse de Henlé est en forme d'épingle à cheveux. Etant donné cette forme et le cheminement droit des vaisseaux, le flux entrant de filtrat et le flux sortant s'écoule parallèlement, à proximité rapprochée et dans une direction opposée.

Les anses de Henlé sont appelées multiplicateurs à contre-courant car elles multiplient le gradient interstitiel rénal des substances dissoutes entre la jonction corticomédullaire et la région adjacente au bassinot rénal. Les vaisseaux droits sont souvent nommés échangeurs à contre-courant. En plus de fournir des nutriments aux structures de la médulla rénale, ils retirent l'eau et les substances dissoutes en excès réabsorbées par les tubules distaux et les tubes collecteurs.

Dans les vaisseaux droits, le flux sanguin est faible. Les substances dissoutes diffusent passivement, partant des zones médullaires pour aller vers les zones vasculaires du bassinot rénal. A l'opposé, l'eau diffuse passivement et sort des vaisseaux descendants pour aller dans les vaisseaux ascendants. L'hyperosmolarité est maintenue parce que les substances dissoutes ont tendance à circuler dans la médulla alors que l'eau a tendance à l'éviter.

Mais pour cela, chaque segment de l'anse a un rôle bien précis (Osborne et Stevens, 1999).

◆ Fonctionnement du système à contre-courant

● Branche descendante grêle de l'anse de Henlé

Dans la branche descendante grêle de l'anse de Henlé, l'eau quitte passivement la lumière tubulaire, attiré par le gradient de solutés croissant dans le tissu interstitiel médullaire et engendré par le système à contre-courant. Cette pression osmotique élevée dans le milieu interstitiel est due principalement à l'urée. En effet, la paroi du TC est imperméable à l'urée dans le cortex. En revanche, la portion du TC de la médulla interne y est perméable. L'urée sort donc du TC pour le milieu interstitiel, constituant ainsi une force d'appel pour l'eau qui quitte la branche descendante de l'anse alors que le sodium ne peut sortir. La branche descendante est imperméable au sodium.

Il en résulte que la concentration intraluminale en substances dissoutes dans la branche de Henlé descendante augmente. Au niveau de la partie arrondie de l'anse, le filtrat tubulaire est presque aussi hyperosmotique que l'interstitium tubulaire adjacent parce que l'eau a été retirée en présence d'un excès de substances dissoutes.

Chez les chiens, on obtient une osmolarité de 2 400 mOsm/L contre 3 000 mOsm/L chez le chat.

Il semble donc que les chats ont une plus grande capacité à concentrer les urines que les chiens. Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que chez le chat, l'anse de Henlé et les vaisseaux droits sont plus longs. Leur système à contre-courant pourrait donc générer une plus forte concentration médullaire en substances dissoutes (Finco, 1989 ; Osborne et Stevens, 1995).

● Branche ascendante large de l'anse de Henlé

Dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé, on assiste à une sortie de NaCl. Il s'agit d'une réabsorption couplée Na^+ , Cl^- et K^+ mettant en jeu un transporteur dit BSC1 pour bumétanide - sensitive Na^+ K^+ 2Cl^- co-transporter (cf. Figure 18). Cette branche est imperméable à l'eau.

Il en résulte un processus de dilution de l'urine tubulaire plus marqué en direction du cortex. Au niveau du tube contourné distal on obtient une urine de 150 mOsm/L. La branche ascendante « segment de dilution » est pour cette raison le point de départ d'un mécanisme qui permettra la concentration de l'urine. En effet, il s'ensuit une hypertonie de

l'interstitium qui provoque un appel d'eau à partir du tube collecteur. S'il y a présence d'hormone anti-diurétique, des pores pour l'eau sont ouverts, entraînant la réabsorption de l'eau et donc la concentration de l'urine dans le tube collecteur (cf. Figure 19). Au final, la lumière du tube collecteur détient une urine de 3000 mOsm/L, donc très concentrée (Finco, 1989 ; Osborne et Stevens, 1999).

Figure 18 : Co-transporteur $\text{Na}^+/\text{Cl}^-/\text{K}^+$ de la branche de Henlé ascendante (Combrisson, 2007).

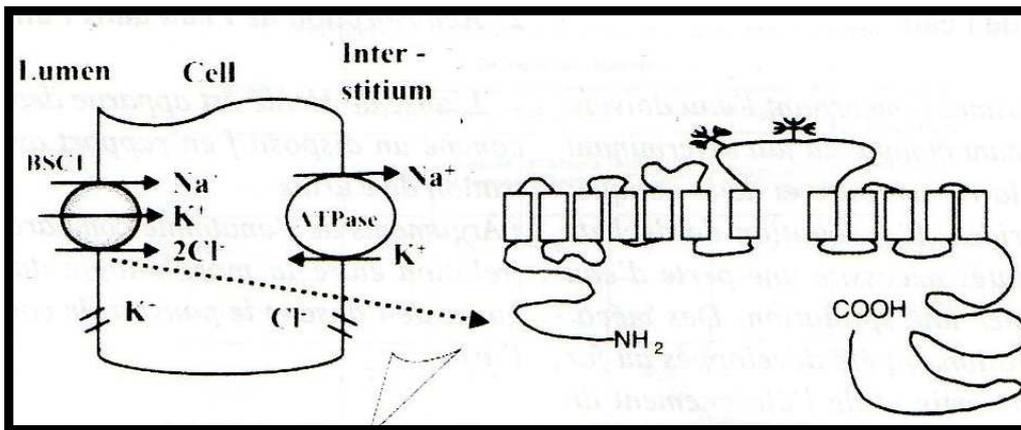
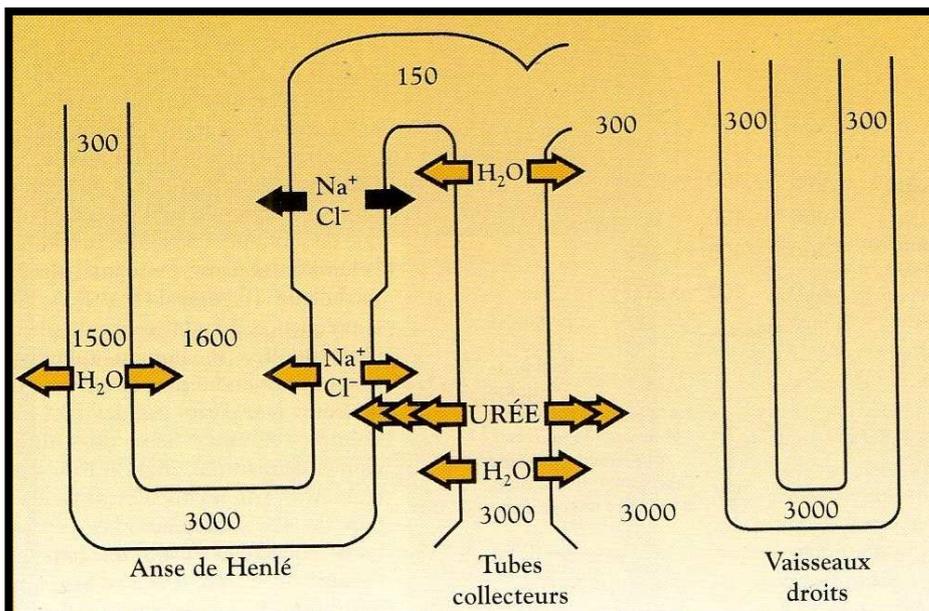


Figure 19 : Mécanisme de concentration de l'urine de la médullaire rénale féline (Finco, 1989).



b) Intérêt du système à contre-courant

L'intérêt du système à contre-courant est d'engendrer et de maintenir une concentration en substances dissoutes suffisamment haute (en particulier en sodium, chlorure et urée) au niveau de l'interstitium médullaire rénal pour attirer l'eau dans une région ayant une concentration plus faible en substances dissoutes (lumière des tubules distaux et des tubes collecteurs).

L'importance de l'urée dans ce système à contre-courant est illustrée par le fait que les chiens recevant un régime à forte teneur protéique sont plus capables de concentrer au maximum leur urine que les chiens nourris avec un régime à faible teneur protéique. Une perte excessive de sodium, chlorure ou urée à partir de l'interstitium médullaire (appelée extraction médullaire des substances dissoutes) sera associée à une diminution de la capacité de concentration de l'urine. De la même manière, la diminution du fonctionnement d'une population de néphrons lors de pathologie primitive glomérulaire, tubulaire, interstitielle ou vasculaire, interfèrera avec la formation de l'hyperosmolarité médullaire rénale par l'anse de Henlé. En conséquence on constatera une polyurie obligatoire puis une polydipsie compensatrice (Osborne et Stevens, 1999).

On comprend donc les anomalies urinaires possibles si l'anse de Henlé ne peut concentrer l'urine des carnivores domestiques.

Mais, les mécanismes de concentration de l'urine ne s'arrêtent pas à cette portion du tube urinaire. Le tube distal à également un rôle précis.

1.2.3.3 Les mécanismes de réabsorption dans le tube distal.

a) Réabsorption du Sodium, chlorure et bicarbonate

◆ Réabsorption du Na⁺ et Chlorure au niveau du TCD

● Mécanisme de réabsorption

Au niveau du tube contourné distal, 3 mécanismes continuent à intervenir dans l'absorption du Na⁺.

Dans la partie initiale du TCD, dite « segment cortical de dilution », une réabsorption du Na⁺ à lieu au travers d'un transporteur Na⁺/K⁺/2Cl⁻. Ce transporteur fait entrer un ion

sodium, un ion potassium et deux ions chlorure au sein de la cellule épithéliale. Le sodium entre ensuite dans l'interstitium via la pompe Na/K ATPase. Cette réabsorption d'ions aboutit à former une urine tubulaire hypotonique par rapport au plasma (Combrisson, 2007).

●Régulation de la réabsorption de Na⁺ dans le TCD

La régulation de la réabsorption du Na⁺ au niveau du TCD fait intervenir le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.

1) L'aldostérone

L'aldostérone est le chef de file des minéralocorticoïdes produit par la zone glomérulaire de la corticosurrénale. Cette molécule stimule la réabsorption du Na⁺ au niveau du TCD en se fixant sur les co-transporteurs en question et en permettant ainsi l'ouverture des canaux ioniques.

La sécrétion de l'aldostérone est stimulée par l'angiotensine II, elle-même activée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II. L'angiotensine I provient de l'action protéolytique de la rénine sur l'angiotensinogène. La rénine est produite par le système juxtaglomérulaire et en particulier par les cellules de l'artériole afférente. Mais, la sécrétion de la rénine est sous dépendance de différents facteurs (Osborne *et al.*, 1976).

2) Stimulation de la sécrétion de Rénine

La régulation de la libération de la rénine a lieu au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire et met en jeu le « feed back tubulo-glomérulaire ». Le signal dépend du flux tubulaire de NaCl qui sort de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. La structure qui assure la détection des modifications de ce flux est la macula densa. L'entrée de NaCl dans les cellules de la macula densa (MD) se fait essentiellement par un co-transport Na⁺/2Cl⁻/K⁺ comme vu précédemment. Une partie du Na⁺ pénètre dans les cellules de la MD par un échangeur avec H⁺. L'entrée de NaCl dans les cellules de la MD provoque une augmentation de l'entrée de calcium ainsi que la libération de substances qui ont des actions proches sur les cellules : ATP, PGE2 et NO (Combrisson, 2007).

La libération d'ATP provoque directement ou après transformation en adénosine, une augmentation du calcium intra-cellulaire dans les cellules mésangiales par activation des récepteurs A1. Ce calcium intra-cellulaire entraîne une vasoconstriction de l'artériole afférente et d'une diminution de la sécrétion de rénine. Les cellules mésangiales, musculaires lisse de l'artériole afférente et celles secrétant la rénine sont en contacte par des « gap junctions ». Cela permet la propagation de l'augmentation du calcium.

D'autre part, une diminution du DFG, engendre une diminution de l'entrée de NaCl dans les cellules de la macula densa. Le calcium intra-cellulaire augmente, ce qui active la phospholipase A2 qui libère de l'acide arachidonique. Cet acide permet la formation de PGE2 qui est activateur de la libération de rénine par les cellules de l'artériole afférente.

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone permet d'augmenté la réabsorption de sodium au niveau du TCD et donc d'eau.

Néanmoins, le rôle principal du TCD reste la réabsorption du HC03⁻ et l'acidification de l'urine.

◆ Réabsorption du bicarbonate au niveau du TCD

Il existe dans le TCD une réabsorption des ions bicarbonates conjointement à celle du sodium (*cf.* Figure 20). Mais, cette fois-ci, sans intervention de l'anhydrase carbonique, et à plus faible intensité que dans le TCP. Néanmoins, jusqu'à 100% des HC03⁻ filtrés pourront être repris.

Chez le chien, la concentration normale de bicarbonate dans le sang est de 25 à 28 mEq/L. Si la concentration de bicarbonate dans le sang est en dessous de ce taux, une quantité plus élevée de bicarbonate est réabsorbée par les tubules rénaux. Si la concentration du sang dépasse la normale, le bicarbonate est éliminé par le rein. Le bicarbonate joue un rôle important dans l'équilibre acido-basique car il agit comme un tampon qui réduit au minimum les variations de pH du sang dues aux modifications dans la production ou la rétention des ions hydrogènes (Osborne et Stevens, 1999 ; Osborne *et al.*, 1976).

L'étude de la réabsorption du Na⁺ s'accompagne donc de l'étude des mouvements des ions chlorures et bicarbonates. Après toutes ces réabsorptions ioniques au sein du TCD, l'osmolarité de l'urine passe de 150 mOsm/L au début du tubule à 300 mOsm/L à la fin de ce dernier. Cette augmentation de la concentration urinaire est en partie due à la réabsorption d'eau.

b) Réabsorption de l'eau

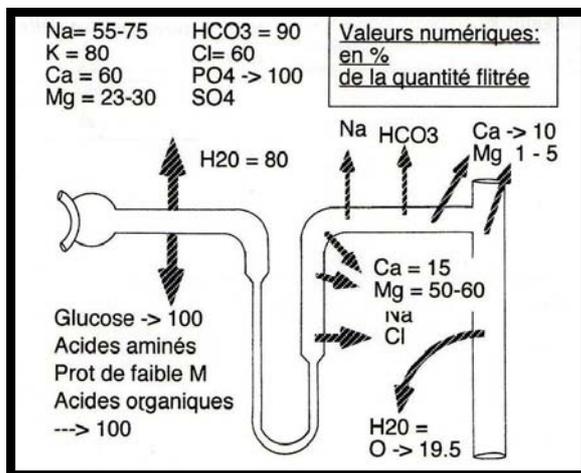
Nous avons vu précédemment que l'eau était majoritairement réabsorbée dans le TCP. Mais, sa réabsorption ne s'arrête pas là. En effet, les organismes vivant en milieu terrestre doivent réabsorbée un maximum d'eau (cf. Figure 20). Ceci est une adaptation pour lutter contre la dessiccation permise par des mécanismes spécifiques apparus au fur et à mesure de la sortie et de l'éloignement du milieu aquatique.

Dans les tubules distaux et conduits collecteurs, la réabsorption de l'eau est dite facultative en comparaison avec la réabsorption obligatoire au sein du TCP. Elle varie selon les besoins du corps.

◆ Réabsorption de l'eau dans le tube contourné distal

Au niveau du TCD, l'eau est réabsorbée par les cellules épithéliales de la fin de ce tubule, dans la portion de connexion avec le tube collecteur (cf. Figure 20). Le mécanisme est identique pour tout le tube distal. Nous détaillerons donc la réabsorption hydrique dans le paragraphe consacré au tube collecteur.

Figure 20 : Les principales réabsorptions tubulaires (Wyers et Gallas, 1995).



◆ Réabsorption de l'eau dans le tube collecteur

Dans le tube collecteur, la réabsorption de l'eau dépend de l'hormone anti-diurétique (ADH) ou vasopressine.

● Origine de l'ADH ou vasopressine

Cette hormone du système hypothalamo-neurohypophysaire est synthétisée dans les noyaux hypothalamiques et gagne la neurohypophyse par voie axoplasmique (Osborne *et al.*, 1976). Cette hormone est stockée dans des cellules glandulaires spécialisées appelées pituicytes.

Vers 1910, Cushing réalise des hypophysectomies et décrit le syndrome de suppression, qui comporte un diabète insipide. En l'absence de cette hormone, les tubes contournés distaux et les tubes collecteurs deviennent relativement imperméables à l'eau, une diurèse aqueuse en résulte. Dans le cas du diabète insipide rénal, les tubules distaux ne répondent plus à l'ADH bien qu'elle soit présente. En revanche, dans le cas du diabète insipide central, l'ADH n'est pas produite par l'hypothalamus (Monroe et Leib, 1996).

L'ADH est un peptide de 9 acides aminés cyclisés par un pont disulfure. Le terme de « vasopressine » se rapporte à la première action connue de cette hormone, son effet vasoconstricteur. Du fait que seule l'action anti-diurétique est physiologique, le nom d'ADH est plus correct.

Sa libération est dépendante de certains facteurs aujourd'hui établis (Osborne *et al.*, 1976).

● Libération de l'ADH ou vasopressine

La libération de l'hormone anti-diurétique se produit surtout si la pression osmotique du plasma augmente. Une diminution du volume du liquide extra-cellulaire peut aussi provoquer cette libération (Osborne *et al.*, 1976).

1) Osmorécepteur et sécrétion d'ADH

Les noyaux d'origine des neurones qui élabore l'ADH sont osmosensibles. Ces noyaux sont situés dans l'hypothalamus. Cette osmosensibilité centrale directe est montrée par exemple par l'accroissement de l'activité électrique des neurones des noyaux supra-optiques (N.S.O) suite à l'injection d'une solution hypertonique. On observe cette même réponse après injection de solution hypertonique dans les N.S.O. Cette osmosensibilité centrale directe explique la majorité des faits.

L'osmosensibilité permet, par la libération d'ADH de réaliser une régulation simple de l'hydratation corporelle.

La déshydratation entraîne une hyperosmolarité, d'où sécrétion d'ADH, réduction de la diurèse, conservation de l'eau et compensation du trouble initial.

Une hyper-hydratation provoque une hypo-osmolarité, et donc moins d'ADH secrétée. La diurèse est par conséquent accrue ; il y a élimination d'eau et compensation du trouble initial.

Le fonctionnement de cette régulation en feed-back permet le maintien de l'osmolarité plasmatique autour d'un « point de réglage » de 280 à 282 mosm/L. Cependant, la mise en jeu de cette boucle régulatrice n'est pas équivalente dans les 2 sens. La décharge d'ADH est plus rapide et l'action de l'hormone sur les effecteurs aussi. La diminution de la diurèse peut être perçue en une minute après l'application du stimulus. Alors que, la suspension de la libération de l'ADH ne supprime pas immédiatement l'ADH circulante. Sa demi-vie est de l'ordre de 10 à 15 minutes (Osborne *et al.*, 1976).

2) Volorécepteur et sécrétion d'ADH

La baisse de la volémie entraîne une anti-diurèse. En effet, il existe des volorécepteurs en région auriculaire (atrium gauche), dont les fibres afférentes sont contenues dans les nerfs vagues. Ces récepteurs sont situés dans la paroi des gros troncs veineux, des atria et du ventricule droit. Une fois l'augmentation de la volémie détectée par ces récepteurs, les myococytes auriculaires vont libérer une hormone contenue dans leur granulation aux propriétés vasodilatatrice, diurétique et natriurétique : le facteur natriurétique atrial (FAN). Son action s'explique par des interactions avec l'ADH, l'angiotensine et l'aldostérone.

Néanmoins, il est décrit que ce stimulus de diminution de la volémie est moins efficace que l'accroissement de l'osmolarité pour produire un renforcement de la sécrétion d'ADH. Il faut une baisse d'environ 10% de la volémie pour produire une élévation appréciable d'ADH (Osborne *et al.*, 1976).

3) Barorécepteur et sécrétion d'ADH

La chute de la pression artérielle est également un stimulus pour la libération de l'ADH. L'occlusion des carotides produit une anti diurèse rapportée à une libération d'ADH. Les barorécepteurs à l'origine de cette sécrétion seraient situés à la jonction carotide/artères thyroïdiennes (Osborne *et al.*, 1976).

Une fois libérée dans la circulation sanguine, l'hormone antidiurétique agit pour la réabsorption de l'eau au niveau des cellules épithéliales du TC.

● Mode d'action de l'ADH

1) Une voie transcellulaire

Sans ADH, l'épithélium tubulaire du TC est plat. Ses bords et ses jonctions sont peu marquées. Sous ADH, l'épithélium s'épaissit, les cellules font protubérances dans la lumière du tube collecteur et les jonctions apparaissent très denses. Ceci suggère que l'ADH passe par voie transcellulaire et non par voie paracellulaire. Les études en cryo-décapage ont montré que lorsque l'ADH est présente, des agrégations se produisent dans la membrane apicale. Ces agrégats s'organisent en fine travées. Ces images soulignent des canaux qui seraient capables de faire entrer l'eau dans la cellule ; on parle d'aggréphores.

L'utilisation d'agents pharmacologiques permet de dissocier une étape membranaire et une étape cellulaire. La cytochalasine B interrompt le transport intra-cellulaire (la formation de vacuoles), mais laisse persister la perméation de la membrane apicale. On peut donc admettre que l'ADH stimule l'activité de systèmes dépendant de microtubules qui constituent des vacuoles ou des navettes transportant l'eau d'une extrémité à l'autre de la cellule.

2) Modification intra-cellulaire suite à la fixation de l'ADH sur ses récepteurs membranaires

La vasopressine est une hormone à récepteurs membranaires. Elle se lie sur son récepteur V2 et cela active l'adénylate cyclase (*cf.* Figure 21). Cette enzyme transforme l'ATP en AMPc, lui – même responsable de l'activation de la protéine kinase A. La PKA est responsable de la phosphorylation de l'enzyme (CREB-P) qui synthétise l'aquaporine 2. Une fois l'AQP2 synthétisée, les vésicules qui la contiennent subissent une exocytose. L'AQP2 se retrouve donc fixée au pôle apical de la membrane cellulaire (*cf.* Figure 22). Cette protéine encreée dans la membrane lipidique se compose de 6 canaux intra-membranaires dans lesquels passe l'eau (Combrisson, 2007).

Figure 21 : Fixation de l'ADH sur ses récepteurs membranaires et réponse intra-cellulaire (Combrisson 2007).

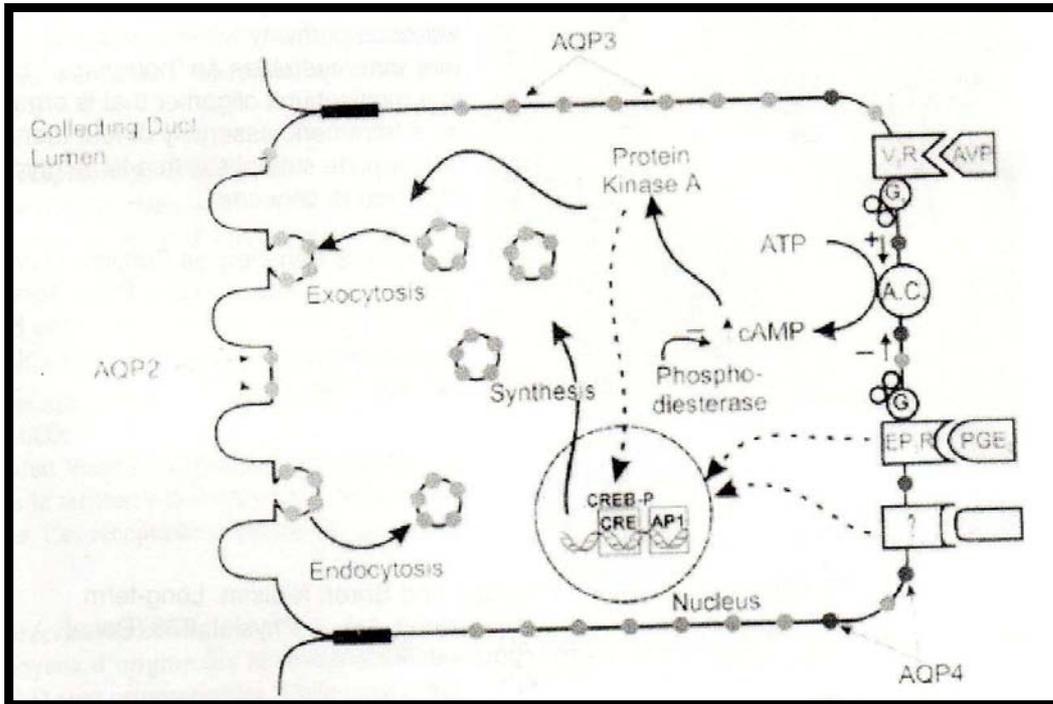
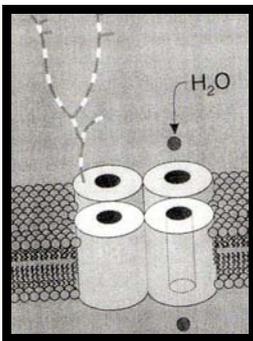


Figure 22 : Canaux d'aquaporine (Combrisson, 2007).



L'urine finale n'est pas uniquement le produit de réabsorption des électrolytes et des molécules nutritives ; les sécrétions tubulaires ont une importance considérable dans la formation de l'urine définitive.

1.2.4 Sécrétion tubulaire

Dans le cas de la sécrétion tubulaire, il y a lieu de distinguer deux mécanismes éventuels.

Soit la substance n'existe pas dans le plasma et c'est l'épithélium tubulaire qui réalise son élaboration. Cette possibilité ne concerne pratiquement que les H^+ et NH_4^+ . On parlera à ce moment là de « sécrétion proprement dite ».

Soit la substance sécrétée par le tubule est déjà présente en tant que telle dans le sang. Il n'y a donc pas de travail d'élaboration par le rein, lequel n'assure que le transport, actif ou passif à travers l'épithélium. Cette éventualité, de loin la plus fréquente, est appelée « excrétion ».

Les substances sécrétées ou excrétées le sont par des processus actifs ou passifs spécifiques à la portion du tube urinaire.

1.2.4.1 Processus actifs de sécrétion : l'acidification de l'urine

a) Elimination des H^+

◆ Définition

L'acidité titrable est la quantité d'alcalin à ajouter dans l'urine pour amener le pH à la même valeur que celui du sang. L'acidité titrable ne représente en fait qu'une partie de l'acidité qui a été éliminée dans l'urine. L'acidité totale est la somme de l'acidité titrable et de l'ammonium. Mais comment l'acidité est régulée ?

◆ Mécanisme d'acidification de l'urine

Le mécanisme d'acidification est complexe. Il est nécessaire de distinguer les mécanismes tubulaires et l'intervention des systèmes tampons.

● Mécanismes tubulaires

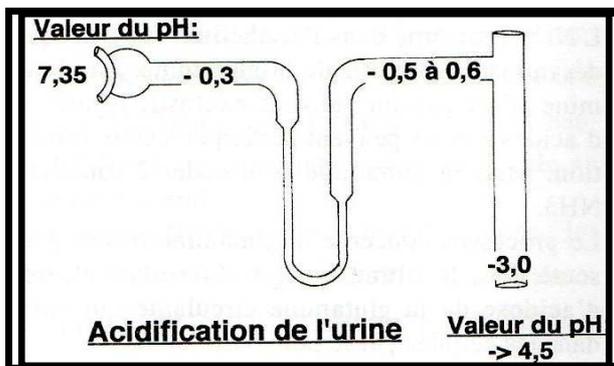
Au niveau du tube proximal, les ions hydrogènes sont sécrétés dans l'urine via un échangeur Na/H . Ce mécanisme n'abaisse le pH que de 0,3 unité alors qu'il traite 80% du filtrat (cf. Figure 23).

Le tube distal, lui, traite un volume plus faible mais sécrète les H^+ contre un fort gradient de concentration. Les H^+ sont sécrétés contre une absorption de Na^+ . Cet échange permet

de créer une urine acide. En pathologie, on connaît des insuffisances tubulaires distales qui se traduisent par une impossibilité d'abaisser le pH de l'urine de façon notable.

Enfin, le canal collecteur poursuit l'action du TCD. C'est dans cette portion du tube urinaire que l'acidification est maximale.

Figure 23 : Acidification de l'urine (Wyers et Gallas, 1995).



Le rejet des protons dans l'urine n'est pas un système indépendant. Ce rejet est d'autant plus intense que des accepteurs (tampons) limitent la baisse du pH et réduisent le gradient de pH. Le processus d'ammoniogenèse est à rapprocher de ces mécanismes.

● Systèmes tampons

L'analyse chimique peut révéler la présence dans l'urine de différents systèmes tampons. Tous ne sont pas équivalents, pour des raisons quantitatives, en raison de leurs caractéristiques propres et aussi en fonction de l'activité du rein.

1) Les bicarbonates, tampons majeurs du plasma, qui potentiellement pourraient fournir des accepteurs de protons, sont en fait réabsorbés de façon intense dans les situations de lutte contre l'acidose. Les bicarbonates sont réabsorbés dans le TCP et le TCD comme vu précédemment.

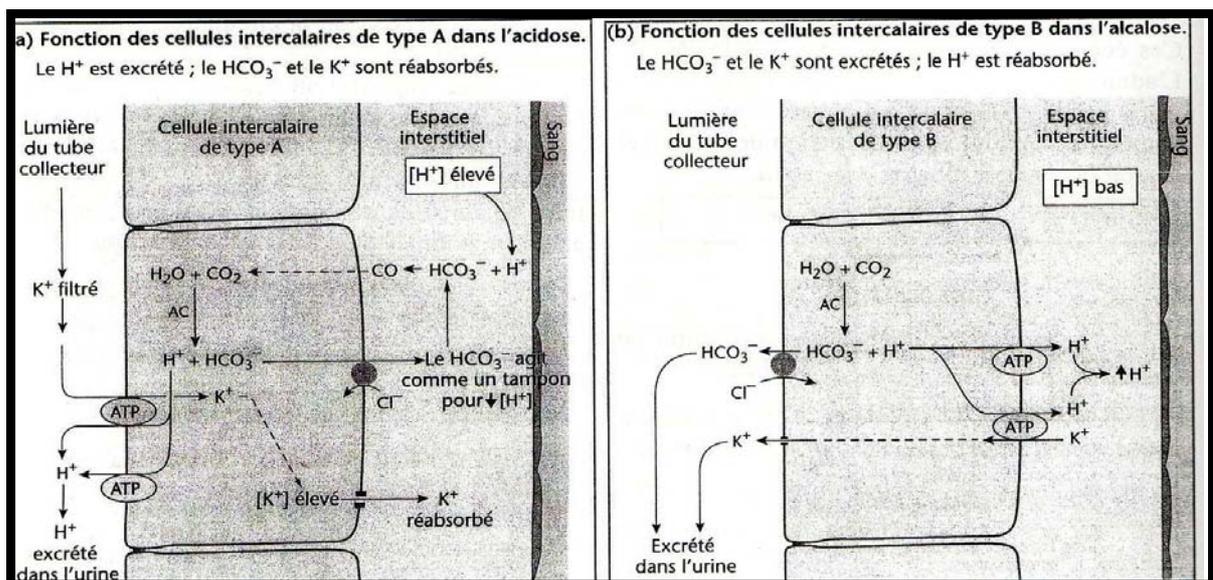
Les H^+ et $HC03^-$ sont synthétisés dans la cellule épithéliale tubulaire à partir d' H_2O et de CO_2 grâce à l'anhydrase carbonique (AC) de type 2. Les H^+ sont sécrétés dans la lumière tubulaire via un échangeur Na^+/H^+ . Les $HC03^-$ reviennent dans la circulation en traversant la membrane baso-latérale via un co-transporteur $Na^+/HC03^-$.

Dans la lumière, grâce à un AC type IV, présente dans la membrane apicale des tubules proximaux, les bicarbonates filtrés se combinent aux protons pour donner H₂O et CO₂ qui pénètrent dans la cellule. Le bilan est la réabsorption d'un bicarbonate et d'un Na⁺.

Dans la partie distale du néphron, les cellules intercalaires jouent un rôle important dans la régulation de l'équilibre acido-basique. Elles sont caractérisées par une concentration élevée en AC de type II permettant une conversion rapide H₂O et CO₂ en H⁺ et HCO₃⁻. Il existe 2 type de cellules intercalaires A et B, intervenant respectivement dans les situations d'acidose et d'alcalose.

Les cellules A sécrètent des H⁺, et réabsorbent des HCO₃⁻. H⁺ est libéré au pôle apical soit par une pompe H⁺ ATPase, soit par une ATPase qui échange K⁺/H⁺. Le bicarbonate sort de la cellule au pôle baso-latéral. Les cellules B interviennent lors d'alcalose : les H⁺ sont réabsorbés et des HCO₃⁻ sont sécrétés (cf. Figure 24).

Figure 24 : Echange au niveau des cellules intercalaires A et B (Wyers et Gallas, 1995).



2) Les phosphates qui n'ont dans le plasma qu'un rôle modeste peuvent jouer un rôle notable dans l'urine du fait de la valeur de leur pK (6,8 à 7). Lors de l'acidification de l'urine (passage de 7 à des valeurs de 2 à 3 unités plus faibles), ils sont titrés en totalité. Les phosphates filtrés le sont sous forme disodique, et l'acidification de l'urine les fait passer sous forme diacide.

b) Ammoniogenèse

◆ Définition

L'ammoniac NH_3 présent dans le sang est normalement à très basse concentration. L'existence d'un rapport U/P considérable (2 à 3 000) suggère une sécrétion. Ce mécanisme tubulaire est en réalité un moyen de lutte contre l'acidose.

◆ Mécanisme d'élimination de l' NH_4^+

Le NH_3 est formé dans l'épithélium tubulaire par désamination à partir de la glutamine. La glutamine n'est pas un substrat exclusif, beaucoup d'acides aminés peuvent participer à cette formation. Mais, la glutamine peut céder 2 fonctions NH_3 . Le processus concerne la glutamine filtrée, présente dans le filtrat, qui est réabsorbée lors d'acidose par le pôle baso-latéral des cellules. Au sein de la cellule, la glutaminase désamine la glutamine en acide glutamique. Ensuite, la glutamique déshydrogénase désamine l'acide glutamique en acide α -cétoglutarique.

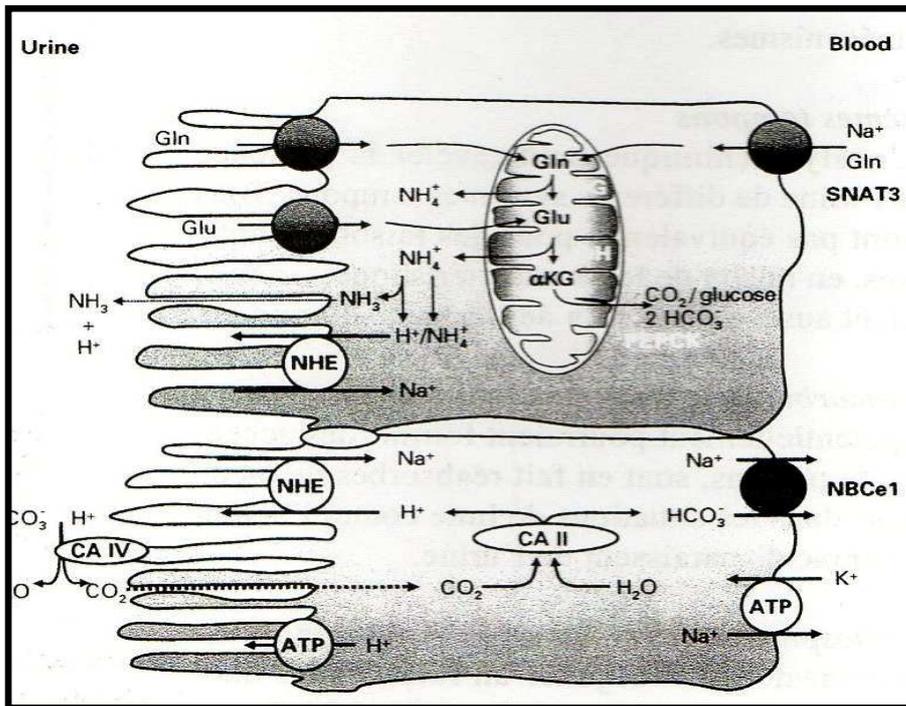
La désamination de la glutamine est fonction de la nécessité de la régulation acido-basique.

En alcalose cette désamination est nulle. Lors d'équilibre acido-basique, une partie de la glutamine entre dans les mitochondries où elle est désaminée. Une partie rejoint la circulation en sortant de la cellule au pôle baso-latéral.

En acidose, la production d'ammonium est très augmentée. Non seulement la totalité de la glutamine filtrée peut être désaminée, mais, il se produit en plus une entrée de glutamine dans la cellule au pôle basolatéral. De plus, les enzymes de désamination sont activés.

Après désamination de la glutamine, le NH_4^+ sort de la mitochondrie. Il perd un H^+ qui sort de la cellule via l'échangeur Na^+/H^+ . Le NH_3 sort de la cellule par simple diffusion au travers la membrane lipidique car il est lipophile (*cf.* Figure 25). Dans l'urine le NH_3 trouve des ions H^+ disponibles et donne NH_4^+ , qui, étant très hydrophile, reste dans l'urine définitive (Wagner, 2006).

Figure 25 : Elimination de l'ammoniac à partir de la glutamine (Wagner, 2006).



1.2.4.2 Sécrétion de potassium

a) Echange Na+/K+

Dans les portions distales du néphron, la réabsorption du sodium est couplée avec la sortie d'un ion positif, soit un proton, soit un ion potassium. Nous avons vu précédemment que ce mécanisme d'échange commence à se produire dès l'anse de Henlé puis se continue dans le TC (*cf.* Figure 26).

La réabsorption de Na⁺ est un processus actif. Les transits inverses (sorties de K⁺ et H⁺) résultent d'un processus de diffusion passive.

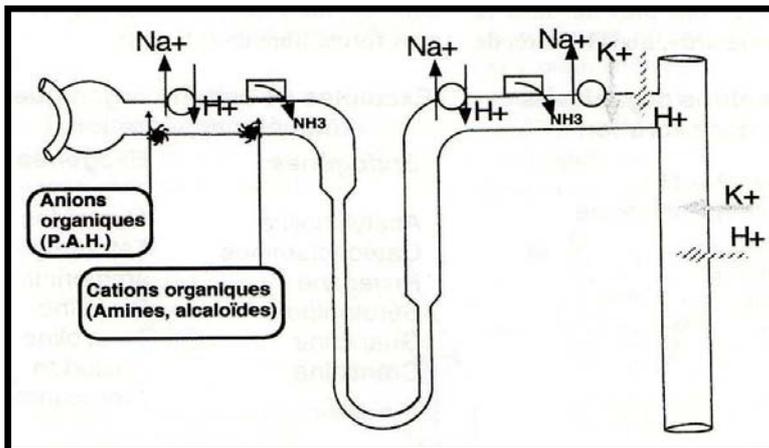
b) Echange K⁺/H⁺

L'échangeur K⁺/H⁺ détient un rôle très important dans l'élimination du potassium par les reins.

Lors d'hyperkaliémie, la sécrétion de K⁺ augmente alors que la sécrétion de H⁺ diminue. L'organisme est alors en acidose. Lors d'hypokaliémie, l'excrétion urinaire de K⁺ diminue et la sortie d'H⁺ est plus intense. L'organisme est alors en alcalose (*cf.* Figure 26).

Ces interactions ont été désignées par le nom de « balancement de l'élimination » des H^+ , et des K^+ . Ces balancements correspondent, en fait, à des mécanismes différents, car K^+ est éliminé par diffusion passive alors que les H^+ sont sécrétés activement.

Figure 26 : Principaux transferts de sécrétions le long des tubules rénaux (Wyers et Gallas, 1995).



En conclusion, la sécrétion tubulaire est très importante dans la régulation de l'équilibre acido-basique. Elle l'est moins dans l'élimination de déchets du métabolisme. Cependant, d'autres molécules sont tout de même excrétées dans l'urine après avoir été filtrées par le glomérule.

1.2.4.3 Mécanismes d'excrétions urinaires

a) Processus actifs d'excrétion

Comme dans le cas des mécanismes de réabsorption, les processus actifs concernent essentiellement le TCP, qui « traite » la plus grande partie du filtrat glomérulaire.

◆ Anions, acides organiques

Un système de sécrétion agit pour rejeter dans l'urine les molécules dont le point commun est leur caractère acide (anions) et leur structure généralement organique, souvent de nature aromatique.

● Substances concernées

Parmi les anions et acides organiques excrétés dans l'urine, on peut citer par exemple, l'acide para-amino-hippurique, exogène, utilisé en exploration fonctionnelle, tous les conjugués à structure aromatique, les esters sulfuriques, les sulfamides dont des diurétiques comme le chlorothiazide, le furosémide, la pénicilline, et les produits iodés de contraste urinaire.

Mais par quel mécanisme ces molécules sont-elles éliminées par le rein ?

● Mécanisme

Il s'agit d'un mécanisme de transport actif susceptible d'être saturé par excès de substrat, de présenter des phénomènes de compétition et d'être bloqué par des inhibiteurs spécifiques.

La pénicilline, par exemple, s'est avérée dès sa découverte limitée par une élimination trop rapide ; 10% sont éliminés par filtration et 90% par sécrétion. Cette élimination rapide et importante nécessite donc des injections répétées lors d'antibiothérapie.

Une voie pour retarder son élimination a été de chercher un inhibiteur du système de sécrétion. Un dérivé de l'acide benzoïque, le probénécide s'est avéré posséder la faculté de bloquer la sécrétion tubulaire, et de retarder l'élimination de la pénicilline.

◆ Cations, Bases, amines

● Substances concernées

Les cations, bases et amines éliminées par excrétion rénale peuvent être d'origine naturelle et présenter dans l'organisme. Il s'agit par exemple, de la thiamine, la créatinine, la choline, l'histamine et les catécholamines.

Des substances exogènes comme des synthétiques, des agents pharmacologiques ou des médicaments subissent également le même procédé. On peut citer le tétraéthylammonium, la procaine, la tolazoline, les alcaloïdes, etc.

● Mécanisme

Le mécanisme d'excrétion semble très voisin de celui des acides organiques. La saturation par excès de substrat est difficile à montrer du fait des propriétés pharmaco-toxiques de la plupart des produits concernés. La compétition entre ces produits a été montrée, de même que le blocage par des inhibiteurs spécifiques.

Ce système est particulièrement important pour le rejet des amines biogènes, qui sont en partie métabolisées, mais dont il existe toujours une fraction sous forme libre dans l'urine.

b) Processus passifs d'excrétion

A partir d'un même principe 2 catégories de produits sont éliminées dans des conditions radicalement opposées.

◆ Anions organiques faibles

Ce processus concerne essentiellement 2 groupes de produits utilisés comme médicaments : les salicylés et les barbituriques.

Sous forme non dissociée la molécule passe facilement du sang à la lumière tubulaire. Si les conditions de pH le permettent, la molécule se dissocie et devient plus hydrophile. Le retour vers le milieu intérieur n'est plus possible. Pour ces substrats à caractère acide, la dissociation dans l'urine implique que l'urine soit alcaline. Par conséquent, tout ce qui tend à alcaliniser l'urine favorise la dissociation des salicylés et des barbiturates.

◆ Cations organiques faibles

Les substances concernées sont des molécules aminées ou des alcaloïdes. Par exemple, la quinine, la quinacrine, la chloroquine et la procaine.

L'élimination de ces produits est accrue par l'acidification de l'urine. Celle-ci peut être obtenue par les diurétiques acidifiants.

Les mécanismes d'excrétion tubulaire permettent principalement l'élimination de substances exogènes comme les médicaments et anesthésiques.

L'ensemble des processus de réabsorption et de sécrétion tubulaire aboutit à la formation de l'urine définitive.