

Système Urinaire 1

Anatomie

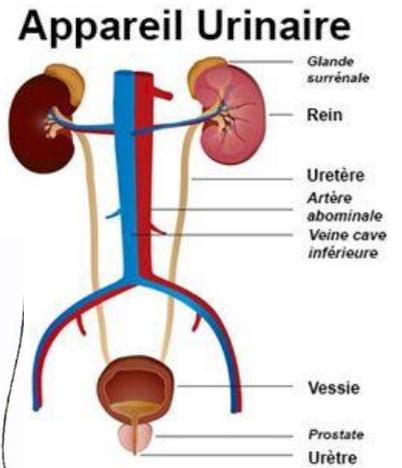
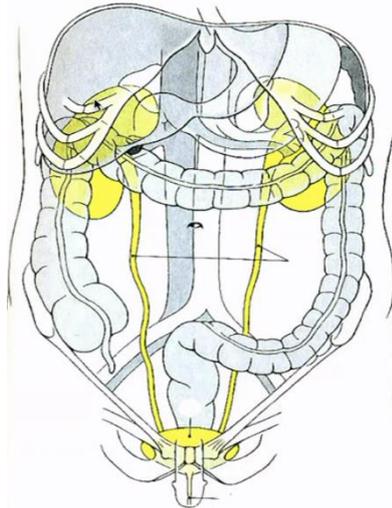
Les reins sont situés postérieurement et sont bien contrastés par les produits car beaucoup de sang passe dedans.

Système urinaire :

Éléments : reins et voies urinaires (excrétrices) : calices, bassinet, uretère, vessie urinaire, urètre.

Disposition dans l'abdomen :

Les uretères sont rétropéritonéales, puis bassin = infrapéritonéale



dans le petit

Reins :

Grec : nephros

Dimensions : « 12*6*3cm » (/2 à chaque fois)

Éléments externes : **Pôle supérieur** et **inférieur** plus mince que sup), **Hile** (dans le rebord interne concave). La surrénale repose sur le pôle supérieur.

NB :

-La rate couvre le rein gauche antérieurement.

-Les deux reins se reposent sur le **psaos majeur**, muscle majeur de la paroi intestinale postérieure.

-Les reins sont rétropéritonéaux

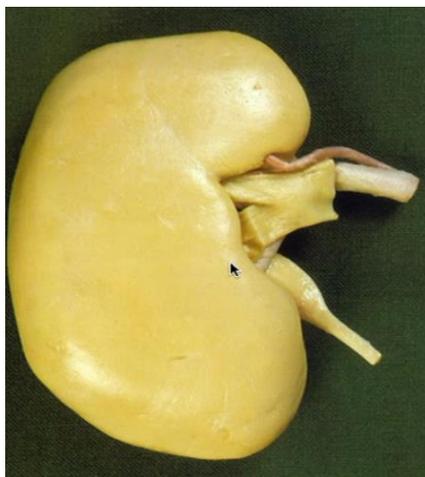
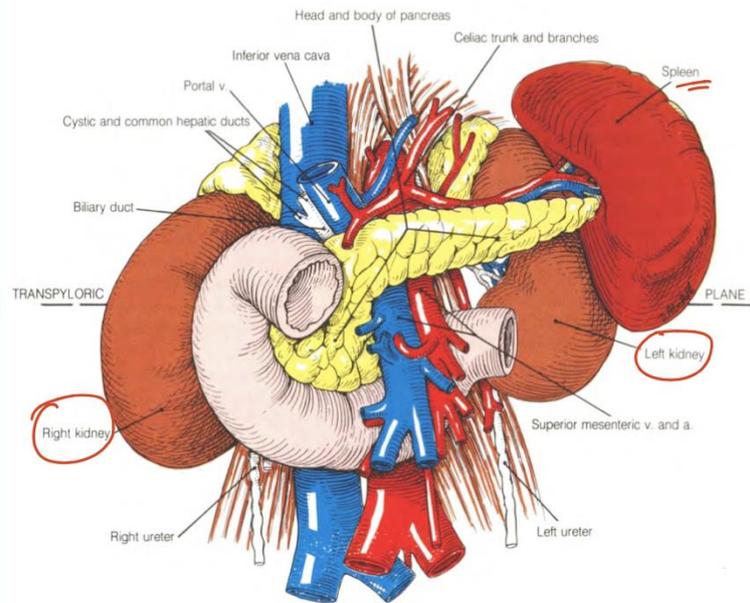
Palpation : difficile, seul le pôle inférieur droit est parfois palpable car le rein droit est plus bas que le gauche à cause de foie qui le pousse vers le bas

Forme : gros haricot, hile rénal dans la partie concave (**rebord interne**). Partie spécifique pour le système urinaire : uretère = appendice du bas sur la photo (autres = artère et veine rénale)

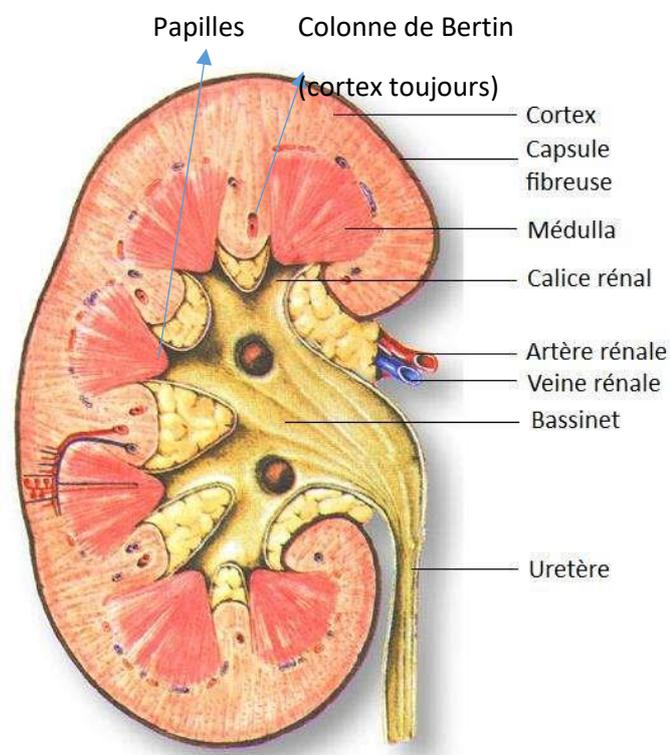
Pour retenir l'ordre de présence de chaque structure :

VAU = veine artère uretère

D'antérieur à postérieur.



Ce qui n'est pas rempli dans la cavité rénale est rempli par de la graisse. La partie creuse = sinus rénal, le reste = parenchyme rénal.



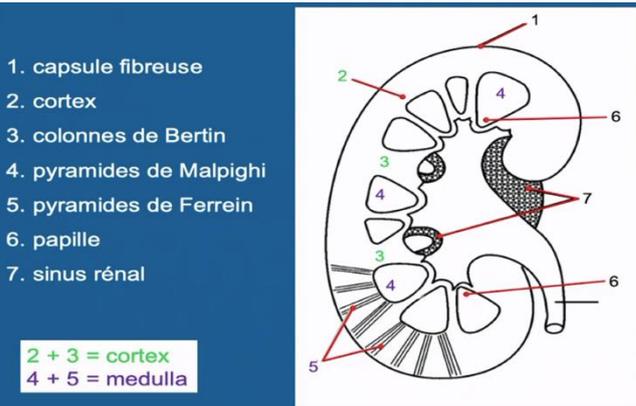
Stratigraphie

- Capsule fibreuse
- **Cortex** (incluant **colonnes rénales de Bertin** = parties du cortex qui descendent entre les pyramides)
- **Médulla** en forme de pyramides (**pyramides de Malpighi**), les pointes = les **papilles rénales**

- **Sinus rénal** = cavité centrale

En bas des papilles rénales se trouve **l'aire criblée** (petits trous au niveau de l'apex de la pyramide) où s'abouche le conduit papillaire, qui permet de déverser le contenu dans le **petit calice** de chaque papille rénale.

Pyramides de Ferrein : projections médullaires radiaires qui vont dans le cortex (= rayons médullaires)



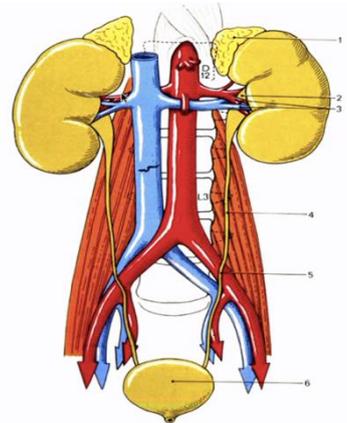
Un **lobe rénal** = une pyramide de Malpighi + le cortex avoisinant + les pyramides de Ferrein qui sortent de la base.

Vascularisation

Artère rénale étant une branche de **l'aorte abdominale**

Veine rénale type cave (se jette dans la veine cave inférieure)

Variations mais en général la veine rénale gauche croise l'aorte abdominale antérieurement et l'artère rénale droite passe en arrière de la veine cave inférieure.



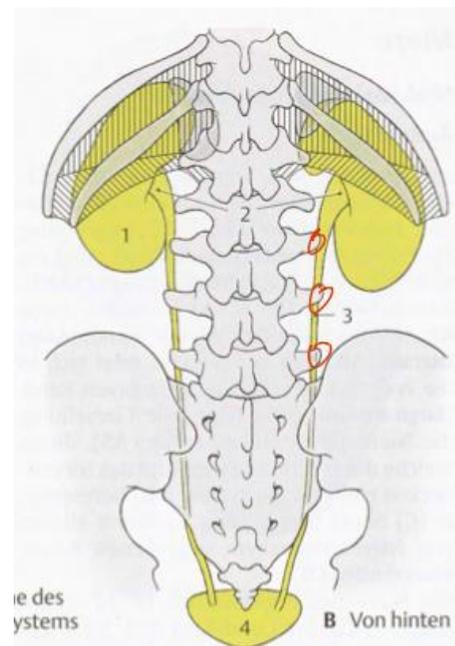
Situation :

- **Hiles = L1/L2, jusqu'à 2,5 cm des crêtes iliaques**
- Rein droit en général (90%) plus bas que le gauche
- Rétropéritonéale

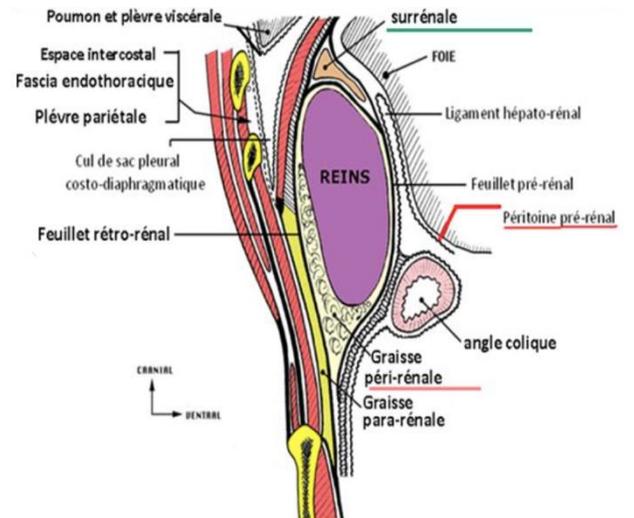
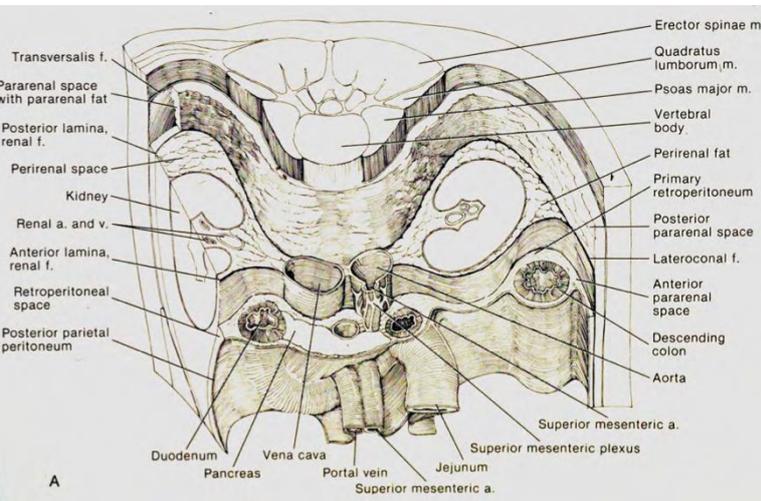
Les vaisseaux font des croisements au niveau des reins : la veine cave inférieure est à droite et l'aorte abdominale est à gauche ou dans le plan médian. Les reins sont très vascularisés (20% du débit sanguin)

Le rein d'étend de **T11-12 jusqu'à L1-L2. Les uretères cheminent le long des processus transverses des vertèbres L1 à L5, puis sont médiales des processus transverses.**

Une perte de poids soudaine et forte peut diminuer les graisses viscérales et les reins peuvent donc devenir plus mobiles et descendre vers le bas car ils sont entourés de graisse.



Graisse autour du rein : graisse **péri-rénale**, puis autour il y a la graisse **para-rénale**, elles sont séparées par la fascia rénale, et ces couches de graisse servent à **tenir en place les reins**.



Fonction

- Formation et excrétion de l'urine
- Homéostasie : maintien l'équilibre liquidien
- Organe endocrinien (rénine, EPO, ...) (cortex)

Pathologies : faiblesse vasculaire, déchirure du rein = hématome rétropéritonéal, formation de calculs rénaux (petits cailloux qui peuvent se coincer dans les voies urinaires), néphrite (infection en général) ...

Voies urinaires hautes :

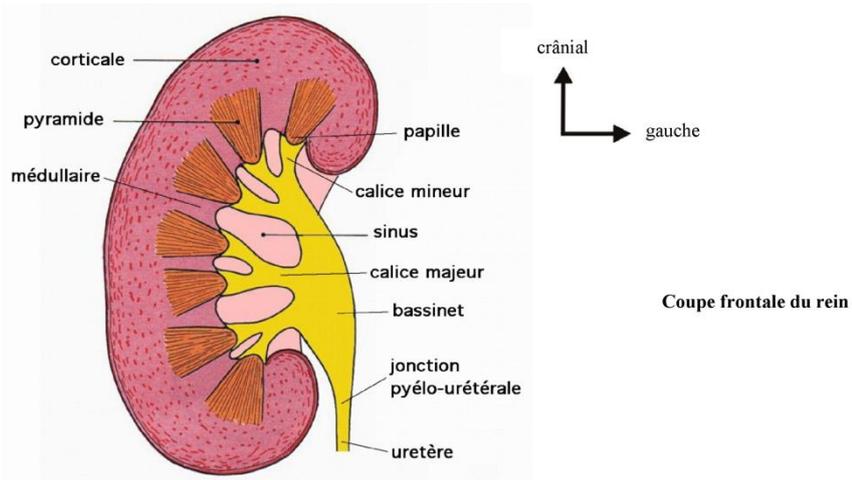
Éléments : calices mineurs et majeurs, bassinet, uretère abdominal

Calices mineurs : 1 par pyramide de Malpighi

Calices majeurs : réunion de 2 à 4 calices mineurs

Bassinnet : (= entonnoir) réunion de tous les **calices majeurs**

Chaque papille rénale a son calice, et le liquide urinaire est sécrété dans les calices mineurs. Ils se rejoignent en grand calices, qui se rejoignent dans le bassinet. Tout passe ensuite dans l'uretère.



Uretère :

Subdivision : partie **abdominale** (rétropéritonéal) et **pelvienne** (infrapéritonéale = dans le petit bassin)

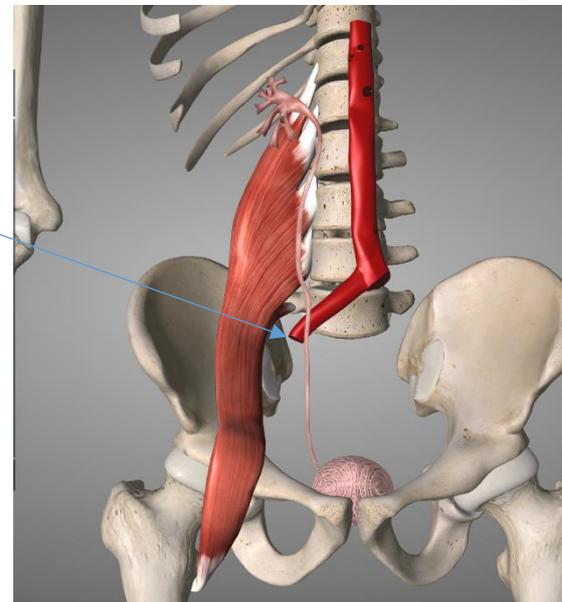
Trajet de l'uretère

- ➔ ± vertical en direction de l'apophyse transverse de L5 (suit les apophyses transverses)
- 1. Croise le muscle psoas
- 2. Croise ± la bifurcation de l'artère iliaque commune
- 3. Chez la femme, en proximité du col utérin

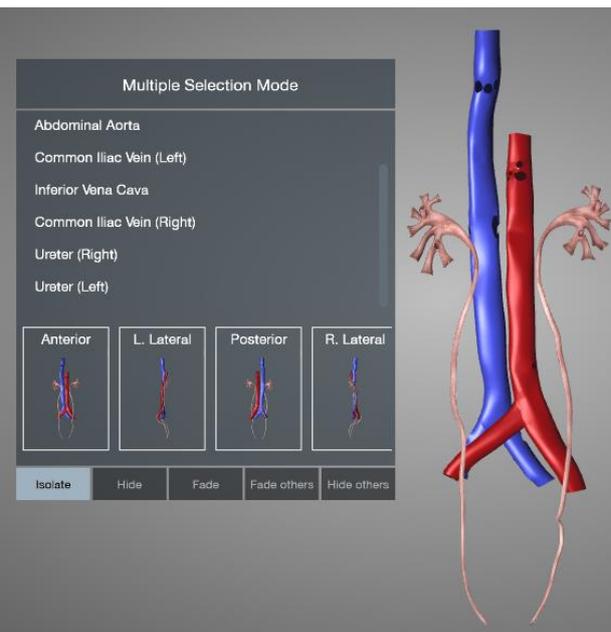
Longueur : environ 30cm

Rétrécissements :

- a- Péristaltiques
- b- Anatomiques :
 - ➔ **Jonction pyélo-urétrale**
 - ➔ **Croisement de l'artère iliaque** (commune ou externe)

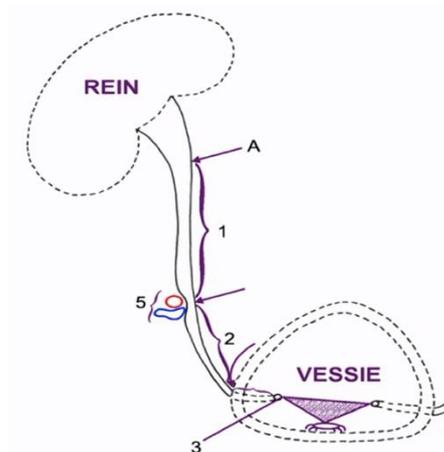


→ Abouchement dans la vessie



c- Pathologiques

Peuvent être le lieu de blocage d'un calcul ! Dans ce cas possible gonflement du rein car bouchon → hydronéphrose



1. partie abdominale
2. partie pelvienne
3. ostium
4. vaisseaux iliaques

rétrécissements physiologiques :

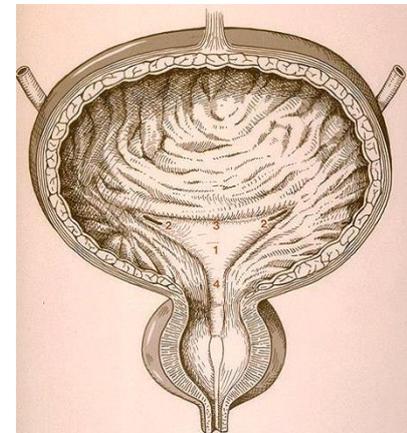
A, B, C

Variabilité : uretère bifide, bassinets séparés, uretère dupliquée (conduit parfois chez la femme à un abouchement de l'uretère dupliquée dans le vagin), différentes trajectoires

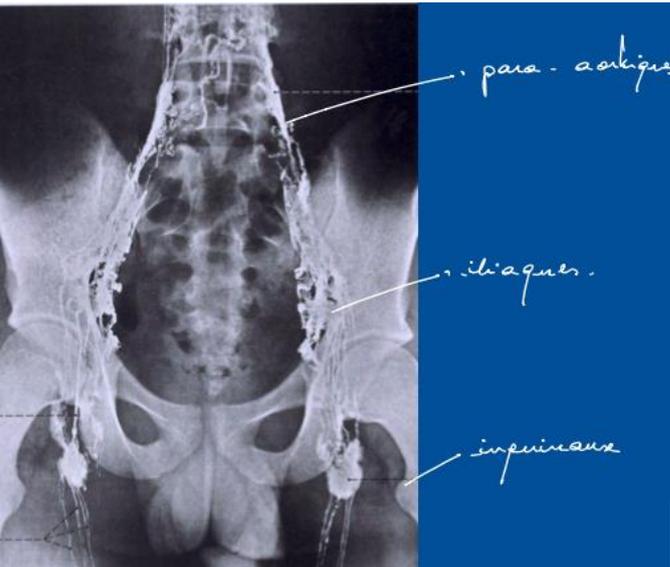
Vessie urinaire :

Couches pariétales : muqueuse, musculaire, **adventice (ou séreuse)** car le toit de la vessie est couvert par le péritoine, la vessie étant infrapéritonéale)

Relief muqueux : **plis muqueux** si vessie vide, sauf dans le **trigone vésical = trigone de Lieutaud** qui reste toujours tendu et qui se situe entre les 3 abouchements : les 2 uretères et l'urètre.



Drainage veineux : type cave



Drainage lymphatique : **iliaques** puis **para-aortiques**

La vessie est située dans le compartiment antérieur de la région pelvienne.

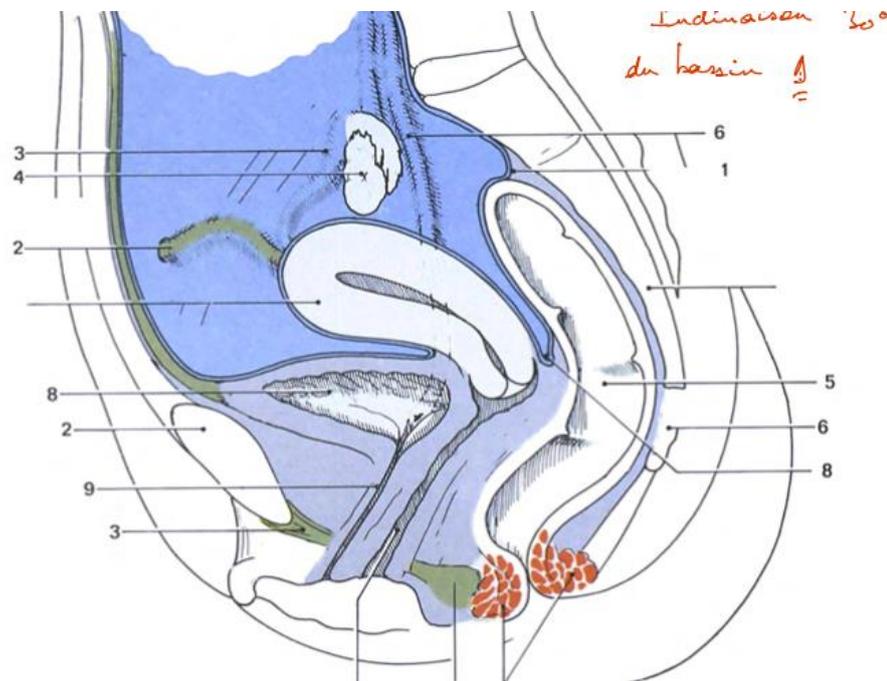
Elle est située en arrière de la symphyse pubienne (elle se repose dessus), et l'utérus se repose dessus chez la femme, sur lequel se repose le rectum.

Rappel : inclinaison du bassin : 30°

Position :

- Vide : derrière la symphyse pubienne
- Pleine : montant au-dessus de la symphyse, dans l'espace pré-péritonéal, mais le col de la vessie se trouve dans une position constante à 3-4 cm derrière la partie inférieure de la symphyse pubienne

Capacité physiologique : de 400 à 700 mL chez l'adulte. Maximale : 800ml / 1L



Le **détrusor** est la couche de muscle lisse située dans la paroi de la vessie. Lorsqu'il est détendu (la plupart du temps), il permet le remplissage passif de la vessie par l'urine en provenance du rein. Quand la vessie atteint un certain volume de remplissage, le muscle détrusor se contracte (et les sphincters se relâchent), ce qui permet le vidage de la vessie à travers l'urètre.

Urètre

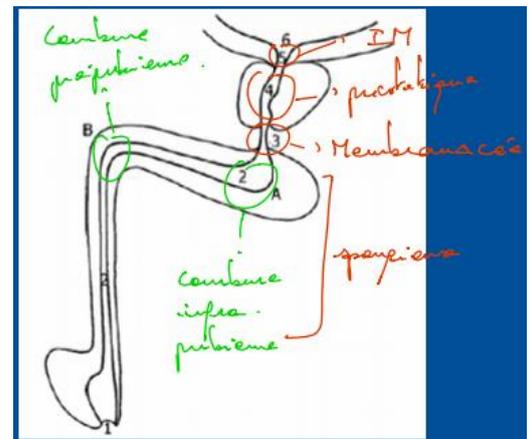
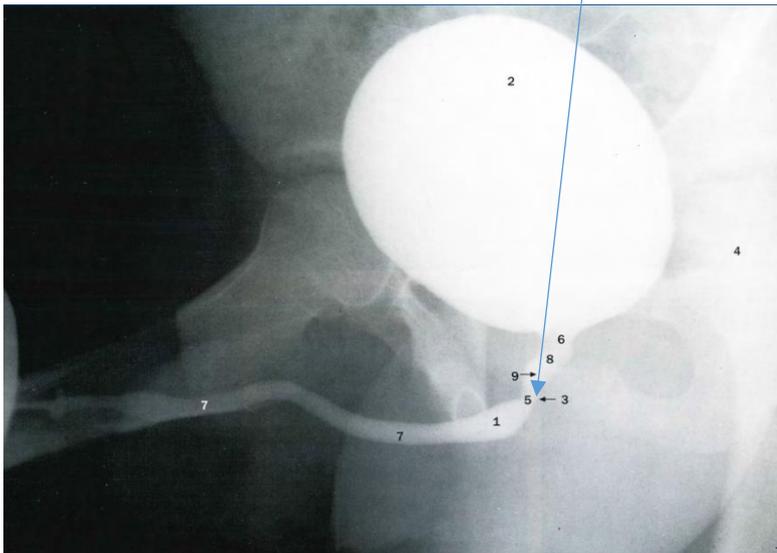
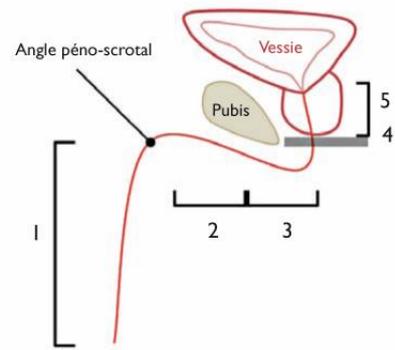
Chez la femme : 3-5 cm (beaucoup moins long que chez l'homme donc plus susceptible aux infections urinaires). Diamètre = 6 mm.

Chez l'homme : 20 cm avec 2 courbures : **prépubienne** (on peut la supprimer en remontant le pénis) et **infrapubienne** (au niveau de la base du pénis).

➔ Cathéter sur homme : si on perce dans la courbure infrapubienne (le + dur à passer), infections

Chez l'homme : ponction urinaire : est possible directe en passant au-dessus de l'os pubien quand la vessie est pleine.

Subdivision : partie intramurale (dans la paroi de la vessie), partie prostatique, partie membranacée (rétrécissement), partie spongieuse (16 cm).



Le rétrécissement au niveau de la partie membranacée est le lieu du sphincter externe : strié volontaire. Un autre sphincter (interne lisse) est présent à la sortie de la vessie= sphincter de la vessie.

Système urinaire 2

Grandes fonctions du rein et filtration glomérulaire

→ Systématisation des fonctions rénales :

Anatomie du rein

- Situation : au niveau des côtes flottantes
- Une artère rénale et une veine rénale pour chaque rein

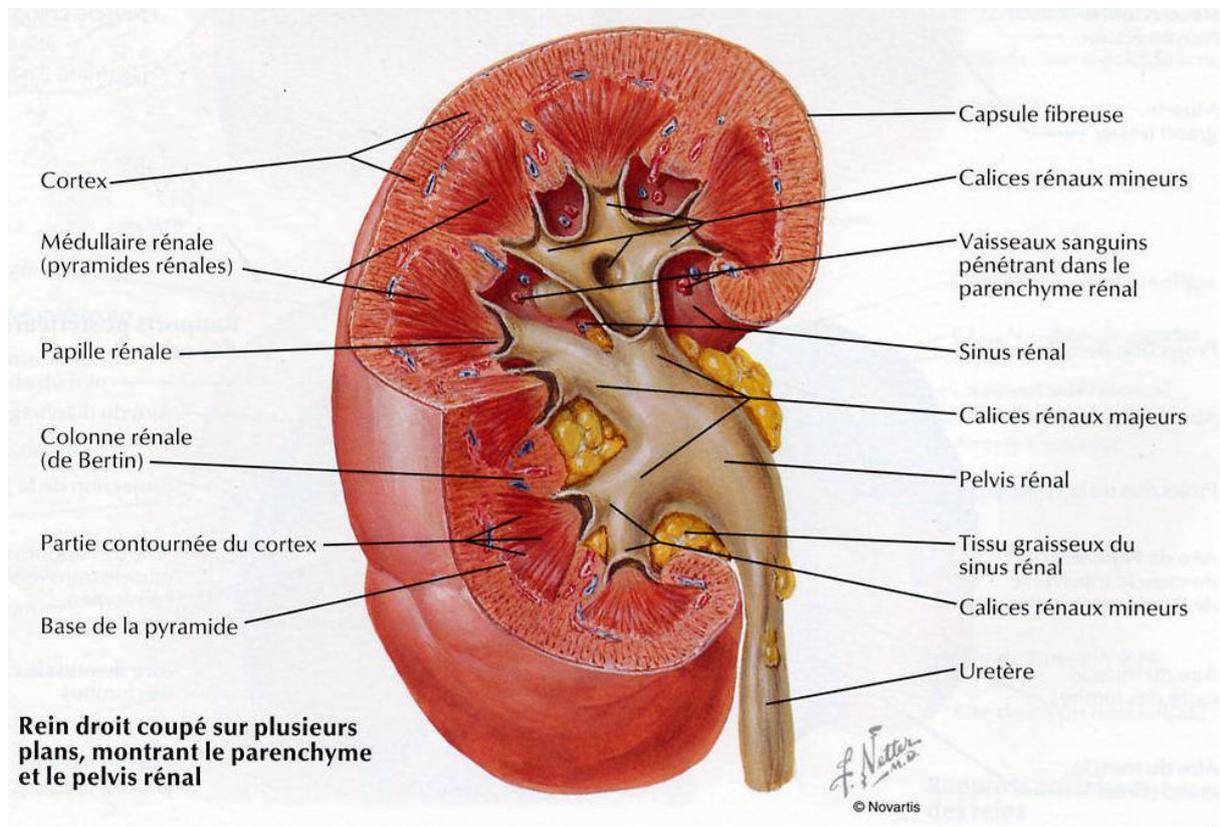
L'urine part des **papilles rénales (sort via l'aire criblée)** et va dans les **petits calices** (qui sont 9 en général) puis les **grands calices** (qui sont 3 en général) puis le **bassinnet** où commence le **péristaltisme**

Pyramide rénale ou de **Malpighi** : médulla

Cortex : contient les glomérules, prolongement le long des pyramides de Malpighi = **colonnes de Bertin**

Médulla : n'a PAS de glomérules

Dans le bassinnet : un pacemaker induit des contractions pour excréter, c'est un réflexe actif



Il est **rétro-péritonéal** donc s'il y a un hématome, le sang ne se vide pas dans le péritoine comme pour le foie ou la rate.

Malformation rénale fréquente : mauvais abouchement de uretères et reflux d'urine donc de bactéries quand la vessie se contracte → pyélonéphrites à répétition.

Corpuscule rénal de Malpighi

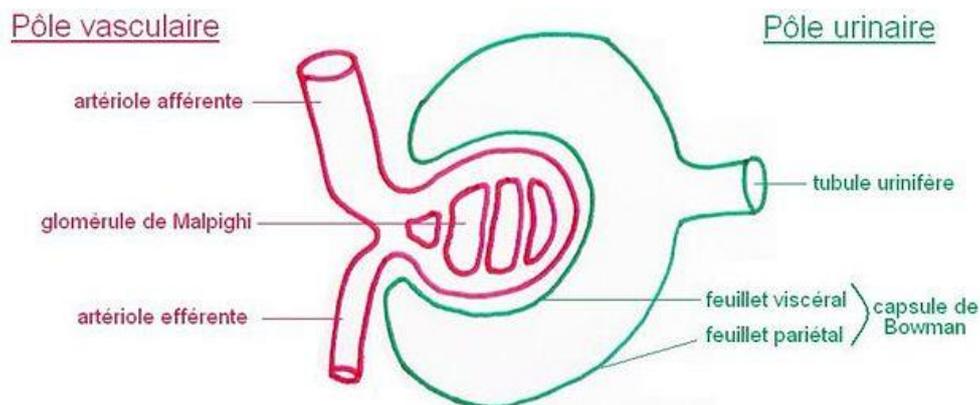
- **Cellules endothéliales** et **podocytes**
- Ouvert sur le tube rénal sur son pôle urinaire
- Capsule de Bowman

Arrivée du sang par une **artériole afférente** puis passe par un réseau de **capillaires glomérulaires** (glomérule) puis la sortie via une **artériole efférente**

- Cela permet d'avoir une haute pression dans le glomérule pour faire avoir de la filtration sous l'effet de la pression hydrostatique
- Cela permet aussi une gamme de modulation de pression beaucoup plus précise et large qu'avec une veinule
- Une partie du plasma est filtrée et se retrouve dans la **chambre urinaire**

L'artériole efférente forme ensuite un réseau de **capillaires péri-tubulaires** autour du tube.

Partie épithéliale : forme deux feuillets formant la **capsule de Bowman** qui entoure le glomérule



→ Unités fonctionnelles du rein : les néphrons

Le rein reçoit 20% du débit cardiaque.

Fonction : épuration du sang

Néphron : unité fonctionnelle répétée environ **1 million** de fois par rein humain

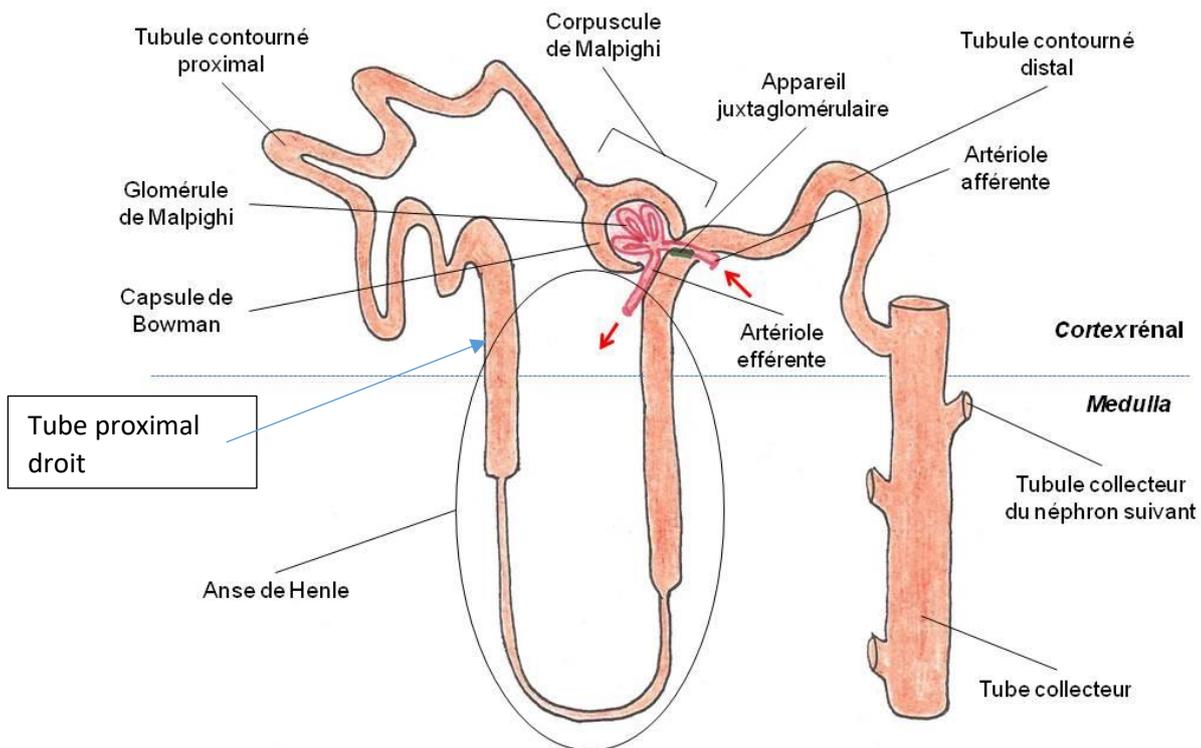
Dans le règne animal, le néphron est le même quasiment partout, c'est le nombre qui change, donc gros rein = beaucoup de néphrons.

Néphron

Composé de : **corpuscule rénal** (ou de Malpighi), le **tube contourné proximal**, le **tube proximal droit**, l'**anse de Henlé**, le **tube contourné distal**, le **canal d'union**, et le **tube collecteur**.

Les tubes contournés distaux de plusieurs néphrons (6 à 10) se rejoignent en un **tube collecteur**

L'anse de Henle peut être longue ou courte : néphron long ou néphron court selon la taille de l'anse. Anse longue : elle descend profondément dans la médulla, et est fine. Les branches ascendante et descendante n'ont pas la même perméabilité.



Fernandes, A., 2016

Capillaires tout autour des tubes rénaux qui permettent une réabsorption efficace.

Les grandes fonctions rénales

- **Purifient le sang**, permet d'éliminer les déchets, le foie va éliminer ce qui est soluble dans le gras via la bile (lipophile), et le rein élimine tout ce qui est soluble dans l'eau via l'urine (hydrophile).

Mais certaines substances sont rendues solubles pour être éliminées par le rein comme la bilirubine.

- Maintiennent la composition sanguine constante (eau, électrolytes et acides-bases) = **homéostasie**
- Produisent des **hormones** : EPO, vitamine D, rénine

1800 L sang reçu/jour → 20% du débit sanguin

180 L sang filtré / jour (ultrafiltrat) qui sont quasiment entièrement réabsorbés

1-1,5 l urine finale / jour

Rein : organe d'élimination :

Trois processus fondamentaux de transport de substances interviennent dans la production de l'urine :

- 1- **Filtration** dans le glomérule : *passage de fluide du côté vasculaire vers la chambre urinaire*
- 2- **Réabsorption** dans le tubule : *réabsorption d'une majeure partie de fluide qui a été filtré*
- 3- **Sécrétion** : *addition de substances dans l'urine*

1+2+3 = excrétion

→ Élimination

Filtration glomérulaire : environ 20% du plasma sanguin est filtré dans le glomérule et passe dans la chambre urinaire = **filtrat glomérulaire** = tout le plasma sauf les protéines et les cellules = **urine primitive** → les substances à éliminer sont excrétées en partie comme cela.

Réabsorption : transport de substance du tube rénal aux capillaires péri-tubulaires

Certaines substances (comme l'acide urique) sont réabsorbées puis sécrétées.

L'absorption est très bonne car la pression hydrostatique est faible dans les capillaires post-glomérulaires.

Sécrétion : transport de substance du sang (capillaires péri-tubulaires) au tube rénal

- L'excrétion est la résultante de filtration-réabsorption-sécrétion
- Si on boit peu on réabsorbe plus pour conserver l'eau et inversement

→ **Substances uniquement filtrées** :

- **Inuline** (substance exogène)
- **Créatinine** (produit de dégradation de la créatine-phosphate musculaire, utilisée en premier lors d'un effort). Son taux est proportionnel à la masse musculaire, et diminue rapidement par filtration. Chaque jour on en dégrade un peu, et donc la production de créatinine est fixe tous les jours.

→ **Substances filtrées et réabsorbées à 100%** : glucose, acides aminés

→ **Substances filtrées et sécrétées** : PAH, médicaments

Acide paraaminohippurique PAH : est complètement **filtré et sécrété** en 1 seul passage. Quand le rein est sain, le sang ressort complètement épuré d'acide paraaminohippurique

→ **Substances dont l'excrétion dépend des processus de filtration, réabsorption et sécrétion** : K⁺, acide urique, urée

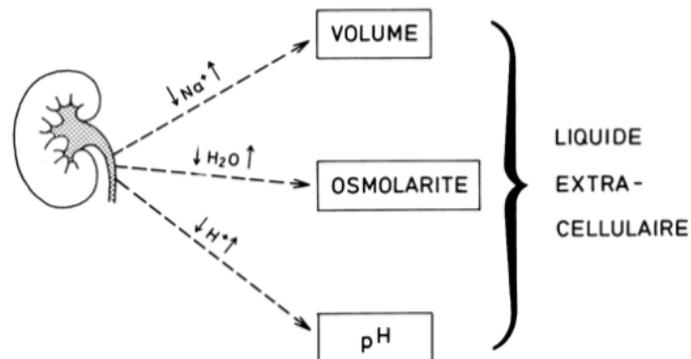
- **Urée** : manière de transporter l'azote qui vient des protéines → le NH₂ des protéines se conjugue avec un H⁺ et forme NH₃ = ammoniaque : très toxique. Pour éviter cela, le foie forme de l'urée (un carbone sur lequel il fixe 2 NH₂) qui est non-toxique et permet de transporter ces groupes sans dangerosité. *La quantité d'urée est déterminée par la filtration glomérulaire, mais on en réabsorbe une partie et on en sécrète une partie. Mais on en réabsorbe à peu près autant qu'on en sécrète donc c'est approximativement juste la filtration.*
- Urée = rien à voir avec **acide urique** qui vient des acides nucléiques, en particulier des purines, qui sont transformées en acide urique, éliminé par le rein par filtration et une partie est réabsorbée → une partie variable est excrétée.

Autres fonctions

- **Maintien de l'homéostasie** : maintien des volumes corporels, des concentrations ioniques, le pH, ... constant → maintien de l'osmolalité (osmoles par Kg de solution) donc du volume extracellulaire, des concentrations ioniques etc
- **Cible d'hormones** : les hormones participant à l'homéostasie
 - o **Aldostérone** = hormone du sel, sécrétée par la zone glomérulée de la surrénale, agit sur le tube rénal et **stimule la réabsorption du sodium sur le tube distal et le canal collecteur** (contrôle fin de la réabsorption de sodium et donc du volume extracellulaire, **surrénale**)
 - o **Vasopressine** = ADH, permet la rétention d'eau dans le **canal d'union** et le **canal collecteur**, elle est synthétisée dans l'hypothalamus et sécrétée dans la posthypophyse, sécrétion si augmentation de l'osmolarité du plasma
 - o **Parathormone** : **inhibe la réabsorption de phosphate** au niveau du **tube proximal**, et **stimule la réabsorption de calcium** au niveau du **tube distal**
 - o **Atriopéptine** = ANP : inhibe tout le processus de réabsorption, diminue la volémie, inhibe la réabsorption de sodium et d'eau par le rein, sécrété par les **oreillettes cardiaques** quand trop de pression

Rein : organe de régulation :

Le rein régule 3 paramètres fondamentaux de liquide extracellulaire



→ Rein : organe endocrine

Rénine

- Composante du système RAA majeur dans la régulation du volume extracellulaire et de la pression artérielle
- Sécrétée par des cellules spécialisées (**myoépithéliales**) de la **paroi de l'artériole afférente du glomérule**
- **Enzyme protéolytique**

Si la tension sur l'artériole efférente baisse, sécrétion de rénine → action de cette hormone qui va cliver l'angiotensinogène circulant dans le plasma. Augmentation de la pression dans l'artériole afférente : inhibe la sécrétion de rénine.

Angiotensinogène clivé : angiotensine : réabsorption de sel = augmentation de la pression artérielle.

La sécrétion de rénine est **l'étape limitante du système angiotensine aldostérone** qui est le principal contrôle de la volémie.

Érythropoïétine : contrôle de la qté de globules rouges. Réaction physiologique en cas d'anémie ou hypoxie par exemple en altitude. Glycoprotéine sécrétée par des fibroblastes de l'interstice rénal cortical situé entre les tubes proximaux.

Sécrétée par le rein car il reçoit une grosse partie du débit sanguin donc bon endroit pour mesurer la globalité de l'oxygène dans le sang. Elle va stimuler la différenciation d'érythroblastes pour faire plus de globules rouges.

→ Une polyglobulie est induite par une insuffisance respiratoire

Calcitriol = 1,25 (OH)₂ D3 : dérivé de la vitamine D, on peut la sécréter par la peau contrairement aux autres vitamines qui sont forcément exogènes.

La vitamine D est sécrétée sous forme inactive, puis elle est activée par **deux hydroxylations** : dans le **foie** puis dans le **tube proximal par la 1-alpha hydroxylase**.

→ 2 cibles :

- L'intestin grêle = augmente l'absorption de Ca²⁺
- L'os = augmente la réabsorption osseuse

Donc, le **calcitriol, en synergie avec la PTH**, contribue à augmenter la calcémie lors d'une hypocalcémie (voir cours Trombetti).

Plus la peau est pâle plus on synthétise facilement de la vitamine D

→ Processus élémentaires de production d'urine :

Le sang arrive par artériole afférente et repart par l'artériole efférente

Filtration glomérulaire au niveau des capillaires glomérulaires, on prend 20% du plasma, sans les protéines.

Donc volume 10% moins important dans l'artériole efférente par rapport au volume qui était arrivé dans l'artériole afférente, si on considère que l'hématocrite vaut environ 50%, et donc le plasma représente 50% aussi du volume, on enlève 20% des 50% de plasma (il reste 40% du volume de plasma) il reste un total de 90% du volume initial.

À l'effort, on baisse le débit sanguin rénal car on favorise la perfusion des muscles et du cerveau, surtout en cas d'effort prolongé.

Mais le rein doit continuer d'être fonctionnel en toutes circonstances.

- ➔ Si on contracte l'artériole efférente, on augmente la pression dans les capillaires glomérulaires, donc on augmente la pression hydrostatique (filtration augmentée)
- ➔ Si on contracte l'artériole afférente, on diminue la pression dans les capillaires glomérulaires (action inverse)
- ➔ **En cas de Diminution du débit ➔ adaptation des diamètres d'artérioles efférente et afférente pour garder une pression de filtration glomérulaire constante**

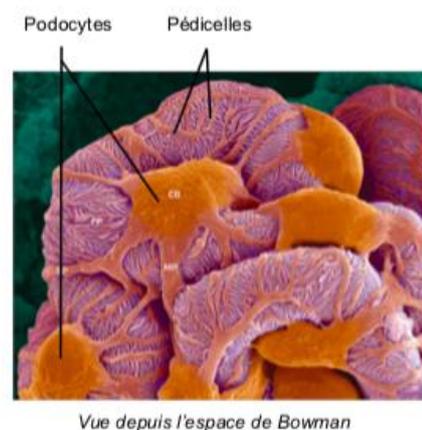
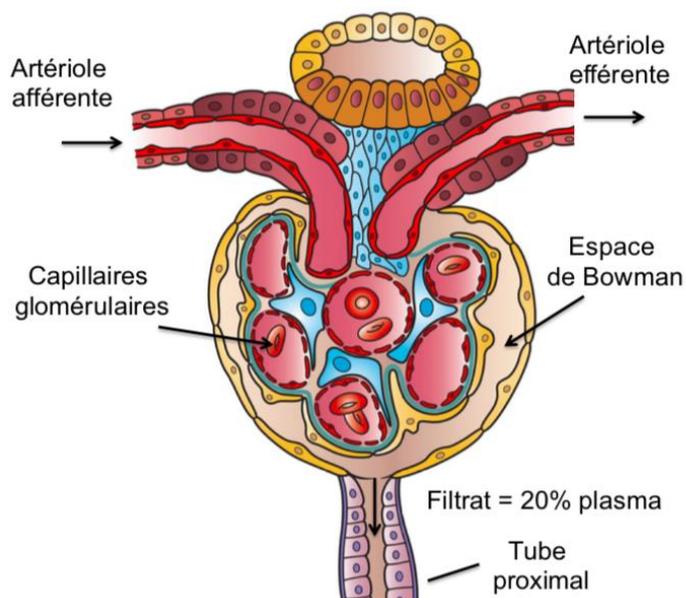
Le filtration glomérulaire nécessite une pression supérieure à celle d'un capillaire normal. Donc forte pression, donc il faut une couche de cellules épithéliales en plus : **podocytes** = tissu de soutien contre la pression + rôle dans la génération de la barrière glomérulaire grâce aux **pédicelles** : détermine la taille des éléments qui peuvent passer à-travers (formation d'un diaphragme sélectif, voir histo)

Glomérule : partie vasculaire capillaire au sens strict.

Les **capillaires sont fenêtrés** pour laisser passer rapidement de grandes qtés de liquide = échanges de fluides très rapides. Les pédicelles forment un diaphragme sélectif qui bloque la sortie de certaines substances

Le filtre glomérulaire bloque : les éléments figurés du sang (plaquettes, érythrocytes, leucocytes...) et les protéines (albumine)

Ils sécrètent également le glycocalyx qui empêche les gros morceaux de passer.



Feuillet viscéral de la capsule de Bowman : fait de **podocytes** qui entourent capillaires en entier en mode « fermeture éclair ». L'espacement entre 2 pédicelles détermine l'espacement pour l'excrétion.

Feuillet pariétal : capsule de Bowman, délimite la chambre urinaire contenant le plasma excrété.

Barrière glomérulaire : endothélium des capillaires + glycocalyx + lame basale + podocytes

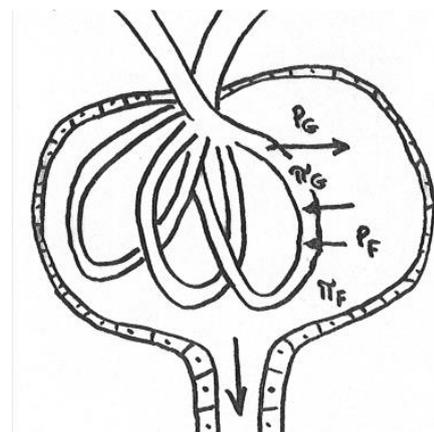
M : mésangium glomérulaire (intra ou extra) = cellules bleues sur le schéma page 6.

Tissu de soutien autour des glomérules, fait de **cellules mésangiales** (mix entre fibroblaste et muscle) qui en se **contractant (diminue la surface de filtration) /relaxant (augmente la surface de filtration)** régule la surface de filtration.

Contraction : de surface de filtration ↘

→ **Filtration glomérulaire :**

- La composition du filtrat est quasi identique à celle du plasma sanguin
- Débit du filtrat glomérulaire est très élevé : 180 L / 24h ou 125 ml/min



Pression de filtration : déterminée par l'équation de Starling

$$P_{\text{nette}} = DP - DP = (P_G - P_F) - (P_G - P_F)$$

Pression nette : mmHg

Filtration glomérulaire = GFR (glomerular filtration rate) = $K_f \times (\Delta P - \Delta \Pi)$

Kf : coefficient de filtration, peut varier

GFR → unité de débit = volume par unité de temps.

GFR : 180 L / 24h

Exemple:

$$P_G = 45 \text{ mm Hg} \quad P_F = 10 \text{ mm Hg} \quad \Pi_G = 20 \text{ mm Hg} \quad \Pi_F = 0 \text{ mm Hg}$$

$$P_{\text{nette}} = (45-10) - (20-0) = 15 \text{ mm Hg}$$

P_F = pression du filtrat

P_G = pression glomérulaire

P_i = pression exercée par les macromolécules (uniquement si la membrane n'est pas perméable à 100% aux macromolécules) = pression oncotique

Pas de coefficient de réflexion (qui sert normalement à prendre en compte la perméabilité de la membrane aux molécules) car la barrière est imperméable aux protéines.

Le seul paramètre qu'on peut changer est la pression hydrostatique via le diamètre des artérioles afférentes et efférentes.

Artérioles afférente se dilate automatiquement si la pression augmente. Mais des signaux externes jouent aussi sur la régulation du diamètre des artérioles comme l'oxyde nitrique formé localement qui dilate l'artériole afférente, et contracte l'artériole efférente donc augmente la filtration glomérulaire.

→ La fraction filtrée (% de plasma qui passe dans la chambre urinaire = 20%) augmente à 40% quand le débit sanguin diminue car il faut filtrer plus qu'avant

Hématurie : pression glomérulaire tellement forte que les GR passent dans l'urine

Réflexe vasogénique : artériole afférente se contracte automatiquement pour ne pas augmenter la filtration glomérulaire quand la pression artérielle arrivant dans l'artériole afférente est trop élevée (senti par barorécepteurs dans l'artériole efférente).

Barrière électrique : le **glycocalyx accumulé sur la lame basale est chargé négativement**, les protéines aussi → effet de répulsion des grosses molécules négatives

→ Les protéines qui sont assez petites pour passer (comme l'**albumine**) ne passent quand-même pas car elles sont négatives.

Si la pression de filtration augmente de façon prolongée, la barrière glomérulaire peut être endommagée, donc des globules rouges et des protéines passent (hématurie)

→ Les critères de filtration glomérulaire sont :

- La **taille** de la molécule (trop grosse ne passe pas)
- La **forme** de la molécule (forme bizarre ne passe pas)
- La **charge** de la molécule (plus c'est négatif moins ça passe)

Il n'a pas dit cette partie en 2020.

Prostaglandines : régulation de la dilatation de ces artérioles : antiinflammatoires = inhibition des prostaglandines, il n'y a plus de dilatation de l'artériole afférente, plus de filtration suffisante → néphrotoxique.

Normalement quand le flux sanguin augmente dans une artérioles le diamètre augmente pour éviter une pression trop grande et une ultrafiltration, les prostaglandines permettent la dilatation de l'artériole afférente quand il le faut.

→ **Modèles d'épithélia sécrétoires et absorbifs** :

Il y a toujours une pompe Na/K ATPase sur la membrane basale. Sauf dans le plexus choroïde.

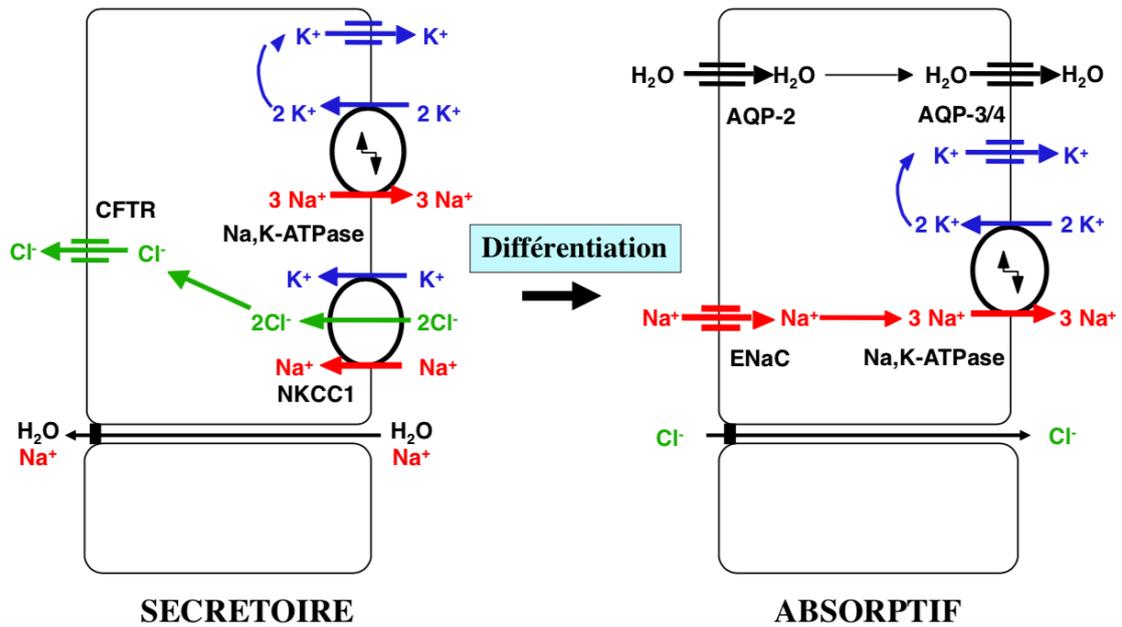
Sécrétoire : **NKCC1** : fait entrer 1 Na / 1 K⁺ / 2 Cl grâce au gradient de Na.

Le sodium sort par Na/K ATPase, et **Cl⁻ sort par CFTR**. Le **Na⁺ suit le Cl⁻ de façon paracellulaire** (électroneutralité), et attire avec lui de **l'eau en paracellulaire**.

Le Na suit le Cl, et l'eau suit le sel, les deux par transport paracellulaire

Absorbif : le **sodium rentre depuis la lumière via ENaC** et sort comme du côté basal grâce à la Na/K ATPase, donc augmentation de la pression osmotique, (transport transcellulaire de sodium). Cette fois c'est le **Cl⁻ qui suit en paracellulaire**, et **l'eau passe par les AQP2**

Le chlore passe en paracellulaire attiré par le + du Na, donc inverse du sécrétoire où le CFTR sort du chlore qui est suivi par Na en paracellulaire



L'eau peut passer soit à-travers les cellules soit entre, dans les deux types épithéliaux.

Dans le capillaire péri-tubulaire qui suit le glomérule : haute pression oncotique car concentration du sang, et basse pression hydrostatique car moins de liquide : **capillaire veut absorber en sortant du glomérule. Cela permet une forte réabsorption.**

Système urinaire 3

Concept de clearance rénale et balance solide et compartiments liquidiens

→ Concept de clearance :

→ **Capacité des reins à totalement épurer le plasma d'une substance en mL/min**

→ = **débit** de plasma qui a été complètement épuré d'une substance X (par unité de temps)

NB : le débit de clairance ne peut pas excéder le débit plasmatique rénal (logique)

Permet de savoir si une substance est éliminée rapidement, et par le rein ou par le foie.

Calcul pour une substance X

$$C_x = \frac{U_x \cdot \dot{V}}{P_x} \quad C_x = \text{RPF}$$

V : débit urinaire (mL/min d'urine produite)

U_x : concentration de la substance dans l'urine

P_x : concentration de la substance dans le plasma

NB : il faut que P_x soit constant, sinon c'est difficile à mesurer (si c'est production endogène, pas toujours constant)

→ **3 chiffres à connaître** pour déterminer la clairance pour une substance :

- **Concentration plasmatique**
- **Concentration dans l'urine**
- **Débit urinaire**

Plus la clairance est proche du débit plasmatique rénal plus le rein est important pour la clairance d'une substance.

Mesure du débit de filtration glomérulaire GFR

→ A l'aide d'une **substance de référence** = substance donc la clairance mesure la filtration glomérulaire :

Pour être une substance de référence elle doit :

- Être filtrée librement

- Quantité filtrée = quantité dans l'urine (pas de réabsorption ni de sécrétion)
- Non métabolisée (transformée en autre chose)
- ➔ Substance uniquement filtrée

Exemple :

Inuline et ses dérivés (sucres complexes assez petit pour être filtré et non-métabolisé).

Il faut d'abord avoir une concentration stable pour être au volume de distribution ➔ perfusion pendant une bonne heure. Examen : 4h.

Clearance rénale de l'inuline : GFR. Mais on ne l'utilise pas car on a mieux maintenant.

Créatinine : la créatine est renouvelée d'une fraction constante tous les jours et le reste est jeté dans le sang ➔ **concentration plasmatique stable**. Elle n'est **pas métabolisée**.

Quantité filtrée = quantité dans l'urine = **librement filtrée**. Elle est un peu sécrétée mais moins de 10% donc marge d'erreur correcte.

NB : on a des formules et modèles qui permettent de mesurer GFR juste avec la concentration plasmatique de créatinine maintenant.

➔ **Permet de mesurer le GFR** car $C_{x_{ref}} = GFR$ comme tous le plasma est épuré de la substance à chaque passage.

NB2 : il faut mesurer C plasmatique et C urinaire (sur plusieurs fois pour être sûr)

➔ 120 mL/min environ, proportionnelle à la taille des reins

Donc si et seulement si la substance est « de référence », clairance de cette substance = GFR

➔ Pour toutes les autres $C \neq GFR$ car une partie est réabsorbée/sécrétée

Application : nouveau médicament, et on veut connaître son devenir dans le rein

On compare sa clearance rénale avec celle de la substance de référence :

⇨ **Clairance fractionnelle**

On compare la clairance d'une substance A à celle de l'inuline :

- Si $C_a > C_{inuline}$ ➔ filtrée et **sécrétée**
- Si $C_a < C_{inuline}$ ➔ filtrée et **réabsorbée** (ou macromolécule partiellement tamisée donc n'est pas bien filtrée)
- $C_a = C$ ➔ substance de référence (très rare)
- ➔ *Permet de déterminer si substance est absorbée ou sécrétée*

➔ **Filtration et sécrétion du PAH**

Permet de mesurer le débit plasmatique rénal

Le PAH est entièrement **filtré et sécrété** au premier passage.

S'il était juste filtré sa clearance serait 120 ml/min ou 180 L/jour, mais il est aussi sécrété, donc sa clearance est 650 ml/min.

Il faut une substance **complètement éliminée en un passage dans le rein**. IL est filtré mais aussi sécrété à 100%.

Donc 0 dans la veine rénale, donc sa clearance équivaut au débit rénal.

→ **Le sang quittant le néphron est totalement épuré en PAH**

→ On peut donc mesurer le flux plasmatique rénal

Comment on fait ?

- On mesure la concentration de PAH dans l'artère rénale
- Dans la veine rénale sa concentration vaut 0 → full sécrétion

En calculant la **clairance** du PAH, ça nous donne le flux plasmatique rénal, soit **combien de plasma arrive dans le rein par minute (= 650 mL/min)**

$$\text{Flux plasmatique rénale (RPF)} = \frac{[\text{PAH}]_{\text{urine}} \cdot \text{Débit urinaire}}{[\text{PAH}]_{\text{plasmatique}}} \quad (\text{Formule } C = U V / P)$$

$$\text{RPF} = U_{\text{PAH}} \cdot \dot{V} / P_{\text{PAH}}$$

Puis pour être plus précis → calcul du **flux sanguin rénal**

En divisant le RPF par (1 - hématocrite) on trouve le débit sanguin rénal RBF = 1182 mL/min

$$\text{Flux sanguin rénale} = \frac{\text{Flux plasmatique rénale}}{1 - \text{hématocrite}}$$

$$\text{RBF} = \text{RPF} / (1 - \text{Hct})$$

RPF = renal plasmatic flow

RBF = renal blood flow

→ Balance sodique et compartiments liquidiens

- **Compartiment intracellulaire** : 25L et **15 mM** (soit 375 mmoles) de **Na⁺**
- ➔ **Compartiment extracellulaire** : 15L, **140 mM** (soit 1680 mmoles) de **Na⁺**

Le sodium diffuse passivement d'extra à intracellulaire selon le gradient

- ➔ Le plasma a la même composition que le compartiment interstitiel en concentrations d'ions et donc de Na^+ . Quasiment tout le sodium est dans le compartiment extracellulaire. Gradient à peu près x10, donc le sodium a tendance à diffuser passivement vers le compartiment où il est le moins concentré.
- ➔ Il faut donc un transport **actif** de sodium pour maintenir le gradient : Na/K ATPase

Natrémie [Na^+] normale est entre **138 et 142 mM**. Ne varie quasiment pas et est régulée finement.

Chlorémie [Cl^-] : 98 - 106 mM

Remarque : il n'y a pas autant de Cl^- que de Na^+ , donc il y a d'autres anions pour l'électroneutralité, par exemple les anions bicarbonate, et d'autres anions : « anions indosés »

- ➔ En général on dose Na^+ , K^+ , Cl^- , bicarbonate (HCO_3^-)
- ➔ Osmose : cf. cours Demaurex

Toute augmentation du sodium extracellulaire = augmentation de l'osmolalité extracellulaire et donc diminution du volume cellulaire.

Rôle du sodium

Les variations de volume cellulaire sont très mal tolérées. On contrôle le volume cellulaire en contrôlant la concentration extracellulaire de sodium.

[Na] total augmente : volume du compartiment extracellulaire augmente par osmose.

[Na] plasmatique augmente : augmentation de l'osmolarité ➔ l'eau sort des cellules car elles sont en situation hyperosmotique ➔ **volume cellulaire diminue**

[Na] plasmatique diminue : diminution de l'osmolarité ➔ l'eau entre dans les cellules car elles sont en situation d'hypoosmolarité ➔ **volume cellulaire augmente**

Attention, si la concentration de Na^+ diminue la concentration d'anion baisse aussi !

Les variations de sel entraînent des variations d'eau rapide ➔ on mange salé on prend 1-2 kg car l'eau va être retenue mais c'est temporaire.

→ Pression artérielle

Volémie = volume de remplissage dans les vaisseaux

- Si le sodium corporel augmente, la volémie augmente car on absorbe de l'eau dans le plasma pour baisser son osmolarité et la pression artérielle augmente
- Si le sodium corporel diminue, la volémie diminue par le mécanisme inverse, et la pression artérielle diminue

Mais la pression artérielle est régulée par d'autres facteurs, donc la pression reste plus ou moins stable (par exemple augmentation de la résistance périphérique permet d'augmenter la pression artérielle).

→ Traitement diurétique pour l'hypertension peut fonctionner

→ Balance sodique journalière

Non régulé :

- 120 mmol par jour *via alimentation* (en vrai 2 fois plus en Suisse car on mange trop salé) absorption de 110 mmol et 10 mmol dans les selles directement sur les 120, mais beaucoup plus en cas de diarrhées → perte graves de Na⁺

NB : si on mange 400 mmol de Na, on en excrète quand même 10 mmol

- Glandes sudoripares : perte de 10-15 mmol/jour ; quand il fait chaud on peut perdre beaucoup plus d'eau et de sel.

Régulé : le travail du rein : régulation du sodium

Via des osmorécepteurs, régulation du sodium par le rein.

→ La régulation de l'excrétion de sodium se fait via le degré de réabsorption

→ **Réabsorption du sodium le long du néphron :**

Tube proximal contourné et droit : 70% du sodium est réabsorbé

Réflexe : plus il y a de filtration, plus on réabsorbe dans le tube proximal, on arrive toujours à 70%

Partie descendante de Henlé : 0% → imperméable au sodium et perméable à l'eau

Parie **ascendante** de Henlé : **20%** → perméable au sodium et imperméable à l'eau

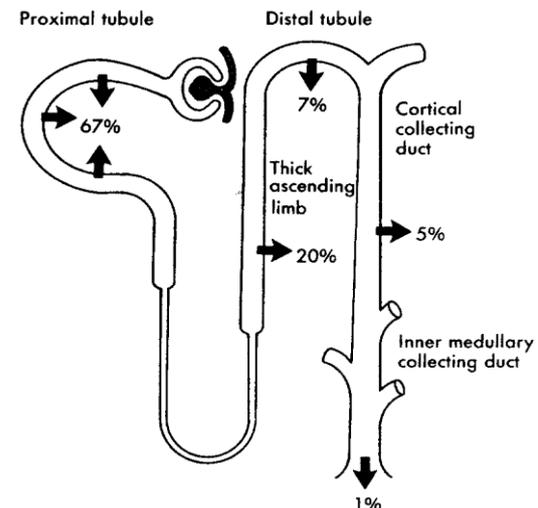
- Cette partie-là est constante et réabsorbe **toujours 90% du sodium filtré**

Macula densa → le tubule revient au contact du glomérule, et un petit groupe de cellules = macula densa = chemosenseur = calcule la concentration tubulaire de NaCl.

- Après la **macula densa** → Si la concentration de sodium est trop élevée, alors on a trop filtré et pas assez réabsorbé. Donc elle envoie un signal de **contraction sur l'artériole afférente** et donc diminuer la filtration glomérulaire. C'est le **feedback glomérulaire** qui a lieu en continu dans chaque néphron.

Il reste 10% du sodium sur lesquels on peut réguler la balance sodique, car 90% est réabsorbé entre le tube proximal et la macula densa.

- La régulation se fait sur la partie **distale du tube rénal** et sur le canal collecteur *via* **aldostérone** qui agit uniquement sur le tube distal (ENaC) (un peu sur le canal collecteur *via* NCC).



Si on mange beaucoup de sel, peu de réabsorption car stock assez grand, pas d'utilisation de l'aldostérone car les 10% n'ont pas du tout besoin d'être réabsorbés.

Si on mange peu de sel, on doit réabsorber un maximum donc on va beaucoup utiliser l'aldostérone

→ Mécanisme dans les cellules du tube proximal : **70%** d'absorption

- Épithélium d'absorption : **bordure en brosse + invaginations** = grande surface d'échange car elles doivent réabsorber énormément

Moteur : **Na/K ATPase** maintient la [Na] intra bas et extra haute (3 Na dehors et 2 K dedans)

→ Déséquilibre de charge → intérieur négatif et extérieur positif de -60 mV

Transporteur :

- **Antiport** Na/H+ **NHE** ;
- **Symport** Na/glucose ou AA ou phosphate → secondairement actif = **SGLT2**
- Excrétion de protons ce qui est bien car toxique

Jonctions serrées peu étanches → eau et ions passent, font 30-40% du boulot

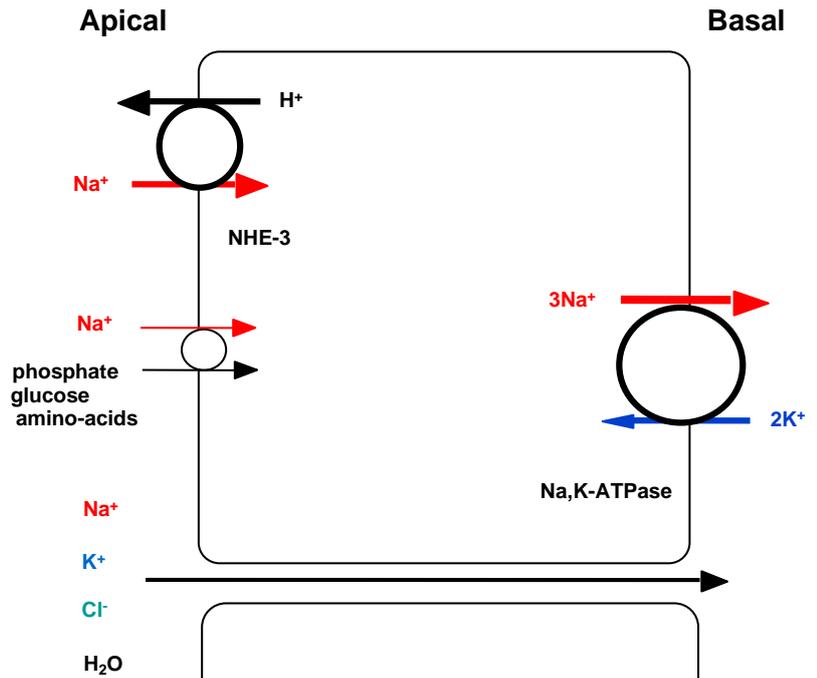
→ **Paracellulaire**

Au final : réabsorption de Na par les **capillaires péri-tubulaires** qui ont $P_h \searrow$ et $P_{onc} \nearrow$

Maintenant on a des anti-SGLT2 qui sont très efficace car un petit effet sur le tube proximal produit un grand effet sur la natriurèse car il réabsorbe 70% du sodium.

Dans l'anse descendante : **0%**

→ Dans les cellules de l'anse de Henlé ascendante : **20%**



Moteur : **Na/K ATPase** basolatérale

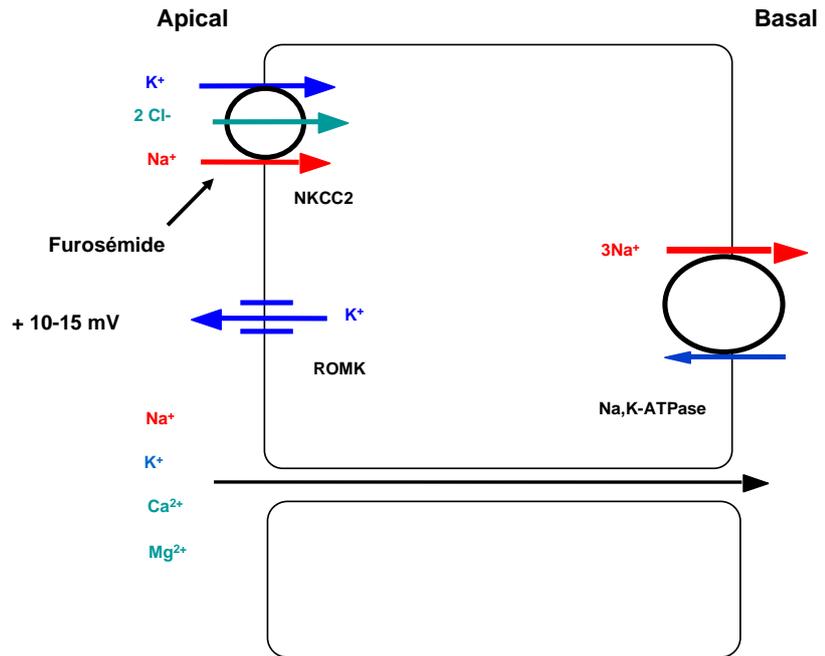
Co-transporteur Na/K/2Cl utilisant le gradient de Na → **NKCC2**

ROMK permet de fournir NKCC2 en K+

Utilisation du gradient de K+ :

Comme du K+ est éjecté, cela crée des charge + dehors → les cations sont poussés hors du tube vers la cellule qui est chargée -

Cela permet d'absorber gratuitement en **paracellulaire** des ions positifs via les jonctions serrées



Diurétique : **furosémide**

Inhibe le NKCC2 → eau urine ↗

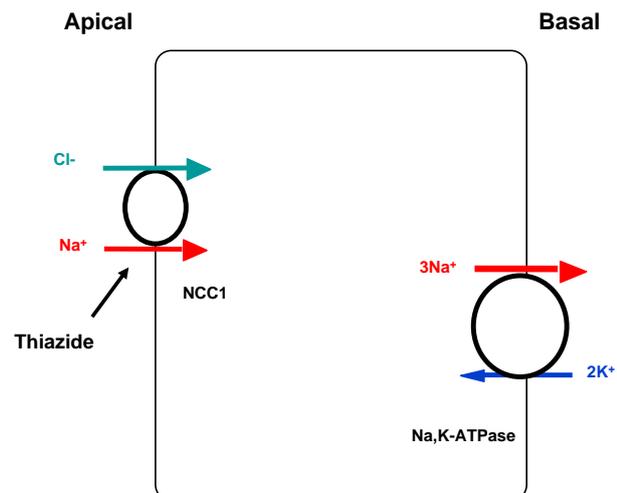
Famille des diurétiques les plus puissants.

→ Tube distal : 10% du sodium, régulé !

Na/K ATPase basolatérale et **symport Na+ / Cl- NCC**

Diurétique : **thiazide** inhibe ce transport. Efficace si le tube distal réabsorbe.

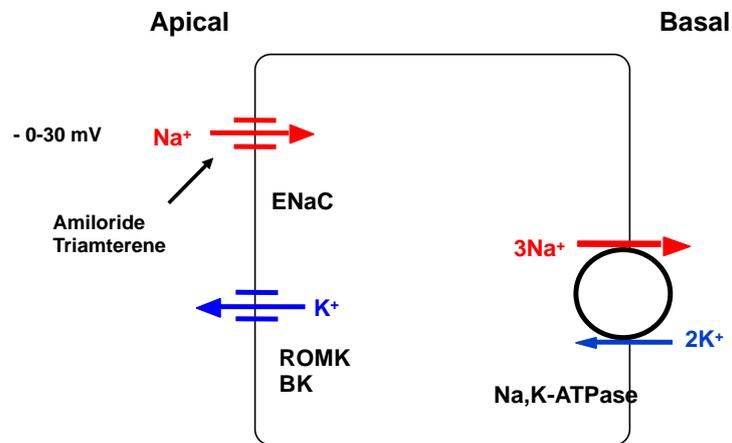
Médicaments de première intention contre l'hypertension artérielle.



→ Canal collecteur (canal d'union), régulé !

2 types de cellules : principales et intercalaires

Na/K ATPase et **canal ENaC** (Épithélial Na Channel), plus efficace que les transporteurs car c'est un canal.



Diurétique : ciblé par **amiloride** et **triamterene**

Couplé à un canal **ROMK** : plus on absorbe de Na plus on excrète du K⁺

Aldostérone : hormone du sel

- Sécrété par la surrénale suite à rénine → angiotensine quand on a une hypovolémie
- Est un stéroïde → entre dans la cellule → se lie à son récepteur → noyau → ...

Transcription augmente pour : ENaC et NCC, Na/K ATPase, enzymes pour produire ATP

- Augmente la réabsorption du sodium au niveau du néphron → volémie ↗
- Augmente l'excrétion de K⁺ (via Na/K augmentée qui fournit plus ROMK et couplage entre ENaC et ROMK)

→ Balance hydrique et osmorégulation

Plus on est jeune plus on contient d'eau, plus on est vieux plus on se dessèche.

Entrées :

- Ingestion de boissons 1200 mL
- Eau contenue dans les aliments 1000 mL
- Métabolisme cellulaire 300 mL (reste de combustion du glucose)

Sorties :

- Urine 1500 mL
- Selles 100 mL (jusqu'à 15-20 L par diarrhées aiguës)
- Poumon (humidification) et peau 900 mL

→ 2500 d'entrée et de sortie

→ Vasopressine ADH : hormone de rétention eau

Récepteur à l'osmolarité : neurone vasopressinergique (extrêmement sensible).

Sécrétion : dans l'hypothalamus par les neurones magnocellulaires se trouvant dans le noyau paraventriculaire (PVN) et le noyau supra-optique (SON), qui envoient leurs axones dans l'hypophyse postérieure (neurohypophyse)

Sécrétion en réponse à la stimulation d'osmorécepteurs :

Si Osmol sanguin \nearrow , plus assez d'eau → ADH \nearrow **rétention (réabsorption) d'eau** au niveau des reins

Si Osmol sanguin \searrow → trop d'eau → ADH \searrow → pas de rétention d'eau → eau excrétée

→ L'ADH a une concentration basale qui oscille

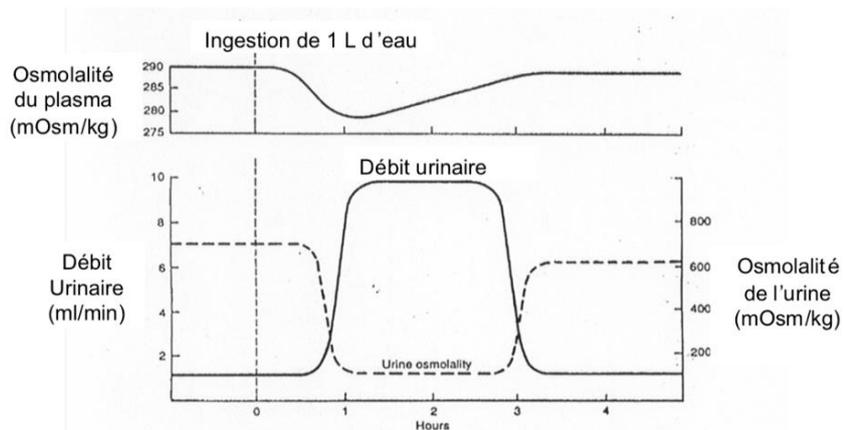
→ Épreuve de surcharge en eau, on ne sécrète plus de vasopressine donc moins de réabsorption d'eau, diminution de l'osmolarité urinaire car toute l'eau part dans l'urine

Ce débit est extrêmement régulé :

exemple

Si on boit 1L d'eau :

→ En 2h le **débit urinaire augmente** à fond et l'osmolarité plasmatique est rétablie. L'osmolarité de l'urine diminue beaucoup car on met beaucoup d'eau dedans pour la sortir.



Et inversement :

Si on est privé d'eau, le **débit urinaire diminue** énormément pour conserver l'osmolarité.

→ Réabsorption de l'eau dans le néphron

→ Régulation que par le rein ; **180L/jour filtré et 178,5 L sont récupérés.**

Tube proximal : **70% (réabsorption iso-osmotique avec le sodium car 70% du sodium aussi)**

Anse **descendante** (et non ascendante !) : **20% (inverse du sodium)**

→ A partir de l'anse la réabsorption d'eau et de sodium est dissociée car dans la descendante on réabsorbe uniquement de l'eau et dans l'ascendante uniquement du NaCl.

Donc **il reste 10% (comme pour le sodium) après la macula densa.**

Tube **contourné distal imperméable à l'eau**, donc **régulation sur le canal d'union et le canal collecteur.**

→ La vasopressine va permettre de rendre les cellules (**cellules principales**) perméables à l'eau.

Le maximum d'excrétion : 10% de 180L d'eau filtrée par jour = 18L. Au contraire : diurèse obligatoire : 250 ml car on est obligé pour diluer les solutés à sécréter.

Mécanisme de réabsorption

→ Au moyen **d'aquaporines**

Dans le tube proximal et l'anse il y a des aquaporines présentes des 2 côtés de la cellule (basolatéral et apical) de manière **constitutive**.

Dans le **canal collecteur et le canal d'union** :

Quand **ADH est présente, des AQP2 sont transloquées à la membrane apicale**. Sans ADH ils sont internalisés.

Dans canal collecteur :

Côté basal : aquaporines constitutives (AQP 3 et 4)

Côté luminal : présents dans la cellule, dès que d'ADH se fixe sur son récepteur → AMPc, PKA, phosphorylation de protéines → **translocation des AQP2 à la membrane et augmentation de la transcription des gènes codant pour AQP2**

Pas d'ADH → endocytose des AQP2 → pas de réabsorption

→ **Génération du gradient osmotique cortico-papillaire**

Comment produire une urine avec une osmol supérieur au plasma ?

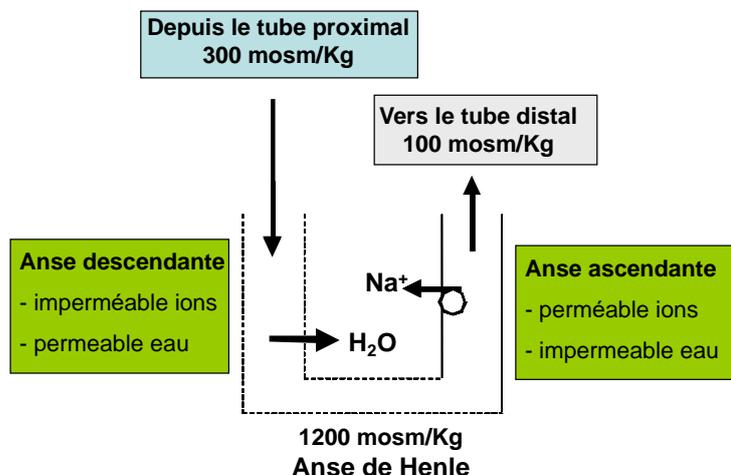
Concentration de l'urine → Évolution → permet de vivre en dehors de l'eau et ne pas perdre toute son eau.

Dans le tube proximal la réabsorption est iso-osmotique (70% du sel et 70% de l'eau)

Mécanisme : dans les néphrons longs (anse de Henle longue)

- Anse descendante : **perméable à l'eau** (AQP) et **imperméable aux ions**
- Anse ascendante : **imperméable à l'eau** mais **perméable aux ions**

Entrée : filtrat arrivant depuis le tube proximal : **300 mosm**



- 1- **Anse ascendante** : réabsorption d'ions active (les ions sortent de l'anse de Henle ascendante) donc **dilution** de l'urine car on diminue la concentration d'osmolytes dans le filtrat

Fluide initial : **300 mosmol / L**

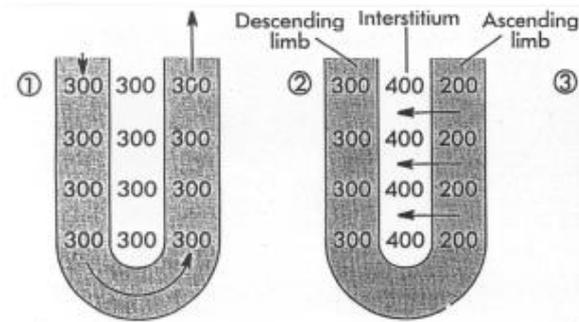
Sortie : fluide qui part vers le tube distal = **100 mosm / L**

- 2- **Anse descendante** : l'anse ascendante a permis l'augmentation de l'osmolarité du fluide interstitiel, ce qui permet un appel osmotique d'eau, qui sort donc de l'anse de Henle descendante → **concentration** du filtrat, mais pas de dilution du fluide interstitiel car les vasa recta captent l'eau qui sort de l'anse descendante (voir suite)

Mécanisme de création du gradient :

1.

Anse ascendante : réabsorption de NaCl **actif** (sort du tube) déposé dans l'interstice et entre aussi en partie dans le vasa recta. Donc l'osmolarité de l'urine diminue, et l'osmolarité de l'interstice augmente, toujours avec un **gradient maximal de 200 mosmol entre l'interstice et l'anse ascendante**

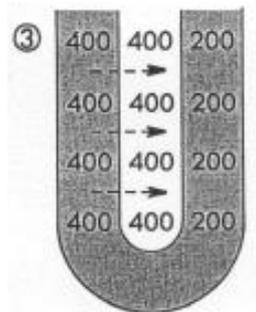


2.

Anse descendante : a des aquaporines donc l'eau sort en suivant la pression osmotique qui vient d'être formée par l'anse ascendante en sortant activement du NaCl.

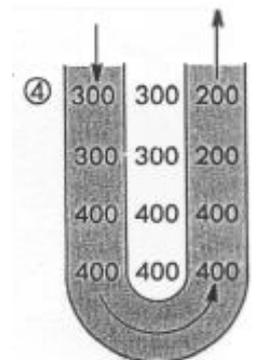
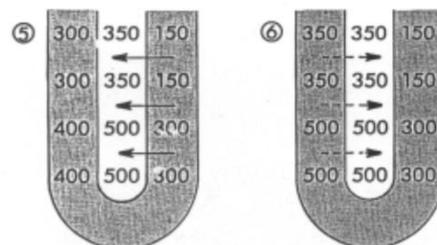
→ L'osmolarité du filtrat dans l'anse descendante augmente car l'eau sort de l'anse par appel osmotique

Mais l'osmolarité de l'interstice ne diminue pas car l'eau qui sort de l'anse est shuntée par le vasa recta ! (Voir suite)



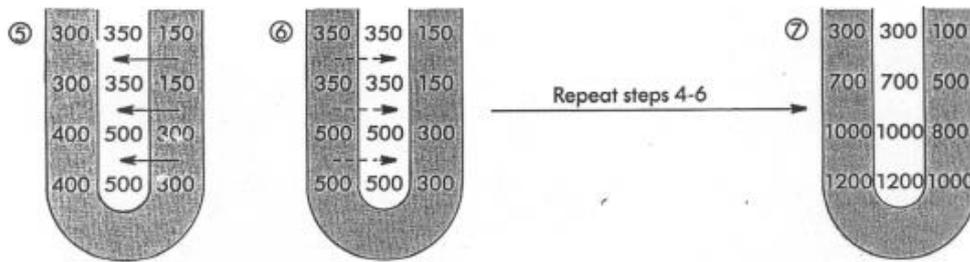
3.

Le liquide descendant est à 400 donc arrive à 400 dans l'anse ascendante. On forme le **gradient de 200 mosmol** → on augmente + l'osmolarité dans l'interstice car le fluide tubulaire arrive plus concentré dans l'anse ascendante, donc selon le gradient de concentration de 200 mosmol l'interstice sera plus concentré qu'au début quand le fluide est arrivé à 300 mosmol



4.

Cela continue et le fluide est de plus en plus concentré → on a passé la concentration de l'interstice à 500 donc le fluide en bas de l'anse descendante perd de l'eau et passe à 500, donc le filtrat arrive dans l'anse ascendante à 500 mosmol, donc le gradient de 200 mosmol permet de monter l'interstice à 600 et le fluide est à 400, et comme la concentration est à 600 dans l'interstice en bas de l'anse, le fluide arrive ensuite dans l'anse ascendante à 600 mosmol et on refait le gradient de 200 et ainsi de suite, jusqu'à avoir un interstice en bas de l'anse à **1200 mosmol / L !!**



→ Cela marche car il y a un flux, les perméabilités différentes et le transport actif de Na

Ce gradient permettra ensuite la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur qui passe dans ce gradient, s'il n'y a pas d'aquaporines l'urine reste à la même concentration que quand elle sort de l'anse (cas où il n'y a pas de vasopressine) et s'il y a des AQP2 car vasopressine : l'eau sort du tube et équilibre le gradient donc l'urine se concentre.

- Le maximum de concentration de l'urine chez l'homme est 1200 (bas de l'anse)
- Minimum de concentration de l'urine : 100 mosmol/L (en haut de l'anse)

→ Canal collecteur est dans l'interstitium donc dans le même gradient.

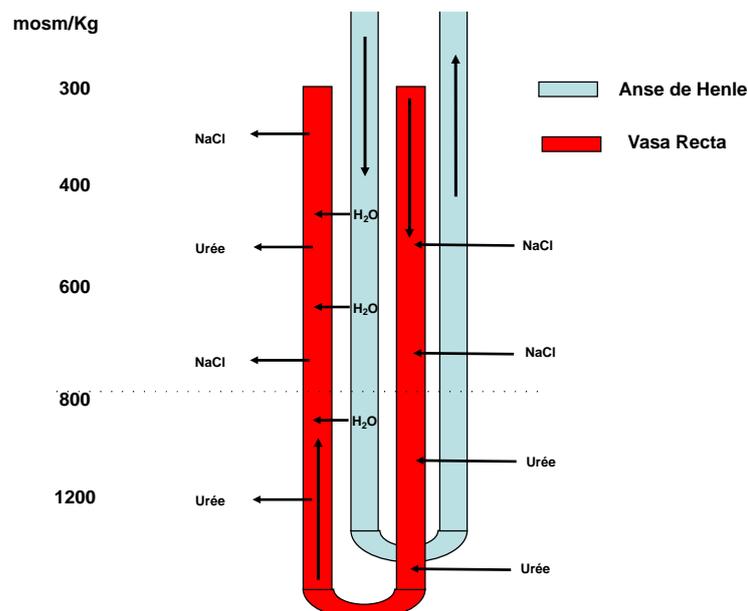
- Sans vasopressine : collecteur ne réabsorbe pas : excrétion maximale d'eau
- Avec vasopressine : l'eau est presque complètement réabsorbée dans le tube collecteur grâce au gradient de plus en plus fort de haut en bas du canal collecteur

Comment ce gradient se maintient ? L'eau absorbée va diluer le sel et ça ne marche pas s'il n'y a pas les vasa recta !

- **Vasa recta** : vaisseau sanguin : 2e tube en U qui est collé à l'anse de Henlé, **capillaire périrubulaire spécialisé**. Il accompagne l'anse de Henlé sur toute sa longueur, et la circulation est en sens inverse de celle de l'anse.
- Le flux de sang est inversé par rapport au sens de circulation de l'urine

Le flux descend le long de l'anse descendante : il se charge en sel et le sang devient hypertonique sous la pression osmotique créée par le tube ascendant.

Le flux remonte le long de l'anse descendante, et comme il est hypertonique il chope l'eau au passage et relâche les solutés. Donc l'eau qui sort de l'anse descendante est shuntée par le vasa recta, et ça permet de former le gradient dans l'interstitium car l'eau ne le dilue pas.



Comment font les cellules pour survivre à des osmolarités énormes dans ces endroits ?

Dans une cellule normale c'est la concentration en ions qui augmente.

Donc ces cellules en particulier, **accumulent des osmolytes neutres (osmolytes compatibles)** qui **font de la pression osmotique, et qui ne sont pas délétères pour la cellule :**

- Sorbitol fabriqué à partir du glucose
- Bétaine est captée de l'extérieur comme l'inositol
- GPC = glycerophosphorylcholine

Système urinaire 4

Régulation du volume extracellulaire et de la pression artérielle, balance potassique et équilibre acido-basique

→ Régulation du volume extracellulaire et de la pression artérielle

Lorsque la volémie augmente la pression artérielle augmente, même s'il existe une régulation par la modulation de la résistance périphérique.

Vieillesse : rigidification des vaisseaux → moins de modulation par le changement de la résistance périphérique → sensibilité augmentée à la variation de volémie, et donc sensibilité au sel.

→ Les principaux systèmes de régulation de la volémie :

→ Système nerveux sympathique

- **Stimulé par baisse de la pression artérielle** (barorécepteurs artériels au niveau du sinus carotidien et de la crosse de l'aorte)
- Libération de **noradrénaline au niveau des terminaisons** et **adrénaline par la glande surrénale**

Vasoconstriction ou vasodilatation selon le type de récepteurs :

- **Récepteurs β -2** = vasodilatation : par exemple sur cœur (dilatation des coronaires)
- **α -1** sur les muscles lisses artériels → vasoconstriction → augmentation de la résistance périphérique → pression artérielle ↗
- **Stimule la réabsorption de sel et d'eau** principalement dans le **tube proximal** et **l'anse de Henle**.

NB : Fonction aussi de redistribution du sang au cœur et au cerveau

→ Vasopressine

- **Stimulé par baisse de la pression artérielle** (mêmes barorécepteurs artériels que ceux des sympathiques) et une **baisse d'osmolarité plasmatique** (par les neurones vasopressinergiques)
- **Vasoconstriction** surtout au niveau digestif pour redistribuer le sang via les récepteurs **V1** par exemple dans le tube digestif : **vidange du système digestif**
- **Rétention d'eau** au niveau des reins : récepteurs **V2** dans le canal collecteur augmente la **réabsorption d'eau**

Peptides natriurétiques auriculaires

- Stimulé par distension oreillette droite (pression veineuse trop forte)
- Vasodilatation
- Diurèse et natriurèse

3 systèmes de vasoconstriction (volémie et pression \nearrow) (RAA expliqué après), 1 de vasodilatation (volémie et pression \searrow) dans le but de se défendre car les principales agressions tendent à vider le sang d'où les phénomènes de vasoconstriction plus présents.

Hypovolémie : moins de sang ou de volume équivalent

Hypovolémie efficace : insuffisance cardiaque \rightarrow pression plus faible \rightarrow débit \searrow \rightarrow même effet sur les barorécepteurs (chute de pression artérielle)

Mécanisme

Barorécepteur sent une baisse de la pression \rightarrow afférence au cerveau

- Soif et envie de sel
- Diminution du système de vidange urinaire
- Vasopressine : rétention d'eau et vasoconstriction périphérique

Barorécepteur dans l'artériole afférente (appareil juxta-glomérulaire) \rightarrow reins

- Libération de **rénine** proportionnelle à la baisse de tension artérielle
- Génération d'angiotensine II \rightarrow soif et envie de sel + vasoconstriction
- Génération d'aldostérone \rightarrow rétention de sel

\rightarrow Système rénine-angiotensine-aldostérone

- Stimulé par baisse de la pression artérielle (**barorécepteurs périphériques** de l'**artériole afférente des glomérules** car reçoit 20% du débit sanguin = appareil **juxta-glomérulaire**) → baisse du RPF ($RBF = RPF / 1 - Ht$)
- **Vasoconstriction** via **angiotensine II : récepteurs AT1**
- **Rétention hydrosodée** : stimule la réabsorption de sodium et eau dans le canal collecteur (réabsorption de sel = aldostérone)

Fonctionnement :

Angiotensinogène : précurseur de l'angiotensine produit par le **foie**, circulant à taux constant dans le sang

Angiotensine I : angiotensinogène clivé par la **rénine** libérée suite à la chute de tension dans l'artérioles afférente par les cellules myoépithéliales de l'artériole afférente. **Réaction limitante** de l'axe RAA (donc sécrétion de renine : limitante)

Angiotensine II : 2^e clivage de l'angiotensine I dans les **cellules endothéliales pulmonaires** qui contiennent **l'enzyme de conversion**.

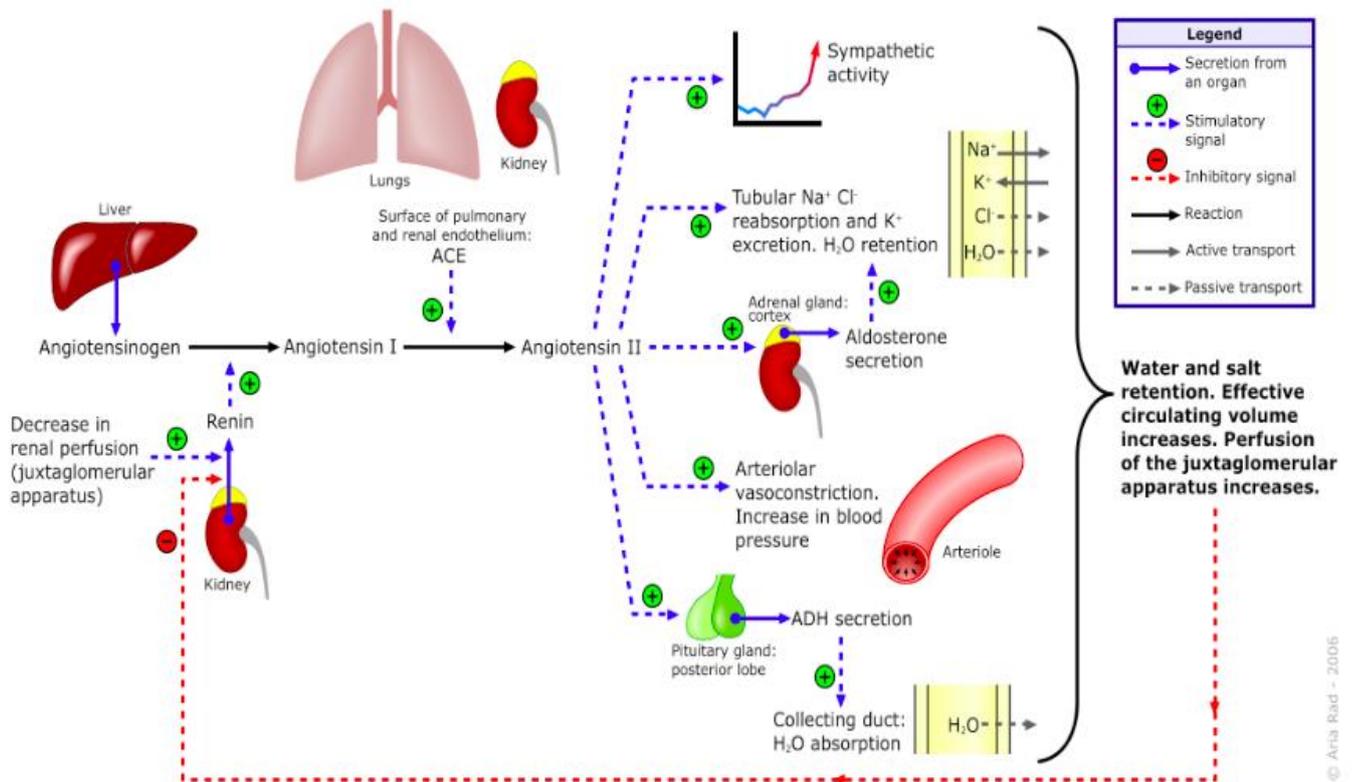
La localisation de l'enzyme au niveau des poumons a pour conséquence une action rapide car tout le sang passe à chaque cycle.

Angiotensine II agit via récepteurs AT1 :

- Sur les **surrénales** (zone glomérulée qui sécrète les minéralocorticoïdes) → libération d'**aldostérone** (hormone du sel) qui va stimuler la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal du néphron et canal collecteur, et d'eau car l'eau suit le sel
- **Effet propre de l'angiotensine II qui stimule la réabsorption d'eau et de sel**
- Sur les **vaisseaux sanguins** → **vasoconstriction**
- **Sur le système nerveux central** : augmente **l'activité du sympathique**, augmente la **sécrétion d'ADH**, et sensation de soif

La vasopressine et l'aldostérone agissent au même endroit, donc on réabsorbe du sel et de l'eau à peu près en proportion égale.

NB : récepteurs AT2 existent et ont d'autres effets



Pharmacologie du RAA

Pour l'instant on n'a pas de bloqueur de la rénine.

→ On peut bloquer les récepteurs β (β -bloquants) qui permettent de diminuer la sécrétion de rénine. **Récepteurs β – adrénérgiques stimulent la sécrétion de rénine**

→ **Inhibiteur de l'enzyme de conversion** : les + utilisés, très efficace pour baisser la tension

→ Pas d'angiotensine II ni d'aldostérone car l'angiotensine I n'est pas convertie
Problèmes : inhibe d'autres choses qui sont bénéfiques (AT2-r ne sont pas stimulés), et l'enzyme de conversion est utile dans d'autres systèmes.

→ **Inhibiteurs spécifiques des AT-1** : ne fait pas les effets secondaires car ne bloquent pas les récepteurs AT2, et ne bloque pas l'enzyme de conversion qui aurait d'autres effets sur d'autres systèmes.

→ Beaucoup d'angiotensine II mais elle n'a plus d'effet, et pas d'aldostérone car aldostérone est stimulée par angiotensine II

→ **Inhibiteurs du récepteur de l'aldostérone** : ex : spironolactone bloque les effets des minéralocorticoïdes

→ **Mécanisme d'action de l'aldostérone sur le tube collecteur** : effet des minéralocorticoïdes :

- Stimule la réabsorption du sodium : **tube contourné distal** (active NCC) et **canal collecteur** (activité et expression de ENaC à la membrane apicale) et augmente le nombre de Na/K ATPase, de la production d'ATP, et hypertrophie sur les cellules

→ **Récepteurs cytoplasmiques avec action nucléaire** : effets génomiques

- Stimule par exemple la transcription des gènes codant pour les transporteurs de sodium dans le tube collecteur (ENaC)
- Action en quelques heures car c'est un effet génomique.

→ Intégration :

⇒ Baisse de la volémie / de la pression artérielle

→ Senti par les barorécepteurs, et l'appareil juxtaglomérulaire

→ Sécrétion de rénine qui va générer de l'angiotensine II

→ Sécrétion de vasopressine au niveau du SNC (angiotensine II stimule ça aussi)

⇒ Réabsorption de sodium et d'eau dans le tube collecteur grâce à l'action de la vasopressine, de l'aldostérone sécrétée sous l'effet de l'angiotensine II, et sous l'action directe de l'angiotensine II.

Relation entre compartiments plasmatiques et interstitiels

→ Donnée par **l'équation de Starling**

La pression nette va donner s'il y a plutôt filtration ou absorption

Attention il faut mettre le coefficient de réflexion car les capillaires sont partiellement perméables aux protéines.

$$P_{nette} = (P_c - P_i) + (p_c - p_i)$$

P_c : pression hydrostatique capillaire

P_i : pression hydrostatique interstitielle

p_c : pression oncotique capillaire

p_i : pression oncotique interstitielle

Généralement : $P_c > P_i$ et $P_{i_c} < P_i$ (car beaucoup de protéines dans le sang), mais dans certaines zones comme le tube digestif, les capillaires sont absorbants, et $P_i > P_c$.

Un dérèglement peut causer des œdèmes, cf. circulatoire

NB : **hypoalbuminémie** diminue l'absorption car baisse de la pression oncotique → œdèmes

Cause possible : perte d'étanchéité du glomérule

Lymphœdème :

- **Primaire** : malformations de valves du système lymphatique, pas de contraction des grands vaisseaux, valvules dégradées etc
- **Secondaire** : vaisseaux lymphatiques obstrués, ganglions rupturés ou enlevés suite à un cancer du sein, ou **filariose lymphatique** présente dans les pays tropicaux (nématodes qui se logent dans les vaisseaux lymphatiques et les bouchent)
 - Perte du drainage, accumulation de protéines non-drainées dans l'interstice crée un appel d'eau énorme qui forme des œdèmes impressionnants

Perte du drainage lymphatique : accumulation des protéines non-drainées, donc appel d'eau énorme. Possible si curage ganglionnaire, ou filariose lymphatique en Afrique.

→ **Balance potassique et équilibre acido-basique :**

Balance potassique

Potassium dans l'organisme

- Intracellulaire : 135 mM (120 selon le cours transport membranaire)
- Extracellulaire et plasmatique : 5 mM (4 selon TM)

→ Maintenu par la Na/K ATPase, permet le mécanisme du PA

NB : kaliémie = concentration de potassium dans le plasma sanguin.

Balance journalière

- 100 mmol/j par le tube digestif (souvent on n'y arrive pas) avec 10 mmol/j excrété directement
- Une **hyperkaliémie est mortelle** → donc **système stockant le K+ dans les cellules (pour éviter l'hyperkaliémie) instantanément** + excrétion obligatoire de 10 mmol/jour, donc la kaliémie après un repas ne varie quasiment pas

→ Stocké surtout dans les **muscles squelettiques**, le **foie**, **GR**, **os** (phosphate-potassium)

L'immense majorité est dans les muscles squelettiques, c'est pourquoi quand on veut bouger une personne qui a eu les membres écrasés par exemple sous une pierre ou dans un éboulement, il faut faire très attention car s'il y a de grandes lésion du muscles, un mouvement trop brusque peut envoyer une énorme quantité de potassium dans la circulation et provoquer une hyperkaliémie et la mort du patient.

Kaliémie très constante

- ⇒ **Le canal collecteur sert à sécréter le potassium, donc on s'en sert plus aujourd'hui car on en mange très peu donc pas besoin de le sécréter. Il sert aussi à réabsorber du sodium mais on en mange beaucoup donc pas besoin d'en réabsorber.**

Excrétion : 90 mmol/j

Filtration de 810 mmol/j et réabsorption de la totalité sauf **30 mmol** (de manière constante → fixe)

Sécrétion tubulaire de 50 mmol/j, réglable ! Excrétion du potassium des cellules et sécrétion dans l'urine.

- ⇒ **Fin du tube distal, canal d'union et tube collecteur** = régulation de la balance potassique.

Mécanisme d'absorption

- Absorption par la Na/K ATPase

Hormones :

Insuline : translocation des GLUT4 à la membrane → **entrée de sucre** dans la cellule hépatique, musculaire, et tissu adipeux + **stimulation de la Na/K dans le foie et les muscles fortement**, et donc stimule la **captation de potassium**.

*Donc en cas de **perte d'insuline, hyperkaliémie dans le plasma**, mais perte des stocks de potassium car on n'a pas l'hormone clé pour le faire entrer dans les cellules, surtout dans les cellules musculaires squelettiques où il y a le plus de potassium.*

Adrénaline : **stimule la pompe Na/K ATPase** car la dépolarisation lors d'un potentiel d'action induit perte (sortie) de K⁺ cellulaire → il faut un gros moyen de recaptage de K⁺ sorti pour la repolarisation.

Donc agonistes β-adrénergiques : risque d'hypokaliémie car trop d'absorption par la cellule. Pareil pour injection d'insuline

Mécanisme d'excrétion

Par les reins : réabsorption dans le **tube proximal (70% comme partout)** réabsorption dans **l'anse ascendante par NKCC2 (20% comme le sodium)**, puis à partir de la fin du tube distal **sécrétion de potassium via ROMK (NKCC2 couplé à ROMK)**

Par le **colon distal** : sécrétion (surtout quand insuffisance rénale ; sinon minimal) : il y a ENaC donc couplé à ROMK.

Dans le néphron

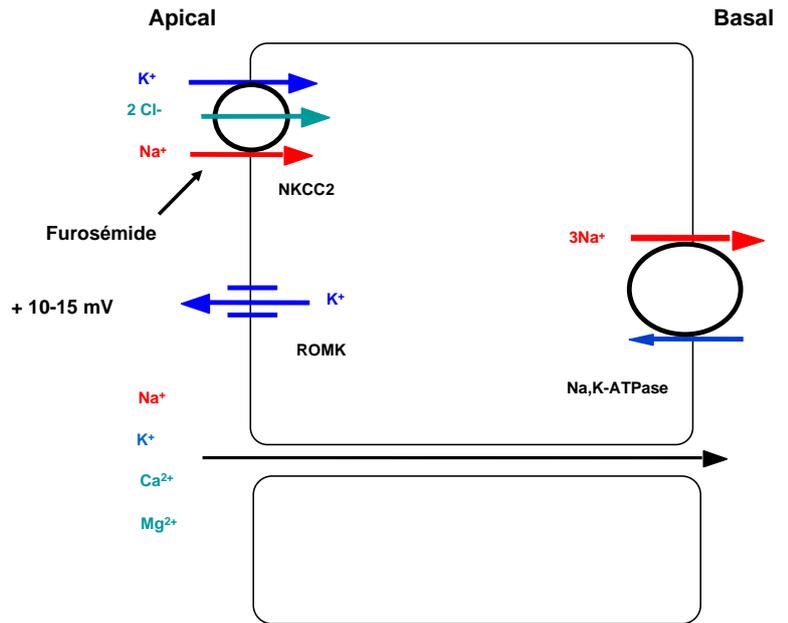
1. **Réabsorption** dans le tube proximal *via* **voie paracellulaire** (jonctions serrées leaky)
2. **Réabsorption** dans l'anse de Henlé ascendante
3. **Sécrétion** dans le tube collecteur

Dans l'anse de Henlé : réabsorption

Le **K⁺ sort par ROMK** qui alimente le NKCC2, et permet la **réabsorption de cations divalents en chargeant positivement la lumière.**

Il est aussi sécrété par les canaux potassiques basaux qui sont toujours présents.

Réabsorption par : cotransport (NKCC2) et voie paracellulaire



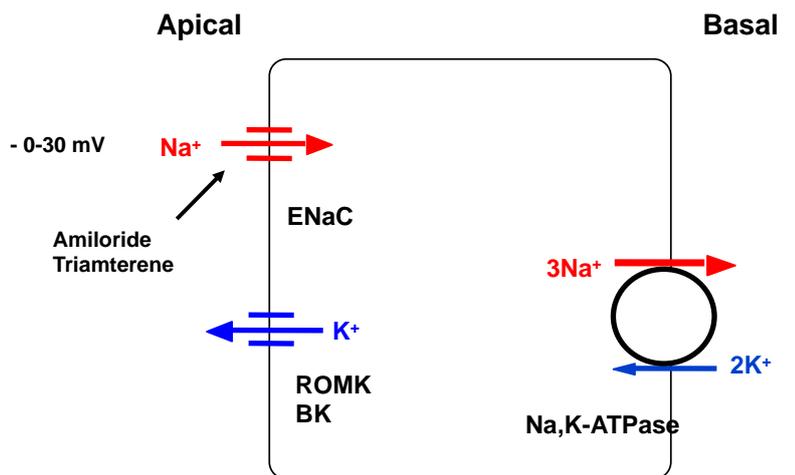
Sécrétion de potassium dans le canal collecteur

Entrée de sodium donc création de charges négatives dans la lumière + gradient créé par la Na/K → le K⁺ est appelé à sortir par son canal ROMK.

La sécrétion du potassium est favorisée par l'absorption de sodium.

Donc trop d'aldostérone augmente l'absorption via ENaC, et donc risque d'hypokaliémie car on met plus de potassium dans le canal collecteur et donc dans l'urine.

- Réabsorption de Na⁺ est couplée à sécrétion de K⁺
- **Plus on absorbe du Na plus on sécrète du K⁺**



→ Élimination des acides :

Poumons : élimine le CO₂ (acide volatil)

Reins : **élimine l'acide fixe** (acide sulfurique, phosphorique, organiques divers)

NB : L'ammoniac (NH_3) est transporté sous forme d'urée (car il est toxique sinon), qui est éliminée dans l'urine, il va rejoindre le cycle de l'azote via les plantes si on ne pisse pas dans l'eau)

Systèmes tampons du corps : acides faibles et bases faibles

pH artériel : 7.4

Rappel : un tampon fonctionne par neutralisation et fonctionne pour un pH proche du pKa.

Tampon plasmatique :

→ **Bicarbonate** : permet la régulation ($\text{CO}_2(\text{H}_2\text{CO}_3) / \text{HCO}_3^-$) → majeur, la régulation se fait sur ce tampon

→ **Phosphate** : mineur, *non régulé*

→ **Protéines** : chaînes latérales des AA : *non régulé* → protéines sont des tampons, et peuvent être des bases faibles ou des acides faibles selon les acides aminés qu'elle contient.

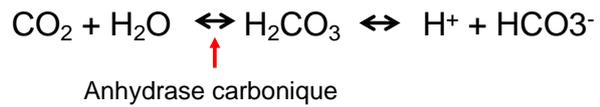
Tampon cellulaire :

→ **Phosphate** : majeur → dans la cellule, sur l'ADN et l'ARN, et ATP etc qui sont riches en phosphate

→ **Protéines** : même chose qu'avant

Régulation des HCO_3^-

Équation de Henderson - Hasselbach



Le couple acide base est $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ mais le H_2CO_3 ne circule pas libre dans l'organisme car très instable, circule sous la forme CO_2

→ On mesure la pression partielle de CO_2

$$pH = pK' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha P\text{CO}_2}$$

↑
Rein

↑
Poumon

0.0301 ← 40 mm Hg ←

(NB : **alpha** est un coefficient pour transformer **mmHg** → **mmol**)

$$7,40 = 6,10 + \log \frac{24}{1,2}$$

Pour mesurer le pH sanguin, il faut tester du sang artériel, car le sang veineux est riche en CO_2 , il donne juste le reflet du métabolisme.

Rappel : pKa : pH où le couple est à moitié dissocié

Si bicarbonate ↗ le pH devient basique → **alcalose**

Si bicarbonate ↘ le pH devient acide → **acidose**

Si CO_2 ↗ → le pH devient acide

Si CO_2 ↘ → le pH devient basique

NB : pH dans les veines = 7.2 car il y a du CO_2 dedans

Balance journalière acide-base

Respiration : **15 moles de CO_2 /j sont excrétées** (équivalent de ce qui a été produit par le métabolisme)

Absorption dans le digestif : **20 mmol d' H^+** par jour sous forme d'AA acide

Perte dans les selles : tamponnage extrême de l'acidité dans le tube → perte de **10 mmol d'OH-** par jour via les selles donc apport de 10 mmol d'acide par jour via cette perte de bases. Cela revient à une absorption de 10 mmol de H⁺

→ Apport net d'acide : **30 mmol/j** non volatile

Apport métabolique d'acide : **40 mmol/j**

→ Apport total : 60 mmol/j

⇒ Le rein doit régénérer des bicarbonates (30 mmol) et réabsorber les bicarbonates filtrés (4,5 moles)

Régénération de bicarbonate : **70 mmol/j** en excréant les H⁺ fixés dessus (tube distal du rein).

⇒ **Conclusion : on élimine les acides volatiles par le poumon, on tamponne les acides non-volatiles avec un bicarbonate qui se transforme en CO₂ qu'on élimine par le poumon, et on refabrique un bicarbonate en sécrétant un H⁺ dans le rein**

Réabsorption dans le tube proximal et dans l'anse de Henlé.

Sécrétion dans le tube proximal

100 % du bicarbonate filtré est réabsorbé.

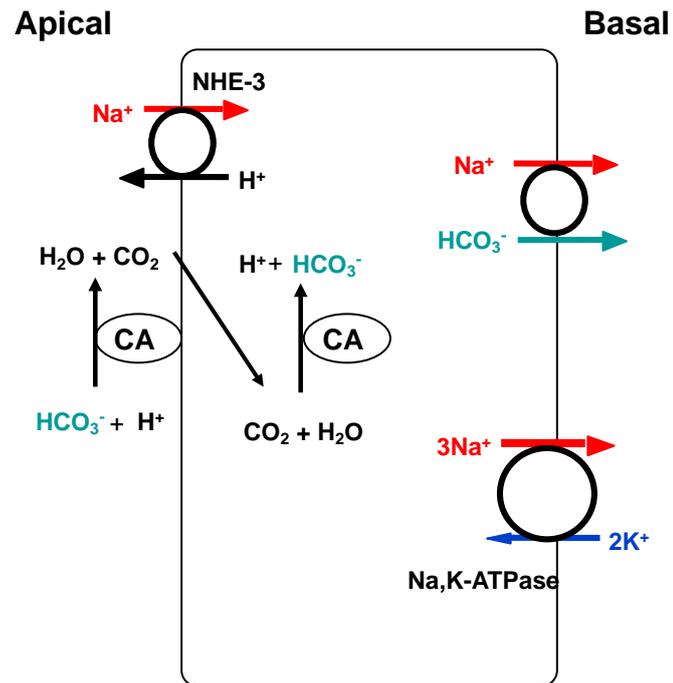
→ Mécanisme de réabsorption du bicarbonate dans le tube proximal

$\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ arrive dans le tube proximal.

Anhydrase carbonique CA spéciale transforme HCO_3^- en $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$

Le CO_2 diffuse librement dans la cellule et est retransformé en $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ par l'anhydrase carbonique grâce à une molécule d'eau.

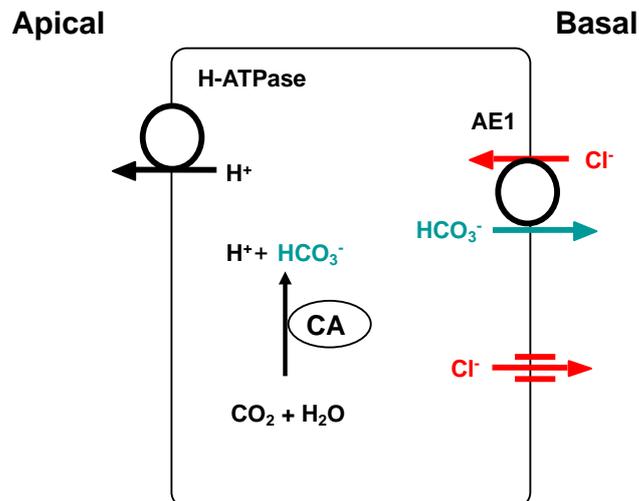
- Le H^+ est excrété par NHE
- Le bicarbonate est absorbé dans le sang via **symport Na/bicarbonate basal** (car gradient de bicarbonate énorme créé dans la cellule donc permet d'absorber un Na gratuit)



→ Régénération des bicarbonates : dans le canal collecteur (cellule intercalaire)

→ Faite par les **cellules intercalaires alpha** du canal d'union et du canal collecteur
Création de HCO_3^- via l'**anhydrase carbonique** : $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$

- Le H^+ est excrété via **H^+ - ATPase** car contre le gradient (car l'urine est acide)
- **Antiport Cl/bicarbonate** permet d'envoyer le HCO_3^- dans le sang



NB : le H^+ sécrété est tamponné par des tampons urinaires, dont le principal est de l'ammoniac qui se transforme en ammoniacque.

→ Pathologies acido-basiques

Diagnostic : pH, PCO₂ et concentration de bicarbonate

Acidose

Grave, **pH < 7.35**

Métabolique :

- **Perte de bicarbonate** (via diarrhée, maladie rénale, corps cétonique (acide) (souvent le diabète car beaucoup de corps cétoniques sont créés))

Augmentation de la consommation de bicarbonate ou diminution de la production. Donc le **critère est la diminution du bicarbonate plasmatique**.

La **PCO₂ artérielle est diminuée** par compensation car le poumon essaie d'excréter de l'acide, sous forme de CO₂ pour compenser l'acidose métabolique.

→ Symptôme typique : respiration profonde et rapide
Acidose du diabète

Respiratoire

- **PCO₂ augmente** car le poumon n'arrive plus à excréter le CO₂ (acide principal de l'organisme)
- **HCO₃⁻ augmente pour compenser**

Alcalose

PH > 7.45

Métabolique :

- **Bicarbonate augmente**
- **PCO₂ augmente car compensation** en hypoventilant

Mêmes signes que l'acidose respiratoire mais avec un pH dans l'autre sens

Cause fréquente = vomissements

Respiratoire : la plus fréquente :

- **PCO₂ diminuée** car trop de respiration suite à stress
- **Bicarbonate diminué pour compenser**

Solution : faire respirer dans un sac pour réabsorber le CO₂

Système urinaire 5

Homéostasie du calcium et du phosphate

Organes impliqués

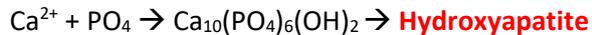
- Intestin grêle : absorbe Ca/Pi
- Os : les stocke sous forme d'hydroxyapatite
- Reins : filtre et réabsorbe

Concentration extracellulaire

Calcémie est constante dans l'organisme et tout au long de la vie. Des variations peuvent être graves, c'est pourquoi la concentration est régulée très finement.

Phosphatémie a une concentration variable, plus on vieillit moins il y en a car moins besoin. La phosphatémie est considérablement plus élevée dans l'enfance car la croissance demande beaucoup d'apport de phosphate.

Stock dans les os



- **Os = puit de calcium** dans lequel le métabolisme peut puiser si besoin
- **L'os contient 99% du calcium de l'organisme**

Distribution du Ca²⁺ et Pi

Ion	Contenu corporel	Os	Compartiment	
			Intracellulaire	Extracellulaire
Ca	1300 g	99%	1%	0.1%
Pi	700 g	86%	14%	0.03%

Molécules de Ca et Pi dans le plasma

Ion	mg/dl	Ionisé	Compartiment	
			Lié aux protéines	Complexé
Ca	10	50%	45%	5%
Pi	4	84%	10%	6%

Calcium circulant : ionisé : 50% lié à l'albumine : 40% Complexé : 10%

La partie régulée par le corps est celle ionisée soit 50% = forme active

➔ Quand on dose la calcémie il faut donc **prendre en compte la partie liée à l'albumine** aussi car elle représente une grosse partie

Phosphate circulant : majorité ionisée, donc on ne prend **pas en compte l'albumine**

Importance du calcium :

- Relâchement de neurotransmetteurs
- Relâchement d'hormones
- Stimulation de la **contraction musculaire**
- Division et croissance cellulaire
- Coagulation
- Composant de l'os et des dents, ce qui en fait un réservoir

Calcémie

Calcémie normale : **2.2-2.6 mM** (toutes formes prises en compte)

Hypocalcémie : < 2.2 mM ➔ **altération de l'excitabilité musculaire** et neurones ➔ crampes voire tétanies

Une albumine très basse peut faire croire à une hypocalcémie si on ne tient pas compte de la quantité d'albumine.

Hypercalcémie > 2.6 : arythmie cardiaque, **diminution de l'excitabilité**, dépôt dans les vaisseaux, troubles psychiatriques, ...

➔ Très fréquentes !

Régulation de la calcémie

- Parathormone (régulateur principal de la calcémie)
- Calcitriol (ou $1,25\text{-(OH)}_2$ vit D3)
- Calcitonine (accessoire, hormone vestigiale)

Parathormone PTH

- Sécrétée par les glandes parathyroïdes
- Polypeptide, chromosome 11
- **Antihypocalcémiant** (augmente le calcium quand il baisse)

NB : ne pas confondre avec la **PTH-rP**, homologie de séquence mais pas la même molécule.

PTH-rP intervient dans la croissance fœtale, différenciation du cartilage, lactation

Mais grande homologie de séquence donc par exemple dans certains cancers pulmonaires qui sécrètent de la PTH-rP on a une forte quantité et donc une liaison avec le récepteur de PTH et un effet hypercalcémiant et hypophosphatémiant car augmente l'excrétion.

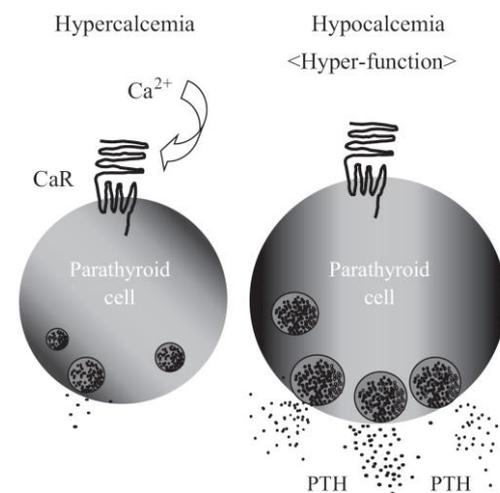
Libération de PTH

Les cellules de la parathyroïde **sentent la calcémie** par le **calcium-sensing récepteur**.

Quand le Ca^{2+} se lie sur le récepteur, cela **inhibe** la libération de PTH.

En cas d'hypocalcémie, il n'y a pas de calcium lié sur le récepteur, ce qui induit la libération de PTH par exocytose, et donc augmentation de la calcémie.

- ➔ PTH est **anti hypocalcémiant**
- ➔ **Hormone hypercalcémiant**



➔ Mode d'action de la PTH

PTH se lie à **PTH-r** présent sur de nombreuses cellules (os, reins, ...) couplé à une protéine $G\alpha_s$ (la plupart du temps) ou $G\alpha_q$ (parfois).

- ➔ Réponse **osseuses /rénale** / action sur le rein qui libère de du calcitriol qui a un effet sur le **tube digestif**
- Os : **résorption osseuse**
- Rein : **augmente la réabsorption de Ca^{2+} + libération de calcitriol + augmente l'excrétion de Pi** ↗
- Intestin : action *via* calcitriol libéré par le rein sous l'effet de la PTH ➔ **augmente la réabsorption de Ca^{2+}**
- ➔ **Retour à 2,5 mM**

→ Absorption intestinale du Ca^{2+} et du Pi

Entrée de Ca : voie paracellulaire + un transport actif

Biodisponibilité : 20%, on absorbe que $\frac{1}{4}$ de Ca^{2+} mangé → **facilement carencé**

Phosphate : voie paracellulaire + transporteur actif

Biodisponibilité : 70% ; présent partout et on est très peu en manque de Pi → **rarement carencé**

Calcitriol augmente le nombre de récepteurs « calbinding » pour absorber le Ca^{2+} dans le tube digestif (transport vitamine D dépendant).

→ Réabsorption du Ca^{2+} par les tubules du rein

→ Filtré puis réabsorbé :

65% dans le tube proximal (couplé au sodium, non régulé)

25% dans anse large de Henlé

} Régulé par PTH

8% dans le tube distal

1% excrété dans le tube collecteur

→ Anse large de Henlé ascendante : absorption grâce à **ROMK** qui charge la lumière du tube positivement avec le K^+ , **la positivité repousse les ions positifs et permet une absorption paracellulaire**

→ **PTH stimule la réabsorption en augmentant la positivité luminale par la stimulation de ROMK et NKCC2 qui fournit ROMK en potassium, cations absorbés.**

→ Tube contourné distal : NCC sensible au thiazide, et il y a une **stimulation par la PTH du transport direct de sodium par transporteurs à Calcium** ! Le calcium sort ensuite au niveau basolatéral par un échangeur Sodium / Calcium

→ Vitamine D : **calcitriol**

Nourriture : on la trouve surtout dans les poissons gras et œufs = **20%** de la vitamine D

UV : produite dans la peau **80%** (10-15 minutes d'exposition au soleil suffisent).

- Par les UV, synthèse de **cholécalfiférol** (= vitamine D) à partir de cholestérol. La vitamine D ainsi produite est **inactive** biologiquement
- Le cholécalfiférol est **hydroxylé dans le foie** sur le C25. Cela produit une la forme de **réserve** du cholécalfiférol dans l'organisme, c'est cette **forme que l'on dose dans le sang**.
- Cette vitamine-C25 est réabsorbée dans les reins et est **hydroxylée une seconde fois** sur le C1 par la **1-alpha-hydroxylase** → formation de **calcitriol** (aussi appelé 1,25-(OH)₂D₃). C'est la seule forme **active**
= 1,25-dihydroxycholécalfiférol

Effet de la 1,25-OH₂D₃ :

- **Intestin** : **augmente l'absorption de Ca²⁺ + Pi** (rôle majeur) via augmentation des récepteurs « calbinding » qui permettent l'absorption.
- **Os** : **résorption** → relâchement de Ca²⁺ et Pi

Calcitonine

- **Hypocalcémiant** (antihypercalcémiant) et **hypophosphorémiant**
- **Antalgique** (seule utilité aujourd'hui) à dose pharmacologique et possible utilité en cas d'hypercalcémie pour faire baisse la calcémie.

Sécrétée par les cellules C de la glande thyroïde.

- Inhibe la réabsorption au niveau du rein et la résorption au niveau osseux

→ Régulation de l'homéostasie du phosphate

- Constituant de base du minéral osseux (80-90% sous forme d'hydroxyapatite)
- Constituant cellulaire (phospholipides des membranes plasmiques, ADN)
- Molécules énergétiques (ATP, phosphocréatine, ...)
- Processus de signalisation cellulaire (phosphorylation/déphosphorylation)

- Tampon ionique du pH extracellulaire

Régulation de phosphatémie : quasiment que régulé par les reins.

Réabsorption

- **80% réabsorbé par tube proximal** (symport $\text{NaPi} = 2 \text{Na}^+ / 1 \text{Pi}$ qui absorbe)
- 10% dans le tube distal
- 10% excrétés dans l'urine

Mécanisme de régulation

- PTH = augmente l'excrétion urinaire de phosphate (diminue la phosphatémie)
- **FGF-23 = hypophosphatémiant**

NB : chez le **jeune, réabsorption plus élevée** pour les besoins osseux

Parathyroïdectomie = il n'y a plus de PTH, donc on n'a plus de stimulation de l'excrétion de phosphate, donc hyperphosphatémie.

PTH

- **Inhibe la réabsorption de Pi dans les reins**
- Stimule la production du calcitriol dans le rein

Calcitriol : augmente l'absorption intestinale de Pi

⇒ **FGF-23 : une phosphatonine** (grande famille) = hypophosphatémiant

- Synthétisé par l'os
- Se lie sur parathyroïde, rein, glande pituitaire

Effet :

- **Inhibe la calcitriol** (antagoniste) → inhibe l'absorption intestinale de Pi
- **Augmente l'excrétion de Pi** (en inhibant la réabsorption des reins)
- *Augmente après une diète riche en Pi*

Se lie à un récepteur ubiquitaire **FGF-R** + un corécepteur « **klotho** » qui donne la **spécificité du récepteur pour le FGF-23**.

*Le **NaPi IIc (2c)** est un transporteur dans le rein qui est présent pendant la phase de croissance chez l'enfant et explique la phosphatémie plus élevée.*

FGF-23 = le régulateur de la phosphatémie, et lutte contre l'augmentation des stocks de Pi dans l'organisme. **Elle diminue l'action des transporteurs NaPi 2a et 2c** (ceux qui sont présents au niveau du rein, par exemple NaPi 2b est dans l'intestin), moins de phosphate sera réabsorbé, et donc augmente l'excrétion urinaire.

C'est un antagoniste de la 1,25 dihydroxycholécalférol en [inhibant la 1-alpha-hydroxylase](#)

→ Pathologie

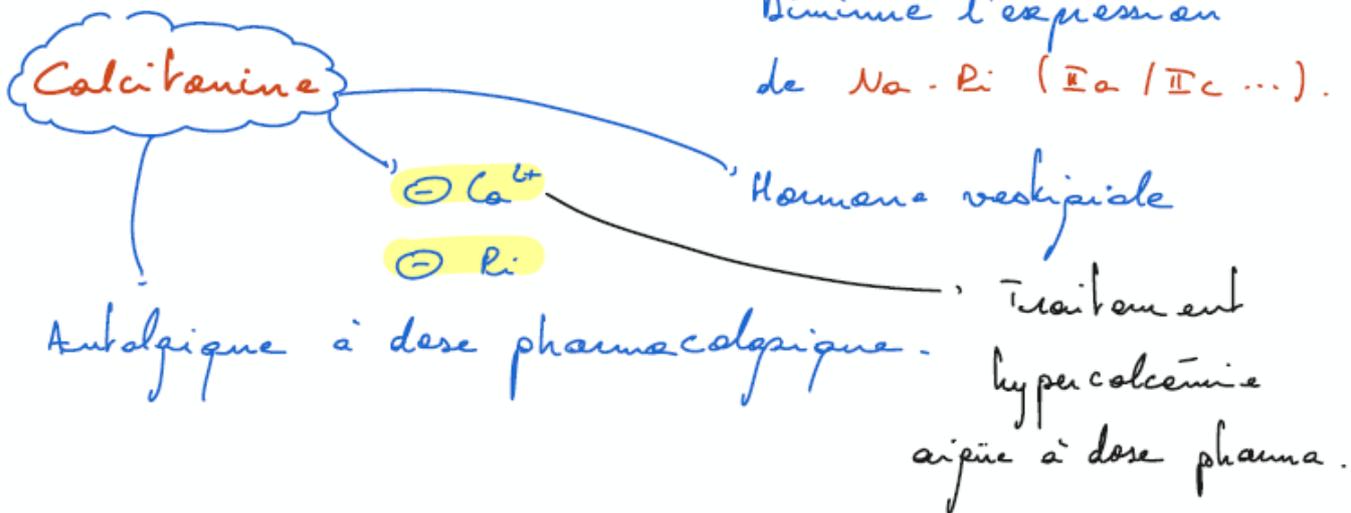
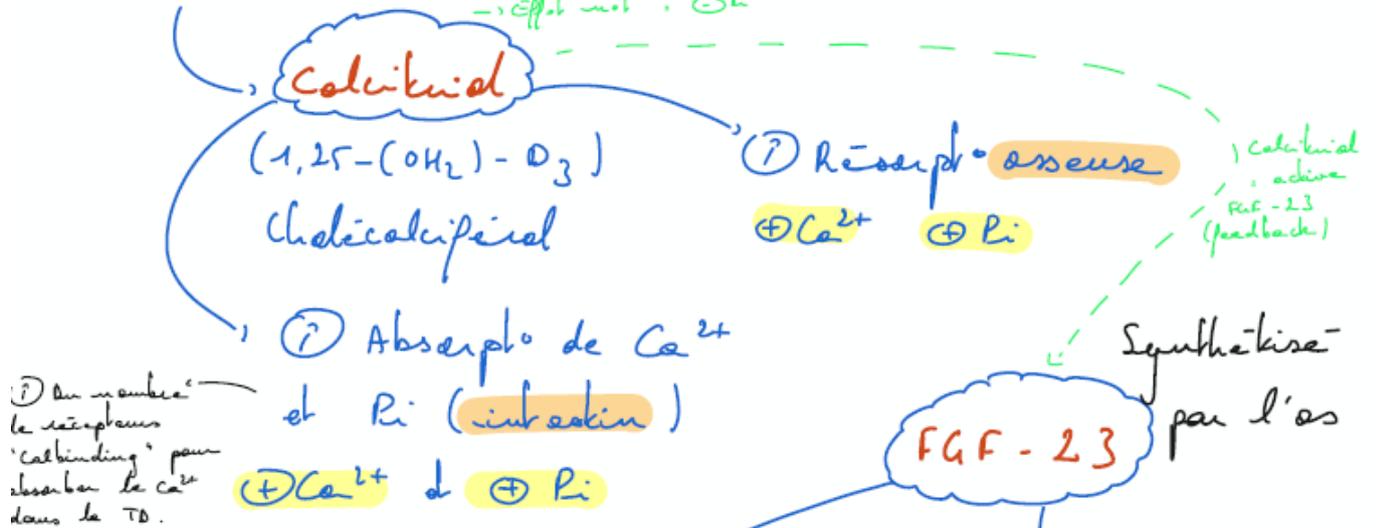
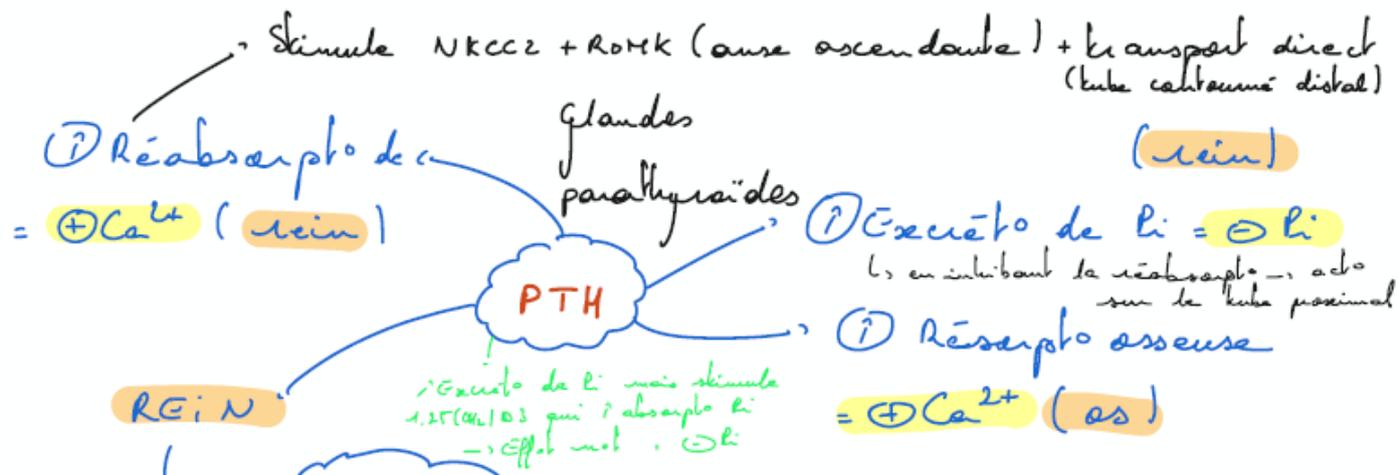
Hypophosphatémie : production tumorale de FGF-23, **défaut de calcitriol (vitamine D), défaut d'apport en calcium**

- Rachitisme chez l'enfant (défaut de calcification du cartilage de croissance)
- Ostéomalacie chez l'adulte

Hyperphosphatémie : insuffisance rénale chronique : pas assez d'excrétion

- Ostéodystrophie : altération du remodelage osseux
- Hypocalcémie et hyperparathyroïdisme secondaire car on n'arrive pas à faire baisser le phosphate donc on produit un max de PTH et FGF-23, mais FGF-23 inhibe le calcitriol donc fait diminuer l'absorption intestinale de Ca²⁺ en même temps que celle de Pi et donc hypocalcémie

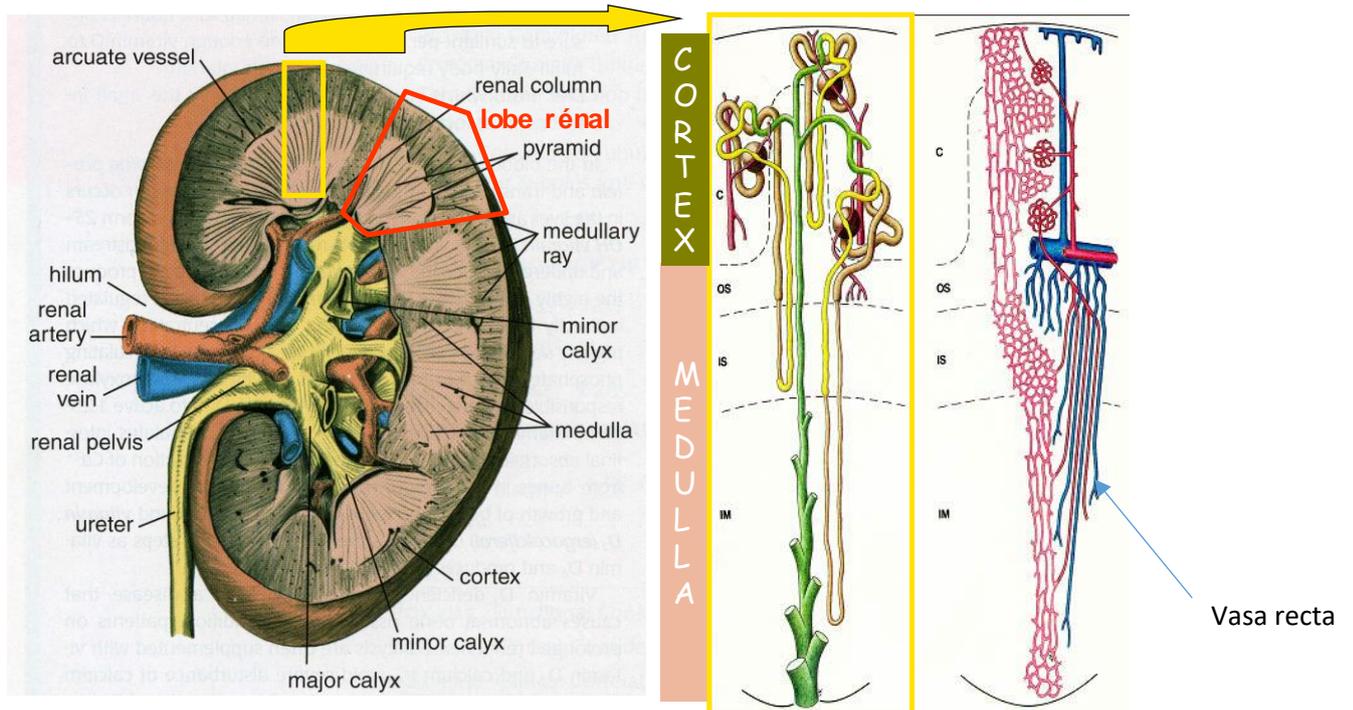
Récapitulatif des hormones : schéma



Système urinaire 6

Histologie

- ➔ Les néphrons sont à cheval entre le cortex et la médulla.
- ➔ Chaque lobe est composé d'une pyramide de médulla + le cortex sous-jacent



Néphron : plusieurs types : moyen, court et long.

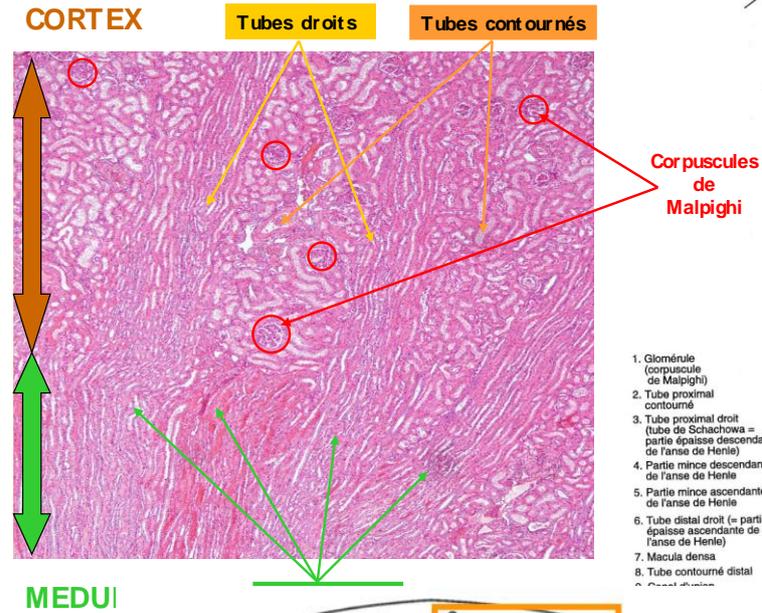
Néphron long : 10% des néphrons ; avec une anse de Henle qui descend tout en bas de la médulla. Le long permet surtout de créer un gradient osmotique qui permet de réabsorber l'eau le long tube distal et donc de concentrer l'urine !

- ➔ Les néphrons se rejoignent ensemble dans le canal collecteur

Trajet du sang :

Artériole afférente → glomérule → artériole efférente → capillaires péri-tubulaires

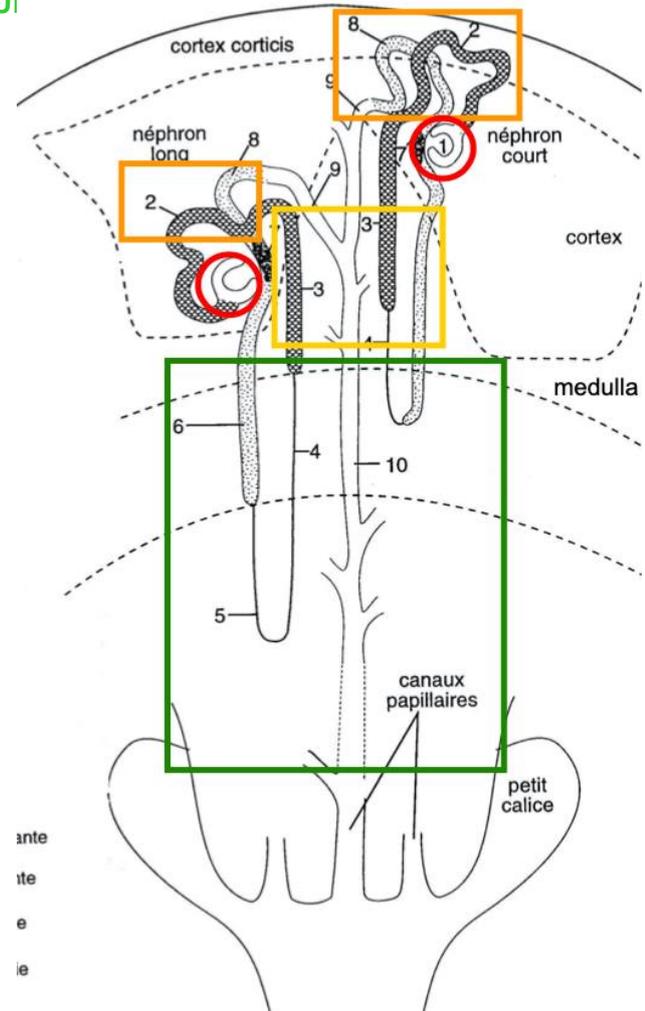
Chez les néphrons longs, des capillaires descendant (**vasa recta**) en ligne droite jusqu'au tube et permettent le maintien du gradient cortico-papillaire le long de l'anse de Henle.



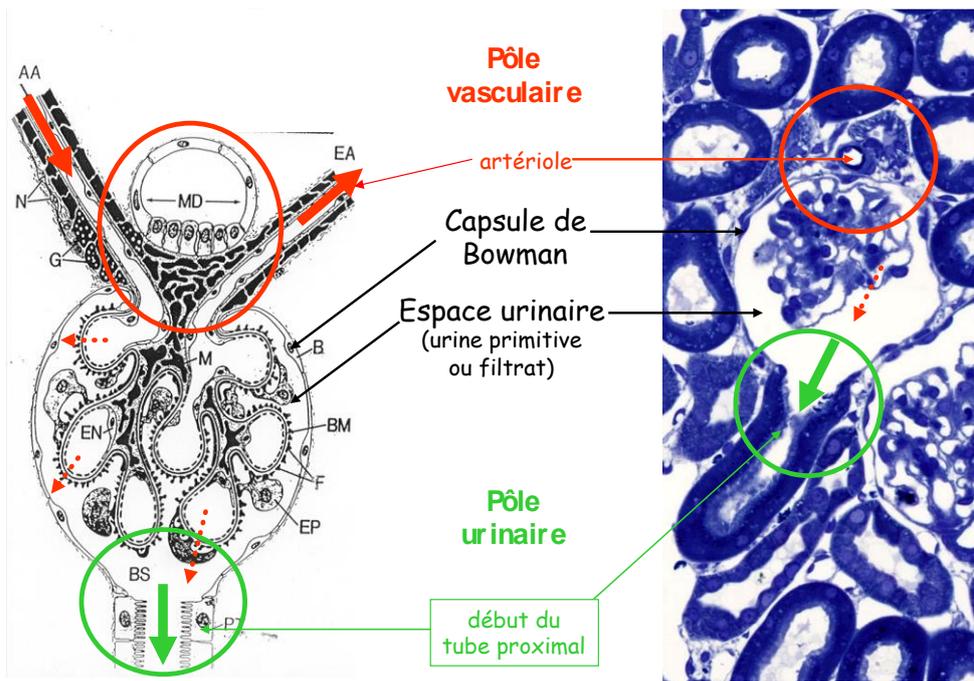
Néphron

1. Tube proximal contourné
2. Anse de Henle descendante puis ascendante
3. Anse large de Henle = tube distal droit
4. Tube distal contourné
5. Canal d'union
6. Tube collecteur

Dans la médulla, que des tubes droits !



Corpuscule de Malpighi



→ **Système porte** ! 2 réseaux capillaires reliés par 1 artère

- Pole vasculaire : côté artérioles
- Pôle urinaire : côté tube proximal

Capsule de Bowman :

Feuillet pariétal : épithélium simple aplati

Feuillet viscéral : **podocytes** (présent sur TOUS les capillaires) → créer la barrière de filtration

→ Barrière de filtration glomérulaire

- Endothélium **fenêtré** (trous dans la membrane plasmique)
- **Lame basale x2** (de l'endothélium et celles des podocytes fusionnées)
- **Pédocelles** (petits processus qui émanent des processus majeurs des podocytes) entre lesquelles se forme un **diaphragme sélectif** !

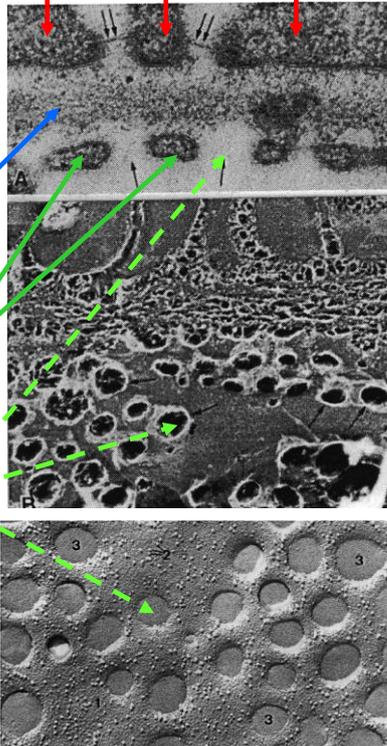


Pédocelles :
diaphragmes de filtration entre pédocelles

Lame basale

Endothélium fenêtré :

fenestrations (ou pores) sans diaphragme



Facteurs de tamisage :

- Taille des molécules
- Forme des molécules
- Charge des molécules

La lame basale est **chargée négativement** → les molécules négatives ne passent pas (albumine par exemple, ce qui est pratique car elle est petite et donc pourrait passer dans le filtrat et on serait bien dans la merde).

→ Tubes rénaux

Tube proximal contourné : réabsorbe 70% de ce qui sera réabsorbé et 100% des protéines

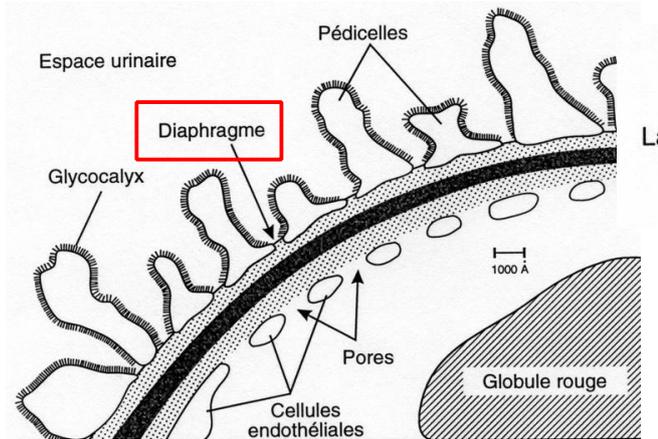
→ Les cellules ont des **microvillosités**

Anses de Henle : petits tube très fin avec épithélium simple aplati

Tubes distaux contournés : réabsorbe moins → pas de microvillosités

Tube collecteur : épithélium simple mais plus gros (≈ cubique)

Les capillaires sont très proches du tube pour permettre facilement la diffusion.



Appareil juxta-glomérulaire

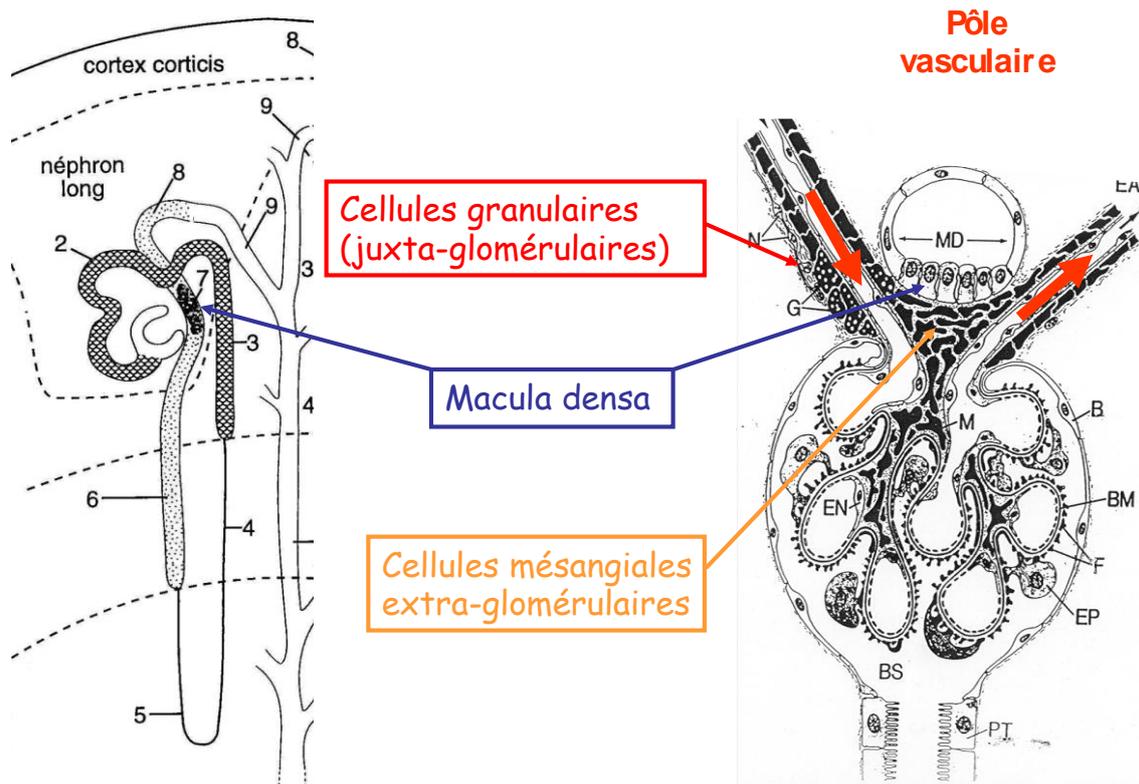
Le tube rénal revient **toujours** devant son glomérule avant de repartir dans le tube collecteur.

La région du tube distal revenant vers son corpuscule = **macula densa**

Macula densa : contient des cellules senseurs de flux.

Si le flux d'urine est trop élevé dans le tube distal → signal aux artérioles de se contracter pour baisser le flux et inversement → régulation (feedback glomérulaire).

Inversement si le flux est trop faible → contraction de l'artérioles afférente pour augmenter la filtration.



Cellules granulaires (ou juxtaglomérulaires) : produisent la rénine (action hormonale)

Cellules mésangiales extra-glomérulaires : fonction inconnue, sûrement contraction pour faire varier la surface de filtration du glomérule

Jonctions des épithéliums

→ Régulent la perméabilité des tubes

Tube proximal : **jonctions peu serrées** en plus des villosités pour une meilleure réabsorption.

Anse de Henle : jonctions très serrées → eau ne passe pas trop

Tube distal : encore + serré

Tube collecteur : **encore + → 0 réabsorption d'eau au niveau des jonctions** (mais sous l'influence de ADH des aquaporines sont mise à la membrane pour rétention d'eau)

→ **Plus on descend le néphron plus il y a de jonction serrée et moins il y a de villosités**

Voies urinaires

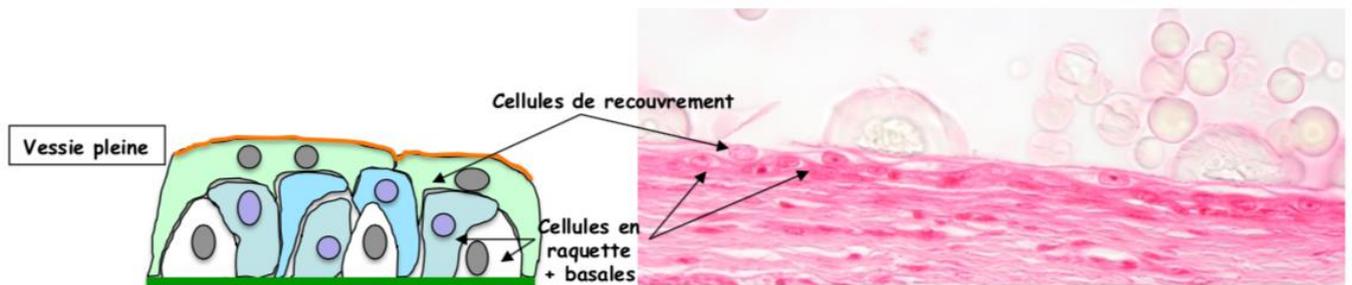
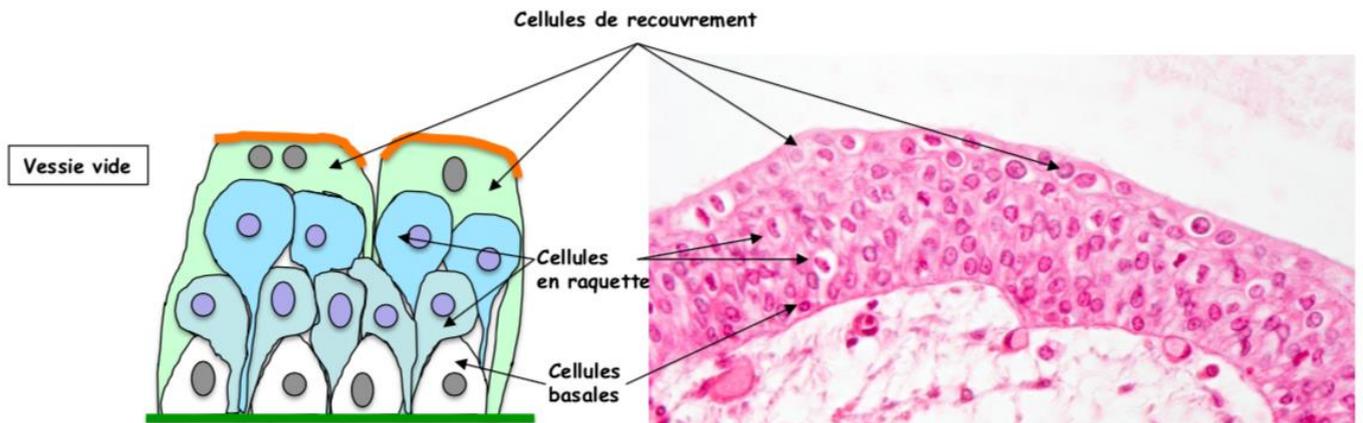
Urètères + vessie : **épithélium de transition** ou **urothélium** (nouveau type)

→ Il s'adapte à la variation de volume : **pseudo stratifié**

Composé de 3 types de cellules :

Toutes les cellules touchent la lame basale

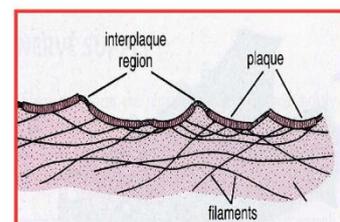
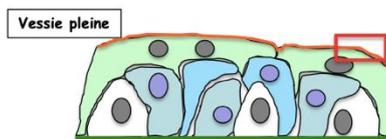
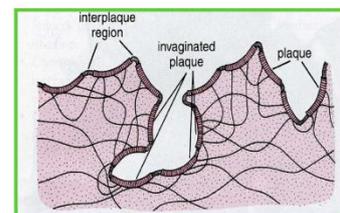
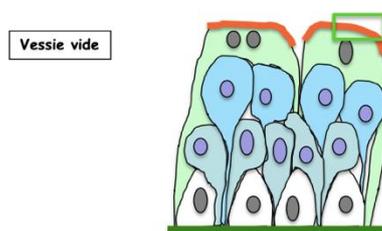
- Cellules basales classiques
 - Cellules « **en raquette** » intermédiaires s'insérant toujours dans la lame basale avec un bout de cytoplasme (manche de la raquette)
 - Cellules de **recouvrement**, plutôt cubiques
- Toutes touchent la lame basale (pseudo-stratifié)



→ Permet de s'adapter aux variations de volume de la vessie

Quand la vessie est détendue, les cellules en raquettes sortent pour éviter des replis d'épithélium.

Quand la vessie est tendue, les cellules en raquette de l'épithélium sont normales.



Cellules de recouvrement : contiennent des plaques de membrane reliées avec des **jonctions charnières**. Cela permet de « plier » la membrane apicale comme un accordéon.

➔ Cela permet de « stocker » la membrane quand la vessie est vide.

Infections urinaires à répétition : possible si des E coli sont fixées dans les replis de membrane car elles sont protégées des antibiotiques et donc difficiles à tuer. C'est pourquoi on dit de garder la vessie pleine lors d'un traitement antibiotique contre une cystite : pour tendre au maximum la paroi et éviter que des bactéries puissent se cacher dans des replis.

Système urinaire 7

Embryologie

4^e semaine : apparition du **pronéphros** (non fonctionnel) dans la région céphalique et **mésônéphros** : fonctionnel jusqu'à la fin du 3^e mois, de région thoracique à lombaire

2^e mois : formation du **métanéphros**, région du cloaque, se développe jusqu'à la naissance, fonctionnel à partir du 3^e mois

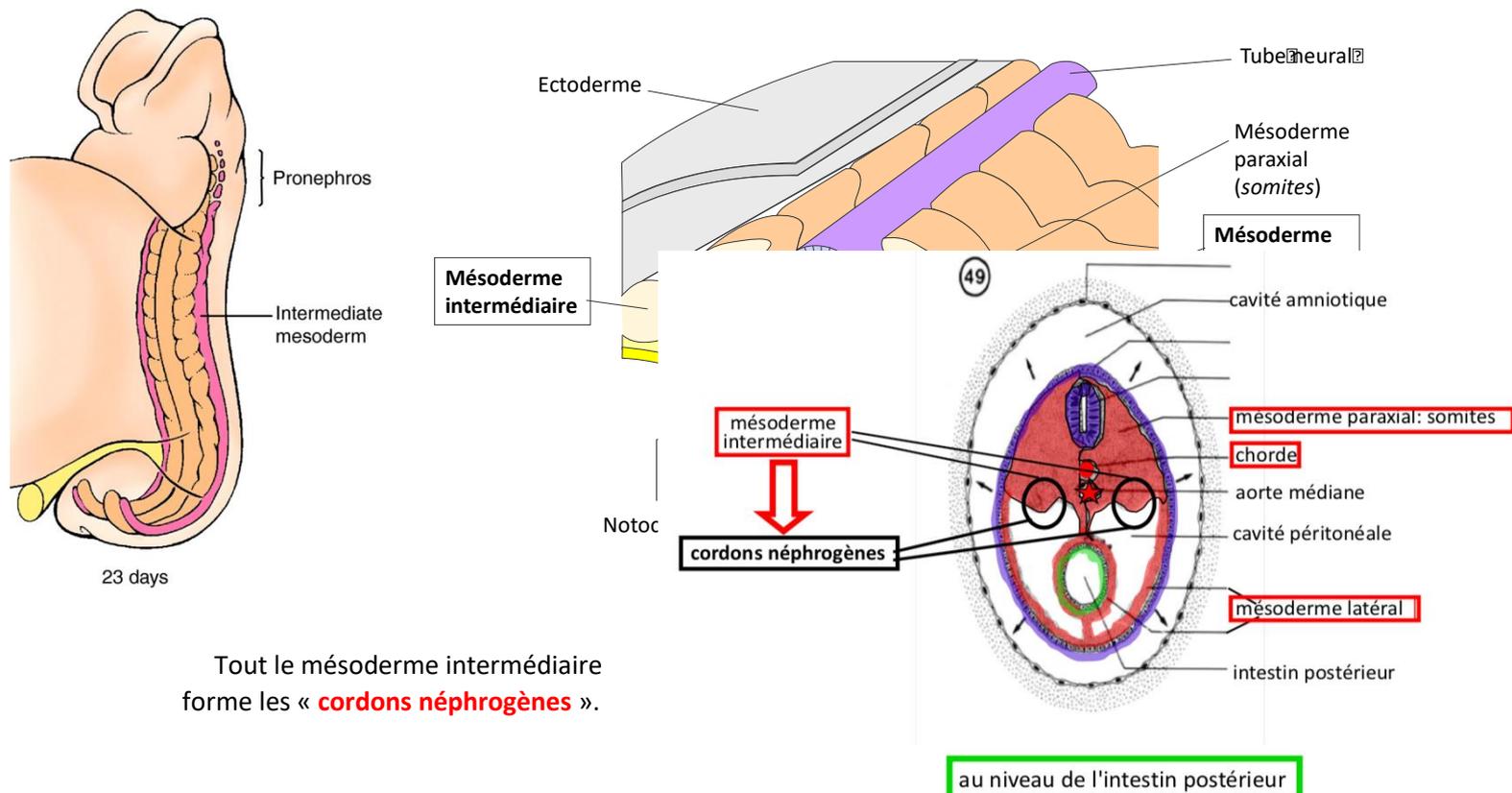
Le système urinaire se forme à partir de :

Mésoderme intermédiaire : **rein** et **voies urinaires** (uretères), **trigone de la vessie**

Endoderme (sinus urogénital primitif) : partie caudale de l'intestin primitif (cloaque) + allantoïde
→ **vessie**, **urètre** et **prostate**

*NB : le mésoderme intermédiaire est aussi impliqué dans la formation **du système génital interne** : trompes, utérus et tiers supérieur du vagin (canaux de Muller) // canaux déférents, épидидymes, tubes efférents, vésicules séminales, et canal éjaculateur (canaux de Wolff).*

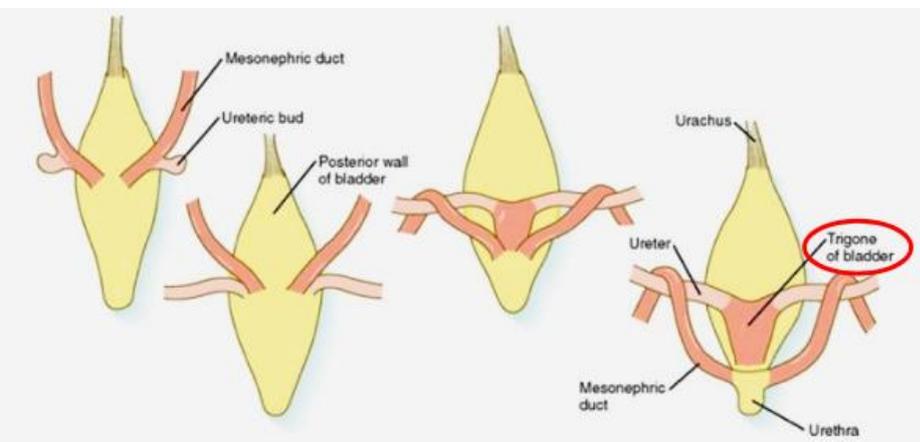
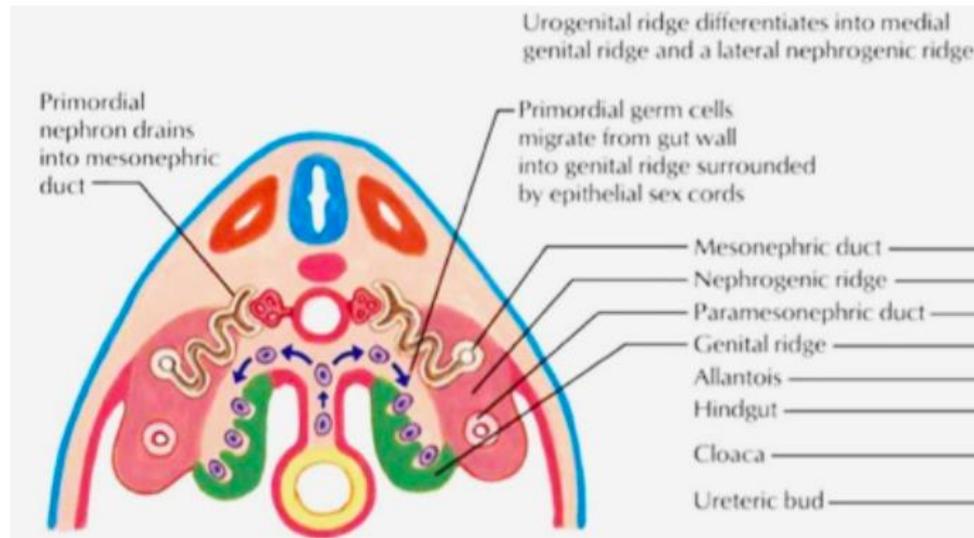
Formations des cordons néphrogènes



Le **pronéphros** se forme en arrière du cœur dans la région cervicale.

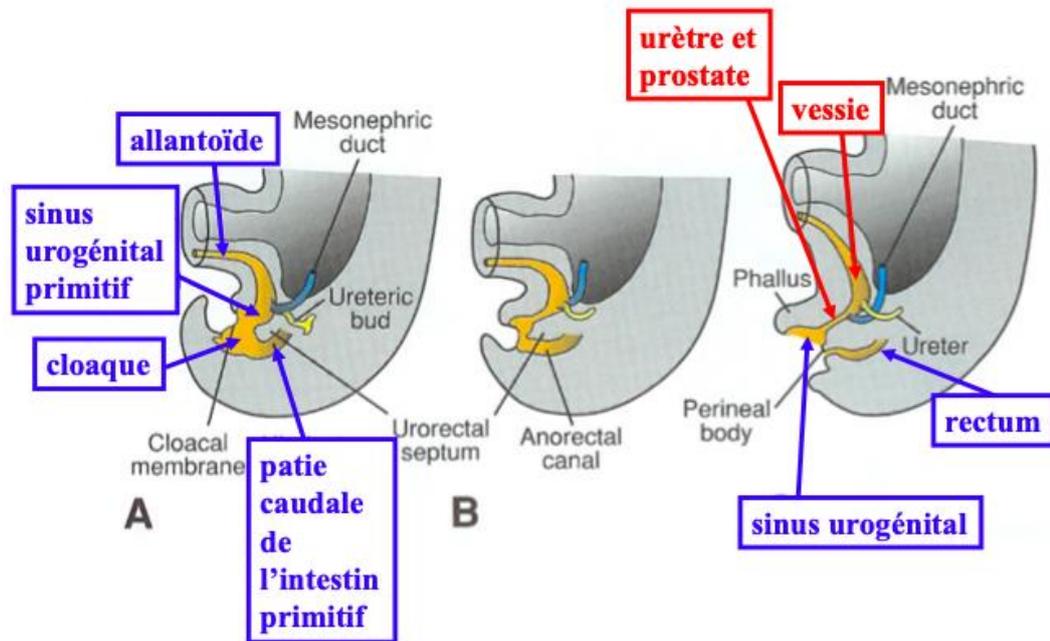
→ Les reins sont déjà rétropéritonéaux

→ L'arrivée des **cellules germinales primordiales** détermine la formation des ébauches des gonades : formation des **crêtes urogénitales**



Ici on voit comment le trigone de la vessie est formé par de dérivés du mésoderme intermédiaire (uretères), donc par le mésoderme intraembryonnaire intermédiaire.

Et ici on voit comment l'urètre, la vessie et la prostate sont formés par de l'endoderme du cloaque, le sinus urogénital primitif étant divisé grâce à la prolifération du mésoderme qui forme le septum urorectal, permettant la séparation du sinus urogénital et du rectum, et de la vessie qui dérive de l'allantoïde.



Formation des reins

Le pronéphros est fonctionnel chez les vertébrés inférieurs

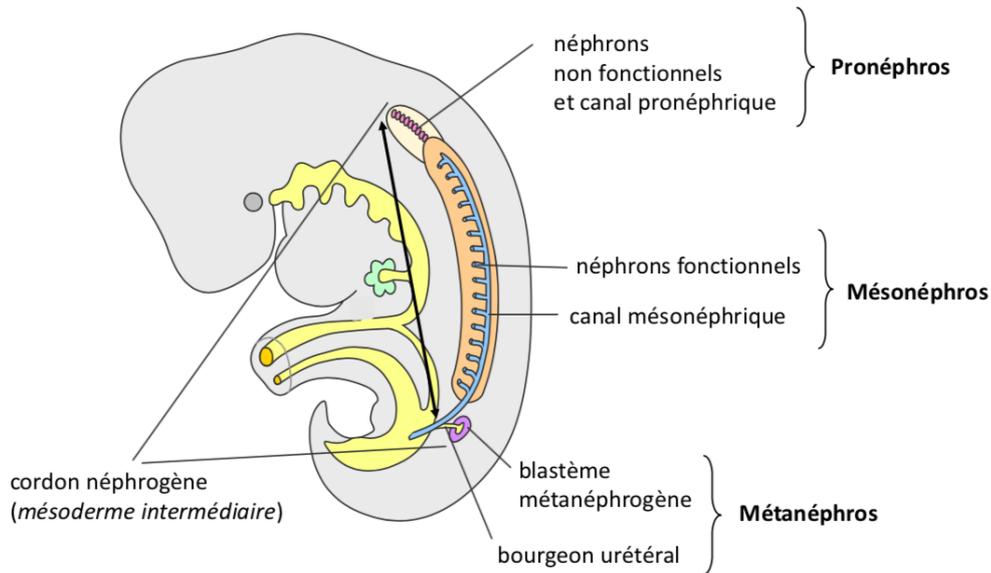
Mésonephros : poissons et amphibiens

Métanéphros : amniotes → reptiles, oiseaux, mammifères

➔ Ces 3 systèmes se mettent en place successivement de manière céphalo-caudale au cours du développement

Ces trois systèmes utilisent le même type d'unité de filtration : le néphron, et les mêmes gènes sont impliqués dans leur développement.

les trois types successifs de reins



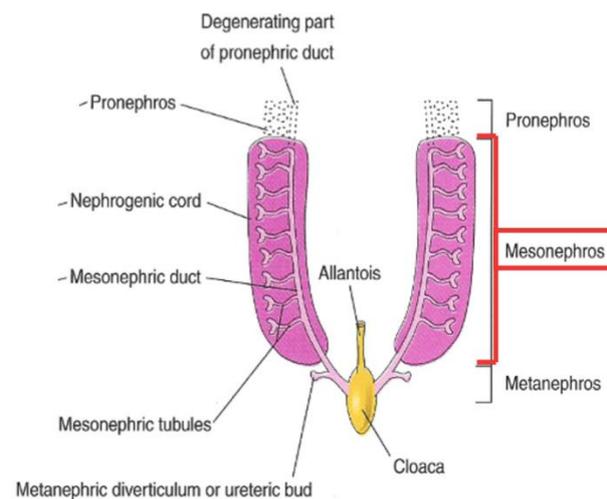
Pronéphros

- Apparaît début **4^e semaine, région cervicale**
- Dans la région cervicale du cordon néphrogène : quelques amas cellulaires et structures tubulaires, néphrons non-fonctionnels
- Régresse en fin de **4^e semaine**

Le **canal pronéphrique** devient le **canal mésonéphrotique** au niveau du mésonéphros, et débouche dans le cloaque.

Mésonéphros

- Comment à se former un fin 4^e semaine (quand le pronéphros dégénère)
- Caudal au pronéphros dans la partie **thoracique et lombaire supérieur** du cordon néphrogène
- Formation, dans le cordon néphrogène, de **néphrons fonctionnels** débouchant dans le canal mésonéphrique, qui conduit au cloaque

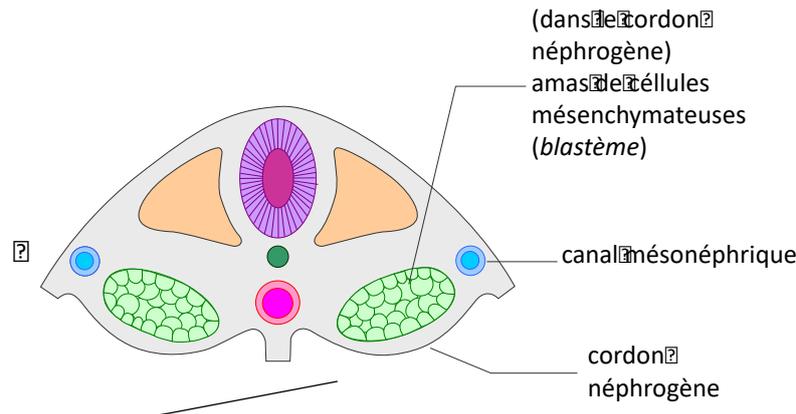


Néphron du mésonéphros :

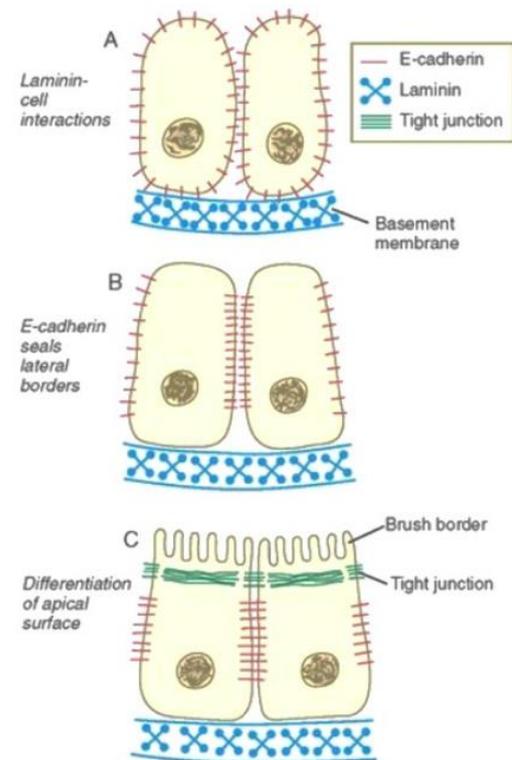
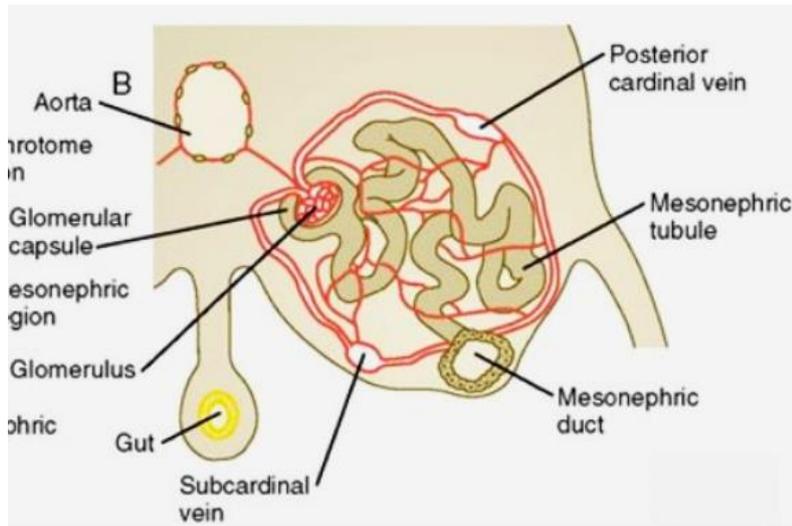
On voit sur le schéma que, dans les cordon néphrogènes, se forment des amas de cellules mésenchymateuses (**blastème = mésenchyme**).

Le blastème se condense et forme une vésicule mésonéphrique → **transformation mésenchyme - épithélium !** (schéma à gauche)

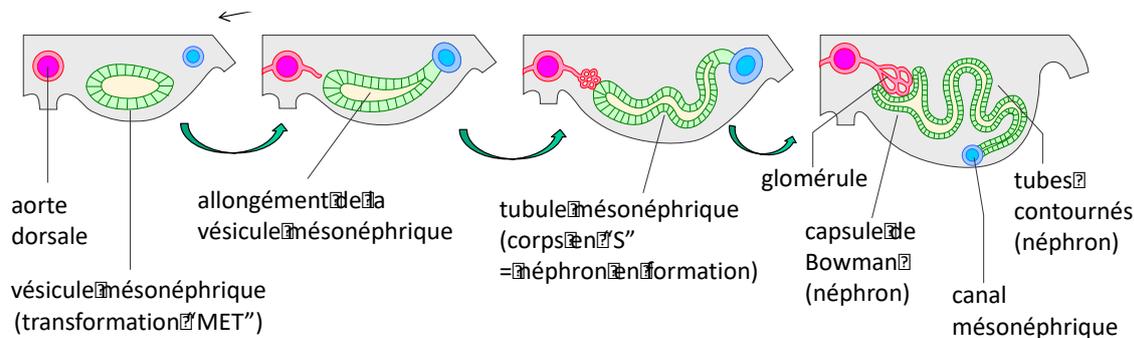
Cette induction se fait par le canal mésonéphrique



Mésonéphros : formation de néphrons avec un glomérule, un tubule débouchant dans le canal mésonéphrique, (= canal pronéphrique), qui conduit au cloaque :



→ Étapes de la formation de glomérules et de tubules débouchant dans le canal mésonéphrique conduisant au cloaque :



On voit le **corps en S** qui est caractéristique de cette structure en formation

- Les néphrons du mésonéphros se forment mais **dégénèrent progressivement au fur et à mesure que d'autres sont formés**
- Il se forme **80 paires néphrons** en tout mais seulement **30 paires sont présentes simultanément**

Le mésonéphros est fonctionnel pendant le 2^e et le 3^e mois, et au **cours du 2^e mois, la gonade primitive se forme le long du mésonéphros = crête urogénitale.**

Le mésonéphros est presque complètement dégénéré à la fin du 3^e mois.

Chez la femelle : tout le mésonéphros dégénère

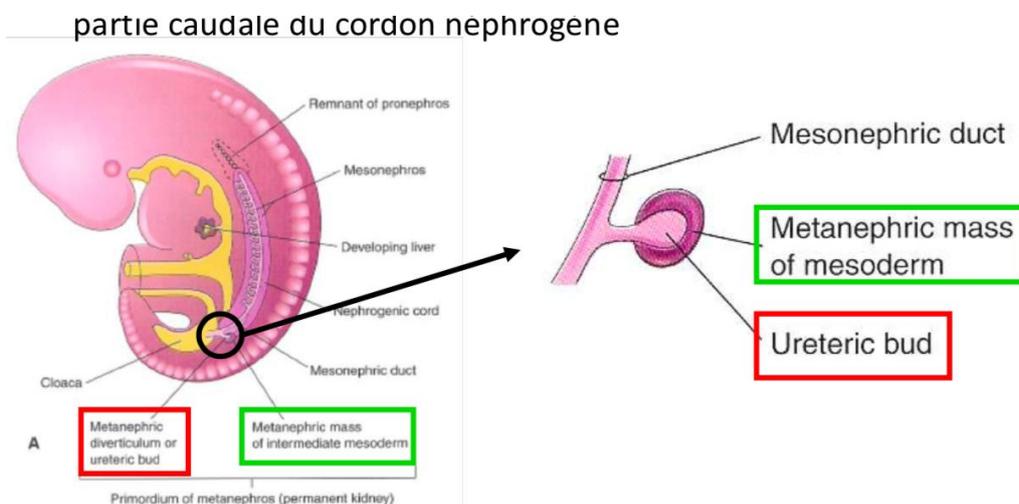
Chez le mâle : le mésonéphros ne dégénère pas totalement, **certains néphrons vont former les canaux (cônes) efférents, et le canal mésonéphrique devient de canal de Wolff (déférent)**

Métanéphros

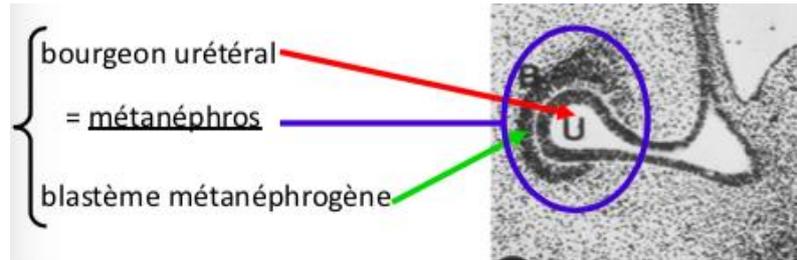
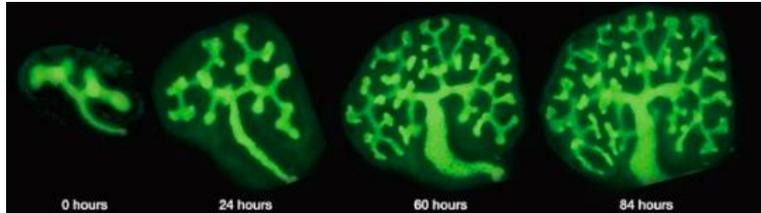
- Rein définitif
- Comment à se former en 5^e semaine, mais commence à fonctionner au cours du 3^e mois (prend le relais du mésonéphros)

Formation

- Par induction réciproque entre 2 structures dérivées du mésoderme intermédiaire
 - o Le **bourgeon urétéral** (bourgeoisement du canal mésonéphrique)
 - o Le **blastème métanéphrogène** (partie caudale du cordon néphrogène)



Au contact du **blastème métanéphrogène** qui **sécrète des inducteurs** → commence une série **divisions dichotomiques** du bourgeon urétéral.



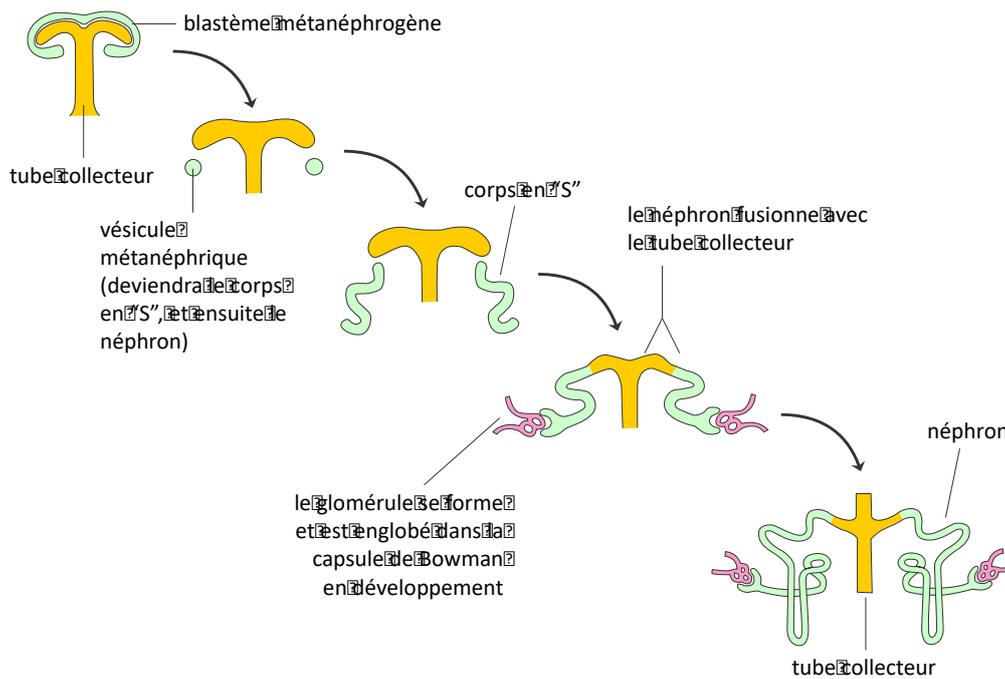
Divisions dichotomiques du bourgeon urétéral

- **1^{ère}** = formation du **bassin**
- **3^e** = formation des **grands calices** (environ 4 par rein)
- **4^e** = formation des **petits calices** (8 à 16 par rein)
- Au total une **20aine** de divisions dichotomiques (2^{20} tubes collecteurs) sont à l'origine de la formation des pyramides de Malpighi et des tubes collecteurs du rein

Donc il y a entre **1 et 3 millions de tubes collecteurs par rein et donc autant de néphrons.**

Au contact du bourgeon urétéral (tube collecteur) et en réponse à des inducteurs produits par celui-ci, le blastème métanéphrogène s'engage dans la formation du néphron

→ Formation des néphrons :



- **Condensation du blastème autour de l'ampoule du bourgeon urétéral**
- **Formation d'une vésicule métanéphrique** (transformation mésenchyme-épithélium), **qui devient ensuite le corps en S** en s'allongeant
- **Le glomérule se forme et est englobé dans la capsule de Bowman**
- **Fusion de la vésicule (qui est devenue le néphron) avec l'ampoule du tube collecteur**

Quoi donne quoi

- Le **blastème métanéphrogène** forme le **corps en S** qui donne le néphron de la capsule de Bowman au tube distal
- Le **bourgeon urétéral** donne le tube collecteur
- Les capillaires des glomérules se forment sur place par **vasculogénèse** (puis poussent par angiogénèse)

MAIS : des études récentes ont montré que :

- La partie proximale du néphron (y compris une partie de l'anse de Henlé) est composée d'un **mélange de cellules du blastème métanéphrogène et du bourgeon urétéral**

La formation du métanéphros met en jeu 2 types d'inductions :

- *Des mécanismes moléculaires impliqués dans les inductions réciproques entre le bourgeon urétéral et le blastème métanéphrogène*
- *Des mécanismes cellulaires impliqués dans les dichotomies du bourgeon urétéral et dans la transformation mésenchyme-épithélium du blastème : MEX, intégrines, protéases extracellulaires*

Phénomènes d'induction

- Se fait par **inductions réciproques** entre le bourgeon et le blastème métanéphrogène : facteurs de transcription, facteurs de croissance, récepteurs aux facteurs de croissance

Wt1 : donne la compétence au blastème de réagir aux futurs signaux → induction permissive sur le blastème pour pouvoir réagir aux futur signaux.

GDNF : produit par le blastème, action sur le bourgeon urétéral : lance le **bourgeonnement du bourgeon urétéral + dichotomies**

FGF2 : produit par le bourgeon, induit la **prolifération et la condensation du blastème** + stimule la production de GDNF

Wnt-4 : produit par le blastème sous l'effet des facteurs produits lors des dichotomies, **maintien du blastème, transformation mésenchyme → épithélium** ; croissance et dichotomie du bourgeon

- Cascade qui s'auto-amplifie
- Si un de ses facteurs manque, atrophie des reins

→ Macroscopiquement :

La formation des néphrons suit un pattern **médullo-cortical**. On construit depuis le bas.

- Les néphrons les plus médullaires sont les plus vieux
- Il y a donc en même temps des néphrons fonctionnels et des corps en S !
- La vascularisation des néphrons se réalise essentiellement par vasculogénèse
- La production de néphrons se fait jusqu'à la naissance, en tout environ 1 millions de néphrons par rein

Formation du glomérule et de la capsule de Bowman

La capsule de Bowman se forme dans la partie la plus distale du tube collecteur dans le corps en S.

- Les **podocytes** sont dérivés de la couche interne de la future capsule de Bowman
- **Les podocytes s'amincissent et forment les pédicelles, au même moment : fenestration des cellules endothéliales**
- Augmentation du taux de filtration glomérulaire, le néphron devient fonctionnel, la filtration est possible et correcte

→ Fonction du métanéphros

- Le métanéphros est **fonctionnel dès la 12^e semaine = 3^e mois**
- La fonction ≠ excrétion, l'excrétion est faite par le placenta jusqu'à la naissance
- **L'urine passe dans le liquide amniotique ; le liquide amniotique est avalé par le fœtus → les substances sont réabsorbées par le tube digestif**

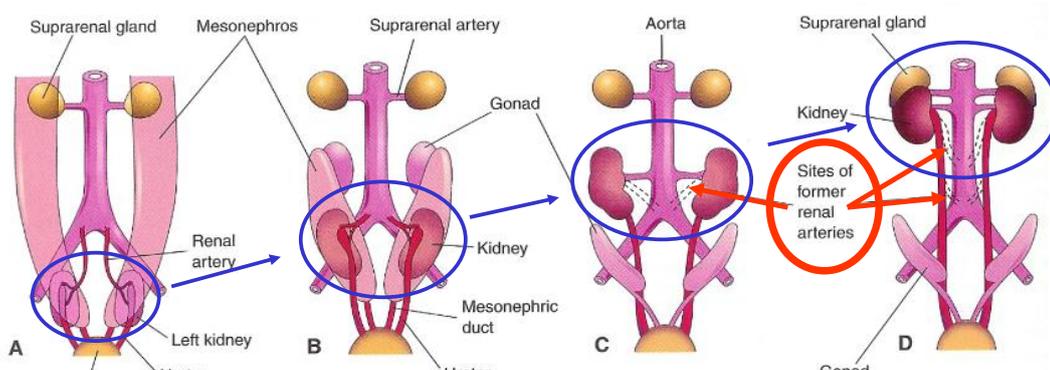
Le métanéphros se charge de renouveler et augmenter le liquide amniotique = sécréteur

- ➔ Agénésie des reins : pas de problèmes pour le développement foetal mais pas de liquide → cavité trop petite → déformations (séquence de Potter, oligohydramnios)

➔ Position des reins

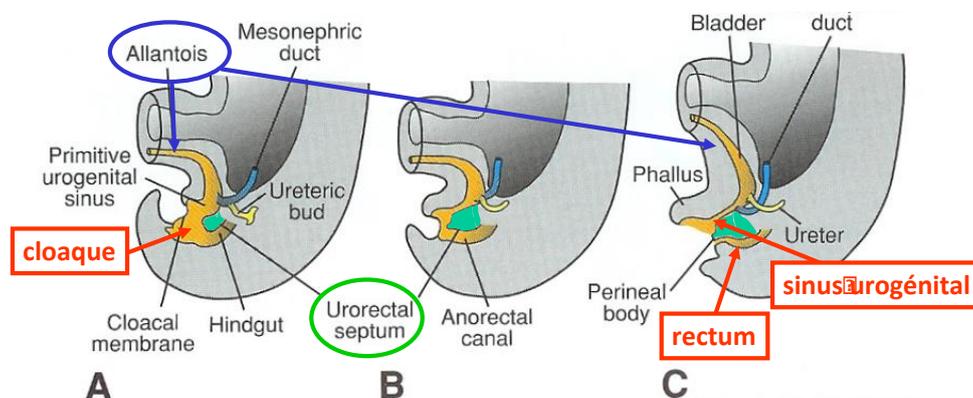
Ascension des reins (due à la croissance de la région caudale du fœtus), avec rotation vers le plan médian du fœtus → **les artères rénales proviennent progressivement de plus en plus haut de l'aorte.**

Les reins rejoignent les surrénales qui se posent dessus.



➔ Formation de la vessie

- ➔ Division du cloaque par le **septum urorectal** (= éperon périnéal) = mésoderme intraembryonnaire qui prolifère

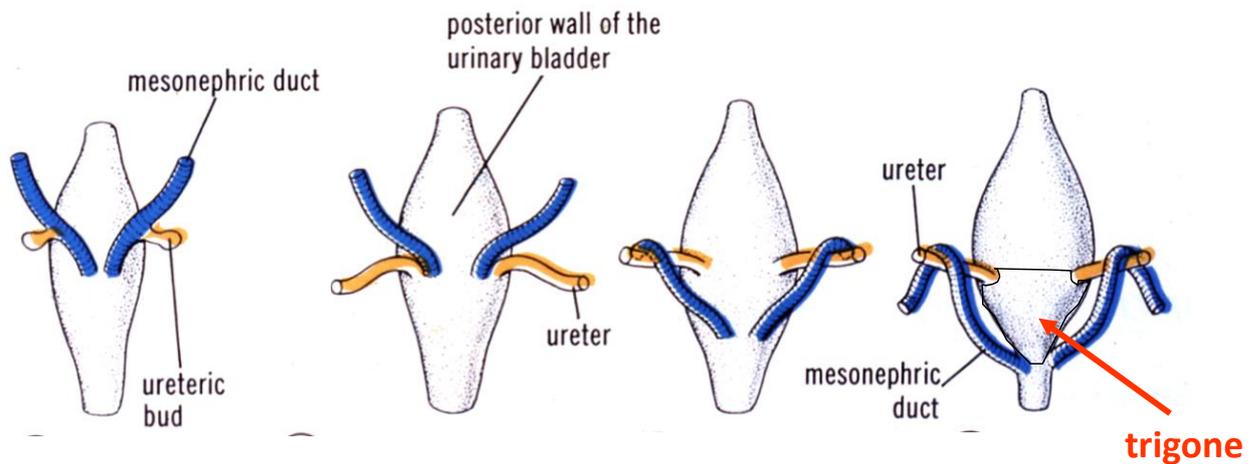


- **L'allantoïde forme la partie supérieure de la vessie.**

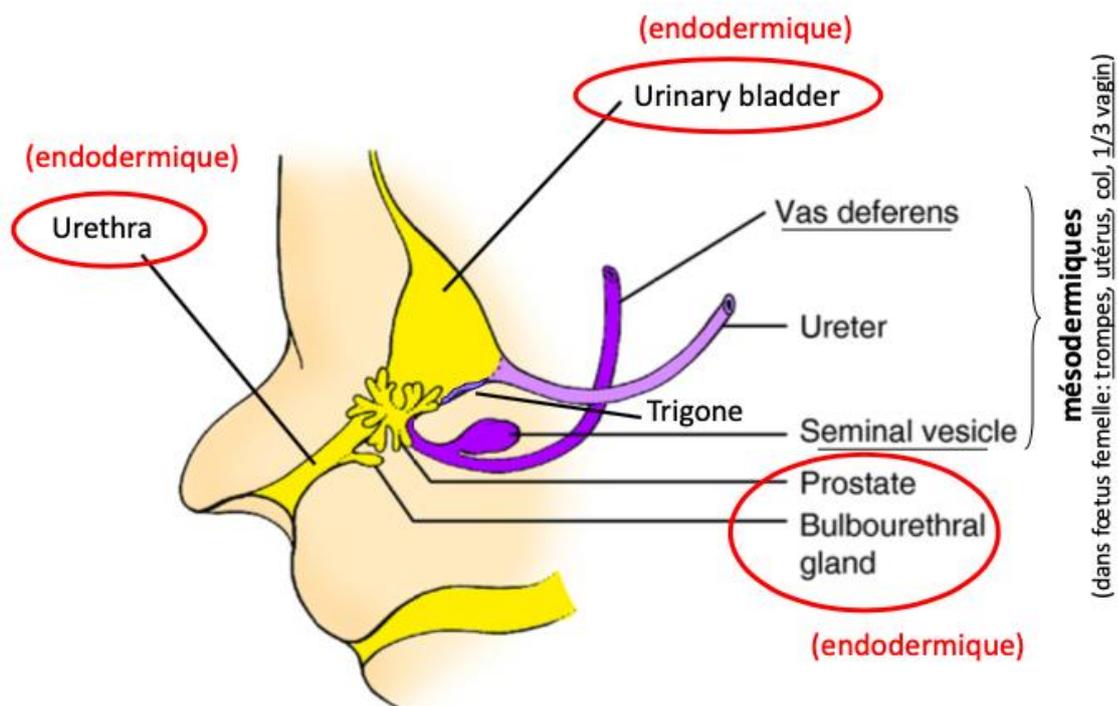
Défaut de formation du septum urorectal, par exemple si pas assez de prolifération du mésoderme intraembryonnaire → **persistance du cloaque** (par exemple dans la sirénomélie)

→ **Abouchement directe des uretères dans la vessie**

→ Les parois des uretères et des canaux mésonephriques s'intègrent dans la paroi dorsale de la vessie



Formation du **trigone** = partie postérieure de la vessie formée par la contribution des canaux mésonephriques, des uretères, d'origine mésodermique, mais qui se recouvre d'endoderme ensuite.



Malformations congénitales

→ **Reins = 4/1000**, troisième organe touché par les malformations congénitales après le cerveau et le cœur.

Parenchyme

- Agénésie ou dysplasie
- **Tumeur de Wilms** (néphroblastome, **mutation du gène WT1**)
- Polykystiques (agénésie des néphrons)

Vascularisation

- Artères ou veines surnuméraires (pendant montée des reins)

Ectopies :

- Reins pelvien (pas de montée)
- **Reins en fer à cheval** (fusionnés) → pouvant entraîner des sténoses

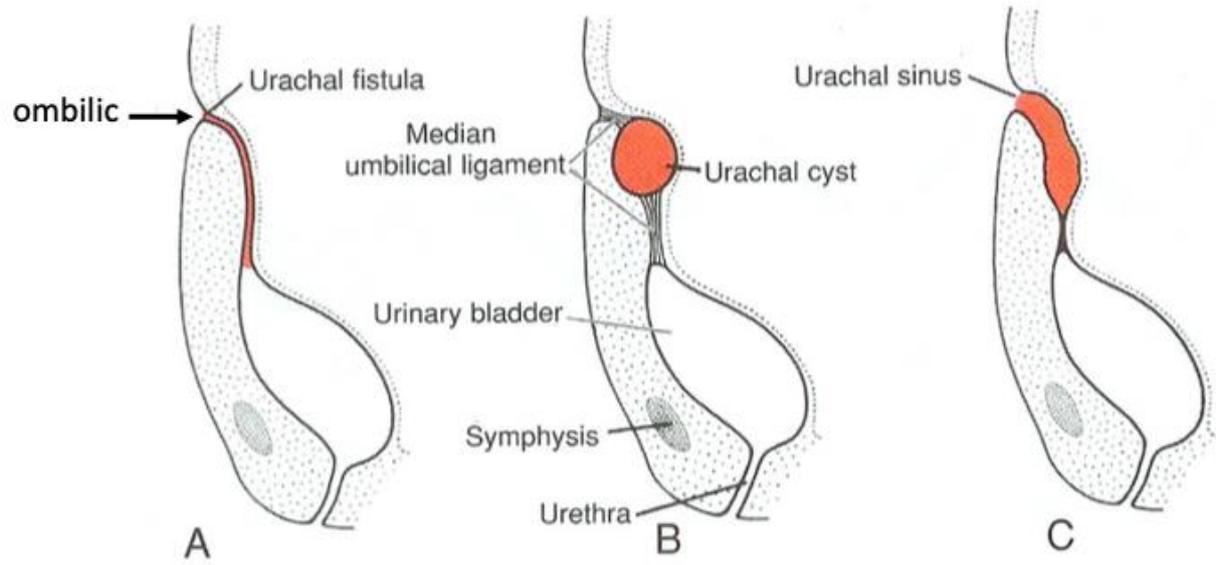
→ **Voies urinaires**

- Ectopies urétérales (**fistules dans le vagin, rectum, urètre**)
- Duplications de l'uretère, du bassinnet, ... souvent embouchure anormale de la deuxième urètre

Vessie

- Fistules, kystes, sinus de **l'ouraque**

Ouraque : vestige de l'allantoïde qui va de la vessie au nombril, dégénère avant la naissance



Ce sont des vestiges de l'allantoïde

Système urinaire 7

Métabolisme de l'azote

→ Les formes de l'azote :

Azote minéral: N_2 , NH_3 , NH_4^+ , NO_2^- (nitrite), NO_3^- (nitrate)

- N_2 : abondant dans l'atmosphère mais pas assimilable (mais son assimilation est rendue possible indirectement grâce à des **bactéries fixatrices d'azote**)
- NH_4^+ : **ammoniaque** ou **ion ammonium**, produite par l'organisme mais toxique pour le SNC,

Azote organique : dans les acides aminés et bases azotées (ADN ARN), créatine, ornithine, urée

→ Azote aminé : **groupe NH_2** d'un acide aminé

Cycle de l'azote

Les plantes grâce aux bactéries fixatrices d'azote qui transforment de l'azote en ammoniaque, puis en nitrates et nitrites qui sont la source d'azote pour les plantes, qui vont utiliser cette forme d'azote former de l'azote organique utilisable par les animaux.

En solution : l'ammoniac est présent sous **deux formes en équilibre** :

- Forme **ionisée** (= **ion ammonium NH_4^+** ou **ammoniaque**) : **majoritaire** en solution aqueuse car pKa peu favorable à la forme non-ionisée car $pH < pKa$ donc la forme acide (protonnée est majoritaire).
- Forme **non ionisée** (**NH_3 = ammoniaque**), on peut la trouver sous forme gazeuse dans l'air

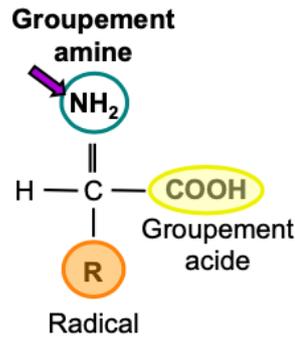
En solution, l'ion ammonium NH_4^+ (ammoniaque) est un acide faible qui se dissocie en ammoniaque $NH_3 + H^+$



pKa du couple NH_3 / NH_4^+ à l'équilibre = 9.25

Rappel : acides aminé

But dans le transport d'azote :
s'échanger le groupement amine pour
éviter la formation de NH_3 ou NH_4
libre.



Un **acide aminé** est constitué:

- **Groupement amine**
- **Groupement acide (carboxyle)**
- **Chaîne latérale variable = Radical**

→ Incorporation de l'azote minéral NH_3 en azote organique : 3 enzymes impliquées (mais deux principalement)

Glutamate :

→ α -cétoglutarate + NH_3 → glutamate

On place un ammoniac sur un α -cétoglutarate et on forme ainsi du glutamate.

Enzyme : **glutamate déshydrogénase**

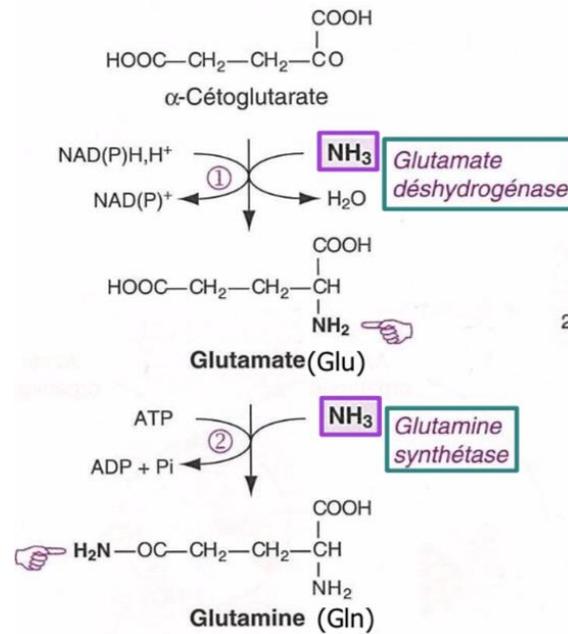
Glutamine :

→ Glutamate + NH_3 → glutamine

Enzyme : **glutamine synthétase**

On ajoute un deuxième azote sur le glutamate : formation de glutamine → 2 azotes sur un α -cétoglutarate.

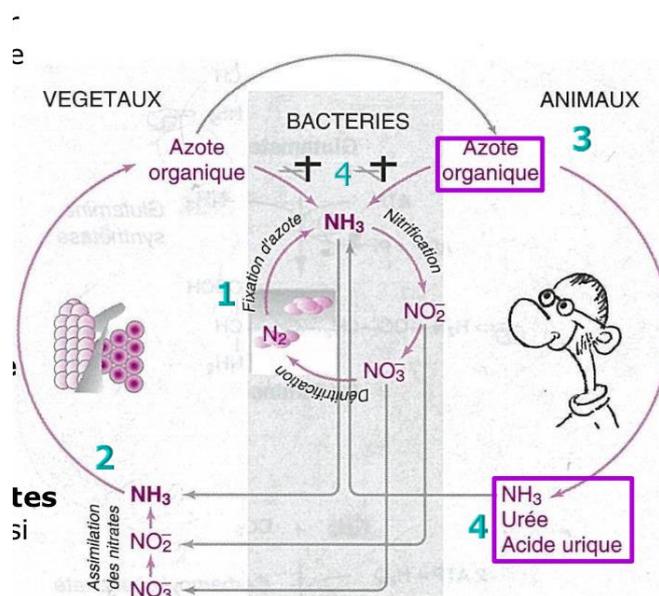
Carbamoyl : mineur, ne pas apprendre



→ Ces réactions sont réversibles

→ Cycle azote minéral – organique :

- Azote qu'on a dans l'air = N_2
- **Bactéries fixatrices** d'azote font NH_3 puis transforment en **nitrites** et **nitrates**
- Les végétaux utilisent les nitrites et nitrates qu'ils réduisent en NH_3 , et le transforment en **azote organique** (acides aminés)
- Les animaux utilisent comme seule source d'azote celui provenant de la dégradation des acides aminés (azote organique), et **l'excrètent sous forme d'urée, NH_3 , acide urique**



→ Métabolisme de l'azote aminé :

Formation de l'urée par le foie, et excrétion dans l'urine

Alanine et glutamine aspartate jouent un rôle majeur dans le métabolisme de l'azote.

→ **Formes non toxiques circulantes de l'azote = alanine et glutamine**

Aspartate est nécessaire à la formation de l'urée.

→ Catabolisme des acides aminés :

Début dans le tissu où a lieu la protéolyse (protéines → AA) et s'accompagne toujours de l'enlèvement de l'azote aminé $-NH_2$ soit par **double transamination** soit par **transdésamination**.

- Muscles : catabolisme des AA ramifiée principalement, très abondants (**BCAA : valine, leucine, isoleucine**) → libération d'acides aminés pour que le foie puisse resynthétiser du glucose
- Foie : catabolisme des AA d'origine alimentaire et endogène, principalement alanine (d'origine intestinale et musculaire)
- Intestins : catabolisme des AA alimentaires (faible) et surtout de la glutamine d'origine musculaire
- Reins : catabolisme principalement de la glutamine pour l'ammoniogenèse

→ **BCAA + α -cétoglutarate → glutamate**, puis formation **d'alanine via ALAT** (voir suite), et c'est la forme **alanine qui va pouvoir aller au foie**. Ou alors ajout d'un **deuxième azote sur le glutamate : formation de glutamine** qui va circuler surtout à destination de **l'intestin et un peu vers le rein**.

→ Toujours relation entre acide aminé et un accepteur potentiel → acide cétonique comme par exemple α -cétoglutarate.

➔ **Quand l'acide aminé perd son azote, il devient le cétone correspondant.**

Chaque acide aminé a sa porte d'entrée spécifique dans la voie de la néoglucogénèse en fonction du cétone associé

Aspartate : nécessaire pour former de l'urée (urée : aspartate + un NH₃)

Acide aminé (possède NH ₂) :	Acide α-cétonique correspondant (ne possède pas NH ₂) :	Enzyme
Alanine	Pyruvate	ALAT
Aspartate	OAA	ASAT
Glutamate	α-cétoglutarate	GDH

- Alanine → pyruvate = **transamination**
- Aspartate → OAA = **transamination**
- Glutamate → α-cétoglutarate est vraiment une **désamination** car la glutamate déshydrogénase enlève vraiment l'azote.

➔ **Alanine** : (intestins et muscles) : double transamination

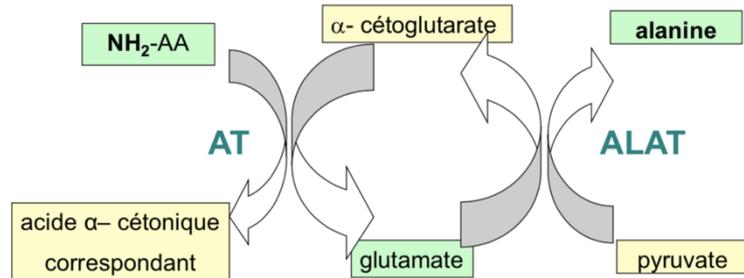
Double car on ne peut pas confier directement l'azote à l'alanine, on doit passer par un intermédiaire.

1- AA-NH₂ + α-cétoglutarate → acide α-cétonique correspondant à l'a.a. + glutamate

Enzyme : **AT (aminotransférase)**

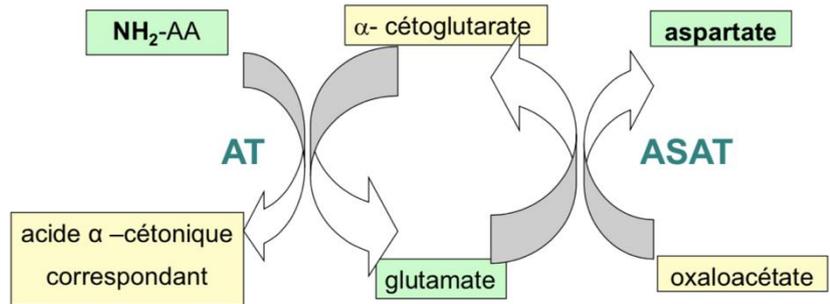
Rappel : acide α-cétonique de l'alanine = pyruvate

2- Glutamate transfère son NH₂ au pyruvate → α-cétoglutarate (acide α-cétonique du glutamate) + alanine par l'ALAT (aminotransférase spécifique à l'alanine)



→ **Aspartate** : (foie) double transamination différente

- 1- $\text{AA-NH}_2 + \alpha\text{-cétoglutarate} \rightarrow$ acide α -cétonique correspondant à l'AA+ glutamate par l'AT



- 2- **Glutamate + OAA (acide α -cétonique de l'aspartate) \rightarrow α -cétoglutarate + aspartate** (nécessaire surtout à la fabrication d'urée) par l'ASAT

→ Ainsi l'azote n'a jamais été libéré sous forme d'ammoniaque

Le NH₂ fourni au départ se retrouve dans sur :

- Alanine = foie, **intestin, muscle**
- Aspartate = **foie**
- **ALAT dans le muscle principalement, ASAT dans le foie car c'est le lieu de la formation d'urée**

ALAT et ASAT = marqueurs de lésion du muscle et du foie

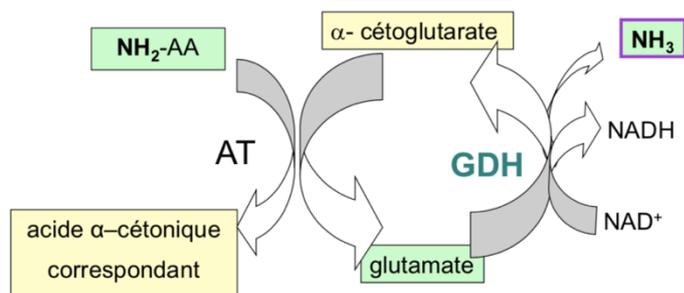
Glutamine = ressource énergétique pour l'intestin et aussi pour le rein. Double fonction dans le rein.

→ Transdésamination

1 – Même principe que pour la double transamination : un AA-NH₂ transfère son NH₂ à un α -cétoglutarate qui devient donc un glutamate

2 – Le glutamate est ensuite retransformé en α -cétoglutarate par la **glutamate-DH**

L'azote est carrément libéré et devient du NH₃ qui est converti en NH₄⁺ ensuite en solution.



→ Intégration

Muscles : catabolisme des protéines, principalement mobilisation des BCAA, transfert du groupe amine sur α-cétoglutarate forme du glutamate, puis le glutamate donne son groupe amine à un pyruvate qui devient alors un alanine, ou alors formation de glutamine en remettant un NH₃ venant de la désamination sur un glutamate et mise en circulation d'alanine, et de glutamine qui va nourrir l'intestin et aussi va aller au rein qui va produire de l'ammoniaque (désamination de glutamine 2 fois → 2 NH₃ qui se combinent avec 2 H⁺ → 2 NH₄⁺ dans l'urine) et excréter.

Intestin : glutamine comme ressource énergétique, il peut faire de la transdésamination ou de la transamination, donc former de l'alanine en mettant un NH₂ sur un pyruvate, ou former NH₃ par désamination de glutamine.

Ammoniac toxique est un peu produit quand-même donc.

Foie : reçoit de l'alanine venant principalement de la sarcopénie (dégradation des protéines du muscle), transamination = alanine donne son groupe amine à un α-céto qui devient glutamate, et alanine devient pyruvate → substrat de la néoglucogenèse, formation de glucose.

Puis aspartate est formé à-partir d'OAA et prenant un NH₂ du glutamate via ASAT. Cet aspartate seul est inutile, mais il y a aussi la désamination de certains glutamates par la glutamate déshydrogénase, donc on a aussi formé du NH₃ qui est associé avec l'aspartate pour former de l'urée.

Rein : récupère l'urée produite par le foie et excréation, et contribue à excréter de l'azote surtout en captant de la glutamine, glutamine libère ses deux azotes → ammoniogenèse → formation de 2 NH₄⁺ pour 1 glutamine, les NH₄⁺ sont éliminés dans les urines (avec l'urée formée par le foie).

De plus, en donnant son groupe amine, glutamate devient du α-cétoglutarate et donc participe à fournir de l'énergie au rein car c'est un intermédiaire du cycle de l'acide citrique.

PSS 17

Vieillesse

Vieillesse vulnérabilité et qualité de vie

Nous avons déjà vécu la transition démographique en Europe, il y a des plus en plus de personnes âgées, et la fertilité diminue toujours.

Espérance de vie à la naissance en Suisse = **80,5** ans pour les hommes et **85** ans pour les femmes.

Espérance de vie une fois à la retraite : 20 à 25 ans encore à vivre !

1/4 des personnes qui arrivent à 80 ans seront centenaires.

L'espérance de vie globale c'est bien mais ce qu'il faut prolonger c'est plutôt l'espérance de vie en bonne santé ou sans incapacité : **EVSI**

Selon les pays l'espérance de vie en bonne santé varie beaucoup.

Vieillesse :

- Facteurs génétiques
- Facteurs environnementaux
- Effet des événements aigus

Vieillesse réussie : 20% des personnes

- **Absence de maladies ou de handicap**
- **Haut niveau de fonctionnement cognitif et physique**
- **Activités sociales et ou constructives**

Plus tendance à manger sucré quand on vieillit, baisse de la discrimination du goût.

Perception des odeurs diminue aussi.

- ➔ Tendance à moins s'alimenter, moins envie de manger, et la taille de l'estomac diminue. Dénutrition fréquente

L'**ouïe** et la **vision** deviennent moins bonnes. Perte de capacité d'écouter les aigus principalement.

Appareil auditif permet aussi une meilleure localisation dans l'espace.

Moins d'adaptation à l'obscurité, champ visuel diminué.

Le toucher diminue aussi, baisse de la sensibilité proprioceptive → moins bon équilibre.

Évolution très différente selon les expositions.

Le nombre de **myocytes diminue**, mais **pas de diminution de l'endurance** : on met juste plus longtemps à arriver à lancer l'effort.

Cage thoracique se déforme : problèmes de fausse route et de respiration (augmentation de la cyphose, donc du diamètre → déformation)

Souvent une atrophie du cerveau, perte de cardiomyocytes, perte de volume sanguin, perte de résistance au stress.

Moins d'absorption dans l'intestin grêle, immunité diminuée.

Patients fragiles : mauvaise récupération après un événement, les gens ne reviennent jamais à l'état où ils étaient avant un événement.

Réserves physiologiques insuffisantes.

Critères de Fried : permet d'évaluer la fragilité d'un patient âgé

Des interventions permettent d'éviter que des patients passent en stade pré-fragile ou fragile.

Il faut cibler des groupes de patients pour lesquels des actions sont utiles, mettre en œuvre des actions visant à éviter ou retarder le stade de décompensation pour diminuer les symptômes gériatriques et les hospitalisations.

La plupart des vieux qui sont hospitalisés sont poly-morbides ! Au moins deux maladies chroniques. Attention à la poly-médication et interactions.

Important = autonomie, avoir des activités à faire. Dépression très souvent pas évaluée. Désocialisation est un facteur de risque pour beaucoup de comorbidités.

→ Évaluation de la douleur importante

Maturation, vieillissement, crises et deuil

Au moment de vieillir, l'état psychique est très important.

Deux périodes au cours de l'âge adulte : **jeunesse de l'âge adulte** (optimisme et joie) et **maturité de l'âge adulte** (pensées plus tragiques et pessimisme, accompagnement de haine en général).

Crise de la quarantaine : passage de la jeunesse à la maturité de l'âge adulte → perception de la finitude de la vie : plusieurs réactions :

- Dépression
- Déné : max de sport max de meufs
- Intégration de la notion de finitude, réaménagement etc

Vieillessement = processus inéluctable, distingué des manifestations des maladies. Attention vieillir ne veut pas dire devenir malade.

Vieillessement psychique

→ Stabilité de la personnalité, **rôle occupationnel plutôt que réalisation d'un objectif**, parfois pulsions créatrices importantes

Picasso : j'ai de moins en moins de temps et de plus en plus à dire.

Adaptabilité réduite, et amis plus investis que la famille envers les personnes âgées.

- **Réussi** : absence de pathologie, autonomie, indépendance, capacité physique conservée, et satisfaction de la vie
- **Normal** : baisse de la qualité de vie, fragilisation progressive
- **Pathologique** : maladie et handicap

Navigation difficile entre déni et reconnaissance, le défi est de résister aux blessures narcissiques infligées par le vieillissement.

Tout ce qui entraîne la solitude est une souffrance et doit faire l'objet d'un travail psychique difficile pour la personne âgée. L'entourage des personnes est extrêmement important.

Vieillessement cérébral

Normal

- Atrophies
- Capacités diminuées (mémoire, apprentissage etc), mais d'autres sont conservées comme la créativité, et la capacité de discernement
- Déficit sensoriel

Pathologique

- Symptômes neurocognitifs (mémoire etc)
- Symptômes psychologiques et comportementaux démentiels inconstants
- Retentissement sur le fonctionnement de la vie quotidienne

Conséquences au plan psychique : le glissement de la pensée qui cesse d'être réflexive, mais on peut toujours partager l'attention et l'émotion par exemple sur des photos de famille, des souvenirs etc. La perception du plaisir et du déplaisir reste présente chez les patients déments.

→ La position adéquate à avoir pour un soignant est difficile à trouver

Deux écueils sont présents :

- Excès de culpabilité qui pousse à être trop gentil envers le patient et tout faire pour lui alors qu'il a encore de l'autonomie
- La froideur et le reproche fait à la personne

Les bouleversements familiaux

- Les enfants placés en position parentale
- Réactivation des rivalités fraternelles anciennes via l'aide prodiguée aux parents
- La question de l'héritage : le partage de l'héritage rejoue la question du partage de l'amour

Les deuils :

Le deuil normal : tristesse, perte d'appétit, troubles du sommeil mais conservation des capacités d'anticipation de l'avenir.

Travail de deuil : processus → état de choc, refus, révolte. Si le refus est total : déni, la personne ne semble pas souffrir.

État dépressif, détachement, désinvestissement de l'objet perdu, rendu difficile par la culpabilité : je voudrais vivre mais ne n'ose pas le faire.