

Physiologie rénale
– UE : I – Physiologie
Régulation du potassium

| | | |
|--|---------------------------------|-----------------------------|
| Semaine : n°1 (du 05/09/16 au 09/09/16) Date : 08/09/2016 | Heure : de 10h00 à 12h00 | Professeur : Pr. Luc |
| Binôme : n°27 | | Correcteur : 28 |
| Remarques du professeur : Diapo disponible sur Moodle | | |

PLAN DU COURS

I) Contrôle du bilan potassique

A) Introduction

B) K⁺ et néphron

- 1) *Filtration*
- 2) *Réabsorption et sécrétion*
- 3) *Régulation de la sécrétion*

CARACTÉRISTIQUES DU LIQUIDE TUBULAIRE

ALDOSTÉRONE

INGESTION DE POTASSIUM

ACIDOSE ET ALCALOSE

I) Contrôle du bilan potassique

A) Introduction

La plus grande quantité de K^+ corporelle est intracellulaire.

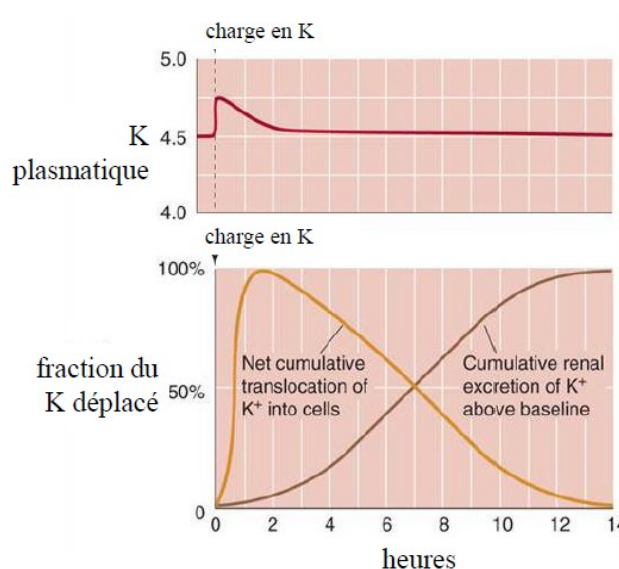
Problème : Quand on ingère du K^+ (dans l'alimentation), on va avoir une différence de chronologie entre l'ingestion relativement rapide et l'élimination de ce K^+ en surplus par le rein.

Il faut donc adapter l'augmentation de la kaliémie entre l'absorption intestinale du K^+ et l'excrétion urinaire du K^+ , pour éviter une augmentation trop importante de la kaliémie.

L'augmentation de la kaliémie est liée essentiellement à **l'insuline** qui est sécrétée en période post-prandiale du fait de l'augmentation de la glycémie. L'insuline permet la pénétration du glucose dans les cellules mais également de faire entrer du K^+ .

La kaliémie doit rester entre des limites étroites : **3,5 et 5 mmol/L**. Quand on mange, on a un apport de K^+ donc la kaliémie va augmenter et progressivement, par l'action de l'insuline, va revenir à un niveau basal. La variation est très faible.

Mouvement intracellulaire transitoire du K après ingestion de K



Sur le schéma du dessous, on observe une charge orale de K^+ qui passe dans les cellules, et progressivement une excrétion rénale pour éliminer ce K^+ .

Globalement les 4/5^{ème} du K^+ qu'on ingère, vont se déplacer temporairement dans le milieu intracellulaire, en attendant que le rein élimine le surplus.

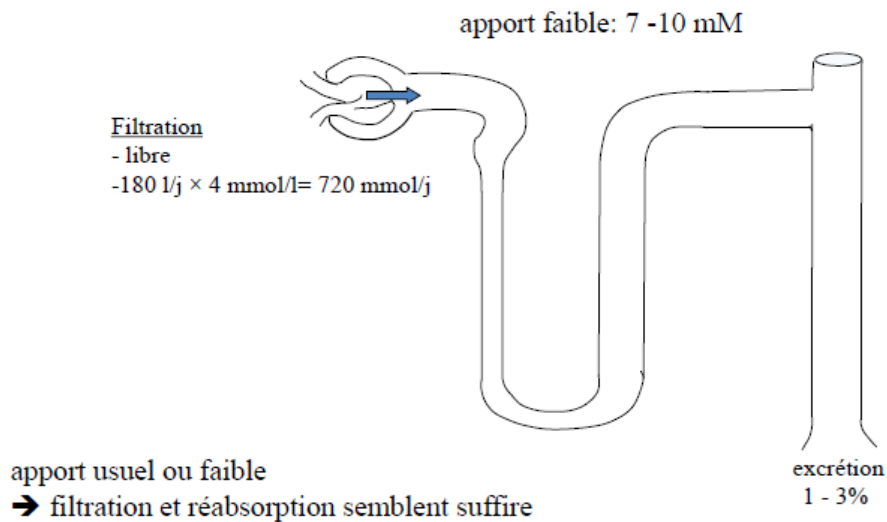
B) K^+ et néphron

1) Filtration

C'est un ion parfaitement libre dans le plasma donc il est tout à fait filtré. Dans le filtrat primitif, glomérulaire, on va avoir une concentration de potassium qui est égale à celle du plasma.

La quantité de K^+ qui est filtrée tous les jours ($180L/j =$ débit de filtration glomérulaire) est multipliée par la concentration du K^+ ($4mmol/L$) va donner environ **720 mmol/j de K^+ qui est filtré dans l'urine primitive**.

C'est une quantité beaucoup plus faible que celle du sodium mais qui est quand même considérable.

K⁺ et néphron2) *Réabsorption et sécrétion*

Pour éviter les hypokaliémies, il faut récupérer la plupart de ce qui est filtré donc il va exister une réabsorption tubulaire comme pour le Na⁺ et l'eau.

Cette réabsorption est très importante par le tubule proximal mais aussi par l'anse de Henlé.

L'excrétion (= kaliurèse : quantité de K⁺ qu'on retrouve dans les urines définitives) est fonction de la **réabsorption tubulaire** mais également, en particulier pour le K⁺, de la **sécrétion tubulaire** qui est le passage du K⁺ du sang vers le liquide tubulaire.

On a une quantité importante de K⁺ qui est **réabsorbée** par le **tubule proximal (80%)** et on a aussi une réabsorption par l'anse de Henlé (10%) et puis ce qui reste par le tubule collecteur (8%).

La kaliurèse est de 2 % du K⁺ qui a été filtré et retrouvé dans les urines définitives.

La réabsorption se fait dans tous les segments du tubule.

La sécrétion ne peut jamais descendre à un niveau similaire à celle du Na⁺.

Si on a un apport normal ou élevé en K⁺, on a une réabsorption qui est toujours présente mais en général on n'arrive pas à équilibrer, la réabsorption est trop importante comparée à la quantité de K⁺ que l'on doit éliminer.

Le 2ème phénomène qui contrebalance l'excès de K⁺, c'est une **sécrétion** qui se fait au niveau du **tubule collecteur**.

Cette sécrétion existe même en cas d'apport normal car on réabsorbe beaucoup trop de K⁺ par le tubule proximal. Cela stabilise de façon extrêmement fine l'excrétion du K⁺ dans les urines.

Quels sont les mécanismes cellulaires qui permettent cette réabsorption ?

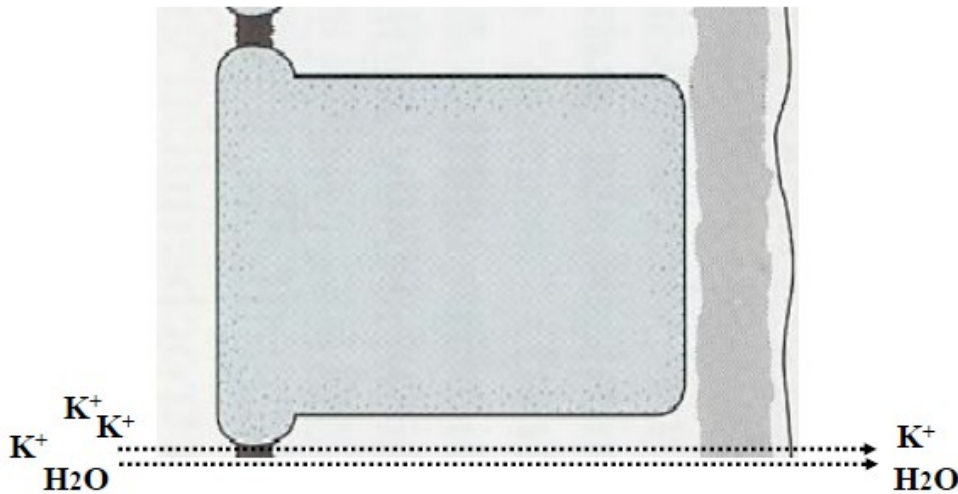
Dans le **tubule proximal**, on a une **réabsorption passive et para-cellulaire** (= passage du K^+ entre 2 cellules).

1^{er} phénomène : **entraînement par le solvant** → on a un flux hydrique qui apparaît et comme il y a du K^+ dans le liquide tubulaire, l'eau entraîne tous les solutés qui sont dissous dans cette eau, alors le K^+ pourra être réabsorbé par cette eau.

Comme l'eau est réabsorbée secondairement à la réabsorption du sodium, on voit que cette réabsorption para-cellulaire du K^+ est elle même liée à la réabsorption du Na^+ .

Tubule proximal : réabsorption passive paracellulaire

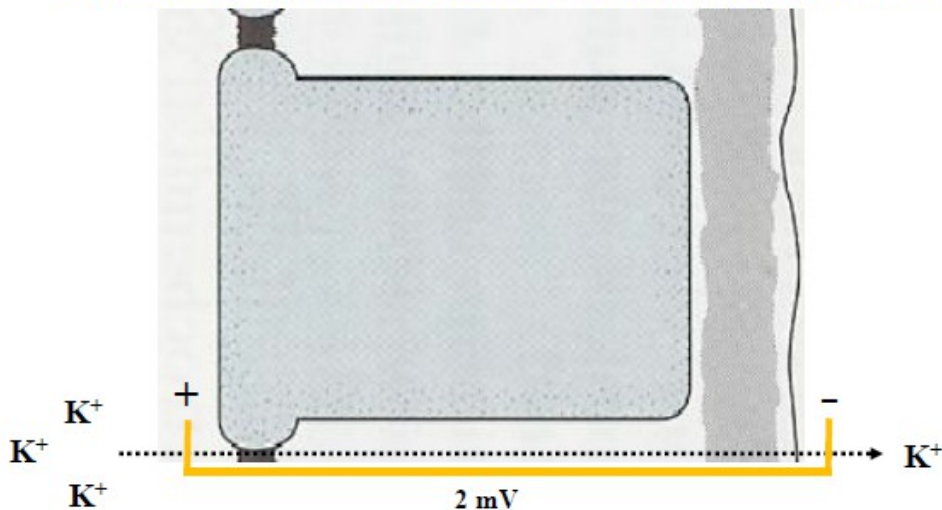
1-entraînement par solvant (l'eau)(eau réabsorbée à la suite de celle du Na)



2^e phénomène : passage para-cellulaire le long d'un **gradient électrique favorable** car il y a plus de charges électriques négatives du côté du liquide interstitiel que dans le liquide tubulaire, donc le K^+ chargé positivement est attiré par les charges négatives ; alors il pourra être réabsorbé.

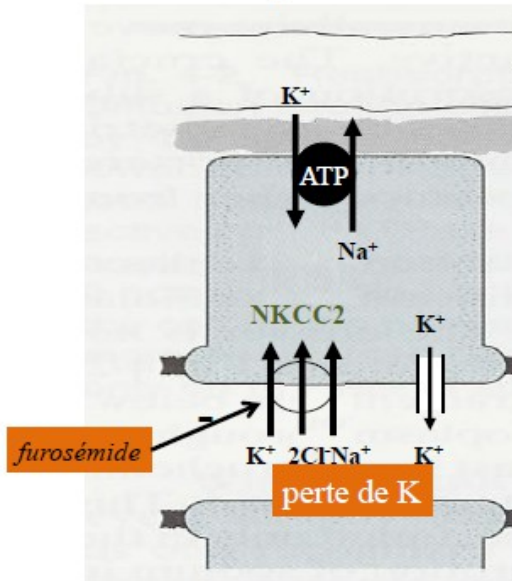
Tubule proximal (partie terminale) : réabsorption passive paracellulaire

2-passage para-cellulaire le long d'un gradient électrique favorable



Au niveau de **l'anse de Henlé**, on a une partie du K^+ qui est réabsorbée. On a toujours une **réabsorption para-cellulaire** (50 % de la réabsorption de l'anse de Henlé) mais aussi le **gradient électrique favorable** plus important encore que dans le tubule proximal.

réabsorption du K^+



On a également une **réabsorption trans-cellulaire** avec le transporteur **NKCC2**, au niveau apical. C'est ce transporteur qui est inhibé par les diurétiques (*Furosémide* (**diurétique de l'anse**) en particulier) → Si on inhibe ce transporteur, on inhibe la réabsorption du K^+ donc on risque de diminuer la kaliémie.

Là encore, c'est la **pompe Na/K ATPase** qui est le moteur de tout cela car c'est la réabsorption du sodium qui est privilégiée initialement mais la sortie du Na^+ au niveau basocellulaire permet **l'entrée de K^+** dans le cytoplasme cellulaire.

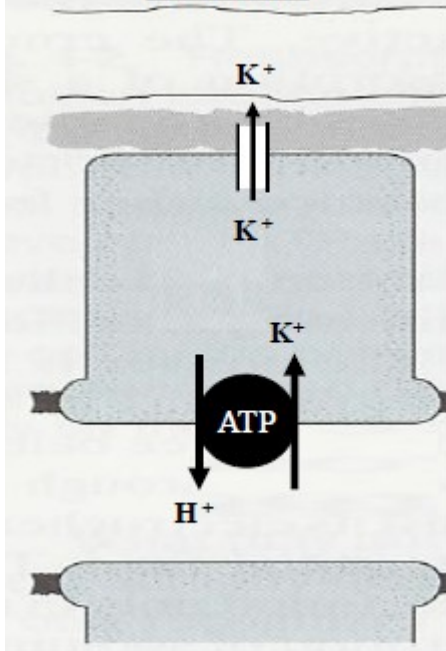
Comme il y a une concentration très importante de K^+ dans le cytoplasme cellulaire, le gradient se crée entre le cytoplasme et le liquide interstitiel et permet la sortie assez facile du K^+ par des canaux/pores.

Il y a des canaux potassiques au niveau baso-latéral qui permettent au K^+ de ressortir de la cellule dans le liquide tubulaire et de faire un cycle de K^+ car la concentration du K^+ dans le liquide tubulaire (globalement celle du plasma) est faible pour qu'il soit réabsorbé, donc il faut en faire entrer.

L'ion K^+ va être utilisé plusieurs fois pour réabsorber le Na^+ mais également le K^+ lui même.

Au niveau du **tubule collecteur** il y a 2 types de cellules : cellules intercalaires (30% des cellules de l'épithélium du tubule collecteur) et cellules principales.

réabsorption



Ce sont les cellules intercalaires qui jouent un rôle : elles réabsorbent le K^+ . C'est une **H^+/K^+ ATPase** qui est située au **niveau apical** qui joue un rôle, donc ça nécessite de l'énergie car la concentration en K^+ est très faible dans le liquide tubulaire alors que dans les cellules, elle est très élevée.

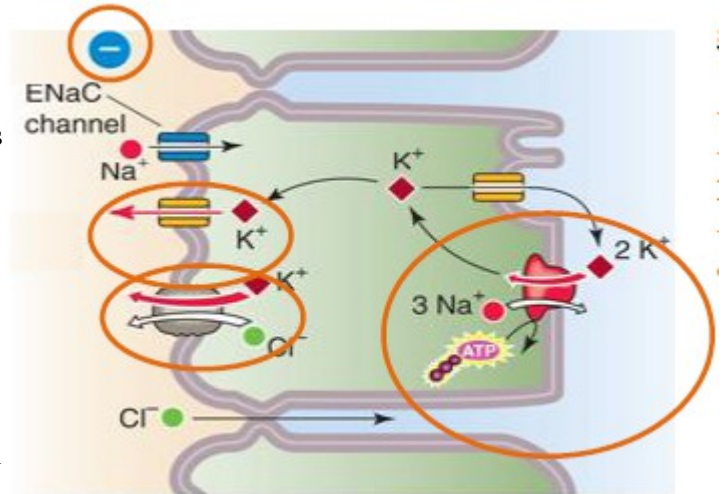
Ainsi, pour remonter ce gradient, il faut de l'ATP. À chaque fois qu'il y a un K^+ qui pénètre dans la cellule, il y a un ion H^+ qui sort de la cellule, ce qui va acidifier les urines et alcaliniser le plasma.

Une fois que le K^+ est dans le cytoplasme, il peut sortir au niveau basolatéral grâce à une diffusion passive le long d'un gradient de concentration, car on a une concentration très élevée de K^+ dans le cytoplasme.

On a des **cellules principales** qui elles font le travail inverse, c'est à dire qu'elles permettent la sécrétion du K^+ : passage du K^+ du sang vers le liquide tubulaire.

On a des canaux potassiques au niveau apical qui permettent la sortie par diffusion du K^+ du cytoplasme vers le liquide tubulaire → gradient chimique : il y a une concentration très importante dans le cytoplasme et très faible dans le liquide tubulaire donc le K^+ passe à travers les canaux potassiques.

Le K^+ qui est élevé dans la cellule, est lié en très grande partie à la pompe Na/K ATPase car à chaque fois qu'il y a un ATP qui est hydrolysé, il y a 2 K^+ qui pénètrent dans la cellule, ce qui permet de conserver une concentration importante de K^+ dans la cellule, ce qui permet la diffusion au niveau apical.



Comment sont régulées la réabsorption et la sécrétion du K^+ ?

3) *Régulation de la réabsorption et de la sécrétion*

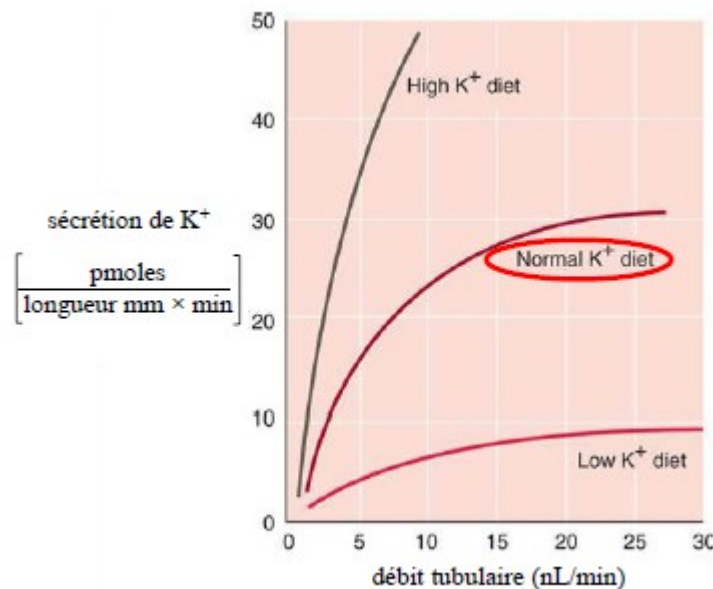
Il y a plusieurs **points de régulation de la sécrétion** :

CARACTÉRISTIQUE DU LIQUIDE TUBULAIRE

Les facteurs qui sont caractéristiques du liquide tubulaire, c'est surtout le **débit tubulaire** : facteur très important de la sécrétion du K^+ .

Pour la courbe d'alimentation normale au K^+ → on a une variation du débit tubulaire, **plus on augmente le débit du tubule, plus on a une sécrétion de K^+** .

En effet, quand on a un débit de liquide très important dans le tubule, on a un lavage de ce tubule, la concentration du K^+ dans le liquide tubulaire reste basse, on a conservation d'un gradient chimique entre le cytoplasme et le liquide tubulaire reste très important.



Il y a également un **potentiel électrochimique apical de K⁺**

Si on a une concentration élevée en Na⁺ tubulaire, on aura une entrée par canaux sodiques au niveau apical → on aura alors une membrane qui va être dépolarisée car la partie interne de la membrane cellulaire est négativement chargée donc s'il y a beaucoup de Na⁺ qui pénètre dans la cellule, ça va neutraliser les charges négatives et on aura un gradient électrique entre les 2 côtés de la membrane qui va être moins fort.

Ainsi, le K⁺ sera moins attiré vers l'extérieur et cela va favoriser la sortie du K⁺.

Si à l'inverse on a une concentration faible dans le tubule de Na⁺, on va avoir une entrée de Na⁺ par les canaux donc les charges négatives vont rester. Le gradient électrique va être important, on aura une sorte d'hyperpolarisation de la membrane qui va être forte et cela va inhiber la sortie du K⁺ car on a beaucoup de charges négatives --> le K⁺ est attiré par celles-ci et n'aura pas tendance à sortir de la cellule.

Exemple de médicament diurétique qui inhibe le canal sodique au niveau du tubule collecteur : amiloride → il ne va pas inhiber que le sodium qui va pénétrer : on va avoir une hyperpolarisation de la membrane, ça va inhiber la sortie du K⁺ donc ça va empêcher la sécrétion du K⁺ donc le K⁺ sera conservé dans l'organisme et on n'aura pas d'hypokaliémie avec ce type de diurétique.

La **concentration tubulaire de Cl⁻** joue aussi un rôle.

Si on a une concentration tubulaire faible de Cl⁻ du fait de l'ajustement de la régulation, on va avoir une augmentation du gradient de Cl⁻ entre la cellule et la lumière, peu de Cl⁻ dans les liquides mais une concentration assez concentrée car le but des cellules est de conserver les concentrations constantes. Le cotransporteur KCl va être stimulé donc on aura une augmentation de la sécrétion de K⁺.

Si le débit tubulaire est élevé, le Cl⁻ va être lavé donc il sera en faible concentration dans le liquide tubulaire, alors cela va stimuler la sécrétion du K⁺ hors de la cellule.

Il y a un **effet de l'acidose et de l'alcalose** sur le métabolisme du K⁺.

L'acidose entraîne une hyperkaliémie et l'alcalose entraîne une hypokaliémie.

L'acidose est une baisse du pH (= augmentation des ions H⁺ dans le liquide extracellulaire).

Quand le pH diminue à l'intérieur de la cellule, c'est qu'on a + de protons libres à l'intérieur de la cellule, alors les ions K⁺ vont prendre la place des protons, et seront conservés dans la cellule.

L'ALDOSTÉRONE

C'est le principal facteur qui permet la **régulation de la kaliurèse**.

C'est une hormone qui permet une réabsorption très importante du Na^+ donc elle a l'effet inverse sur le K^+ .

Elle est sécrétée par la **surrénale**, elle va arriver par **voie sanguine** au niveau des cellules principales du tubule collecteur.

C'est une **hormone stéroïde**, liposoluble, qui va pénétrer dans la cellule, se lier à un récepteur nucléaire qui sera activé par une liaison à l'aldostérone. Ce récepteur nucléaire va aller au niveau du noyau et modifier l'expression de nombreux gènes dont celui qui permet la **synthèse de la Na/K ATPase**.

On va avoir des gènes de la chaîne respiratoire au niveau des mitochondries qui vont être plus actifs donc on aura + de synthèse d'ATP, qui sera le substrat de la Na/K ATPase.

On a aussi des gènes qui vont être sur-exprimés comme par exemple des gènes qui permettent la synthèse des protéines de canaux potassiques ou d'autres canaux comme le ENaC.

→ Ainsi, l'aldostérone augmente la sécrétion de K^+ dans le tubule, donc augmente la kaliurèse, et entraîne éventuellement une hypokaliémie en diminuant la quantité de K^+ dans le sang.

Il existe une maladie : **syndrome de Conn** qui est une tumeur bénigne de la surrénale et qui se développe à partir des cellules qui sécrètent l'aldostérone donc il n'y a plus de régulation de l'aldostérone → sécrétion +++ de l'aldostérone, ce qui va entraîner une réabsorption très importante du Na^+ , l'eau suit le sodium donc la volémie plasmatique va initialement augmenter mais il n'y pas d'hyponatrémie et on a une kaliurèse qui est importante.

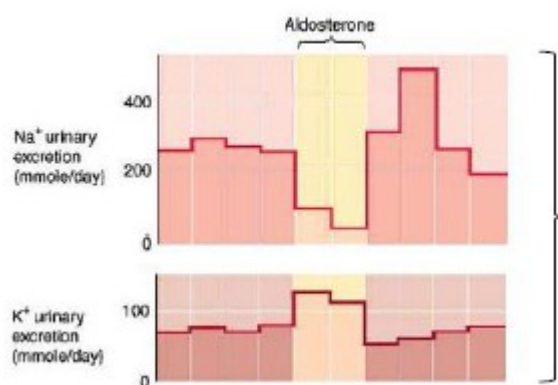
Les signes de cette maladie sont une **HTA** et une **hypokaliémie** car on a une fuite de K^+ stimulée par l'aldostérone.

C'est une maladie extrêmement rare.

Effet d'une prise aiguë d'aldostérone :

A un moment donné, on injecte de l'aldostérone et on voit que la natriurèse chute car on a une réabsorption de Na^+ par le tubule.

Pour le K^+ , quand on donne de l'aldostérone, on a une augmentation de la kaliurèse, donc de la sécrétion de K^+ dans les urines définitives.



Il y a une certaine indépendance de régulation entre la réabsorption du Na^+ et la sécrétion du K^+ par des mécanismes liés au débit tubulaire (pas abordé dans le cours).

Voici 3 stimulus de la sécrétion d'aldostérone :

- À partir de la sécrétion de rénine, on va avoir une variation de **l'angiotensine 2** qui va stimuler la

surrénale, ce qui va augmenter la sécrétion d'aldostérone. Dès qu'on a une augmentation de la rénine ou de l'angiotensine 2, on va avoir une augmentation de l'expression du K^+ .

- La concentration de K^+ dans le plasma (**kaliémie**) est un stimulus → si la kaliémie augmente, on aura une stimulation des cellules surrénales pour qu'elles secrètent de l'aldostérone. L'aldostérone va agir sur le rein et stimuler la sécrétion de K^+ et donc la kaliémie va revenir à la normale. Inversement, si la kaliémie est basse, cela va inhiber la sécrétion d'aldostérone donc moins de sécrétion de K^+ et la kaliémie va augmenter.
- Le 3^e stimulus est sous forme de l'ACTH (stimulus relativement modeste).

L'aldostérone est un élément important car c'est une hormone qui est aussi augmentée dans certaines pathologies comme l'insuffisance cardiaque.

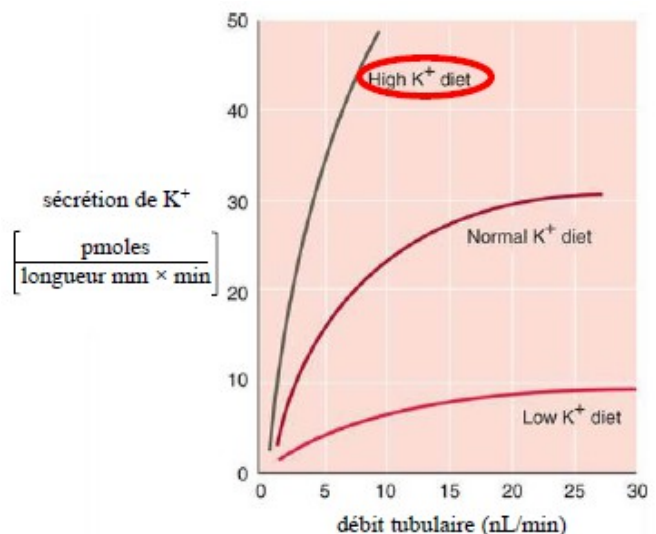
Une **insuffisance cardiaque** augmente la sécrétion de l'aldostérone, donc une rétention de Na^+ et par conséquent rétention d'eau => cela va entraîner une augmentation de la volémie, donc du volume sanguin. Cela va diminuer la réabsorption du Na^+ par le tubule proximal et ça va augmenter de débit de Na^+ dans le tubule distal des collecteurs, donc cela va entraîner une augmentation de la natriurèse. Le cœur a déjà du mal à pomper tout le sang, alors là il va encore avoir plus de mal à pomper le sang. C'est pour cela que l'on donne des **diurétiques pour essayer d'éliminer le Na^+ et l'eau**.

Le but de la régulation de l'absorption et surtout de la sécrétion du Na^+ par le néphron est d'équilibrer les sorties de K^+ dans les urines par rapport aux entrées, à l'ingestion de K^+ .

INGESTION DE POTASSIUM

Le débit tubulaire joue un grand rôle : on a différentes courbes en fonction de l'ingestion du K^+ dans l'alimentation.

Si on a une ingestion importante de K^+ , même pour un débit tubulaire faible, on a une sécrétion de K^+ qui est très importante et inversement, si on a une alimentation relativement faible en K^+ malgré un débit élevé, on a une sécrétion de K^+ modeste.



Ceci est expliqué par différents mécanismes :

Si on a une augmentation de l'ingestion de K^+ dans l'alimentation, on va avoir tendance à avoir :

- une augmentation de la kaliémie
 - une augmentation de l'activité de la pompe Na/K ATPase
 - une pénétration du K^+ dans les cellules
 - une diminution de la sécrétion d'aldostérone.
 - une diminution de la sécrétion du K^+ dans le liquide tubulaire.

Du fait de la diminution de la sécrétion d'aldostérone, on aura une réabsorption de Na^+ par le tubule proximal qui sera diminuée.

L'eau est réabsorbée simultanément au Na^+ , on aura alors un débit tubulaire qui sera plus important → cela va laver beaucoup le tubule, on aura conservation d'un gradient de concentration de K^+ entre le cytoplasme cellulaire et le liquide tubulaire qui va être très important et ça va permettre une sécrétion importante de K^+ . Le K^+ va passer plus facilement du cytoplasme dans le liquide tubulaire.

C'est pour cela que **quand on a un débit tubulaire élevé, on a une sécrétion de K^+ élevée.**

On a l'effet inverse quand on consomme peu de K^+ .

ACIDOSE ET ALCALOSE

L'**alcalose systémique** (= au niveau du plasma) entraîne une **hypokaliémie** : c'est lié aux échanges entre protons et K^+ . Si on a une alcalose, les cellules vont faire sortir les ions H^+ et contre un ion H^+ on a la pénétration d'un ion K^+ → hypokaliémie = captation cellulaire de K^+ . On a aussi une stimulation de la sécrétion par le tubule distal du K^+ .

Ex : passage en altitude

L'**acidose** est une diminution du pH extracellulaire : augmentation de la concentration des ions H^+ ce qui a un effet indirect sur les pH intracellulaires.

Ceci a des conséquences sur les tubules collecteurs car l'acidose va inhiber partiellement la pompe Na/K ATPase donc on a une pénétration du K^+ dans les cellules qui se fera moins bien → moins de K^+ qui va sortir du côté apical. Il y a alors diminution de la sécrétion de K^+ dans la cellule, donc **augmentation de la kaliémie.**

Résumé : il y a beaucoup de systèmes de régulation de la sécrétion du K^+ , en particulier au niveau du tubule distal. Tous les phénomènes interagissent les uns avec les autres.

On a des phénomènes qui vont soit diminuer la sécrétion distale par le tubule, soit l'augmenter ; à chaque fois on a un équilibre. On a donc une complexité de tous ces facteurs de régulation (aldostérone ...) qui vont interagir.

Au final, ce qui compte le plus dans la quantité de K^+ dans les urines définitives, c'est le **débit tubulaire** et la présence de **l'angiotensine 2** qui va stimuler **l'aldostérone**.