

Physiologie rénale

Renal physiology

Article reçu le 30 juillet 2011,
accepté le 7 octobre 2011

Tirés à part : V. Gueutin

Victor Gueutin, Gilbert Deray, Corinne Isnard-Bagnis

CHU Pitié-Salpêtrière, service de néphrologie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<victor.gueutin@psl.aphp.fr>

Pour citer cet article : Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 237-49.

doi : 10.1684/bdc.2011.1482.

Résumé. Les reins sont responsables de l'élimination urinaire des toxines urémiques et de la régulation de plusieurs systèmes de l'organisme comme la volémie intra- et extracellulaire, l'état acido-basique, le métabolisme phosphocalcique ou l'érythropoïèse. Ils adaptent quantitativement et qualitativement la composition de l'urine afin de garder ces systèmes en équilibre. Le débit de plasma filtré est de l'ordre de 120 mL/min et dépend de l'hémodynamique systémique et rénale qui est soumise à une autorégulation. L'urine primitive va alors subir des modifications dans les différents segments successifs du néphron. La partie proximale du néphron a pour rôle principal la réabsorption massive de l'eau et des éléments essentiels comme le sodium, les bicarbonates, les acides aminés et le glucose. Le néphron distal comprend le tube contourné distal, le tube connecteur et le canal collecteur. Il a pour rôle d'adapter qualitativement la composition de l'urine aux besoins de l'organisme. ▲

Abstract. The kidneys are responsible for the urinary excretion of uremic toxins and the regulation of several body systems such as intra and extracellular volume status, acid-base status, calcium and phosphate metabolism or erythropoiesis. They adapt quantitative and qualitative composition of the urine to keep these systems in balance. The flow of plasma is filtered in the range of 120 mL/min, and depends on the systemic and renal hemodynamics which is subject to self-regulation. The original urine will then be modified in successive segments of the nephron. The proximal nephron is to lead the massive reabsorption of water and essential elements such as sodium, bicarbonates, amino-acids and glucose. The distal nephron includes the distal convoluted tubule, the connector tube and the collecting duct. Its role is to adapt the quality composition of urine to the needs of the body. ▲

Mots clés : physiologie, glomérule, tubule, débit sanguin rénal, *feedback* tubulo-glomérulaire

Key words: physiology, glomerulus, tubule, renal blood flow, tubulo-glomerular feedback

Anatomie, vascularisation

Les reins sont situés dans la région lombaire, dans le rétropéritoine. Ils comportent deux parties : le cortex (périphérique) et la médullaire (centrale). Le cortex est homogène et abrite les glomérules. La médullaire est formée de pyramides de Malpighi se terminant par la papille où l'urine terminale est excrétée dans le calice. Entre les pyramides se trouvent les colonnes de Bertin où les artères interlobaires pénètrent pour se ramifier et vasculariser le parenchyme rénal (*figure 1*).

La vascularisation rénale représente 20 % du débit cardiaque. L'artère rénale donne naissance aux artères segmentaires puis aux artères interlobaires. Celles-ci vont alors se diviser en artères arquées puis en artères interlobulaires qui se ramifient pour vasculariser les

glomérules par l'artéiole afférente. Après filtration, le sang artériel quitte le glomérule par l'artéiole efférente. Celle-ci descend dans la médullaire pour donner naissance aux *vasa recta* qui participent aux échanges avec l'interstitium rénal. Le système veineux est satellite du réseau artériel.

Description et fonctionnement des unités fonctionnelles du néphron

Les glomérules

Le glomérule est organisé autour des boucles capillaires et délimité par la capsule de Bowman. La membrane

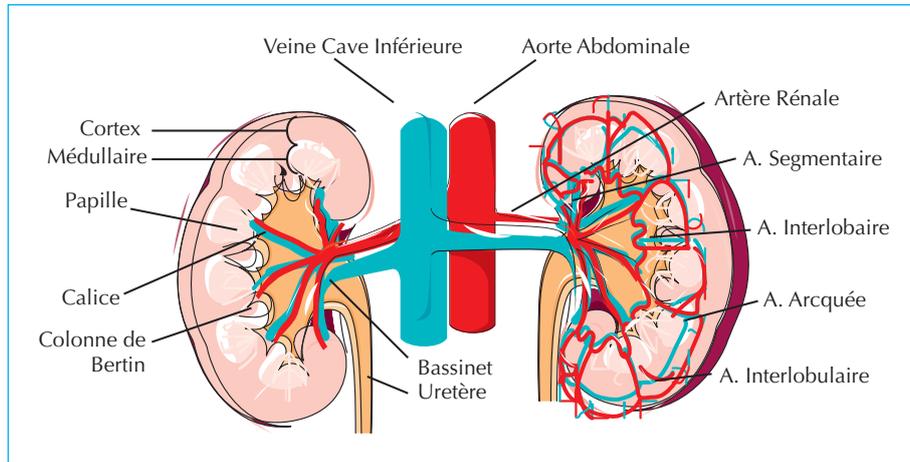


Figure 1. Anatomie et vascularisation rénale. Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art.

de filtration est constituée des cellules endothéliales qui ont un cytoplasme fenestré, la membrane basale glomérulaire (MBG) et les cellules épithéliales viscérales ou podocytes. Le plasma filtré ayant traversé dans l'ordre ces trois couches arrive dans la chambre urinaire délimitée par la capsule de Bowman comportant une couche de cellules épithéliales pariétales. L'urine primitive entre alors dans le tube contourné proximal (TCP) (figure 2).

Une des principales fonctions du glomérule est la filtration qui est sélective selon la taille et la charge des molécules. Le maillage du collagène intraveineuse dans la MBG et le diaphragme de fente situé entre les pieds des podocytes sont responsables de la sélection prin-

cipale liée à la taille [1]. Les héparans sulfates de la MBG et des cellules endothéliales favorisent la filtration des petits cations et retiennent les protéines qui sont chargées négativement [2]. La fraction de filtration pour chaque molécule va donc dépendre de sa taille et de sa charge. Les molécules comme l'inuline seront totalement filtrées (5 200 kDa), la myoglobine le sera partiellement (17 000 kDa) et l'albumine quasiment pas (69 000 kDa).

Le tube contourné proximal

L'urine primitive commence à subir des modifications qui aboutiront à la formation de l'urine définitive excrétée dans les calices.

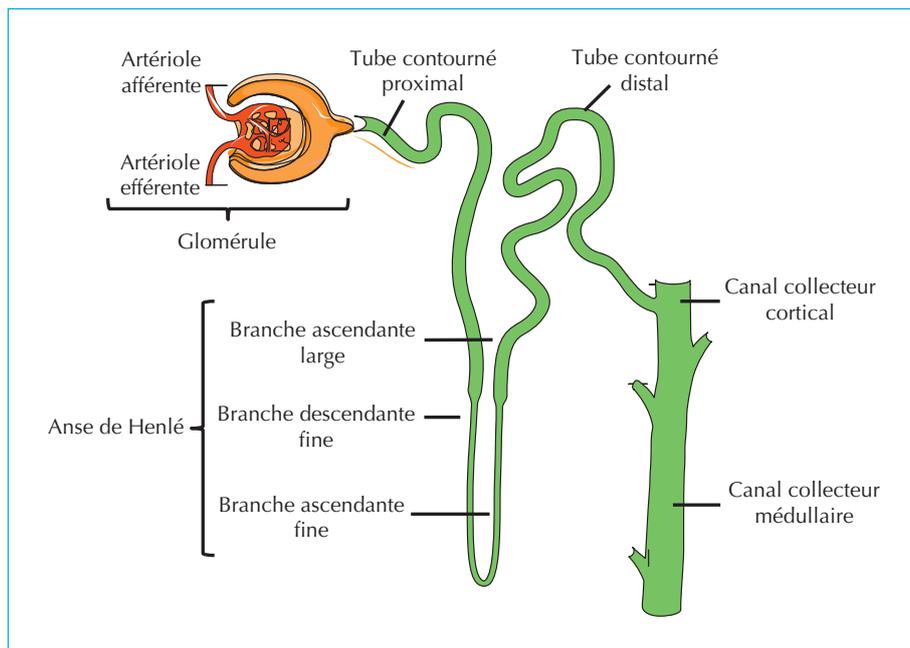


Figure 2. Schématisation d'un néphron. Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art.

Parmi les molécules filtrées, le bicarbonate est réabsorbé à 80 % dans le TCP. La quantité restante sera réabsorbée quasiment en totalité dans l'anse de Henlé et le canal collecteur (CC). La réabsorption des bicarbonates dans le TCP nécessite la présence de l'anhydrase carbonique (AC) dans le cytoplasme et dans la bordure en brosse. Une molécule d' H_2O est dissociée en H^+ et OH^- . L'ion OH^- est combiné à une molécule de CO_2 par l'AC. L'ion bicarbonate ainsi formé est expulsé au pôle basolatéral par un co-transporteur $Na-HCO_3$. L'ion H^+ est expulsé dans la lumière où il forme avec un bicarbonate du H_2CO_3 qui sera dissocié par l'AC de la bordure en brosse en CO_2 et H_2O qui retourneront dans la cellule permettant ainsi la réabsorption de l'ion bicarbonate [3].

NHE_3 est l'échangeur $Na-H$ permettant de réabsorber une molécule de bicarbonate par proton excrété et ion Na^+ réabsorbé. La réabsorption des bicarbonates est donc influencée en partie par la charge sodée filtrée. La capacité de réabsorption des bicarbonates par le TCP (ou $TmHCO_3$) est de 26 à 28 mEq/L d'urines en condition normale, ce qui limite le développement de l'alcalose par perte des bicarbonates quand ceux-ci sont en excès [4].

La capacité de réabsorption du glucose du TCP est d'environ 375 mg/min sur tubule perfusé, soit pour un DFG à 120 mL/min, une glycémie de 3,12 g/L. Or, la glycosurie apparaît dès que la glycémie veineuse dépasse 1,80 g/L. Cette différence est le reflet de l'hétérogénéité des néphrons. En effet, il suffit que la charge glucosée augmente dans certains glomérules hypertrophiés et que le TCP en aval soit court pour qu'une glycosurie apparaisse [5].

Cinquante pour cent du calcium circulant est filtré et réabsorbé à 85 % par le TCP et l'anse de Henlé. Le calcium est réabsorbé passivement dans le TCP grâce au gradient électro-chimique maintenu en partie par la réabsorption du $NaCl$ [6]. C'est pourquoi en cas d'hypercalcémie, l'augmentation du débit urinaire de sodium par le remplissage vasculaire diminue la réabsorption passive de calcium au niveau du TCP. Le phosphore est majoritairement réabsorbé dans le TCP par un co-transport $Na-PO_4$, donc également dépendant de la réabsorption du sodium [7].

Le transport de l'acide urique sous forme d'urate (forme filtrée au pH de 7,4) est complexe dans le TCP, sachant qu'il existe des phénomènes de sécrétion associés à la réabsorption.

La protéinurie physiologique est inférieure à 300 mg/24 h. La quasi-totalité des protéines filtrées sont réabsorbées dans le TCP. Les plus grosses protéines sont réabsorbées par endocytose au niveau de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales et sont hydrolysées dans un second temps au niveau du lysosome [8]. Pour les oligopeptides comme l'angiotensine II, l'hydrolyse a lieu au niveau de la bordure en brosse permettant leur transport à travers la membrane apicale dans un second temps avec les acides aminés filtrés [9]. Le TCP a également la particularité de pouvoir sécréter certaines substances endogènes (sels biliaires, acide oxalique, prostaglandines [PG], créatinine...) et exogènes comme certains antibiotiques ou la morphine.

La réabsorption du sodium étant couplée à d'autres molécules dans cette partie du néphron essentiellement grâce à des co-transporteurs, l'augmentation de la réabsorption du sodium dans les états d'hypovolémie augmente également celles de l'urée, des bicarbonates, du calcium et de l'urate.

L'anse de Henlé

L'anse de Henlé est constituée de quatre parties : la branche descendante, la branche fine ascendante, la branche large ascendante (BLA) médullaire et la BLA corticale qui se termine au niveau de la *macula densa* en contact avec l'appareil juxta-glomérulaire du glomérule du même néphron. Elle a deux rôles essentiels : réabsorber environ 30 % du sodium filtré et générer le gradient cortico-papillaire nécessaire à la concentration des urines.

La réabsorption du sodium dans la BLA fait intervenir au niveau du pôle apical un co-transporteur (NKCC2) qui est inactivé par le furosémide. Le fonctionnement de ce transporteur nécessite le retour du potassium dans la lumière tubulaire par un canal (ROMK) ainsi que la sortie du chlore au pôle basolatéral [10] et surtout le maintien d'une concentration cytosolique faible en sodium grâce à la pompe $NaK-ATPase$ basolatérale. Cette pompe constitue le moteur de la réabsorption du sodium dans le néphron. Des mutations responsables de l'inactivité de l'un de ces transports sont responsables du syndrome de Bartter. La différence de potentiel générée par la réabsorption du $NaCl$ permet la réabsorption paracellulaire du calcium, du magnésium [11], mais aussi de sodium. Vingt pour cent du calcium est ainsi réabsorbé à ce niveau par voie paracellulaire

à travers les protéines des jonctions serrées. Le transport passif permet de diminuer le coût énergétique de la réabsorption du sodium dans cette partie du néphron peu oxygénée et sensible à l'ischémie [12]. La BLA permet également la réabsorption des bicarbonates restants.

La protéine de Tamm-Horsfall, ou uromoduline, tapisse la surface apicale des cellules tubulaires. Elle aurait des propriétés immunomodulatrices et anti-infectieuses [13] en inhibant la fixation des *pili* des *Escherichia coli* à l'urothélium [14]. Cette mucoprotéine est également impliquée dans la survenue des tubulopathies myélomateuses par fixation aux chaînes légères monoclonales filtrées [15].

Les propriétés des différents segments de l'anse de Henlé, le système de multiplication à contre-courant et les *vasa recta* permettent de générer le gradient cortico-médullaire nécessaire à la réabsorption de l'eau dans le néphron distal. Les néphrons les plus proches de la zone médullaire avec des anses profondes ont un rôle prédominant dans ce mécanisme comparativement aux néphrons sous-capsulaires. Le système de multiplication à contre-courant est généré initialement par le co-transporteur NKCC2 dans la BLA, imperméable à l'eau. L'urine est alors diluée au niveau de la BLA tandis que l'osmolarité interstitielle augmente. L'osmolarité urinaire dans la branche descendante fine augmente progressivement, puis diminue à nouveau lors de son passage dans la BLA avec la réabsorption du NaCl sans eau. L'osmolarité interstitielle augmente encore jusqu'à atteindre un état d'équilibre. Le transport de l'urée et les échanges avec les *vasa recta* interviennent également dans le maintien de ce gradient [16]. En arrivant dans le tube contourné distal (TCD), l'osmolarité urinaire est d'environ 100 mosmol/kg d'eau. L'osmolarité interstitielle corticale est de 50 à 80 mosmol/kg d'eau contre 1 000 à 1 200 dans la médullaire interne. L'objectif final est d'adapter l'excrétion des osmoles et de l'eau ingéré pour maintenir l'osmolarité plasmatique constante.

Le tube contourné distal

Le TCD appartient au néphron distal qui comporte donc le TCD, le tube connecteur, le CCC et le CCM. Le néphron distal est particulièrement intéressant car les mécanismes principaux de régulation ont lieu à ce niveau comme la régulation de l'excrétion de sodium, de protons, de calcium ou de l'osmolarité urinaire.

L'imperméabilité relative de la voie paracellulaire aux différents transports permet de maintenir le gradient généré par les différents transports actifs le long du néphron distal et la différence de concentration entre l'urine et le plasma pour les électrolytes ou toxines éliminées dans les urines.

Le TCD fait suite à la BLA et la *macula densa*. Son rôle principal est la réabsorption du NaCl *via* un co-transporteur (NCC), inhibé par les diurétiques thiazidiques [17] ou l'association de deux échanges Na-H et Cl-HCO₃. Il réabsorbe environ 5 % du NaCl filtré sauf dans les cas où la quantité de NaCl délivrée au TCD augmente : c'est la balance glomérulotubulaire auquel participe aussi la BLA. Dans le cas d'utilisation de diurétique de l'anse, c'est un des mécanismes qui peut expliquer le manque d'efficacité parfois observé. De plus, le TCD ne permet pas la réabsorption d'eau, il contribue donc à la dilution de l'urine à ce niveau.

Le TCD et le tube connecteur sont également le site de la régulation de l'excrétion urinaire de calcium qui est réabsorbé à hauteur de 20 % à ce niveau par voie transcellulaire. Cette régulation dépend de la PTH avec un effet permissif du calcitriol qui favorise la réabsorption de calcium dans le TCD mais aussi dans le TCP. Le mécanisme est indépendant de la réabsorption du sodium, comme le montre la diminution de l'excrétion de calcium en cas d'utilisation des thiazidiques [18]. Le segment connecteur fait suite au TCD et partage les propriétés du TCD et du CCC.

Le canal collecteur cortical

Il est composé d'environ 65 % de cellules principales dont le rôle est la réabsorption du NaCl et d'eau et de 35 % de cellules intercalaires α et β respectivement responsables de l'excrétion de protons et de bicarbonates. La particularité de la réabsorption du NaCl dans ce segment est qu'il est dissocié et que le transport du Na⁺ est électrogénique, impliquant un canal épithélial apical ENaC [19]. Cela permet à la cellule de réabsorber le sodium grâce à un gradient électrique favorable contre le gradient de concentration quand la natriurèse doit être nulle. Le Cl est alors réabsorbé par voie paracellulaire essentiellement et transcellulaire par les cellules intercalaires β *via* un échangeur Cl-HCO₃, la pendrine. Le transport électrogénique du Na⁺ permet également l'excrétion de K⁺ par la cellule principale par le canal ROMK. La capacité de réabsorption du Na⁺ à ce niveau dépend du nombre de canaux

exprimés à la membrane apicale qui est en partie régulé par l'aldostérone et bloqué par la spironolactone, tandis que l'amiloride bloque le fonctionnement d'ENaC. Le CCC et CCM réabsorbe environ 5 à 7 % du sodium filtré, variable selon la volémie du patient.

De même, la réabsorption de l'eau est sous la dépendance de l'expression des aquaporines induite par la liaison de l'ADH à son récepteur basolatéral. L'urine se concentre progressivement le long du canal collecteur en fonction du nombre de canaux exprimés et du gradient cortico-médullaire généré par la BLA.

Les cellules intercalaires ont un équipement très proche, quasiment en miroir. Le rôle des cellules intercalaires α est de sécréter des protons en réponse à une acidose. Elles sont alors équipées à leur pôle apical d'une pompe à proton expulsant un ion H^+ dans l'urine. Pour fonctionner, il faut réabsorber des ions bicarbonates au pôle basolatéral par un échangeur $Cl-HCO_3$ (AE1). Inversement, les cellules intercalaires β sécrètent des ions bicarbonates par la pendrine qui est également un échangeur $Cl-HCO_3$ qui se trouve à la membrane apicale.

Le canal collecteur médullaire

On distingue la partie de la médullaire externe et interne. Le CC de la médullaire externe comporte les mêmes cellules que le CCC, mais a beaucoup plus de cellules intercalaires, son rôle dans l'acidification de l'urine est primordial. Il permet également la concentration de l'urine par les mêmes mécanismes que dans le CCC.

Le segment médullaire interne permet essentiellement la réabsorption du Na^+ et de l'eau. Comme dans le CCC, le transport du Na^+ est électrogénique et permet d'obtenir une natriurèse très faible. De même, le transport d'urée à travers des canaux spécifiques présents sur le CC de la médullaire externe et interne, des *vasa recta* et des globules rouges participe au gradient cortico-médullaire et à la concentration des urines [20].

Le débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) dépend de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire (cellules endothéliales, MBG et diaphragme de fente podocytaire) et de la différence entre les pressions hydrostatiques et oncotiques dans le capillaire glomé-

culaire et dans la chambre urinaire. On peut la résumer par la formule :

$$DFG = K_f \times \Delta P \text{ avec } \Delta P = (P^{\circ}_{\text{cap glom}} - P^{\circ}_u) - (\Pi_{\text{cap glom}} - \Pi_u)$$

où $P^{\circ}_{\text{cap glom}}$ et P°_u représentent la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire et dans la chambre urinaire respectivement. Π représente la pression oncotique. Il n'y a pas de protéine à l'état normal dans la chambre urinaire, donc Π_u est nulle. Au sein d'un glomérule, ces différents paramètres varient au fur et à mesure de la filtration. Ainsi, à l'entrée dans le glomérule, la différentielle de $(P^{\circ}_{\text{cap glom}} - P^{\circ}_u) - \Pi_{\text{cap glom}}$ est favorable à la filtration. Après une fraction de filtration de 20 %, la pression oncotique augmente suffisamment pour rendre nul le flux net de filtration. Le DFG représente alors environ 20 % du débit plasmatique rénal (DPR), soit 120 mL/min chez l'homme. La pression dans le capillaire glomérulaire est déterminée par la pression aortique et les résistances dans les artérioles afférentes et efférentes. Ces dernières sont soumises à des mécanismes d'autorégulation qui vont également modifier le DPR. Le rôle de cette régulation est de limiter les variations du DFG et de l'excrétion des solutés en cas d'anomalies de la perfusion rénale (figure 3).

Parmi les différents mécanismes mis en jeu dans l'autorégulation du DPR et du DFG, les modifications du tonus musculaire dans l'artériole afférente permettent de diminuer le DFG en cas d'hypertension artérielle systémique ou de le maintenir quand celle-ci s'effondre jusqu'à une pression artérielle moyenne de 70 mmHg. Les mécanismes moléculaires sont

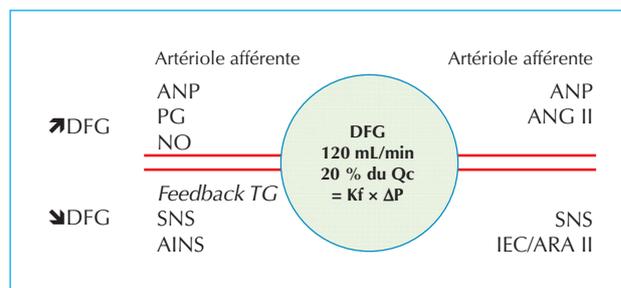


Figure 3. Effet et site d'action des différents médiateurs pouvant modifier le DFG.

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; ANG II : angiotensine II ; ANP : *atrial natriuretic peptide* ; ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; FTG : *feedback* tubulo-glomérulaire ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; NO : monoxyde d'azote ; PG : prostaglandines ; Qc : débit cardiaque ; SNS : système nerveux sympathique.

encore mal connus, mais il semble que des « tensio-récepteurs » soient en jeu [21]. Sont également impliqués la synthèse locale d'angiotensine II (ANG II) et le *feedback* tubulo-glomérulaire (FTG) consistant en l'adaptation du débit plasmatique glomérulaire homologue en fonction du débit tubulaire en chlore au niveau de la *macula densa*. Par exemple, en cas d'augmentation du DPR et du DFG, l'augmentation de la charge chlorée filtrée et délivrée à la *macula densa* va induire une vasoconstriction de l'artériole afférente semble-t-il *via* l'action de l'ANG II, mais sans élévation plasmatique de la rénine (inhibée par l'augmentation de la charge sodée délivrée dans le néphron distal). Les médiateurs incriminés pour expliquer cette dichotomie sont le thromboxane et l'adénosine qui seraient synthétisés par les cellules de la *macula densa* [22]. Inversement, le monoxyde d'azote et l'augmentation du chlore dans l'interstitium vont permettre d'augmenter la charge filtrée puis éliminée en réponse à une accumulation notamment d'origine alimentaire. Le rôle du FTG est de permettre au rein de limiter les pertes de sel et d'eau nécessaire à la vie terrestre en diminuant la quantité de NaCl délivré au néphron distal dont le rôle est d'ajuster « qualitativement » la composition de l'urine et non plus la « réabsorption de masse » comme le TCP et l'anse de Henlé.

Cette autorégulation du DPR et du DFG dépend aussi de la stimulation du système nerveux sympathique qui va être responsable d'une vasoconstriction de la microcirculation rénale en cas d'hypovolémie. Ce phénomène est cependant limité par la libération locale de kinines et de PG vasodilatatrices. Cela explique la survenue d'une insuffisance rénale par diminution du DPR chez les patients recevant des anti-inflammatoires non stéroïdiens alors que leur système nerveux sympathique et SRAA sont stimulés. Inversement, en cas de surcharge hydrosodée, la libération de dopamine entraîne une vasodilatation de l'artériole afférente et éfférente (donc sans modification du DFG malgré l'augmentation du DPR) et la libération de peptide natriurétique atrial entraîne une vasodilatation afférente et vasoconstriction éfférente (et mécaniquement une augmentation du DFG sans modification du DPR) [23]. Un autre système en équilibre est celui de l'endothéline (vasoconstrictrice) et des prostaglandines/monoxyde d'azote dont le rôle est surtout important dans les insuffisances rénales ischémiques et la toxicité de la ciclosporine.

Régulation du volume extracellulaire

Le maintien d'une volémie efficace dépend de la stimulation des barorécepteurs carotidiens et glomérulaires. L'effecteur final est le rein dans la mesure où il est l'organe ajustant l'excrétion de sodium qui est l'ion principal du volume extracellulaire retenant l'eau dans ce secteur.

La régulation étant principalement médiée par l'aldostérone et l'ANP, l'état d'équilibre est atteint environ 48 à 72 heures après une modification de la volémie.

Nous avons vu qu'il existe des mécanismes de régulation pour maintenir constant le DFG. Cependant, quand la volémie est modifiée de manière importante, le DFG va avoir tendance à augmenter en cas d'augmentation du VEC et inversement. La balance glomérulotubulaire correspond à la diminution de la réabsorption tubulaire associée à la diminution du DFG, résultant en une excrétion sodée constante malgré la baisse du DFG [24] et concerne essentiellement l'anse de Henlé et le TCD.

Ainsi, la réabsorption dans la BLA et le TCD est « flux-dépendante », donc dépendante de la quantité filtrée. Elle n'est pas régulée par le SRAA, l'ANP ou le système neuro-hormonal. Le SRAA est mis en jeu dès les plus petites modifications du VEC et est responsable de l'augmentation ou de la diminution de la réabsorption du sodium dans le CC, notamment pour l'adaptation quotidienne des sorties aux apports.

L'activation du système nerveux sympathique intervient dans les hypovolémies plus sévères et va être responsable de l'augmentation de la réabsorption dans le TCP, mais ne sera pas spécifique du Na⁺ et augmentera également la réabsorption de l'urate et des bicarbonates expliquant en partie l'alcalose métabolique accompagnant les situations d'hypovolémie.

Inversement, en cas d'expansion volémique, le SRAA n'est plus activé et l'ANP va être sécrété par les cardiomyocytes. L'ANP va être responsable de l'augmentation du DFG et de la diminution de la réabsorption tubulaire du sodium.

Lorsque ces systèmes dysfonctionnent comme dans la surrenalectomie, le blocage médicamenteux, les adénomes de Conn, un nouvel état d'équilibre est atteint en plusieurs jours. D'autres systèmes de contrôle sont mis en jeu pour atteindre ce nouvel état d'équilibre, expliquant le phénomène d'échappement à l'aldostérone

qui rend compte d'une hypervolémie « relative » malgré un hyperaldostéronisme.

Un de ces mécanismes est la natriurèse de pression qui permet chez un sujet normorénal dont la pression artérielle augmente d'excréter une quantité plus importante de sodium et d'eau [25]. La compréhension de ce mécanisme est encore incomplète. Il a été observé une diminution de la réabsorption au niveau du TCP et de la BLA de Henlé [26]. Les hypothèses sont que l'augmentation de la pression artérielle est transmise aux *vasa recta* et à l'interstitium et altère la réabsorption du sodium par augmentation de la pression hydrostatique vasculaire ou encore en modifiant les échanges entre l'anse de Henlé et l'interstitium, ne permettant pas la concentration du sodium à l'entrée de la BLA et limitant ainsi sa réabsorption. La natriurèse de pression est normalement suivie de la mise en jeu du *feedback* tubulo-glomérulaire. Pour limiter l'effet de ce mécanisme de contrôle dans la natriurèse de pression, la *macula densa* libère du NO qui va induire une vasodilatation de l'artériole afférente pour maintenir la pression constante et permettre de maintenir le niveau de la natriurèse [27].

L'augmentation de la natriurèse observée dans les états de surcharge hydrosodée (avec un SRAA inactif en conséquence) est due à la libération de facteur natriurétique, mais également à la natriurèse de pression. On observe également dans les accès d'HTA maligne un état d'hypovolémie par le même mécanisme.

De même, l'HTA secondaire à une insuffisance rénale chronique, un phéochromocytome ou un hyperaldostéronisme sera « limitée » par la natriurèse de pression qui représente donc un contrôle supplémentaire, mais incomplet, dans le contrôle de la volémie par le rein.

On sait que le système nerveux sympathique permet d'augmenter la réabsorption du sodium par le TCP et de maintenir la pression artérielle. Ces effets sont antagonistes sur la réabsorption du sodium puisque le maintien de la pression artérielle va permettre de garder constante la fraction sodée filtrée au lieu de la diminuer et le TCP va réabsorber ce surplus de charge filtrée. Malgré cela, l'utilisation des β -bloquants non cardio-sélectifs va induire une hypotension artérielle qui va stimuler le SRAA et induire une rétention hydrosodée puisque la réponse au SRAA sera plus puissante que l'effet des β -bloquants. Dans les états de choc cardiogénique, le système nerveux sympathique est activé, mais il existe une diminution concomitante du tonus

nerveux sympathique rénal. Ce réflexe cardiorénal permettrait de limiter la baisse du DPR et du DFG pour maintenir la charge sodée filtrée et de ne pas augmenter la réabsorption de sodium par le TCP. Encore une fois, cet effet est probablement associé à celui de l'ANP. Les PG sécrétés par le rein ont une action essentiellement locale et sont vasodilatatrices. Elles n'ont pas de rôle à l'état basal mais sont sécrétées sous l'influence de l'ANG II, des métanéphrines et de l'endothéline. Elles ont un rôle essentiel dans le contrôle de la vasoconstriction rénale induite par ces substances en limitant l'ischémie rénale dans les situations d'hypovolémie. L'utilisation des anti-inflammatoires dans cette situation bloque ce mécanisme compensateur et induit une ischémie rénale réversible. De même, la synthèse de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire est médiée en partie par la synthèse locale de PG. Les AINS peuvent alors donner des tableaux d'hypoaldostéronisme-hyporéninisme et des hyperkaliémies par diminution de l'ouverture des canaux potassiques ROMK du CC. Concernant l'effet des PG sur l'excrétion du sodium, elles inhibent sa réabsorption au niveau du CC et de la BLA. Leur effet net sur le bilan du sodium est donc une tendance à l'augmentation de l'excrétion par le maintien du DFG dans les états d'hypovolémie et la diminution de sa réabsorption. Si cet effet semble à l'inverse de la réponse attendue à l'hypoperfusion rénale, elles permettent en revanche de limiter la consommation énergétique des cellules de la BLA en réponse à l'ischémie.

Le rôle des catécholamines sur la fonction rénale et la régulation de la volémie sont médiés par leurs effets sur la vasoconstriction systémique et par l'activité sympathique rénale intrinsèque. Comme on l'a vu, le maintien de la pression de perfusion permet de conserver le DFG en cas d'hypovolémie. En revanche, l'activité sympathique rénale induit une vasoconstriction et une diminution du DPR au profit de la circulation coronaire et cérébrale. Elle est également responsable d'une augmentation de la réabsorption du sodium dans le TCP, l'anse de Henlé et le TCD. Ce dernier phénomène est encore un système de contrôle rénal pour limiter la perte de sel induite par l'augmentation de la charge filtrée sodée secondaire au maintien de la pression artérielle. La dopamine est synthétisée par le TCP. Son rôle physiologique n'est pas encore clairement établi. À faible concentration, elle induit une vasodilatation des artérioles afférentes et efférentes, permettant d'augmenter le DPR

sans augmenter la pression de perfusion ni le DFG. Cet effet vasodilatateur est d'ailleurs partagé par les PG qui vont être libérées dans les mêmes conditions. La dopamine à faible concentration permet également d'augmenter l'excrétion sodée par diminution de sa réabsorption dans le TCP, ce qui explique pourquoi la dopamine est synthétisée en cas d'expansion volémique. À plus fortes concentrations, elle renforce la vasoconstriction induite par les catécholamines circulantes.

Les peptides natriurétiques circulants sont nombreux et permettent d'augmenter l'excrétion rénale de sodium en cas d'augmentation du VEC. On connaît le facteur atrial natriurétique (ANP), le *brain natriuretic peptide* (BNP), l'urodilatine et le peptide-C natriurétique. Nous avons déjà vu l'effet de l'ANP sur la régulation de l'excrétion du sodium. La réabsorption du sodium est principalement inhibée dans le CCMI. Il s'y associe une diminution de la réabsorption d'eau. Bien qu'il diminue la pression artérielle, il augmente le DFG pour augmenter la charge filtrée sodée. L'hypothèse est qu'il induit une vasodilatation de l'artériole afférente et une vasoconstriction de l'artériole efférente. Bien que les autres facteurs aient été moins étudiés, il est possible que leur rôle soit prépondérant. L'urodilatine est sécrétée au niveau du rein, possiblement dans le néphron distal. Son effet n'est pas dépendant du niveau de la pression artérielle comme pour l'ANP et sa concentration semble mieux corrélée à la natriurèse [28]. Elle augmente également la concentration de la dopamine dans le CCMI et CCME et potentialise la natriurèse et l'excrétion d'eau [29]. Le BNP semble avoir les mêmes effets que l'ANP.

Bilan de l'eau

Les 180 litres de plasma filtrés par jour sont essentiellement constitués d'eau qui va être massivement réabsorbés dans le TCP et la branche descendante de Henlé. La réabsorption au niveau du CC est régulée par l'ADH.

L'eau est réabsorbée par les aquaporines (AQP). Ce sont des canaux hydriques permettant la diffusion facilitée de l'eau à travers la bicouche lipidique en consommant moins d'énergie que la diffusion simple. Schématiquement, l'AQP 1 est exprimée dans le TCP et la branche fine descendante de Henlé. Dans le CC, l'AQP 2 est exprimée au niveau du pôle apical et l'AQP 3 et 4 au niveau du pôle basolatéral des cel-

lules principales. Parmi ces aquaporines, l'expression de l'AQP 2 à la membrane apicale est régulée par la fixation de l'ADH à son récepteur V2 au pôle basolatéral.

L'ADH est synthétisée dans l'hypothalamus et sécrétée par la post-hypophyse. La demi-vie de l'ADH est de 15 minutes. Elle a une action systémique en se fixant à son récepteur V1, induisant une vasoconstriction et une augmentation de la synthèse des PG. Après sa fixation à son récepteur V2, la perméabilité du CCC et CCM à l'eau est augmentée et permet la réabsorption d'eau qui suit alors le gradient osmotique, passant de la lumière tubulaire à l'interstitium.

La quantité d'eau excrétée dépend de l'osmolarité plasmatique et de la sécrétion d'ADH par la post-hypophyse en réponse aux variations de celle-ci. La capacité rénale de dilution et de concentration des urines varie de 50 à 1 400 mosmol/kg d'eau. L'osmolarité urinaire dépend donc de l'osmolarité plasmatique, mais aussi de la quantité d'osmoles excrétés qui est égale à la quantité ingérée. Si le rein doit excréter 500 mosmoles par jour, la diurèse et l'osmolarité varieront en sens inverse avec une diurèse de deux litres pour une osmolarité à 250 mosmol/kg et une diurèse de 0,5 litre pour une osmolarité de 1 000 mosmol/kg. En l'absence de concentration des urines par le rein (diabète insipide par exemple), l'osmolarité urinaire sera de 50 mosmol/kg et la diurèse sera de dix litres pour éliminer 500 mosmoles.

On peut décomposer l'urine en urine isosmolaire au plasma et en eau libre. La clairance de l'eau libre sera positive en cas d'urine hypoosmolaire au plasma, c'est-à-dire que de l'eau sans osmole sera excrétée. À l'inverse, si l'urine est hyperosmolaire au plasma, la clairance de l'eau libre sera négative, c'est-à-dire que de l'eau pure sera réabsorbée. L'excrétion d'eau libre par le rein sera générée au niveau de la BLA grâce à la réabsorption de NaCl sans eau et à un moindre degré dans le néphron distal. Cette clairance nécessite dans un second temps que le CC reste imperméable à l'eau. Ce mécanisme dépend en partie de la quantité d'urine primitive délivrée à la BLA. Par exemple, en cas d'hypovolémie, le débit d'urine diminue et la BLA a donc moins d'urines à concentrer, peut générer moins d'urines concentrées et la clairance de l'eau libre sera diminuée. On peut étendre l'exemple à l'effet des diurétiques de l'anse qui inhibent le transport de NaCl, donc la dilution primitive des urines dans la

BLA. La concentration des urines dépend des mêmes mécanismes avec une dilution initiale dans la BLA indispensable à la concentration de l'interstitium rénal en osmoles et à la création du gradient cortico-papillaire qui permettra la réabsorption d'eau sous l'influence de l'ADH dans le CC.

Pour calculer la clairance de l'eau libre, on utilise la formule classique de la clairance de n'importe quelle substance : $CL = UV/P$, avec U et P les osmolarités urinaires et plasmatiques respectivement. Il faut néanmoins considérer que l'urée plasmatique à l'état d'équilibre n'a pas de pouvoir osmotique. L'urée excrétée dans l'urine va modifier l'urée plasmatique, mais ne modifiera pas la concentration plasmatique en sodium ni l'osmolarité plasmatique. On utilise alors les ions « échangeables » dont dépendent les osmolarités plasmatiques et urinaires : le sodium et le potassium [30]. On ne parlera plus d'eau libre mais d'eau sans électrolyte. On a vu que l'on peut décomposer l'urine en urine iso-osmotique au plasma et en eau libre (réabsorbée ou excrétée). On peut le formuler ainsi :

$$V_{urine} = CL_{osm} + CL_{eau\ libre}$$

$$\text{Or } CL_{osm} = (U_{osm} \times V) / P_{osm}$$

$$\text{Donc } CL_{eau\ libre} = V_{urine} - CL_{osm}$$

$$= V_{urine} - (U_{osm} \times V_{urine}) / P_{osm}$$

$$= V_{urine} \times (1 - U_{osm} / P_{osm})$$

Si l'on considère le potassium et le sodium comme les ions osmotiquement efficaces, on obtient :

$$CL_{eau\ sans\ électrolyte} = V_{urine} \times (1 - [U_{[Na]} + U_{[K]}] / P_{[Na]})$$

Une valeur positive indiquera le volume d'eau sans électrolyte excrétée, une valeur négative le volume d'eau sans électrolyte réabsorbée.

Régulation acide-base

Le rein et le poumon sont les deux organes principaux permettant la régulation du pH plasmatique pour le maintenir à une valeur entre 7,38 et 7,42. Le rôle du poumon est essentiel pour éliminer les 20 000 mmol de CO_2 produit chaque jour par le métabolisme cellulaire. La P_{CO_2} est ainsi maintenue entre 38 et 42 mmHg. L'alimentation apporte environ 80 mmol/24 heures d'ions H^+ essentiellement par les protides. Ces acides sont tamponnés par les bicarbonates. En excréant la charge acide tamponnée, le rein régénère les bicarbonates consommés et maintient ainsi une valeur plasmatique aux alentours de 24 mmol/L.

C'est donc grâce au rein que les différents systèmes tampons ne sont pas « épuisés », par la régénération des ions bicarbonates lors de l'excrétion de la charge acide et par la réabsorption de la quasi-totalité du bicarbonate filtré. Cette réabsorption a lieu à 85 % dans le TCP, 10 % dans l'anse de Henlé et 3-4 % dans le CC.

L'excrétion de la charge acide a lieu sous forme d'acidité titrable et de NH_4^+ . L'acidité titrable correspond à la quantité d'ions H^+ sécrétés et tamponnés par des sels d'acides faibles présents dans l'urine, comme le phosphate disodique principalement mais aussi la créatinine et l'urate. L'acidité titrable est formée essentiellement dans le CC et n'est pas régulée mais dépend principalement du pH urinaire et de la quantité de phosphate excrétée. En revanche, la formation et l'excrétion de NH_4^+ est régulée.

Le métabolisme de la glutamine dans les cellules épithéliales du TCP aboutit à la formation d'un ion ammonium pour deux ions bicarbonates qui retourneront dans la circulation par le pôle basolatéral. Le NH_4^+ ne peut pas diffuser librement à travers la membrane. Il peut être réabsorbé par l'échangeur NHE en remplaçant un proton par un ion NH_4^+ . De même, dans la BLA, le NH_4^+ peut remplacer le K^+ dans le NKCC. Le NH_4^+ rentre aussi dans les cellules de la BLA où il est dissocié en $NH_3 + H^+$. Le NHE_3 diffuse alors vers l'interstitium plutôt que dans la lumière car la membrane apicale de la BLA est relativement imperméable au NH_3 . Le NH_3 ainsi libéré va diffuser dans le CC pour tamponner les ions H^+ en formant à nouveau du NH_4^+ qui était alors en faible quantité à l'entrée du CC. À ce niveau, l'épithélium est imperméable au NH_4^+ , le piégeant dans la lumière tubulaire du CC [31].

Les déterminants de l'excrétion nette d'acide sont principalement le pH plasmatique, l'aldostérone, le débit de sodium au niveau du CC, la kaliémie et les apports en potassium. Elle correspond à la masse de protons apportés par jour et éliminés dans les urines. Elle est égale à la somme de l'acidité titrable et des NH_4^+ moins la bicarbonaturie, nulle en condition normale.

Quand le pH plasmatique baisse au niveau du pôle basolatéral, la sécrétion des ions H^+ est stimulée au niveau du TCP et de la BLA par l'échangeur NHE_3 et au niveau du CC par les pompes H^+ -ATPase des cellules intercalaires α . La synthèse de NH_4^+ est également augmentée dans le TCP. Inversement, l'alcalose inhibe la sécrétion des ions H^+ et stimule la sécrétion des bicarbonates par la pendrine au niveau du pôle apical des

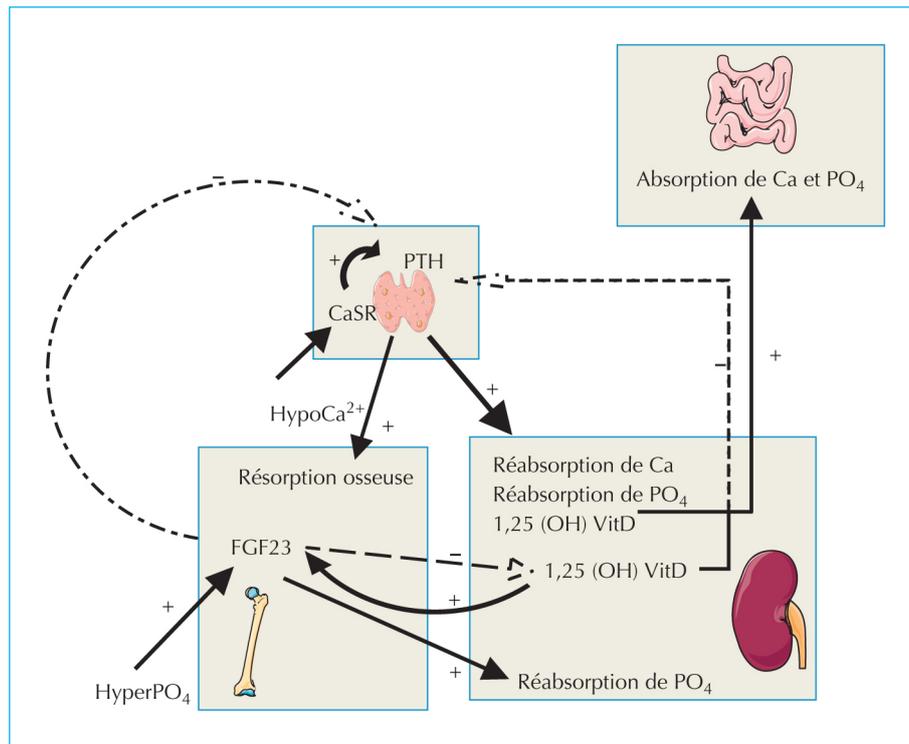


Figure 4. Métabolisme phosphocalcique. Une diminution de la calcémie stimule la sécrétion de parathormone (PTH) via la stimulation du CaSR. La PTH stimule la réabsorption tubulaire distale de calcium, la sécrétion de 1,25 (OH) VitD et inhibe la réabsorption tubulaire proximale du phosphate. La 1,25 (OH) VitD exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH et stimule l'absorption digestive de calcium et de phosphate. Elle stimule la sécrétion de FGF23 par l'os qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de 1,25 (OH) VitD. Le FGF23 a un effet phosphaturiant majeur en inhibant la réabsorption tubulaire proximale du phosphate. Il est stimulé par l'hyperphosphatémie, l'apport oral de phosphore et la 1,25 (OH) VitD. Il inhibe la sécrétion de PTH. Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art.

cellules intercalaires β [32]. La présence d'aldostérone active la pompe H^+ -ATPase apicale des cellules intercalaires α et stimule indirectement la sécrétion de protons par cette pompe en augmentant l'électronégativité de la lumière tubulaire par la réabsorption du sodium par les cellules principales.

Lors d'un régime pauvre en NaCl, la quantité de sodium délivrée au CC diminue, ainsi que la quantité totale réabsorbée. La lumière est alors moins électronégative, la sécrétion de protons est diminuée. Comme on l'a vu, l'aldostérone induit secondairement une augmentation de l'excrétion nette d'acide. Les diurétiques de l'anse et les thiazidiques augmentent le débit de sodium délivré au CC et stimulent la sécrétion d'aldostérone. Ils entraînent donc une augmentation de la réabsorption de sodium avec une quantité suffisante de sodium pour stimuler la sécrétion de protons dans le CC et générer une alcalose métabolique. Au contraire, les apports en potassium stimulent la sécrétion d'aldostérone pour augmenter l'excrétion urinaire de potassium dans le CC et ont l'effet inverse sur l'état acide-base.

Métabolisme phosphocalcique

L'homéostasie phosphocalcique implique majoritairement les intestins, les os, les parathyroïdes et le rein. L'absorption du calcium dépend entre autres de l'action de la vitamine D active. Environ 20 % du calcium ingéré est effectivement absorbé puis excrété par le rein. Le calcium échangeable est sous forme ionisé et représente environ 45 % du calcium plasmatique. Le phosphore ne circule pas librement ; il est complexé sous forme d'esters de phosphate, de phospholipides ou de phosphates inorganiques. Leurs concentrations sont soumises à une régulation fine asservie alors que la quantité plasmatique est infime comparativement au stock osseux où ils sont sous forme d'hydroxyapatite. La régulation de leur concentration dépend de la parathormone (PTH) et de la vitamine D active ou calcitriol. La sécrétion de PTH est stimulée par la diminution de la concentration plasmatique de calcium par l'intermédiaire d'un récepteur sensible au calcium (CaSR). La PTH circulante va alors stimuler la production de calcitriol par le rein et augmenter la

réabsorption rénale de calcium (*figure 4*). À son tour, le calcitriol va augmenter l'absorption intestinale de calcium et de phosphore et stimuler la résorption osseuse. La PTH diminue également la réabsorption du phosphore au niveau du TCP.

Au niveau tubulaire, la PTH agit au niveau du TCP en diminuant l'activité du co-transporteur NPT2 [33], donc en diminuant la réabsorption de sodium et de phosphore. Au niveau de la partie terminale de la BLA, du TCD et du segment connecteur, la PTH va stimuler la réabsorption de calcium. Le calcium est réabsorbé à 85 % dans le TCP et l'anse de Henlé. Le mécanisme est essentiellement passif, paracellulaire, sous la dépendance du gradient électrochimique et facilité par des protéines des jonctions serrées (claudin-16). Le gradient est généré par la réabsorption du NaCl et de l'eau. Le phosphore est réabsorbé à environ 90 % par le TCP. La réabsorption du phosphate est régulée par la phosphatémie, la PTH et le FGF23 [34].

En cas d'hypercalcémie, le remplissage vasculaire diminue la réabsorption du NaCl au niveau du TCP et de l'anse de Henlé, et donc du calcium, augmentant ainsi la calciurie et faisant baisser la calcémie. Quand le remplissage du secteur vasculaire est normal ou augmenté, l'utilisation de diurétique de l'anse permet également d'augmenter la calciurie.

Après une parathyroïdectomie réalisée pour une hyperparathyroïdie, le déficit en calcitriol est compensé par l'administration de vitamine D active. En revanche, il persiste l'hypoparathyroïdie postopératoire et donc une fuite rénale de calcium. L'augmentation de la calcémie par le calcitriol sera donc limitée par la calciurie et favorisera la formation de lithiase.

Le cholécalférol est apporté par l'alimentation ou synthétisé par la peau sous l'influence des ultraviolets. Le foie hydroxyle en position 25 le cholécalférol, formant ainsi la vitamine D native, ou 25(OH)-vitamine D3. Cette hydroxylation hépatique n'est pas régulée et dépend seulement de la quantité de cholécalférol disponible. La vitamine D native atteint alors le rein où a lieu l'hydroxylation en position 1 pour former le calcitriol ou en position 24 formant un métabolite inactif. Cette hydroxylation aurait lieu dans le néphron distal chez l'homme [35]. L'activité enzymatique 1-alpha-hydroxylase est également présente dans les macrophages et certains lymphocytes, rendant compte dans certaines situations pathologiques de la survenue d'hypercalcémie « calcitriol-dépendante ».

Contrairement à la PTH, la calcémie n'influence pas directement le métabolisme du calcitriol. Sa sécrétion est stimulée par l'hypophosphatémie et la PTH, donc indirectement par la calcémie. Elle inhibe aussi la sécrétion de PTH, assurant ainsi un rétrocontrôle négatif.

Érythropoïétine

Parmi les fonctions endocrines du rein, il y a également la sécrétion d'érythropoïétine (EPO). Il s'agit d'une glycoprotéine stimulant l'érythropoïèse en initiant la différenciation et la prolifération des précurseurs érythrocytaires (CFU-E) en érythrocytes. Elle est synthétisée à 90 % par le rein et 10 % par le foie. Au niveau rénal, elle est sécrétée par les fibroblastes du cortex et de la médullaire externe, situés à proximité des capillaires péri-tubulaires [36, 37]. L'hypoxie active un récepteur sensible à la PaO₂ et induit au niveau cellulaire la production d'un facteur de transcription

Dix points essentiels à retenir

1. Le débit sanguin rénal représente 20 % du débit cardiaque.
2. Le débit plasmatique rénal et le débit de filtration glomérulaire sont soumis à des mécanismes d'autorégulation.
3. Le *feedback* tubulo-glomérulaire permet d'adapter le débit de filtration glomérulaire au débit de chlore délivré à la *macula densa*.
4. L'organisation des néphrons permet de filtrer, réabsorber et sécréter l'urine selon les besoins de l'organisme.
5. Le néphron proximal a un rôle essentiellement quantitatif sur la réabsorption du NaCl et de l'eau.
6. Le néphron distal a un rôle essentiellement qualitatif sur la réabsorption du NaCl et de l'eau.
7. L'aldostérone est l'hormone principale permettant l'adaptation de l'excrétion de NaCl aux apports journaliers.
8. L'hormone anti-diurétique augmente la perméabilité à l'eau du canal collecteur en adressant les aquaporines à la membrane apicale.
9. Le NH₄⁺ est synthétisé dans le tube contourné proximal, mais a un rôle essentiel dans l'excrétion des protons au niveau du canal collecteur.
10. La parathormone et le calcitriol sont les deux hormones principales permettant la régulation du métabolisme phosphocalcique.

QROC

1. Où est réabsorbé principalement le phosphore dans le néphron et quelle hormone influence directement ce mécanisme ?

Le phosphore est principalement réabsorbé dans le TCP par NPT2, sa réabsorption est inhibée par la parathormone (PTH).

2. Quel mécanisme permet au néphron distal de réabsorber quasiment tout le sodium présent dans l'urine et par quel transporteur ?

Le mécanisme électrogénique permet de réabsorber le sodium contre le gradient de concentration défavorable. Le sodium est réabsorbé par le canal épithélial ENaC.

3. Quels sont les mécanismes ou systèmes mis en jeu dans l'autorégulation du débit plasmatique rénal ?

Il s'agit des modifications du tonus musculaire de l'artéiole afférente, du *feedback* tubuloglomérulaire, de la sécrétion d'angiotensine II, du système nerveux sympathique, de la dopamine, du facteur natriurétique atrial, de l'endothéline et des prostaglandines.

4. Quel est le rôle du *feedback* tubuloglomérulaire ? Son rôle est de limiter les pertes rénales de sel en induisant une vasoconstriction de l'artéiole afférente en cas d'augmentation de la charge chlorée délivrée au niveau de la *macula densa*.

5. Quel est le principe de la balance glomérulo-tubulaire ?

Il s'agit de l'augmentation ou de la diminution de la réabsorption du NaCl dans le TCP, l'anse de Henlé et le tube contourné distal en cas d'augmentation ou de diminution du débit de filtration glomérulaire respectivement.

spécifique : *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1). Celui-ci va ensuite augmenter la synthèse d'EPO. ▼

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Fujigaki Y, Nagase M, Kobayasi S, Hidaka S, Shimomura M, Hishida A. Intra-GBM site of the functional filtration barrier for endogenous proteins in rats. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 567-74.
2. Groggel GC, Stevenson J, Hovingh P, Linker A, Border WA. Changes in heparan sulfate correlate with increased glomerular permeability. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 517-23.
3. Lonnerholm G, Wistrand PJ. Carbonic anhydrase in the human kidney: a histochemical and immunocytochemical study. *Kidney Int* 1984 ; 25 : 886-98.
4. Kurtzman NA. Regulation of renal bicarbonate reabsorption by extracellular volume. *J Clin Invest* 1970 ; 49 : 586-95.
5. Oliver J, Macdowell M. The structural and functional aspects of the handling of glucose by the nephrons and the kidney and their

correlation by means of structural-functional equivalents. *J Clin Invest* 1961 ; 40 : 1093-112.

6. Sutton RA. Disorders of renal calcium excretion. *Kidney Int* 1983 ; 23 : 665-73.

7. Biber J, Custer M, Magagnin S, et al. Renal Na/Pi-cotransporters. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 981-5.

8. Christensen EI, Rennke HG, Carone FA. Renal tubular uptake of protein: effect of molecular charge. *Am J Physiol* 1983 ; 244 : F436-41.

9. Carone FA, Peterson DR. Hydrolysis and transport of small peptides by the proximal tubule. *Am J Physiol* 1980 ; 238 : F151-8.

10. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 152-6.

11. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 1180-95.

12. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int* 1984 ; 26 : 375-83.

13. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 791-7.

14. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 9924-30.

15. Huang ZQ, Sanders PW. Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 732-6.

16. Sands JM, Kokko JP. Current concepts of the countercurrent multiplication system. *Kidney Int Suppl* 1996 ; 57 : S93-9.

17. Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 1606-22.

18. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Loffing J, Van Der Kemp AW, Van Os CH, Bindels RJ. Thiazide-induced hypocalciuria is accompanied by a decreased expression of Ca²⁺ transport proteins in kidney. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 555-64.

19. Masilamani S, Kim GH, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA. Aldosterone-mediated regulation of ENaC alpha, beta, and gamma subunit proteins in rat kidney. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : R19-23.

20. Sands JM, Timmer RT, Gunn RB. Urea transporters in kidney and erythrocytes. *Am J Physiol* 1997 ; 273 (3 Pt 2) : F321-39.

21. Casellas D, Moore LC. Autoregulation and tubuloglomerular feedback in juxtamedullary glomerular arterioles. *Am J Physiol* 1990 ; 258 (3 Pt 2) : F660-9.

22. Thomson S, Bao D, Deng A, Vallon V. Adenosine formed by 5'-nucleotidase mediates tubuloglomerular feedback. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 289-98.

23. Weidmann P, Hasler L, Gnadinger MP, et al. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 734-42.

24. Lindheimer MD, Lalone RC, Levinsky NG. Evidence that an acute increase in glomerular filtration has little effect on sodium excretion in the dog unless extracellular volume is expanded. *J Clin Invest* 1967 ; 46 : 256-65.

25. Guyton AC. Blood pressure control – special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991 ; 252 : 1813-6.

26. Granger JP. Pressure natriuresis. *Role of renal interstitial hydrostatic pressure. Hypertension* 1992 ; 19 (1 Suppl) : 19-17.

27. Wilcox CS, Welch WJ. TGF and nitric oxide: effects of salt intake and salt-sensitive hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996 ; 55 : S9-13.

28. Hildebrandt DA, Mizelle HL, Brands MW, Hall JE. Comparison of renal actions of urodilatin and atrial natriuretic peptide. *Am J Physiol* 1992 ; 262 (3 Pt 2) : R395-9.

29. Choi MR, Citarella MR, Lee BM, Lucano F, Fernandez BE. Urodilatin increases renal dopamine uptake: intracellular network involved. *J Physiol Biochem* 2011 ; 67 : 243-7.
30. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986 ; 81 : 1033-40.
31. Dubose Jr TD, Good DW, Hamm LL, Wall SM. Ammonium transport in the kidney: new physiological concepts and their clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 1991 ; 1 : 1193-203.
32. Purkerson JM, Tsuruoka S, Suter DZ, Nakamori A, Schwartz GJ. Adaptation to metabolic acidosis and its recovery are associated with changes in anion exchanger distribution and expression in the cortical collecting duct. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 993-1005.
33. Pfister MF, Lederer E, Forgo J, *et al.* Parathyroid hormone-dependent degradation of type II Na⁺/Pi cotransporters. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 20125-30.
34. Prie D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2399-409.
35. Zehnder D, Bland R, Walker EA, *et al.* Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 2465-73.
36. Ratcliffe PJ. Molecular biology of erythropoietin. *Kidney Int* 1993 ; 44 : 887-904.
37. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ; 291 : F271-81.