

EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Avant de commencer : Il faut savoir que l'UE3b est une matière beaucoup plus médicale, donc plus sympa que ce que vous avez pu avoir au S1. Elle demande beaucoup de raisonnement contrairement aux autres matières étudiées en P1. Au partiel c'est une épreuve de 25 minutes avec en moyenne 20 QCM pour un total de 80 points.



I-Rappels et généralités:

L'eau est une molécule très faiblement ionisée en H⁺ (protons) et OH⁻ (ion hydroxyde)

$$[H^+] = [OH^-] = 100 \text{ nmol/L soit } 10^{-7} \text{ mol/L à } 25^\circ\text{C}$$

La constante de dissociation de l'eau est définie par rapport à l'eau pure et permet de quantifier cette ionisation :

$$K_{H_2O} = \frac{[H^+] \times [OH^-]}{[H_2O]}$$

Un couple acide/base est une espèce chimique capable dans l'eau de déplacer l'équilibre entre les ions H⁺ et OH⁻

Un acide (AH) est une molécule capable de céder un ou plusieurs protons H⁺

Une base (A⁻) est une molécule capable de capter un ou plusieurs protons H⁺

On définit alors l'état acido-basique : +++

- Solution basique → $[H^+] < 100 \text{ nmol/L}$
- Solution neutre → $[H^+] = 100 \text{ nmol/L}$
- Solution acide → $[H^+] > 100 \text{ nmol/L}$

De la même manière que pour la constante de dissociation de l'eau on a aussi une constante de dissociation

pKA pour un couple acide-base :

$$pH = pKA + \log(B/A)$$

Le pKa représente alors le pH pour lequel on a autant de base que d'acide.

La concentration de protons dans l'organisme étant très variable dans les différents fluides biologiques on utilise une échelle logarithmique du pH.

Les fonctions cellulaires sont influencées par l'état acido-basique +++

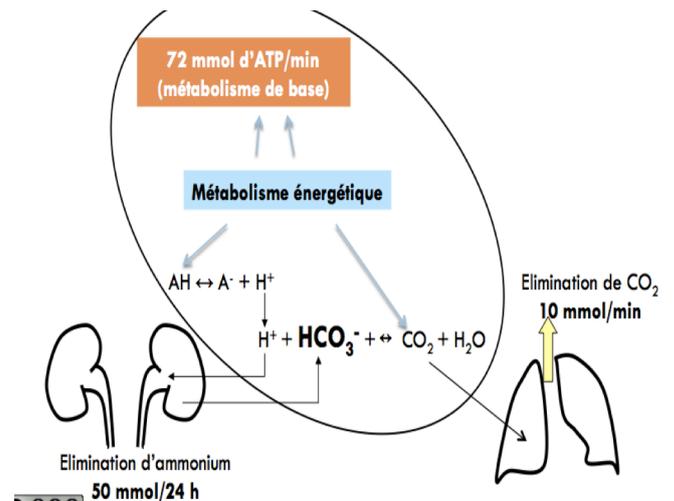
- La vitesse des réactions enzymatiques
- L'interaction entre les protéines : peut compromettre la signalisation cellulaire
- Le transport d'oxygène par l'hémoglobine : l'acidité favorise la libération de l'O₂
- Ouverture des canaux membranaires : on parle de canaux pH dépendants.

De plus l'organisme est soumis en permanence à une « charge acide » conséquence du métabolisme énergétique et particulièrement de la phosphorylation oxydative. ++ Pour ces raisons le pH extracellulaire est largement contrôlé et varie très peu → 7,38 à 7,42 ++

II -Rôles des reins et des poumons:

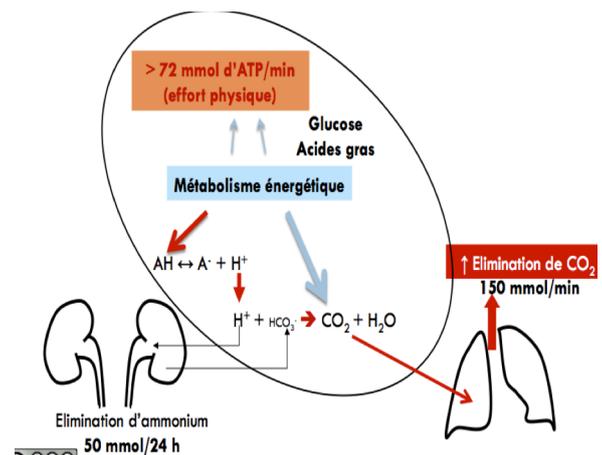
A/ Rôles des reins et des poumons au repos :

- Métabolisme de base = métabolisme lors d'un confort thermique, détente musculaire et à distance d'un repas. Cette situation requiert 72mmol d'ATP par minutes et rejette ainsi des protons H⁺
- Les H⁺ vont pouvoir eux-mêmes intervenir au niveau du couple H⁺ + HCO₃⁻ : $H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$, à la fin on produit surtout du CO₂
- On élimine 10 mmol de CO₂ par minutes via les poumons
- Les reins sécrètent des protons dans l'urine en échange de bicarbonates dans le sang, une fois associé à l'ammoniac, l'ammonium NH₄⁺ formé est facilement éliminé à hauteur de 50mmol/24h au repos.



B/ Rôles des reins et des poumons à l'effort

- La demande énergétique augmente, ainsi que la production de protons, accélérant la vitesse de la réaction $H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$, (ils sont chélatés par les bicarbonates)
- On augmente alors sa fréquence respiratoire*15 au maximum pour favoriser l'élimination des protons en excès sous forme de CO₂
- Une partie est oxydée en anaérobie et donc éliminé par les reins



LES REINS NE S'ADAPTENT PAS À L'EFFORT ++++

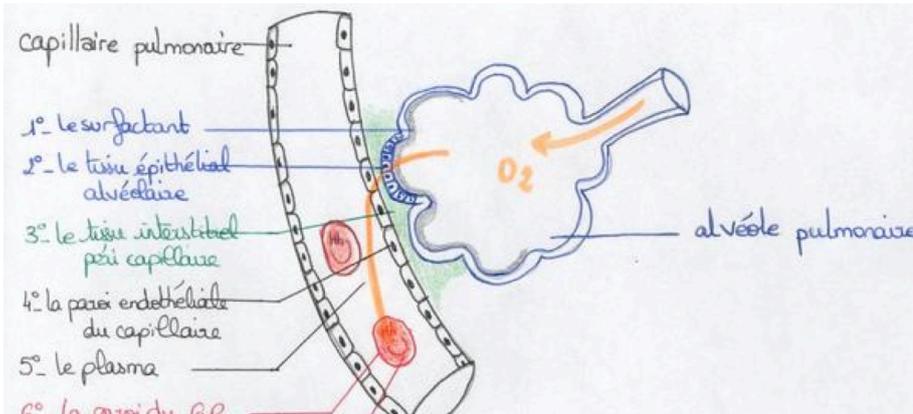
Les reins interviennent à distance de l'effort lorsqu'on tend à revenir vers notre métabolisme de base. En effet celui-ci va augmenter sa capacité de sécrétion des protons tout en fabriquant des bicarbonates : De ce fait le NH₄⁺ augmente d'un facteur 5

On parle de couplage fonctionnel poumons/reins +++ aboutissant à l'équilibre acido-basique

L'équilibre acido-basique résulte donc d'un couplage reins-poumons, illustré par l'équation $pH = 6,10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha PCO_2}$ +++

III- Acide Carbonique :

A/ Poumons : diffusion du CO₂ :



L'hématose et l'épuration de CO₂ vont se faire au niveau de la membrane alvéolo-capillaire de l'alvéole pulmonaire. L'air va ici diffuser selon la loi de Fick, soit :

$$\frac{S \times \Delta PCO_2}{e}$$

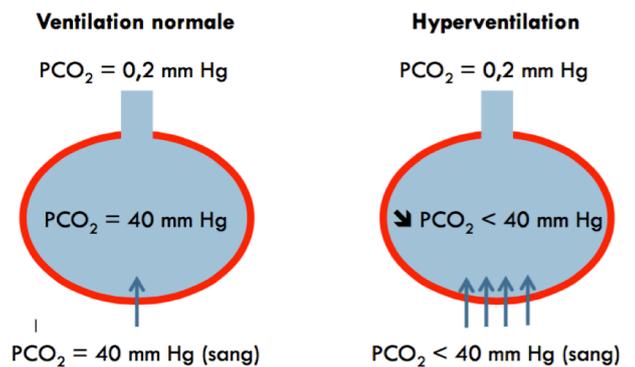
(Avec S la surface de la MAC, DeltaPCO₂ = différence de pression en CO₂ entre l'air alvéolaire et le sang, e l'épaisseur de la MAC)

Le renouvellement de l'air alvéolaire à partir de l'air atmosphérique permet de diminuer la pression partielle en CO₂ dans les alvéoles et d'augmenter le gradient de diffusion du CO₂ ++

La PCO₂ alvéolaire est en équilibre avec la PCO₂ sanguine, en revanche il existe un gradient énorme entre l'air alvéolaire et atmosphérique, en cas d'hyperventilation ce gradient favorise le passage du CO₂ de l'alvéole vers l'atmosphère (→ diminution de la PCO₂ alvéolaire) provoquant ainsi une augmentation du gradient du sang vers l'alvéole !

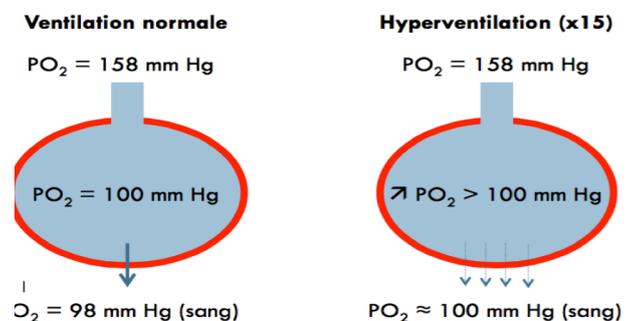


Pathologie : En cas d'hyperventilation incoercible, on va observer une dyspnée appelée dyspnée de Kussmaul. Elle se définit comme un essoufflement secondaire à une acidose métabolique



Le renouvellement de l'air alvéolaire à partir de l'air atmosphérique permet d'augmenter peu la pression partielle en O₂ dans les alvéoles +++

Dans le sang l'O₂ à une pression partielle égale à celle de l'alvéole et proche de celle atmosphérique, en augmentant la ventilation on enrichit l'air alvéolaire en O₂, cependant le gradient reste faible.



Ainsi l'hyperventilation permet une puissante élimination du CO₂ **MAIS** n'augmente que peu l'oxygénation ++

→ L'hyperventilation constitue donc avant tout un moyen de lutter contre l'acidose

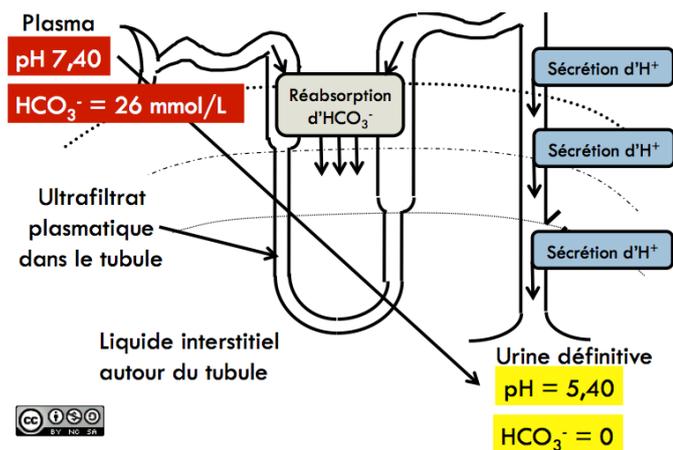


Pathologie : Si on veut augmenter l'oxygénation d'un patient en hypoxie, il faut augmenter la pression partielle atmosphérique en oxygène → application des masques à haute concentration d'oxygène.

La crise de tétanie : l'hyperventilation favorise l'élimination du CO₂ diminuant ainsi la concentration de H⁺ dans le plasma, les sites anioniques des protéines jusqu'à présent occupés par les protons sont désormais disponible pour le CA²⁺ → la calcémie ionisée diminue alors rapidement pouvant engendrer des spasmes, fasciculations... Et l'hyperventilation peut ainsi aboutir à une crise de tétanie, néfaste pour l'organisme

B/ Reins et fabrication des bicarbonates (HCO₃⁻) :

En sécrétant des protons dans l'urine primitive, les reins fabriquent des bicarbonates pour l'organisme. Chaque proton sécrété équivaut à un HCO₃⁻ de plus dans le milieu interstitiel.



La composition de l'urine est modifiée tout au long de son trajet dans le néphron par le travail des cellules épithéliales qui réabsorbent les bicarbonates et sécrètent de manière active (grâce à des pompes à protons {H⁺/ATPase}) des protons dans le tube collecteur d'urine. Ainsi l'ultrafiltrat qui est en fait le plasma filtré par le glomérule (forme de croissant de lune sur le schéma) connaît une baisse au fur et à mesure de son passage dans le système urinaire.

(L'unité fonctionnel du rein est le néphron : Constitué de la gauche vers la droite → glomérule-tube contourné proximal – anse de Henlé – tube contourné distale qui se jette enfin dans le tube collecteur !)

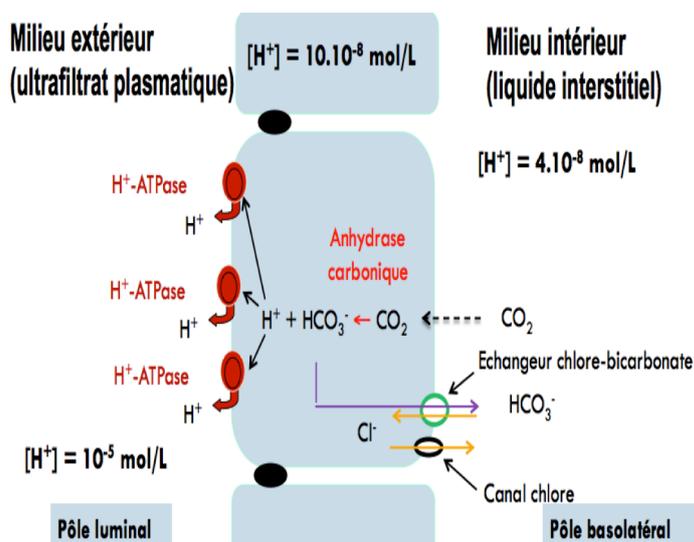
Sécrétion rénale des protons : (mécanisme à bien comprendre, QCM+)

La sécrétion rénale de protons est à mettre en parallèle avec les cellules pariétales de l'estomac qui alcalinisent le milieu intérieur tout en acidifiant le milieu gastrique → forte analogie entre les deux systèmes. En effet des pompes H⁺/ATPase situées au pôle luminal des cellules rénales font sortir des protons vers le milieu extérieur (urine) contre leur gradient de concentration, grâce à ce mécanisme actif.

Les protons : Ils sont issues de l'hydratation du CO₂ en H⁺ + HCO₃⁻, réaction catalysée par l'anhydrase carbonique. +++

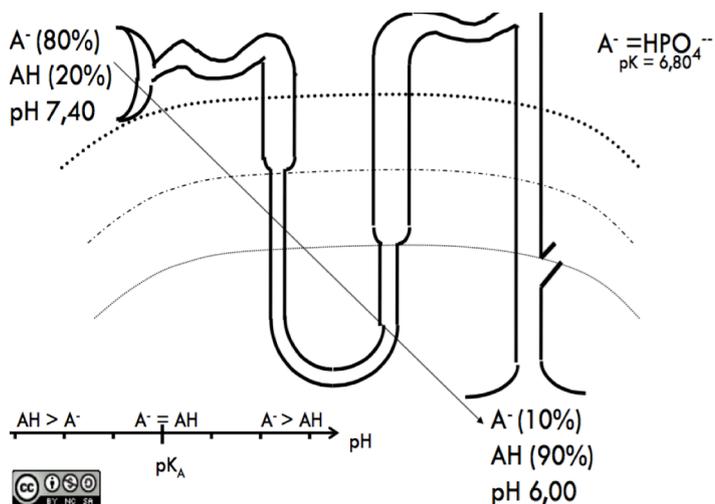
Les bicarbonates : retournent dans le milieu intérieur via un échangeur Cl⁻/HCO₃⁻ au pôle baso-latéral de la cellule.

Les ions chlore : diffusent librement par un canal au pôle baso-latéral selon leur potentiel chimique.



Au niveau rénale l'épithélium est serré il n'y a point de passage para-cellulaire d'eau ou d'ions. ++

Fixation des protons dans l'urine :



Les protons vont ensuite se fixer sur des anions organiques comme l'acide phosphorique (pKa=6,8)

Au début (pH=7,40) la forme A- prédomine, pouvant ainsi capturer les protons ajoutés dans l'urine primitive. Cela permet l'acidification du milieu jusqu'à un pH égal à 6,00. La forme AH est donc prédominante et les protons sont ainsi éliminés.

Les protons H⁺ sont donc éliminés grâce au fonctionnement du couple H₂PO₄⁻/HPO₄²⁻-
Même fonctionnement pour le couple ammoniac/ammonium. ++

Capacité rénale de fabriquer du bicarbonate :

L'avantage de l'ammoniac est qu'il est facilement renouvelable, en effet il s'agit d'un gaz qui peut diffuser sans problème, ce qui lui donne la propriété d'être un bon accepteur de protons dans l'urine primitive. La baisse de la (NH₃) au fur et à mesure de l'acidification est favorable à la diffusion de nouvelle molécule d'ammoniac qui vont à leur tour attraper des protons et ce jusqu'à 5 fois plus que d'habitude. Ainsi la majorité de fabrication de bicarbonates dépend de ce couple. (En effet, pour un H⁺, un bicarbonate passe dans le milieu intérieur)

NH₄⁺ = 75% des bicarbonates → possible augmentation *5. ★

H₂PO₄ = 25% des bicarbonates → pas d'augmentation. ★

Les poumons et les reins génèrent par des mécanisme ATP dépendant l'équilibre acido-basique de l'organisme. La défaillance de ces organes entrainera forcément des déséquilibres acido-basiques et donc des possibles pathologies ++

IV- Pouvoir Tampon :

A/ Définition :

L'organisme limite les variations de pH par des systèmes molécules appelés « Systèmes Tampons ».

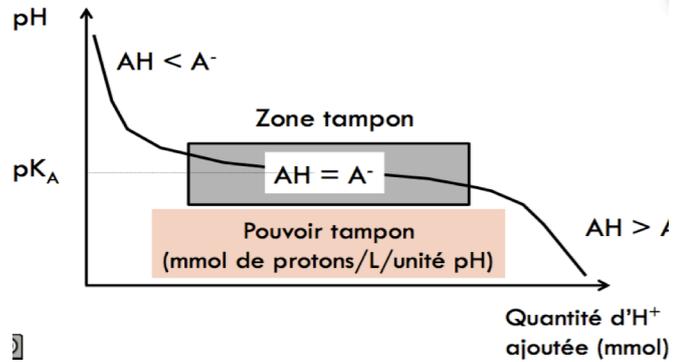
En effets les tampons capturent les protons et les empêchent ainsi d'être réactif dans le milieu. → Système passif

Couple A/B dont la capacité de fixer des protons limites les variations de pH des milieux extracellulaire et cellulaire. ++

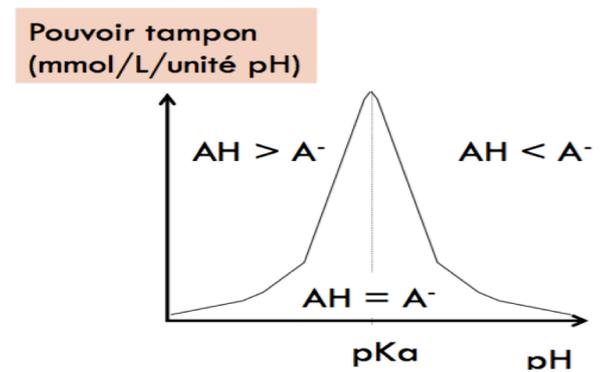
Le pouvoir tampon c'est la quantité de protons fixés par un couple A/B par unité de pH et par litre de solution. ++

Le pouvoir tampon dépend de l'environnement (=pH dans lequel il se trouve)

Analyse de la courbe: Présence d'une zone qui nécessite l'ajout de beaucoup de protons pour modifier que peu le pH de la solution → c'est ce qu'on appelle la « zone tampon ».



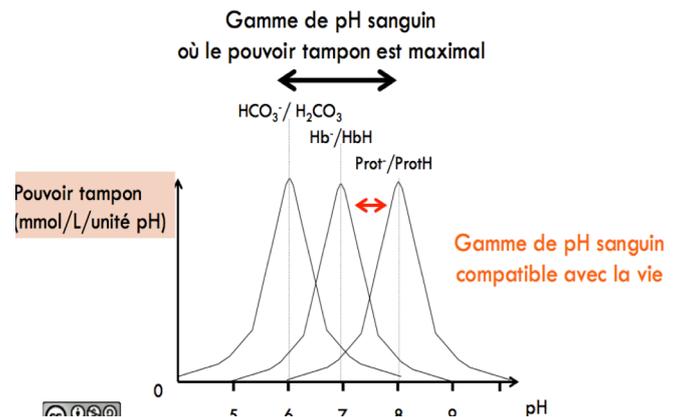
Analyse deuxième courbe: on remarque que le pouvoir tampon est maximum au niveau du pKa



Analyse troisième courbe: on voit qu'il y a une zone très large de pH dans laquelle le pouvoir tampon est très important, on cumule le pouvoir tampon des différents couples → c'est exactement ce qui se passe dans notre organisme, avec comme couple A/B :

- Bicarbonate/ Acide Carbonique
- Hb/ HbH
- Prot-/ProtH → Albumine +++

Ces couples maintiennent le pH sanguin dans une gamme compatible avec la vie.



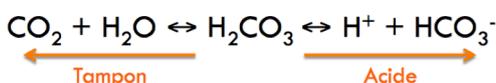
On constate que ces couples protègent d'avantage de l'acidose que de l'alcalose. ++

B/ L'acide carbonique :

L'acide carbonique à un double aspect dans notre organisme :

Réaction d'hydratation
accélérée par
l'anhydrase carbonique

Dissociation
ionique



- Il peut acidifier l'organisme par la dissociation ionique
- Il peut aussi agir comme tampon par une réaction d'hydratation

Les différents tampons de l'organisme :

Tampon Volatil = tampon bicarbonate

Le CO₂ à une certaine liberté de diffusion qui est très importante, il est expiré via les poumons et donc sort ainsi de l'organisme provoquant la diminution du couple acido/basique → tampon dit "volatil" car en aval de la réaction, le CO₂ s'échappe.

Concentration moyenne → entre 25 mmol/L
Volume de distribution : 50% du poids du corps

$$\text{Quantité de HCO}_3^- = 70 \times 0,5 \times 25 = 875 \text{ mmol}$$

Tampon fixe = les autres tampons (Hb/HbH ; Prot-/Proth)

La plupart ont une nature protéique et reste bloqué dans l'organisme faisant que la masse de tampon fixe ne change pas, il n'ont pas besoin d'être éliminé pour être utile. Par exemple les protéines acceptent les protons sur leurs résidus histidine.

Un individu de 70kg peut fixer jusqu'à 1200 mmoles de protons sur ces protéines.

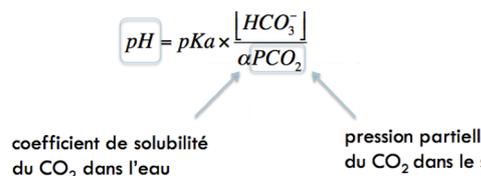
Pouvoir tampon global de l'organisme

<i>Tissu/ Compartiment</i>	<i>Système Tampon</i>	<i>Pouvoir Tampon</i>
Milieu extracellulaire	HCO ₃ ⁻ /H ₂ CO ₃ →	55
	Acide phosphorique →	0,5
	Protéines →	7
Milieu cellulaire	HCO ₃ ⁻ /H ₂ CO ₃ →	18
	Protéines →	60
Hématies (considéré comme secteur à part entière)	HCO ₃ ⁻ /H ₂ CO ₃ →	30
	Hémoglobine →	30

L'acide carbonique H₂CO₃ assure l'essentiel de pouvoir tampon du milieu extracellulaire qui est le seul secteur accessible aux mesures. ++

Reprenons l'équation de départ :

- pKa et coefficient de solubilité sont des valeurs connues.
- pH et PCO₂ sont des paramètres mesurables.
- On peut donc calculer le dernier terme : **Le Bicarbonate**

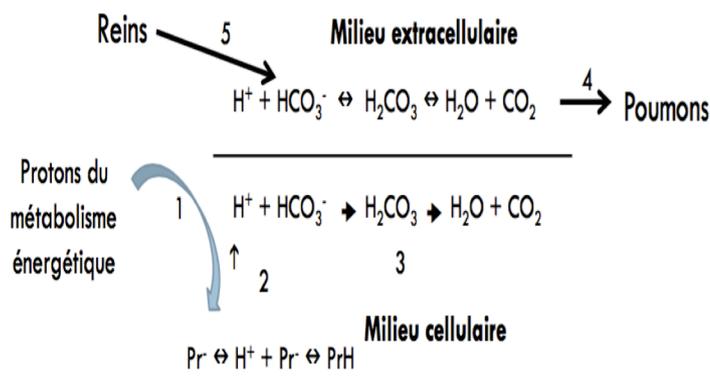


L'état acido-basique d'un patient s'apprécie par le **dosage** de la concentration d'H⁺, la **mesure** de la PCO₂ (gazométrie) pour aboutir au **calcul** de la concentration d'HCO₃⁻ (→ résultat à 2 chiffres près)



Aparté gazométrie : la mesure de la PCO₂ par gazométrie se fait à l'aide d'une seringue avec anticoagulant pour empêcher la formation d'un caillot, de plus il faut bien chasser les bulles d'air pour éviter une fausse baisse de la PCO₂. ET il faut se dépêcher pour ne pas que les résultats soient faussés, car les hématies respirent et donc consomment de l'O₂ et recrachent du CO₂.

Communication entre les tampons :



- 1) les nouveaux protons se fixent aux groupements histidines A-
- 2) les groupements histidines A- sont « déprotonés » les bicarbonates vont alors récupérer les protons
- 3) les bicarbonates du milieu cellulaire sont consommés
- 4) le CO₂ diffuse vers le milieu extracellulaire, il est éliminé par voie pulmonaire
- 5) le HCO₃⁻ est restitué (réaction réversible) par les reins et gagne le milieu cellulaire

V- PH et analyse du pouvoir tampon :

A/ Solution avec acide carbonique :

Différentes situations expérimentales vont nous permettre de tirer des hypothèses et même d'établir un théorie sur la régulation acido-basique de notre organisme.

Pour ce faire : on va étudier le pouvoir tampon d'une solution contenant de l'acide carbonique dans différentes conditions :

- Milieu fermé
- Milieu ouvert
- Milieu permettant de diminuer la PCO₂ aérienne

On rappelle : les valeurs physiologiques des différents paramètres :

pH = 7,40	H⁺ = 40 nmol/L	HCO₃⁻ = 24 mmol/L	alphaPCO₂ = 1,2
------------------	----------------------------------	--	-----------------------------------

Milieu fermé → sans variation de la PCO₂

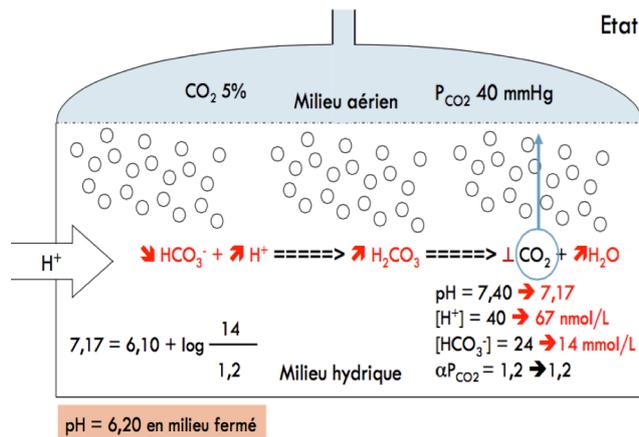
Etat final

$6,20 = 6,10 + \log \frac{14}{11,7}$

pH = 7,40 → 6,20
 [H⁺] = 40 → 630 nmol/L
 [HCO₃⁻] = 24 → 14 mmol/L
 α PCO₂ = 1,2 → 11,7

- Liquide dans une cuve complètement hermétique, dans laquelle se trouve des bicarbonates en équilibre avec CO₂ + H₂O.
- On ajoute 10mmol de H⁺ dans la solution de départ (pH=7,40).
- Les protons sont consommés par les bicarbonates pour former du CO₂.
- La PCO₂ augmente d'un facteur 10 car celui ci ne peut diffuser vers l'extérieur dans ce milieu hermétique.
- Ce qui explique la chute du pH initial qui passe de 7,40 à 6,20.

Milieu ouvert → avec variation de la pCO₂

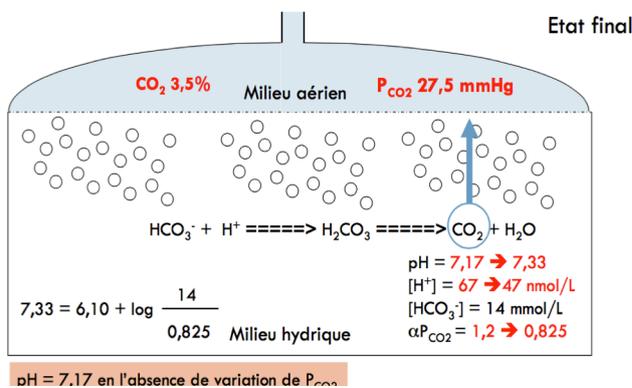


- Liquide dans une cuve en contact avec l'air atmosphérique
- La PCO₂ est en équilibre avec le milieu aérien à 40mmHG (pression alvéolaire)
- Les protons ajoutés comme dans l'expérience précédente vont être également consommés par les bicarbonates mais cette fois-ci le CO₂ formé est expiré par les poumons.
- Les bicarbonates sont largement consommés mais la PCO₂ ne varie pas car celle-ci est en équilibre avec l'air atmosphérique.

- L'échappement du CO₂ en fonction de son gradient de concentration permet de capter beaucoup plus de protons en amont de la réaction.

- En milieu ouvert la variation du pH ne dépend que de l'élimination des bicarbonates et non de la PCO₂ car celle-ci reste inchangée. De ce fait le pH varie très peu, passant de 7,40 à 7,17

Diminution de la PCO₂ → ventilation



- lorsqu'on ventile on diminue la PCO₂ (cf début du cours p.3, j'espère que vous vous en rappelez.)
- On crée ainsi un gradient favorable à la diffusion, on diminue ainsi la concentration de protons sans toucher les bicarbonates
- C'est ce qu'on appelle l'hyperventilation, cette fois ci le pH augmente passant de 7,17 à 7,33

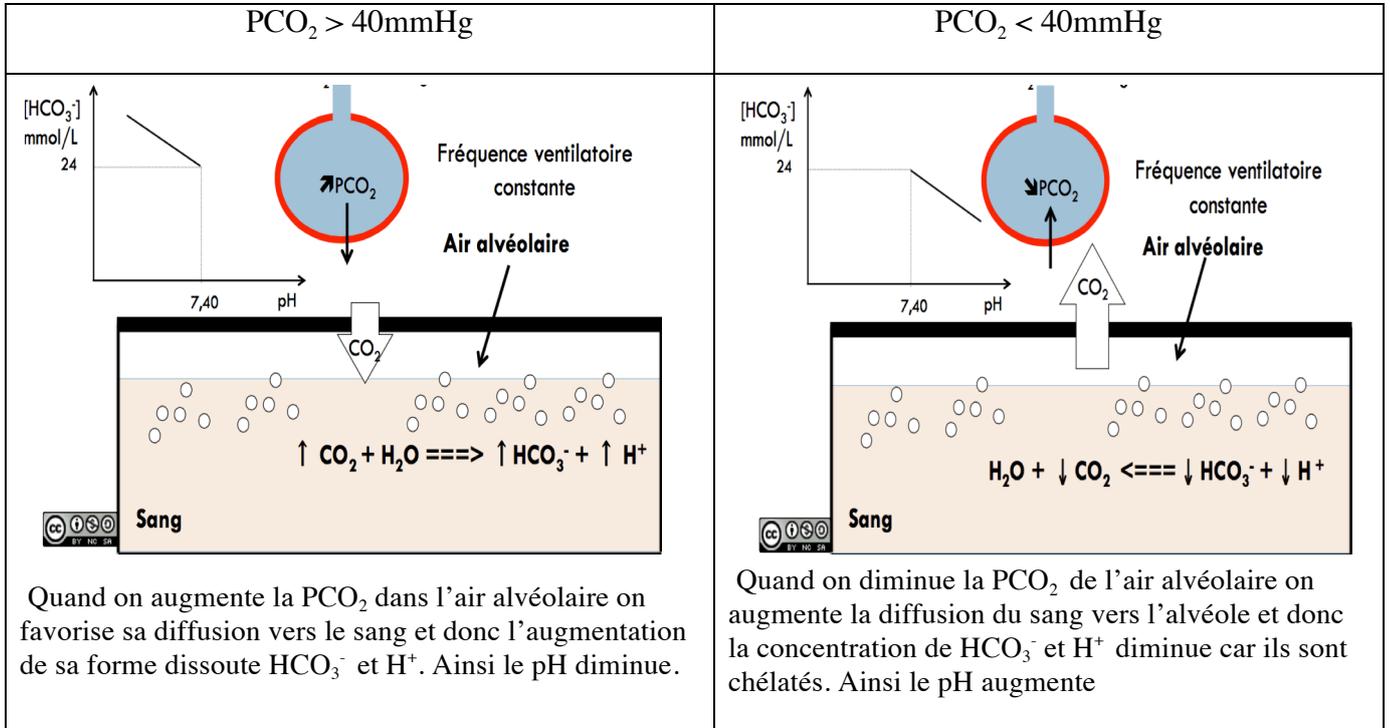
À RETENIR : ++

Le sang est au contact de l'air alvéolaire :
 L'organisme utilise le tampon bicarbonate en **milieu ouvert**.
 La diffusion du CO₂ vers l'extérieur de l'organisme augmente avec la fréquence ventilatoire.

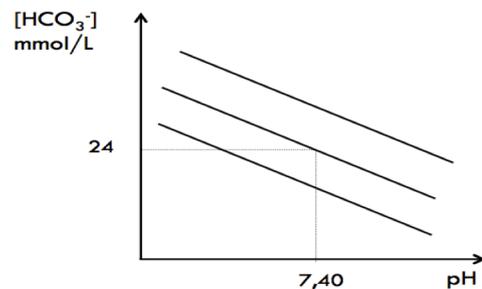
B/ L'organisme vivant :

Approche expérimentale chez l'animal endormi et ventilé artificiellement :

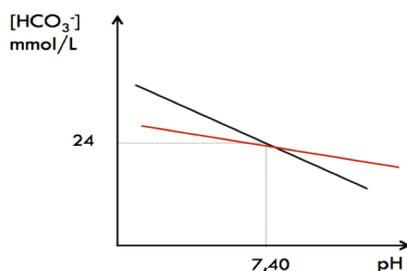
a) Ici nous sommes dans un système fermé le sang de l'animal est en contact avec l'air alvéolaire dans un système hermétique dont la PCO₂ est contrôlé par aspirateur.



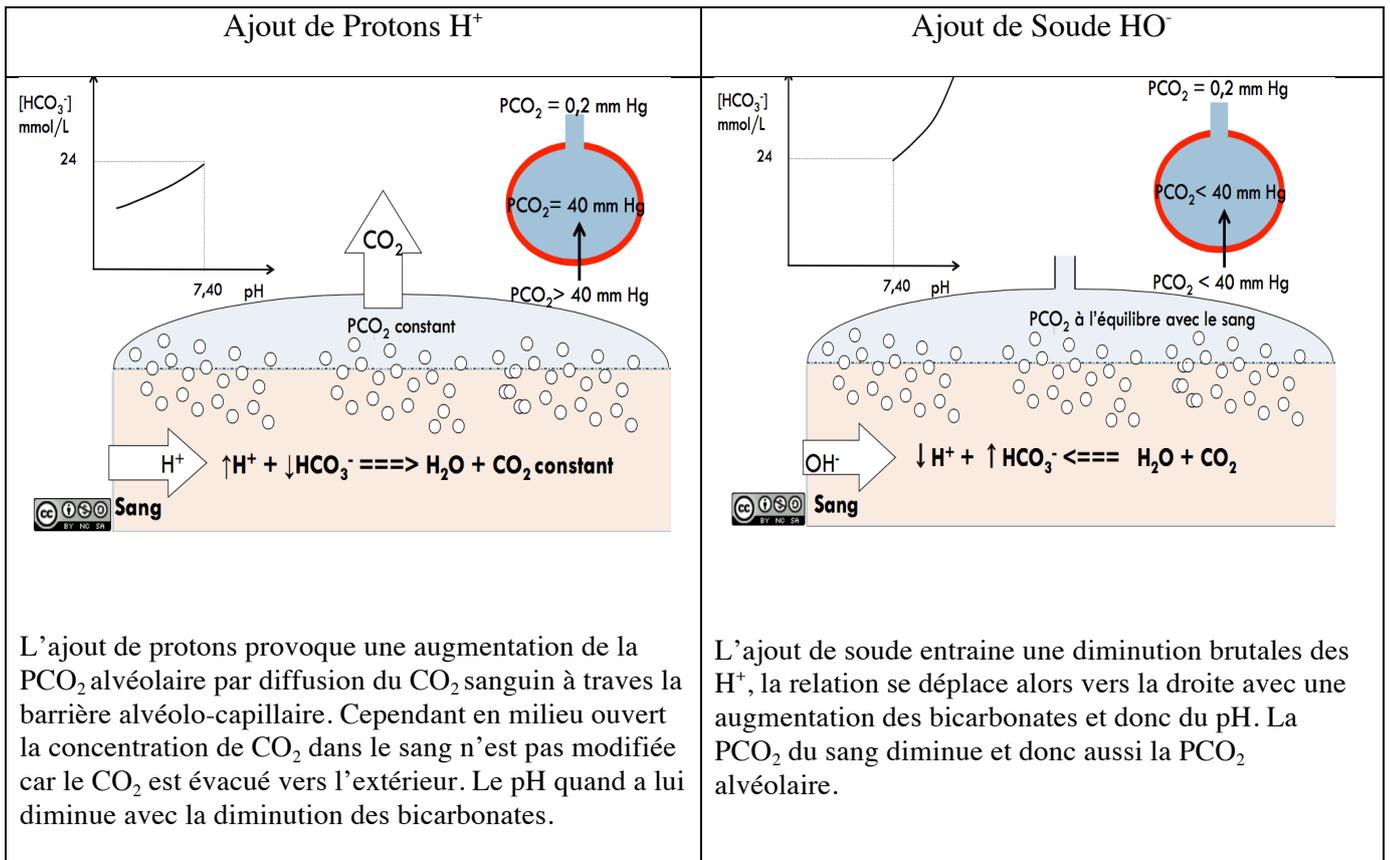
En situation fermée, la relation entre le pH et les bicarbonates est linéaire. $[HCO_3^-] = 24 - k(pH - 7,40)$ où k représente le pouvoir tampon des tampons non volatils.



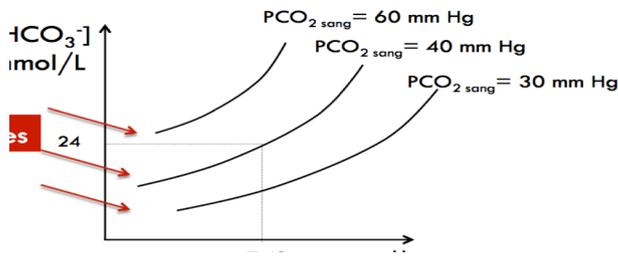
Pathologie : Hypoalbuminémie (= diminution de la concentration d'albumine dans le sang) et l'Anémie (= diminution des globules rouges et donc de l'hémoglobine) Pour la même variation de la PCO₂ la variation de pH est plus grande, la pente de la relation s'aplatit.



b) On fait la même expérience mais cette fois ci dans un milieu ouvert. Car le sang est au contact de l'air alvéolaire lui même en contact avec l'air atmosphérique



En situation ouverte, la relation entre la bicarbonatémie et le pH est exponentielle. $[HCO_3^-] = \alpha PCO_2 \times 10^{(pH-6,10)}$. On obtient des courbes isobares c-a-d des courbes à pressions constantes en PCO₂



C/ Modélisation chez l'homme → Diagramme de Davenport

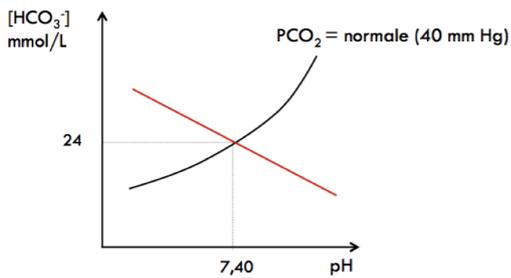


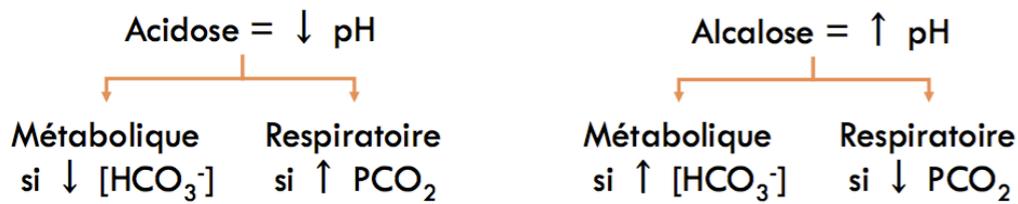
Diagramme de Davenport

Henderson et Hasselbach ont attribué un rôle central à l'acide carbonique pour décrire les variations pathologique du pH et donc de l'état acido-basique $pH = pKa + \log \frac{HCO_3^-}{\alpha PCO_2}$

Grâce à cette équation Davenport à modéliser les troubles à travers un diagramme qui porte son nom :

- la courbe rouge représente les tampons fixes (milieu fermé)
- l'exponentielle représente les tampons volatils (milieu ouvert)
- L'intersection des deux courbes se trouve à pH = 7,40. Lors des troubles, ce point d'équilibre va se déplacer.

Définition des troubles acido-basique → exemple de l'Acidose :



Acidose métabolique	Acidose respiratoire
<p>1- <u>Acidose métabolique aiguë</u></p> $\rightleftarrows H^+ + \downarrow HCO_3^- \leftarrow CO_2 + H_2O$ <p>On a une baisse initial de bicarbonates. Cela déplace le point d'équilibre le long de la courbe isobare vers un pH diminué</p>	<p>1- <u>Acidose respiratoire aiguë</u></p> $\rightleftarrows H^+ + \rightleftarrows HCO_3^- \leftarrow \rightleftarrows CO_2 + H_2O$ <p>On a une augmentation de la PCO₂ artérielle, on change donc de courbe isobare.</p>
<p>2- <u>Hyperventilation pulmonaire</u></p> $\downarrow H^+ + \downarrow HCO_3^- \rightarrow \downarrow CO_2 + H_2O$ <p>A court terme l'hyperventilation permet d'éliminer des protons sous forme de CO₂, cela consomme des bicarbonates supplémentaires mais le pH remonte, en effet on change de courbe isobare.</p>	<p>2- <u>Augmentation de la fabrication rénale de bicarbonate</u></p> $\downarrow H^+ + \rightleftarrows HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$ <p>Le rein compense et on retrouve un pH correct mais la PCO₂ quand à elle reste encore augmenté.</p>
<p>3- <u>Augmentation de l'excrétion rénale de protons et de fabrication de bicarbonates</u></p> $H^+ + \rightleftarrows HCO_3^- \rightleftharpoons \rightleftarrows CO_2 + H_2O$ <p>Le rein remplace les bicarbonates consommé pour pallier à l'acidose, il n'y a plus raison d'effectuer une hyperventilation compensatrice, on revient donc sur la courbe isobare d'équilibre à 40 mmHg</p>	<p>3- <u>Disparition de la cause, élimination des bicarbonates</u></p> <p>Si les causes sont résolues on élimine les bicarbonates en trop et on retrouve l'état d'équilibre</p>

