

Les Transports et équilibres microscopiques des molécules neutres

I - Introduction Générale

La composition en molécules dans l'organisme n'est pas identique d'un point à l'autre de l'organisme. La répartition géographique des molécules se fait selon des compartiments.

Cette répartition variable est due à des phénomènes passifs qui font l'objet de ce cours et à des phénomènes actifs nécessitant un apport d'énergie.

Nous allons décrire les caractéristiques des solutions dans l'organisme puis les mécanismes passifs du transport des molécules neutres. Dans le chapitre suivant nous aborderont le cas particulier du transport des ions.

I – Caractéristiques des solutions

I.1 – classification des molécules :

L'organisme humain est constitué de :

I.1.1 Micromolécules

Il s'agit - par définition - de molécules dont le nombre d'atomes est inférieur à 1000.

Ce sont :

- l'eau : principal constituant de l'organisme puisqu'il représente environ les 2/3 du poids corporel :

- les petits ions de la chimie minérale, comme Na, K, Cl, Ca, Fe.... Ce sont les sels minéraux ;

- des molécules organiques de faible poids moléculaire : urée, glucose, acides aminés...

L'ensemble constitue ainsi des solutions aqueuses.

Ces micromolécules ont un diamètre $< 10 \text{ \AA}$ et un poids moléculaire inférieur à 10000.

I.1.2 Macromolécules

Ce sont des molécules dont le nombre d'atomes dépasse 1000 atomes par molécule. Leur poids moléculaire dépasse 10000.

Ces molécules peuvent :

- être en solution (aqueuse), c'est à dire relativement indépendantes les unes des autres : protéines plasmatiques par exemple ;

- ou former entre elles (et certaines micromolécules, dont l'eau) des structures plus ou moins élaborées, comme les membranes cellulaires.

Ce tableau indique les valeurs moyennes en Kg des principaux constituants de l'organisme, mesurées chez un sujet "standard" de 70 kg environ.

Eau	Graisse	Sels minéraux	Protéines et autres composés
42	8	7	13 (dont 9 kg dans les muscles)

I.2 – Expression quantitative des solutions neutres

Dans une solution, la molécule la plus abondante est le **solvant** et les autres molécules sont des **solutés**. Quand le solvant est l'eau, on parle de solution **aqueuse**.

Une solution comportant un soluté et un solvant est dite binaire, une solution comportant un solvant et deux solutés est dite tertiaire, une solution comportant un solvant et trois solutés est dite quaternaire...

I.2.1 Concentration pondérale

La concentration pondérale d'un soluté est la masse de soluté par unité de volume de la solution :

$$C_p = \frac{m}{V}$$

en grammes par litre (g/l)

m = masse du soluté

V = volume de la solution

I.2.2 Concentration molaire ou molarité :

De nombreuses propriétés des solutions dépendent du nombre de molécules dissoutes, et la concentration pondérale ne permet pas de comparer utilement deux solutions. D'où l'intérêt de définir la concentration molaire par le nombre de moles de solutés par unité de volume de solution :

$$C_m = \frac{n}{V}$$

(en mole/litre)

n = nombre de mole de soluté

V = volume de solution

Si le soluté a une masse molaire M, alors :

$$C_m = \frac{C_p}{M}$$

I.2.3 Concentration molale ou molalité :

C'est le nombre de moles du soluté dissous par unité de masse du solvant (en mole/Kg). $C_m = \frac{n}{m}$ où m = masse du solvant.

Remarque : Sa détermination est plus précise que celle de la concentration molaire car :

- le volume de solvant n'est défini avec précision qu'à une température donnée.
- Pour les solutions complexes et concentrées, le volume du solvant dépend du volume occupé par les solutés en présence.

Bien que avantageuse, cette façon d'exprimer la concentration n'est pas très utilisée en pratique.

I.2.4 Fraction molaire :

La fraction molaire permet d'exprimer la notion de concentration, en ne privilégiant pas le solvant par rapport aux solutés. Si la solution contient N_0 moles du solvant, N_1 moles du composé 1, N_i moles du composé i , N_n moles du composés n , la fraction molaire du composé i est par définition :

$$f_i = \frac{N_i}{N_0 + N_1 + N_2 + \dots + N_i + \dots + N_n} = \frac{N_i}{\sum_{k=1}^n N_k} \rightarrow \sum_{i=0}^n f_i = 1$$

Dans le cas d'une solution binaire diluée, si N représente le soluté et N_0 le solvant :

$$f(\text{soluté}) = \frac{N}{N + N_0}$$

Et

$$f_0(\text{solvant}) = \frac{N_0}{N + N_0}$$

$$f = 1 - f_0$$

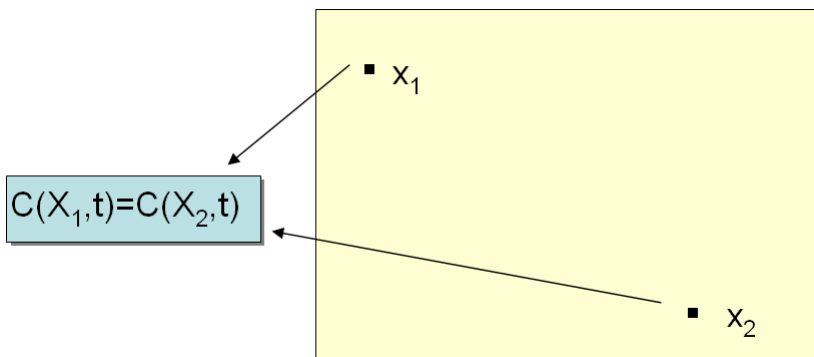
Si de plus la solution est diluée ($N \ll N_0$),

$$f(\text{soluté}) \approx \frac{N}{N_0}$$

I. 3 - Répartition des molécules dans l'organisme. Notion de compartiment hydrique

I.3.1 Définition

Un compartiment hydrique de l'organisme est un ensemble de points contigus ou séparés de l'organisme où la concentration en molécules est identique d'un point de ce compartiment à un autre et où toute variation dans le temps

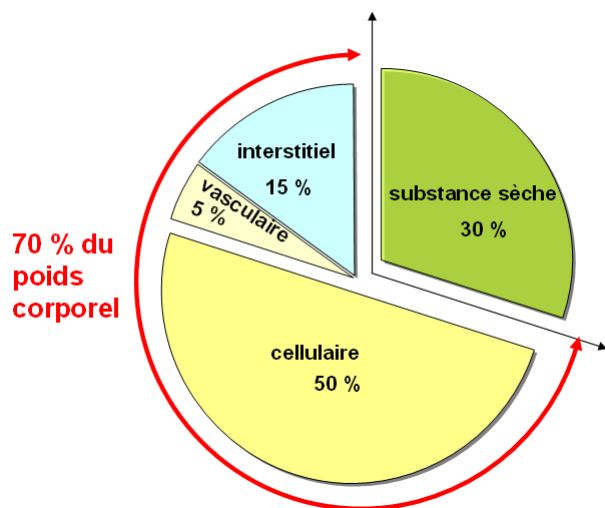


de cette concentration est la même d'un point à un autre de ce compartiment. Un compartiment hydrique est séparé de l'extérieur par un même type de barrière (membrane cellulaire, paroi vasculaire,...).

I.3.2 Les grands compartiments hydriques

La membrane cellulaire permet de séparer deux compartiments :

- le compartiment intracellulaire
- le compartiment extracellulaire



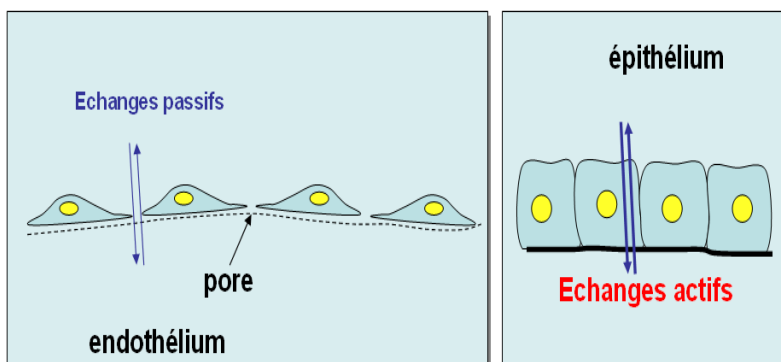
Le compartiment intracellulaire est lui-même subdivisé en compartiments subcellulaires, séparés par les membranes intracellulaires.

Le compartiment extracellulaire, ou milieu intérieur proprement dit, est constitué des :

- compartiment intra vasculaire ou milieu circulant. Limité par la paroi des vaisseaux, il assure tous les échanges avec le milieu extérieur par l'intermédiaire du poumon, du tube digestif, des reins ;
- compartiment interstitiel, séparé du

premier par la paroi vasculaire et du compartiment intracellulaire par les membranes cellulaires et assurant, par diffusion, les échanges entre la cellule et le milieu circulant.

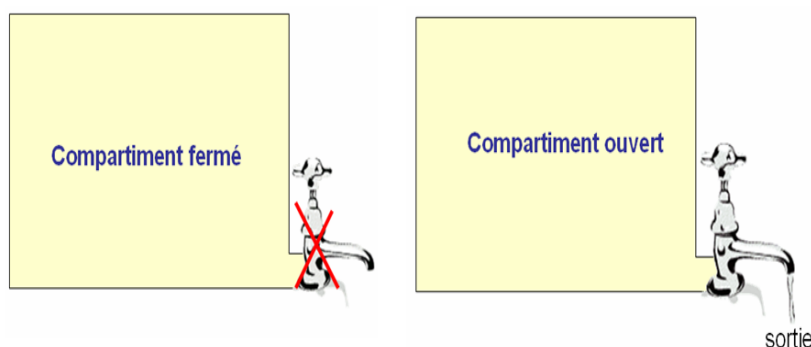
En physiologie, on considère en outre les compartiments "trans-cellulaires" (liquide



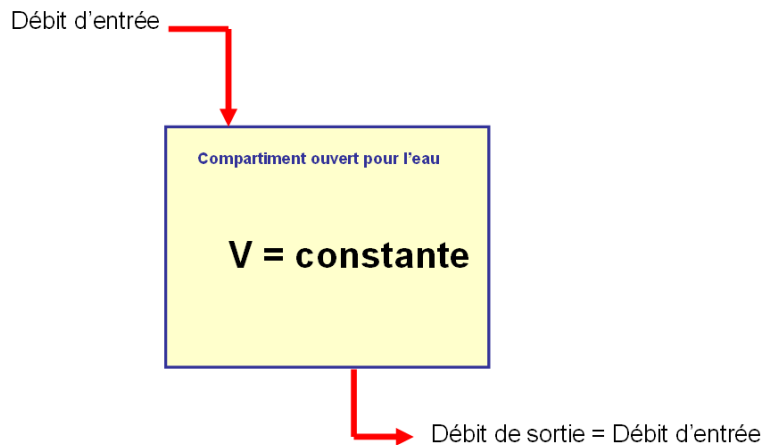
céphalo-rachidiens, sucs digestifs, liquides synoviaux...) caractérisés par la nature de la paroi qui les limite et qui est toujours un épithélium (la paroi vasculaire est un endothélium). Les échanges à travers un épithélium sont toujours actifs, alors que les échanges à travers

un endothélium peuvent être passifs à travers les pores de la membrane. La totalité de l'eau contenue dans ces compartiments est d'environ 2 % du poids corporel, ce qui nous permet de négliger ce compartiment par la suite.

I.3.3 Compartiment ouvert ou fermé



Un compartiment est considéré ouvert ou fermé pour une substance selon que cette substance introduite dans le compartiment est éliminée ou non de ce compartiment (sortie vers un autre compartiment ou élimination vers l'extérieur par



différentes voies : urinaire, digestive, respiratoire,...). Un compartiment peut être ouvert pour une substance et fermé pour une autre substance.

Tous les compartiments hydriques de l'organisme sont ouverts pour l'eau. Pour tous les compartiments le débit d'entrée de l'eau est égal au débit de sortie de l'eau de telle sorte que

le volume du compartiment reste constant dans le temps.

I.3.3 Détermination du volume d'un compartiment

Pour mesurer un volume d'un compartiment hydrique on utilise une substance qui doit avoir certaines qualités.

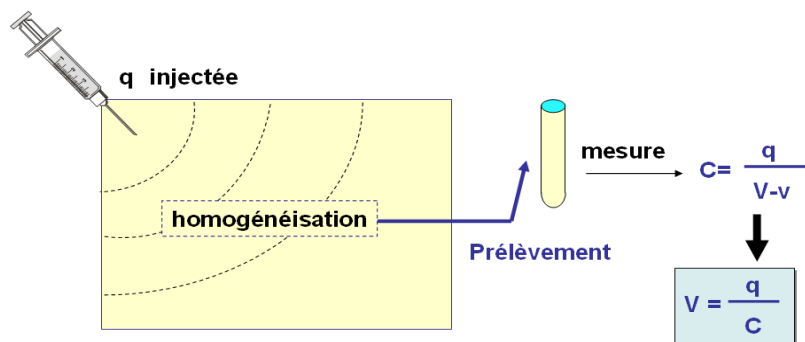
- elle doit être différente de la composition du compartiment
- elle ne doit pas être toxique
- elle ne doit pas être modifiée ou catabolisée pendant la période de mesure
- elle ne doit pas se fixer sur les parois du compartiment
- lors du prélèvement, l'homogénéisation doit être parfaite dans le compartiment,

Son introduction dans l'organisme ne peut se faire que par voie intraveineuse. Tout prélèvement pour une mesure de concentration de la substance après sa diffusion dans le compartiment ne doit pas se faire sur le point d'injection.

La méthode utilisée pour déterminer le volume du compartiment n'est pas la même selon que le compartiment est ouvert ou fermé.

I.3.3.1 Compartiment fermé

La mesure du volume repose sur le principe de dilution d'une substance diffusant



exclusivement dans le compartiment étudié : Soit q la quantité (masse ou activité) de substance injectée contenue dans un volume v . Après homogénéisation de la substance dans le volume V du compartiment, on mesure la concentration C de la

substance dans un échantillon de liquide prélevé du compartiment.

Le principe de dilution permet d'écrire :

$$C = \frac{q}{V + v}$$

v étant négligeable devant V, on a : $V + v \approx V$ et $V \approx \frac{q}{C}$

La substance utilisée doit avoir des qualités suivantes supplémentaires :

- elle ne doit pas être éliminée (poumons, reins, peau,...)
- elle ne doit diffuser que dans le compartiment de mesure.
- la concentration finale doit être constante assez longtemps.

Exemples de substance :

- **albumine marquée à l'iode radioactif ^{131}I** (q est une activité radioactive) pour la mesure du volume plasmatique.
- **globules rouges marqués** par un isotope radioactif ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{51}Cr) pour la mesure du volume globulaire.

I.3.3.2 Compartiment ouvert

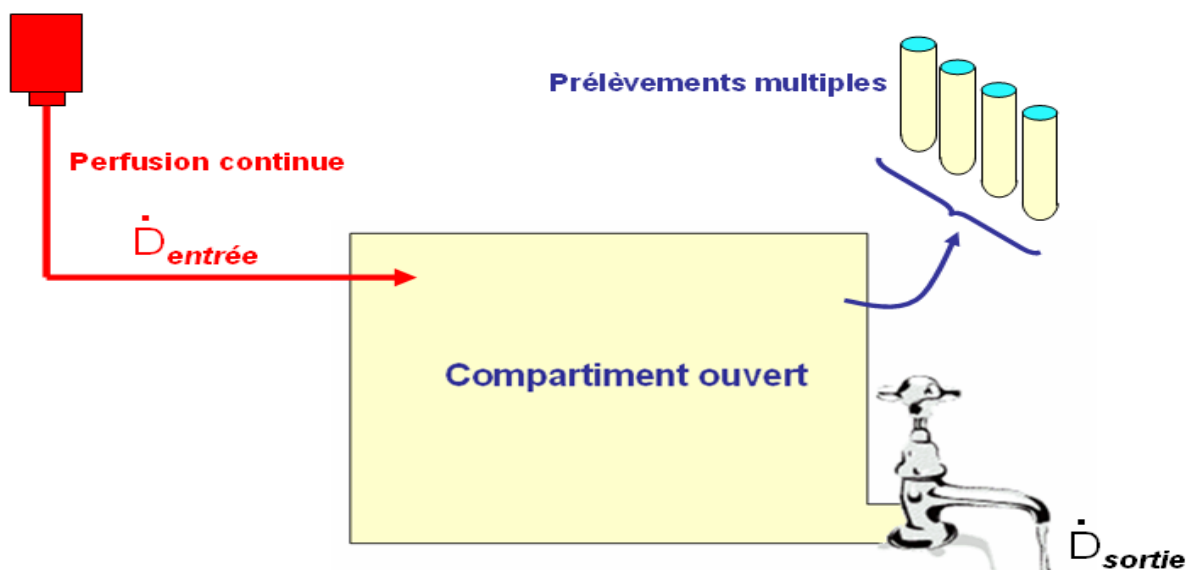
La mesure du volume du compartiment ne peut se faire avec le principe de dilution car la concentration C dépend du temps t et dans l'expression mathématique de C(t) il faut tenir compte de la quantité éliminée $q_{\text{elim}}(t)$ qui varie aussi.

$$C(t) = \frac{q - q_{\text{elim}}(t)}{V}$$

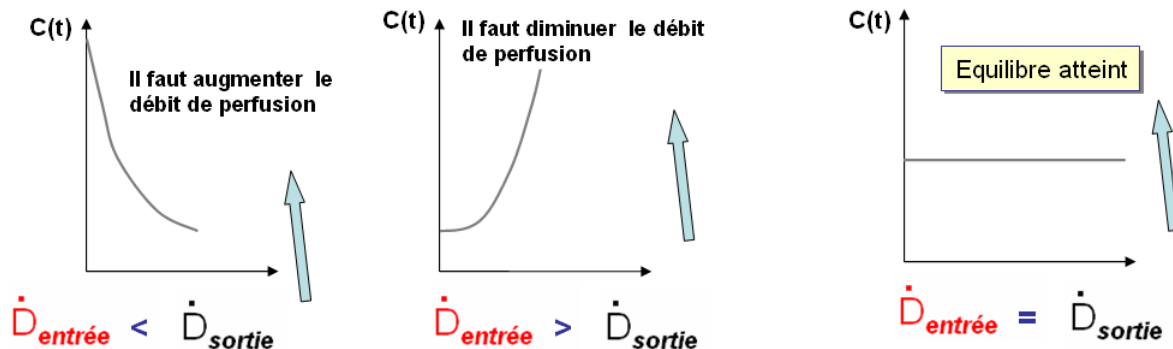
Deux méthodes sont proposées pour contourner la difficulté :

I.3.3.2.1 Méthode à l'équilibre.

On utilise une molécule qui doit être éliminé uniquement par l'urine et assez rapidement. La méthode consiste à perfuser la molécule (par exemple l'inuline) à un rythme tel que les pertes soient équilibrées par un apport permanent. Pour reconnaître l'équilibre on est amené



à faire des prélèvements successifs. Le débit d'entrée (de perfusion) sera modifié si la concentration n'est pas constante lors de deux prélèvements successifs.



L'équilibre est atteint (concentration devenue constante avec le temps) quand le débit d'entrée devient égal au débit de sortie.

On mesure alors la concentration de la molécule ($C_{\text{équilibre}}$), et on arrête la perfusion.

La détermination de la quantité totale de molécule éliminée dans l'urine (Q_{perdue}), à partir de l'arrêt de la perfusion, permet de déterminer le volume de diffusion. En effet Q_{perdue} est la quantité de substance présente dans le compartiment au moment de l'arrêt de perfusion et on peut écrire :

$$C_{\text{équilibre}} = \frac{Q_{\text{perdue}}}{V}$$

Et

$$V = \frac{Q_{\text{perdue}}}{C_{\text{équilibre}}}$$

Avantages :

- méthode précise ne faisant aucune hypothèse
- c'est la méthode de référence

Inconvénients :

- Nécessite une hospitalisation
- fastidieuse à réaliser (perfusion, prélèvements multiples). Elle n'est utilisée que pour la mise au point d'une nouvelle technique de mesure.

I.3.3.2 Méthode de l'extrapolation.

Elle consiste à injecter sous forme de bolus la substance puis à doser sa concentration à intervalles rapprochés sur des échantillons prélevés.

Si l'homogénéisation était instantanée (ce qui n'est pas vraie en réalité !) :

La concentration initiale C_0 serait maximale puis cette concentration diminue avec le temps :

- à l'instant t la concentration est $C(t)$
- à l'instant $t+dt$ la concentration devient $C(t+dt) < C(t)$.

Pendant la période d'observation dt comprise entre t et $t+dt$ la concentration de la substance a diminué (sortie du compartiment) d'une variation $dC(t)$ égale à :

$$dC(t) = C(t+dt) - C(t) \quad \text{bien sûr} \quad dC(t) < 0$$

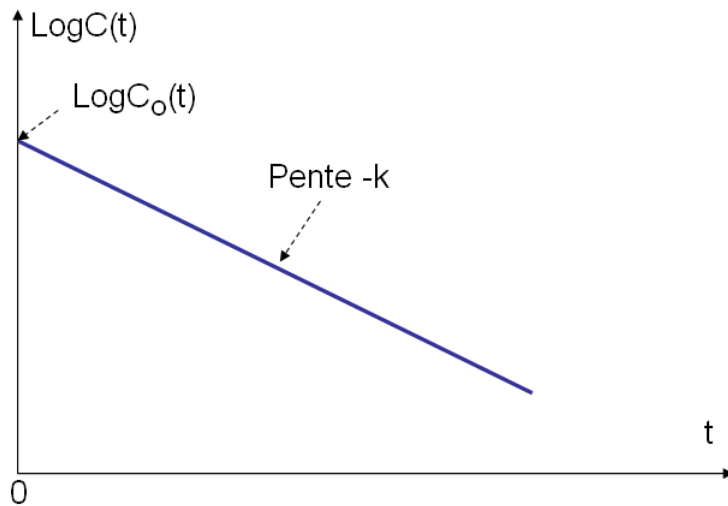
Cette diminution de la concentration $dC(t)$ est d'autant plus importante que $C(t)$ est élevé et que la période d'observation dt est élevée:

$$dC(t) = -kC(t)dt$$

→

$$\frac{dC(t)}{C(t)} = -kdt$$

En intégrant de $t = 0$ à t :



$$\int_0^t \frac{dC(t)}{C(t)} = -k \int_0^t dt \quad \rightarrow$$

$$\text{Log}C(t) - \text{Log}C_0 = -k \cdot t$$

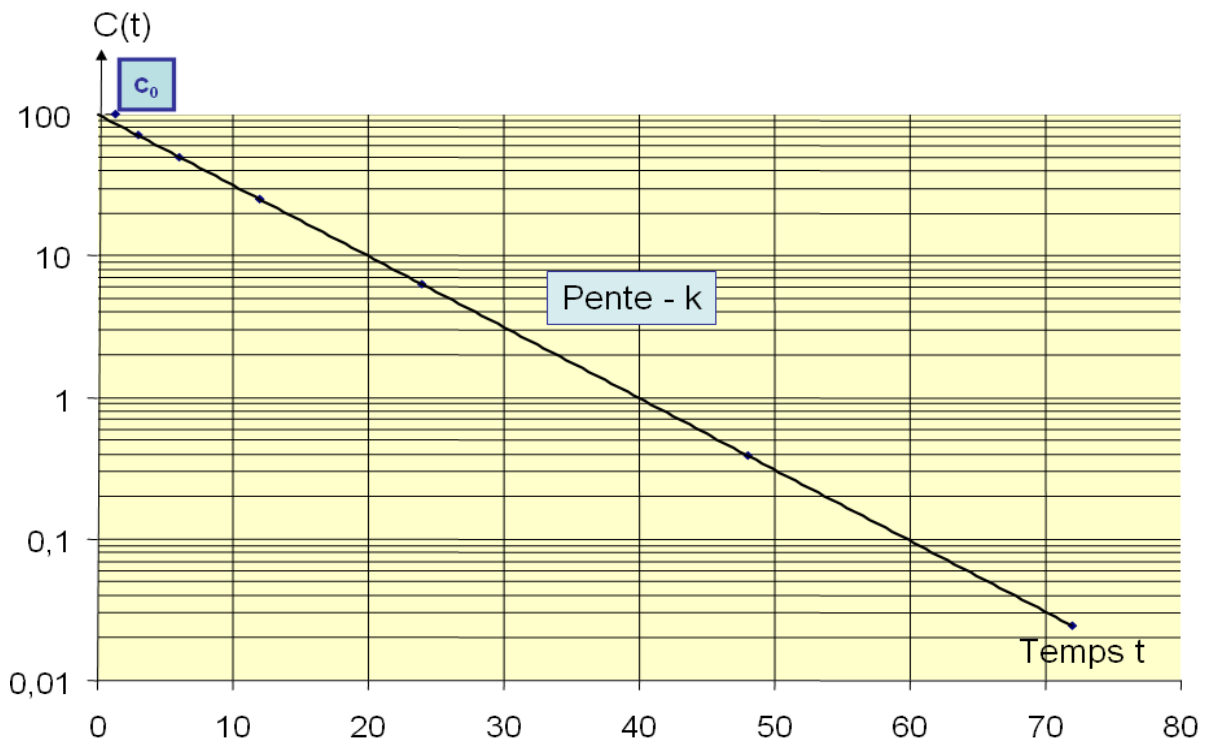
$$\rightarrow C(t) = C_0 \cdot e^{-kt}$$

La courbe $\text{Log}C(t)$ en fonction du temps est une droite dont l'ordonnée à l'origine est la concentration initiale de la substance dans le compartiment alors que l'élimination n'est pas encore entamée.

On peut utiliser le principe de dilution à $t=0$ en sachant que $q_{\text{élim}}(0) = 0$:

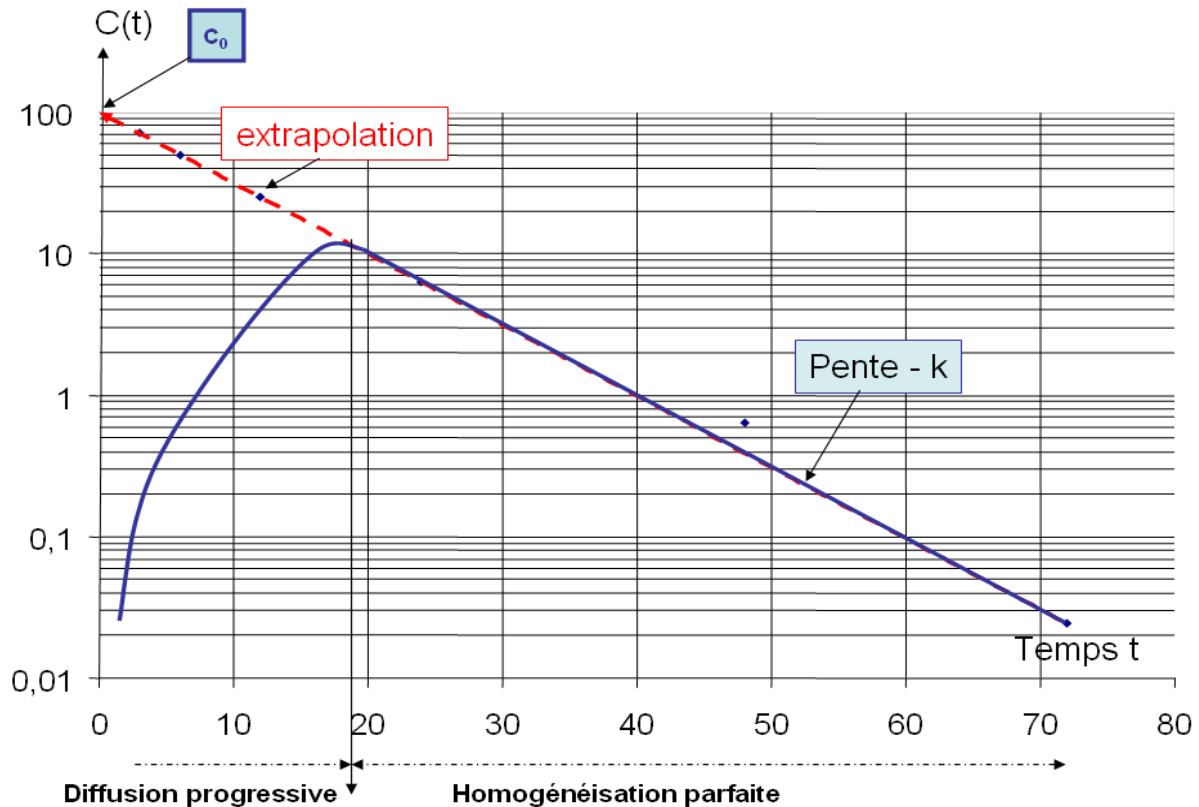
$V = \frac{Q}{C_0}$. Il est possible de représenter cette droite sur un papier semi logarithmique où l'axe

des ordonnées comporte une graduation dont l'espacement est proportionnel au logarithme



de la variable y mais où les valeurs affichées sont les valeurs de y elles même.

En réalité l'homogénéisation n'est pas instantanée, et la concentration initiale est nulle puis va augmenter en fonction du temps au fur et à mesure de la diffusion de la substance dans le compartiment. Dès que l'homogénéisation est parfaite, la concentration $C(t)$ diminue.



Cette diminution est une caractéristique de la fonction de sortie (par exemple de la fonction rénale si la substance est à élimination urinaire). Cette diminution se fait à la même vitesse que pour une substance qui aurait eu une diffusion instantanée c'est-à-dire que la courbe de décroissance de la concentration $C(t)$ sur un papier semi logarithmique devient rectiligne.

L'extrapolation de la partie terminale rectiligne de la courbe de $C(t)$ à l'origine donne une valeur de la concentration C_0 qui correspondrait à la concentration initiale qu'aurait la substance si sa diffusion était instantanée dans le compartiment à mesurer. On peut utiliser le principe de dilution en prenant comme concentration celle de la substance à diffusion instantanée au temps initial :

$$V = \frac{Q}{C_0} \quad \text{Avec} \quad q_{\text{élim}}(0) = 0$$

En pratique il suffit de faire deux prélèvements en deux temps t_1 et t_2 , suffisamment éloignés du moment de l'injection pour que les points correspondant soient dans la partie terminale rectiligne de la courbe de $C(t)$ représentée sur une échelle semi logarithmique.

- Avantages :
- facile à réaliser (une injection, deux prélèvements)
 - réalisable en ambulatoire

I.3.4 Mesure de l'eau totale

On utilise des substances diffusant à travers les barrières endothéliales des capillaires et les membranes cellulaires. Le compartiment étant ouvert pour ces substances, la méthode utilisée pour déterminer le volume de l'eau totale est la méthode de l'extrapolation.

Le tableau montre les substances utilisées ainsi que le type de mesure pour déterminer la concentration finale :

Substance	Type de mesure
Antipyrine ou urée	Dosage chimique
Eau lourde	densité
Eau tritiée	Comptage radioactif

I.3.5 Mesure de l'eau plasmatique

On utilise une macromolécule qui ne traverse pas l'endothélium vasculaire et la membrane cellulaire :

- Bleu Evans
- albumine marquée à l'iode 131 : c'est la méthode la plus précise.

L'albumine n'est pas éliminée durant la période de mesure (catabolisme hépatique très lent), et le principe de dilution suffit (compartiment fermé).

I.3.5 Mesure de l'eau extracellulaire

C'est le secteur dont la mesure est la moins précise, parce qu'il est difficile de trouver des substances traversant la membrane vasculaire et ne traversant pas la membrane cellulaire et la contribution du compartiment transcellulaire dans la mesure du volume n'est pas toujours connue. Il semble que la meilleure substance soit le radiosulfate $^{35}\text{SO}_4^-$. La méthode de l'extrapolation est nécessaire puisque le compartiment est ouvert pour le radiosulfate.

I.3.6 Mesure de l'eau intracellulaire et de l'eau interstitielle :

Le volume intracellulaire VIC se déduit :

$$\text{VIC} = \text{V}_{\text{totale}} - \text{VEC}$$

Le volume de l'eau interstitielle $\text{V}_{\text{interstitiel}}$ est donné par :

$$\text{V}_{\text{interstitiel}} = \text{VEC} - \text{VP}$$

L'imprécision de la mesure du volume extracellulaire VEC se répercute sur la détermination du volume intracellulaire et du volume interstitiel

I.3.7 Notion de clairance rénale

I.3.7.1 Définition

Quand une substance est éliminée d'un compartiment tout se passe comme si à chaque période dt comprise entre t et $t+dt$ un élément de volume dV du compartiment est totalement épuré de cette substance. La clairance rénale C_l d'une substance est le volume du compartiment totalement épuré de la substance par unité de temps.

$$Cl = \frac{dV}{dt} \text{ (ml/min)}$$

C'est une caractéristique de la fonction d'épuration. Elle dépend de la nature de la substance (en particulier du mécanisme d'élimination rénale : filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire) mais aussi de l'état de la fonction rénale.

1.3.7.2 Détermination

Si dQ est la quantité éliminée du volume dV pendant dt, la concentration du compartiment est :

$$C(t) = \frac{dQ}{dV} \quad \rightarrow \quad dQ = C(t).dV = Cl.C(t).dt$$

En intégrant de 0 à l'infini on a : $\int_0^{\infty} dQ = Cl \int_0^{\infty} C(t).dt$

$\int_0^{\infty} dQ$ est la quantité totale éliminée c'est-à-dire la quantité Q initiale de substance injectée

dans le compartiment. Sachant que $C(t) = C_0 e^{-k.t}$, on a :

$$Q = Cl.C_0 \int_0^{\infty} e^{-k.t} dt = Cl.C_0 \left[\frac{-1}{k} . e^{-k.t} \right]_0^{\infty} = Cl.C_0 . \frac{1}{k} \quad \rightarrow \quad Cl = \frac{Q}{C_0} . k = k.V$$

k est la pente de la partie rectiligne de la courbe de C(t) en échelle semi logarithmique.

En routine clinique, seules certaines substances servent à évaluer la fonction rénale en déterminant leur clairance. La substance de référence est l'inuline, mais la détermination de sa clairance en routine clinique est difficile. Les méthodes les plus précises en routine utilisent des substances radio marquées à filtration glomérulaire exclusive (DTPA-^{99m}Tc, EDTA-⁵¹Cr).

Remarque :

- 1) V est le volume de distribution de la substance et ne correspond pas forcément au volume d'un compartiment hydrique classique (VP, VEC,...).
- 2) La clairance du DTPA-^{99m}Tc ou de l'EDTA-⁵¹Cr est corrigée d'un facteur correctif 0,87 pour se rapprocher de la clairance de l'inuline.

$$Cl = 0,87 . \frac{Q}{C_0} . k = 0,87 . k.V$$

II - mécanismes passifs du transport des molécules neutres

Lorsqu'on met deux compartiments liquidiens en contact direct ou séparés d'une membrane plus ou moins perméable aux molécules, alors les molécules peuvent se déplacer d'un compartiment à un autre sous l'effet de différents mécanismes :

- **la diffusion** (=agitation thermique des molécules) est responsable d'une homogénéisation de deux compartiments où les concentrations au départ sont différentes. Les deux compartiments sont en contact ou séparés d'une membrane et les concentrations ont tendance à s'égaliser par diffusion.

-**la filtration** : le déplacement des molécules est dû à une différence de pression entre les deux compartiments séparés par une membrane.

- **l'osmose** : est l'association des deux phénomènes quand les deux compartiments sont séparés d'une membrane dialysante. Ce phénomène est étudié dans le chapitre propriétés colligatives.

- les courants de convection thermique (différence de température entre deux compartiments) sont aussi responsables de déplacement mais ne seront pas étudiés ici puisque tous les compartiments hydriques de l'organisme se trouvent à la même température.