

PHYSIOLOGIE RENALE

Introduction :

Le rein mesure 12 cm de longueur x 6 cm de largeur x 3 cm d'épaisseur

Il pèse 150 à 160 g chez l'homme adulte, un peu moins chez la femme.

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron environ 1 000 000 par rein chez l'homme.

Le néphron comporte 2 parties :

- le glomérule
- les tubules (système tubulaire)

Le glomérule est une sphère de 250 µm de diamètre. Il possède

- un pôle urinaire où s'insère le TCP
- un pôle vasculaire où pénètre l'artériole afférente.

Le système tubulaire draine l'ultra filtration. Ce système est divisé en TCP, branche descendante segment rétréci et branche ascendante de l'anse de Henlé. Le tube contourné distal, le tube collecteur.

Le système tubulaire plonge d'abord du cortex dans le médullaire puis retourne par l'anse de Henlé dans le cortex. Le tube contourné distal laisse place au tube collecteur qui passe du cortex à travers la médullaire pour se vider dans les calices.

Les reins participent à la régulation de l'équilibre hydro électrolytique et de l'équilibre acido basique de l'organisme et maintiennent aussi constants la composition ionique, la concentration osmotique et le pH des liquides corporels.

Les reins ont aussi une fonction endocrine dans la mesure où ils libèrent diverses hormones et altèrent d'autres hormones. Les principaux systèmes hormonaux impliqués sont : le système Rénine Angiotensine, le métabolisme de la Vitamine D et la production d'érythropoïétine

LA FILTRATION GLOMERULAIRE

1) Définition :

La filtration glomérulaire est l'écoulement d'un plasma dépourvu de protéine depuis les capillaires glomérulaires jusqu'à l'espace de BOWMAN.

Il s'agit d'un processus passif au cours duquel les liquides et solutés sont poussés à travers la membrane par une pression hydrostatique.

Une filtration glomérulaire est indispensable au maintien de la constance du milieu intérieur

2) Rappel anatomique fonctionnel

2.1. Le néphron

Chaque rein est constitué d'un million de néphrons qui sont constitués d'un glomérule et d'un système tubulaire.

Les néphrons corticaux (85%)

Les glomérules sont petits et nombreux. L'anse de Henlé correspondante est courte elle plonge à peine dans la médullaire.

Les néphrons juxta médullaires (15%)

Les glomérules sont gros et peu nombreux ils donnent naissance aux vaisseaux droits, l'anse de Henlé est longue atteignant la papille.

2.2. La vascularisation

Les branches de division de l'artère rénale donnent naissance aux artères lobaires qui cheminent dans la profondeur du rein entre les pyramides. Elles se prolongent par les artères arquées qui réalisent un système d'arches incomplètes à la jonction cortico médullaire. Les artères arquées donnent naissance aux artères interlobulaires cheminent dans le cortex. Elles abandonnent en chemin les artérioles afférentes des différents glomérules. L'artériole efférente fait suite aux capillaires glomérulaires : elle donne naissance aux capillaires péri-tubulaires richement anastomosés. Les capillaires péri-tubulaires se drainent dans les veinules qui à leur tour se drainent dans les petites veines puis les veines rénales qui drainent du sang relativement riche en O₂ et relativement pauvre en CO₂

L'appareil juxtaglomérulaire est la zone de contact entre l'artériole afférente glomérulaire et le tube contourné distal

3) Composition du filtrat glomérulaire

- Membrane glomérulaire et la perméabilité du glomérule

Le liquide qui entre dans la capsule de BOWMAN est appelé filtrat glomérulaire ou urine primitive et la paroi des capillaires glomérulaire = membrane glomérulaire est composée de trois couches principales :

- L'endothélium capillaire
- La membrane basale
- Une couche de cellules épithéliales

Les cellules endothéliales sont perforées de centaines de pores fenêtrés

La membrane basale est constituée d'un réseau de fibrilles de collagène et de glycoprotéine avec des espaces permettant la filtration des liquides

Les cellules épithéliales ne sont pas jointives mais forment des prolongements digitiformes sur la membrane basale.

Ces différentes couches sont des centaines de fois plus perméables que les parois des capillaires ordinaires. Cependant malgré son exceptionnelle perméabilité cette membrane est hautement sélective en fonction de la taille des particules qui se présentent.

Il y a deux raisons théoriques liées à la sélectivité de la membrane glomérulaire

- La taille des pores de la membrane glomérulaire qui laissent passer les molécules jusqu'à 8 nanomètres (albumine 6 nanomètres).
- La charge électrique joue également un rôle important. Les canaux de filtration à l'intérieur des membranes du corpuscule portent des charges négatives et s'opposent aux mouvements des protéines plasmatiques chargées négativement.

- Le filtrat glomérulaire a pratiquement la même composition que le plasma, mais il ne contient pas de cellules sanguines ni de protéines ou très peu 0,03% des protéines plasmatiques. (Dans le syndrome néphrotique ou il y a une dégénérescence de la membrane basale, il y a une protéinurie massive)

Il existe certaines substances de faible PM qui sont liées aux protéines et qui ne sont pas filtrées c'est le cas de la 1/2 du calcium plasmatique.

4) LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

Un cinquième environ du débit plasmatique rénal traverse la membrane capillaire du glomérule pour former le filtrat. Cela représente 120ml/min soit 180l/24h. La fraction filtrée est la fraction du débit plasmatique rénal qui filtre.

$$\frac{DFG}{DPR} = 20\% \quad 120/600 = 20\% \quad FF = DFG/DPR = 20\%$$

4.1. LES MECANISMES DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE

- 1 – Membrane glomérulaire et perméabilité capillaire
- 2 – Les pressions

La filtration glomérulaire est régie par les forces classiques qui permettent la filtration dans les capillaires à pression élevée à savoir :

- la pression hydrostatique intracapillaire
- la pression hydrostatique dans la capsule de BOWMAN
- la pression colloïdo osmotique des protéines du plasma
- la pression colloïdo osmotique des protéines du filtrat.

$$DFG = K_f \times P_uF$$

$$P_uF = P_{cg} - (P_o + P_{it}) = (60) - (15 + 27) = 18 \text{ mmHg}$$

4.2. MESURE DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE

– PRINCIPES

La mesure du débit de filtration glomérulaire est basée sur la méthode des clairances. On utilise une substance qui est filtrée ni sécrétée ni réabsorbée, c'est le cas de l'inuline qui est un polymère de fructose de masse moléculaire 5200 Da.

– RESULTATS

La clairance de l'inuline est de 120ml/min pour une surface corporelle de 1,73m². En clinique on utilise la créatinine endogène qui est un produit du catabolisme musculaire éliminé par filtration glomérulaire.

Il faut savoir qu'une partie de la créatinine est sécrétée par le tube ainsi sa clairance est surestimée de 10% environ.

D'une manière générale, on peut écrire que le débit de filtration glomérulaire des néphrons est égal au produit du coefficient d'ultra filtration K_f par la pression moyenne nette d'ultra filtration.

4.3. Facteurs physiologiques modulant le débit de filtration glomérulaire

Ces facteurs sont au nombre de quatre :

- les variations du débit plasmatique rénal
- les variations du gradient de pression hydrostatique capillaire
- les variations du gradient de pression colloïdo-osmotique capillaire
- les variations du coefficient d'ultra filtration

a) Variations du débit plasmatique rénal

Chez l'homme où K_f est bas, l'augmentation du débit plasmatique rénal n'aurait qu'un effet modéré sur le débit de filtration glomérulaire, si K_f est élevé, l'augmentation du DPR entraîne une augmentation du DFG.

Augmentation du DSR entraîne augmentation du DFG

Diminution du DSR entraîne diminution du DFG

b) Variations du gradient de pression hydrostatique capillaire

Une augmentation du gradient de pression doit s'accompagner d'une élévation du débit de filtration glomérulaire et inversement.

Cette valeur dépend essentiellement des résistances artériolaires pré glomérulaires (artérioles afférentes) et post glomérulaires (artérioles efférentes) ainsi que la pression artérielle moyenne.

Une constriction de l'artériole afférente, réalisant une augmentation de la résistance artériolaire rénale, a comme conséquences une diminution du débit plasmatique rénal et une diminution de la pression hydrostatique capillaire (Pcg).

Ces deux éléments concourent à diminuer le débit de filtration glomérulaire.

A l'inverse, une dilatation de l'artériole afférente ou une diminution de sa résistance a un effet opposé.

Une constriction de l'artériole efférente diminue le débit sanguin rénal et tend donc à diminuer le débit de filtration glomérulaire. Cependant, il existe une augmentation simultanée de la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire qui tend à contre balancer l'effet de la diminution du débit plasmatique glomérulaire.

C'est la balance entre les résistances artériolaires afférente et efférente qui détermine Pcg alors que c'est la somme des deux qui détermine le débit sanguin glomérulaire.

Les variations de la pression artérielle moyenne systémique entre 80 et 140 mm Hg, n'ont pas de retentissement important sur le débit plasmatique rénal ni sur le débit de filtration glomérulaire. Des variations adaptées des résistances (pré ganglionnaires) expliquent cette autorégulation.

b) Variations de la pression colloïdo-osmotique artériolaire afférente

Une diminution de la concentration des protides plasmatiques devrait augmenter la pression d'ultra filtration, et donc le débit de filtration glomérulaire mais cet effet attendu est atténué du fait d'une diminution concomitante du coefficient d'ultra filtration.

c) Variation du coefficient d'ultrafiltration (Kf) $K_f = K_S$

Une diminution de Kf diminue proportionnellement le débit de filtration glomérulaire, car la Puf varie très peu.

K est la perméabilité hydraulique, elle est 50 fois supérieure à celle des capillaires musculaires

5) VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE

1- Poids et surface corporelle

Le débit de filtration glomérulaire varie en fonction du poids et de la taille, elle est rapportée à la surface corporelle dont la référence est de 1,73m².

2- Age

Le débit de filtration glomérulaire varie avec l'âge, avant 3 ans il est inférieur de 20% par rapport aux valeurs de l'adulte.

A partir de 50 ans, il diminue progressivement, à 60 ans le débit de filtration est de 70% de sa valeur antérieure, diminution est en relation avec la perte progressive de néphrons fonctionnels.

6. LA REGULATION DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE

Le rôle majeur de la circulation rénale est de protéger la filtration glomérulaire contre d'importantes variations de pression qui pourraient résulter des variations de la pression artérielle systémique. Le débit sanguin rénal n'est pas gouverné par les besoins métaboliques, puisque le rein ne consomme que 10 à 15% de l'oxygène qui lui est présenté.

6. 1. LA REGULATION INTRINSEQUE

6.1.1. L'AUTOREGULATION

Le débit de filtration glomérulaire est maintenu relativement constant lors des variations de la pression artérielle moyenne entre 80 à 140 mmHg c'est l'autorégulation du DFG. Cette régulation persiste sur le rein dénervé et au moins en partie sur le rein isolé perfusé, c'est-à-dire indépendamment des influences hormonales et nerveuses.

Le débit de filtration glomérulaire est maintenu principalement par l'adaptation de la résistance de l'artériole afférente, la résistance de l'artériole efférente varie peu.

Deux mécanismes sont mis en jeu dans l'autorégulation : d'une part le mécanisme myogène d'autre part le rétro contrôle négatif tubulo glomérulaire.

- Le mécanisme myogénique

Lorsque la pression de perfusion est augmentée, le muscle lisse de la paroi de l'artériole afférente se contracte ce qui augmente les résistances et maintient le débit de filtration glomérulaire voisin de ce qu'il était avant l'augmentation de la pression de perfusion.

- Le rétro contrôle négatif tubulo glomérulaire (schéma)

La proximité anatomique entre tubule distal (macula densa) et le glomérule a fait évoquer un rétro contrôle tubulo-glomérulaire. Une augmentation de la pression de perfusion dans l'artère rénale augmente dans l'immédiat le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. Si la balance glomérulo-tubulaire est conservée, l'augmentation du débit d'eau et de NaCl au niveau de la macula densa permet le retour du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire à une valeur très proche de sa valeur initiale avant la perturbation.

6.1.2. LES SYSTEMES HORMONAUX INTRA RENAUX

Le rein synthétise plusieurs substances vasoactives exerçant leurs effets biologiques localement.

- Le système rénine angiotensine intra rénal

Tous les composants nécessaires à la production locale d'angiotensine II, sont présents dans l'appareil juxta glomérulaire (schéma), la rénine, l'enzyme exprimées sur la membrane des cellules endothéliales glomérulaires. Aussi la circulation rénale est exposée à une double influence de l'Angiotensine II circulante et de l'Angiotensine II produite localement.

Angiotensine II aurait une action prépondérante sur les résistances vasculaires post glomérulaires, il a un effet vasoconstricteur sur l'artériole efférente.

- DERIVES DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE

Les principaux dérivés de synthèse de l'acide arachidonique dans le rein proviennent de la voie de la cyclooxygénase. Ce sont les prostaglandines E₂ D₂ I₂ ou prostacycline, la prostaglandine F_{2α} et la thromboxane A₂.

Les prostaglandines sont synthétisées dans le cortex et la médullaire du rein.

- Les prostaglandines E₂ D₂ et I₂ sont vasodilatatrices.
- La thromboxane A₂ est vaso-constrictrice.

Les prostaglandines entraînent une diminution constante à la fois des résistances artériolaires afférentes et efférentes avec une augmentation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire.

Le système Kinine - Kallikreine (K.K.)

Des trois principaux systèmes hormonaux intra rénaux, le système KK est le moins bien connu.

La Kallikréine rénale est une sérine protéase synthétisée par les cellules du tube distal. Son action sur le Kininogène permet la formation de Kinine : la bradykinine qui est vasodilatatrice.

6.2. LA REGULATION EXTRINSEQUE

Les systèmes de régulation extrinsèque ont généralement des effets extra rénaux en plus de leur effet sur l'hémodynamique rénal, et ils participent à la régulation de la pression artérielle systémique.

Les systèmes vasoconstricteurs sont :

- le système rénine angiotensine
- le système vasopressinergique
- le système nerveux sympathique

Le système vasodilatateur est le facteur atrial natriurétique.

6.2.1. LE SYSTEME NERVEUX

Le rein est l'un des organes les plus richement innervés. L'innervation efférente post ganglion est exclusivement sympathique et principalement noradrénergique.

Il n'existe pas d'innervation rénale cholinergique, la stimulation électrique importante des nerfs rénaux entraîne une augmentation des résistances vasculaires rénales avec une diminution du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire.

6.2.2. LES HORMONES EXTRA RENALES

1) L'hormone antidiurétique (ADH) ou vaso pressine

Les effets presseurs de l'ADH sont connus de longue date.

La perfusion intraveineuse d'ADH à des doses nettement supérieures à celles entraînant un effet antidiurétique maximal, s'accompagne d'une élévation de la PA systémique, une augmentation des résistances vasculaires rénales, une diminution du DSR et du débit de filtration glomérulaire.

2) Le facteur atrial natriurétique (FAN)

Ce peptide de 28 AA et de poids moléculaire 3KD est synthétisé et stocké dans les myocytes auriculaires.

Le FAN augmente le débit de filtration glomérulaire par vasodilatation de l'artériole afférente. Par ailleurs, le FAN inhibe la sécrétion de rénine et s'oppose aux effets vasoconstricteurs de l'Angiotensine II.

La fonction tubulaire

Le tube rénal est une juxtaposition de segments aux fonctions fort différentes situés dans la corticale et dans la médullaire. Il forme avec le glomérule les deux composantes du néphron.

L'ultrafiltration du plasma sanguin à travers la membrane glomérulaire délivre au tubule un liquide dont la composition est voisine de celle du plasma.

Le tube rénal assure le transfert des solutés minéraux et organiques, le contrôle de la balance hydrique et de l'homéostasie acido-basique enfin permet l'élimination dans les urines des produits de dégradation du métabolisme, et des substances étrangères.

A) Les différents modes de transport

1) Le transport actif

Il fait déplacer une substance dissoute contre un gradient électrochimique et consomme de l'énergie fournie par le métabolisme.

- Transport actif primaire

L'énergie nécessaire provient de l'hydrolyse de l'ATP par l'ATPase membranaire.

Les transports actifs primaires sont :

- L'ATPase sodium-potassium
- L'ATPase hydrogène
- L'ATPase calcium.

Pour le sodium : le pompage du sodium hors de la cellule du côté de la membrane basolatérale favorise la diffusion du Na^+ à travers la membrane apicale, de la lumière du tubule vers la cellule.

Ceci est dû à 2 phénomènes

→ Un gradient de concentration favorable 12mEq/l // 140mEq/l

→ Un potentiel intracellulaire négatif (- 70 mv) qui attire les ions chargés positivement

→ L'absorption est importante du fait de l'existence d'une bordure en brosse qui multiplie la surface 20 fois et de l'existence de protéine de transport qui fixe le sodium à la surface luminale et le transporte vers l'intérieur de la cellule par un mécanisme de diffusion facilitée.

- Transport actif secondaire

Ici deux substances où plus utilisent une molécule de transport.

L'une des substances diffuse selon son gradient de concentration (Na^+) et l'énergie correspondante sert à transporter l'autre substance contre son gradient électrochimique.

Un transport actif secondaire n'exploite pas directement l'énergie de l'ATP. C'est l'énergie libérée par la diffusion facilitée de l'une des substances qui est exploitée directement (glucose acide aminé).

2) Le transport passif

3) La Pinocytose

Un mécanisme de transport actif pour réabsorber les protéines.

Il existe un transport maximal de substance réabsorbée ou sécrétée.

B) LA REABSORPTION TUBULAIRE ET SECRETION TUBULAIRE

- Les mécanismes de la réabsorption tubulaire sont actifs ou passifs.

Pour être réabsorbée une substance doit traverser la membrane de cellules épithéliales du tubule vers le liquide interstitiel, puis traverser la paroi des capillaires péricapillaires afin de regagner le sang.

Le transfert de l'eau et des substances dissoutes peut emprunter la voie trans-cellulaire ou para-cellulaire respectivement à travers les membranes cellulaires proprement dites ou à travers les jonctions intercellulaires.

Les substances et l'eau passent ensuite dans le sang par ultrafiltration sous l'effet de pression hydrostatiques et colloïdo-osmotiques. Les capillaires péricapillaires fonctionnent comme l'extrémité veineuse des autres capillaires en ce sens qu'il y a une force de réabsorption nette qui déplace le liquide de l'interstitium vers le sang.

- Dans la sécrétion, les substances quittent le sang pour passer dans la lumière tubulaire

1) Le Tubule proximal

Les principales fonctions du TCP sont :

- de réabsorber la majeure partie des substances dissoutes ultra filtrées par le glomérule.

Les électrolytes : sodium, potassium, chlore, bicarbonate, phosphate

Des substances organiques : AA, Glucose et certains acides organiques du cycle de Krebs

- de réabsorber par des phénomènes d'endocytose, les protéines qui ont traversé la membrane glomérulaire à faible quantité
- de favoriser l'élimination de produits de dégradation du métabolisme en limitant leur réabsorption tubulaire (urée, acide urique) ou en le sécrétant (acide urique, acide et bases organiques endogènes)
- d'initier l'acidification de l'urine, de synthétiser de l'ammoniac, ce qui permet d'excréter les acides produits par le métabolisme
- de sécréter des médicaments introduits dans l'organisme
- enfin de synthétiser le principal métabolite actif de la vitamine D le $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ à partir de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ d'origine hépatique : c'est la fonction endocrine du TCP

1.1 Tube contourné proximal et réabsorption

a) Le Sodium

La pompe Na^+/K^+ ATPase de la membrane baso latérale crée le gradient électrochimique en expulsant trois ions Na^+ contre deux ions K^+ sécrétés. Elle maintient aussi le potentiel intra cellulaire négatif et tend à chaque instant à diminuer la concentration sodique intra cellulaire. De cette manière s'effectue la réabsorption de 90 % du Na^+ de l'ultrafiltration glomérulaire. Le potentiel électrique trans-épithélial négatif du côté luminal favorise la fuite vers la lumière tubulaire de sodium pompé dans l'espace interstitiel para cellulaire

Cette entrée de sodium permet des Co-Transports (acides aminés) et des Contre-Transports (H^+)

En définitive, 20 Eq (ou moles) de Na^+ sont filtrés par les glomérules par 24h et le tube contourné proximal en réabsorbe à lui seul environ 65 %.

b) Le chlore

Le chlore est réabsorbé à 45 % par un mécanisme qui met en jeu le fonctionnement de contre transport parallèle ; entrée luminale

- d'une part contre transport Na^+/H^+ et $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$
- d'autre contre transport $\text{Na}^+\text{Cl}^-/\text{HCOO}^-$ (formate)

La sortie basolatérale du chlore est également électroneutre par un co-transport K^+/Cl^-

Le furosémide inhibe la réabsorption neutre du NaCl du côté luminal en inhibant les contre transports intéressant le chlore.

c) Le Potassium

Il est intéressant de noter qu'il n'existe pas pour le potassium de système particulier de réabsorption. Cette dernière tend à évoluer parallèlement à celle du sodium et celle de l'eau.

d) L'eau

L'eau circule librement entre les différents compartiments : il existe sur toutes les membranes cellulaires des pores qui permettent son passage afin d'égaliser les pressions osmotiques.

Décrire la réabsorption de l'eau revient donc à analyser les phénomènes en cause au niveau de l'espace para cellulaire. La cellule du TCP, par sa face basolatérale, apporte à chaque instant du sodium, des AA, du glucose, du phosphate.

L'espace para cellulaire est en communication avec la lumière tubulaire par des jonctions serrées à conductance élevée. C'est à ce niveau que se développe le gradient électrique de -20mv qui permet la fuite vers la lumière des ions K^+ et Na^+

e) Les ions de l'Homéostasie acido basique ($\text{H}^+ \text{HCO}_3^-$)

Chaque jour l'organisme doit se débarrasser de 50 moles de protons produits par le métabolisme. Il existe donc à la face luminale de la cellule du TCP un antiport réalisant un contre-transport H^+/Na^+ très actif qui expulse un proton H^+ dans la lumière tubulaire en échange d'un ion Na^+ : ce contre-transport est donc électriquement neutre. Mais il existe également une pompe à protons électrogène.

Dans la lumière tubulaire, les protons H^+ réagissent avec les ions bicarbonates HCO_3^- , l'acide carbonique ainsi synthétisé donne secondairement de l'eau et du gaz carbonique.

Cette réaction est accélérée 10^{+10} fois par l'anhydrase carbonique membranaire.

Le CO_2 franchit facilement la membrane luminale et redonne des ions HCO_3^- .

Ainsi, pour chaque mole d'ions HCO_3^- est réabsorbé par un co-transport sodium bicarbonate.

En définitive, 80 % du bicarbonate filtré est réabsorbé par ce processus. On conçoit aisément que toute substance capable de bloquer le fonctionnement de l'anhydrase carbonique (comme l'acétazolamide un diurétique qui agit sur le TCP) diminue la quantité de CO_2 intra cellulaire donc celle des protons H^+ échangeable, en raison du co-transport H^+/Na^+ , la quantité d'ions Na^+ réabsorbés d'où l'obtention d'urines abondantes et alcalines, chargées en sodium et en bicarbonate.

f) Co-transports sodium dépendant - Glucose et acides aminés

Le gradient électrochimique généré par les pompes ioniques à l'intérieure des cellules du TcP n'exerce d'influence sur les concentrations lumenales en ions que par l'intermédiaire de protéines enchâssées dans la bicouche lipidique de la membrane. Ces protéines qui sont des convoyeurs de molécules à travers la membrane lumenale sont de deux types :

- le contre transport Na^+/H^+ (antiport)
- le co-transport (support) $\text{Na}^+/\text{Glucose}$ $\text{Na}^+/\text{A Aminé}$

on parle de transport facilité sodium dépendants : pour une molécule de sodium qui suit le gradient électrochimique, une molécule de glucose, d'A A ou de phosphates pénètre dans la cellule.

Le glucose

Le débit de glucose filtre GL filtré = concentration en glucose x DFG $1 \times 125 \rightarrow 125 \text{ mg/min}$

Le débit filtré varie avec la glycémie et le débit de filtration glomérulaire.

Le glucose est une substance à seuil : absente des urines en dessous de 1,8 g/l, elle y apparaît dès que la concentration dépasse 1,8 g/l.

Le glucose est réabsorbé jusqu'à une concentration critique d'environ 3,5 g/l soit un T_m de 385 mg/min

A cette concentration, les possibilités maximales des réabsorptions sont atteintes pour tous les tubules.

Les Acides aminés

Les concentrations en acides aminés dans l'ultrafiltration et dans le plasma sont identiques : les acides aminés contribuent peu à la réabsorption de liquides.

1.2 Le tube contourné proximal et la sécrétion

Aux processus de réabsorption s'opposent ceux de sécrétion. Le TCP est capable de sécréter certaines substances par deux systèmes principaux :

- un système de transport membranaire saturable pour les bases faibles [créatinine, histamine, neurotransmetteurs (acétylcholine dopamine sérotonine adrénaline)]
- un transporteur dans la membrane basolatérale pour les acides faibles [acide para-amino hippurique (PAH), pénicilline, probénécide, produit iodé de contraste (UIV)]

2) L'Anse de Henlé

Elle comprend une partie descendante pénétrant \pm profondément dans la médullaire et une branche ascendante qui remonte vers le cortex pour rejoindre le tubule distal.

Il est important de noter qu'il existe à l'état normal dans l'interstitium, un gradient osmotique corticopillaire avec une osmolarité croissante du cortex vers la médullaire allant de 300 mosmol/l à 800 à 1200 mosmol/l chez l'homme selon l'apport hydrique.

Ainsi les branches descendantes fines pénètrent dans un milieu progressivement hypertonique et les branches ascendantes dans un milieu où l'osmolarité diminue progressivement.

2. 1. La branche descendante fine

Les BDHA fines et courtes situées dans la médullaire externe ont une perméabilité relative à l'eau et une faible perméabilité aux substances dissoutes. Elles sont le siège de mouvement passif de soustraction d'eau du fait de l'osmolarité interstitielle croissante.

Dans la médullaire interne, la perméabilité à l'eau est prédominante. Il y'a une réabsorption progressive d'eau due à l'hyperosmolarité croissante du milieu interstitiel. A la pointe de l'AH l'osmolarité de l'urine est la même que celle du tissu interstitiel 800 à 1200 mosmol/l.

Entre la fin du TCP est la pointe de l'AH les mouvements d'eau et des solutés sont globalement les suivantes :

- Soustraction d'eau, réabsorption de phosphate de bicarbonate
- Addition de Na^+ K^+ NH_4^+ dans la branche fine descendante.
- Alcalinisation du fluide tubulaire dont le pH passe de 6,8 à 7,4 : une partie des ions NH_4^+ se transforme en NH_3 diffusible qui sort de la branche descendante et s'accumule dans la médullaire (transparent).

2.2. La branche ascendante fine.

Elle est imperméable à l'eau mais très perméable aux solutés. Il n'existe pas de transfert actif mais une réabsorption nette de NaCl car sa concentration dans le milieu tubulaire est supérieure à sa concentration dans le liquide interstitiel.

La réabsorption passive de NaCl non suivie d'eau augmente la concentration des solutés dans le liquide interstitiel à l'origine du gradient osmotique cortico-papillaire.

2.3. La branche ascendante large.

La perméabilité de l'eau est également nulle dans cette portion. Il existe un système de transports actifs qui dépendent tous de la réabsorption active de Na^+ par la pompe Na^+-K^+ ATPase de la membrane basolatérale de l'épithélium.

La réabsorption active de NaCl sans eau diminue l'osmolarité du fluide tubulaire qui est inférieure à celle du plasma à l'entrée du TCD.

La diminution de la intracellulaire de Na^+ permet au Na^+ de la lumière de pénétrer dans la cellule associée a d'autres ions sous forme de cotransport $1 \text{Na}^+, 1 \text{K}^+$, et 2Cl^- à travers la membrane luminale. « Cotransport inhibé par le furosémide ». Le Cl^- sort du côté basolatéral et le K^+ du côté basolatéral et du côté luminal pour regagner la lumière tubulaire.

Il existe également un contre transport Na^+/H^+ dans la membrane luminale (inhibée par l'amiloride 10^{-3}M)

La voie intercellulaire (paracellulaire) est très perméable aux cations Na^+ , K^+ , Ca^{2+} Mg^{2+} et c'est la différence de potentiel créée par le Cl^- et le K^+ qui est responsable de la réabsorption passive de ces ions.

Il existe une réabsorption nette de NH_4^+ passive par la voie intercellulaire et active par la voie transcellulaire où NH_4^+ remplace K^+ dans le cotransport Na^+, K^+ , 2Cl^- .

Cette réabsorption de NH_4^+ permet au NH_3 libéré dans le tissu interstitiel de diffuser dans la branche fine descendante. Il se crée ainsi un système multiplicateur à contre-courant permettant la constitution d'un gradient corticopapillaire de NH_3 .

3. Le tubule distal

Le TCD est un segment situé entre la fin de la BA large de l'AH et le début du canal collecteur (CC).

Trois caractéristiques principales séparent le fonctionnement du TCD et du TCP :

- a) Le TCD travaille sur « une urine primitive », un liquide intratubulaire dont la majeure partie des substances a déjà été réabsorbée au niveau du TCP et de la BA large de l'AH. Son rôle excréteur est fondamental (K^+ , H^+).
- b) Son activité est asservie à divers messagers humoraux, l'aldostérone étant le facteur principal.
- c) Enfin le TCD reçoit un débit urinaire beaucoup plus faible que le TCP puisque l'eau et le Na^+ ont été réabsorbés à 80 à 90 %.

1-1 Le sodium

À niveau de la macula densa, le processus de réabsorption du Na^+ est comme dans le TCP, lié à l'extraction de Na^+ par la $Na^+ K^+$ ATPase de la membrane basolatérale. Par des canaux de la membrane luminale (que l'on peut bloquer par l'amiloride), le Na^+ diffuse depuis la lumière tubulaire vers la cellule le long d'un gradient électrochimique favorable, un potentiel négatif de l'ordre $-70mV$ étant entretenu par la pompe $Na^+/K^+-ATPase$.

L'aldostérone module la réabsorption du Na^+ dans le tube contourné distal essentiellement en augmentant le nombre de canaux luminaux pour cet ion. L'efficacité de ce mécanisme est telle que en régime de restriction sodique extrême, l'urine contient moins de 1 mmol de Na^+/l .

1-2 Le chlore

La réabsorption du Na^+ crée un ddp transépithéliale négative de $-20 mV$ par rapport au capillaire.

Na^+ passe par l'espace paracellulaire vers la lumière tubulaire et une fuite de Cl^- hors de la lumière tubulaire.

Il existe aussi un mécanisme actif de réabsorption (Na^+Cl^- cotransport).

1-3 Le potassium

Le TCD excrète du K^+ si le régime est riche en cet ion et en réabsorbe dans le cas contraire.

1-4 L'eau

On admet que le TCD est imperméable à l'eau : Le fluide tubulaire reste hypotonique jusqu'à son arrivée dans le tube collecteur.

1-5 Le calcium

Sa réabsorption est active se produit contre un gradient de concentration électrochimique.

1-6 Les ions de l'homéostasie acido-basique.

Le néphron distal joue un rôle critique dans le maintien de l'homéostasie acido-basique en expulsant dans la lumière tubulaire des protons H^+ selon un gradient élevé ;

Le pH passe de 7,4 à la fin du TCP à 5,4 à la fin du TCD. Les ions H^+ permet au TCD de réabsorber 5 à 20 % des ions bicarbonates qui ont échappé au TCP.

Les ions H^+ peuvent aussi s'associer dans la lumière avec les anions d'acides faibles.

Les acides titrables ($HPO_4^- + H^+ \rightarrow H_2PO_4$).

Les ions peuvent se combiner avec NH_3 , molécule synthétisée par les cellules tubulaires et excrétée sous forme d'ammonium NH_4^+ .

A la somme d'acide d'acide titrable et d'ion ammoniac présent dans l'urine, correspond la correction rénale qui équilibre l'apport digestif d'acide et la fabrication d'acide par le métabolisme.

1-6 Cotransport Na^+ , glucose et acides aminés.

Au niveau du TCD, il n'y a plus de cotransport de glucose ou d'A Aminé. Leur existence correspond à une anomalie de fonctionnement du TCP.

4. Les canaux collecteurs

Les principales fonctions des canaux collecteurs sont :

- De réguler le bilan de l'eau sous l'influence de l'ADH qui agissent sur la perméabilité à l'eau et à l'urée, déterminant l'état de concentration ou de dilution de l'urine finale.
- D'assurer à l'état normal l'acidification de l'urine qui permet l'élimination de la charge acide sous forme d'ion ammoniac et d'acidité titrable et donc le maintien d'un état acido-basique normal.

Le canal collecteur (CC) situé entre le tube distal et les calices est un segment hétérogène.

- Dans sa partie corticale sa fonction est identique à celle du canal collecteur initial
- Dans sa partie médullaire externe, la sécrétion active d'ions H^+ persiste avec formation de NH_4^+ , H_2SO_4 . En revanche, les échanges actifs de Na^+ et K^+ diminuent pour faire place à des échanges passifs en sens inverse. L'aldostérone n'a d'effet que sur la sécrétion de H^+ , favorise la sécrétion de H^+ par les cellules intercalaires.
- Dans la partie initiale médullaire interne du CC, l'ADH a une action maximale sur la perméabilité de l'eau alors que la perméabilité à l'urée n'est pas modifiée d'où réabsorption d'eau et concentration de l'urée.
- Dans la partie terminale du CC, la perméabilité de l'urée est contrôlée par l'ADH.

Les cellules principales du CC de la médullaire interne terminent le processus de réabsorption de Na^+ et d'acidification de l'urine (pH = 5).

ROLE DU REIN DANS L'EQUILIBRE ACIDO BASIQUE

La régulation précise de la concentration de l'ion hydrogène est nécessaire, car l'activité de la plupart des enzymes est influencée par elle de sorte que ses variations modifient pratiquement toutes les fonctions cellulaires.

L'effet des reins sur l'équilibre acido-basique passe par l'excrétion d'urine acide ou alcaline. L'excrétion d'urine acide réduit la quantité d'acide dans l'organisation, celle d'urine alcaline réduit la quantité de base dans celui-ci.

Les reins contribuent par trois mécanismes à la régulation de la concentration de l'ion hydrogène dans le milieu extracellulaire.

- 1 Sécrétion tubulaire d'ion hydrogène
- 2 Réabsorption tubulaire d'ions bicarbonates filtrés
- 3 Production de nouveau bicarbonate.

1) La réabsorption de bicarbonate

La réabsorption de bicarbonate a lieu dans la plus grande partie du tubule à l'exception de la branche descendante et la partie fine de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

La réabsorption du bicarbonate le long du tubule est montrée par le schéma. (schéma1).

80 à 90 % dans le TCP

10 % BA large de l'AH

- 5 % TCD et T collecteur

Les ions bicarbonates filtrés interagissent avec les ions hydrogènes dans le tubule et sont réabsorbés. En effet, les ions bicarbonates ne franchissent pas aisément la membrane basolatérale des cellules tubulaires, donc ne peuvent pas être réabsorbés tels quels.

Il faut la formation de $\text{H}_2\text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$

Le CO_2 pénètre dans la cellule + $\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ \text{HCO}_3^-$

2) La sécrétion tubulaire d'ion hydrogène

Les cellules épithéliales du TCP, de la BA large de l'AH et du TCD sécrètent tous des ions H^+ dans la lumière grâce à un contre transport H^+/Na^+

Environ 3900 MEq d' H^+ sont sécrétés / jour par les cellules tubulaires proximales. Le lien entre la sécrétion de H^+ et la réabsorption de bicarbonate est montré par la figure.

La production d'un ion bicarbonate qui passe dans le sang s'accompagne d'un ion hydrogène sécrété dans la lumière tubulaire.

Dans les conditions normales il y a sécrétion d'ions H^+ et d'ions bicarbonates. Ces deux quantités sont proches l'une de l'autre et il y a combinaison des deux ions pour former $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. C'est pour cela on dit qu'il y a titrotin des ions par les autres.

Dans l'alcalose métabolique excès de bicarbonate par rapport aux ions H^+ , le bicarbonate reste dans les urines et est sécrété.

Dans l'acidose métabolique, les ions H^+ sont en excès, ce qui entraîne la réabsorption complète des bicarbonates et le passage de H^+ dans les urines. Ces

ions sont tamponnés par le phosphate et l'ammoniaque et éliminés finalement sous forme de sels.

Dans le TCD et collecteur, il y a sécrétion de H^+ par transport actif d'ions H^+ différents des formes de transport décrits dans le TCP.

Cette sécrétion représente 5 % de la totalité des sécrétions de H^+ , mais elle est importante dans l'acidification de l'urine.

Dans le tube proximal la concentration de H^+ est multipliée par 3 ou bien que la quantité d' H^+ sécrétée soit abondante. Par contre la concentration d'ions H^+ augmente jusqu'à 900 fois dans le tube collecteur ce qui abaisse le pH jusqu'à 4,5 qui est la limite inférieure du pH urinaire lorsque la fonction rénale est normale.

3) Production de nouveau bicarbonate

3-1 Formation de bicarbonate par les tampons phosphate (qui fixe H^+ en excès)

Le système tampon phosphate est fait de HPO^4 et H^2PO^4 qui sont progressivement concentrés dans le liquide tubulaire car ils sont assez mal réabsorbés alors que l'eau est réabsorbée, c'est un système tampon efficace dans le liquide tubulaire car son pK est de 6,8 proche du pH légèrement acide de l'urine.

Quand tout le bicarbonate est réabsorbé, les ions H^+ excédentaires se combinent à HPO^4 pour donner $H^2 PO^4$ l'ion H^+ est excrété sous forme d'un sel de phosphate de sodium. $NaHPOu$ $Na H^2 PO^4$

Cette combinaison pour conséquence un gain par le sang d'un ion bicarbonate néoformé normalement beaucoup de phosphate filtre est réabsorbé de sorte qu'il y a seulement 30 à 40 Eq/j pour tamponner les ions H^+ . Aussi une grande partie du tamponnement des ions H^+ excédentaires dans le liquide tubulaire en cas d'acidose est le fait du système tampon de l'ammoniaque.

3-2 Formation de bicarbonate par le système tampon de l'ammoniaque

Un autre système tampon plus important que le système phosphate est composé de l'ammoniaque NH_3 et de l'ion ammonium (NH_4^+)

NH_4^+ provient de la glutamine qui entre par un transporteur actif dans les cellules du tubule rénal (TCP, BAL AH, TCD)

Dans la cellule tubulaire Glutamine $2NH_4^+ + 2HCO_3^-$

NH_4^+ cellule tubulaire Na^+

L'ion HCO_3^- est réabsorbé avec Na^+

Ainsi pour chaque molécule de glutamine métabolisée dans le tubule, 2 ions NH_4^+ sont sécrétés dans l'urine et des ions HCO_3^- passent dans le sang, il s'agit de bicarbonate néoformé gagne le sang.

Le système est soumis au contrôle physiologique.

Dans les conditions normales le système tampon de l'ammoniaque est responsable d'environ 50 % de la quantité d'acide excrété et de la néoformation de HCO_3^- par les reins.

LA CLAIRANCE RENALE

Par la définition, la clairance d'une substance est le volume de plasma qui en est complètement débarrassé par unité de temps.

Si le plasma circulant dans le rein contient 1 mg d'une substance par millilitre et si 1mg de celle-ci est excrété dans l'urine en une minute, il s'ensuit que 1 ml/mn de plasma a été débarrassé de la substance. On peut donc se représenter la clairance comme le volume de plasma qui serait nécessaire pour fournir la quantité de substance excrétée dans l'urine par unité de temps.

Ceci s'écrit de la façon suivante :

$$C_s \times P_s = U_s \times V$$

Où C_s est la clairance de la substance S, P_s la concentration plasmatique, U_s sa concentration dans l'urine et V le débit urinaire.

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

Les différents types de clairance

On distingue 3 types de clairance :

1) Les substances filtrées ni sécrétées ni réabsorbées

C'est le cas de l'inuline, du mannitol et de la créatinine.

La clairance de ces substances sert à estimer le débit de filtration glomérulaire F

$$F \times P_s = U_s \times V$$

$$F = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s = 125 \text{ ml/mn}$$

Le débit de filtration glomérulaire peut être calculé à partir de la clairance.

L'inuline est un polysaccharide de PM 5200. Elle n'est pas produite dans l'organisme et existe dans les racines de certaines plantes, il faut l'injecter par voie IV pour mesurer F (DFG).

En clinique humaine c'est la créatinine qui est utilisée pour mesurer le DFG (F).

La créatinine est une substance endogène produite par le métabolisme musculaire.

Mais une petite quantité est sécrétée, ainsi la clairance de la créatinine sur estime (F) mais s'en rapproche suffisamment pour être utile.

2) Les substances filtrées et sécrétées

Lorsqu'une substance est filtrée au niveau des glomérules puis intensivement sécrétée par les cellules tubulaires, la totalité de la quantité contenue dans le plasma artériel rénal peut être excrétée dans les urines.

Et la concentration de la substance dans le plasma veineux est nulle.

Cette clairance est la plus élevée des clairances mesurables. Elle est égale à la totalité du volume plasmatique qui traverse les reins en une minute.

$$DPR = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

C'est le cas du PAH (acide para amino-hippurique) un anion organique qui excrète à 90 % donc sa clairance permet d'estimer le DPR.

A basse concentration plasmatique sa clairance est de 650 ml/mn et mesure le DPR.

Lorsque le taux plasmatique de PAH augmente la clairance diminue et tend vers celle de l'insuline.

On peut appliquer au PAH le principe de Fick.

Quand la concentration plasmatique augmente la sécrétion tubulaire tend vers un maximum atteint pour 250 mg/l.

Au-delà de cette valeur la quantité excrétée dans l'urine devient parallèle à la quantité filtrée.

$$QE = QF + TM$$

$$TM = QE - QF$$

$$TM = 75 \text{ mg/mn}$$

La quantité de substance éliminée par le rein en une minute (UV) est égale à la quantité de substance apportée au rein par le sang. $P_a \times$ débit plasmatique diminué de la quantité retrouvée dans la veine rénale dans le même temps $P_v \times$ débit plasmatique

$$UV = (P_a \times DPR) - (P_v \times DPR)$$

$$UV = (P_a - P_v) DPR$$

$$DPR = \frac{UV}{P_a - P_v} \quad P_v = 0$$

$$DPR = \frac{UV}{P_a} = \text{clairance PAH } C_{PAH}$$

$$DPR = \frac{U_{PAH} \times V}{P_a \text{ PAH}} = 650 \text{ ml/mn}$$

Hématocrite = 45 % \rightarrow Plasma 55 %

$$DSR = \frac{650 \times 100}{55}$$

A partir des types de substances on peut calculer la fraction de filtration (FF) qui est égale au DFG divisé par DPR

Clairance de PAH \rightarrow DPR

Clairance de l'inuline \rightarrow DFG

$$FF = \frac{DFG}{DPR} = \frac{125}{650} = 0,19 = 19 \%$$

3) Les substances filtrées et réabsorbées

Lorsqu'une substance est filtrée puis intensivement réabsorbée par les cellules tubulaires, la quantité excrétée dans les urines peut être nulle et la concentration plasmatique dans l'artère et dans la veine est identique. La clairance est nulle c'est le cas du glucose. Sa clairance est inférieure à celle de l'insuline.

Pour une concentration plasmatique de l'ordre

$$\begin{aligned} < 1,8 \text{ g/l} & \quad C = 0 \\ > 1,8 \text{ g/l} & \quad = \text{Glucosurie} \end{aligned}$$

La clairance s'élève en même temps que la glycémie et tend vers celle de l'insuline.

Au-delà de 3 à 4 g/l $QE // QF$

$$QE = QF - TM$$

$$TM \text{ Glucose} = 375 \text{ mg/mn}$$

La miction

Le volume urinaire quotidien est de l'ordre de 1 à 1,5 l

L'urine formée dans les néphrons se déverse dans le bassinet. Du bassinet, elle passe dans l'uretère et gagne la vessie ou elle s'accumule. Elle est ensuite expulsée périodiquement par l'urètre au cours des mictions. La miction est un arc réflexe soumis au contrôle de la volonté.

La vessie est un réservoir musculo-tendineux avec des fibres musculaires lisses qui constituent le muscle évacuateur de l'urine ou détrusor.

Au niveau de la jonction entre la vessie et l'urètre, il existe un sphincter lisse interne sous au contrôle nerveux végétatif innervé par des fibres sympathiques qui ont pour origine la moelle lombaire et arrive par le nerf hypogastrique. L'innervation parasympathique a son origine dans la moelle sacrée et arrive par les nerfs érecteurs.

La première envie de miction est ressentie pour un volume vésical d'environ 150 ml et une sensation très nette de réplétion à environ 400 ml.

L'évacuation de la vessie

- Le stimulus spécifique est l'étirement de la paroi vésicale
- Les voies afférentes et efférentes empruntent essentiellement les nerfs érecteurs
- Le centre est située dans la moelle sacrée et est sous contrôle de centres situés dans le tronc cérébral et le cortex cérébral

Le besoin de miction nécessite la contraction du détrusor associé à un relâchement du sphincter lisse.

Chez l'adulte le volume urinaire qui déclenche le réflexe de miction est de l'ordre de 300 ml.

Si la miction est possible, le sphincter strié se relâche et l'urine est expulsée

Si la miction est impossible, le sphincter strié externe soumis au contrôle de la volonté se contracte, empêchant l'évacuation vésicale. De façon temporaire, le besoin d'uriner s'estompe mais réapparaît rapidement. La sensation de plénitude vésicale devient douloureuse autour de 700 ml.