

ÉLÉMENTS DE PHYSIOLOGIE RÉNALE

UE 8. Circulation - Métabolismes

Le néphron

Le **néphron** est l'unité fonctionnelle du rein; chaque rein en contient environ **400 à 800 000**. Chaque néphron comprend un glomérule et un tubule qui le suit. Le tubule est composé de différents segments spécialisés, qui permettent la modification de composition de l'ultrafiltrat glomérulaire (par phénomène de sécrétion et de réabsorption entre le fluide tubulaire et les capillaires), aboutissant à l'urine définitive. Le contrôle de ces échanges est assuré par des hormones et des médiateurs, d'origine systémique ou locale. Par ses fonctions exocrines et endocrines, le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du milieu intérieur.

I. LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE

A. Glomérule et filtration glomérulaire

- La première étape de l'élaboration de l'urine est la formation de l'ultrafiltrat glomérulaire (ou urine primitive) par la diffusion de l'eau et des constituants du plasma à travers la barrière de filtration glomérulaire, séparant le plasma dans le capillaire glomérulaire de la chambre urinaire. La barrière de filtration glomérulaire est constituée de 3 couches :
 - la **cellule endothéliale** (côté « sang ») fenêtrée;
 - la **membrane basale** glomérulaire constituée de substances amorphes collagène de type 4, de protéoglycane, de laminine, de podocalixine, et de petites quantités de collagène de type 3 et de type 5, de fibronectine et d'entactine;
 - des **prolongements cytoplasmiques** (pédicelles) des podocytes, cellules d'origine épithéliale qui reposent sur la membrane basale glomérulaire.

Les glycoprotéines de la membrane basale chargées négativement confèrent une sélectivité de charge qui modifie la diffusion des substances chargées suivant l'équilibre de Donnan. Des glycoprotéines (néphrine, podocine) présentes dans les espaces de filtration déterminés par les pédicelles limitent le passage des plus grosses protéines.

B. Constitution de l'urine primitive

Le débit sanguin rénal représente **20 à 25 % du débit cardiaque** et correspond en quasi-totalité à celui des glomérules. L'ultrafiltrat glomérulaire (urine primitive) est formé par phénomène mixte de convection du plasma (mécanisme majoritaire pour les électrolytes) et de diffusion (concerne les molécules de taille intermédiaire). Le pourcentage du débit plasmatique rénal (DPR) qui est filtré (fraction de filtration = DFG/DPR) est de l'ordre de **20 %**. Le Débit de Filtration Glomérulaire est donc d'environ 180 L/j ou 120 ml/min.

La filtration des substances dissoutes dépend de leur taille et de leur charge (une molécule diffusant d'autant mieux qu'elle est chargée positivement et qu'elle est de petite taille), et des gradients de pression en présence. Le passage des protéines dans l'urine est négligeable au-delà d'un poids de **68 000 Dalton** (= PM de l'**albumine**).

- ✦ Les protéines filtrées sont pour l'essentiel réabsorbées en aval dans le tubule rénal ; leur concentration dans l'urine définitive est inférieure à 200 mg/L. La protéinurie physiologique apparaît constituée à parts égales de protéines d'origine plasmatique (fragments d'immunoglobulines et albumine) et de la protéine de Tamm-Horsfall, mucoprotéine produite par les cellules de l'anse de Henle.

C. La filtration glomérulaire (FG)

Les deux déterminants physiques de la filtration glomérulaire sont la perméabilité de la barrière glomérulaire et la force motrice de pression de part et d'autre de la barrière, suivant la relation (Loi de Starling)

$$DFG = K_f \times P_{uf}$$

- ✦ K_f , coefficient de filtration, produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration ;
- ✦ P_{uf} , pression d'ultrafiltration (P_{uf}) : $P_{uf} = \Delta P - \Delta \pi = (P_{CG} - P_u) - (\pi_{CG} - \pi_u)$ [somme algébrique des gradients de pression hydrostatiques (P) et oncotiques (P) entre le capillaire glomérulaire (CG) et le compartiment tubulaire (U)].
- ✦ La concentration de protéines dans le fluide tubulaire est habituellement minimale et la pression oncotique résultante virtuellement nulle ; la pression hydrostatique intratubulaire est sensiblement constante. En situation normale, la P_{uf} dépend essentiellement de la pression hydrostatique intraglomérulaire, réglée par le jeu des résistances artériolaires pré- et post-glomérulaires (figure 1).

L'autorégulation rénale maintient constants le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire lors de variations de la pression artérielle moyenne entre 70 et 140 mmHg. L'autorégulation répond à deux mécanismes, le tonus myogénique (phénomène physique de contraction artériolaire afférente en réponse à l'augmentation de pression) et la balance tubuloglomérulaire (phénomène biologique conduisant à la contraction de l'artériole afférente lorsque le débit de Na dans le tubule augmente).

- Au total les **facteurs modulant la filtration glomérulaire** et qui sont la cible de l'autorégulation du DFG sont :
 - l'**équilibre des pressions hydrostatiques et oncotiques** dans le capillaire glomérulaire ;
 - la **pression hydrostatique intratubulaire** (augmentée en cas d'obstacle sur la voie excrétrice) ;
 - le **débit sanguin** traversant le glomérule ;
 - la **perméabilité et la surface glomérulaires** (qui peuvent varier sous l'influence de l'angiotensine II, par exemple) ;
 - le **tonus des artérioles afférentes et efférentes**.

- Grâce aux mécanismes d'autorégulation, le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire demeurent pratiquement constants pour une gamme très étendue de pressions artérielles systoliques (de 80 à 200 mmHg).
- En revanche, lorsque la pression artérielle systolique est inférieure à 80 mmHg, une diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire survient.
- Chaque jour, **180 litres d'ultrafiltrat** glomérulaire (Débit de Filtration Glomérulaire) sont élaborés.

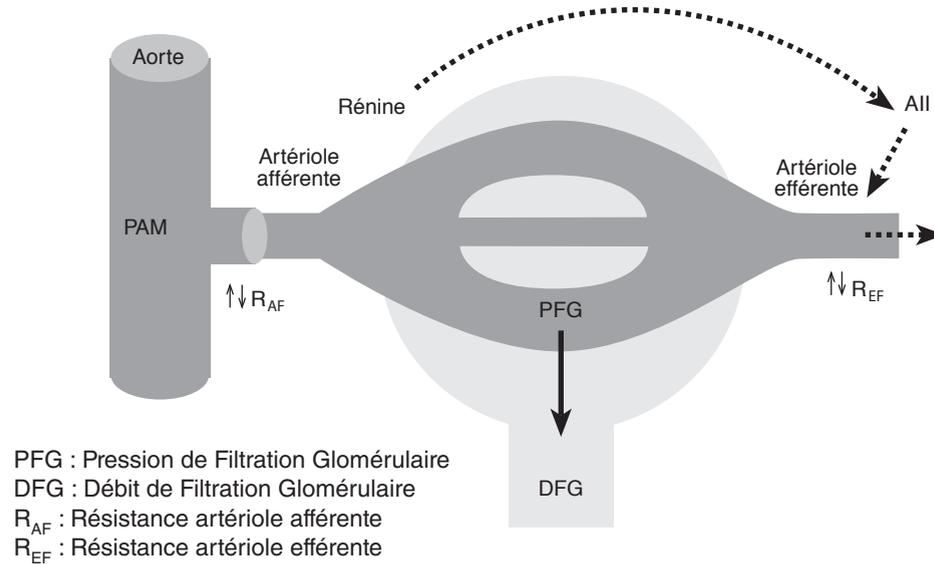


Figure 1. Hémodynamique glomérulaire

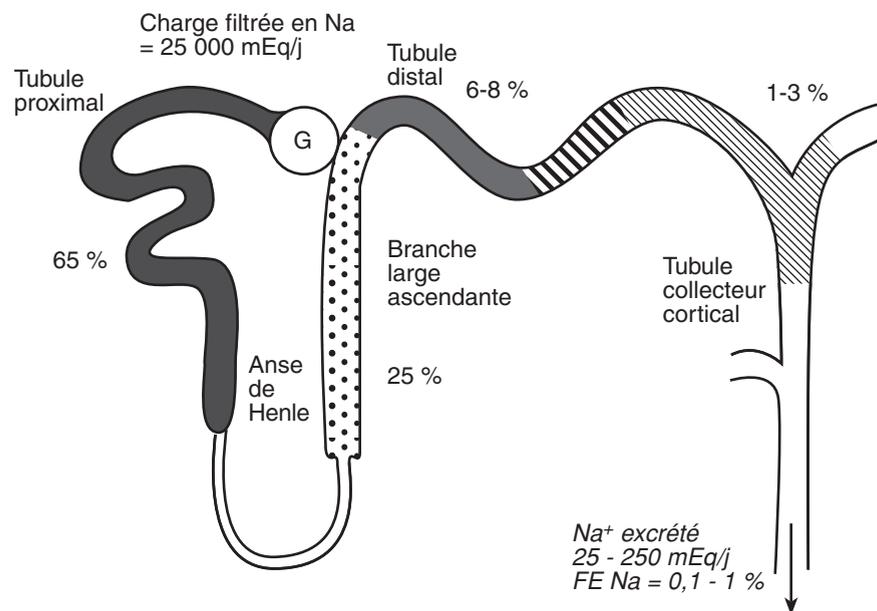


Figure 2. Sites de la réabsorption du sodium

II. LA TRAVERSÉE TUBULAIRE

A. Organisation du tubule rénal

La formation de l'urine résulte de la succession de phénomènes d'échanges au contact d'épithéliums spécialisés. Les échanges réalisés par les voies trans- et para-cellulaires sont assurés par des systèmes de transport spécifiques, fonctionnant grâce aux gradients chimiques ou électriques générés par l'activité de la **Na-K ATPase**, ou directement par l'hydrolyse de l'ATP. Tout au long du néphron la majeure partie de la consommation d'oxygène du rein est dédiée à la réabsorption du sodium qui sert de « force motrice » à la réabsorption ou à la sécrétion d'autres électrolytes ou substances (acides aminés, glucose...).

B. Les conditions de l'équilibre

La filtration glomérulaire de chaque soluté n'est pas directement régulée, car elle est égale au produit de la concentration plasmatique par le DFG.

L'ajustement des sorties rénales aux entrées digestives de chaque soluté (condition de l'homéostasie) se fait finement grâce aux phénomènes tubulaires de sécrétion et de réabsorption, sous contrôle hormonal spécifique (aldostérone pour le Na, ADH pour l'eau par exemple...)

■ Ajustement des entrées et sorties journalières :

Eau :	1,5 à 2 litres
Na :	100 - 200 mmol (6 à 12 g/j)
K :	70 mmol
Urée :	1 g prot/6 mmol d'urée
Acides :	1 mmol/kg
Osmoles :	600 mOsm
Créatinine :	5-15 mmol (7-15 mg/kg/j)
pH _U :	5-7

■ Quantités transportées : quelques exemples

	Q filtrée par jour	Q réabsorbée par jour
Eau	• 180 L	• 179 L
Na	• 140 mEq x 180 L = 25 200 mEq (soit 1 kg)	• 25 100 mEq (= 99,5 %) (apports de 100 mmol/j)
Glucose	• 150 g	• 150 g
Bicarbonates	• 3 600 mEq	• 3 600 mEq

C. Les étapes de la formation de l'urine

1. Le Tube Proximal (TCP) (figure 3)

- Environ **2/3 de l'eau filtrée** par le glomérule est réabsorbée pendant la traversée du tube proximal, soit près de 120 L/j. 2/3 du Na⁺ filtré est également réabsorbé, ce qui définit le caractère iso-osmotique de la réabsorption hydrosodée dans le TCP. Par conséquent, le fluide tubulaire est iso-osmotique au plasma à l'arrivée dans l'anse de Henle.
- Le **glucose** est activement et entièrement réabsorbé à ce niveau, sous réserve que la glycémie ne dépasse pas 10 mmol par litre (au-delà, la charge filtrée dépasse la capacité de réabsorption du glucose par le TCP, le transport du glucose étant saturable).

- Les **bicarbonates** sont également entièrement réabsorbés tant que leur concentration plasmatique est inférieure à 27 mmol par litre (transport saturable). Cette étape conditionne l'équilibre du bilan des acides réalisé plus en aval, dans le tube distal.
- Il en est de même pour les **acides aminés** et d'autres acides organiques.
- La réabsorption du **phosphate** est régulée dans ce segment par l'**hormone parathyroïdienne**.
- La réabsorption du glucose, du phosphate, des acides aminés et indirectement du bicarbonate sont couplées à une réabsorption du Na^+ .
- La réabsorption du Ca^{++} à ce niveau est passive, suit celle du Na^+ et de l'eau et représente 65 % du calcium filtré.
- Dans cette partie du néphron, il existe une réabsorption importante d'acide urique, via des transporteurs spécifiques.

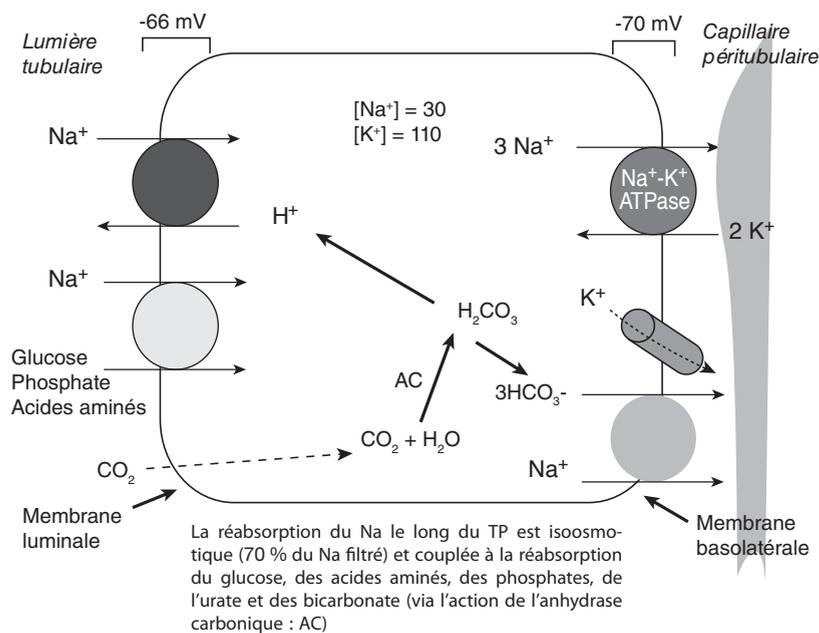


Figure 3. Processus de réabsorption dans la cellule tubulaire proximale

✚ Le phénomène moteur de la réabsorption est le transport actif de sodium réalisé par la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase présente au pôle basolatéral des cellules; le gradient de sodium créé entre le milieu urinaire apical et le milieu intracellulaire est très favorable à une entrée de sodium dans la cellule. Le transport des substances dissoutes est couplé à celui du sodium; il est réalisé par des protéines de transport spécifiques, qui fonctionnent dans le sens d'une réabsorption (co-transport) ou d'une sécrétion (contre-transport). La réabsorption de ces substances dissoutes crée un gradient osmotique très faible entre les milieux intra- et extracellulaires; cependant, la perméabilité de cette partie du tubule est très élevée (épithélium « lâche », forte expression des canaux à eau) et ce faible gradient osmotique suffit à générer une réabsorption d'eau très importante, quasi iso-osmotique. Les quantités transportées dépendent du nombre d'unités disponibles; le transport est donc limité et saturable. L'augmentation de la quantité d'un substrat au-delà d'un seuil (T_m ou capacité maximale de transport, normalement de l'ordre de 10 mmol/L pour le glucose, 27 mmol/L pour les bicarbonates) ou l'altération de la fonction de ce segment vont entraîner l'apparition dans l'urine d'une quantité anormale de ce substrat : la glycosurie, la bicarbonaturie, l'acido-urique traduisent l'atteinte tubulaire proximale, qui peut toucher l'ensemble des systèmes de transport (syndrome de Fanconi, complet ou incomplet).

2. Anse de Henle (figure 4)

- Dans ce segment du néphron, il existe réabsorption découplée du Na et de l'eau (réabsorption d'H₂O sans Na⁺ dans la branche descendante et réabsorption active de Na⁺ sans H₂O dans la branche ascendante).
- Ainsi, à la fin de l'anse de Henle
 - 25 % supplémentaires de la charge filtrée en Na et en H₂O ont été réabsorbés
 - le fluide tubulaire a subi un phénomène de concentration-dilution conduisant à l'établissement d'un gradient de concentration cortico-papillaire interstitiel, nécessaire à la réabsorption d'H₂O ADH dépendante dans le canal collecteur.

La partie large ascendante de ce segment est imperméable à l'eau ; cette propriété est fondamentale puisque la réabsorption dans ce segment de NaCl va non seulement compléter la réabsorption du NaCl filtré et non réabsorbé en amont dans le tube proximal, mais aussi permettre l'accumulation de NaCl dans le secteur interstitiel et abaisser l'osmolalité du liquide tubulaire, ce qui amorce la dilution de l'urine. Grâce au réseau capillaire étroitement associé, les osmoles réabsorbées sont peu à peu accumulées vers la partie la plus profonde du rein, établissant ainsi un gradient cortico-papillaire. Le transport de NaCl est assuré dans l'anse large ascendante par un **co-transport Na-K-2Cl** (= NKCC2) dont l'activité est couplée à celle d'autres canaux ioniques. L'activité de ce système génère un faible gradient électrique qui permet la réabsorption de calcium. Le co-transport Na-K-2Cl est inhibé par les diurétiques de l'anse, bumétanide ou furosémide ; *des mutations de ce système de réabsorption sont observées dans le **syndrome de Bartter**.*

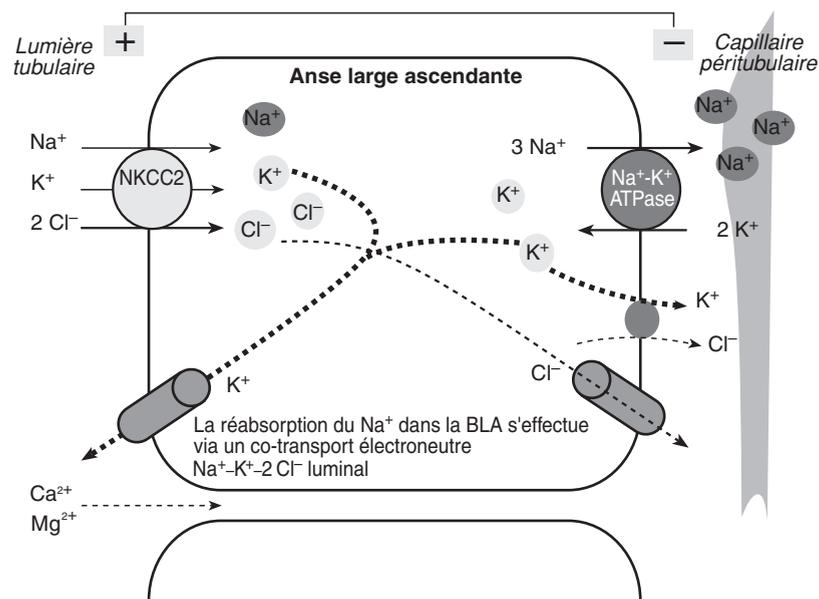


Figure 4. Réabsorption du sodium dans l'anse large ascendante de Henle

- Dans l'anse large ascendante de Henle les cations divalents (Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺) sont réabsorbés par voie para-cellulaire (20 % de la charge filtrée).

3. Tube contourné distal (TCD) (figure 5)

- À l'entrée dans le TCD, le fluide tubulaire est isotonique au plasma. La réabsorption de sodium y est assurée par un co-transport NaCl, inhibé par les diurétiques thiazidiques (figure 5). Le tube distal étant imperméable à l'eau, l'osmolarité du fluide tubulaire diminue pour atteindre ici sa valeur minimale, soit 60 mOsm/L (le TCD est le segment dit de dilution).

*La mutation inactivatrice de ce transporteur est responsable du **syndrome de Gitelman**.*

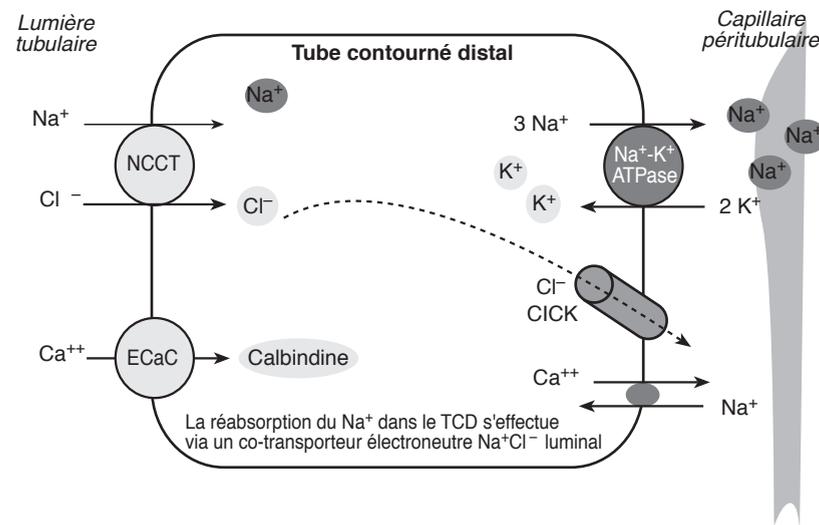


Figure 5. Réabsorption du sodium dans le tube contourné distal

- Dans le tube distal le Ca⁺⁺ est réabsorbé de façon active par voie transcellulaire par le canal épithélial au Ca ECaC (ou TRPV5), il est séquestré dans la cellule par la calbindine et finalement transporté au pôle baso-latéral par une Ca-ATPase ou un échangeur Ca-Na.

4. Canal collecteur (figure 6)

C'est dans cette partie du néphron que se fait l'ajustement final de l'excrétat urinaire aux entrées (fonction d'homéostasie), sous la dépendance de diverses influences hormonales. Ceci concerne la concentration de l'urine (bilan de l'eau), la sécrétion de potassium (bilan du K⁺), l'acidification de l'urine (bilan des H⁺), et la réabsorption de sodium (bilan du Na⁺).

- La réabsorption de sodium est assurée dans le tube collecteur par un canal sodium apical stimulé par l'aldostérone et inhibé par l'amiloride (figure 6). Une sécrétion de potassium est couplée à la réabsorption de sodium par ce canal sodique. À la différence des diurétiques agissant plus en amont dans le tubule, les diurétiques inhibant ce canal n'augmentent pas la sécrétion de potassium et sont dits « épargneurs de potassium ». *La mutation activatrice des sous-unités du canal sodique a été identifiée comme étant responsable du syndrome de Liddle qui réalise un tableau d'hyperaldostéronisme primaire avec hypertension artérielle, hypokaliémie et aldostéronémie basse, très sensible à l'amiloride mais résistant aux inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone.*
- L'ajustement de l'osmolalité finale de l'urine est sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (ADH) :
 - en cas de déshydratation intracellulaire :
 - l'hormone antidiurétique est sécrétée et entraîne une augmentation de la perméabilité à l'eau du tube collecteur,
 - l'eau est alors réabsorbée de façon passive dans l'interstitium grâce au gradient cortico-papillaire,
 - les urines définitives sont concentrées;
 - en cas d'hyperhydratation intracellulaire :
 - la sécrétion d'hormone antidiurétique est supprimée,
 - le tube collecteur reste imperméable à l'eau,
 - et les urines définitives sont donc diluées.
- Cet ajustement final de l'excrétion du sodium d'une part (garantissant la normalité du VEC), et de l'eau d'autre part (VIC normal) se fait de façon indépendante.

✚ La réabsorption de NaCl abaisse l'osmolalité urinaire, jusqu'à un minimum de 50 à 100 mOsm/kg d'eau. En aval, en l'absence d'ADH, le canal collecteur est imperméable à l'eau; l'urine éliminée a alors une osmolalité très basse. L'ADH provoque l'insertion d'aquaporines-2 dans les cellules de ce segment; du fait du gradient osmotique cortico-papillaire, il se crée alors un flux osmotique d'eau du tubule vers l'interstitium. À la différence des diurétiques de l'anse, les thiazidiques ne modifient pas le gradient osmotique et le pouvoir de concentration de l'urine; la déplétion sodée qu'ils provoquent, conjuguée à la rétention d'eau provoquée par l'ADH et l'incapacité à obtenir une osmolarité urinaire minimale dans le TCD, expliquent un risque plus important d'hyponatrémie iatrogène. La mutation des récepteurs de l'ADH, ou plus rarement celle des aquaporines, détermine l'apparition d'un diabète insipide néphrogénique.

- C'est dans la partie distale du tubule que s'effectue l'ajustement de l'excrétion des ions H^+ et donc la régulation de l'équilibre acido-basique.
- Outre la conservation du stock des bicarbonates dans le tube proximal, le rein régénère des bicarbonates :
 - par excrétion d'acides (sécrétion d'ions H^+ dans le tube distal, acidification des phosphates);
 - et par formation d'ammoniac.
- Le pH urinaire normal est acide, entre 5 et 6, mais peut varier de 4,5 à 8.

✚ Le NH_3 produit par les cellules du tube proximal diffuse facilement dans les différents compartiments capillaires et tubulaires; après fixation d'un H^+ , le NH_4^+ formé reste « trappé » dans la lumière du tube distal, et contribue à l'élimination de la charge acide.

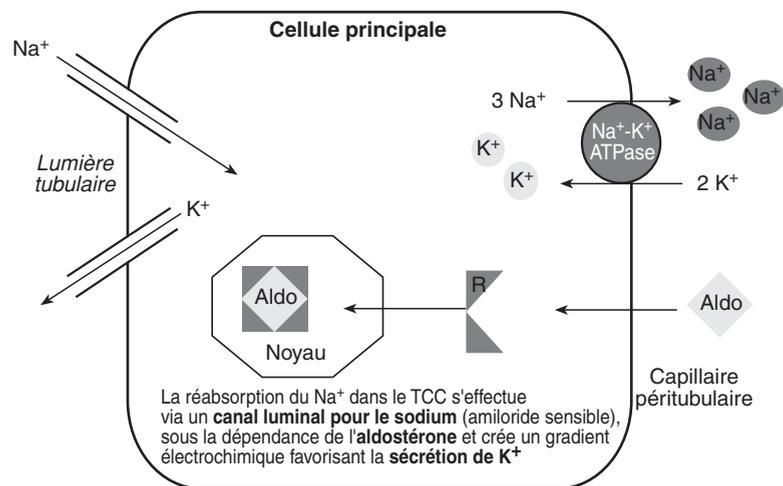


Figure 6. Réabsorption du sodium dans le tube collecteur cortical

III. FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet systémique endocrine ou le contrôle paracrine de fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales.