

# PHYSIOLOGIE DU REIN

## SUPPORT DE COURS 2010-2011

Christian MASSÉ

Laboratoire de Physiologie  
Faculté de Médecine  
Montpellier

### Les Reins

**Equilibrent les liquides du milieu intérieur**

**Jouent le rôle d'une station d'épuration**

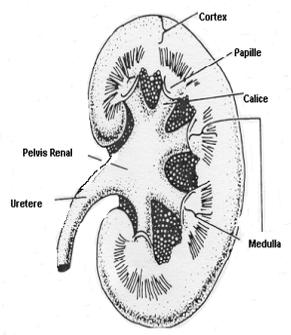
- filtrent le plasma sans relâche
- excrètent dans l'urine des toxines provenant du foie, des déchets métaboliques comme l'urée et les ions en excès

**Récupèrent les composants indispensables qui ont filtré pour les retourner dans le sang**

**Jouent aussi un rôle endocrine :**

- sécrétion d'érythropoïétine (EPO) qui stimule la production des hématies par la moelle osseuse
- activation de la vitamine D qui intervient dans la croissance
- sécrétion de Rénine qui intervient dans la régulation de la pression artérielle

### I - Le néphron = unité fonctionnelle du rein



- Environ 1 million de néphrons par rein répartis en masses tissulaires : les pyramides

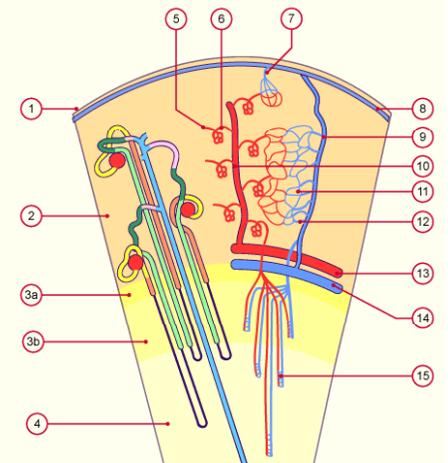
**La partie corticale du rein, très vascularisée contient :**

- La zone de filtration de tous les néphrons
- Et pour les néphrons corticaux dits néphrons courts (85 % d'entre eux) l'essentiel de leurs zones d'échanges

**La partie médullaire du rein est également vascularisée et contient :**

- Les zones d'échanges profondes des 15 % de néphrons longs dits juxta-médullaires
- L'ensemble des canaux collecteurs qui sont aussi le siège d'échanges déterminant la composition finale de l'urine avant son arrivée dans le pelvis rénal

### I<sub>2</sub> Circulation sanguine



- 1 capsule rénale
- 2 cortex rénal
- 3a médullaire externe
- 3b zone superficielle
- 3b médullaire externe
- 4 zone profonde
- 4 médullaire interne
- 5 artériole efférente
- 6 artériole afférente
- 7 veineule corticale superficielle
- 8 veine étoilée
- 9 veine interlobulaire
- 10 artère interlobulaire
- 11 réseau capillaire périltubulaire
- 12 veineule corticale profonde
- 13 artère arquée
- 14 veine arquée
- 15 vasa recta

D'après M. Adé-Damilano



### I<sub>1</sub> : Description

- **Zone de filtration : le glomérule**
- **Zone d'échanges : le tubule**
  - Le tube contourné proximal (TCP) : échanges intenses entre lumière tubulaire et sang
  - L'anse de Henlé (AH) : origine du gradient de concentration cortico-papillaire
  - Le tube contourné distal (TCD) : échanges d'ions uniquement et lieu d'ajustement de la concentration ionique
  - Le canal collecteur (CC) : concentration définitive de l'urine

### I : LE NEPHRON

#### I<sub>2</sub> : Circulation sanguine

20 % 1000-1200 ml/min <b>Reins</b>	15 % 750-900 ml/min <b>Cerveau</b>	5 % 250-300 ml/min <b>Cœur</b>
--	--	--------------------------------------

**Répartition locale du débit cardiaque**

### I : LE NEPHRON

#### I<sub>2</sub> : Circulation sanguine

Particularités :

- le sang arrive au glomérule par l'artériole afférente (aa) et en ressort par l'artériole efférente (ae) après avoir traversé le glomérule.
- l'artériole efférente rejoint le réseau capillaire péritubulaire du TCP et du TCD qui gagne ensuite le système veineux.
- placé en dérivation se trouve le réseau des vasa recta (vr) qui entoure l'AH et plonge avec elle dans la partie médullaire du rein, la circulation y est **très lente** d'où **équilibration des concentrations** avec le milieu interstitiel.

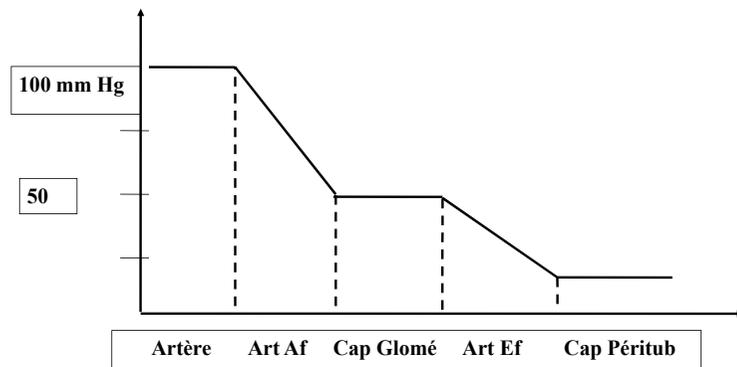
#### I<sub>2</sub> : Circulation sanguine

100 % <b>Cortex</b> Capillaires glomérulaires	90 % <b>Cortex</b> Capillaires Péritubulaires	10 % <b>Vasa Recta</b>
---	---	---------------------------

**Distribution du débit sanguin rénal**

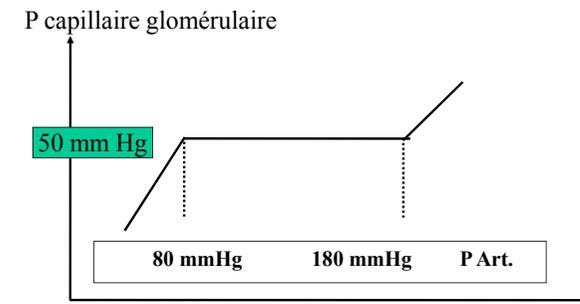


I<sub>2</sub> : Circulation sanguine



Variation de la pression sanguine dans le parcours rénal

I<sub>2</sub> : Circulation sanguine



Autorégulation de la pression capillaire glomérulaire

I<sub>2</sub> : Circulation sanguine

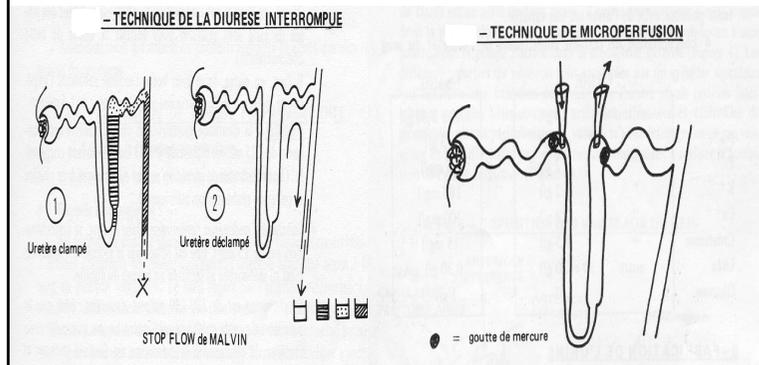
L'autorégulation rénale persiste même après dénervation du rein

Elle est soit :

- d'origine myogène (l'étirement des fibres musculaires lisses sous l'effet de la pression déclenche une activité électrique automatique qui génère une contraction des cellules).
- due à la libération locale de substances vaso-actives (mécanisme qui sera suggéré plus loin pour la régulation tubulo-glomérulaire)

L'artériole afférente comme l'artériole efférente disposent de muscles lisses donc : vasodilatation ou vasoconstriction de l'une ou l'autre règle la pression des capillaires glomérulaires (essentiellement l'artériole afférente)

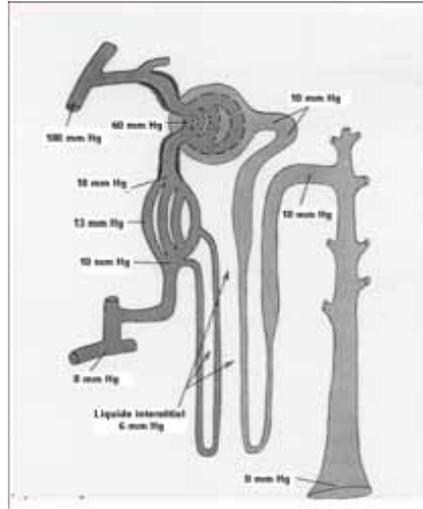
I<sub>3</sub> Méthodes d'investigation



S'est ajoutée plus récemment à ces deux techniques la méthode du **néphron isolé** qui permet de faire varier à loisir la composition du milieu intra-tubulaire ou du milieu externe



I<sub>4</sub> – Les pressions dans et autour du néphron



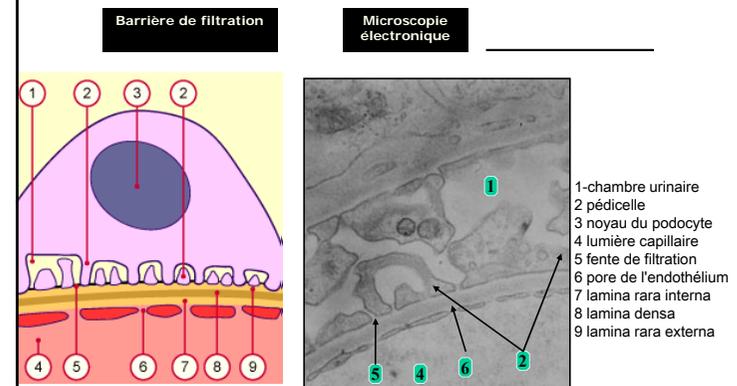
II - La filtration glomérulaire

- Première étape de la fabrication de l'urine :
- Passage d'eau et de solutés de la lumière vasculaire à la lumière tubulaire
  - Au travers d'une membrane constituée par la fusion de
    - la membrane capillaire du glomérule
    - la membrane de la capsule de Bowman (partie initiale du tubule rénal)
- Sur la face sanguine la membrane du capillaire est tapissée d'une couche fenêtrée formée de cellules endothéliales
  - qui laisse apparaître des pores de 50 à 100 nm de diamètre

II - La filtration glomérulaire

- Sur la face urinaire la membrane de la capsule de bowman, des cellules épithéliales de grande taille, les podocytes, y appliquent leurs pédicelles
  - qui délimitent des fentes de filtration et des canalicules de communication avec l'espace urinaire
- La surface de filtration est estimée à 1 m<sup>2</sup> pour l'ensemble du système rénal
- L'urine primitive contient tous les constituants solubles du plasma, organiques ou minéraux à une concentration très proche de celle de ce dernier, **excepté les grosses molécules protéiques**

II<sub>1</sub> - Barrière de filtration



## II<sub>2</sub> – Composition de l'ultrafiltrat

### Cas des protides

- La taille est un facteur limitant
  - Ac Aminés, petits peptides filtrent intégralement
    - Les polypeptides de PM > 68000 ne filtrent pas, l'hémoglobine dont le PM=68000 peut se retrouver dans l'urine
- Le diamètre moléculaire est aussi un facteur limitant
  - $\varnothing < 2$  nm filtrent intégralement
  - $2 \text{ nm} < \varnothing < 4$  nm filtrent partiellement
  - $\varnothing > 4$  nm ne filtrent pas
- La charge électrique : au niveau de l'endothélium la membrane basale porte des charges (-) qui exercent un effet répulsif sur les molécules chargées négativement. A taille égale les molécules chargées négativement filtrent moins bien que celles chargées positivement
- Une protéinurie avérée doit faire rechercher à priori une lésion rénale
  - la petite quantité de protéines qui pourrait filtrer est phagocytée par les podocytes

## II<sub>2</sub> – Composition de l'ultrafiltrat

### Cas des substances filtrées

- La majorité des constituants du plasma est présente dans l'urine primitive
  - Les ions minéraux
  - Les oses (glucose, fructose...) ou osides
  - Les composés azotés (Ac Aminés, urée)
- Chaque jour 180 l d'eau sont filtrés (> 2 fois le poids corporel moyen), cela représente aussi
  - $180 \times 140 \text{ meq de Na}^+ = 25000 \text{ meq de Na}^+$
  - $180 \times 4 \text{ meq de K}^+ = 700 \text{ meq de K}^+$
  - $180 \times 105 \text{ meq de Cl}^- = 19000 \text{ meq de Cl}^- \dots \text{etc}$

### Cas des petites molécules ou des ions fixés aux protéines

- Les molécules lorsqu'elles sont fixées aux grosses protéines ne filtrent pas (hormones par ex : cortisol, thyroxine, hormones sexuelles) de même que certains ions liés à celles-ci (Ca, Mg, Fe, Cu...)

## II<sub>3</sub> Facteurs de la filtration

### Forces physiques

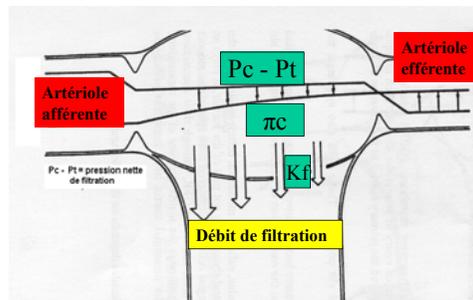
$$P_f = (P_c - P_t) - \pi_c$$

$P_t$  = Pression tubulaire (ou capsulaire)

$\pi_c$  = Pression oncotique

$P_c$  = Pression capillaire

$P_c - P_t$  = Pression nette de filtration



### Facteurs limitants de la filtration :

- \* La taille des molécules (PM < 68000)
- \* Le diamètre moléculaire (< 4 nm)
- \* La charge des molécules (+ filtrent mieux que -)

## II<sub>3</sub> Facteurs de la filtration

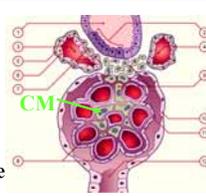
### Forces physiques

- Si obstruction importante des voies urinaires (lithiase, tumeur...):
  - Augmentation de la pression hydraulique ( $P_t$ ) dans la capsule de Bowman
  - D'où diminution de ( $P_c - P_t$ ) donc  $P_f$  tend vers 0
    - Conséquences : oligurie, anurie ..., insuffisance rénale
- Si chute de la PA au dessous de la zone d'autorégulation (hémorragie..)
  - $P_c$  diminue
  - D'où là encore ( $P_c - P_t$ ) diminue et  $P_f$  tend vers 0
    - Conséquences : insuffisance rénale aiguë (peut être le cas de patients en soins intensifs médicaux ou chirurgicaux)
- Une relaxation de l'artériole efférente suite à un déficit en angiotensine (AII), phénomène pouvant être observé par exemple en cas d'excès d'antagoniste de l'AII ou d'inhibiteur de l'enzyme de conversion conduit à une diminution de  $P_c$  donc de  $P_f$



### II<sub>3</sub> Facteurs de la filtration

#### Perméabilité du filtre



La perméabilité dépend du coefficient de filtration Kf

Kf représente une conductivité au travers de la membrane

Kf tient compte de la surface de filtration et du diamètre des pores

Toute altération de la membrane entraîne une modification de Kf

Le facteur natriurétique atrial (FNA), le monoxyde d'azote (NO) augmentent Kf probablement en inhibant la contraction des cellules mésangiales (CM) glomérulaires ce qui augmente la surface d'échange des capillaires

L'Angiotensine II (Ang II), la vasopressine, l'endothéline au contraire diminuent Kf car elles font contracter les myofilaments des cellules mésangiales glomérulaires d'où réduction du calibre des capillaires et par conséquent diminution de la surface d'échange.

Les glucocorticoïdes, par un mécanisme mal connu augmentent Kf

Remarque : en plus de son effet sur la perméabilité le FNA provoque une vasodilatation préglomérulaire et semble-t-il une vasoconstriction post-glomérulaire, en conséquence  $P_c$  augmente donc  $P_f$  également.

### III - Mesure du débit de filtration glomérulaire

- Méthode indirecte par injection d'une substance l'inuline
  - Qui n'est pas un constituant de l'organisme (polymère du fructose)
  - Qui peut filtrer
  - Qui n'est ni réabsorbée ni sécrétée par le tubule rénal
- L'inuline est perfusée de manière à maintenir une concentration plasmatique [P] mg/l constante, si F (ml/min) est le débit de filtration glomérulaire (DFG), le débit glomérulaire d'inuline est égal au produit  $F \cdot [P]$  en mg/min
- Si [U] mg/l est la concentration de l'inuline retrouvée dans les urines et V (ml/min) est le débit aqueux urinaire, le débit urinaire d'inuline est égal au produit  $[U] \cdot V$  en mg/min
- Comme l'inuline n'est ni réabsorbée ni filtrée :  $F \cdot [P] = [U] \cdot V$
- soit  $F$  (ou DFG) =  $[U] \cdot V / [P]$
- **DFG = 120 à 125 ml/min** (sujet de taille moyenne : 1,73 m<sup>2</sup> surface corporelle)

### III - Mesure du débit de filtration glomérulaire

- La créatinine issue du métabolisme de la créatine phosphate musculaire aux concentrations plasmatiques normales est éliminée essentiellement par filtration glomérulaire (pas de réabsorption, pas de sécrétion sauf aux concentrations élevées)
- La créatinine présente l'avantage d'être une substance endogène (donc pas d'injection)
- Le DFG de la créatinine est de 125 ml/min donc semblable à celui de l'inuline
- Ce débit est énorme, rapporté à 24 heures cela représente : 180 l or le débit aqueux urinaire est de 1,5 à 1,8 l/24 h, déduction : **99 % de l'eau filtrée est réabsorbée par le tubule.**

### III - Mesure du débit de filtration glomérulaire

- Le principe de détermination du DFG peut être appliqué à n'importe quelle substance
- si les valeurs trouvées sont  $>$  ou  $<$  il faut en déduire respectivement une **sécrétion** ou une **réabsorption** par le tubule
- Une diminution de F pour l'inuline ou la créatinine est d'un intérêt clinique important : une diminution est le signe d'une restriction du nombre de néphrons fonctionnels (ex : DFG = 60 ml/min au lieu de 120 signifie une perte de 50 % des néphrons fonctionnels (**réduction néphronique**) d'où **insuffisance rénale**)



### IV Notion de Clairance

- La clairance (clearance en anglais) exprime le volume de plasma épuré d'une substance donnée pendant l'unité de temps (min)
- $C = [U] \cdot V / [P]$ 
  - [U] (mg:ml) = concentration urinaire
  - V (ml/min) = débit urinaire
  - [P] (mg:ml) = concentration plasmatique
- Si  $C = DFG$  la substance est simplement filtrée (ex :  $C_{\text{créat}} = 125 \text{ ml/min}$ )
- Si  $C < DFG$  la substance est réabsorbée (ex :  $C_{\text{glu}} = 0 \text{ ml/min}$ )
- Si  $C > DFG$  la substance est sécrétée (ex :  $C_{\text{PAH}} = 625 \text{ ml/min}$ )

• En pratique la formule de COCKCROFT donne une approximation de la clairance à la créatinine ( $N > 80 \text{ ml/min}$ )

$$C_{\text{créat}} = \frac{[(140 - \text{âge}_{\text{année}}) / \text{créatininémie}] \times P_{\text{kg}} \times 1,25}{[(140 - \text{âge}_{\text{année}}) / \text{créatininémie}] \times P_{\text{kg}} \times 1,08}$$

Non valable en cas d'obésité, de grossesse, d'ascite et chez l'enfant

### IV<sub>1</sub> Cas d'une substance réabsorbée : le glucose

Glucose entièrement filtré

Chez le sujet normal, il n'en est plus retrouvé à la fin du TCP, donc totalement réabsorbé, donc  $C_{\text{Glu}} = 0 \text{ ml/min}$

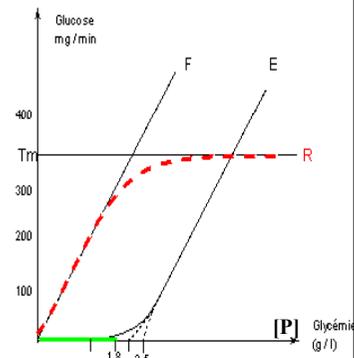
Si inhibition par la Phloridzine la droite de filtration F s'applique ( $C = 125 \text{ ml/min}$ )

Chez le diabétique (diabète sucré) il y a glycosurie donc  $C > 0$  le mécanisme de réabsorption est débordé

Seuil rénal du glucose quand la glycémie [P] atteint 1,8 g/l

Le débit urinaire du glucose croît lentement jusqu'à ce que  $[P] = 3,5 \text{ g/l}$

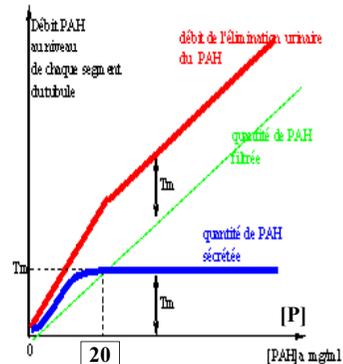
Au delà l'élimination (E) du glucose est proportionnelle à [P] la capacité de réabsorption de tous les néphrons est atteinte. transfert maximal ( $T_m$ ) = 350 mg/min.  $C_{\text{Glu}} = (F \cdot [P] - T_m) / [P]$



De rares cas d'incapacité de réabsorption donnent lieu à une glycosurie sans hyperglycémie : Diabète glucosé rénal

### IV<sub>2</sub> Cas d'une substance sécrétée : le PAH (acide Para Amino Hippurique)

- Cette substance administrée par perfusion est normalement filtrée mais aussi activement sécrétée dans le TCP
- Aux faibles concentrations [P] le débit urinaire s'élève rapidement au dessus de celle du débit de filtration (droite obtenue par inhibition au Probenécid)
- Au delà de  $[P] = 20 \text{ mg/ml}$  le débit urinaire de PAH est égal au débit filtré additionné d'une constante : le  $T_{m\text{PAH}}$  (80 mg/min) obtenu à saturation des transporteurs de la membrane tubulaire
- $C_{\text{PAH}} = (F \cdot [P] + T_{m\text{PAH}}) / [P]$
- = 625 ml/min



### IV<sub>3</sub> Clairances et fraction filtrée

Quelle que soit [P] pour l'inuline  $C = 125 \text{ ml/min}$

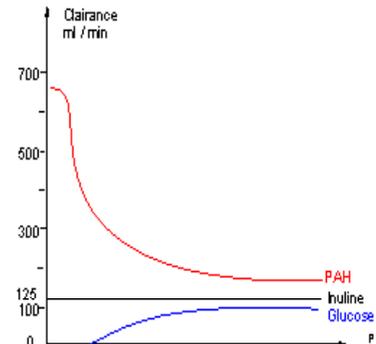
Tant que la glycémie  $< 1,8 \text{ g/l}$   $C_{\text{glu}} = 0$  mais s'élève ensuite pour plafonner à une valeur de  $(125 - T_m) / [P]$  ml/min

$C_{\text{PAH}}$  plafonne à 625 ml/min tant que  $[P] < 0,2 \text{ g/l}$  puis diminue et tend vers  $(125 + T_{m\text{PAH}}) / [P]$  ml/min

On considère donc que le plasma est totalement épuré du PAH s'il est en faible concentration en un seul passage rénal

$C_{\text{PAH}}$  représente de ce fait le Débit Plasmatique Rénal (DPR)

DFG/DPR = 1/5 soit (20 %), ce qui signifie que la Fraction de plasma Filtrée (FF) représente 20 % du débit plasmatique rénal



### V - Physiologie du tubule rénal

Lieu de remaniement profond de l'ultrafiltrat, les échanges se font :

- par **réabsorption** : de la lumière tubulaire vers le liquide péri-tubulaire (MI), voies transcellulaire essentiellement, paracellulaire partiellement
- par **sécrétion vraie** : de la cellule tubulaire, où l'élément est élaboré, vers la lumière tubulaire
- par **excrétion (faussement dénommée aussi sécrétion)** : transfert transcellulaire, sans modification, du milieu intérieur vers la lumière tubulaire

### V<sub>1</sub> – Les mécanismes de transport

#### Les mécanismes passifs

Résultent de facteurs physiques

- Différence de pression entre 2 milieux, mais Pi et Pt sont sensiblement égales (10 mm Hg)
- Forces de diffusion
  - \* Diffusion simple en suivant le gradient de concentration (du milieu le plus concentré vers le moins concentré : mécanisme lent)
  - \* Diffusion facilitée par transporteur membranaire (limitée car saturable : glucose à la membrane baso-latérale). Se fait toujours dans le sens du gradient de concentration
- Forces électriques, il existe des ddp :
  - \* transmembranaire (ex : entre lumière tubulaire et l'intérieur des cellules tubulaires)
  - \* transépithéliale (ex : entre lumière tubulaire et lumière capillaire)

Lumière	-4 mV	-70 mV	Cellule	-70 mV	0 mV	zone péri-tubulaire
---------	-------	--------	---------	--------	------	---------------------

↑ ddp transmembranaire      ↑ ddp transépithéliale

### V<sub>1</sub> – Les mécanismes de transport

#### Les mécanismes actifs

On distingue

- \* Les mécanismes actifs primaires : essentiellement la Na/k ATPase
- système enzymatique (pompe Na/k) lié exclusivement à la membrane basolatérale, agit contre le gradient de concentration
- maintient la concentration en Na<sup>+</sup> intracellulaire basse (10 -20 mM)
- si [Na<sup>+</sup>] croît, la pompe Na/K s'active et ressort 3Na<sup>+</sup> en échange d'une entrée de 2K<sup>+</sup> (renforcement de l'électro-négativité interne, ce qui ajouté au gradient de concentration du Na<sup>+</sup> facilite son entrée à la membrane apicale)

Lumière	-4 mV	-70 mV	Cellule	-70 mV	0 mV	Zone péri-tubulaire
Na 140 mM		Na 10-20 mM		Na 140 mM		

(-) ddp transépithéliale (+)

### V<sub>1</sub> – Les mécanismes de transport

#### Les mécanismes actifs

\* Les mécanismes secondairement actifs

Ce sont des mécanismes de cotransport d'une molécule avec un ion par exemple : le transport du glucose à la membrane apicale (idem pour les Ac Aminés, le phosphate)

Le transfert du glucose ne se fait qu'en présence du Na<sup>+</sup> et utilise l'énergie liée au transport de cet ion

Le Na<sup>+</sup> entré dans la cellule est ressorti à la membrane basolatérale par la Na/K ATPase (mécanisme actif) et le glucose est pris en charge par un transporteur saturable ( notion de Tm)

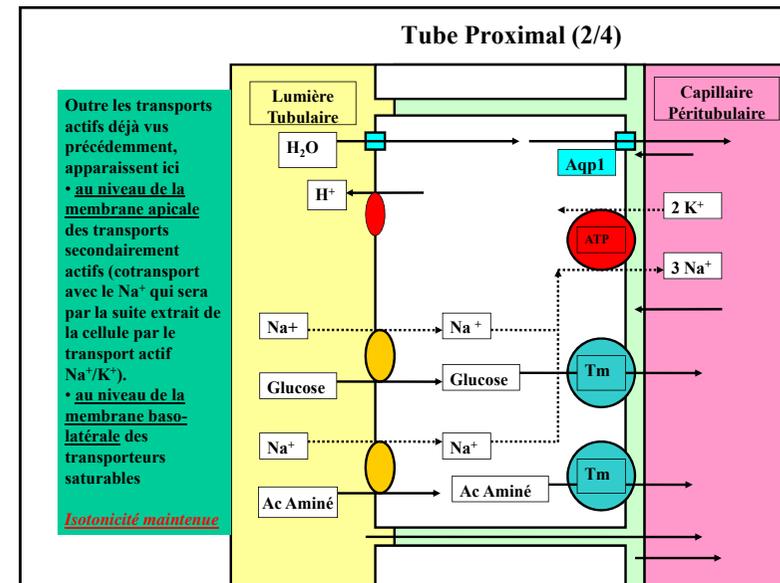
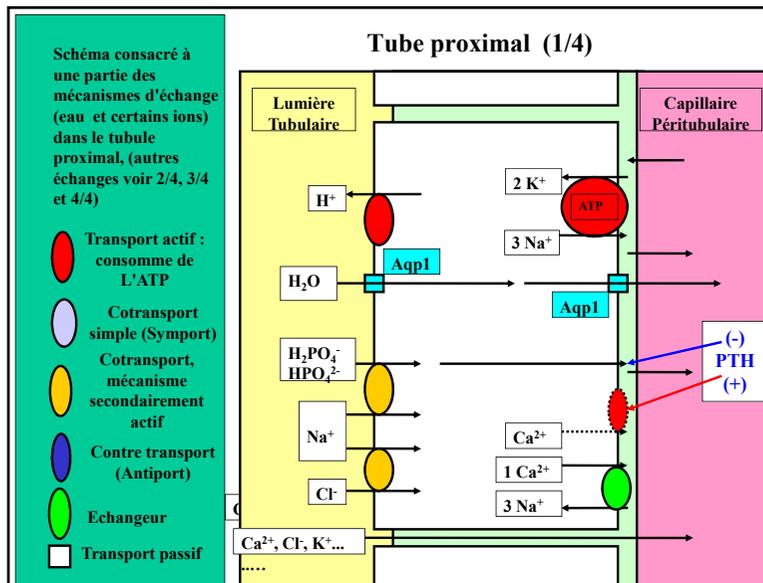


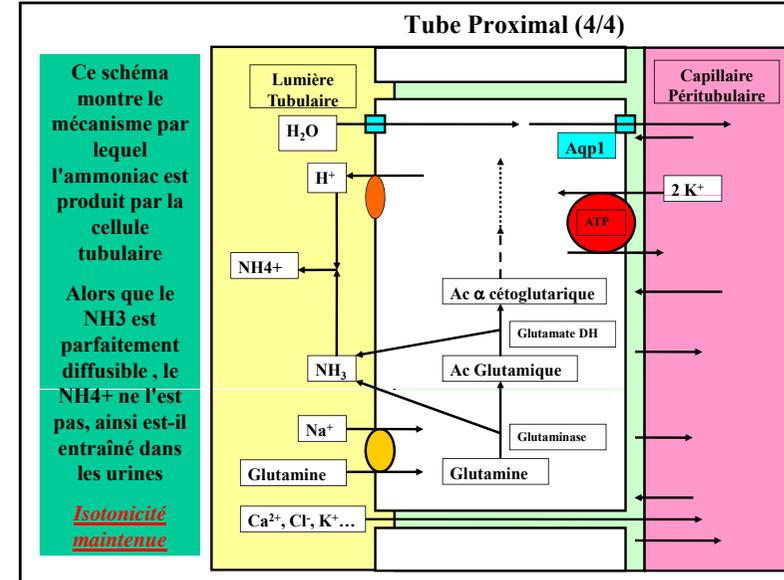
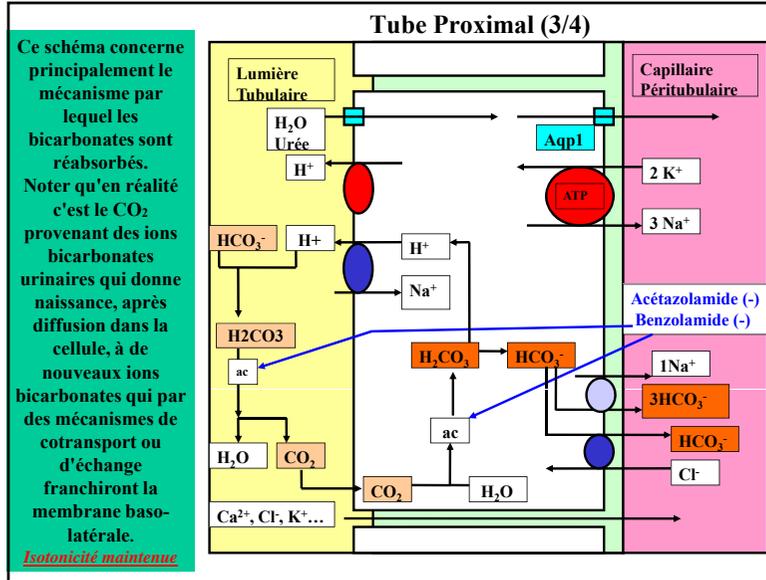
**V<sub>2</sub> - Les échanges dans le tubule proximal**

- Caractéristique : le liquide tubulaire demeure isotonique par rapport au plasma tout le long du TCP
- L'eau et les solutés sont donc réabsorbés simultanément
- La réabsorption est facilitée par le fait que dans le sang péri-tubulaire la pression oncotique est plus élevée (perte de 1/5 de l'eau à la filtration) ce qui constitue une force osmotique d'appel d'eau
- L'eau est réabsorbée par passage au travers de canaux spécifiques : les canaux aquaporine type 1 surtout (Aqp1) présents sur les membranes apicale et basolatérale de la cellule tubulaire.
- A ce niveau sont réabsorbés :
  - 70 % de l'eau
  - 50 à 100 % des autres éléments

**V<sub>2</sub> - Les échanges dans le tubule proximal**

- Les mouvements d'ions et solutés se font au niveau apical surtout par des mécanismes de cotransport (symport) ou de contre-transport (antiport)
- Au niveau basolatéral antiport et symport existent, à ce niveau aussi
  - Se situe, et là seulement, la Na/k ATPase qui se charge du transfert du Na<sup>+</sup> vers le milieu interstitiel
  - S'observent des mécanismes de diffusion simples ou avec transporteurs
- La sécrétion au sens strict concerne H<sup>+</sup> et NH<sub>3</sub> qui sont effectivement produit dans la cellule tubulaire et délivrés dans la lumière tubulaire
- La sécrétion ou plus exactement l'excrétion concerne le transfert tubulaire de substances endogènes qui s'ajoute à la filtration (catécholamines, sérotonine et leurs métabolites, prostaglandines...) mais aussi de substances introduites dans l'organisme (antibiotiques, diurétiques, produits de contraste... et évidemment le PAH)

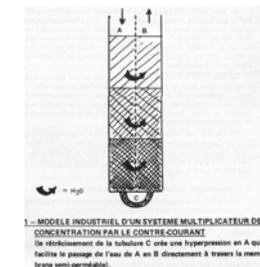
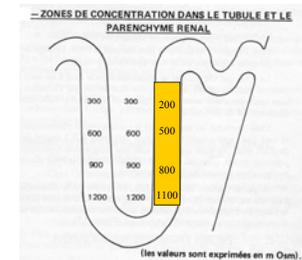


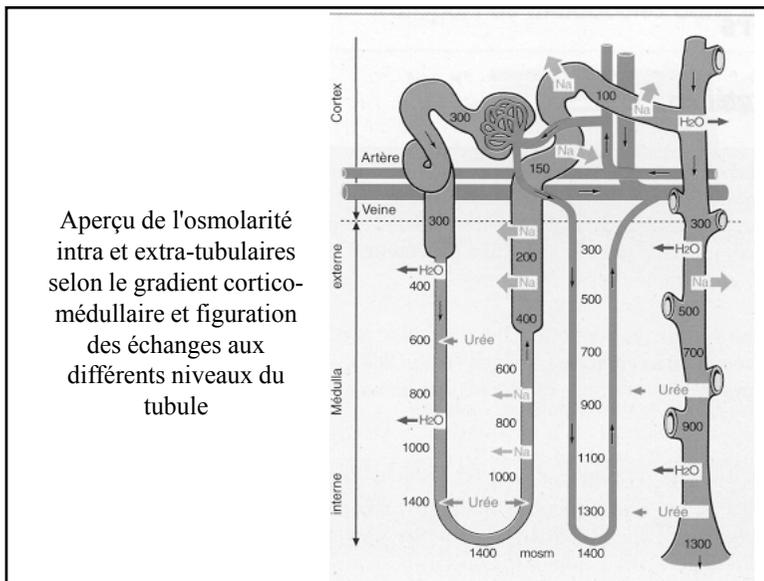
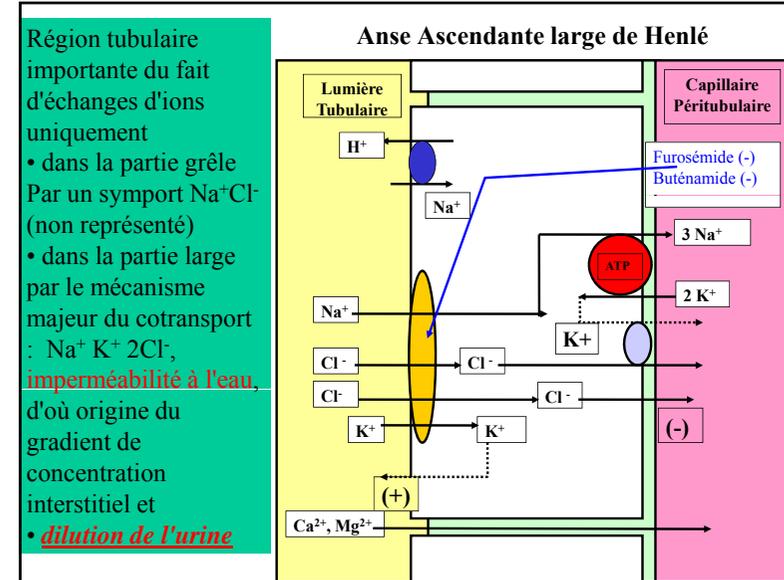
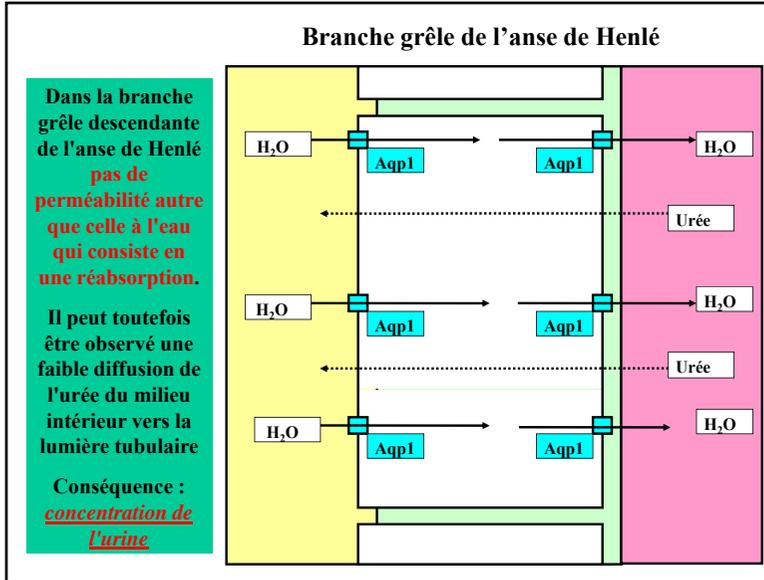


**V<sub>2</sub> - Les échanges dans le tubule proximal**

- Il existe 2 mécanismes de régulation du débit urinaire propres au rein siégeant l'un au niveau du TCP l'autre au niveau du TCD
- Ici donc il s'agit de l'équilibre ou **balance glomérulo-tubulaire**, ce mécanisme a pour but d'atténuer les variations du DFG par adaptation de la réabsorption d'eau dans le TCP
- Quand DFG augmente (augmentations du Kf, de Pf) le sang capillaire tubulaire est plus concentré d'où un appel d'eau plus important à partir de la lumière tubulaire ce qui rétablit le débit urinaire avant l'anse de Henlé
- Au contraire si DFG diminue la réabsorption d'eau diminue mais dans certaines limites : **si la baisse excède 40 %** la quantité d'eau restante est entièrement réabsorbée avec les autres éléments d'où **anurie**

**V<sub>3</sub> Les échanges dans l'anse de Henlé**

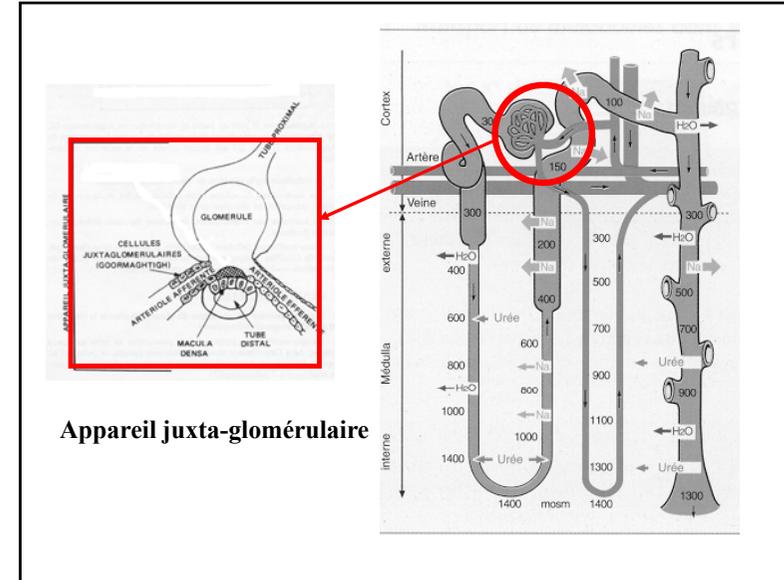
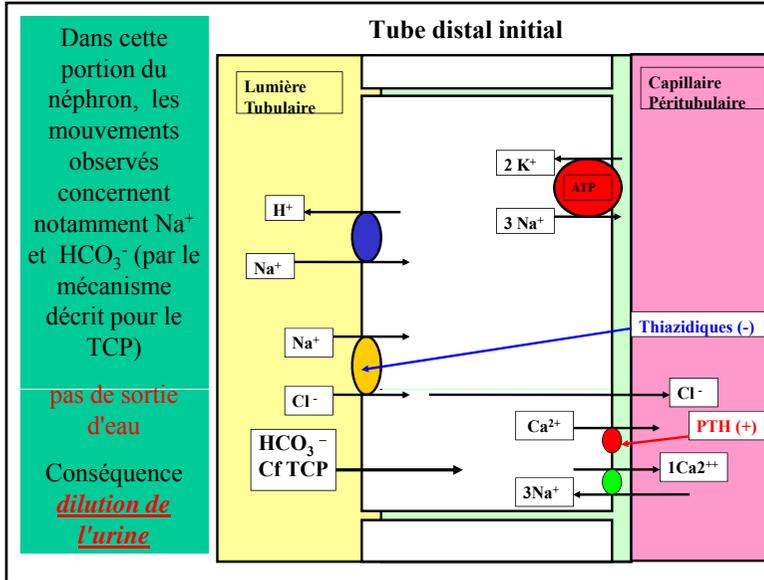




### V<sub>4</sub> – Les échanges dans le tube distal

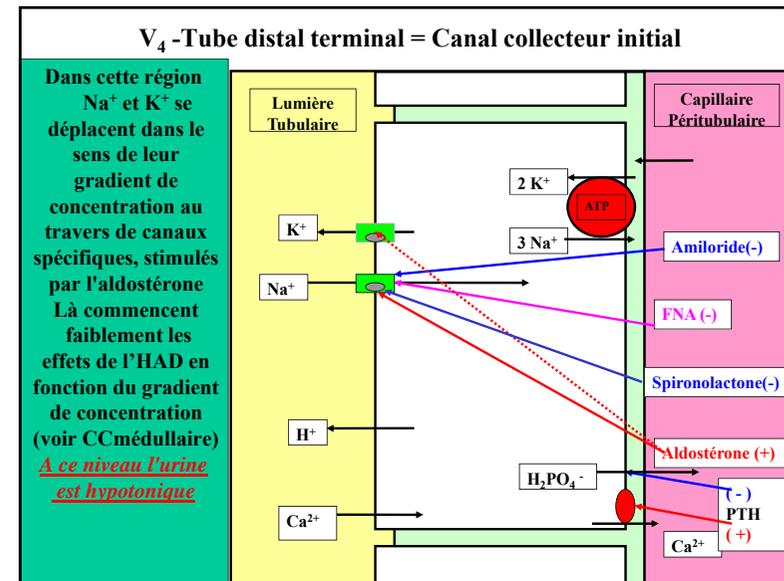
- A la sortie de l'anse de Henlé le liquide tubulaire est donc hypotonique (200 m.osmoles)
- Le TCD est un segment hétérogène
  - La partie initiale est encore le siège de réabsorption d'ions ce qui entraîne à nouveau une dilution du liquide tubulaire (150 m.osmoles) et selon les circonstances il sécrète de l'hydrogène, nouvelle acidification de l'urine
  - La partie médiane n'est qu'une zone de liaison sans fonction précise
  - La partie terminale a une structure identique à celle du canal collecteur et porte de ce fait le nom de canal collecteur initial (CCI) et elle assure les mêmes fonctions que celui-ci





**V<sub>4</sub> – Les échanges dans le tube distal**

- Le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (2<sup>ème</sup> mécanisme régulateur) se situe au niveau de la macula densa (MD)
- Les cellules sont sensibles à la teneur en  $\text{Na}^+$  dans la lumière tubulaire (osmorécepteurs)
- Lorsque le débit urinaire est augmenté, dans le TCP la réabsorption du  $\text{Na}^+$  n'est pas complète, il parvient plus de  $\text{Na}^+$  à la MD : effet stimulant
- La stimulation déclenche une libération de  $\text{Ca}^{2+}$  dans les cellules à partir des lieux de stockage intracellulaire : signal déclenchant
  - Des substances vasoconstrictrices sont sécrétées et agissent sur l'artériole afférente (endothéline, adénosine?) et diminution du DFG
  - Le signal est probablement transmis aux cellules juxta-glomérulaires et déclenche le SRA (mécanisme secondaire toutefois et qui pourrait participer à l'autorégulation)



**V<sub>4</sub> -Tube distal terminal = Canal collecteur initial**

- L'effet diurétique de l'amiloride et de la spironolactone s'explique là encore par le maintien du Na<sup>+</sup> dans la lumière tubulaire et donc par retenue d'une plus grande quantité d'eau
- L'amiloride inhibe l'entrée de Na<sup>+</sup> par action sur le canal et non pas par inhibition du récepteur à l'aldostérone, l'effet persiste en l'absence de cette hormone
- La spironolactone est un stéroïde dont la molécule est voisine de celle de l'aldostérone elle se fixe sur les récepteurs de celle-ci et bloque son effet
- Le blocage de l'entrée de Na<sup>+</sup> se traduit par une réduction de sortie du K<sup>+</sup>
- Ces 2 molécules sont donc des diurétiques qui **épargnent le K<sup>+</sup>**

**V<sub>4</sub> -Tube distal terminal = Canal collecteur initial**

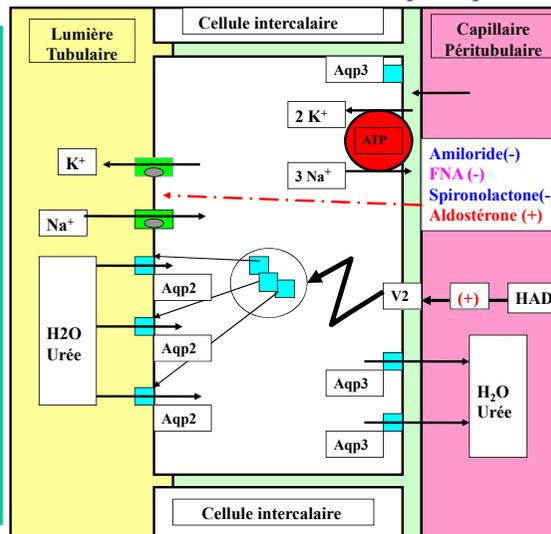
- Le FNA s'oppose aux effets de l'aldostérone soit
  - En bloquant directement les canaux sodiques
  - Autre hypothèse : en bloquant la voie de synthèse de l'aldostérone
- L'élimination importante de Na<sup>+</sup> produite par le FNA entraîne une élimination importante d'eau
- La libération de FNA se produit lors de la distension atriale due soit à :
  - l'augmentation de la volémie
  - ou un mécanisme perçu comme tel : augmentation de la pression veineuse centrale (= augmentation du volume atrial) comme lors de la **plongée** ou lors de la **vasoconstriction due au froid** (besoin d'uriner plus fréquent)

**V<sub>5</sub> - Canal collecteur médullaire : cellules principales**

Dans cette région les effets de l'ADH sont d'autant plus importants que le gradient de concentration augmente

Dans cette région les canaux Na<sup>+</sup> sensibles à l'amiloride peuvent être fortement inhibés par le FNA

*Région de concentration de l'urine*



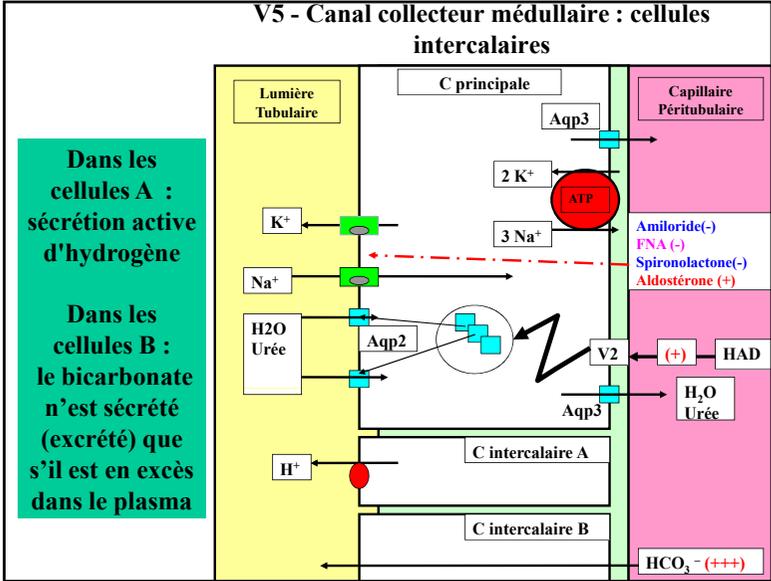
**V<sub>5</sub> - Canal collecteur médullaire : cellules principales**

- L'hormone antidiurétique est sécrétée par les neurones hypothalamiques
- Les stimuli physiologiques de la sécrétion sont :
  - Osmotiques** : les osmorécepteurs hypothalamiques détectent une très faible élévation de l'osmolarité des liquides corporels
    - Le mécanisme déclencheur est une très faible déshydratation de ces récepteurs qui a pour but de diluer l'excédent d'ions (Na<sup>+</sup> essentiellement) du milieu extracellulaire
    - Les osmorécepteurs stimulent le centre de la soif et la sécrétion des cellules neuro-endocrines à HAD
  - Non osmotiques (nerveux)** : stimulation hypothalamique en réponse à une diminution :
    - D'environ 10 % du volume sanguin perçue par les volorécepteurs de l'atrium droit
    - De la PA détectée par les barorécepteurs artériels (effet mineur)



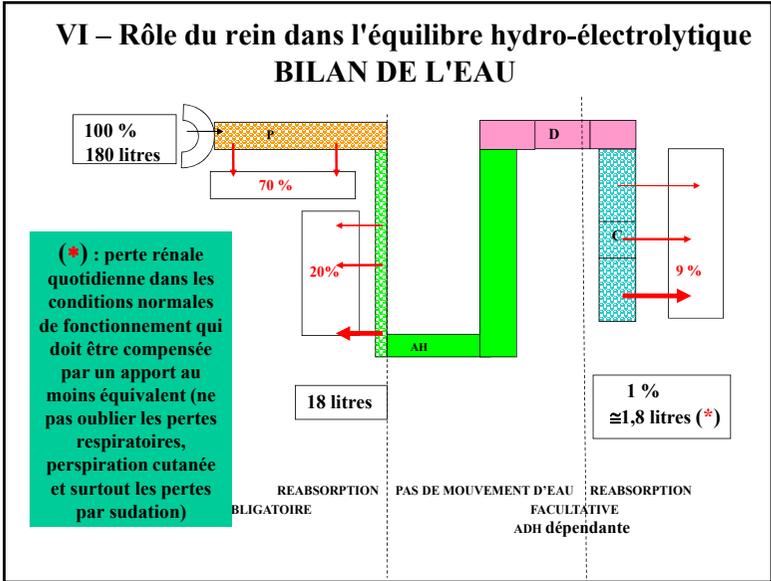
**V<sub>5</sub> - Canal collecteur médullaire : cellules principales**

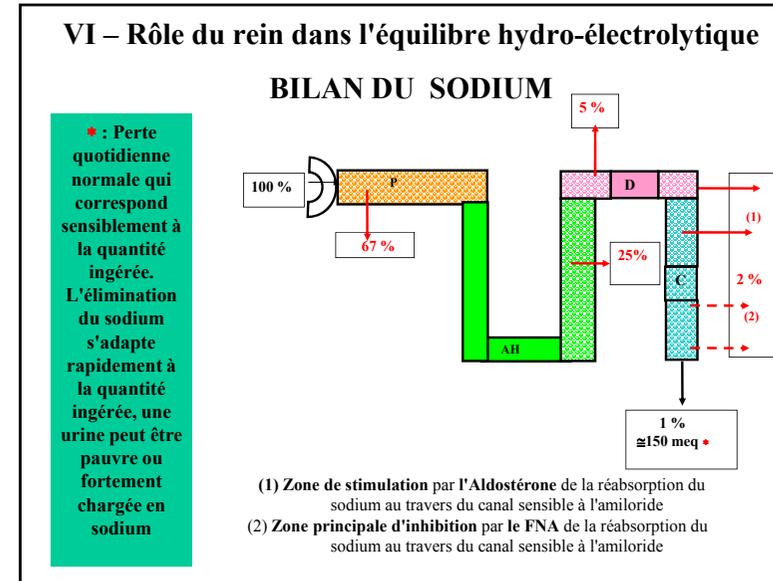
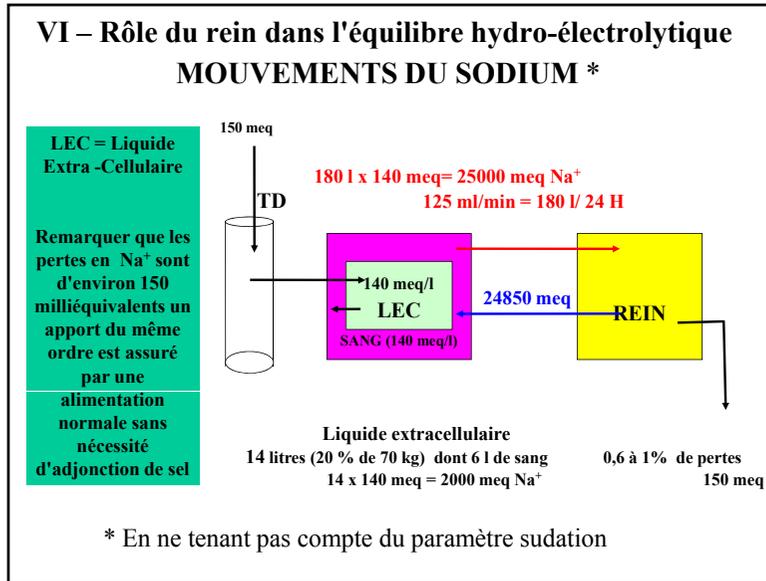
- Lors d'un déficit en eau HAD est sécrétée
- En cas de surabondance d'apports hydriques la sécrétion se ralentit
- Cette réabsorption d'eau liée à HAD est facultative, dans les conditions normales elle représente tout de même 9 % des 180 litres filtrés (il ne reste donc que 1,5 à 1,8 l d'urine définitive)
- **Le diabète insipide** s'observe en cas de déficit en HAD ou de défaut de ses récepteurs (diabète insipide néphrogénique), on assiste à une diurèse importante accompagnée d'une soif intense et d'une polydipsie pour compenser les pertes



**VI – Rôle du rein dans l'équilibre hydro-électrolytique**

- La régulation des entrées d'eau se fait par le mécanisme de la soif
- Les pertes d'eau sont diverses et inévitables (sécrétions, perspiration cutanée, respiration, sudation, matières fécales..) mais aussi très variables (chaleur, diarrhées, hémorragie...) l'ajustement des pertes est réalisée par le rein
- Il y a une perte d'eau obligatoire au niveau du rein pour assurer l'excrétion de certains solutés et maintenir l'osmolarité plasmatique.
- Les pertes normales sont au minimum de 500 ml/24 h, raison pour laquelle il est impossible de survivre sans apport d'eau (attention aux vieillards qui perdent la sensation de soif)
- Lors d'un apport d'eau en excès les reins commencent l'élimination 30 min après l'ingestion (délai correspondant à l'ajustement de la sécrétion d'HAD), le maximum est atteint au bout d'une heure et le retour à la normale après 3 heures.
- Le volume hydrique de l'organisme est strictement lié au contenu en sodium "**Na<sup>+</sup> agit comme un aimant vis à vis de l'eau**"





### VI – Rôle du rein dans l'équilibre hydro-électrolytique

#### Régulation des pertes sodiques

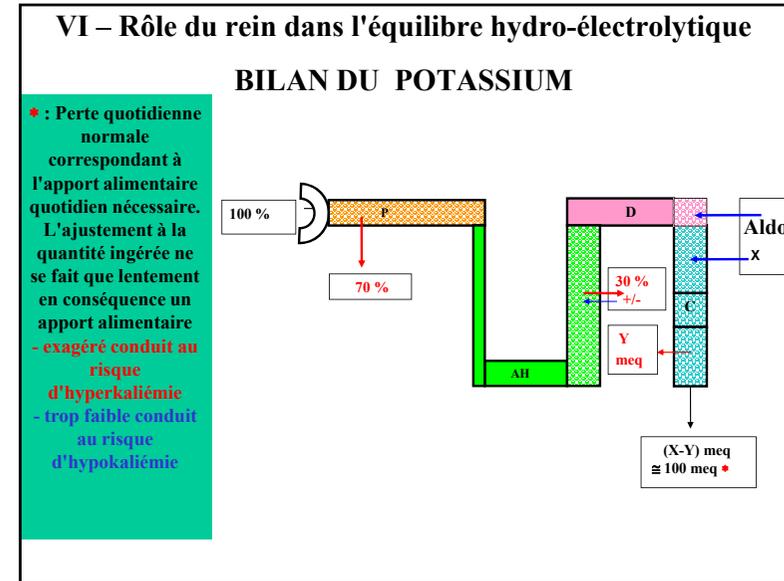
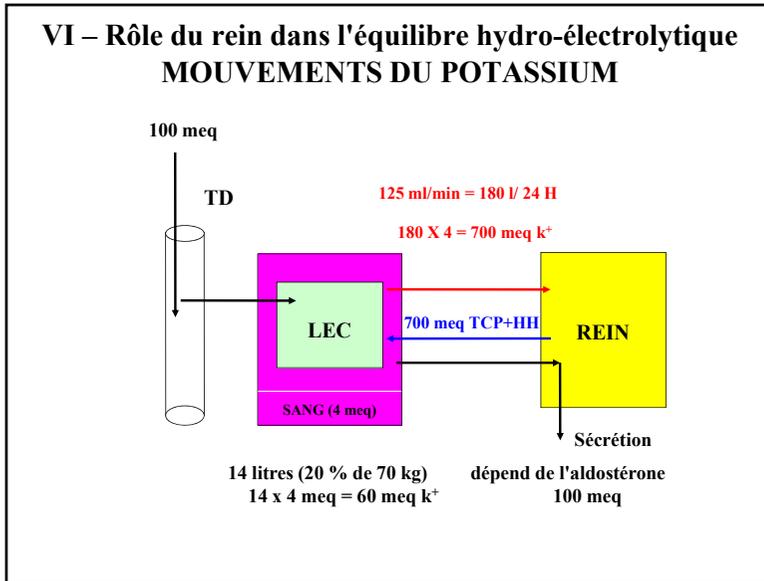
- En résumé la perte de Na<sup>+</sup> ne représente que 1 % de la quantité filtrée et c'est l'aldostérone qui en règle le débit définitif
- Dans la maladie d'Addison (insuffisance surrénalienne) l'hypo-aldostéronémie a comme conséquence une élimination accrue de Na<sup>+</sup> mais aussi de Cl<sup>-</sup> et d'eau.
- La régulation de la sécrétion d'aldostérone dépend de mécanismes
  - Direct : la zone glomérulée de la surrénale est sensible au rapport [Na<sup>+</sup>]/[K<sup>+</sup>] plasmatique, une diminution de celui-ci (augmentation de la kaliémie ou diminution de la natrémie) stimule la sécrétion d'aldostérone. La correction est correcte en cas d'hyperkaliémie (fuite de K<sup>+</sup> urinaire) mais en cas d'hyponatrémie le résultat est le même et peut entraîner une hypokaliémie (effets toujours aux dépens du K<sup>+</sup>)
  - Indirects : le système Rénine Angiotensine stimule la production d'aldostérone, il est mis en jeu par :
    - Diminution de la distension des parois de l'artériole afférente (chute de pression)
    - Par stimulation sympathique de l'appareil juxta-glomérulaire
    - Éventuellement par l'augmentation de l'osmolalité tubulaire au niveau de la macula densa

### VI – Rôle du rein dans l'équilibre hydro-électrolytique

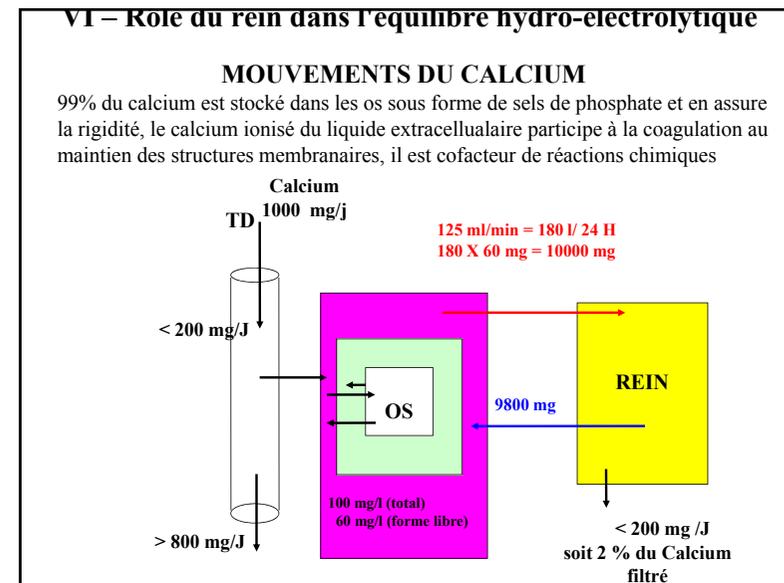
#### Régulation des pertes sodiques

- Le FNA est libéré lors de la distension des parois de l'atrium droit (Cf précédemment), outre la vasodilatation qu'il entraîne c'est un natriurétique et par voie de conséquence un diurétique
- Les glucocorticoïdes augmentent la filtration glomérulaire mais à fortes doses il ont un effet antidiurétique, ils reproduisent les effets de l'aldostérone probablement en se fixant sur les récepteurs de celle-ci (oedèmes des patients traités par rétention de Na<sup>+</sup> et d'eau)
- Les estrogènes sont chimiquement des analogues de l'aldostérone et permettent une rétention d'eau (syndrome prémenstruel) et des oedèmes chez la femme enceinte
- En cas d'hypernatrémie la lutte chimique consiste en l'utilisation des diurétiques quelle que soit leur famille, attention cependant aux fuites potassiques avec le furosémide
- Le traitement de l'hypertension artérielle utilise les diurétiques sans oublier le régime pauvre en Na<sup>+</sup>





- ### VI – Rôle du rein dans l'équilibre hydro-électrolytique
- #### Régulation des pertes en potassium
- Le K<sup>+</sup> est le cation intracellulaire principal nécessaire au fonctionnement des cellules vivantes, il peut être extrêmement toxique quand sa répartition intra/extracellulaire est modifiée :
    - Hyperkaliémie = dépolarisation cellulaire
    - Hypokaliémie = hyperpolarisation cellulaire
    - Dans les 2 cas = diminution de l'excitabilité.
  - L'équilibre du K<sup>+</sup> relève comme pour le Na<sup>+</sup> de l'activité rénale mais à la différence du Na<sup>+</sup> qui est toujours réabsorbé, le K<sup>+</sup> est réabsorbé (entièrement à la fin de l'anse de Henlé) mais aussi sécrété en échange d'une réabsorption de Na<sup>+</sup> (aldostérone) et cette sécrétion se fait quelle que soit l'état de la kaliémie.
  - Il est indispensable de pallier les pertes en K<sup>+</sup> par complément alimentaire en cas de fortes diarrhées, de traitement prolongé au furosémide
  - Mais attention aussi :
    - avant de suggérer de remplacer le Na<sup>+</sup> par du K<sup>+</sup>, dans un régime hyposodé s'assurer qu'il n'y a pas de déficit en aldostérone sinon l'hyperkaliémie peut être foudroyante
    - aux excès d'antagonistes de l'angiotensine ou d'enzyme de conversion qui conduiraient à un déficit en aldostérone



### VI – Rôle du rein dans l'équilibre hydro-électrolytique

#### BILAN DU CALCIUM

**\* : perte rénale quotidienne soit environ 200 mg. C'est surtout au niveau du tubule distal que se fait l'ajustement de cette perte sous l'influence de la PTH qui favorise la réabsorption en stimulant CaATPase.**

**-la Vit.D pour sa part stimule l'absorption digestive**

**Dans le cas d'une hyperparathyroïdie il sera cependant observé une hypercalciurie.**

(1) il s'agit du calcium plasmatique libre qui ne représente que 60 % du calcium plasmatique total (100 mg/l), 40 % étant lié aux protéines (surtout l'albumine)

### VI – Rôle du rein dans l'équilibre hydro-électrolytique

#### MOUVEMENTS DU MAGNÉSIIUM

Seulement 25 g de Mg<sup>2+</sup> dans l'organisme (99% dans les os et tissus mous, 1% dans le LEC, donc essentiellement ion intracellulaire)

125 ml/min = 180 l / 24H  
180 X 14 mg = 2500 mg

20 mg/l (total)  
14 mg/l (forme libre)

100 mg / J  
soit 4 % du Magnésium filtré

### VI – Rôle du rein dans l'équilibre hydro-électrolytique

#### BILAN DU MAGNÉSIIUM

**\* : perte rénale quotidienne soit environ 100 mg. La PTH stimule la réabsorption au niveau du TCP et de l'anse de Henlé (voie paracellulaire)**

(1) il s'agit du magnésium plasmatique libre qui ne représente que 70 % du magnésium plasmatique total, 30 % étant lié aux protéines

### VI – Rôle du rein dans l'équilibre hydro-électrolytique

#### MOUVEMENTS DU BICARBONATE

Les bicarbonates tamponnent l'acidité produite ou disparaissent sous forme d'une réabsorption complète, le bilan est nul tant que le taux plasmatique ne dépasse pas 28 meq (alcalose)

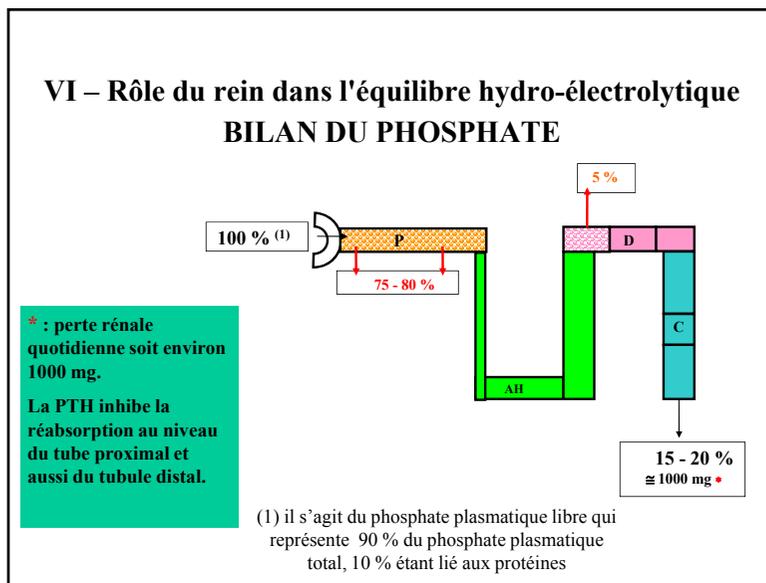
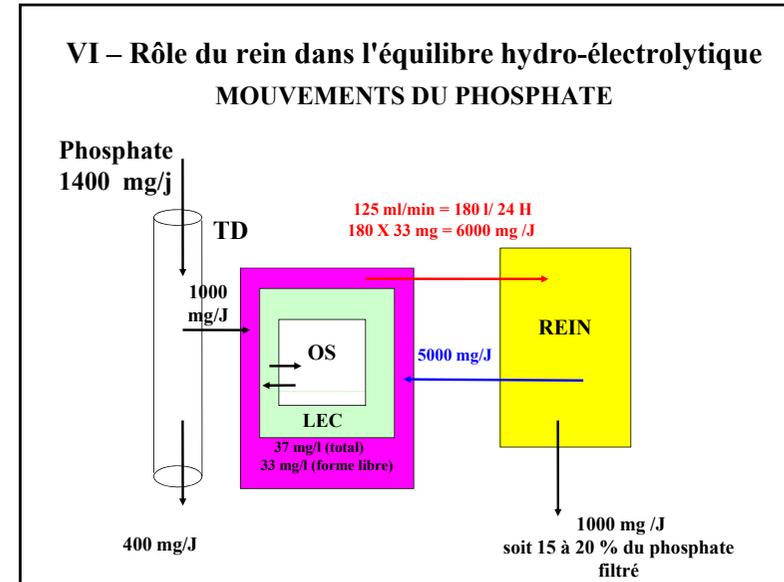
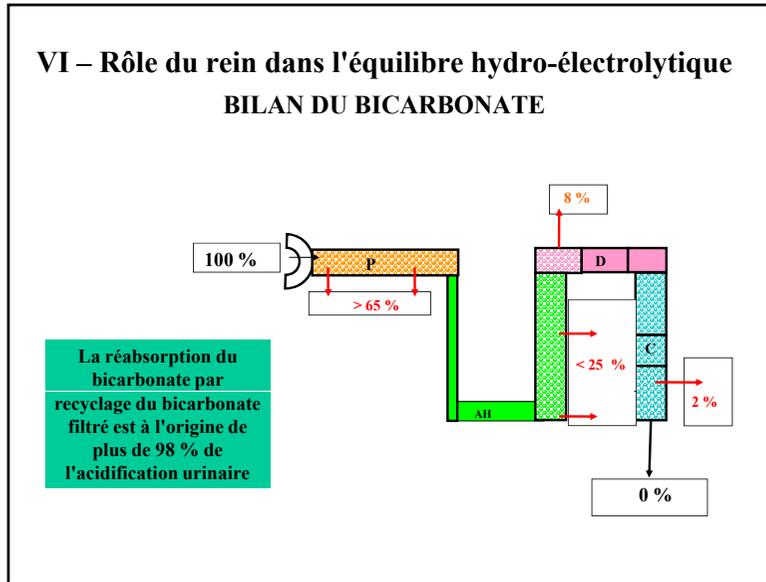
125 ml/min = 180 l / 24 H  
180 X 25 = 4500 meq HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

4500 meq

(25 meq)

Sécrétion dans CC si surcharge plasmatique





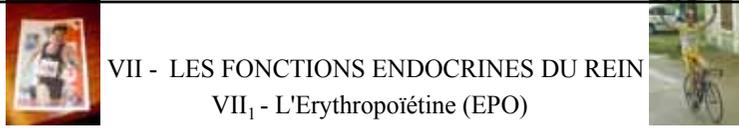
	TCP	Anse de Henlé		TCD	CC
		Descendante	Ascendante		
	H <sup>+</sup>			H <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>
<b>Sécrétion</b>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>			K <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>
<b>excrétion</b>	Prostaglandines				
	Catécholamines				
	Substances exogènes				
<b>Réabsorption H<sub>2</sub>O</b>	<b>Obligatoire : 90 %</b>				<b>Facultative</b>



	TCP	Anse de Henlé		TCD	CC
		Descendante	Ascendante		
	Na + : 67%		Na + : 25%	Na+ : 5 %	Na+ : 2%
	K + : 70 %		K + : 30 %		
Réabsorption	HCO3 - : 65 %		HCO3 - : 25%	HCO3 - : 8 %	HCO3 - : 2 %
des	Pi : 75-80 %			Pi : 5 %	
composés	Ca2+ : 70%		Ca2+ : 20%	Ca2+ : 5%	Ca2+ : 3%
filtrés	Glucose : 100 %				
	Ac Amin: 100 % Urée 50%				Urée

### VII - LES FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

#### VII<sub>1</sub> - L'Erythropoïétine (EPO)



- Plasma de rats anémiés, injecté à des rats normaux → Polyglobulie  
**Donc facteur Erythropoïétique**
- (NAETS) : Binéphrectomie d'un chien → disparition des érythrocytes dans la moelle osseuse  
**Donc suppression de la fonction rénale → anémie**  
Y avait-il un lien avec le travail d'épuration rénal? Etait-ce l'absence de fonction excrétrice qui en était la cause?  
Non !: la ligature bilatérale urétérale chez le chien ne produit pas d'anémie  
**Donc il s'agit d'une autre fonction rénale**  
Cette fonction est située au niveau du glomérule  
\* Ce n'est pas l'appareil juxta-glomérulaire qui produit l'EPO  
\* Fonction assurée probablement par les fibroblastes péri-tubulaires

### VII - LES FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

#### VII<sub>1</sub> - L'Erythropoïétine (EPO)

- Quoi qu'il en soit c'est l'hypoxie rénale qui augmente la production d'EPO
  - striction des artères rénales
  - La polyglobulie d'altitude tient son origine de la PO<sub>2</sub> réduite
- Autres sources d'EPO chez l'homme car la bi-néphrectomie n'abolit pas complètement sa production
- Les hormones thyroïdiennes, surrénaliennes stimulent la production d'EPO (cortisol cf : dopage)
- Les Androgènes stimulent la production d'EPO alors que les Estrogènes l'inhibent (différence du nombre d'hématies (5, 4 millions/mm<sup>3</sup> chez l'homme versus 4,8 chez la femme)
- Applications de l'EPO: entraînement des sportifs en altitude, stimulation de l'érythropoïèse chez l'insuffisant rénal
- Danger de l'EPO : augmentation de la viscosité sanguine et risques de troubles circulatoires lorsque la déperdition d'eau est importante (sueur)

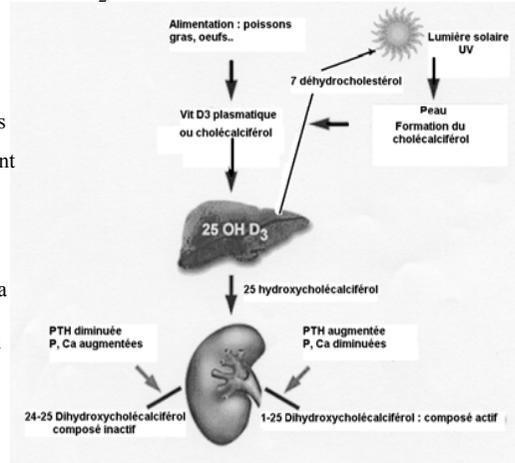
### VII - LES FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

#### VII<sub>2</sub> – La Vitamine D

Les métabolites de la Vitamine D sont considérés comme des analogues des stéroïdes

La Vit D3 (CC) provient de 2 sources :

- exogène par l'alimentation
- endogène à partir de la synthèse hépatique du 7dihydroxycholestérol



The diagram illustrates the metabolic pathway of Vitamin D. It starts with 'Alimentation : poissons gras, oeufs..' and 'Lumière solaire UV' leading to '7 dihydrocholestérol'. From there, it branches into 'Vit D3 plasmatique ou cholecalciférol' and 'Peau Formation du cholecalciférol'. Both lead to '25 OH D3' in the liver. From the liver, it goes to the kidney where 'PTH diminuée P, Ca augmentées' and 'PTH augmentée P, Ca diminuées' are shown. The kidney produces '24-25 Dihydroxycholecalciférol composé inactif' and '1-25 Dihydroxycholecalciférol : composé actif'.



VII - LES FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

VII<sub>2</sub> – La Vitamine D

- Le 1-25 CC stimule la sécrétion duodénale d'une protéine qui perméabilise la membrane des entérocytes au Ca<sup>2+</sup>, la carence en Vit D3 ou de son métabolisme interdit l'absorption intestinale du Ca<sup>2+</sup> (rachitisme)
- Le 1-25 CC favorise la fixation du Ca<sup>2+</sup> au niveau de l'os et le fonctionnement normal des unités de remodelage osseux (à la fois augmentation de la résorption et de la formation osseuse)

VII - LES FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

VII<sub>3</sub> Le Système Rénine Angiotensine (SRA)

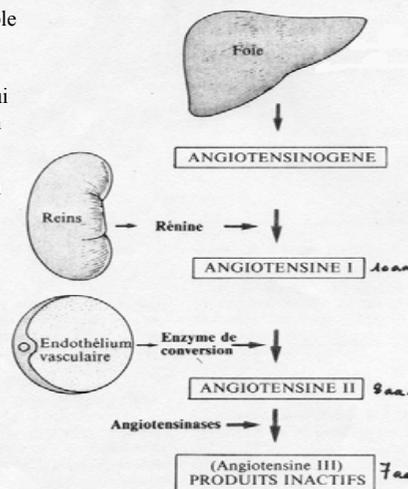
- Dès 1898 TIGERSTEDT et BERGMANN ont montré que l'injection d'un extrait de rein non purifié déclenchait une élévation de la PA chez le receveur
- En 1938 GOLDBLATT montre que le clamage partiel d'une artère rénale (chute de débit de perfusion) induisait une élévation permanente de la PA, simulant l'hypertension artérielle maligne de l'humain; L'ablation du rein fait disparaître l'hypertension. Le rein produit donc une molécule active d'où le nom de **Rénine**
- En 1939 BRAUN – MENENDEZ et PAGE démontraient simultanément que la rénine n'était pas une hormone mais une enzyme qui agissait sur une protéine plasmatique et provoquait l'apparition d'une molécule à action hypertensive : l'**Angiotensine**
- La rénine est sécrétée par les cellules myoépithéliales entourant les artérioles afférentes (contiennent des granules sécrétoires, sont plus nombreuses chez l'hypertendu et aussi chez les sujets normaux gros consommateurs de sel)

PRINCIPALES ETAPES DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

L'angiotensine I a une très faible action hypertensive lorsqu'elle est injectée dans la circulation artérielle, au contraire de ce qui est observé lors d'une injection intraveineuse.

Cette constatation a conduit au raisonnement que la molécule devait être activée lors du passage du sang veineux au niveau des poumons.

La présence abondante d'enzyme de conversion (EC) dans les cellules endothéliales pulmonaires confirment l'hypothèse (l'endothélium glomérulaire serait également un site de production de EC)



VII - LES FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

VII<sub>3</sub> Le Système Rénine Angiotensine (SRA)

Contrôle de la sécrétion de rénine

- Plusieurs mécanismes :
  - 1) la diminution de la pression de perfusion (en réalité la diminution de la tension des parois artériolaires afférentes) peut conduire à une chirurgie rénale ou ablation du rein pour supprimer l'hypertension
  - 2) la réduction du capital sodé de l'organisme qui a pour conséquence la diminution de la volémie (les volorécepteurs atriaux et modestement les barorécepteurs artériels informent les centres sympathiques bulbaires (SNS))
  - 3) les effets de l'orthostatisme, celui-ci étant perçu comme une diminution de la volémie du fait de la répartition du sang vers les parties basses. Chez l'homme le passage en orthostatisme se traduit par une augmentation de la sécrétion de rénine dans les 5 minutes qui suivent et de l'aldostérone très rapidement après
  - 4) l'augmentation de la teneur en Na<sup>+</sup> du liquide tubulaire (cf macula densa)



VII - LES FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

VII<sub>3</sub>Le Système Rénine Angiotensine (SRA)

Contrôle de la sécrétion de rénine

- Le SNS n'est pas indispensable à la libération de rénine mais il sert de relais dans la mise en jeu réflexe de sa sécrétion
  - Sur un animal anesthésié dont un rein a été dénervé, le positionnement en position verticale déclenche une sécrétion de rénine dans le rein non dénervé plus importante que dans le rein dénervé
  - L'administration de β stimulants renforce la sécrétion de rénine, l'effet paraît direct sur les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire
- Autres facteurs influençant la sécrétion de rénine :
  - L'âge : la sécrétion de rénine diminue avec l'âge, la rénine n'est donc pas une cause directe de l'hypertension du vieillard
  - Les origines ethniques : les sujets à peau noire ont une activité rénine plasmatique plus faible qu'ils soient normo ou hypertendus
  - Le cycle menstruel : augmentation de la réninémie pendant la phase lutéale

VII - LES FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

VII<sub>3</sub>Le Système Rénine Angiotensine (SRA)

Les effets de l'angiotensine

- 1) effet presseur exercé sur les vaisseaux (même sur l'artériole afférente) avec augmentation de la PA
- 2) effets inotrope et chronotrope positifs sur le cœur ce qui favorise aussi l'élévation de la PA
- 3) effets sécrétoires : stimulation de la zone glomérulée de la surrénale avec production d'aldostérone qui a bien évidemment un effet hypertenseur (déjà vu : rétention de sodium et d'eau)
- 4) Effet stimulant sur le SNS
- 5) Effet stimulant sur les centres de la soif et donc sur la sécrétion de HAD (rétention d'eau)

**Ces actions vont toutes dans le sens d'une augmentation de la pression artérielle**

REGULATION DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE

