

Les référentiels

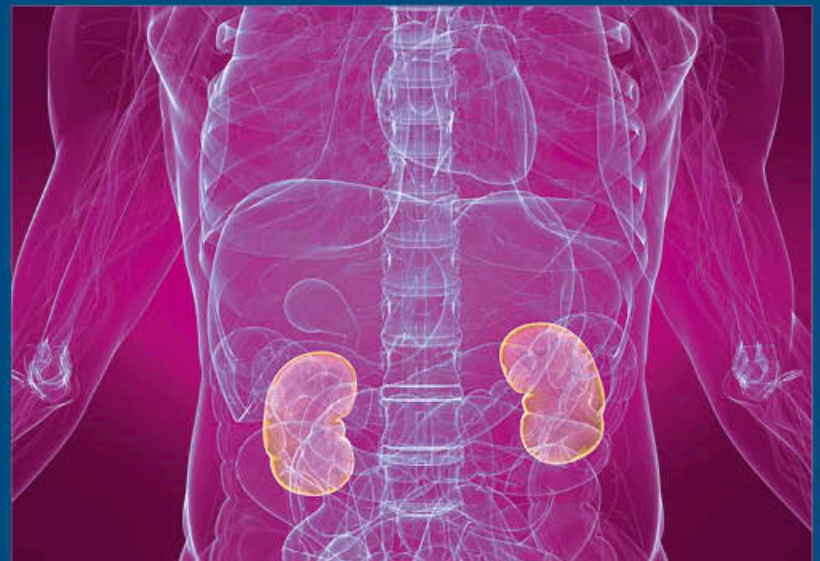
Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie

EDN

Néphrologie

10^e édition

conforme à la réforme des EDN



NOUVEAU PROGRAMME

R2C

- ▶ Tout le programme de la spécialité
- ▶ En accord avec les **conférences de consensus**
- ▶ Des **tableaux et des encadrés** pour y voir plus clair
- ▶ **QRM de restitution** pour chaque chapitre



Éléments de physiologie rénale

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 le passage 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, par phénomènes mixtes de convection et de diffusion. La barrière de filtration glomérulaire est constituée de 3 couches juxtaposées, qui sont, en allant de la lumière vasculaire à la chambre urinaire :
 - la **cellule endothéliale** qui a la particularité d'être 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, l'espace formé entre les pédicelles définissant la fente de filtration.

Les glycoprotéines de la membrane basale chargées négativement confèrent une sélectivité de charge qui modifie la diffusion des substances chargées (permselectivité). 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 est transmis en quasi-totalité aux glomérules. Ceci correspond à environ 1 L/min soit un débit plasmatique rénal (DPR), pour un hématoците moyen de 40 %, d'environ 600 ml/min, réparti sur les deux reins. L'ultrafiltrat glomérulaire (urine primitive) est formé par phénomène mixte de convection du plasma (mécanisme majoritaire pour les électrolytes et substances dissoutes de faible poids moléculaire) et de diffusion (mécanisme minoritaire de façon globale mais qui est exclusif pour les molécules de taille intermédiaire telles les protéines de bas poids moléculaire). 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 $20\% \times 600 \text{ ml/min} = 120 \text{ ml/min}$ soit 180 L/j.

La filtration des substances dissoutes dépend, pour la diffusion, 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 pour la convection 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 la chambre urinaire est habituellement minime et la pression oncotique résultante virtuellement nulle; la pression hydrostatique dans la chambre urinaire 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 le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (phénomène biologique conduisant à la contraction de l'artéiole afférente lorsque le débit de Na dans le tubule distal augmente, ce qui intervient en cas d'augmentation de pression dans l'arbre vasculaire rénal).

- Au total, les **facteurs modulant la filtration glomérulaire** sont :
 - les **pressions hydrostatiques et oncotiques** dans le capillaire glomérulaire ;
 - la **pression hydrostatique dans la chambre urinaire** (augmentée en cas d'obstacle sur la voie excrétrice) ;
 - le **débit plasmatisque** glomérulaire ;
 - la **perméabilité et la surface glomérulaires** (qui peuvent varier sous l'influence de l'angiotensine II, par exemple) ;
 - le **tonus des artéioles 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, les glomérules produisent environ **180 litres d'ultrafiltrat** (Débit de Filtration Glomérulaire), pour un débit urinaire d'environ 1 à 2 litres/j, la différence étant réabsorbée par le tubule au cours du transit de l'urine primitive depuis la chambre urinaire jusqu'au système excréteur.

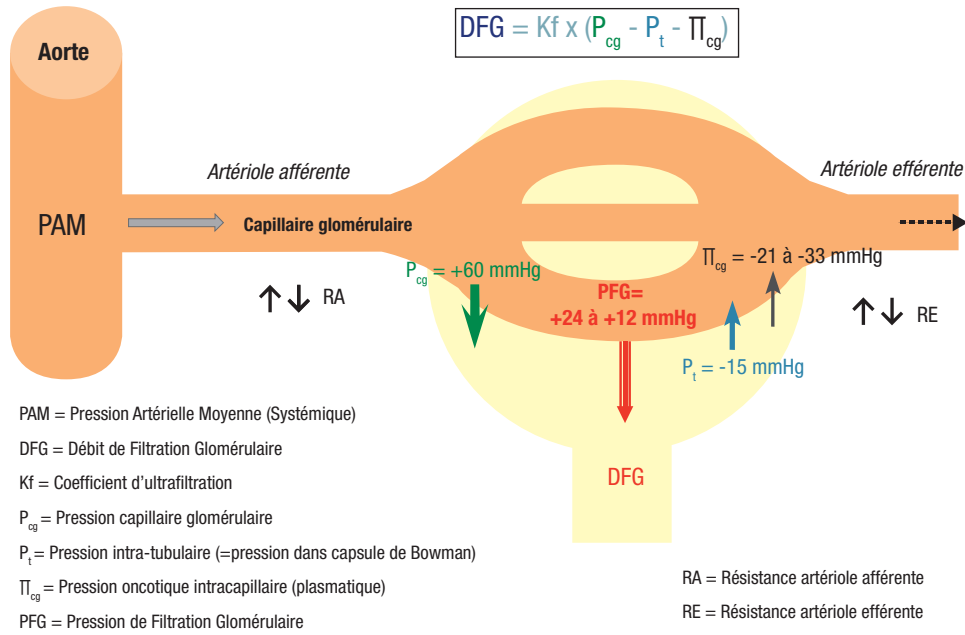


Figure 1. Hémodynamique glomérulaire

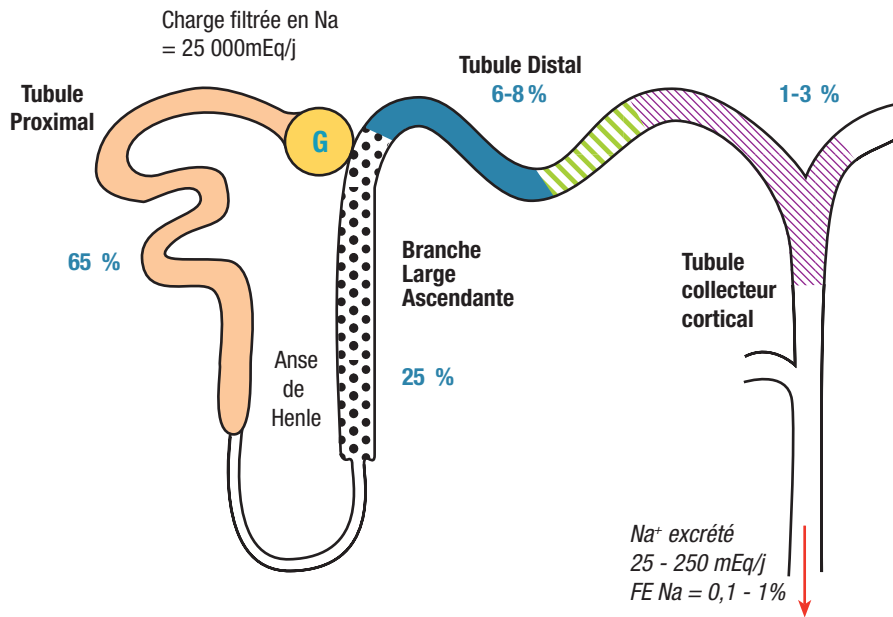


Figure 2. Sites de la réabsorption du sodium

II. La traversée tubulaire

A. Organisation du tubule rénal

La formation de l'urine résulte de la succession de phénomènes d'échanges de solvant ou de solutés entre le fluide tubulaire et le capillaire péri-tubulaire, à travers des épithéliums spécialisés. Les échanges se font diversement par les voies trans- et paracellulaires, et sont assurés par des systèmes de transport spécifiques, fonctionnant grâce aux gradients chimiques ou électriques générés par l'activité de la **NaK-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 (débit de substance filtrée) n'est pas directement régulée, car elle est égale au produit de la concentration plasmatique de la substance 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
Créatinine :	5-15 mmol (7-15 mg/kg/j)
pH _U :	5-7

■ Quantités transportées : quelques exemples

	Plasma	Urine primitive		Urine définitive
	Concentration	Concentration	Débit journalier	Débit journalier
H₂O	—	—	180 L	1 à 2 L
GR	5 G/L	0	0	0
Albumine	40 g/L	0	0	0
Glucose	5 mM	5 mM	900 mmol	0
Créatinine	80 μM	80 μM	14 mmol	15 mmol
Na	140 mM	140 mM	2500 mmol	10-200 mmol
K	4 mM	4 mM	720 mmol	10-200 mmol

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 presque entièrement réabsorbés (90%), de façon couplée au Na, 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** se fait dans le TCP couplée au Na, et sous le contrôle hormonal de l'**hormone parathyroïdienne (phosphaturiante)**.

- La réabsorption du Ca^{++} à ce niveau est passive, elle suit celle du Na^+ et de l'eau et représente 65 % du calcium filtré. Il y a une forte corrélation entre l'état d'hydratation extracellulaire et la réabsorption de calcium à ce niveau, du fait des variations de transport du sodium.
- Dans cette partie du néphron, il existe une réabsorption importante d'acide urique, via des transporteurs spécifiques.

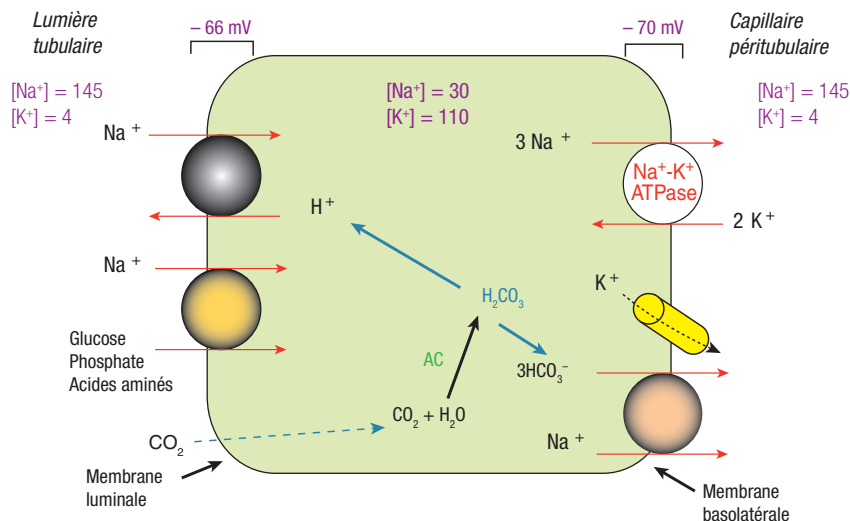


Figure 3. **Processus de réabsorption dans la cellule tubulaire proximale**

- + Le phénomène moteur de la réabsorption est le transport actif de sodium réalisé par la NaK-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' H_2O sans Na^+ dans la branche descendante et réabsorption active de Na^+ sans H_2O dans la branche ascendante). 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.*

- La réabsorption dissociée de Na et d'H₂O, associée à un phénomène de multiplication à contre-courant, possible grâce à la disposition en épingle à cheveux de l'anse de Henle et des vasa recta qui l'accompagne, induit un gradient de concentration cortico-papillaire (osmolarité interstitielle corticale à 290 mOsM jusqu'à une osmolarité interstitielle et tubulaire à 1 200 mOsM)
- 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.

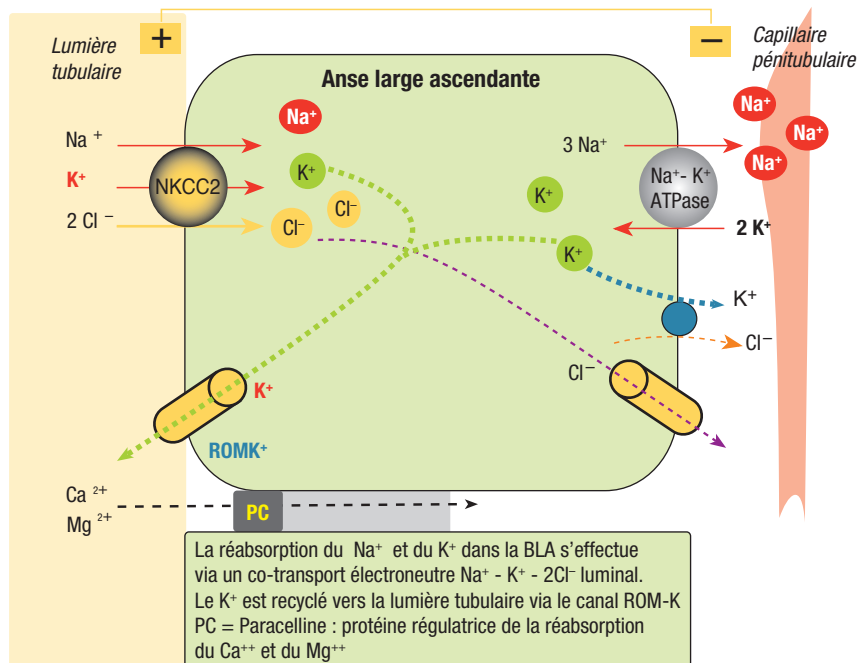


Figure 4. Réabsorption du sodium dans l'anse large ascendante de Henle

- Dans l'anse large ascendante de Henle les cations divalents (Ca²⁺ et Mg²⁺) 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.

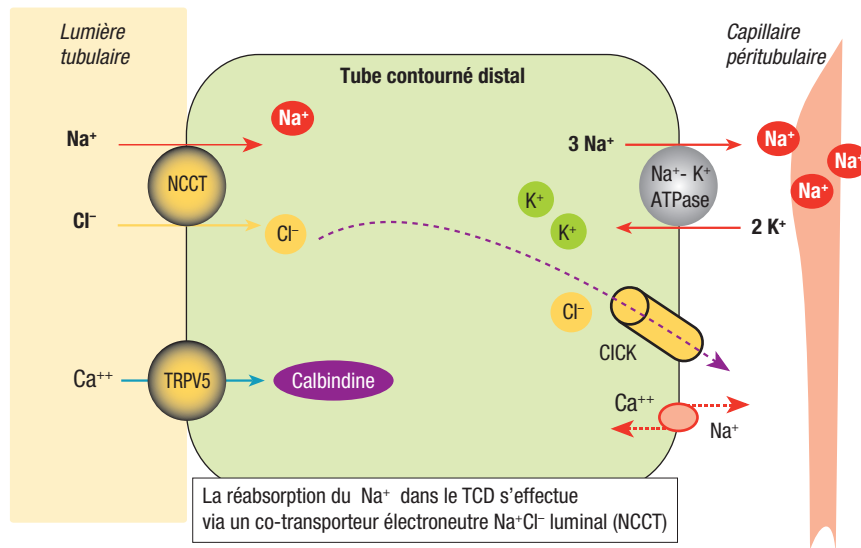


Figure 5. Réabsorption du sodium dans le tube contourné distal

- 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 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 le canal sodique (ENaC) apical des cellules principales, stimulée par l'aldostérone et inhibée par l'amiloride (figure 6). Une sécrétion de potassium est couplée à la réabsorption de sodium par ENaC. 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 » (ils sont même à risque d'hyperkaliémie).

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.

- La réabsorption de l'eau permettant l'ajustement de l'osmolalité finale de l'urine est sous la dépendance de l'hormone antidiurétique ADH (bilan de l'eau):
 - en cas de déshydratation intracellulaire (situation de privation hydrique):
 - 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 le long d'un gradient entre l'intérieur du tubule et l'interstitium environnant, lui-même favorisée par le gradient cortico-papillaire,
 - les urines définitives sont concentrées ;
 - en cas d'hyperhydratation intracellulaire (situation d'excès d'eau):
 - la sécrétion d'hormone antidiurétique est supprimée,
 - le tube collecteur reste imperméable à l'eau,
 - et les urines définitives sont donc diluées.