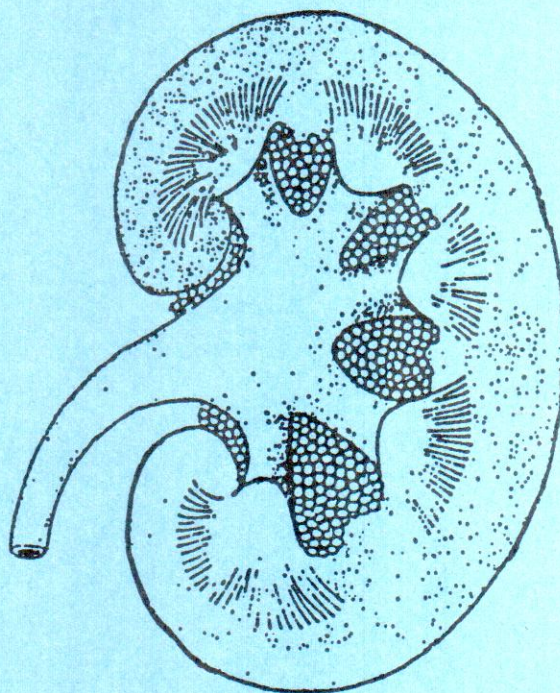


**INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES**

**FACULTE DE PHARMACIE DE LYON**

# Le Rein

*manché  
26/10  
↳ cours à 18h  
les 17h30*



**PHYSIOLOGIE**

**EXPLORATION FONCTIONNELLE**

**ELEMENTS DE PATHOLOGIE**

**PHARMACOLOGIE DES DIURETIQUES**

*D. BENZONI - J. LEGHEAND*

*J.-M. GIANNOLI - E. PELUS - J. SOUCHELEAU*

*J.-P. BOUILLOUX - H.-J. DELECLUSE*

1993 - 1994

**A.A.E.P.L.**  
Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon  
8 avenue Rockefeller - 69373 LYON CEDEX 08  
Tél. : 78-74-40-37

# physiologie rénale

D. Benzoni

J. M. Giannoli, E. Pelus

**Ce document a été réalisé au Centre de Documentation Pharmaceutique  
sur Macintosh.**

## **SOMMAIRE**

### **CHAP. I : ANATOMIE DU REIN**

- 1 - MORPHOLOGIE MACROSCOPIQUE**
- 2 - MORPHOLOGIE MICROSCOPIQUE : LE NEPHRON**
- 3 - VASCULARISATION RENALE**
- 4 - INNERVATION RENALE**

### **CHAP. II : LES FONCTIONS RENALES - GENERALITES -**

- 1 - CARACTERES DE L'URINE TERMINALE**
- 2 - METHODES D'ETUDE DES FONCTIONS RENALES**

### **CHAP. III : LA FILTRATION GLOMERULAIRE**

- 1 - BASES MORPHOLOGIQUES : LA MEMBRANE GLOMERULAIRE**
- 2 - COMPOSITION DE L'URINE PRIMITIVE**
- 3 - MECANISMES DE FORMATION DE L'URINE GLOMERULAIRE**
- 4 - ETUDE QUANTITATIVE**
- 5 - FACTEURS DE VARIATION DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE**

### **CHAP. IV : LES FONCTIONS TUBULAIRES**

- 1 - LA REABSORPTION TUBULAIRE**
- 2 - LA SECRETION TUBULAIRE**

### **CHAP. V : LA REABSORPTION DE L'EAU ET DU NaCl**

- 1 - GENERALITES**
- 2 - METHODES D'ETUDE**
- 3 - REABSORPTION PROPORTIONNELLE D'EAU ET DE NaCl**
- 4 - CONCENTRATION DES URINES**
- 5 - REGULATION**

### **CHAP. VI : FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN**

- 1 - ERYTHROPOIETINE**
- 2 - LA VITAMINE D3**
- 3 - LE SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE**
- 4 - LES PROSTAGLANDINES**
- 5 - LE SYSTEME KALLICREINE-KININE**

# CHAP. I : ANATOMIE DU REIN

## 1 - MORPHOLOGIE MACROSCOPIQUE

### 1.1. Configuration externe

Les reins sont des organes pairs et symétriques, de forme caractéristique et de couleur violacée. Ils sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale contre la paroi abdominale postérieure, au niveau de la jonction dorso-lombaire (11<sup>ème</sup> vertèbre dorsale -> 3<sup>ème</sup> vertèbre lombaire).

Ils sont inclus dans une *capsule* couche graisseuse limitée extérieurement par une lame fibreuse et coiffés par une petite glande sans rapport anatomique avec les structures rénales : la glande surrénale.

D'un poids voisin de 150 g chez l'adulte, chaque rein présente dans sa partie interne moyenne, une échancrure longitudinale : le hile par où passent les structures vasculaires, nerveuses et urinaires gagnant ou quittant le rein. L'ensemble de ces structures constituent le pédicule rénal.

### 1.2. Configuration interne

L'examen d'une coupe sagittale médiane du rein permet de distinguer au sein du tissu (parenchyme) rénal deux zones concentriques d'importance inégale :

#### - la zone médullaire (centrale)

Elle est caractérisée par la présence de formations coniques striées longitudinalement : les pyramides de Malpighi au nombre de 8 à 10 par rein. Chaque pyramide présente :

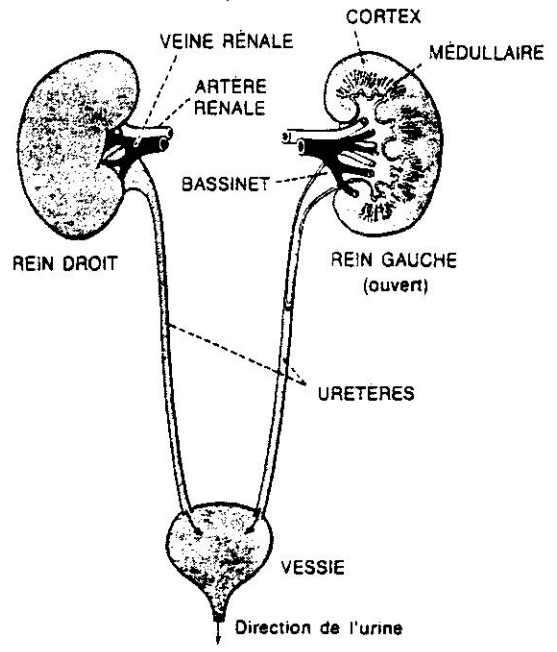
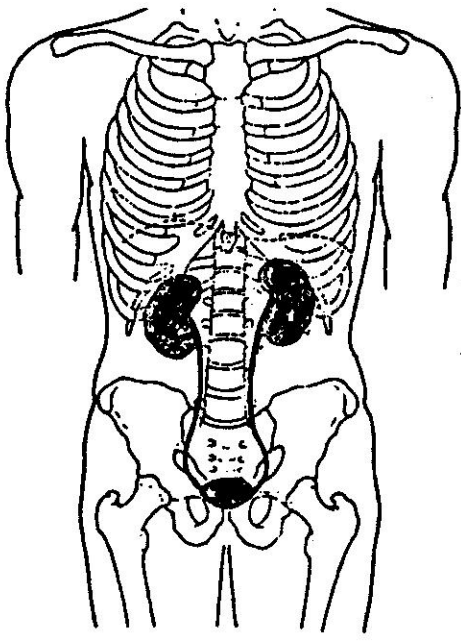
- . une base externe (orientée vers la zone corticale)
- . un sommet interne (dirigé vers le hile du rein) dont la paroi (papille) présente de nombreux orifices (pores urinifères); ceux-ci permettent à l'urine de s'écouler dans les calices puis le bassinnet avant d'être acheminée jusqu'à la vessie par l'uretère puis à l'extérieur par l'urètre.

L'ensemble des voies urinaires peut être mis en évidence par radiographie après administration d'un produit radio-opaque éliminé électivement par le rein : urographie intra-veineuse (U.I.V.)

#### - la zone corticale (périphérique)

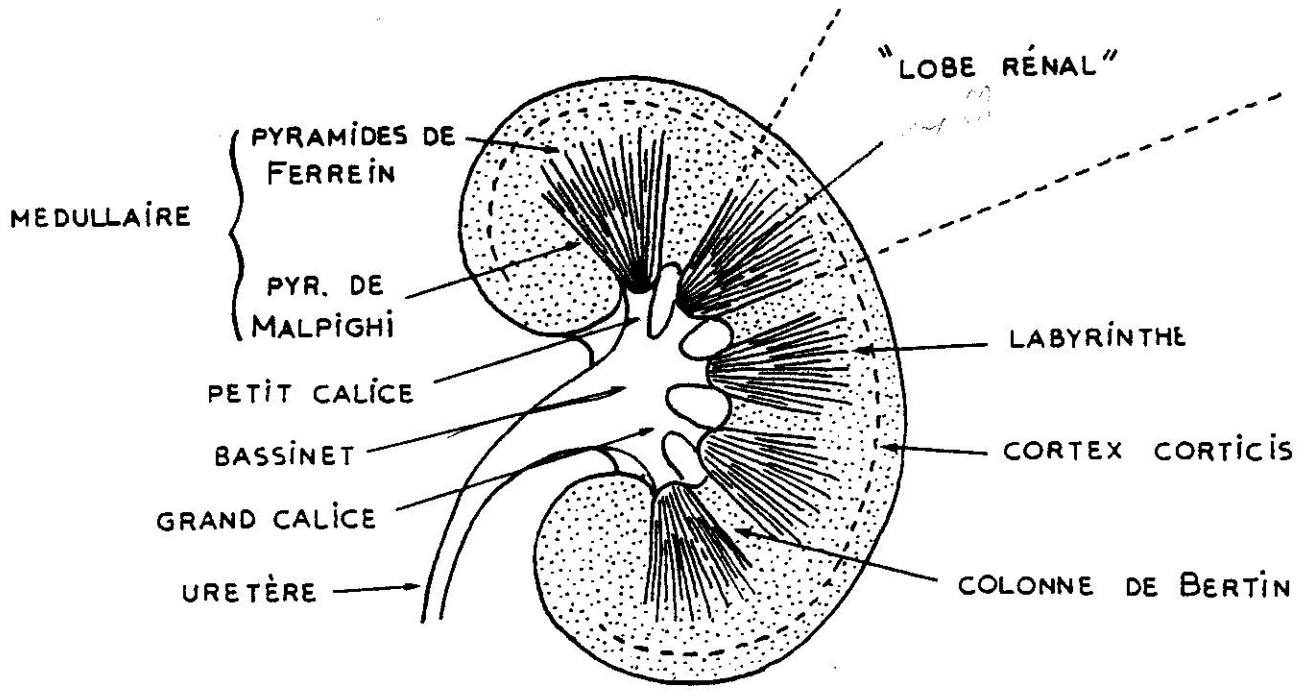
Plus foncée que la zone médullaire en raison de sa vascularisation plus importante, cette zone émet des prolongements qui s'insèrent entre les pyramides de Malpighi et constituent les colonnes de Bertin.

Au sein de ces 2 zones vont se répartir les néphrons (près de 1 million par rein) qui constituent l'unité fonctionnelle rénale.



Organisation générale du système urinaire.

### CONSTITUTION GENERALE DU REIN



## 2 - MORPHOLOGIE MICROSCOPIQUE : LE NEPHRON

### 2.1. Description du néphron

#### 2.1.1. Organisation générale

Chaque néphron est constitué :

- du corpuscule de Malpighi (improprement appelé glomérule)
- du tube urinifère résultant de la succession de plusieurs segments de structure et d'activités fonctionnelles différentes :
  - . tube contourné proximal (TCP)
  - . anse de Henlé
  - . tube contourné distal (TCD)
  - . le tube collecteur (TC). La confluence de plusieurs TC donne naissance à des canaux plus larges (canaux de Bellini) qui s'ouvrent à la pointe de la papille dans les calices.

#### 2.1.2. Le corpuscule de Malpighi

Il s'agit d'une formation sphérique comportant :

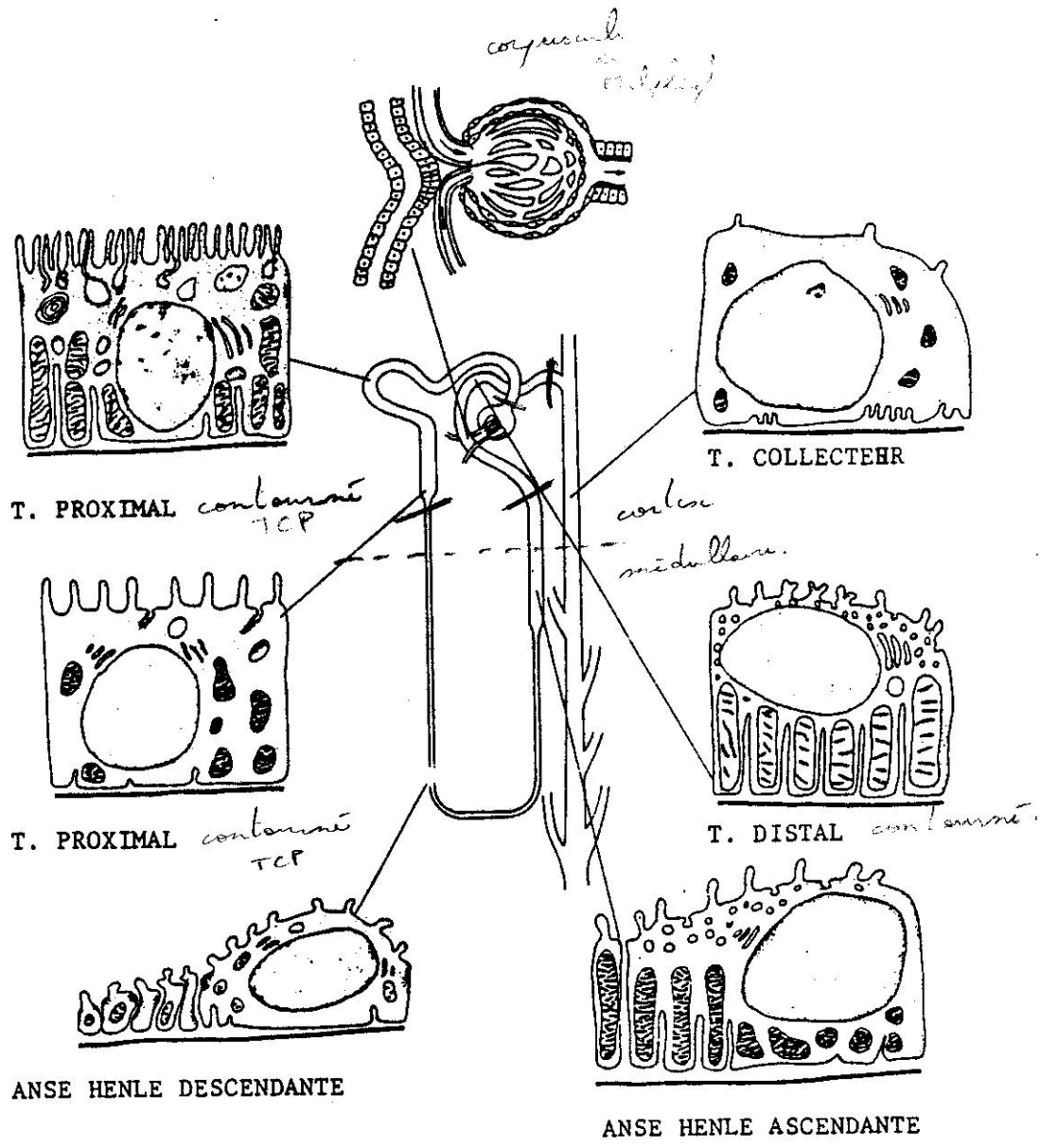
- . un peloton vasculaire (ou glomérule) qui constitue le pôle vasculaire du corpuscule de Malpighi. Il est formé par une série d'anses capillaires issues d'une artériole glomérulaire afférente (AGA) et drainées par une artériole glomérulaire efférente (AGE).
- . la capsule de Bowman qui représente le pôle urinaire du corpuscule de Malpighi. Il s'agit d'une enveloppe épithéliale qui vient coiffer le peloton vasculaire et se trouve en continuité avec l'épithélium du TCP.

#### 2.1.3. Le tube urinifère

Il comporte successivement :

- le TCP
  - il s'agit d'un segment situé dans le cortex, plusieurs fois replié sur lui-même, il possède un épithélium haut qui présente :
    - . au pôle basal, de nombreuses mitochondries ce qui témoigne d'une activité métabolique importante
    - . au pôle luminal, une bordure dite "bordure en brosse" due à la présence de très nombreuses digitations dont le but est d'augmenter la surface de contact (x20) avec l'urine.
- l'Anse de Henlé
  - elle comprend successivement un segment grêle descendant qui plonge vers la médullaire, un segment grêle ascendant et enfin un segment large ascendant (segment de dilution) qui remonte dans le cortex. La branche descendante présente un épithélium très mince qui augure d'une faible activité métabolique ce qui contraste avec le segment ascendant où l'on trouve à nouveau des mitochondries au pôle basal.





Ultrastructure des différents segments tubulaires

- le TCD

entièrement situé dans le cortex, ce segment présente des caractéristiques histologiques proches de celles du segment précédent.

- le TC

il présente un épithélium assez semblable à celui du segment descendant de l'anse de Henlé. Après avoir quitté le cortex, il plonge vers la médullaire qu'il traverse parallèlement aux anses de Henlé.

☛ L'extrémité supérieure du segment de dilution revient au niveau du glomérule appartenant au même néphron et entre en contact avec son A.G.A. A ce niveau :

- les cellules musculaires lisses de l'A.G.A. se différencient en cellules épithélioïdes riches en granules de sécrétion qui contiennent la rénine.

- les cellules de l'épithélium tubulaire deviennent hautes et étroites et forment la macula densa.

Cellules épithélioïdes et macula densa constituent l'appareil juxtaglomérulaire (A.J.G.).

☛ Selon la localisation plus ou moins profonde du glomérule dans le cortex, on distingue :

- les **néphrons corticaux** dont les glomérules sont situés près de la surface du rein et qui possèdent des anses de Henlé courtes.

- les **néphrons juxtaglomérulaires** (10 à 15 % des néphrons) dont les glomérules sont situés près de la zone médullaire et qui possèdent des anses de Henlé longues plongeant profondément dans la zone médullaire.

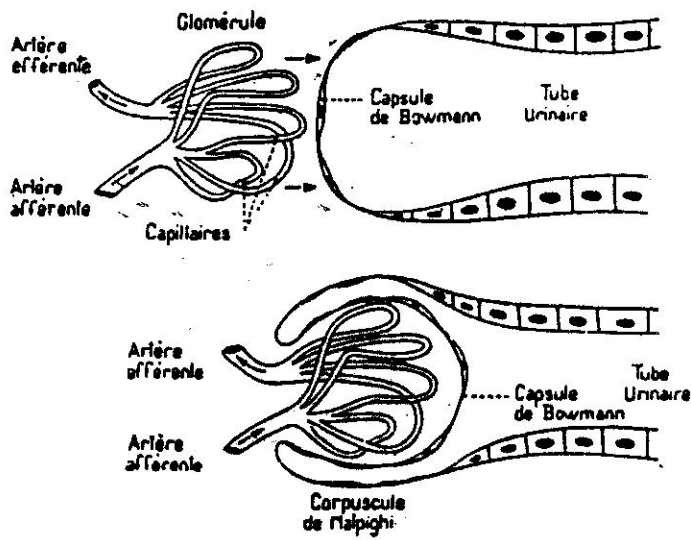
### 3 - VASCULARISATION RENALE

#### 3.1. Le système artériel

La vascularisation rénale est assurée par les deux artères rénales qui naissent directement de l'aorte. Dès qu'elles pénètrent dans le rein, elles donnent naissance aux artères intrarénales postérieure et antérieure qui, très rapidement se subdivisent en plusieurs artères interlobaires. Celles-ci montent en direction du cortex en empruntant les colonnes de Bertin; parvenues au niveau de la jonction cortico-médullaire, elles se coudent alors à angle droit et donnent naissance aux artères arquées (ou arciformes). De celles-ci naissent, en direction du cortex, les artères interlobulaires d'où se détachent les A.G.A.

Au niveau du glomérule, celles-ci donnent naissance à un peloton d'anses capillaires drainées par une A.G.E., l'ensemble constituant un système porte artériel. Selon la localisation du glomérule dans le cortex, l'A.G.E. va avoir une destinée différente; schématiquement:

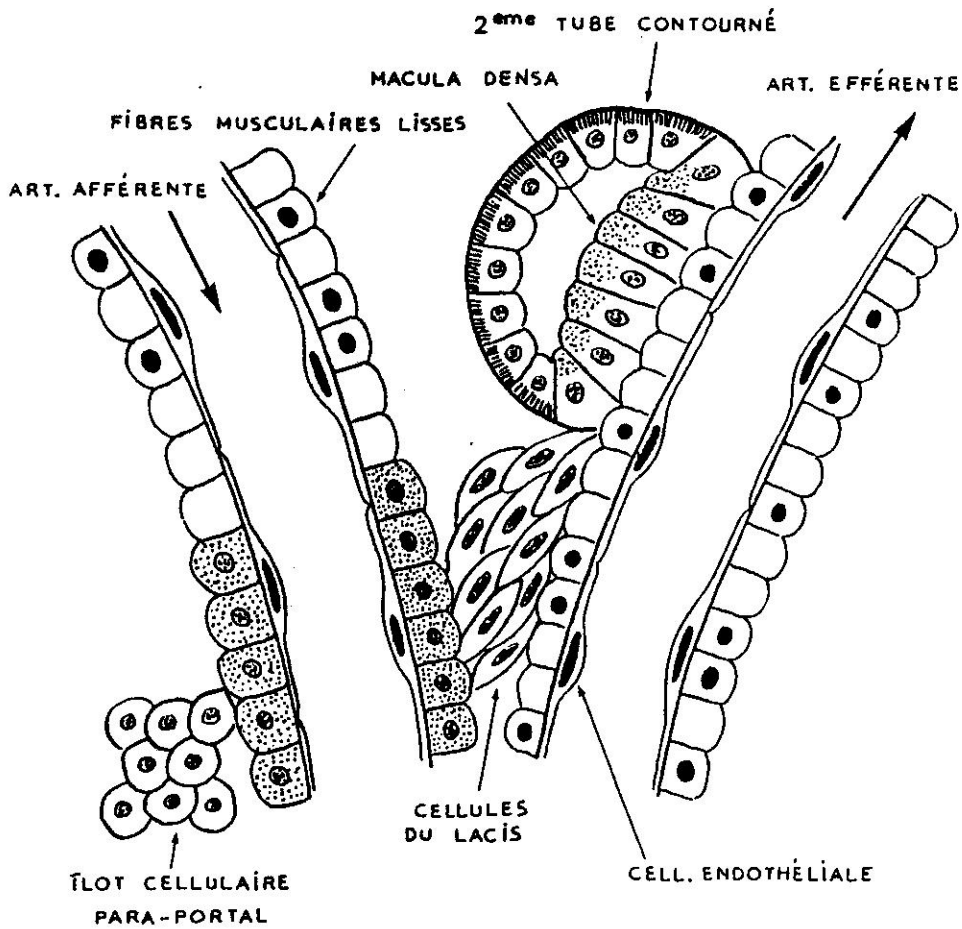
- les A.G.E issues de glomérules superficiels se résolvent en un plexus capillaire anastomosé irriguant le tube urinifère (réseau capillaire péri-tubulaire)



— Représentation schématique de la formation du corpuscule de Malpighi.

En haut : le bouquet de capillaires formant le glomérule et le cul-de-sac du tube urinaire constitué par la capsule de Bowmann sont représentés séparément.

En bas : le corpuscule de Malpighi est formé par la pénétration du bouquet de capillaires glomérulaires dans l'invagination de la capsule de Bowmann.



LE COMPLEXE JUXTA-GLOMERULAIRE

- les A.G.E issues de glomérules juxtaglomérulaires donnent naissance à un réseau capillaire péritubulaire entourant les tubules profonds et surtout aux vasa recta qui plongent jusqu'à l'extrémité de la médullaire pour en assurer l'irrigation.

☞ Dans le cortex comme dans la médullaire, les tubules rénaux sont irrigués par du sang post-glomérulaire.

### 3.2. Systèmes veineux et lymphatique

Le système veineux suit l'arbre artériel; contrairement à ce dernier, il présente de nombreuses anastomoses. Les lymphatiques rénaux se drainent par l'intermédiaire du canal thoracique dans la circulation veineuse du thorax.

### 3.3. Caractéristiques de la circulation rénale

#### 3.3.1. Méthodes de mesure du flux sanguin rénal (FSR)

Expérimentalement, le FSR peut être mesuré à l'aide de débitmètres électromagnétiques ou à ultrasons ce qui nécessite de placer un capteur au niveau de l'artère rénale.

Chez l'homme, le FSR est généralement évalué :

- à partir de la clearance de l'acide para amino hippurique (PAH) ou de son dérivé iodé (Hipuran) *radioactif*
  - par thermodilution
  - à l'aide de gaz inertes tels que le Krypton 85 ou le Xénon 133.
- Injectés dans l'artère rénale, ces gaz :

diffusent très rapidement dans l'ensemble du parenchyme rénal qui devient alors radioactif; comme il s'agit de gaz diffusibles, tout ce qui n'est pas fixé par le tissu rénal est rapidement éliminé au niveau pulmonaire ce qui évite tout problème de recirculation.

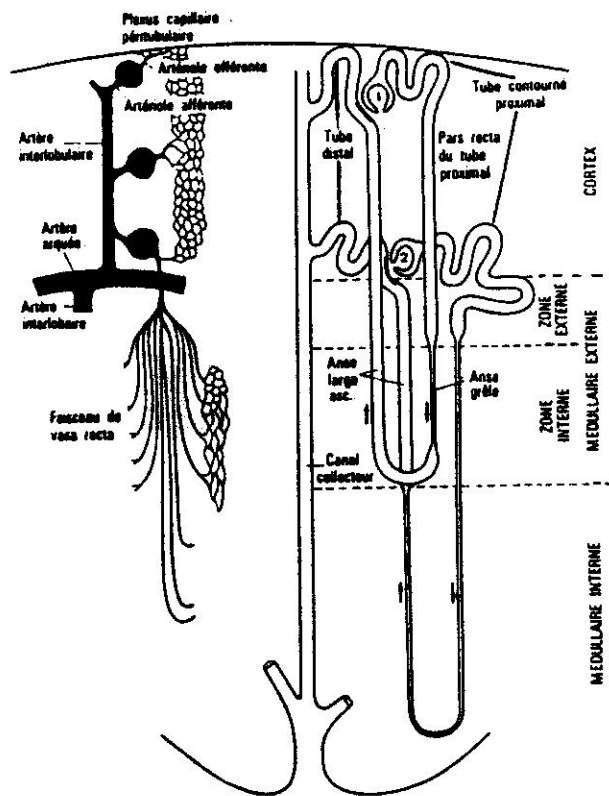
retrodiffusent dans la circulation rénale. Un compteur à scintillation placé en regard du rein permet de suivre la disparition progressive de la radioactivité gamma qui sera d'autant plus rapide que le flux sanguin est important.

#### 3.3.2. Valeur du Flux sanguin rénal

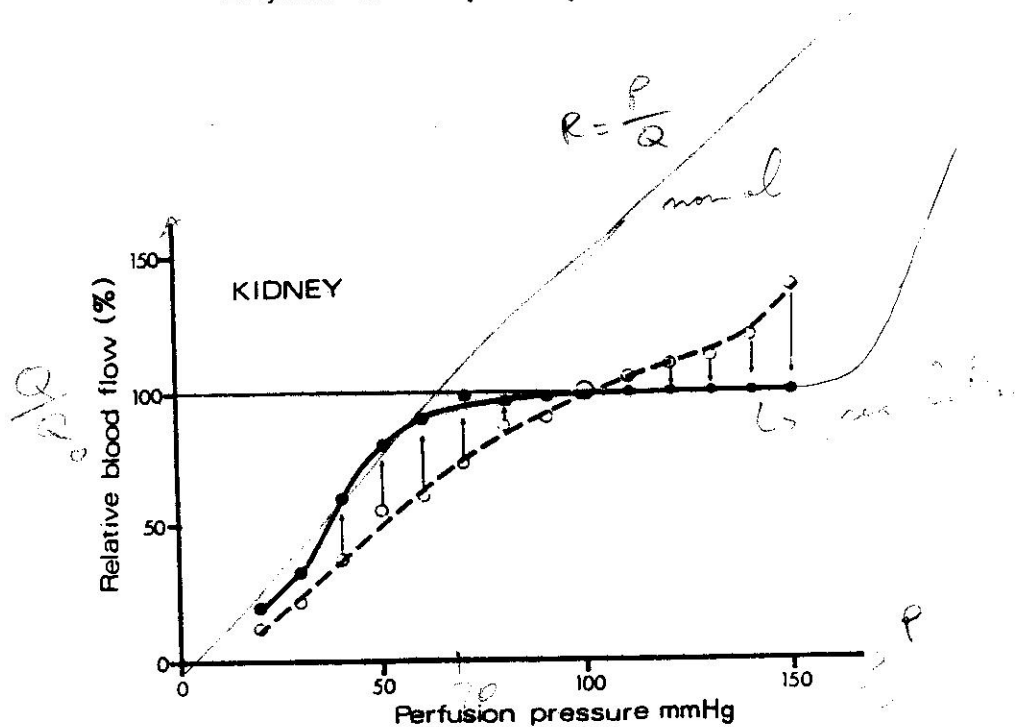
Chez l'homme, le FSR destiné aux deux reins est voisin de 1200 ml/min soit 20% du débit cardiaque. Il s'agit d'une valeur élevée, très supérieure aux seuls besoins métaboliques du rein. Ceci s'explique par le fait que le rein présente, comme les poumons, des exigences circulatoires fonctionnelles.

#### 3.3.3. Répartition du flux sanguin rénal

La décomposition mathématique de la courbe de décroissance (multi-exponentielle) de la radioactivité rénale après administration d'un gaz inerte diffusible permet de distinguer 3 composantes qui représentent respectivement :



— Organisation de la vascularisation rénale et disposition des néphrons. Les éléments vasculaires et tubulaires présents dans chaque zone rénale ont été représentés séparément. La proportion entre néphrons à anse courte (1) et néphrons à anse longue (2) varie beaucoup selon les espèces. Le système veineux n'a pas été représenté.



Autoregulation of renal blood flow in the dog kidney. The transient blood flow rate following alterations in renal perfusion pressure is shown as a dashed line, and the flow rate obtained under steady-state conditions is depicted as a solid line. At perfusion pressures above 60 to 70 mm Hg, steady-state renal blood flow is relatively constant. (From Brenner, B. M., and Rector, F. C., Jr., eds.: The Kidney, 3rd Edition. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1986, with permission.)

- le FS cortical : voisin de 85% du FSR total
- le FS médullaire externe : 10% "
- le FS médullaire interne : 5% "

### 3.3.4. Autorégulation du flux sanguin rénal

Le FSR est autorégulé ce qui signifie que pour des pressions artérielles (PA) comprises entre 70 et 170 mm de Hg, le débit sanguin rénal ne varie pas quelle que soit la pression de perfusion rénale. En fait, une baisse brutale de la PA s'accompagne d'une diminution immédiate du FSR mais celui-ci se normalise en 1 minute environ.

*les effluents à moyen terme.*

$$P = Q \times R$$

La constance du FSR dans l'intervalle d'autorégulation implique que les résistances vasculaires rénales varient proportionnellement aux changements de la pression de perfusion rénale.

Ce phénomène persiste après dénervation rénale ou sur rein isolé perfusé (cf. Chap. II) ce qui démontre une origine exclusivement rénale (d'où le terme d'autorégulation). Bien que son mécanisme exact reste encore à préciser, les variations de calibre de l'A.G.A. en réponse à l'étirement semblent cependant jouer un rôle important comme le suggèrent :

- sa disparition après administration de substances paralysant les cellules musculaires lisses
- le parallélisme existant entre les variations du FSR et du débit de filtration glomérulaire (cf. Chap. III).

*fonctionnalité - glomérulaire rein des conditions normales*

### 3.3.5. Les pressions hydrostatiques intrarénales

Sur le plan hémodynamique, les deux lits capillaires (glomérulaire et péri-tubulaire) se comportent très différemment. En effet :

- les capillaires glomérulaires constituent un réseau à haute pression (60 à 70 mm de Hg) du fait des résistances importantes créées par l'AGE,
- les capillaires péri-tubulaires constituent un système à basse pression (10 à 15 mm de Hg).

Il en résulte que les capillaires glomérulaires sont équivalents au versant artériel d'un capillaire c.à.d. qu'ils sont le siège d'un mouvement liquidien sortant. A l'inverse, le second réseau est l'équivalent du pôle veineux d'une capillaire tissulaire au niveau duquel le flux liquidien est entrant.

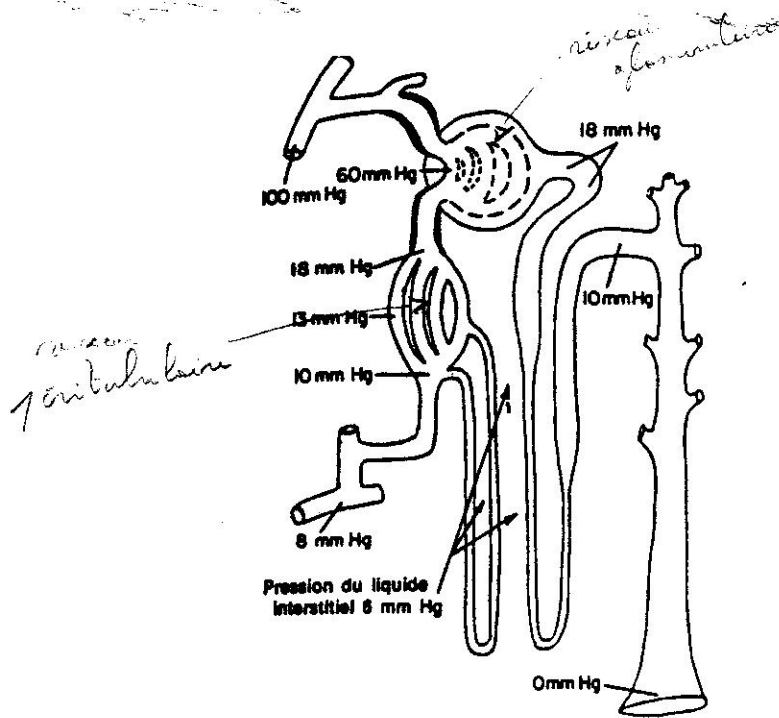
*voir 2<sup>o</sup>A*

## 4 - INNERVATION RENALE

Comme la plupart des organes, le rein reçoit une double innervation ortho et para sympathique avec prépondérance de la première dont un fort contingent est destiné à l'appareil juxtaglomérulaire.

**BLOOD FLOW RATES AND OXYGEN CONSUMPTION  
RATES OF SEVERAL ORGANS IN HUMANS**

Organ	Mass (gm)	Blood Flow Rate (ml/100 gm/min)	Arteriovenous Oxygen Concentration Difference ( $\mu$ moles/100 ml)	Oxygen Consumption Rate ( $\mu$ moles/100 gm/min)
Kidney	300	420	63	267
Brain	1,400	54	276	147
Skin	3,600	13	111	15
Skeletal muscle	31,000	3	267	7
Heart	300	84	508	431



**Pressions en différents points du système vasculaire,  
des tubules et dans l'interstitium**

# CHAP. II : LES FONCTIONS RENALES

## - GENERALITES -

### 1 - CARACTERES DE L'URINE TERMINALE

L'urine terminale est une solution aqueuse complexe dont les principales caractéristiques physicochimiques sont décrites dans la partie consacrée à l'exploration fonctionnelle rénale.

#### 1.1. Volume

Chez l'adulte, le volume d'urine émis par 24 heures (diurèse) est normalement compris entre 800 et 1500 ml/24 h. De nombreux facteurs physiologiques peuvent en modifier l'importance en particulier :

- ∞ - l'âge; rapportée au poids corporel, la diurèse diminue progressivement de la naissance à l'âge adulte.
- ∞ - le degré d'hydratation du sujet.

En dehors de ces limites, les variations deviennent pathologiques et peuvent conduire à une :

- polyurie lorsque la diurèse est régulièrement supérieure à 2 l.
- oligurie ou oligo-urie lorsque la diurèse est inférieure à 0,5 l.
- anurie lorsque la diurèse est inférieure à 0,1 l.

#### 1.2. Composition

Compte tenu des modifications physiologiques importantes qui peuvent modifier la diurèse, l'étude des concentrations des substances présentes dans l'urines terminale n'offre que peu d'intérêt. Plus intéressante est l'étude du rapport des concentrations urinaires (U) sur les concentrations plasmatiques (P) qui permet de distinguer 3 groupes de substances :

- 1er groupe : substances pour lesquelles le rapport U/P est voisin de 1  
ex :  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , acides aminés.
- 2ème groupe : substances pour lesquelles le rapport U/P est  $>1$   
ex : urée (60 à 70), créatinine (80 à 120), acide urique, phosphates,  $\text{NH}_4^+$ .
- 3ème groupe : substances pour lesquelles le rapport U/P est  $<1$   
ex : protéines, glucose, (cholestérol), bicarbonates, (bilirubine)



L'existence au niveau glomérulaire de rapports étroits entre les secteurs sanguin et urinaire et la présence d'un flux liquidien dirigé vers le secteur urinaire suggèrent que l'urine résulte d'un phénomène de filtration du plasma.

Cependant, si ce phénomène était le seul en cause, il est évident que le rapport U/P serait identique pour toutes les substances filtrées au niveau glomérulaire. Comme tel n'est pas le cas, on doit donc admettre que le processus de filtration est complété par un phénomène de :

- réabsorption pour les substances dont le rapport U/P est  $< 1$  (ex: glucose)
- sécrétion pour les substances dont le rapport U/P est  $> 1$ .

**Filtration, réabsorption et sécrétion constituent les 3 grandes fonctions rénales.**

## 2 - METHODES D'ETUDE DES FONCTIONS RENALES

### 2.1. Notion de clearance rénale

#### 2.1.1. Définition

La clearance rénale d'une substance X est le volume de plasma que les reins sont capables d'épurer complètement de cette substance par unité de temps. Compte tenu de cette définition, la clearance s'exprime en ml/min.

#### 2.1.2. Calcul

Si l'on désigne par :

- $U_x$  la concentration de la substance X dans les urines terminales
- $P_x$  la concentration plasmatique de la substance X
- $V$  le débit urinaire,

la clearance ( $C_x$ ) de la substance X est donnée par la formule :

$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

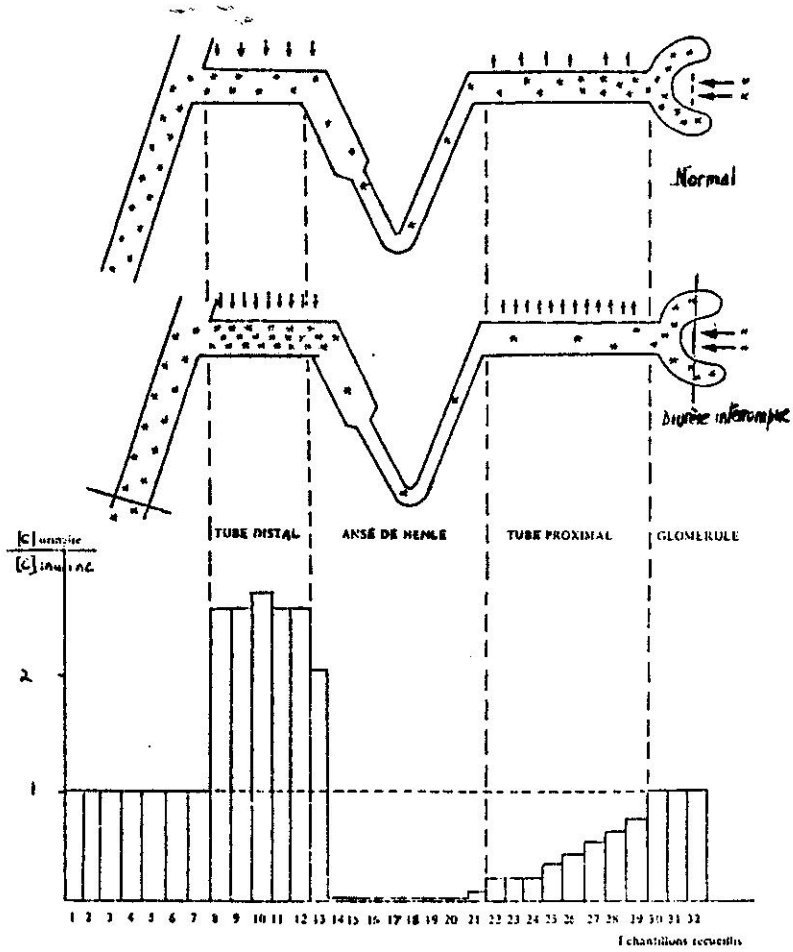
#### 2.1.3. Conditions de mesure (cf. exploration fonctionnelle rénale)

#### 2.1.4. Intérêts

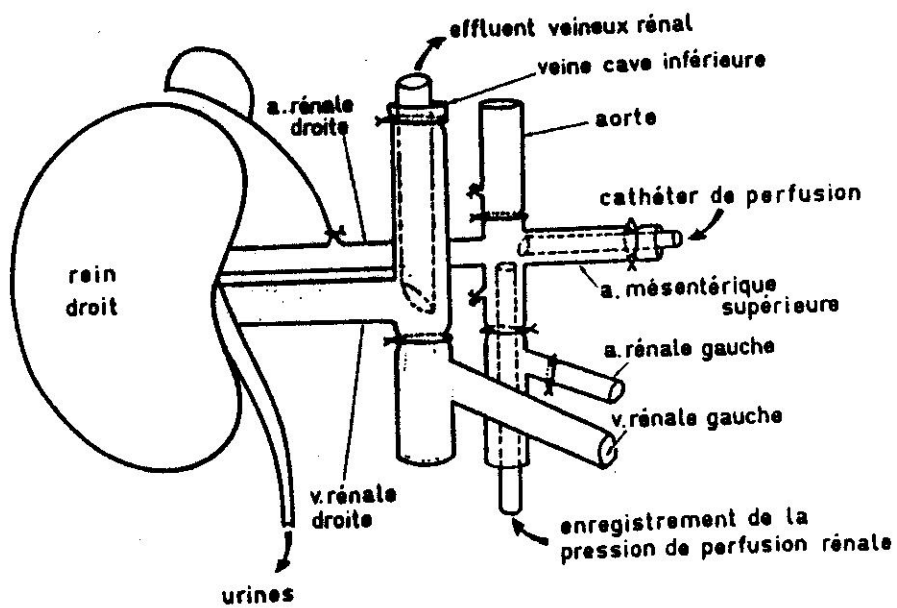
La clearance d'une substance :

- est caractéristique de son métabolisme intrarénal d'où son intérêt en physiologie et pharmacologie
- traduit la valeur fonctionnelle rénale d'où son intérêt en exploration fonctionnelle rénale.

*indicateur de fonction rénale avec un test simple*



Stop flow (diurèse interrompue)



Rein isolé perfusé

La notion de clearance rénale n'est en fait qu'un aspect particulier de la notion plus générale de clearance métabolique d'une substance.

## 2.2. Stop flow

Cette technique consiste à obstruer temporairement l'uretère ce qui provoque une augmentation rapide de la pression à l'intérieur du tubule et un arrêt de la filtration glomérulaire.

Chaque portion néphronique fait alors subir à l'urine les modifications spécifiques (réabsorption ou sécrétion) à son activité propre qui sont amplifiées du fait de l'immobilisation de l'urine.

Après levée de l'obstacle, l'urine qui s'écoule à nouveau librement est recueillie par petites fractions et analysée. Les premières fractions ainsi recueillies proviennent des tubes de Bellini et des canaux collecteurs, les fractions suivantes des TCD puis des anses de Henlé et enfin des TCP.

Intérêts de cette technique :

- . facilité de mise en oeuvre
- . importance du volume des échantillons urinaires. *(Utilité des néphrons)*

Inconvénients de cette technique :

- . les néphrons n'ayant pas tous la même longueur, chaque échantillon recueilli correspond à un mélange d'urines ayant séjourné dans des parties différentes du néphron.
- . l'augmentation de pression à l'intérieur du tubule urinaire créé par l'obstruction de l'uretère place le rein dans des conditions de fonctionnement non physiologiques.

## 2.3. Rein isolé perfusé

Il s'agit <sup>ou P=cte</sup> d'une technique où le rein est totalement isolé du reste de l'animal et perfusé à débit constant en circuit ouvert (le liquide de perfusion ne recircule pas) ou fermé (le liquide de perfusion recircule).

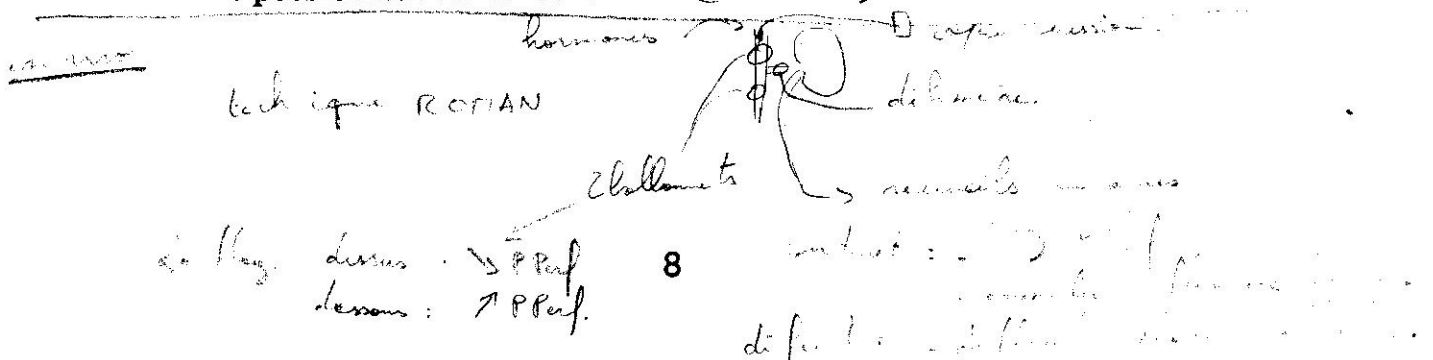
Grâce à un cathéter introduit dans l'aorte infra-rénale, la pression de perfusion peut être enregistrée en continu. Par ailleurs, deux autres cathéters placés au niveau de la veine cave supra-rénale et de l'uretère permettent de recueillir respectivement les effluents veineux et urinaires.

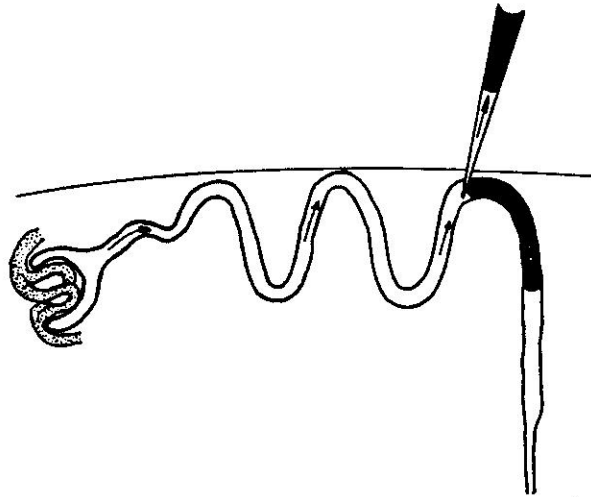
Intérêts :

- . aucune intervention des facteurs extra-rénaux *(comme dans le stop flow)*
- . conditions expérimentales strictement définies et contrôlées.

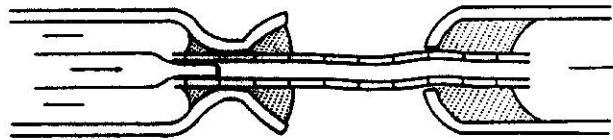
Inconvénients :

- . nécessite un débit de perfusion élevé (supraphysiologique) *(C<sub>v</sub> = 100)*
- . filtration glomérulaire très faible *(C<sub>cr</sub> = 10)*
- . possibilités de concentration (des urines) réduites





Représentation schématique de la microponction d'un tubule proximal en flux libre. La micropipette, remplie initialement d'huile, permet d'en injecter une faible quantité distalement. Ceci évite le reflux de fluide tubulaire en provenance de l'anse de Henle; l'écoulement du fluide proximal procède donc directement du tubule dans la micropipette. La même technique est utilisée pour les prélèvements distaux. Le volume des échantillons varie en moyenne de quelques nanolitres à 100 nl.



Représentation schématique de la technique de microperfusion de segments de tubule isolés in vitro. Le système de perfusion (à gauche) est constitué de deux pipettes concentriques. Une dépression modérée est appliquée dans l'espace ménagé entre ces deux pipettes afin d'aspirer l'extrémité proximale du tubule dans l'orifice de la pipette porteuse (ou externe). Ensuite, la pipette de perfusion proprement dite (pipette interne) est avancée axialement pour canuler puis perfuser la lumière tubulaire. Un ciment approprié (zone hachurée) assure l'étanchéité du système. L'extrémité distale du tubule est aspirée dans l'orifice d'entrée de la pipette de collection qui sert à recueillir le perfusé. Les flèches indiquent le sens dans lequel est appliquée la pression (ou la dépression) lorsque cela est nécessaire.

## 2.4. Les microtechniques

### 2.4.1. Microponction

Une micropipette est introduite, sous contrôle microscopique, dans la lumière d'un tubule superficiel pour y injecter une colonne d'huile (habituellement colorée) afin d'arrêter l'écoulement du fluide tubulaire en aval de l'orifice de ponction. Le fluide tubulaire remonte alors librement dans la micropipette et peut être prélevé.

Les échantillons urinaires ainsi obtenus sont ensuite analysés ce qui permet, pour une substance donnée, de calculer l'importance des transferts qu'elle subit au niveau du néphron étudié.

En fin de manipulation, le site de la ponction est identifié en utilisant du latex ou du silicone polymérisable in situ puis en réalisant une microdissection.

Intérêts :

- . localisation et quantification précises des transferts rénaux

Inconvénients :

- . seuls les segments superficiels sont accessibles.

### 2.4.2. Microperfusion

#### a/ Split-drop

Cette technique dite de microperfusion stationnaire a été mise au point pour étudier la réabsorption tubulaire lorsque celle-ci est soustraite à l'influence de possibles variations de la filtration glomérulaire .

On entrave l'écoulement longitudinal du néphron par l'injection intraluminaire d'un bloc d'huile stationnaire. L'huile est ensuite scindée en 2 colonnes par l'introduction d'une goutte de sérum physiologique ; puis on mesure la réduction progressive de la longueur de la gouttelette (proportionnelle à son volume). Le phénomène est d'autant plus rapide que la réabsorption est plus grande .

#### b/ Segments tubulaires isolés perfusés (voir ci-dessous)

Des tubules peuvent être disséqués et isolés in vitro sans que leurs fonctions soit altérée. Ils sont ensuite placés dans une enceinte thermostatée et perfusés à l'aide d'une solution appropriée.

Intérêts :

- . étude des structures tubulaires profondes
- . possibilité de modifier à volonté la composition du milieu péri ou intratubulaire.

**Inconvénients :**

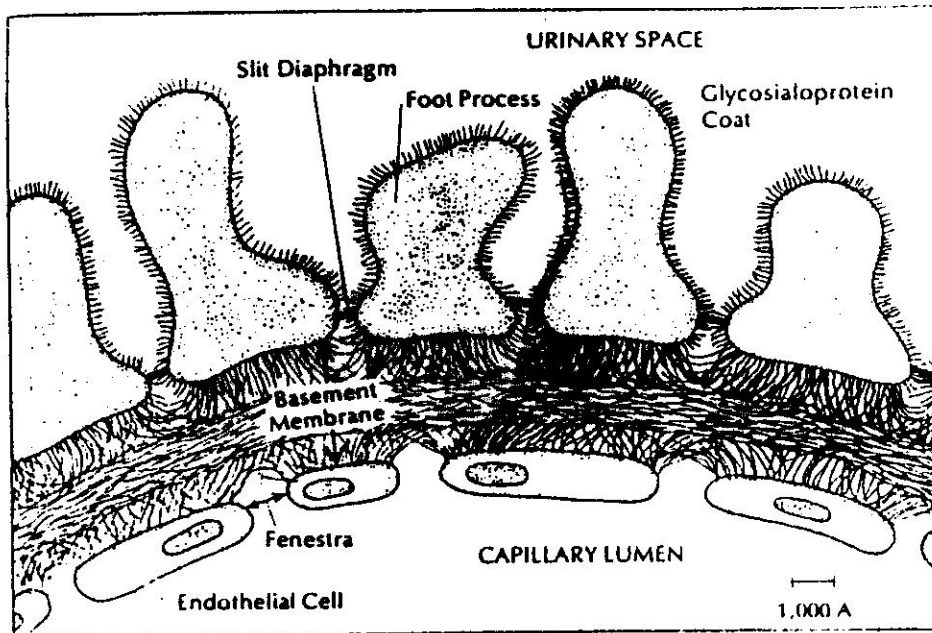
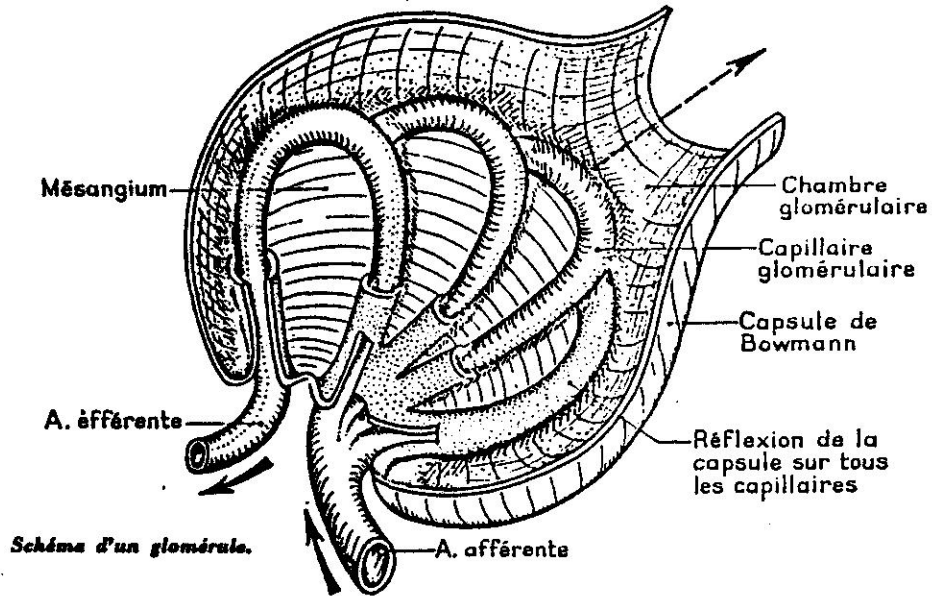
. les fonctions rénales dépendant de l'activité de plusieurs segments ne peuvent pas être étudiées.

### **2.4.3. Microvoltamétrie**

Deux microélectrodes l'une intracellulaire, l'autre intraluminale enregistrent les ddp entre la lumière des tubules et l'interstitium au cours de la variation de leur composition.

## **2.5. Techniques histologiques et histochimiques**

- . **Immunoélectromicroscopie**
- . **identification et localisation subcellulaires de différents marqueurs spécifiques d'une activité.**



Glomerular capillary wall in cross-section. The luminal surface is covered by fenestrated endothelial cells. The basement membrane has a middle lamina densa, surrounded by lamina rara interna and externa. Overlying this are the foot processes of epithelial cells, separated by small slit diaphragms. Regions with anionic glycosialoproteins are shown in grey tone. (Illustration by Nancy Lou Gahan Markris; from Brenner, B. M., and Beeuwkes, R., III: The renal circulations. *Hosp. Prac.* 13:35-46, 1978, with permission.)

# CHAP. 3 : LA FILTRATION GLOMERULAIRE

C'est au niveau des glomérules que s'effectue la première étape de la formation de l'urine : la filtration glomérulaire. Près de 20% du flux plasmatique rénal vont être soumis à ce phénomène qui aboutit à la formation de l'urine primitive (ou glomérulaire).

## 1 - BASES MORPHOLOGIQUES : LA MEMBRANE GLOMERULAIRE

Comme cela a été décrit dans le Chap. I, le "glomérule" est formé par l'invagination d'un peloton capillaire (glomérule) dans l'extrémité borgne et dilatée du néphron (capsule de Bowman). A ce niveau, les secteurs sanguins et urinaires sont séparés par trois couches successives :

### - l'endothélium des capillaires.

Il est constitué par une monocouche de cellules endothéliales qui reposent sur une membrane basale; ces cellules ne sont pas jointives ce qui ménage de très nombreux pores.

### - la membrane basale

Elle résulte de la fusion des membranes basales endothéliale et épithéliale. Elle peut être assimilée à un gel hydraté constitué de polymères glycoprotéiques dont les interstices ne retiennent que les macromolécules.

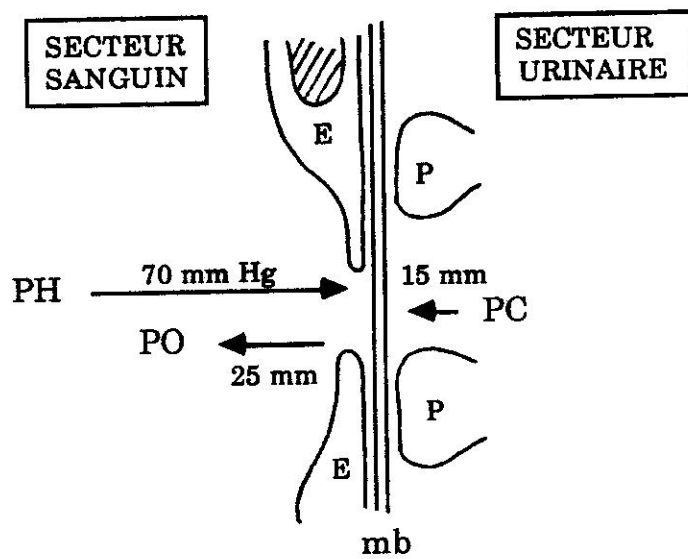
### - l'épithélium urinaire

Il est constitué par des cellules épithéliales de grande taille qui émettent des prolongements digitiformes (processus majeurs et mineurs) qui leur confèrent une forme très particulière (podocytes). Les digitations s'entrecroisent et délimitent des fentes épithéliales qui s'ouvrent dans le secteur urinaire.

Les cellules mésangiales sont des cellules situées dans l'axe central du glomérule, entre les capillaires. Bien qu'elles ne constituent pas une barrière entre les secteurs sanguin et urinaire, elles jouent cependant un rôle important par leurs propriétés contractiles.

Tout concourt donc à faciliter les transferts entre les secteurs sanguin et urinaire.





Pressions s'exerçant au niveau de la barrière glomérulo-capillaire  
 ( E= cellule endothéliale - P= podocyte - mb = membrane basale )

## 2 - COMPOSITION DE L'URINE PRIMITIVE

L'urine primitive a deux caractéristiques essentielles :

- une identité presque complète avec le plasma pour toute une série de paramètres tels que :

- . le pH
- . l'osmolalité
- . les concentrations en électrolytes ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ )
- . les concentrations en substances non ionisées de faible poids moléculaire (PM), en particulier glucose et urée.

- une très faible concentration en substances de PM élevé; c'est ainsi que la concentration des protéines n'est que de 0.2 à 0.3 g/l (soit près de 300 fois plus faible que la concentration plasmatique).

**A peu de chose près, l'urine glomérulaire présente toutes les caractéristiques d'un ultrafiltrat plasmatique.**

☞ En fait, de faibles différences de concentration en substances diffusibles peuvent être décelées de part et d'autre de la barrière glomérulaire. Du fait de la pauvreté du filtrat en protéines (chargées négativement), la concentration des autres ions négatifs tels que le chlore et les bicarbonates est environ 5 % plus élevée dans le filtrat glomérulaire que dans le plasma et celle des ions positifs est environ 5 % plus basse (équilibre de Gibbs-Donnan).

## 3 - MECANISMES DE FORMATION DE L'URINE GLOMERULAIRE

### 3.1. Ultrafiltration

Il s'agit d'un phénomène passif qui dépend de :

- la pression efficace de filtration (PF) régnant au niveau des capillaires glomérulaires
- la perméabilité des capillaires glomérulaires.

#### 3.1.1. La pression efficace de filtration

Elle est la résultante des différentes forces qui s'exercent de part et d'autre du filtre glomérulaire et qui sont d'ailleurs semblables à celles s'exerçant au niveau de tout capillaire :

- la *pression hydrostatique intracapillaire (PH)*  
elle n'est pas mesurable mais on peut l'estimer à 70 mm de Hg.

Relations entre le P.M., les dimensions des molécules et la filtration glomérulaire

	P.M.	Diamètre en Å	$\frac{UG}{P}$
Eau	18	1	1
Urée	60	1,6	1
Glucose	180	3,6	1
Saccharose	342	4,4	1
<u>Inuline</u>	5.500	14,8	0,98
Myoglobine	17.000	19,5	0,75
Ovalbumine	43.500	28,5	0,22
Hémoglobine	68.000	32,5	0,03
Sérum albumine	69.000	35,5	0,01

- la pression oncotique (PO)

elle est due à la présence de protéines du seul côté vasculaire. Elle est voisine de 25 mm de Hg et tend à drainer le liquide vers l'intérieur des capillaires.

- la pression intracapsulaire (PC)

elle résulte des résistances que rencontre l'urine pour progresser dans le tubule rénal. Elle est voisine 15 mm de Hg et est dirigée du secteur urinaire vers le secteur vasculaire.

$$PF = PH - (PO + PC) = 30 \text{ mm de Hg.}$$

☞ La PF dépend de la PH et donc de la pression artérielle; par suite une diminution importante de la pression artérielle va entraîner une réduction de la PH et un arrêt de la filtration glomérulaire ce qui constitue une insécurité pour l'organisme. *hypotension =>*

### 3.1.2. La perméabilité des capillaires

Elle est représentée par le coefficient d'ultrafiltration Kf qui est égal au produit :

- du coefficient propre de perméabilité à l'eau de la paroi (k)
- de la surface totale de filtration S

$$Kf = k.S$$

Au niveau des capillaires glomérulaires, la valeur de Kf est très élevée ce qui explique l'importance de la filtration glomérulaire malgré une PF relativement faible.

### 3.1.3. Caractéristiques des molécules filtrées

La sélection s'effectue principalement sur un critère de PM. En effet, l'étude du rapport des concentrations glomérulaire sur les concentrations plasmatique ( $U_G/P$ ) réalisée après administration de substances de PM croissant permet de montrer que :

- jusqu'à un PM de 5000 daltons (Inuline), les substances filtrent librement au niveau glomérulaire ( $U_G/P$  voisin de 1)
- au delà, le rapport  $U_G/P$  diminue progressivement jusqu'à devenir nul pour un PM moyen voisin de 70 000 daltons (albumine).

Bien que la morphologie et la charge des molécules interviennent également, on peut admettre que l'ultrafiltration porte sur des substances dont le PM est inférieur à 70 000 daltons.

### 3.2. La diffusion

Il s'agit également d'un phénomène passif. Contrairement à l'ultrafiltration, il est indépendant de la PF mais fonction du gradient de concentration régnant de part et d'autre du filtre glomérulaire.

Il concerne donc les substances pour lesquelles il existe une différence de concentration entre les secteurs sanguin et urinaire c.à.d. les substances de PM élevé en particulier les protéines.

→ explique le passage de la substance dans l'urine

## 4 - ETUDE QUANTITATIVE

### 4.1. Méthode

Considérons un substance X :

- présente au niveau plasmatique sous forme libre (non liée aux protéines)
- de faible PM donc entièrement filtrée
- ne subissant ni réabsorption, ni sécrétion, ni métabolisation rénale
- dépourvue d'effets rénaux et ne s'accumulant pas dans le parenchyme rénal

Il est évident que la quantité filtrée ( $F.P_x$ ) se retrouve intégralement dans les urines terminales ( $U_x.V$ ), ce qui permet d'écrire :

$$F.P_x = U_x.V$$

d'où

$$F = U_x.V/P_x \quad (\text{ce qui n'est autre que la clearance de la substance X})$$

$F = \text{débit de filtration}$   
 $V = \text{débit urinaire}$

*filtration glomérulaire*

La valeur de la FG peut donc être appréciée en mesurant la clearance de n'importe quelle substance uniquement filtrée.

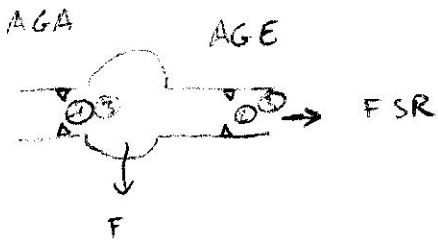
### 4.2. Substances utilisables

En pratique, 2 substances sont utilisées (cf. Exploration fonctionnelle rénale) ; ce sont :

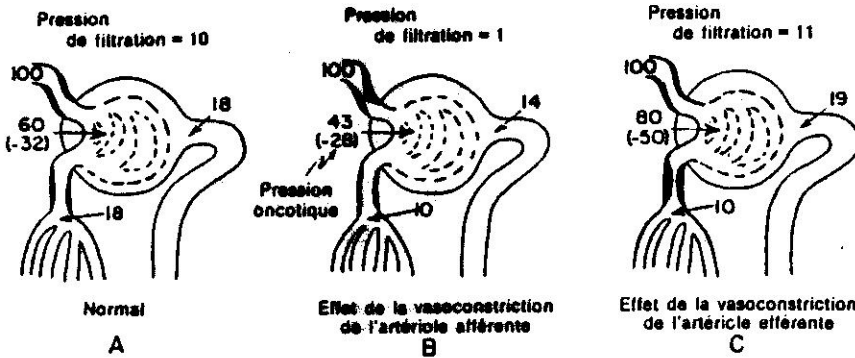
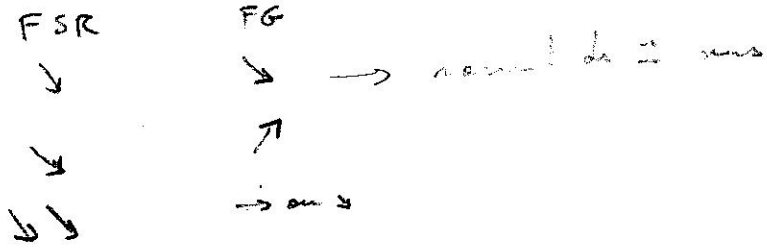
- la créatinine : substance endogène issue du métabolisme des cellules musculaires : *mesure  $V_{24h}$  avec  $V_{24h}$  - on peut aussi mesurer le débit urinaire par la méthode de clearance sur une période de 24h*

- l'inuline : polymère du fructose de PM = 5500 daltons, utilisée comme substance de référence.

*Elle est quasiment filtrée totalement sans réabsorption ni sécrétion. Elle est utilisée pour mesurer la FG par la méthode de clearance. Elle est administrée par voie intraveineuse en plusieurs doses de charge + ajoutée successivement par perfusion.*



- ① préglomulaire
- ② postglomulaire
- ③ post + pré



A. Pressions normales aux différents points du néphron, et pression normale de filtration. B. Effet de la vasoconstriction de l'artériole afférente sur les pressions du néphron et la pression de filtration. C. Effet de la vasoconstriction de l'artériole efférente sur ces mêmes pressions.

### 4.3. Résultats

Chez un sujet normal, le débit de filtration glomérulaire est de  $130 \pm 30$  ml/mn pour une surface corporelle de  $1,73 \text{ m}^2$ . Ceci correspond à une valeur de  $160$  à  $180 \text{ l/24h}$  dont plus de  $99\%$  seront réabsorbés au niveau tubulaire.

## 5 - FACTEURS DE VARIATION DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE

Ils peuvent affecter soit la pression de filtration soit la perméabilité glomérulaire.

### 5.1. Variation de la pression de filtration.

*Dans les conditions physiologiques*, la PF reste relativement stable malgré de larges variations de la pression artérielle. Comme le FSR, la filtration glomérulaire est autorégulée.

Ce phénomène est dû à des variations des résistances artériolaires préglomérulaires proportionnelles aux variations de pression. Il repose essentiellement sur des variations passives du tonus myogénique.

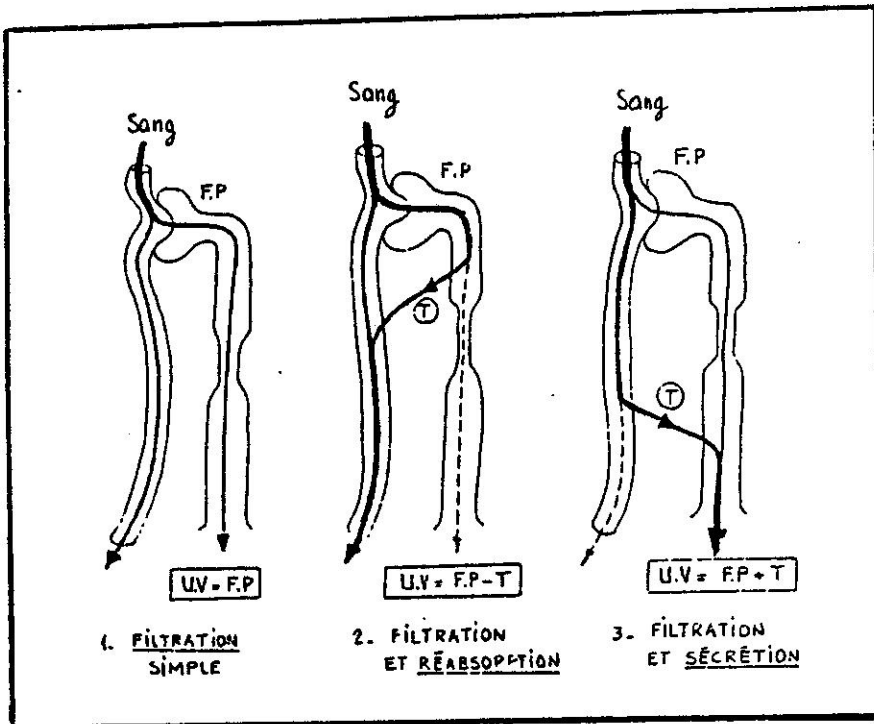
Pour certains auteurs, l'appareil juxtaglomérulaire et le système rénine angiotensine (SRA) pourraient également participer à ce phénomène. Cette théorie, toujours controversée, est connue sous le nom de **rétrocontrôle tubulo-glomérulaire**. Schématiquement, toute augmentation de la filtration glomérulaire entraîne une augmentation de la quantité de sodium délivré au niveau de la macula densa. Il en résulte une activation du SRA d'où une augmentation locale d'angiotensine II ; celle-ci produit une contraction des capillaires glomérulaires afférents d'où une diminution de la filtration glomérulaire.

*Dans les conditions pathologiques*, la PF peut diminuer ou même s'annuler lors d'une augmentation majeure de la pression intracapsulaire secondaire à une obstruction des voies urinaires (anurie obstructive).

### 5.2. Variation du coefficient d'ultrafiltration.

La contraction des cellules mésangiales peut provoquer une réduction de ce coefficient. De nombreuses hormones (angiotensine II, ADH) ou médiateurs locaux (prostaglandines, endothéline) qui provoquent leur contraction in vitro possèdent des récepteurs spécifiques au niveau de ces cellules.

→ modifier S de filtration



FONCTIONS TUBULAIRES



# CHAP. IV : LES FONCTIONS TUBULAIRES

Durant son transit tubulaire, l'urine glomérulaire subit de profondes modifications. Son volume diminue, certains éléments comme le glucose et les bicarbonates disparaissent, d'autres au contraire se concentrent.

Comme nous allons l'envisager, ces remaniements, dont l'importance s'adapte aux besoins de l'organisme, illustrent les 2 fonctions essentielles des structures tubulaires : la réabsorption et la sécrétion.

## 1 - LA REABSORPTION TUBULAIRE

### 1.1. Généralités

#### 1.1.1. Importance

Elle peut être appréciée en comparant les débits de filtration glomérulaire et d'excrétion de certaines substances.

ex. : le glucose

. charge tubulaire (F.P.) = 180 g/24h

. quantité éliminée dans les urines terminales (U.V.) = 0

=> La totalité du glucose filtré au niveau glomérulaire est normalement réabsorbé au niveau tubulaire.

ex. : l'eau

. quantité filtrée au niveau glomérulaire : 180 l/24h

. diurèse : 0.8 à 1.5 l/24h

=> Plus de 99% de l'eau filtrée au niveau glomérulaire sont réabsorbées au niveau tubulaire.

#### 1.1.2. Mécanismes

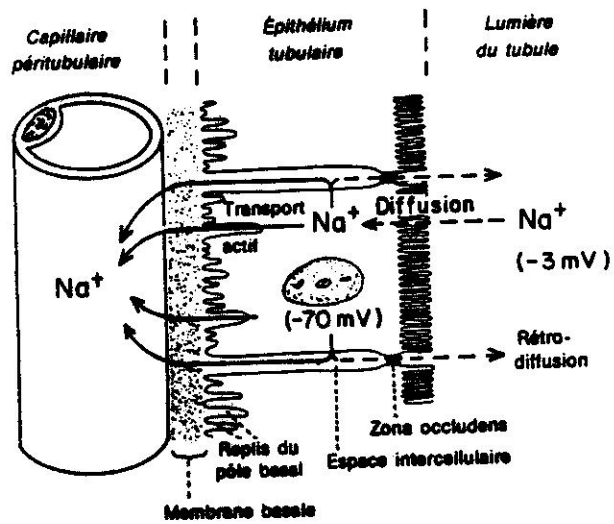
Les phénomènes de réabsorption tubulaire peuvent être soit :

- **actifs** :

dans ce cas, ils nécessitent une dépense énergétique car ils réalisent des transferts contre un gradient électrochimique. Comme tout phénomène actif, ils pourront être limités.

- **passifs** :

il s'agit de phénomènes ne réclamant aucune dépense énergétique car les transferts s'effectuent selon un gradient électrochimique. Contrairement aux phénomènes actifs, ils ne sont pas limités.



Mécanisme du transport actif du sodium depuis la lumière du tubule jusqu'au capillaire péritubulaire, montrant que le transport actif a lieu au niveau des membranes latérale et basale, tandis que la diffusion a lieu au niveau de la membrane luminale.

### 1.1.3. Schématisation

Si l'on désigne par T la quantité de substance transférée (c.à.d. réabsorbée) par unité de temps, l'élimination de toute substance filtrée puis réabsorbée pourra s'écrire :

$$U.V = (F.P) - T$$

## 1.2. Processus actifs

### 1.2.1. La réabsorption du sodium

Sur les 24000 mmol de  $\text{Na}^+$  (550 g) filtrées quotidiennement au niveau glomérulaire, seules 100 à 250 mmol sont éliminées dans les urines terminales. Près de 99% du  $\text{Na}^+$  filtré sont normalement réabsorbés au niveau tubulaire.

#### Mécanismes

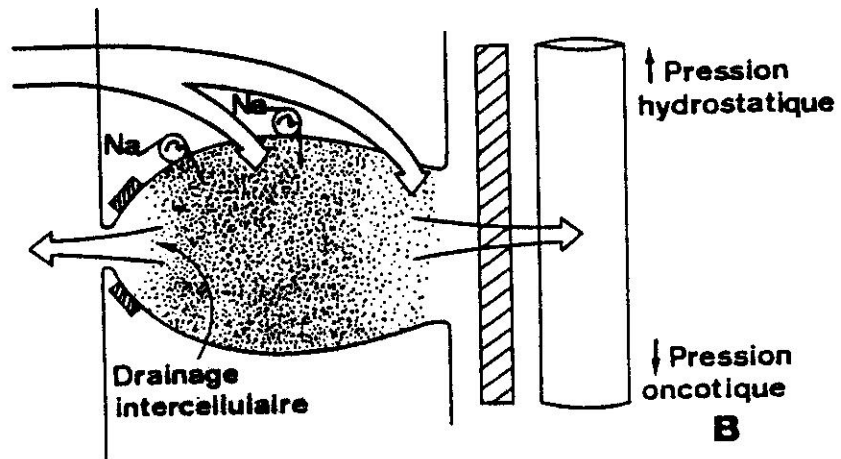
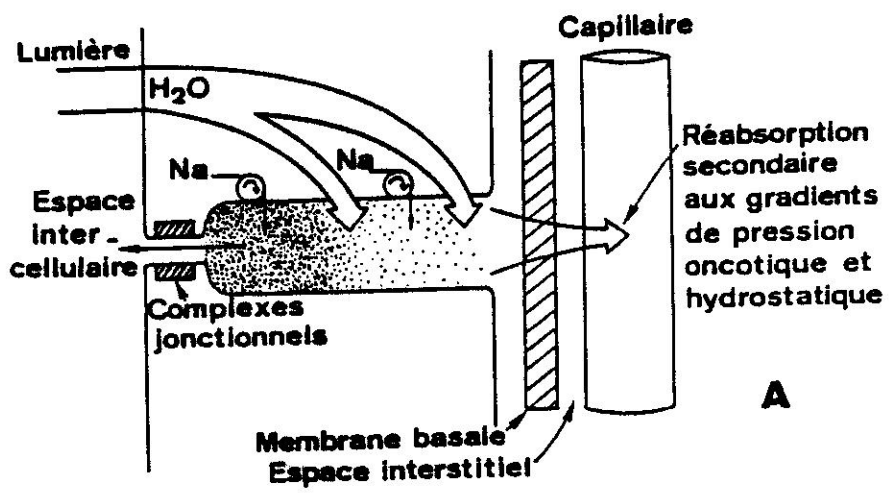
La réabsorption du  $\text{Na}^+$  repose, sinon exclusivement (cf. remarque) du moins essentiellement, sur la présence d'une **ATPase  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  dépendante** localisée au niveau de la membrane **basolatérale** des cellules tubulaires. Grâce à cette enzyme qui expulse activement le  $\text{Na}^+$  vers le milieu interstitiel périrubulaire en l'échangeant contre du  $\text{K}^+$  (échange de 3  $\text{Na}^+$  contre 2  $\text{K}^+$ ), la concentration intracellulaire en  $\text{Na}^+$  est maintenue basse et l'intérieur de la cellule tubulaire reste électronégatif par rapport au secteur extracellulaire. De ce fait, un double gradient électrique et chimique peut être maintenu ce qui permet au  $\text{Na}^+$  intraluminal d'entrer passivement dans la cellule tubulaire.

Les principaux arguments expérimentaux démontrant que l'ATPase  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  dépendante n'est pas le seul phénomène intervenant dans la réabsorption de  $\text{Na}^+$  sont les suivants :

- l'ouabaïne, qui est un inhibiteur de l'ATPase  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  dépendante, n'abolit pas complètement la réabsorption du  $\text{Na}^+$ .
- la dépense énergétique du TCP (évaluée par sa consommation in vitro d' $\text{O}_2$ ) est beaucoup trop faible par rapport à la quantité de  $\text{Na}^+$  réabsorbée.
- les segments tubulaires les plus riches en ATPase  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  dépendante, sont les segments distaux où la réabsorption de  $\text{Na}^+$  est inférieure à celle du TCP.

L'extrusion active de  $\text{Na}^+$  au pôle basal de la cellule crée une augmentation localisée de l'osmolalité interstitielle qui entraîne secondairement une réabsorption passive d'eau et de solutés. Le fluide tubulaire ainsi accumulé dans les espaces interstitiels peut soit rétrodiffuser dans la lumière tubulaire, soit être réabsorbé par les capillaires périrubulaires (devenir principal). La réabsorption par les capillaires périrubulaires est conditionnée par:

- le gradient de pression hydrostatique entre espace interstitiel et capillaires périrubulaires (l'arrivée de soluté dans le milieu interstitiel crée une pression hydrostatique supérieure à celle régnant dans les capillaires périrubulaires). + haute pression de l'osmolaire



- le gradient de pression oncotique entre espace interstitiel et capillaires péritubulaires (la pression oncotique régnant dans les capillaires est supérieure à celle du milieu intersitiel car les protéines ne sont pas filtrées au niveau glomérulaire).

### Localisation

80   85% du Na<sup>+</sup> filtré au niveau glomérulaire sont réabsorbés au niveau du TCP. Il convient de souligner que ce pourcentage reste relativement constant grâce à un processus de régulation qui permet d'adapter la quantité de Na<sup>+</sup> réabsorbé en fonction de la quantité filtrée : la balance glomérulo-tubulaire. Ce mécanisme, qui permet d'amortir les conséquences d'une éventuelle augmentation (fuite hydrosodée) ou diminution (rétention hydrosodée) de la filtration glomérulaire, repose essentiellement sur une modification des facteurs physiques qui gouvernent le drainage des espaces interstitiels. Ainsi, lors d'une augmentation de la filtration glomérulaire, la séquence des  v nements pourrait être la suivante :

- . augmentation de la filtration glomérulaire =>
- . augmentation de la fraction filtrée =>
- . augmentation de la P.O péritubulaire =>
- . augmentation du drainage des espaces interstitiels et facilitation de la réabsorption proximale.

Le reste du Na<sup>+</sup> est ultérieurement réabsorbé au niveau du TCD et dans la première partie du TC. A ce niveau, la régulation ne repose plus sur une modification des pressions péritubulaires mais principalement sur l'intervention d'une hormone : l'aldostérone

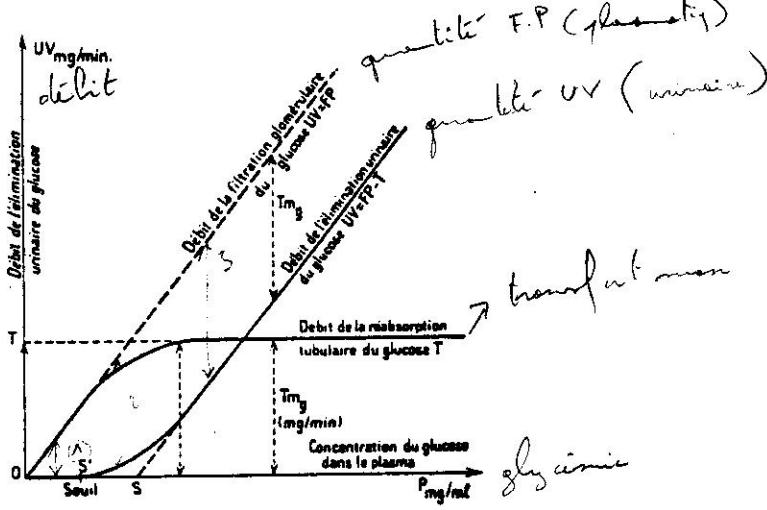
#### 1.2.2. La réabsorption du glucose

Le glucose est l'exemple type de la substance dont la réabsorption est limitée par un Tm.

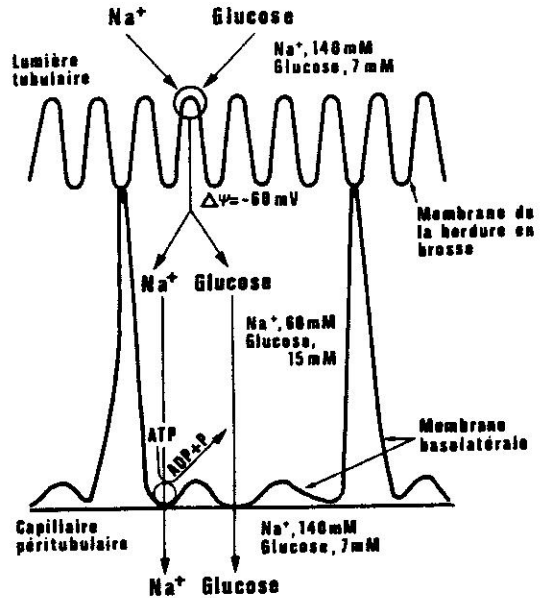
*Notion de Tm = transfert maximal*

Contrairement au Na<sup>+</sup> dont la réabsorption proximale est limitée par des facteurs physiques, certaines substances voient leur réabsorption limitée par les cellules rénales elles-mêmes qui ne peuvent transférer qu'un certain nombre de molécules par unité de temps. Par suite, lorsque la charge tubulaire augmente, la quantité réabsorbée peut augmenter seulement jusqu'à une certaine valeur correspondant aux capacités maximales de réabsorption : Tm (m pour maximum). Au-delà, la réabsorption ne peut plus être complète et une partie de la quantité filtrée se retrouve dans les urines terminales.

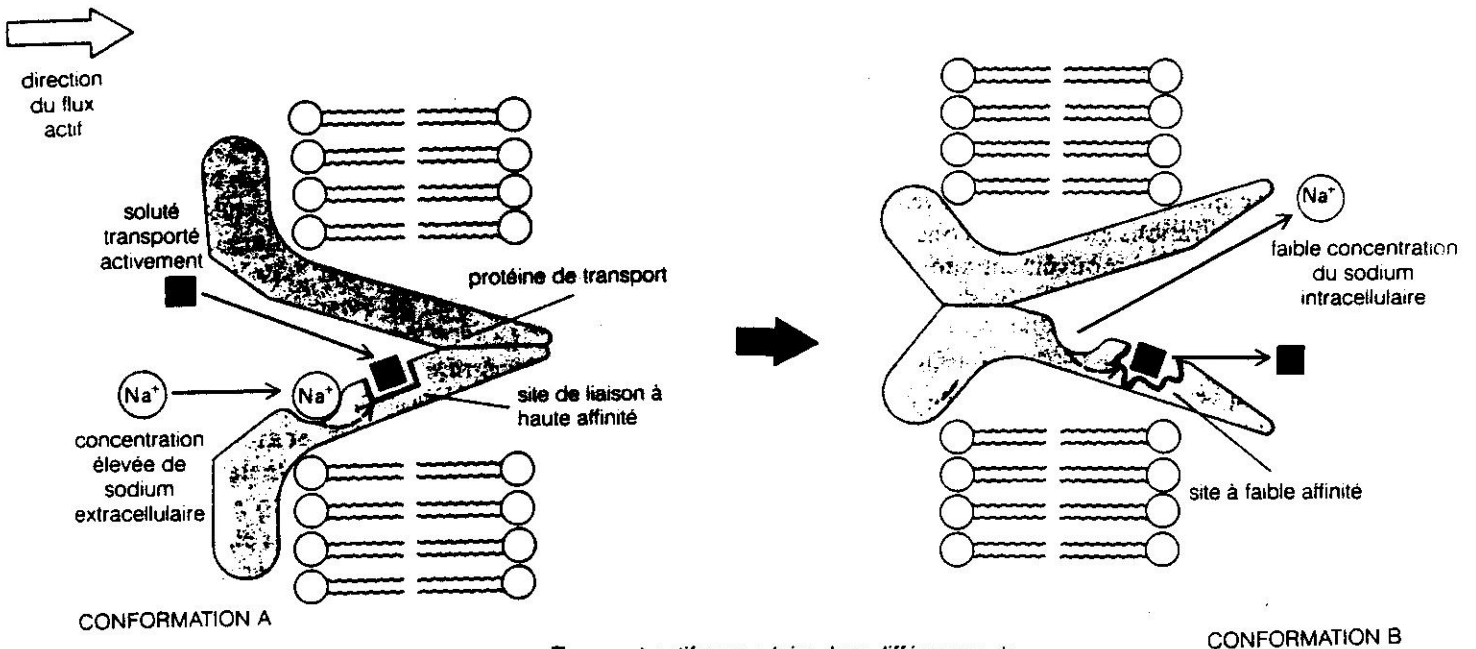
- ☛ Comme la clearance, le Tm est caractéristique :
- d'une substance donnée
  - de la valeur fonctionnelle rénale.



— Elimination rénale du glucose en fonction de la valeur de la glycémie.



— Schéma du transfert transépithélial du glucose. La différence essentielle entre les deux étapes membranaires réside dans le besoin d'un cosubstrat ( $\text{Na}^+$ ) à la surface luminale.  $\Delta\Psi$  = différence de potentiel (adapté de Tune et coll., 1971, Am. J. Physiol., 221, 580 et de Beck et coll., 1975, J. Biol. Chem., 250, 8674).



**Transport actif secondaire.** Les différences de liaison du sodium au transporteur des deux côtés de la membrane dues aux différences de concentrations du sodium intracellulaire et extracellulaire (gradient de sodium) modifient l'affinité du site de liaison pour l'autre soluté transporté.

### Données expérimentales

Chez le sujet normal, il n'y a pas de glucose dans les urines terminales ( $U.V = 0$ ). Les 130 mg/min de glucose filtrés (F.P) sont donc totalement réabsorbés.

$$\Rightarrow T = F.P = 130 \text{ mg/min.}$$

Si on augmente la glycémie par perfusion i.v. d'un soluté glucosé, connaissant la valeur de la filtration glomérulaire, on peut alors:

- . calculer, pour chaque valeur de la glycémie, la charge tubulaire en glucose et par ailleurs,
- . suivre dans le même temps la quantité de glucose éliminée dans les urines terminales.

Jusqu'à une glycémie de 1.8 à 2 g/l, on ne retrouve pas de glucose dans les urines terminales. Tout le glucose filtré est donc réabsorbé, ce qui signifie que T augmente proportionnellement à la charge tubulaire.

Au delà, le glucose commence à apparaître dans les urines terminales. Tout le glucose filtré n'est donc plus réabsorbé; T devient inférieur à FP.

$$\Rightarrow U.V = (F.P) - T$$

Enfin, lorsque la glycémie devient supérieure à 3 g/l, la courbe d'élimination du glucose (U.V) devient parallèle à la quantité filtrée, ce qui indique que T n'augmente plus et a atteint sa valeur maximale  $T_m$ . Chez l'homme, le  $T_m$  du glucose est de 350 mg/min.

☞ L'examen de la courbe d'élimination du glucose montre que le  $T_m$  n'est atteint que très progressivement. L'explication réside essentiellement dans le fait que tous les néphrons n'ont pas la même capacité de réabsorption du glucose; alors que la réabsorption est déjà maximale pour certains, le  $T_m$  n'est pas encore atteint pour d'autres d'où cette phase de transition.

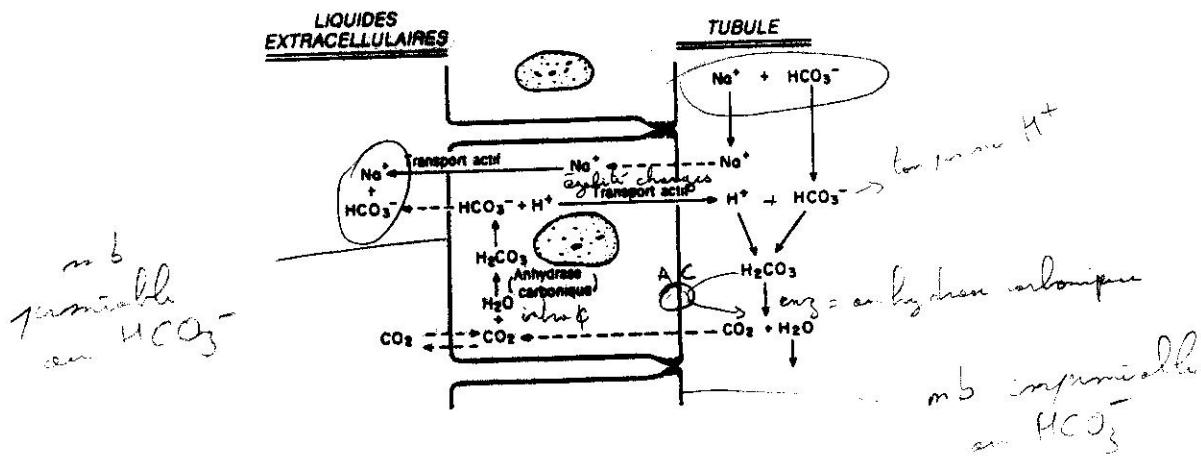
☞ En pathologie, la valeur du  $T_m$  peut être diminuée (diabète rénal); le rein est alors incapable d'assurer la réabsorption complète du glucose même lorsque la glycémie est normale.

Cette pathologie est totallement différente du diabète sucré où la fonction rénale est normale: la glycosurie n'est due qu'à une augmentation de la charge tubulaire en glucose secondaire à l'hyperglycémie.

### Mécanismes

Grâce à l'utilisation de préparations purifiées, il a pu être démontré que la réabsorption du glucose était assurée par un système de transport:

- dont le nombre d'unités était limité (d'où l'existence d'un  $T_m$ ) et,
- couplé à celui du  $Na^+$ .



mécanisme de la réabsorption proximale des bicarbonates



→ transfert actif en osmose

L'entrée active du glucose dans la cellule (membrane luminale) est donc secondaire à celle du  $\text{Na}^+$ . Au niveau de la membrane basolatérale, la sortie du glucose est par contre indépendante de celle du  $\text{Na}^+$  et repose sur un phénomène de simple diffusion.

*Autres substances dont la réabsorption est limitée par un  $T_m$*

Parmi les plus importantes : les phosphates, les sulfates, le  $\text{Ca}^{++}$ , les acides aminés et les protéines.

☛ Contrairement à celle du  $\text{Na}^+$ , la réabsorption proximale de toutes ces substances ne s'effectue pas à pourcentage constant mais à quantité constante.

*1.2.3. La réabsorption des bicarbonates*

Les bicarbonates constituent le principal système tampon plasmatique.

Dans les conditions normales, la totalité des  $\text{HCO}_3^-$  filtrés au niveau glomérulaire (4500 mEq/24h) est pratiquement réabsorbé au niveau tubulaire puisque seuls 1 à 2 mEq/24h se retrouvent dans les urines terminales.

*Mécanismes*

Après avoir tamponné les  $\text{H}^+$  sécrétés activement par les cellules tubulaires, les  $\text{HCO}_3^-$  donnent naissance à de l' $\text{H}_2\text{CO}_3$  qui est rapidement déshydraté grâce à une anhydrase carbonique localisée au niveau de la bordure en brosse des cellules tubulaires.

Le  $\text{CO}_2$  ainsi formé diffuse alors passivement dans la cellule tubulaire où, avec le  $\text{CO}_2$  formé localement et le  $\text{CO}_2$  ayant diffusé du plasma, il subit un phénomène d'hydratation grâce à une anhydrase carbonique intracellulaire. L' $\text{H}_2\text{CO}_3$  formé se dissocie spontanément en  $\text{H}^+$  et  $\text{HCO}_3^-$ .

Les  $\text{H}^+$  sont alors sécrétés dans la lumière tubulaire en échange d'un ion  $\text{Na}^+$  et les  $\text{HCO}_3^-$  diffusent passivement vers le liquide périrubulaire.

*Localisation*

90% des  $\text{HCO}_3^-$  sont réabsorbés au niveau du TCP. Il s'agit d'un phénomène saturable qui présente toutes les caractéristiques d'une réabsorption limitée par un  $T_m$  avec un seuil plasmatique proche de 27 mM/l (concentration plasmatique normale des  $\text{HCO}_3^-$ ).

le carbonate

Bien que la participation du TCD à la réabsorption des  $\text{HCO}_3^-$  filtrés soit réduite (10%), ce segment joue cependant un rôle important car il permet de comprendre pourquoi la réabsorption des  $\text{HCO}_3^-$  augmente avec la pression partielle en  $\text{CO}_2$  du sang artériel.

$P_{\text{CO}_2} \uparrow \rightarrow |\text{HCO}_3^-| \uparrow$  sur le mécanisme  
stabilité  
 $P_{\text{O}_2}$  moins égale à 20  
moins

A ce niveau (cf. plus loin), les  $H^+$  sécrétés dans l'urine sont tamponnés par des systèmes autres que les  $HCO_3^-$  en particulier par l'ammoniaque et les phosphates.

De ce fait, les  $HCO_3^-$  qui diffusent dans le liquide péritubulaire proviennent essentiellement du  $CO_2$  ayant diffusé du plasma et non de celui résultant d'une neutralisation des  $HCO_3^-$  urinaires.

### 1.3. Processus passifs

Il s'agit de processus s'effectuant selon un gradient. De ce fait, ils ne réclament pas d'énergie et ne sont donc pas limités.

#### 1.3.1. Réabsorption de l'eau

Les mouvements d'eau résultent du gradient d'osmolalité créé essentiellement par les mouvements de  $Na^+$

Au niveau proximal, la réabsorption d'eau est de 80 à 85% c.à.d. de même importance que celle du  $Na^+$ .

#### 1.3.2. Réabsorption des chlorures

La réabsorption des  $Cl^-$  s'effectue selon un gradient électrique créé par la réabsorption active de  $Na^+$ .

#### 1.3.3. Réabsorption de l'urée

L'urée est réabsorbée selon un gradient de concentration créé par les mouvements d'eau. On peut d'ailleurs noter que la réabsorption d'urée augmente lorsque le débit urinaire est faible et au contraire diminue lorsque ce dernier est important.

### 1.4. Clearance des substances filtrées et réabsorbées

$$C = U.V/P$$

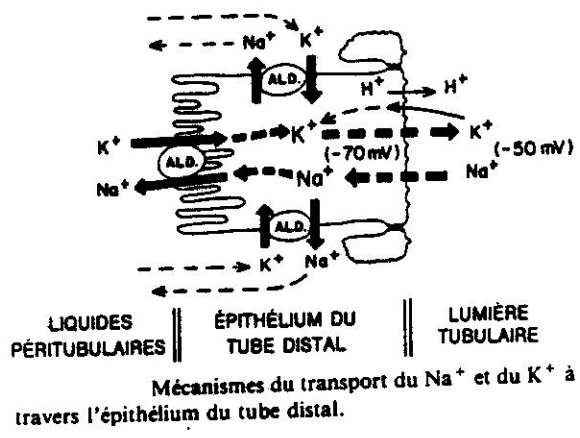
$$\text{comme } U.V = F.P - T$$

$$\Rightarrow C = (F.P - T)/P = F - T/P$$

Les substances filtrées puis réabsorbées ont donc une clearance inférieure à 130 ml/min.

selon  
filtrées  
glomérulaire

à réabsorbée  
comme débit urinaire



## 2 - LA SECRETION TUBULAIRE

### 2.1. Généralités

Contrairement à la réabsorption tubulaire, la sécrétion tubulaire porte sur des substances soit inutiles soit toxiques pour l'organisme.

Les mécanismes, dirigés en sens inverse de ceux précédemment étudiés, peuvent de la même façon être actifs ou passifs. Ils se déroulent au niveau du TCP et du TCD.

### 2.2. Processus actifs

#### 2.2.1. La sécrétion des protons

Il s'agit d'une sécrétion limitée par un gradient.

#### Mise en évidence

Lorsqu'on réalise une perfusion acide chez un animal, on constate que le pH urinaire ne peut s'abaisser en dessous d'une valeur égale à 4,5. A ce pH, le gradient de concentration en  $H^+$  entre la cellule tubulaire et l'urine est voisin de 3 unités pH c.à.d. de 1 pour 1000. Cette valeur représente le gradient maximum contre lequel les cellules tubulaires peuvent sécréter les  $H^+$ . Au delà de cette limite, la sécrétion des  $H^+$  cesse.

☛ La présence au niveau urinaire de tampons tels que les phosphates et l'ammoniaque permet de limiter la baisse du pH urinaire et donc de faciliter la sécrétion des  $H^+$ .

#### Localisation - mécanismes

La sécrétion des  $H^+$  siège au niveau du TCP et du TCD.

Au niveau proximal, la sécrétion des  $H^+$  est essentiellement couplée à l'entrée d'un  $Na^+$ . Au niveau distal, ce phénomène n'a pas pu être démontré; par contre il semblerait exister une pompe à  $H^+$ .

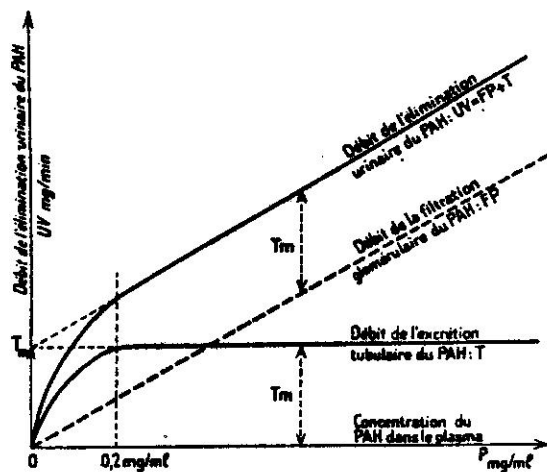
#### 2.2.2. La sécrétion du potassium

Les transferts rénaux que subit le potassium sont complexes.

La clearance rénale du  $K^+$  est en effet inférieure à 130 ml/min ce qui suggère que le  $K^+$  est réabsorbé plutôt que sécrété. En fait, des études plus précises ont permi de montrer que le  $K^+$  était :

- filtré au niveau glomérulaire
- puis réabsorbé à 90% au niveau du TCP et enfin,
- secrété au niveau du TCD.

Au niveau distal, la sécrétion repose sur l'activation de l'ATPase  $Na^+$ ,  $K^+$  dépendante qui conduit à une augmentation de la concentration intracellulaire du  $K^+$ .



— *Elimination urinaire de l'acide para-amino-hippurique (PAH).*

Aux hautes concentrations plasmatiques (P supérieur à 0,2 mg/ml), la quantité excrétée par le tube est constante. Elle s'inscrit sur l'axe des ordonnées par le vecteur  $OT_m$ . Chez l'Homme elle est d'environ 75 mg/min.

Compte tenu de la faible perméabilité de la membrane basolatérale et de la grande perméabilité de la membrane apicale, le  $K^+$  intracellulaire diffuse passivement dans le secteur urinaire.

Contrairement à la réabsorption proximale qui n'est pas régulable, la sécrétion distale de  $K^+$  s'adapte aux besoins de l'organisme grâce à l'aldostérone.

☞ Le concept selon lequel les  $H^+$  et le  $K^+$  étaient en compétition pour être échangés contre 1  $Na^+$  doit être abandonné. Il n'en reste pas moins que plus la sécrétion distale de  $H^+$  est importante, plus l'électronégativité de la cellule tubulaire est importante et par suite plus la sécrétion de  $K^+$  tend à être freinée.

### 2.2.3. *Sécrétion limitée par un $T_m$*

Il s'agit d'un phénomène qui concerne de nombreuses substances qui sont le plus souvent des substances étrangères introduites dans l'organisme (médicaments, colorants, contrastants radiologiques).

Compte tenu de son intérêt en exploration fonctionnelle rénale, nous prendrons l'exemple de l'acide para amino hippurique (PAH).

#### *Description des phénomènes*

Comme pour le glucose, il est possible d'augmenter progressivement la concentration plasmatique du PAH et de suivre l'évolution de la charge tubulaire (connaissant F) et de la quantité éliminée. L'analyse des résultats obtenus montre que :

- F.P augmente comme P
- U.V est toujours supérieure à F.P ce qui est normal puisque :  
 $U.V = F.P + T$
- T augmente avec P jusqu'à une valeur voisine de 0.2 mg/ml au delà de laquelle il se stabilise; T a alors atteint sa valeur maximale ( $T_m$ ) caractéristique du PAH.

#### *Intérêts*

- Chez l'homme, le  $T_m$  du PAH est voisin de 75 mg/min. Comme pour le glucose, le  $T_m$  du PAH est caractéristique de la valeur fonctionnelle rénale.

- La Clearance du PAH permet de connaître le flux plasmatique rénal (FPR).

Pour des concentrations plasmatiques en PAH inférieures à 0.1 mg/ml, tout le PAH est épuré au niveau rénal par filtration et sécrétion de sorte que la concentration veineuse en PAH est partiquement nulle.



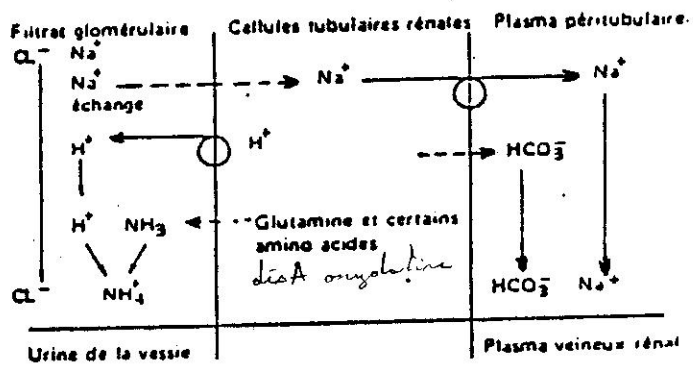
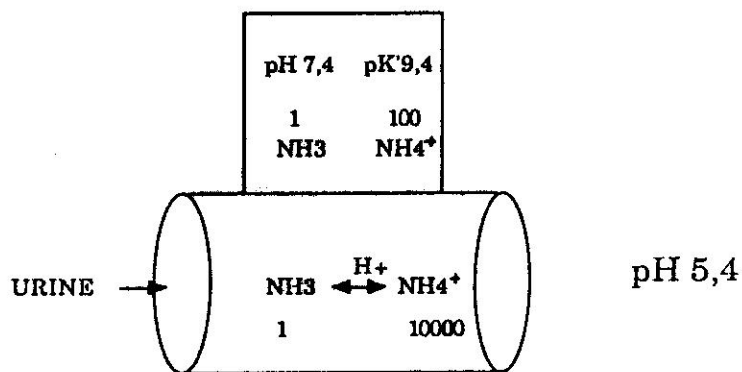
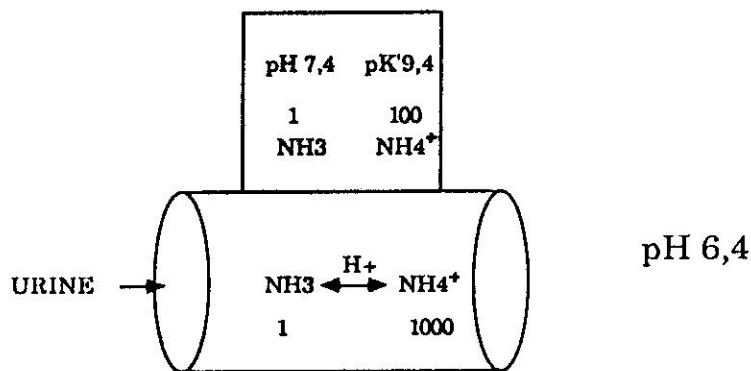


Schéma représentant l'excrétion rénale d'ions ammonium.

( in H.W. DAVENPORT )



Sécrétion tubulaire d'ammoniaque: rôle du pH urinaire

En appliquant le principe de Fick, on peut aisément calculer le FSR qui est égal à la quantité de PAH éliminée (U.V) sur la différence artériovoineuse en PAH.

$$FPR = U.V / (\text{concentration artérielle} - \text{concentration veineuse du PAH}).$$

Comme la concentration veineuse est nulle, l'équation précédente devient :

$$FPR = U.V / \text{Concentration artérielle en PAH} = \text{Clearance du PAH}$$

Chez l'homme, le FPR est voisin de 650 ml/min. Connaissant l'hématocrite (Ht), on peut calculer le FSR.

$$FSR = FPR \times 100 / (100 - Ht)$$

La filtration glomérulaire étant voisine de 130 ml/min, seuls 20% du plasma sont filtrés au niveau glomérulaire (fraction filtrée).

### 2.3. Processus passifs : la sécrétion des $NH_4^+$

Les ions  $NH_4^+$  représentent la voie prépondérante d'élimination des  $H^+$ .

L'ammoniaque est formé au niveau des cellules tubulaires par désamination de certains acides aminés en particulier la glutamine. Grâce à sa liposolubilité, l'ammoniaque ainsi formé diffuse passivement dans le secteur urinaire selon son gradient de concentration où il fixe un  $H^+$  pour former  $NH_4^+$ . Ce dernier étant hydrosoluble ne peut pas retrodiffuser dans la cellule tubulaire. Il est ainsi éliminé dans l'urine.

### 2.4. Clearance des substances filtrées et sécrétées.

$$C = U.V/P \quad \text{comme } U.V = FP + T$$

$$\Rightarrow C = (F.P + T)/P = F + T/P$$

Sauf cas particulier, les substances filtrées puis sécrétées ont donc une clearance supérieure à 130 ml/min.



# CHAP. V : LA REABSORPTION DE L'EAU ET DU NaCl

## 1 - GENERALITES

Par 24h, le rein produit :

- 180 l d'urine glomérulaire dont l'osmolalité est voisine de celle du plasma (300mosm/l)
- 0.8 à 1.5 l d'urine terminale dont l'osmolalité, variable en fonction des conditions d'hydratation, est au plus de 1200 mosm/l.

Durant son transit tubulaire, l'urine glomérulaire subit donc :

- une réduction de volume à peu près de 100 fois et,
- un phénomène de concentration à peu près de 4 fois.

Si un seul et même mécanisme était responsable de ces 2 phénomènes, il est évident que les variations de volume et d'osmolalité seraient voisines. Comme tel n'est pas le cas, on doit donc envisager l'existence de 2 mécanismes différents :

- l'un assurant une réduction du volume urinaire sans concentration des urines qui peut se concevoir comme une réabsorption proportionnée d'eau et de sel.
- l'autre assurant une concentration des urines et reposant sur une réabsorption d'eau supérieure à celle de sel.

## 2 - METHODES D'ETUDE

### 2.1. Conditions expérimentales

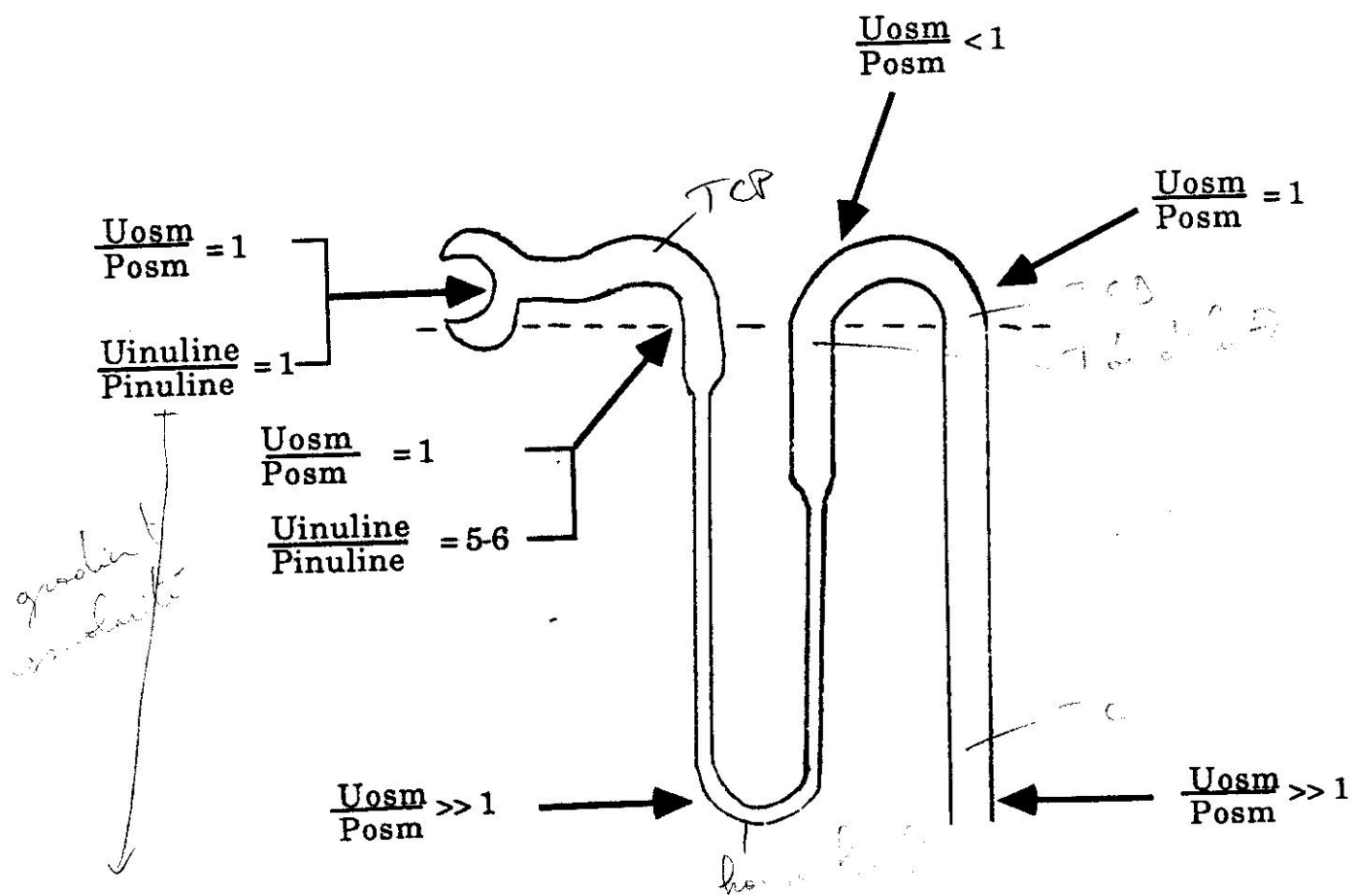
L'étude de ces deux phénomènes nécessite de toute évidence de placer l'animal dans des conditions telles qu'il soit contraint de concentrer au maximum ses urines. L'étude se fera donc sur des animaux privés de boisson (animaux hydropéniques).

### 2.2. Méthodes

L'étude précise de ces deux phénomènes nécessite de pouvoir les localiser. Pour ce faire, on détermine sur les échantillons urinaires obtenus par stop flow ou microponctions :

- le rapport  $\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$  = index de concentration des urines
  - le rapport  $\frac{U_{inuline}}{P_{inuline}}$  = index de mouvement d'eau.
- à titre d'exemple, une valeur de ce rapport égale à 5 indique que 80% de l'urine glomérulaire ont été réabsorbés.

*inuline par suite  
non réabsorbée*



concentration des urines

### 3 - REABSORPTION PROPORTIONNELLE D'EAU ET DE NaCl

Ce mécanisme permet une diminution du volume urinaire sans concentration des urines.

#### 3.1. Lieu

L'étude du rapport  $U_{\text{inuline}} / P_{\text{inuline}}$  dans les différents segments du néphron permet de montrer que ce rapport, égal à 1 au niveau glomérulaire, prend une valeur de 5 à 6 en fin du TCP.

L'augmentation de ce rapport traduit le fait qu'il existe au niveau du TCP une réabsorption importante d'eau (80 à 85% de la quantité filtrée). Par ailleurs comme le rapport  $U_{\text{osm}}/P_{\text{osm}}$  est toujours égal à 1 à la fin de ce segment, la réduction de volume a donc été réalisée sans concentration des urines.

#### 3.2. Mécanismes

Au niveau du TCP, il existe une réabsorption active du sodium qui porte sur 80 à 85 % du sodium filtré.

La réabsorption du sodium crée un gradient osmotique qui entraîne une réabsorption passive d'eau.

#### 3.3. Synthèse

La réduction du volume urinaire sans concentration des urines :

- repose sur une réabsorption équilibrée d'eau et de sel
- siège au niveau du TCP
- porte sur 80 à 85% de la filtration glomérulaire. Seuls 30 à 35 l/24h d'ultrafiltrat glomérulaire iso-osmotique au plasma parviennent au niveau de l'anse de Henlé.

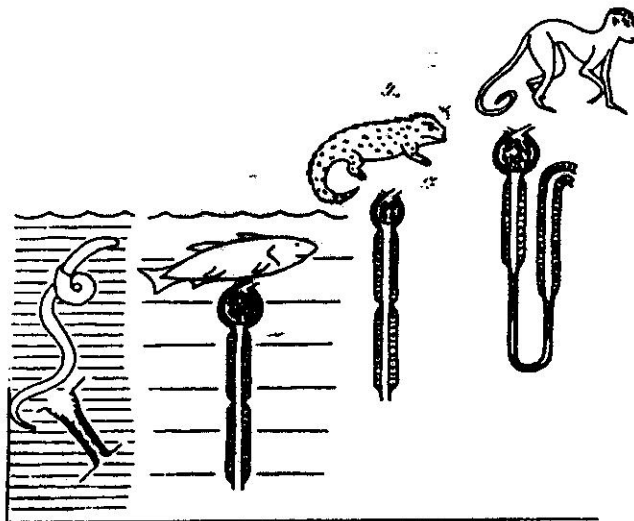
### 4 - CONCENTRATION DES URINES

#### 4.1. Lieu

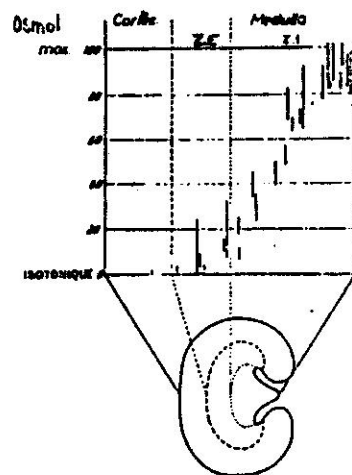
L'étude du rapport  $U_{\text{osm}}/P_{\text{osm}}$  permet de voir que ce rapport est :

- . égal à 1 en fin du TCP
- . très supérieur à 1 à la base de l'anse de Henlé
- . inférieur à 1 à la sortie de l'anse de Henlé (=> les urines ne sont toujours pas concentrées)
- . égal à 1 au niveau du TCD
- . progressivement supérieur à 1 dans le TC.

**=> La concentration des urines s'effectue au niveau du tube collecteur.**



Evolution des structures du néphron (d'après PITTS).



— Etudes chez le rat de l'osmolarité de coupes de tissu du cortex et des zones médullaires externe (Z.E.) et interne (Z.I.).

Les coupes corticales sont iso-osmotiques avec le plasma. Celles du sommet de la papille sont les plus hypertoniques et on les définit comme représentant 100 % de la concentration osmotique observée.

## 4.2. Mécanisme

Il a pu être précisé à partir d'études montrant l'existence :

- d'un gradient osmotique <sup>cortex</sup> <sup>papille</sup> corticopapillaire:

l'osmolalité du cortex est en effet voisine de celle du plasma alors que celle de la papille (variable en fonction des conditions d'hydratation) peut atteindre 1200 mosm.

- de perméabilités sélectives différentes au niveau du TC:

ce segment est en effet très perméable à l'eau mais pratiquement imperméable au  $\text{Na}^+$ .

Compte tenu de ces éléments, le TC va se trouver entouré par un milieu dont l'osmolalité est de plus en plus importante au fur et à mesure qu'il s'enfonce dans la médulla. L'urine qu'il contient va tendre à s'équilibrer avec le milieu environnant. Ce qui ne peut être réalisé que par sortie d'eau puisque le TC est imperméable au  $\text{Na}^+$ .  
*con drainée par les vaisseaux*

=> La concentration des urines repose sur une sortie d'eau non accompagnée de  $\text{Na}^+$  qui permet à l'urine contenue dans le TC de s'équilibrer avec l'osmolalité croissante du tissu interstitiel environnant.

*↳ "eau libre" avec sa clearance*

## 4.3. Origine du gradient cortico-papillaire

### 4.3.1. Rôle de l'anse de Henlé

Il a pu être précisé à partir des données de la physiologie comparée, que :

- seuls les animaux dont le néphron possède une anse de Henlé sont capables de concentrer leurs urines. Les premiers à disposer de cette fonction sont les oiseaux.

- parmi les espèces dont le néphron possède une anse de Henlé, le pouvoir de concentration des urines est d'autant plus important que l'anse de Henlé est plus longue. Les espèces adaptées à une vie en région désertique (Psammomys ou la souris sauteuse d'Australie) ont les plus fortes capacités de concentration.

### 4.3.2. Propriétés de l'anse de Henlé

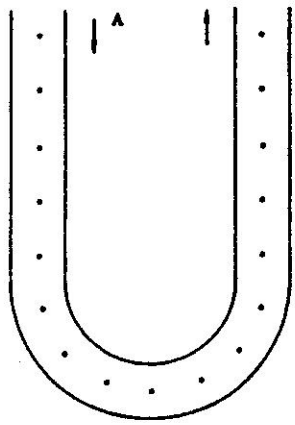
La branche descendante est très perméable à l'eau et un peu au  $\text{NaCl}$ , elle est dépourvue de mécanisme actif de transport. *(cf. jumeaux à l'oc, au blanc)*

La branche ascendante est imperméable à l'eau sur toute sa hauteur mais perméable au  $\text{NaCl}$ , le segment large réabsorbe activement le  $\text{NaCl}$ .

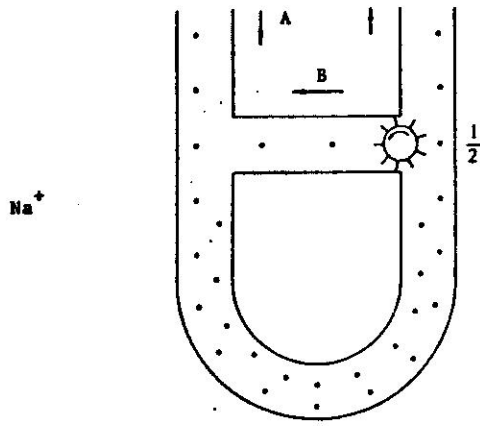
*↳ cf. réabsorption active*

### 4.3.3. Fonctionnement : principe du contre-courant multiplicateur

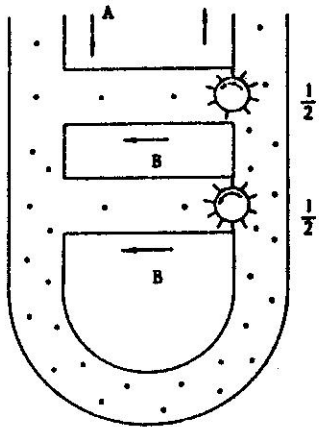
Le mécanisme de base est un transport de  $\text{Na}^+$  entre les deux branches en U de l'anse de Henlé dans lesquelles l'urine circule en sens inverse.



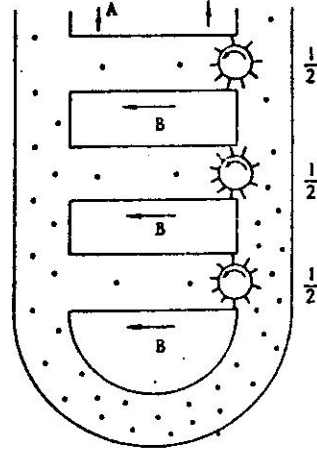
PAS DE TRANSFERT



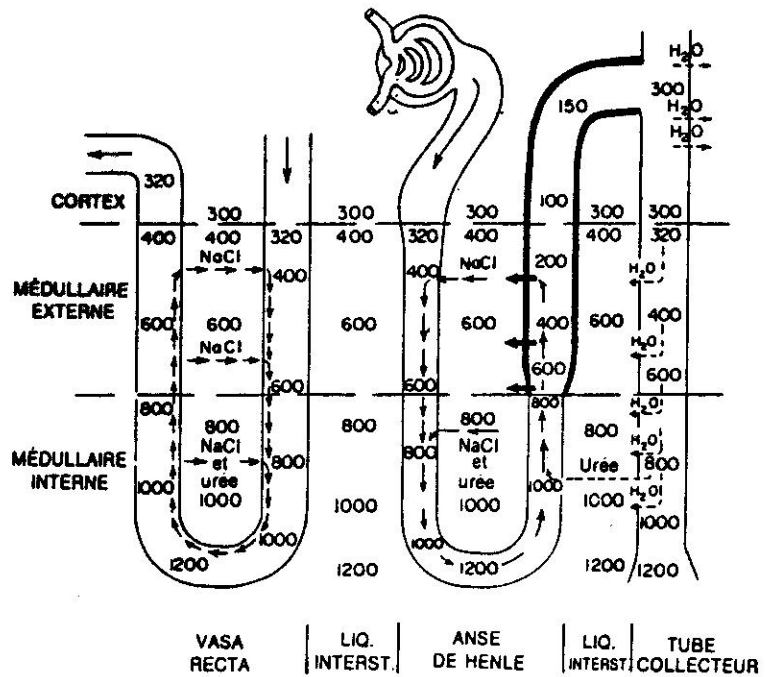
MODELE A 1 ETAGE



MODELE A 2 ETAGES



MODELE A 3 ETAGES



Mécanisme du « contre-courant », permettant la concentration de l'urine. (Les valeurs numériques sont exprimées en milliosmoles.)

La réabsorption active de  $\text{Na}^+$  au niveau du segment de dilution conduit en effet à une augmentation de l'osmolalité interstitielle. Compte tenu de la configuration de l'anse, l'urine de la branche descendante se trouve en contact avec un interstitium plus concentré qu'elle, avec lequel elle tend à s'équilibrer par sortie d'eau et entrée de  $\text{NaCl}$  provenant de la branche ascendante.

A ce transfert élémentaire, qui se déroule sur toute la hauteur du segment de dilution (ce qui en amplifie les effets), s'ajoute le fait que ces phénomènes portent sur des liquides en mouvement ce qui a pour conséquences :

- une accumulation de  $\text{Na}^+$  dans les parties basses de l'anse ( $U_{\text{osm}}/P_{\text{osm}} \gg 1$ )
- une réduction du débit liquidien puisque l'équilibration des urines dans la branche descendante repose en partie sur une sortie d'eau (drainée par les vasa recta).

Deux éléments concourent à éviter la dissipation du gradient ainsi créé :

- un débit sanguin médullaire très faible (cf. précédemment) et,
- la disposition anatomique des vasa recta dont le fonctionnement est également basé sur un mécanisme d'échange par contre-courant mais **entièrement passif**; un tel mécanisme n'est pas capable d'établir un gradient osmotique, mais évite la dissipation de celui-ci.

#### 4.3.4. Critiques du système - rôle de l'urée.

La suspicion d'un mécanisme complémentaire découle du fait que seul le segment de dilution est capable de réabsorber activement du  $\text{Na}^+$ . De ce fait, si le mécanisme précédemment décrit était le seul à intervenir, comment expliquer que le gradient cortico-papillaire continue à augmenter en dessous de ce segment et de plus, d'une façon aussi importante ?

Deux constatations également simples permirent d'en suspecter la nature:

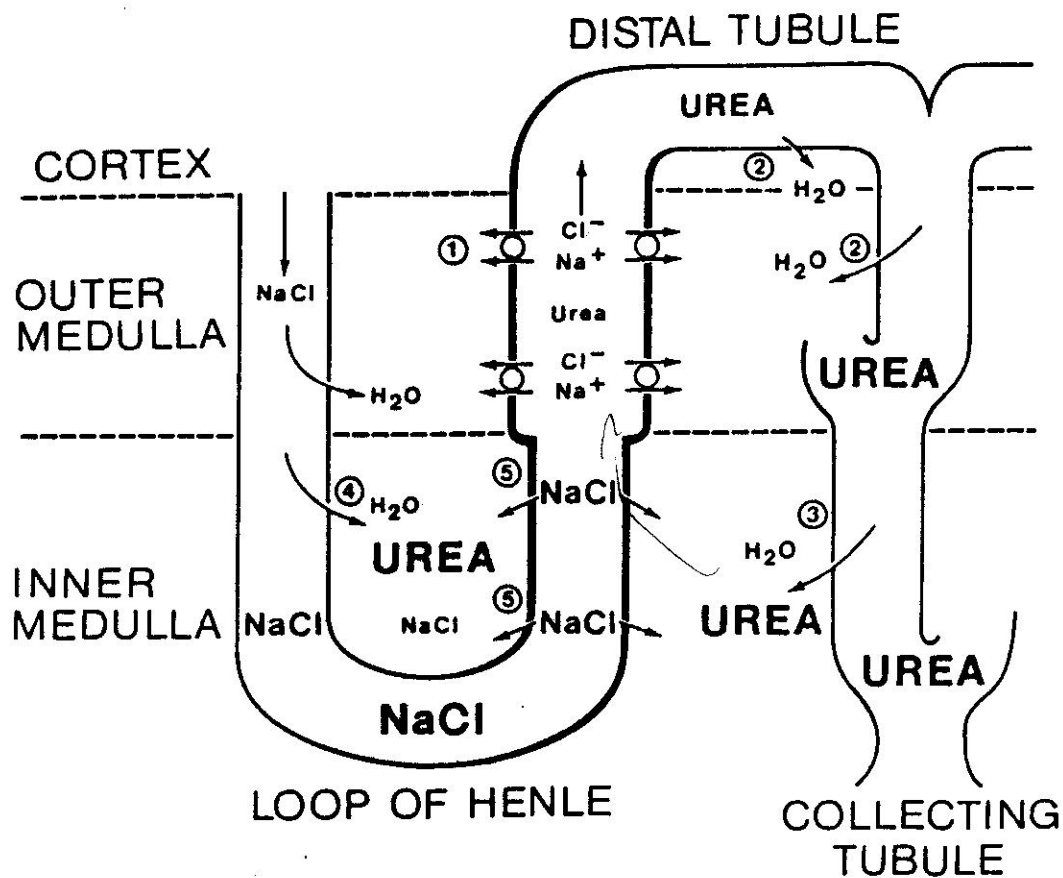
- dans certains pays où les carences protéiques sont importantes et habituelles, on observe, chez les sujets carencés, une très nette diminution de la capacité de concentration des urines. Or, les protéines résultent d'un assemblage d'acides aminés dont la métabolisation conduit à la formation d'un produit non utilisable par les cellules : l'urée.
- l'administration d'urée à un animal carencé en protéines s'accompagne d'une restauration des capacités de concentration de l'urine.

**=> l'urée pourrait intervenir dans les mécanismes de concentration de l'urine.**

#### 4.3.5. Données expérimentales

L'analyse des prélèvements obtenus par microponction a permis de montrer que :

- en fin du TCP, 30 à 40% de l'urée filtrée ont été réabsorbés (mécanisme passif secondaire aux mouvements d'eau);



**Recent Modifications of the Countercurrent Hypothesis by Stephenson\* and Kokko and Rector.**

Both the thin ascending limb in the inner medulla and the thick ascending limb in the outer medulla, as well as the first part of the distal tubule, are impermeable to water, as indicated by the thickened lining (compare Fig. 1 and 2). In the thick ascending limb, active chloride reabsorption, accompanied by passive sodium movement (1), renders the tubule fluid dilute and the outer medullary interstitium hyperosmotic. In the last part of the distal tubule and in the collecting tubule in the cortex and outer medulla water is reabsorbed down its osmotic gradient (2), increasing the concentration of urea that remains behind. In the inner medulla both water and urea are reabsorbed from the collecting duct (3). Some urea re-enters the loop of Henle (not shown). This medullary recycling of urea, in addition to trapping of urea by countercurrent exchange in the vasa recta (not shown), causes urea to accumulate in large quantities in the medullary interstitium (indicated by the large type), where it osmotically extracts water from the descending limb (4) and thereby concentrates sodium chloride in descending-limb fluid. When the fluid rich in sodium chloride enters the sodium-chloride-permeable (but water-impermeable) thin ascending limb, sodium chloride moves passively down its concentration gradient (5), rendering the tubule fluid relatively hypo-osmotic to the surrounding interstitium.



- au niveau du TCD, le débit d'urée est 1.5 fois supérieur au débit glomérulaire.  
=> au cours de son passage dans l'anse de Henlé, l'urine s'enrichit en urée
- dans les urines terminales, le débit de l'urée est compris entre 20 et 50% seulement du débit glomérulaire.  
=> il existe une réabsorption d'urée au niveau du TC.

Grâce à des études ultérieures, les segments perméables à l'urée ont pu être précisés; il s'agit du segment ascendant de la fin de l'anse de Henlé et de la partie basse du TC c.à.d. deux structures situées dans la médullaire interne.

#### 4.3.6. Le cycle de l'urée (théorie de Kokko)

Dans cette théorie, l'élément de base est toujours constitué par la réabsorption active de  $\text{Na}^+$  au niveau du segment de dilution.

Ceci entraîne la formation d'un gradient d'osmolalité cortico-papillaire dans la médullaire externe grâce auquel de l'eau est réabsorbée dans la partie corticale du TC. Comme ce segment est imperméable à l'urée, la concentration intraluminaire en urée va progressivement augmenter pour devenir très importante dans le segment médullaire du TC.

A ce niveau, l'urée va pouvoir quitter passivement le TC (qui lui est perméable) selon son gradient de concentration et diffuser dans la médullaire interne dont elle va augmenter l'osmolalité.

De ce fait, l'urine contenue dans la branche descendante de l'anse de Henlé va rencontrer un milieu environnant plus concentré qu'elle; l'équilibration avec celui-ci est surtout réalisée par sortie d'eau (segment plus perméable à l'eau qu'au  $\text{Na}^+$ ) ce qui provoque une augmentation de la concentration intraluminaire de  $\text{Na}^+$  Lorsque cette dernière devient supérieure à celle du milieu environnant, du  $\text{Na}^+$  quitte alors passivement l'urine tubulaire pour diffuser dans le milieu interstitiel dont il provoque une nouvelle augmentation d'osmolalité.

Quant à l'urée, une partie regagne l'urine tubulaire ce qui permet de comprendre le débit d'urée élevé du TCD.

=> Le cycle de l'urée :

- est un phénomène passif en lui-même mais secondaire à la réabsorption active de  $\text{Na}^+$  au niveau du segment de dilution
- permet d'expliquer l'augmentation du  $\text{Na}^+$  et la présence du gradient d'osmolalité cortico-papillaire dans la médullaire interne, zone dépourvue de système de transport actif du  $\text{Na}^+$ .

↳ prolonge le gradient de concentration osmotique

## 5 - REGULATION

Différents facteurs hormonaux contrôlent l'élimination hydrosodée; parmi les plus importants :

### 5.1. L'hormone antidiurétique ADH

Il s'agit d'une hormone polypeptidique sécrétée par la post-hypophyse. Par fixation sur des récepteurs rénaux spécifiques (V2), elle provoque une augmentation de la perméabilité du TC à l'eau et à l'urée ce qui favorise la réabsorption d'eau.

(V1 = récepteurs vasculaires)

### 5.2. L'aldostérone

L'aldostérone est une hormone stéroïdienne synthétisée par les corticosurrénales. Son action rénale s'exerce au niveau du TCD où elle stimule la réabsorption de Na<sup>+</sup>.

### 5.3. L'ANF

Comme l'indique son nom (atrial natriuretic factor), l'ANF est un polypeptide sécrété par les cardiocytes auriculaires. Son action natriurétique repose sur plusieurs mécanismes parmi lesquels figure l'inhibition de la réabsorption du Na<sup>+</sup> au niveau du TCD.

☞ En cas de perturbations affectant simultanément le volume (volémie) et la composition (osmolalité) des liquides de l'organisme, les mécanismes de régulation corrigent toujours prioritairement la volémie. ex: syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (revu ultérieurement). La rétention hydrique, secondaire à l'augmentation de la sécrétion d'ADH, devrait normalement entraîner une hypervolémie. Face à cette situation, l'excrétion rénale de Na<sup>+</sup> augmente ce qui normalise la volémie mais provoque une hyponatrémie.

# CHAP. VI : FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

La plupart des hormones ou des médiateurs locaux produits par le rein ont déjà été envisagés au cours des années précédentes. Afin d'éviter les redites, seuls les éléments essentiels seront rappelés dans ce chapitre.

## 1 - ERYTHROPOIÉTINE

Comme en témoignent les anémies observées dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) et les polyglobulies accompagnant certaines tumeurs rénales, le rein joue un rôle important dans la régulation de l'érythropoïèse grâce à la sécrétion d'érythropoïétine,

Il s'agit d'un polypeptide glycosylé (PM 45000 Daltons) sécrété sous forme inactive par les cellules endothéliales des capillaires péri-tubulaires en réponse à une hypoxie tissulaire rénale (relative ou absolue).

L'érythropoïétine provoque la maturation des cellules érythroblastiques non différenciées: les CFU-E en érythrocytes.

☛ Les androgènes augmentent la production d'érythropoïétine; cet effet est mis à profit dans le traitement des aplasies médullaires.

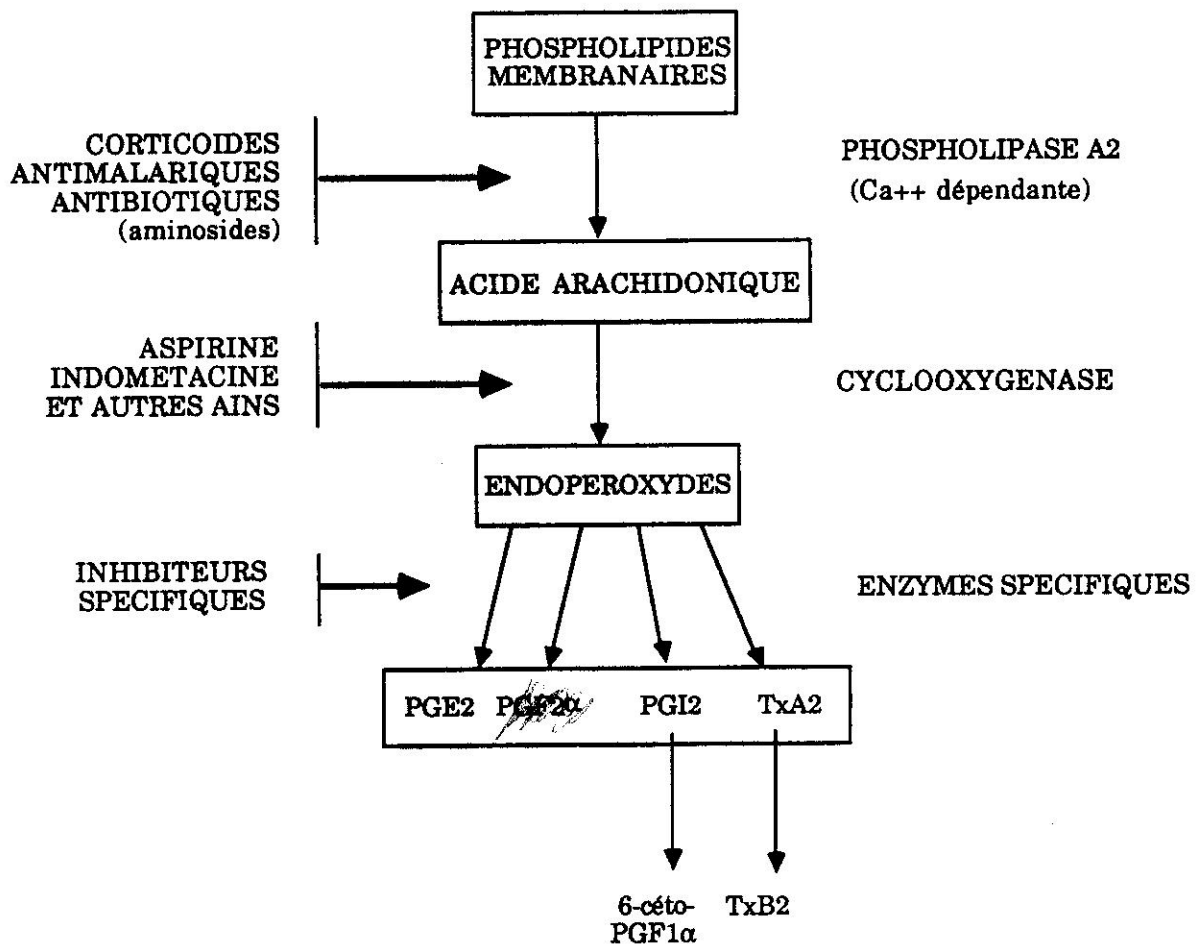
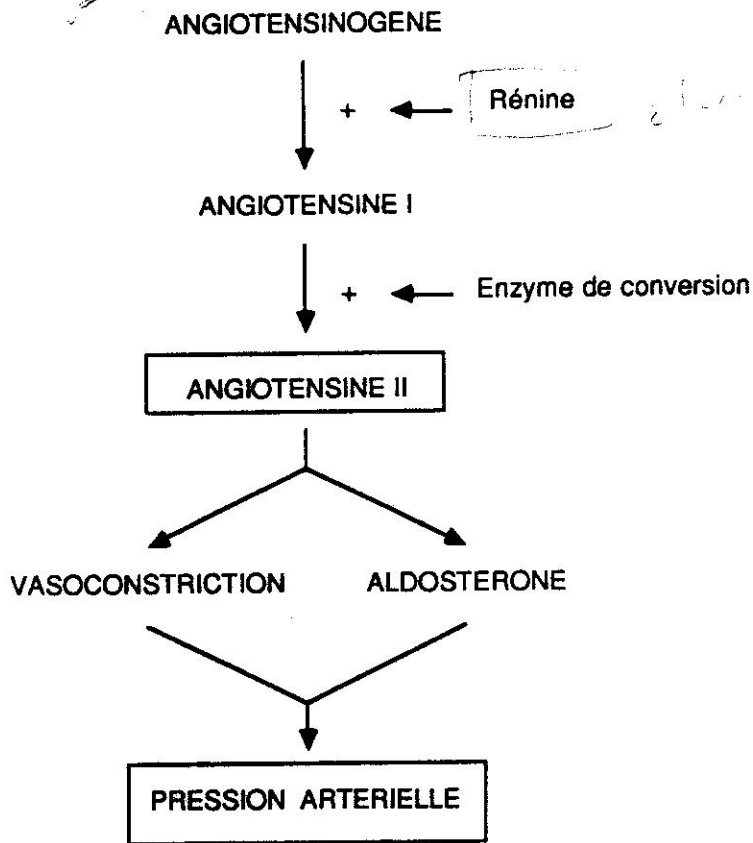
## 2 - LA VITAMINE D<sub>3</sub>

La vitamine D<sub>3</sub> (ou cholécalciférol) est une hormone qui joue un rôle essentiel dans l'homéostasie phosphocalcique grâce à ses propriétés anti-rachitiques.

Qu'elle soit d'origine alimentaire (laitages, huile de foie de morue) ou endogène (transformation du cholestérol sous l'action des UV), la vitamine D<sub>3</sub> est inactive sous forme native. Son activation nécessite 2 hydroxylations successives :

- la première est hépatique et conduit à la formation d'un dérivé inactif : la 25 OH D<sub>3</sub>.

- la seconde est rénale et repose sur l'intervention d'une 1- $\alpha$ -hydroxylase présente dans les cellules tubulaires corticales. Le dérivé formé : la 1,25 diOH D<sub>3</sub> constitue la forme active de la vitamine D<sub>3</sub>.



### 3 - LE SRA (système rénine angiotensine)

#### 3.1. Description

La **rénine** est une **enzyme** protéolytique (PM 43000 Daltons) sécrétée par les **cellules granuleuses de l'AGA** situées au niveau de **l'AJG**.

Elle agit sur l'**angiotensinogène** ( $\alpha_2$  globuline d'origine hépatique) pour la transformer en un décapeptide inactif : l'**angiotensine I**. Grâce à l'action de l'enzyme de conversion, l'**angiotensine I** est transformée en un octapeptide actif : l'**angiotensine II**.

☛ La rénine constitue l'étape limitante de cette cascade enzymatique d'où l'importance du rein.

#### 3.2. Effets physiologiques de l'angiotensine II

L'angiotensine II exerce deux actions fondamentales :

- **action vasoconstrictrice**: l'angiotensine II est une des substances endogènes les plus puissamment vasoconstrictrices. Cet effet repose sur une **action directe de l'angiotensine II sur les cellules musculaires lisses vasculaires**. De plus, l'angiotensine II facilite la **libération de noradrénaline** par les terminaisons nerveuses sympathiques. *→ AT 1*  
*↳ contient*

- action directe au niveau de la **zone glomérulée des corticosurrénales** pour stimuler la **libération d'aldostérone**.  
*↳ stimule*

#### 3.3. Contrôle de la sécrétion de rénine

Il repose essentiellement sur :

- la pression de perfusion rénale
  - la composition de l'urine (en particulier en  $\text{Na}^+$ ) au niveau de la macula densa
  - l'activité des nerfs sympathiques rénaux.
- ↳ continue*

### 4 - LES PROSTAGLANDINES

Les prostaglandines (PGs) sont des **médiateurs locaux** formés par la plupart des cellules de l'organisme.

#### 4.1. Synthèse

Les PGs sont des dérivés d'acides gras poly-insaturés à 20 carbones. Leur synthèse comporte 3 étapes successives :

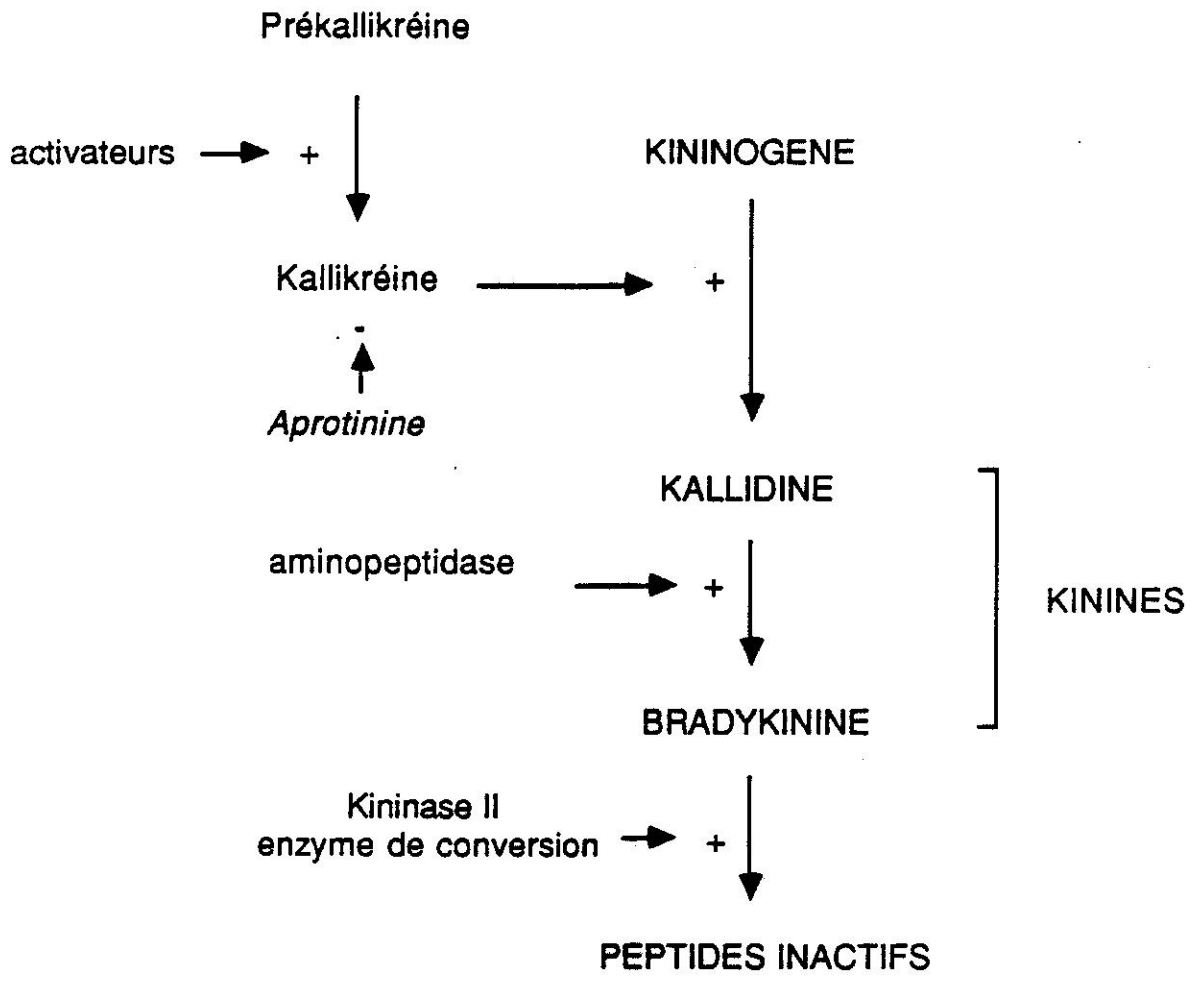
- hydrolyse des phospholipides membranaires par la phospholipase A2 (PLA2, enzyme  $\text{Ca}^{++}$  dépendante) et libération de l'acide gras précurseur (acide arachidonique)
  - transformation de l'acide arachidonique en dérivés instables : les endoperoxydes, sous l'influence d'une cycloxygénase
- ac arachidonique*

*↓ actif*  
PG G<sub>2</sub>

*↓ instable*

*PG H<sub>2</sub> actif*

*= PG H<sub>2</sub> synthèse*



- formation des différentes PGs par action d'enzymes spécifiques sur les endoperoxydes.

Au niveau rénal, les PGs sont produites par les cellules interstitielles et la plupart des cellules tubulaires.

☛ La PLA2 est inhibée par les corticoïdes et la cyclooxygénase par tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

#### 4.2. Effets rénaux

Toutes les PGs n'ont pas les mêmes effets. Parmi les PGs les plus importantes,

- les PGE2 et PGI2 sont vasodilatatrices
- le Thromboxane A2 est au contraire vasoconstricteur.

Compte tenu de l'importance respective de chacun de ces dérivés, l'effet rénal global est un effet vasodilatateur (effet direct), diurétique et natriurétique (effets indirects).

## 5 - LE SYSTEME KALLICREINE-KININE

### 5.1. Description

Le rein synthétise la **kallibréine** qui, comme la rénine, est une enzyme protéolytique. Elle agit sur une alpha 2 globuline plasmatique : le kininogène pour la transformer en kinines. Celles-ci sont dégradées en métabolites inactifs par des kininases dont la kininase II Oidentique à l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

### 5.2. Effets rénaux

Expérimentalement, les kinines sont des agents vasodilatateurs et natriurétiques.

Physiologiquement, leur rôle demeure incertain.

☛ Du fait de la similitude entre la kininase II et l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) inhibent non seulement le SRA mais également la dégradation des kinines; comme celles-ci sont vasodilatatrices, leur persistance pourrait participer à l'effet antihypertenseur des IEC.

# **exploration fonctionnelle**

**J. Soucheleau, A. Hadj**



## **Chap. I : EXAMENS DE ROUTINE**

### **1 - EXAMENS URINAIRES**

- 1.1. Aspect macroscopique
- 1.2. Volume urinaire
- 1.3. Examen par les bandelettes réactives
- 1.4. Protéinuries
- 1.5. Examen cyto-bactériologique urinaire

### **2 - EXAMENS SANGUINS**

- 2.1. Ionogrammes sanguin et urinaire
- 2.2. Osmolalité
- 2.3. Equilibre phospho-calcique

## **Chap. II : EXAMENS SPECIALISES**

### **1 - ETUDE DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE**

- 1.1. Principe
- 1.2. Définition
- 1.3. Difficultés rencontrées
- 1.4. Marqueurs
- 1.5. Protocole de mesure

### **2 - ETUDE DES FONCTIONS TUBULAIRES PROXIMALES**

- 2.1. Etude de la sécrétion tubulaire : épreuve à l'acide paraamino-hippurique (PAH)
- 2.2. Etude de la réabsorption tubulaire : détermination du TmG

### **3 - EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'ANSE DE HENLE ET DU TUBE DISTAL**

- 3.1. Etude des fonctions de concentration - dilution
- 3.2. Clearance osmolaire-clearance de l'eau libre
- 3.3. Etude des fonctions intervenant sur l'équilibre acido-basique

### **4. MARQUEURS SPECIFIQUES**

- 4.1. Amino-aciduries
- 4.2. Enzymuries
- 4.3. Béta 2 microglobuline

## Chap. I : EXAMENS DE ROUTINE

### 1 - EXAMENS URINAIRES

#### 1.1. Aspect macroscopique

##### 1.1.1. Couleur

*- normale :*

La couleur de l'urine est jaune pâle ou ambrée. Elle varie avec la concentration de l'urine terminale. L'urochrome en est le principal pigment associé à l'urobiline et l'hématoporphyrine.

*- anormale :*

rouge :	hémoglobinurie myoglobinurie (rhabdomyolyse) pigments alimentaires (choux rouges, betteraves, myrtilles, lactarius deliciosus) médicaments (Pindione®, Pyridium®)
brun foncé :	methémoglobinurie porphyrinurie myoglobinurie acide picrique (simulation d'ictère, traitement des brûlures)
vert :	pigments biliaires (biliverdine)
bleu :	bleu de méthylène (Kaviase bleu*, Mictasol bleu*)
noir :	mélanurie
jaune clair à noir si laissée à la lumière :	alcaptonurie due à l'absence d'oxydase homogénisique (anomalie héréditaire d'aucune gravité) porphyrie aigue intermittente.

##### 1.1.2. Odeur

*- normale :*

L'urine a une odeur faible "sui generis".

*- anormale :*

odeur d'acétone :	corps cétoniques
odeur de méthyl-mercaptan :	asperges
odeur de violette :	essence de térébenthine
odeur de sirop d'érable :	leucinose
odeur de moisi :	phénylcétonurie
odeur de fermentation :	bactéries

### 1.1.3. Transparence

#### - normale :

L'urine est limpide mais après quelques heures apparition d'un trouble du à la précipitation de substances colloïdales en flocon (nubecula).

#### - anormale :

- . culot rouge et surnageant normal en cas d'hématurie.
- . présence de calculs rénaux : dans les urines alcalines précipitation de phosphates de calcium (blancs), les urines acides laissent précipiter les urates de sodium (roses).
- . présence de "filaments" visibles lors d'une bactériurie abondante.
- . un aspect laiteux (chylurie) est du à la présence de globules graisseux dans l'urine. La chylurie est rythmée par les repas surtout s'ils sont riches en lipides à chaînes longues (absorbés par voie lymphatique). L'étiologie principale est la filariose.

### 1.2. Volume urinaire

#### 1.2.1. Prélèvement

Recueil des urines de 24 heures, dans une cantine contenant un anti-septique (azide de sodium) et conservation à +4°C. A une heure donnée le sujet vide sa vessie puis il recueille ses urines jusqu'au lendemain même heure.

#### 1.2.2. Valeurs normales

Le débit urinaire dépend essentiellement de :

#### - l'âge

jusqu'à 1 mois :	250 à 350 ml/24h
1 à 5 ans :	400 à 500 "
5 à 10 ans :	500 à 750 "
au delà :	800 à 2000 "

#### - l'état d'hydratation

#### 1.2.3. Variations physiologiques et pathologiques

Une oligurie correspond à une diurèse comprise entre 100 et 750 ml/24h.  
La polyurie est définie par une diurèse supérieure à 2 l/24h.  
L'anurie se dit pour une valeur inférieure à 100 ml/24h.

L'oligurie et la polyurie peuvent être :

- physiologiques si elles s'accompagnent d'une normalité des signes d'hydratation extra ou intracellulaire (soif, état des téguments, courbe du poids, protéinémie, hémocrite, osmolalité).

- pathologiques :  
 . une polyurie traduit un défaut d'ADH, la potomanie, les diabètes sucrés, une néphropathie chronique.  
 . une oligurie accompagne une insuffisance cardiaque avec oedème, une déshydratation, des brûlures, des coliques néphrétiques par compression ou oblitération des voies urinaires, une néphropathie aigüe et des affections hépatiques (hépatite, cirrhose).

### 1.3. Examen par les bandelettes réactives

#### 1.3.1. Recueil de l'échantillon

Urine fraîchement émise du milieu du jet, homogénéisée et non centrifugée dans un récipient propre après toilette génitale.

Conservation à +4°C et ramenée à température ambiante avant analyse.

#### 1.3.2. Mode d'emploi

Plonger et retirer immédiatement la bandelette.  
Tenir la bandelette horizontalement pour éviter des interférences entre réactifs.

Respecter les temps de lecture.

#### 1.3.3. Conservation et précautions d'emploi

Conservation à l'abri de l'humidité, de la lumière et de la chaleur (< 30°C) mais pas au réfrigérateur.

Ne pas toucher les zones réactives.

**Un résultat positif doit toujours être confirmé par une autre technique.**

#### 1.3.4. Intérêts

Les bandelettes multiréactives permettent de dépister les principales anomalies cytologiques ou biochimiques des urines. Elles sont faciles d'emploi, d'un faible coût et donnent un résultat immédiat.

#### 1.3.5. Validité

### 1.4. Protéinuries

#### 1.4.1. Présentation

La protéinurie est la plus fréquente des anomalies urinaires; elle est normalement < 50 mg/24h. La composition normale est de 2/3 d'albumine, peu de globulines et des mucoprotéines de Tamm-Horsfall d'origine tubulaire.

#### 1.4.2. Prélèvement - conservation

La recherche, le dosage et l'analyse qualitative d'une protéinurie doivent être faits sur un aliquot de la diurèse qui sera centrifugé.

La conservation se fait à +4°C en présence d'un antiseptique comme l'azide de sodium. La congélation est possible.

OBJECTIFS DE L'EXAMEN	TEMPS DE LECTURE	PRINCIPES	ERREURS POSSIBLES	VALEURS EXPLORÉES
densité	45 à 60 s	variation pKa de certains polyélectrolytes en fonction de la conc. ionique.	urines alcalines ↘ protéines 1 à 8 g/l ↗	1,000-1,030
pH	immédiat	indicateurs colorés rouge de méthyl bleu de bromothymol	contamination par le réactif d'une plage voisine	5 à 8,5
protéines	immédiat	virage d'un indicateur coloré (bleu de tétra-bromophénol) à pH constant	moins sensible aux globulines, aux PBJ, aux mucoprotéines. faux positifs avec urines alcalines ou contaminées par des ammoniums IV	traces: 0,15g/l albumine
glucose	10 s	glucose oxydase + peroxydase en présence d'iodure de K <sup>+</sup>	densité urinaire ↗ temp. ↘ corps cétoniques ↗ = ↘ réaction colorée faux nég avec vit.C	> 5,5 mmol/l
corps cétoniques	15 s	ac. acétyl acétique + nitroprussiate	métabolites de L-DOPA + pigmentation des urines = faux positifs	> 0,5 mmol/l
bilirubine	20 s	conjugaison avec le dichloraniline di-azoté	faux positifs avec la chlorpromazine, pigments biliaires = coloration hors échelle	> 3,4 μmol/l
sang	40 s	propriétés peroxydasiques de l'Hb	densité ↗, vit C ↘ sensibilité ↘ faux positifs avec les hypochlorites et peroxydases microbiennes plus sensible à l'Hb libre et myoglobine qu'aux GR intacts	> 0,15 mg/l d'Hb ou > 5 GR/μl
nitrites	40 s	mis en évidence des nitrites provenant de la transformation des nitrates alimentaires par certaines bactéries.	absence de nitrate réductase chez certaines souches bactériennes.  densité ↗ et vitC ↘ = ↘ sensibilité	> 10 <sup>5</sup> bact/ml > 6,5 μmol/l de nitrite

OBJECTIFS DE L'EXAMEN	TEMPS DE LECTURE	PRINCIPES	ERREURS POSSIBLES	VALEURS EXPLOREES
urobilinogène	45 s	réactif d'Ehrlich	faux positifs avec porphobilinogène et ac. para-amino salicylique	> 1,6 µmol/l
phénylcétonurie	30 s	réaction des ions ferriques avec l'ac. phénylpyruvique	salicylés et métabolites des phénothiazines = coloration atypique ammonium IV: faux +	> 0,08 g/l
leukocytes	15 mn	hydroxylation d'un ester indoxylique par les estérases des PN		> 10 GB /µl

Dans le cadre d'un bilan pré-vaccinal l'examen sera fait sur l'échantillon d'une miction.

Pour éliminer une protéinurie intermittente (labile, orthostatique, d'effort, post-prandiale), un protocole de prélèvement peut-être envisagé :

- 1er échantillon : urine recueillie le matin chez un sujet resté allongé pendant plus d'une heure après avoir vidé sa vessie.
- 2ème " : urine recueillie après plus d'une heure de station debout et à jeûn.
- 3ème " : urine recueillie après un effort physique.
- 4ème " : urine recueillie après un repas.

#### 1.4.3. Etude quantitative

##### *-recherche :*

- . bandelettes réactives au bleu de tétrabromophénol
- . anneau de Heller : précipitation par l'acide nitrique concentré (1 ml d'urine, 1 ml d'acide).

Présence d'un anneau blanchâtre à l'interface si protéinurie.  
Zone floconneuse au dessus de l'interface si présence de glycoprotéines.

La sensibilité est de l'ordre de 0,1 g/l.

Faux positifs avec les urates, certains médicaments et les mucoprotéines d'origine génito-urétrale.

- . thermocoagulation = méthode lourde permettant d'étudier la thermosolubilité de la protéine de Bence-Jones.

##### *- dosage :*

- . par précipitation

- principe : précipitation par un acide (acide trichloracétique à 20% ou sulfosalicylique à 3%), lecture par opacimétrie à 620 nm ou néphélométrie.

- discussion : sensibilité de 0,01 g/l; la spécificité est faible, en particulier interférence avec les produits de contraste radiologique, la pénicilline et certains sulfamides.

- . par coloration

- méthode du Biuret : concentration nécessaire des urines, sensibilité faible.

- méthode de Lowry : sensibilité très bonne (0,01 g/l), interférences nombreuses avec les réducteurs urinaires.

- méthode au bleu de Coomassie : actuellement la méthode colorimétrique la plus performante du fait de sa sensibilité (0,01 g/l), de sa spécificité et de ses interférences minimales.

- . spécifiques

- immuno-néphélométrie, immuno-enzymologie et immuno-fluorimétrie : microalbumine et béta2 microglobuline

#### 1.4.4. Etude qualitative

##### *- méthodes électrophorétiques*

Une concentration des urines est nécessaire afin d'atteindre un taux de 40 g/l ; une électrophorèse des protéines sériques doit être réalisée en parallèle. La technique la plus répandue est une électrophorèse sur acétate de cellulose en tampon Véronal-Tris avec révélation par le bleu de Coomassie. Elle permet l'étude des protéinuries glomérulaires mais reste peu adaptée à l'étude des protéinuries tubulaire ou mixte.

L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide avec un degré de réticulation déterminé associé au milieu SDS (Sodium Dodécyl Sulfate) qui réalise une charge électrique uniforme, permet une séparation par différence de taille. Ceci permet une étude précise des différentes protéinuries d'origine glomérulaire, tubulaire ou mixte.

L'immuno-électrophorèse avec un anti-sérum polyvalent ou l'immuno-fixation avec un anti-sérum monospécifique sont indiquées dans les protéinuries qui accompagnent les dysglobulinémies.

##### *- indice de sélectivité*

Une protéinurie comprenant plus de 85% d'albumine pure est dite sélective car d'origine glomérulaire. Un taux d'albumine inférieur à 75% des protéines totales, accompagné de diverses globulines sériques détermine une protéinurie non sélective.

L'indice de sélectivité est déterminé par le rapport des clearances de deux protéines, l'une de fort poids moléculaire (IgG : 160000), l'autre d'un poids moléculaire voisin de l'albumine (Transferrine : 88000).

Une valeur supérieure à 0.2 affirme une protéinurie non sélective.

#### 1.4.5. Intérêts

L'affirmation d'une protéinurie permanente demande une exploration plus approfondie.

La teneur est importante à connaître. Une valeur inférieure à 3 g/24h n'entraîne pas de perturbations plasmatiques contrairement à un taux supérieur à 3 g/24h. Il sera associé à des troubles protido-lipidiques plasmatiques.

Un syndrome néphrotique pur est affirmé par l'association d'œdème, d'une protéinurie > 3g/24h, d'une protéinémie < 60g/l et une albuminémie < 30g/l. Le syndrome néphrotique impur a les mêmes caractéristiques biologiques plus ou moins associées à une hypertension artérielle, une hématurie et une insuffisance rénale.

Le typage de la protéinurie permettra de définir des atteintes glomérulaires, tubulaires, mixtes ou une dysglobulinémie.

Une protéinurie peut-être la résultante d'un trouble au niveau rénal, extra-rénal ou général. Les étiologies dans ces trois grands groupes sont diverses.



## 1.5. Examen cyto-bactériologique urinaire

### 1.5.1. Prélèvements

#### 1.5.1.1. Cytologique

Pour une étude qualitative, l'exploration se fait entre lame-lamellette sur une urine fraîche, rapidement centrifugée à 1500 tours/min pendant 10 min. Dans le cas d'une étude quantitative deux modes de prélèvement sont possibles :

- un recueil à "mi-jet" après une toilette soigneuse permettra par une étude sur cellule de Nageotte de rendre des résultats en éléments par mm<sup>3</sup>.
- le compte d'Addis prend en considération le débit urinaire d'où son expression en éléments par minute.

Le patient vide sa vessie et après une toilette soigneuse les urines sont prélevées sur 3 heures. On note le volume et on peut effectuer une concentration au dixième. Théoriquement le "débit-minute" est le plus intéressant mais dans la pratique il est plus simple et tout aussi satisfaisant de rapporter le résultat à un volume.

#### 1.5.1.2. Bactériologique

L'urine vésicale est un liquide stérile. Le conduit urétral étant contaminé de germes, le mode de prélèvement est très important.

*Chez l'homme* : désinfection au préalable de l'orifice mictionnel (Dakin).

*Chez la femme* : nettoyage de l'orifice vaginal et du méat urétral, les lèvres doivent être tenues écartées lors de la miction.

Le recueil dans un flacon stérile se fait par la **méthode dite "à la volée" du milieu de miction**. Les premiers ml d'urine sont destinés au rinçage de l'urètre. Le prélèvement se fait le matin au lever car la multiplication bactérienne est élevée, la vessie bien pleine et les urines concentrées.

*Porteur d'une sonde* : désinfection à l'alcool iodée de la partie initiale de la sonde, clampage provisoire pour obtenir un volume urinaire suffisant puis ponction.

*Ponction sus-pubienne* : avec une aiguille fine, méthode de référence mais elle reste exceptionnelle. Elle permet une distinction entre infection urétrale et infection urinaire vraie.

### 1.5.2. transport

Il ne doit pas excéder 1 h à température ambiante ou 2h à + 4°C.

### 1.5.3. Cytologie urinaire

#### 1.5.3.1. hématies, leukocytes

valeurs normales : hématies :  $< 5/\text{mm}^3$   
 $< 5000/\text{min}$  ou 80/s

leukocytes :  $< 10/\text{mm}^3$   
 $< 10000/\text{min}$  ou 160/s

☞ Interprétation délicate si le chiffre d'hématies est inférieur à  $10/\text{mm}^3$ ; les valeurs dépassant  $20/\text{mm}^3$ , vérifiées deux fois, sont certainement pathologiques.

Une hématurie microscopique est le signe d'une néphropathie tandis qu'une hématurie macroscopique fait rechercher une uropathie. L'origine des éléments est à déterminer en premier; les hématies provenant des glomérules seront altérées tandis que celles des voies excrétrices sont toujours intactes. Les étiologies de l'hématurie sont principalement les glomérulonéphrites.

Les signes cliniques aideront à la localisation primaire de la leukocyturie. La leukocyturie est la plupart du temps la réponse à une infection et moins fréquemment celle d'une néphrite interstitielle.

#### 1.5.3.2. Cellules épithéliales

valeurs normales : 1 à  $2/\text{mm}^3$

☞ Elles proviennent de l'ensemble de l'arbre urinaire. Le plus souvent de type squameux, elles évoquent une origine urétrale. Leur signification reste inconnue.

Certaines de ces cellules peuvent être riches en cristaux de cholestérol lors des syndromes néphrotiques. L'observation microscopique en lumière polarisée fait apparaître une croix de Malte interne aux cellules.

#### 1.5.3.3. Cylindres

valeurs normales :  $< 1/\text{mm}^3$  pour les cylindres hyalins.  
Les autres sont normalement absents de l'urine.

☞ La trame d'un cylindre est la protéine de Tamm-Horsfall sécrétée par le segment de dilution de l'anse de Henlé. Il prendra forme cylindrique suivant le pH et la concentration de l'urine.

*Les cylindres hyalins* sans inclusions ne sont pas pathologiques.  
*Les cylindres hématiques* de couleur rouille affirme une hématurie d'origine rénale (glomérulonéphrite).

*Les cylindres leucocytaires* sont le signe d'une réaction inflammatoire aigüe du rein, le plus souvent d'origine infectieux comme la plupart des pyélonéphrites. Ils sont aussi présents lors d'un rejet de transplantation rénale ou d'une néphropathie interstitielle aigüe.

*Les cylindres épithéliaux* résultent d'une desquamation massive de l'épithélium tubulaire.

*Les cylindres granuleux* sont formés dans les tubes collecteurs dilatés. Ils sont les témoins d'une insuffisance rénale avancée. On peut les rencontrer de façon transitoire suite à un effort physique intense.

*Les cylindres cireux*, stade ultime de la dégénérescence des cylindres granuleux, indiquent la réduction ou la suppression du débit urinaire de certains néphrons donc le stade terminal de l'insuffisance rénale.

#### 1.5.3.4. Cristaux

Les sels de calcium, l'acide oxalique, l'acide urique, les urates ou les phosphates sont des substances normalement présentes dans les urines. Elles cristallisent suivant leur concentration, le pH urinaire et l'association à d'autres éléments favorisant leur formation.

Leur intérêt séméiologique est nul.

- précipitation en milieu acide : acide urique, urates amorphes, oxalate de calcium.

- précipitation en milieu basique : phosphates de calcium.

La présence de cristaux constitués de substances absentes à l'état physiologique est le signe d'un trouble métabolique. Par exemple la cystinurie congénitale entraîne la formation de cristaux de cystine incolores hexagonaux. De nombreux médicaments ou leurs métabolites forment des cristaux de structure plus ou moins spécifique.

#### 1.5.4. Bactériologie

##### 1.5.4.1. Technique rapide

- par la bandelette recherche de nitrite et d'estérase.

- lecture microscopique

résultats quantitatifs en leukocytes et en germes.

dépôt d'un volume connue (10 - 20  $\mu$ l) dans une cellule; coloration de Pick-Jacobson; lecture microscopique.

si négatif en leukocytes et germes pas de culture.

- néphélométrie

technique performante quand la multiplication des bactéries est rapide. Détermination d'un indice de croissance bactérienne grâce à un indice de dispersion lumineuse.

Germes à multiplication lente technique mise en défaut (pseudomonas).

##### 1.5.4.2. Compte de germes

- milieu CLED-Mc Conkey :

technique de la lame immergée, à l'étuve pendant 18h et lecture.

Le milieu CLED inhibe la diffusion des proteus, le milieu Mc Conkey inhibe les cocci gram +.

Virage de l'indicateur, pour les espèces lactose +, plus ou moins spécifique pour Escherichia Coli, Klebsiella et Streptocoque D.  
Les Proteus sont lactose -, le Streptocoque B est lactose ±.

- boîte de culture :  
volume urinaire connue sur une boîte de culture, incubation 18h et lecture.

#### 1.5.4.3. Culture :

- milieu lactosé comme BCP (Bromo-Crésol-Pourpre) = milieu non spécifique.
- Chapman : sélectif des staphylocoques.
- Gélose sang : culture de bactéries plus exigeantes comme les streptocoques.

#### 1.5.5. Résultats

**Une urine infectée est monomicrobienne le plus souvent.** La découverte de plusieurs germes fait hautement suspecter à une contamination lors du prélèvement.

Le compte de germes doit être interprété avec précaution :

Un sujet sans infection urinaire aura un taux  $< 10^4$  germes/ml.

Entre  $10^4$ - $10^5$  germes/ml, l'interprétation se fait avec la clinique et un autre prélèvement pour confirmer.

$> 10^5$  germes/ml, l'infection est pratiquement certaine.

La quantité de polynucléaires présents est dépendante de la réaction inflammatoire qui est différente d'un individu à l'autre. Quel que soit le nombre de leukocytes, on ne peut affirmer ou exclure une infection urinaire.

#### 1.5.5.1. Les germes rencontrés

. en ville , 85% des primo-infections sont à Escherichia Coli contre 60% à l'hôpital.

. récidives, infections nosocomiales, suite à une polyantibiothérapie on retrouve principalement : Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Streptocoque B et Staphylocoque.

Le bacille de Koch doit être recherché dans les urines pour diagnostiquer une tuberculose rénale lors d'une leukocyturie persistante en l'absence de tous germes banaux.

Du fait de leur développement, les MST (responsables d'urétrites, vaginites) ont conduit à rechercher de plus en plus fréquemment les Neisseria et Mycoplasmes au niveau vaginal et urétral et les Chlamydia au niveau des cellules des muqueuses.

### 1.5.5.2. Traitement

#### . Antibiotogramme :

- Il porte sur les principaux antibiotiques actifs sur les germes et :
- à élimination urinaire (quinolones, bêta-lactamines, aminosides).
  - à diffusion tissulaire dans le cadre des MST à Chlamydia ou Mycoplasmes (tétracyclines, macrolides).

#### . Traitement :

Le plus souvent, il est commencé avant l'obtention des résultats de l'antibiogramme. Une modification au traitement sera fait si nécessaire.

#### . Surveillance :

Une ECBU de contrôle est indispensable pour apprécier l'efficacité de la thérapeutique, 48h après l'arrêt du traitement.

## 2. EXAMENS SANGUINS

### 2.1. Ionogrammes sanguin et urinaire

#### 2.1.1. Prélèvements

Ponction veineuse au pli du coude sur tube hépariné (5 ml).  
Urine de 24h en présence d'un antiseptique.

#### 2.1.2. Paramètres étudiés et méthodes de dosages

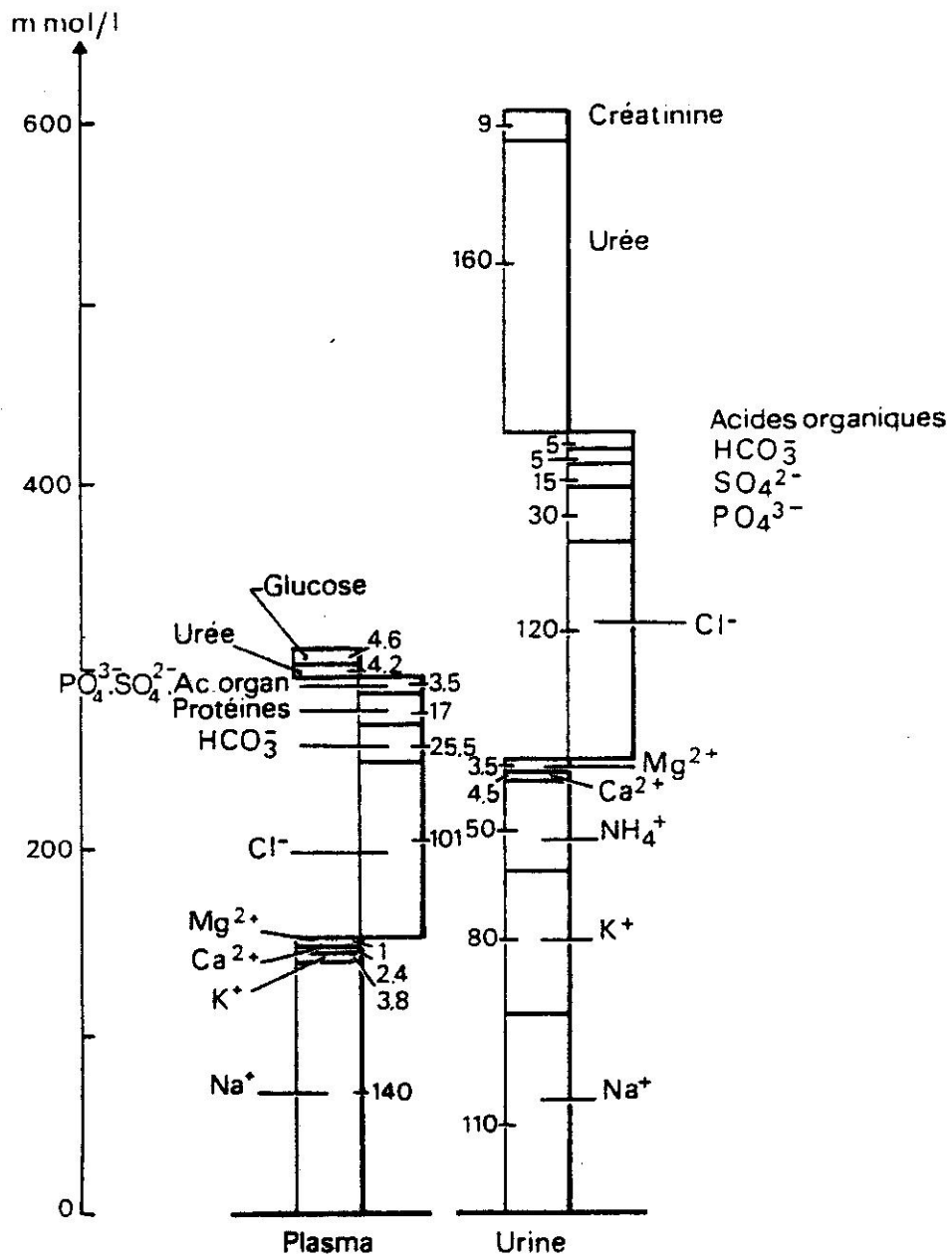
Au niveau plasmatique :	$\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{HCO}_3^-$
Au niveau urinaire :	$\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Cl}^-$
$\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ :	photométrie de flamme électrodes sélectives (potentiométrie)
$\text{Cl}^-$ :	coulométrie
$\text{HCO}_3^-$ :	potentiométrie

#### 2.1.3. Valeurs normales

	Sang :	Urines :
$\text{Na}^+$ :	134 - 142 mmol/l	150 - 250 mmol/24h
$\text{K}^+$ :	3,5 - 4,5 mmol/l	50 - 100 mmol/24h
$\text{Cl}^-$ :	95 - 105 mmol/l	150 - 200 mmol/24h
$\text{HCO}_3^-$ :	23 - 27 mmol/l	nulle

#### 2.1.4. Intérêts

La natrémie reflète l'état d'hydratation intracellulaire. La kaliémie ne représente pas le pool potassique de l'organisme, elle ne reflète que tardivement



Principaux constituants de l'osmolalité plasmatique et urinaire

les variations de celui-ci; elle permet l'exploration de l'équilibre acido-basique avec les bicarbonates. La chlorémie a des variations qui sont liées à celles du sodium et des bicarbonates. Les différents paramètres urinaires sont variables d'un jour à l'autre en fonction des apports; leur interprétation en parallèle avec leurs taux sanguins et différents paramètres externes comme l'alimentation et la clinique permettront d'étudier les désordres hydro-électrolytiques.

## 2.2. Osmolalité

### 2.2.1. Définition

L'osmolalité correspond à la concentration totale en substances dissoutes osmotiquement actives par kg de solvant (alors que l'osmolarité est exprimée par l de solution).

La mesure de la densité urinaire est abandonnée au profit de celle de l'osmolalité.

### 2.2.2. Détermination

- . soit par mesure cryoscopique de l'abaissement du point de congélation.
- . soit par approximation :

$$\text{Osm plasmatique} = 2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \text{Urée} + \text{Glucose} \quad (\text{en mmol/l}).$$

La mesure de l'osmolalité plasmatique par cryoscopie s'impose lors d'une augmentation importante des protéines et des lipides pour estimer de façon précise le secteur extracellulaire car une fausse hyponatrémie peut-être observée.

### 2.2.3. Valeurs normales et principaux constituants

Osm (sang) :	295 - 310 mosm/l
Osm (urine) :	600 - 900 mosm/l sur urine de 24h
	50 - 1200 mosm/l sur échantillon urinaire isolé.

### 2.2.4. Intérêts

L'osmolalité permet d'étudier les fonctions de concentration - dilution du rein. L'osmolalité plasmatique efficace correspond aux substances ne pénétrant pas dans les cellules c.à.d essentiellement aux sels de sodium.

☞ L'urée dans l'insuffisance rénale entraîne une augmentation l'osmolalité sans répercution sur l'état hydrique. Le glucose dans le diabète a une activité osmotique importante responsable de trouble de l'hydratation.

## 2.3. Equilibre phospho-calcique

### 2.3.1. Prélèvement

Sérum ou plasma prélevés sur héparine.

Urine de 24h prélevée dans une cantine décalcifiée en présence d'un anti-septique.

### 2.3.2. Méthodes de dosage

Ca<sup>++</sup> sanguin ou urinaire : colorimétrie ou absorption atomique.  
P minéral sanguin ou urinaire : par formation d'un complexe phosphomolybdique.

### 2.3.3. Valeurs normales

Ca ++ :	sang :	2.25 - 2.62 mmol/l
	urine :	adulte : 2.50 - 6,0 mmol/24h nouveau-né : 0,5 mmol/24h
Phosphore :	sang :	0.95 - 1.25 mmol/l
	urine :	16 - 32 mmol/24h

La phosphaturie est difficilement interprétable d'où la détermination du taux de réabsorption du phosphore (TRP) :

$$\text{TRP} = \frac{(\text{P filtré} - \text{P urinaire})}{(\text{P sérique} \times \text{Clcréat})} \times 100 = 85 \text{ à } 90\%$$

### 2.3.4. Intérêt

Recherche d'une perturbation du métabolisme phosphocalcique dans le cadre de lithiases rénales. Une hyperparathyroïdie primaire, une néphropathie tubulaire proximale sont le plus souvent rencontrées.



## Chap. II : EXAMENS SPECIALISES

### 1 - ETUDE DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE

#### 1.1. Principe

= détermination de la clearance d'une substance endogène ou exogène filtrée au niveau glomérulaire et ne subissant ultérieurement ni sécrétion ni réabsorption tubulaire.

#### 1.2. Définition

La clearance d'une substance X ( $Cl_x$ ) est définie comme le volume de plasma que les reins sont capables d'épurer de cette substance par unité de temps.

$$Cl_x = (U_x \cdot V) / P_x$$

$U_x$  : concentration urinaire de la substance X

$P_x$  : concentration plasmatique de la substance X

V : débit urinaire en ml/min

#### 1.3. Difficultés rencontrées

- . la concentration plasmatique du marqueur utilisé doit être constante pendant la durée de l'épreuve.
- . recueil strict de la totalité des urines.
- . les substances ne doivent pas se lier aux protéines, avoir une activité pharmacologique ou être métabolisées.
- . le sujet doit être alité.
- . la diurèse doit être suffisante.

#### 1.4. Marqueurs

endogène : créatinine

exogènes : inuline (polymère du fructose, PM = 5000)  
polyfructosan (polymère du fructose, PM = 3500)  
radioactif : iothalamate ( $I^{125}$ ), EDTA ( $Cr^{51}$ )

#### 1.5. Protocole de mesure

##### 1.5.1. Inuline

- . Principe :  
maintien d'une concentration plasmatique stable par administration i.v. d'une dose de charge puis d'entretien.  
prélèvements urinaires et sanguins pour déterminer les concentrations d'inuline.

. Valeurs normales :  $125 \pm 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$

. Avantages-inconvénients :

- méthode de référence
- utilisation limitée par la difficulté de maintenir un taux stable et par son dosage.

### 1.5.2. Clearance de la créatinine

#### 1.5.2.1. Origine

Produit terminal du catabolisme musculaire à élimination urinaire quasi exclusive.

#### 1.5.2.2. Principe

Recueil des urines de 24h et prélèvement sanguin (sur héparine) à jeun à  $t_0$  et/ou à  $t_{24h}$ .

Possibilité de faire la détermination sur une période plus courte pour diminuer les erreurs de prélèvements. Le sujet vide sa vessie puis boit 300ml d'eau avant le début de l'épreuve; une prise de sang est faite à 1h et les urines sont recueillies séparément pendant la 1ère et la 2ème heure. La créatininurie sera donnée par la moyenne des deux prélèvements urinaires.

#### 1.5.2.3. Détermination

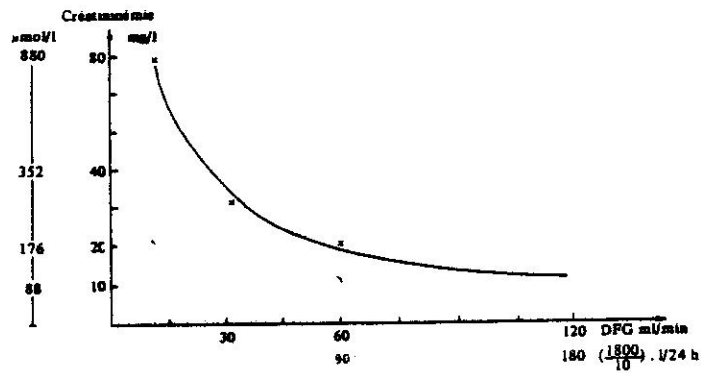
L'évaluation se fait par la réaction de Jaffé qui détecte tous les éléments Jaffé +. La détermination par la méthode enzymatique spécifique donnera des valeurs inférieures.

Principales substances Jaffé + :

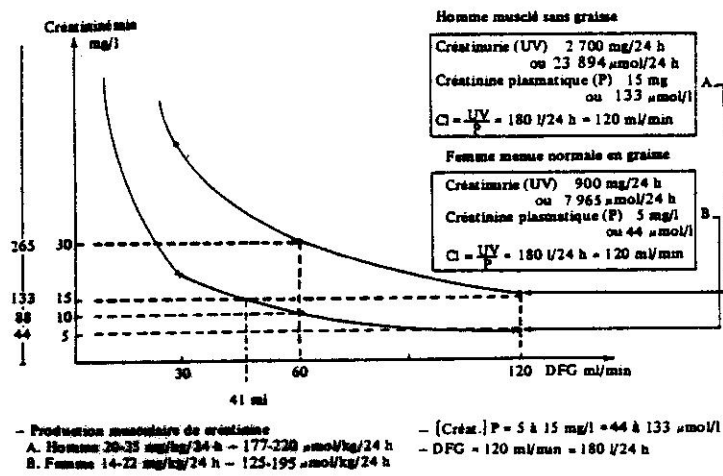
- . endogènes :
  - acide pyruvique
  - bilirubine
  - corps cétoniques
  - glucose
- . exogènes :
  - méthyl-dopa
  - acide ascorbique
  - céfalotine (Keflin®)
  - céfoxitine (Mefoxin®)

#### 1.5.2.4. Valeurs normales

créatinine plasmatique :	. homme	60 - 115 $\mu\text{mol/l}$
	. femme	45 - 105 $\mu\text{mol/l}$
créatinine urinaire :	. homme	10 - 18 mmol/24h
	. femme	9 - 12 mmol/24h
Clcréatinine :		100 - 140 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
		1.35 - 2.3 ml/s/1,73m <sup>2</sup>



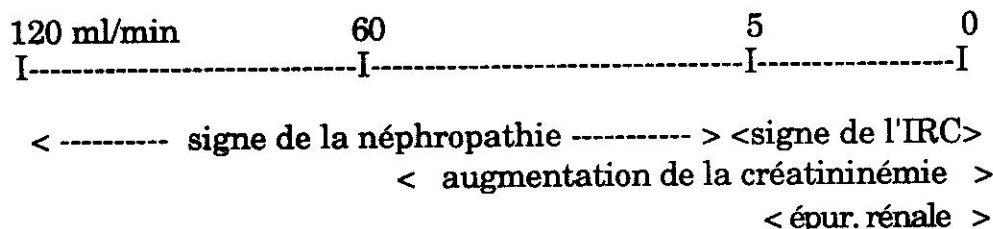
Variations de la créatininémie en fonction du DFG ml/mn



Variations de la créatininémie en fonction de la masse musculaire

### 1.5.2.5. Pronostic d'une clearance diminuée

90-60 ml/min :	IRC débutante
60-30 ml/min :	IRC moyenne
30-10 ml/min :	IRC sévère
<10 ml/min :	IR terminale



### 1.5.2.6. Discussion

#### - points importants

La créatininémie doit être interprétée en fonction du poids du patient tandis que la Clearance de la créatinine sera rapportée à la surface corporelle.

$$\text{Clearance corrigée} = (\text{Cl mesurée} \times 1.73) / \text{surface corporelle}$$

Il existe une sécrétion tubulaire constante de la créatinine qui est d'autant plus importante que la créatininémie est élevée; de ce fait, la majoration de la filtration glomérulaire évaluée par la Clearance de la créatinine peut-être supérieure de 20% à celle déterminée avec l'inuline.

Une valeur élevée de la clearance n'a pas de signification pathologique.

#### - variations physiologiques

Le débit de filtration glomérulaire diminue de 1 ml/min par année d'âge à partir de 40 ans; de ce fait, la créatininémie diminue avec l'âge.

Le débit de filtration glomérulaire chez la femme enceinte peut-être augmenté de 30 à 50% d'où une diminution de moitié de la créatininémie. Dans ce cas une valeur normale de la créatininémie devra être considérée comme pathologique.

Chez l'enfant :	0-6 mois	40 - 60	ml/min/1,73m <sup>2</sup>
	6-12 mois	60 - 80	ml/min/1,73m <sup>2</sup>
	12-24 mois	80 - 100	ml/min/1,73m <sup>2</sup>

#### - interprétation d'une mesure de créatininémie isolée

L'augmentation de la créatininémie commence quand le DFG est < 60 ml/min c.à.d. lorsque 50% des deux reins sont non fonctionnels.

**Les insuffisances rénales ont une installation asymptomatique**, les premiers signes cliniques apparaissant pour une clearance < 10ml/min.

Une créatininémie normale peut-être pathologique. Un taux normal chez un patient d'intérêt néphrologique laisse un risque d'insuffisance rénale supérieur ou égale à 30%. Des investigations plus ou moins poussées devront être envisagées suivant le taux de créatinine plasmatique et la clinique.

## 2 - ETUDE DES FONCTIONS TUBULAIRES PROXIMALES

### 2.1. Etude de la sécrétion tubulaire : épreuve à l'acide paraamino-hippurique (PAH) :

. propriétés :

Le PAH est filtré et sécrété.

. méthodologie :

perfusion pour obtenir soit un taux

- de l'ordre de 2 mmol/l pour déterminer le  $T_m$ ,

- de 0,2mmol/l pour évaluer le flux plasmatique rénal (FPR).

sondage vésical pour le recueil des urines.

. résultats :

-  $T_m = 5-7 \mu\text{mol/s}$  (300 - 420  $\mu\text{mol/min}$ )

- FPR : selon le principe de Fick, il est égal à :

$$\text{FPR} = U.V / P_a - P_v$$

U.V : quantité de substances éliminées

$P_a - P_v$  : différence artérioveineuse

$P_v = 0$  car le PAH totalement épuré lors du 1er passage rénal.

d'où :  $\text{FPR} = U.V / P_a = Cl_{\text{PAH}} = 650 \pm 150 \text{ ml/min}$

- Flux sanguin rénal (FSR) :

$$\text{FSR} = \text{FPR} \cdot 100 / 100 - H_t = 1,3 \text{ l/min.}$$

. intérêts :

- Le  $T_m$  est un test de valeur fonctionnelle rénale.

- 1/5<sup>ème</sup> du volume du plasma est épuré à chaque passage rénal

sachant que le DFG est de l'ordre de 120 ml/min.

La diminution du FPR a une étiologie cardiaque ou vasculaire le plus souvent.

## 2.2. Etude de la réabsorption tubulaire : détermination du $T_mG$

. méthodologie :

Perfusion de glucose pour obtenir une glycémie supérieure à 15 mmol/l.

Recueil des urines et prélèvements sanguins.

. résultats :

$T_mG = \text{charge tubulaire} - \text{glucose éliminé} = Cl \text{ créat} \times P_G - U_G \cdot V$

$T_mG = 350 \pm 50 \text{ mg/min}$

. intérêts :

Le  $T_mG$  donne une estimation de la masse tubulaire globale de résorption. Son indication principale est le diabète rénale où le  $T_mG$  est diminué et la glycémie est normale.

## 3 - EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'ANSE DE HENLE ET DU TUBE DISTAL

### 3.1. Etude des fonctions de concentration - dilution

Les fonctions de concentration - dilution du rein interviennent pour assurer un équilibre entre les apports et les pertes hydriques et les composés osmotiquement actifs.

#### 3.1.1. Hormone antidiurétique (ADH)

. structure :

octapeptide de  $PM=1000$ , synthétisée au niveau de l'hypothalamus, sensible aux osmorécepteurs hypothalamiques et aux volorécepteurs de l'oreillette gauche.

. activité :

ADH augmente la perméabilité à l'eau et à l'urée du tube collecteur.

. technique : dosage radio-immunologie

. valeurs normales :

Les concentrations physiologiques sont spécifiques des protocoles d'évaluation employés.

. intérêts :

Carence en ADH dans le diabète insipide vrai à bien différencier de la potomanie. Augmentation de l'ADH dans le diabète insipide néphrogénique.

#### 3.1.2. Fonctions de concentration

. méthodologie :

restriction hydrique complète de 15h

recueil des urines de la 12<sup>ème</sup> à la 15<sup>ème</sup> heure pour évaluation du volume et de l'osmolalité.

prélèvements sanguins à la 12<sup>ème</sup> et à la 15<sup>ème</sup> heure pour mesure de l'ADH et de l'osmolalité.

. résultats :

*normaux* : débit urinaire < 0,6 ml/min  
osmolalité sérique (OsmS) normale  
osmolalité urinaire (OsmU) > 850 mosmol/l  
OsmU/OsmS > 2.9  
ADH = 3 - 6 pg/ml

*pathologiques* : débit urinaire > 0,6 ml/min  
OsmS augmentée  
OsmU < 700 mosmol/l  
OsmU/OsmS peut rester < 1  
ADH élevée ou basse  
test à l'ADH synthétique (Minirin\*) : ±

. étiologies :

Le pouvoir de concentration est le premier touché au cours de l'installation d'une insuffisance rénale chronique.

*taux d'ADH diminué* : diabète insipide hypophysaire total ou partiel

*taux d'ADH augmenté* : diabète insipide néphrogénique  
néphropathies altérant le gradient cortico-papillaire  
(amylose, néphropathies interstitielles)

*diurèse osmotique* : hyperglycémie  
insuffisance rénale chronique

### 3.1.3. Fonctions de dilution

. méthodologie :

Apport hydrique de 20 ml/kg en 20 minutes

Recueil des urines à la 2<sup>ème</sup> heure pour estimation de l'osmolalité et du volume.

Prélèvement sanguin à la 2<sup>ème</sup> heure pour dosage de l'ADH.

. résultats :

*normaux* : OsmU < 60 mosmol/l  
OsmS normale  
OsmU/OsmS < 0,2  
ADH < 1,5 pg/ml  
Débit urinaire : élimination de la moitié du taux de charge en 2 heures ou moins.

*pathologiques* : OsmU augmentée  
OsmS diminuée  
OsmU/OsmS > 0,5  
Débit urinaire anormalement bas.

. étiologies :

Le pouvoir de dilution n'est altéré que pour un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 ml/min. C'est un signe tardif de l' IRC avec un risque d'intoxication par l'eau pour ces patients.

L'insuffisance cardiaque, les cirrhoses, les vomissements et l'insuffisance cortico-surrénalienne perturbent cette épreuve.

### 3.2. Clearance osmolaire-clearance de l'eau libre

#### 3.2.1. Définition

Un sujet normal élimine 700 à 800 mosmol/24h.

L'eau liée assure l'élimination d'une charge osmotique sous une forme iso-osmolaire.

L'eau libre est le volume d'eau qui devrait être ajouté ou retranché à l'urine pour qu'elle soit iso-osmotique.

#### 3.2.2. Mode de calcul

$$\begin{aligned} Cl_{Osm} &= OsmU \cdot V / OsmP \\ Cl_{H_2O} &= V - Cl_{Osm} \end{aligned}$$

#### 3.2.3. Valeurs normales

Les valeurs attendues dépendent des protocoles employés.

#### 3.2.4. Interprétation

$Cl_{Osm}$  élevée : augmentation de l'élimination des produits osmotiquement actifs.

$Cl_{Osm}$  basse : diminution de l'élimination des produit osmotiquement actifs.

$Cl_{H_2O}$  positive : le rein effectue une dilution

$Cl_{H_2O}$  négative : le rein effectue une concentration

### 3.3. Etude des fonctions intervenant sur l'équilibre acido-basique

#### 3.3.1. Généralités

Un régime alimentaire normal amène 70 à 80 mmol d'ions  $H^+$  par jour et l'activité cellulaire en produit 12 mmol/jour. Le pH sanguin de 7,4 correspond à une concentration d' $H^+$  de 40 nmol/l.

Le rein a un rôle important dans l'élimination des  $H^+$  et la réabsorption des bicarbonates. L'acidité titrable correspond à la quantité de bases à ajouter pour amener l'urine à la neutralité. L'acidité titrable ne prend en compte que les  $H^+$  fixés sur les phosphates.

Les ions  $H^+$  sont surtout éliminés par l'intermédiaire des ions ammoniums.

La réabsorption des bicarbonates est complète.



### 3.3.2. Fonction d'acidification

. charge acide per os :

- mode opératoire :

Apport de 1,8 mmol de  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Kg}$  le matin d'où une surcharge acide de 126 mmol d'ions  $\text{H}^+$  pour un sujet de 70 Kg.

Recueil des urines par période de 2 heures pendant 8 heures et détermination du pH,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{PO}_4$ ,  $\text{NH}_4$  et créatinine.

Prises de sang pour les mêmes mesures à part l'ammoniaque.

- résultats :

on doit observer : une diminution du pH et des  $\text{HCO}_3^-$  sanguin

pH urinaire < 5,2

$\text{HCO}_3^-$  urinaires absents

Augmentation de l'excrétion  $\text{H}^+$  totale qui est supérieure à  $60\mu\text{mol}/\text{min}$  (1/3 acide titrable, 2/3  $\text{NH}_4^+$ )

. charge IV en bicarbonates :

- mode opératoire :

perfusion de  $\text{NaHCO}_3$  pour obtenir un taux plasmatique supérieure à 28 mmol/l sachant que le  $T_m$  des bicarbonates est de l'ordre de 25 à 27 mmol/l de filtrat glomérulaire.

Recueil des urines et de sang artériel lorsque la <sup>con</sup>tration plasmatique est stable, détermination du pH, de la  $\text{pCO}_2$  et de la créatinine. Les urines sont prélevées sur huile pour éviter la diffusion du  $\text{CO}_2$ .

- paramètre étudié =  $T_m$  des bicarbonates:

$\text{HCO}_3^-$  réabsorbés =  $\text{HCO}_3^-$  filtrés -  $\text{HCO}_3^-$  excrétés

$\text{HCO}_3^-$  réabsorbés = ( $\text{HCO}_3^-$  plasm. x DFG) - ( $\text{HCO}_3^-$  ur. x V)

$T_m$  =  $\text{HCO}_3^-$  réabsorbés /DFG

$T_m$  = ( $\text{HCO}_3^-$  plasm.) - ( $\text{HCO}_3^-$  ur.) x créat s/créat u

$T_m$  = 25 - 27 mmol/l.

## 4. MARQUEURS SPECIFIQUES

### 4.1 Amino-aciduries

#### 4.1.1. Généralités

Les acides aminés subissent une filtration glomérulaire. Leur résorption tubulaire est de l'ordre de 95% à 100%. Elle se fait au niveau du tube proximal de façon active. Le mode de transport est encore incertain, le sodium pourrait jouer un rôle important.

Les étiologies sont dépendantes de troubles génétiques. Deux classes peuvent être distinguées, les amino-aciduries avec un taux plasmatique augmenté et celles avec un taux normal.

#### 4.1.2. Etiologies les plus fréquentes

##### 4.1.2.1. Amino-aciduries spécifiques

###### . *Cystinurie*

###### . origine :

Affection congénitale familiale héréditaire avec une transmission autosomique récessive.

###### . troubles biologiques :

Défaut de résorption tubulaire de la cystine, la lysine, l'ornithine et l'arginine. La Cystine entraîne la formation de lithiases.

###### . diagnostic :

Recherche de cristaux de cystine lors d'un bilan lithiasique ou d'une enquête familiale

###### . valeur normale : < 150 mg/24H

###### . traitement :

diurèse alcaline (pH > 7)

régime pauvre en acide aminés soufrés (protéines animales, oeufs)

médicament : D pénicillamine (Trolovol®)

###### . *AA dicarboxyliques*

acide aspartique

acide glutamique

###### . *AA neutres*

###### . *Iminoglycinurie*

proline

hydroxyproline

glycine

##### 4.1.2.2. Amino-aciduries générales

###### . troubles biologiques :

Excrétion de pratiquement tous les acides aminés.

###### . diagnostic :

dosage des acides aminés urinaires.

association à des troubles de l'élimination du glucose, des phosphates, des bicarbonates et de l'acide urique.

. étiologies :  
 associé le plus souvent avec le syndrome de Toni-Debré-Fanconi.  
 maladies congénitales métaboliques : cystinose, Wilson.  
 intoxication : Pb, Hg, salicylates, tétracyclines périmées.

## 4.2. Enzymuries

### 4.2.1. Enzymes étudiées

Alanine amino-peptidase (AAP) : bordure en brosse des tubules rénaux.  
 N acétyl  $\beta$  glucosaminidase (NAG) : origine lysosomiale  
 Gamma glutamyl transpeptidase (GGT) : même origine que AAP

### 4.2.2. Détermination

#### 4.2.2.1. Prélèvement

Adulte diurèse de 24h  
 Enfant miction entre 7h et 10h le matin  
 Centrifugation des urines et ajustement du pH entre 6,5 et 7,5  
 Conservation 10 jours à + 4°C  
 Congélation à -20°C uniquement pour NAG

#### 4.2.2.2. Méthodes de mesure

AAP, GGT et NAG catalysent des réactions avec apparition d'un produit coloré détectable à différentes absorbances.

### 4.2.3. Valeurs usuelles (U/mol créat)

	Hommes :	Femmes :	Enfants :
AAP	0,3 - 1,8	0,4 - 1,4	0,6 - 2,7
GGT	0,6 - 4,2	0,6 - 5,5	2,3 - 9,9
NAG	0,1 - 0,5	0,1 - 0,6	0,1 - 0,9

### 4.2.4. Intérêts

Ces dosages restent du domaine des laboratoires de pointe. De plus en plus apparition de méthodes sur analyseurs automatiques.

- . néphrotoxicité de thérapeutique :
  - aminosides AAP augmenté
  - cisplatine NAG augmenté
  - AINS au long cours NAG augmenté
- . augmentation dans les tubulopathies
- . dépistage des complications rénales des diabétiques et des hypertendus.
- . nécrose tubulaire (Hg, aspirine, hypertension) : l'augmentation des GGT est un signe précoce.
- . l'enzymurie ne permet pas la prédiction de l'insuffisance rénale bien que son augmentation précède toujours celle de la créatinine.

Ces données sont à prendre avec précaution. L'enzymurie est fréquente mais elle n'a pas toujours une signification pathologique quelque soit son taux. Actuellement il est difficile de faire la distinction entre une enzymurie à caractère bénin ou malin.

### 4.3. Béta 2 microglobuline

#### 4.3.1. Rappel

Protéine de poids moléculaire 11800, elle constitue la chaîne légère des antigènes d'histocompatibilité HLA. Les cellules la contenant sont principalement les cellules lymphoïdes, les macrophages et les cellules endothéliales. La protéine est relarguée dans les espaces intra et extra vasculaires tout en ne pénétrant pas au niveau intracellulaire. Son élimination se fait par filtration glomérulaire puis réabsorption et catabolisme par le tube proximale à 99,9%.

#### 4.3.2. Prélèvement

Sang veineux sur tube sec  
Urine de 24h

#### 4.3.3. Technique

Immunoenzymologie ou radioimmunologie par compétition.

#### 4.3.4. Valeurs normales

Taux sérique : 1,5 - 3 mg/l  
Taux urinaire : < 0.3 mg/l

#### 4.3.5. Intérêts

La valeur sérique augmente lors de la diminution de la filtration glomérulaire, d'infections virales et dans 60% des cas de pré-SIDA.  
Le taux urinaire augmente en cas d'atteinte tubulaire, syndromes lymphoprolifératifs, maladies auto-immunes et inflammatoires.

# éléments de pathologie

J.P. Bouilloux, H.J. Delécluse

## **SOMMAIRE**

### **CHAP. I : LE SYNDROME NEPHROTIQUE**

- 1 - DEFINITIONS
- 2 - PHYSIOPATHOLOGIE
- 3 - SEMIOLOGIE
- 4 - BIOLOGIE
- 5- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE
- 6- TRAITEMENT

### **CHAP. II : L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE**

- 1 - DEFINITION
- 2 - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE
- 3- L'INSUFFISANCE RENALE OBSTRUCTIVE
- 4- L'INSUFFISANCE RENALE FONCTIONNELLE
- 5- L'INSUFFISANCE RENALE ORGANIQUE
- 6- CONCLUSION

### **CHAP. III : L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE**

- 1 - DEFINITION
- 2 - ETIOLOGIES
- 3 - PHYSIOPATHOLOGIE
- 4 - DIAGNOSTIC
- 5 - EVOLUTION ET PRONOSTIC
- 6- TRAITEMENT
- 7- METHODES DE SUPPLEANCE DE LA FONCTION RENALE
- 8- REGLES D'UTILISATION DES MEDICAMENTS DANS L'IRC

# CHAP. I : LE SYNDROME NEPHROTIQUE

## 1 - DEFINITIONS

Le syndrome néphrotique (SN) réunit les manifestations cliniques et biologiques engendrées par une protéinurie massive, permanente et prolongée. Il est défini par l'existence :

- d'une hypoprotidémie :  $< 60 \text{ g/l}$
- d'une hypoalbuminémie :  $< 30 \text{ g/l}$
- d'une protéinurie :  $> 3 \text{ g/24h}$  chez l'adulte  
 $> 50 \text{ mg/kg/24h}$  chez l'enfant

Lorsque ce syndrome est accompagné d'un oedème, on parle de SN oedémateux, sinon on parle de SN sec.

S'il existe de façon concomitante une insuffisance rénale (IR) ou une hématurie ou une hypertension artérielle (HTA), le SN est dit **impur**. A l'inverse, si aucune des anomalies précédentes existe, on parle de SN **pur**.

Certains auteurs, enfin, tiennent compte du caractère sélectif de la protéinurie; une protéinurie non sélective étant en général associée à des lésions plus importantes.

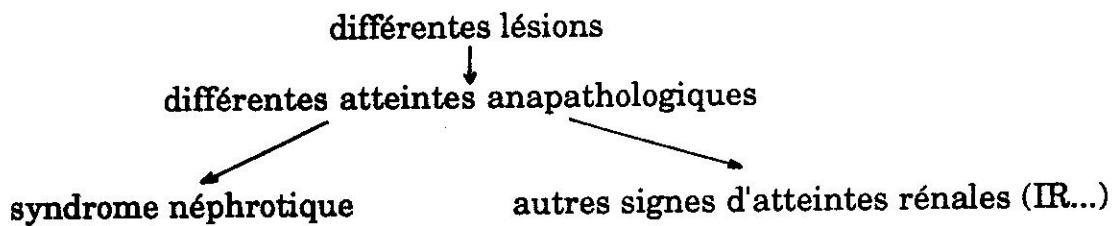
## 2 - PHYSIOPATHOLOGIE

La perte protéique urinaire entraîne une diminution de la pression oncotique; à l'origine d'un passage liquidien du compartiment vasculaire vers l'interstitium.

Cette perte protéique est responsable d'oedèmes d'une part et d'une hypovolémie d'autre part. Cette hypovolémie va stimuler le système rénine-angiotensine-aldostérone et la sécrétion d'ADH, à l'origine d'une éventuelle hyponatriurie.

La fuite protéique intéresse principalement l'albumine mais aussi des globulines dont des protéines de transport. On décrit ainsi des hypothyroïdies à  $T_4$  sans retentissement clinique puisque la fraction hormonale efficace est normale. On décrit également des déficits en vitamine D à l'origine de possibles rachitismes, en transferrine à l'origine d'anémies, en anti-thrombine III expliquant les thromboses, ainsi que des carences en zinc et en cuivre. La perte en Ig G explique en partie le déficit immunitaire. Enfin, la perte des protéines de transport peut entraîner une tendance au surdosage médicamenteux.

Il importe de bien comprendre que le **syndrome néphrotique ne fait que refléter la lésion du glomérule rénal**. Cette lésion se traduit, lors de l'analyse par l'histopathologiste, par différents remaniements à l'origine de tableaux précis. **Ces lésions anatomopathologiques sont retrouvées dans de nombreuses étiologies et une étiologie peut entraîner histologiquement plusieurs atteintes du rein.**



### 3 - SEMIOLOGIE

#### 3.1. Circonstances de découverte

Découverte d'une protéinurie lors d'un examen systématique, essentiellement dans le cadre de la médecine du travail

Survenue d'un syndrome oedémateux, le plus souvent modéré mais parfois grave avec risque d'oedèmes viscéraux et surtout cérébraux, potentiellement létales chez l'enfant

Apparition de signes du syndrome néphrotique impur : HTA, insuffisance rénale, hématurie.

#### 3.2. Complications

Thrombose artérielle ou veineuse et classiquement au niveau de la veine rénale

Infections parfois très grave

Retard de croissance chez l'enfant.

### 4 - BIOLOGIE

#### 4.1. Au niveau plasmatique

Hypocalcémie (la baisse porte surtout sur la fraction liée à l'albumine)

Hyponatrémie plus ou moins marquée (rétention d'eau)

Hypoprotéinémie avec hypoalbuminémie

Hyperlipidémie : augmentation des LDL et VLDL (réactionnelle à l'hypoprotidémie) à l'origine de la naguère célèbre lipurie.

Diminution des concentrations en antithrombine III



Diminution de la concentration en Ig G alors que la concentration en Ig M et Ig E sont augmentées.

#### 4.2. Au niveau urinaire

Protéinurie

Natriurèse effondrée (rétention de Na<sup>+</sup>)

### 5 - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Non seulement le SN est le témoin d'une maladie rénale, mais il permet d'affirmer que la lésion responsable est une glomérulopathie. Les anomalies glomérulaires responsable du SN ont des causes et des mécanismes très variés qui conditionnent leur pronostic et leurs possibilités thérapeutiques. La ponction biopsique rénale (PBR) reste la clé du diagnostic lésionnel.

On oppose classiquement les syndromes néphrotiques primitifs et secondaires.

#### 5.1 Syndromes néphrotiques primitifs

Le terme "primitif" traduit en fait l'incapacité à mettre en évidence une étiologie.

Ces SN sont décrits en fonction de leur aspect anatomopathologique. C'est ainsi que l'on distingue la Néphrose Lipoïdique (NL), la Hyalinose Segmentaire Focale (HSF), la glomérulonéphrite proliférative mésangiale (GNPM) dont la maladie de Berger est une forme, la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM), la glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP).

Par ordre de fréquence, on distingue :

##### 5.1.1. *La néphrose lipoïdique (NL)*

Elle est caractérisée par l'absence de lésions en microscopie optique (M.O.) et de dépôts en immuno-fluorescence (IF), la microscopie électronique (M.E.) pouvant retrouver une fusion des pieds de podocytes.

La NL représente 70% des SN primitifs chez l'enfant et 20% chez l'adulte.

Typiquement, elle se présente comme un SN oedémateux évoluant le plus souvent sans complications mais dont la guérison définitive est parfois difficile à obtenir.

Enfin, on retrouve chez certains de ces patients un terrain atopique

##### 5.1.2. *La glomérulonéphrite proliférative mésangiale (GNPM)*

Elle représente 10 à 15% des SN primitifs.

En M.O., on retrouve une prolifération cellulaire mésangiale modérée strictement limitée au compartiment endocapillaire.

L'I.F. retrouve des dépôts en quantité variable d'Ig M, A et de complément.

En cas de dépôts constitués uniquement d'Ig A, on parle de maladie de Berger.

La GNPM est fréquemment révélée par un SN impur avec en particulier la présence d'une hématurie.

Cette GN évolue souvent vers la guérison mais la persistance d'une protéinurie voire même d'une progression vers l'insuffisance rénale peut apparaître.

### 5.1.3. La hyalinose segmentaire focale (HSF)

Elle représente 10% des SN primitifs.

Elle est caractérisée en M.O. par la présence de foyers de sclérose sur une partie du glomérule (caractère segmentaire) et seulement sur une partie de l'ensemble des néphrons (caractère focale). La HSF atteint surtout les néphrons juxta-médullaire. L'I.F. révèle des dépôts d'IgM et de C3 au niveau des foyers de hyalinose. L'existence de la HSF en tant que glomérulopathie est discutée et de nombreux auteurs s'accordent à penser qu'il s'agit plutôt, tout au moins dans un certain nombre de cas, d'un mode évolutif, péjoratif, des autres glomérulopathies.

L'évolution est en général défavorable avec persistance de la protéinurie et évolution vers l'IR.

### 5.1.4. La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM)

Elle correspond à 5% des SN chez l'enfant et 30% chez l'adulte.

Elle est caractérisée en M.O. par la présence, sur le versant externe de la membrane basale de dépôts entraînant un épaississement progressif du mur capillaire. L'I.F. retrouve à ce niveau des dépôts d'Ig G de type granuleux.

Souvent révélée par un SN pur, cette GN est caractérisée par la fréquence, de même que dans l'amylose et la GNMP (cf plus loin), de thromboses des veines rénales.

Classiquement l'évolution se fait dans un 1/3 des cas vers la guérison, 1/3 des cas vers la persistance de la protéinurie avec stabilisation de la maladie, le dernier tiers évoluant vers l'IR.

### 5.1.5. La glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP)

Elle représente moins de 10% des SNP.

La M.O. retrouve une prolifération cellulaire à point de départ mésangial, avec insertion du cytoplasme de ces cellules dans l'épaisseur (Type II) ou sous la membrane basale (Type I) des capillaires et de la capsule de Bowmann.

L'I.F. retrouve des dépôts de complément et d'Ig M dans la membrane basale et le mésangium.

Cette GN entraîne un SN le plus souvent impur avec une tendance marquée à l'insuffisance rénale.

Dans le type II, le complément est diminué du fait de son activation par la voie alterne, secondaire à la présence d'un facteur stabilisant la voie activatrice du complément, le C<sub>3</sub> NEF.

L'évolution est le plus souvent péjorative avec persistance de la protéinurie et évolution vers l'IR.

## 5.2. Syndromes néphrotiques secondaires

Ils représentent 25% des cas, le plus souvent d'origine infectieuse ou iatrogène, parfois dus à une infection maligne ou à une maladie de système :

- causes infectieuses : GN aiguës post-streptococciques, endocardites, syphilis secondaire, hépatite B, MNI, filariose, paludisme
- causes iatrogènes : en tête les sels d'or, la D pénicillamine et également les diones et le captopril
- néoplasmes : Hodgkin, lymphomes
- maladies de système : LED, diabète, vascularites systémiques, amylose.

## 6 - TRAITEMENT

### 6.1. Traitement symptomatique

-repos au lit (facilite le remplissage liquidien de l'interstitium vers les vaisseaux : diminution de l'hyperaldostéronisme)

-restriction hydrosodée en cas de syndrome oedémateux, hydrique si hyponatrémie isolée

-diurétiques : si syndrome oedémateux sévère et résistant avec mesures précédentes (thiazidiques si fonction rénale normale, furosémide si IR). Les diurétiques doivent être utilisés avec prudence pour éviter des pertes de poids importantes génératrices de thromboses.

-anticoagulants : en première intention héparine, si inefficace AVK (cf perte d'AT III)

-régime hyperprotidique : surtout chez l'enfant, avec apport vitaminique surtout vitamine D (cf traitement par les corticoïdes).

### 6.2. Traitement étiologique

Traitement des infections, d'un diabète, d'un LED....

Néphrose lipoïdique : basé sur la corticothérapie voire les immunosuppresseurs

☞ Une biopsie rénale préalable à tout traitement est indispensable en cas de SN impur. En cas de SN pur, survenant entre 1 an et l'adolescence, il est conseillé d'entreprendre le traitement sans biopsie préalable.

# CHAP. II : L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE

## 1 - DEFINITION

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se définit comme une diminution importante, rapide, réversible ou non, de la fonction excréto-urinaire.

On classe les IRA schématiquement en 3 groupes :

**-IRA obstructive** ou postrénale  
liée à un obstacle sur les voies excrétrices

**-IRA fonctionnelle** ou prérénale  
liée à une hypoperfusion du rein qui empêche son fonctionnement normal

**-IRA organique**  
liée à une lésion du parenchyme rénal

Les différentes causes peuvent être intriquées : par exemple une IRA obstructive peut s'accompagner de lésions infectieuses du parenchyme rénal.

L'IRA est une urgence médicale absolue qui doit être traitée en milieu spécialisé, certains des troubles métaboliques la caractérisant pouvant menacer le pronostic vital (hyperkaliémie, acidose...).

## 2 - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

L'IRA peut être suspectée par :

-une oligurie (mais une IRA peut parfaitement s'accompagner d'une polyurie ou d'une normurie)

-l'existence d'une maladie connue pour se compliquer fréquemment d'IRA (rhabdomyolyse...)

-La survenue de complications typiques de l'IRA :

.surcharge hydrosodée parfois très sévère : OAP, hyponatrémie (oedème intracellulaire intracérébral)

.augmentation des concentrations plasmatiques de potassium et acidose responsables d'anomalies du rythme cardiaque.

.hémorragies surtout gastro-intestinales parfois dramatiques

.infections souvent difficiles à contrôler.

☛ Il était autrefois classique de signaler l'importance de l'absence d'anémie et d'anomalies phospho-calciques en cas d'IRA, anomalies quasi constantes en cas d'IRC. En fait il est très difficile de faire la différence entre IRA et poussée aiguë sur IRC sauf s'il existait auparavant des signes patents d'IRC. Nous allons maintenant décrire séparément les 3 types d'IRA.

### 3 - L'INSUFFISANCE RENALE OBSTRUCTIVE

Elle est à rechercher d'emblée devant toute IRA du fait de l'implication thérapeutique.

#### 3.1. Physiopathologie

Elle est due à un obstacle sur l'arbre urinaire.

L'obstacle sur la voie excrétrice entraîne une augmentation de la pression hydrostatique intra-glomérulaire rénale qui s'oppose à la filtration glomérulaire.

En cas de persistance de l'obstacle peuvent apparaître secondairement des lésions parenchymateuses rénales pouvant être à l'origine d'une réversibilité incomplète de l'IRA voire d'IR définitive.

#### 3.2. Etiologies

##### 3.2.1. Obstruction du tractus urinaire

- lithiase urinaire (bilatérale ou unilatérale sous rein unique)
- masses abdomino-pelviennes :
  - adénome prostatique
  - cancer de la prostate
  - cancer du col utérin ou de l'endomètre
  - tumeurs ovariennes.
- anomalies congénitales des voies urinaires
- causes neurologiques : vessie (après lésion de la moëlle lombosacrée)
- tumeurs du tractus urinaire (surtout vessie)

##### 3.2.2. Obstruction des canaux intra-rénaux

- précipitation de cristaux d'acide urique ou de  $Ca^{++}$  essentiellement dans les hémopathies notamment au début du traitement cytotoxique
- précipitation des dépôts protéiques intratubulaires au cours des myélomes, d'hémoglobine et myoglobine dans les rhabdomyolyses et les hémolyses intravasculaires.

### **3.3. Diagnostic**

#### *3.3.1. Clinique*

Il repose sur les données du toucher pelvien et surtout sur l'existence d'anomalies radiologiques (l'échographie rénale qui montre une distension, l'urographie intraveineuse qui montre l'obstacle).

#### *3.3.2. Biologique*

Il n'y a pas de signes spécifiques de l'étiologie obstructive sauf peut-être une tendance à l'acidose hyperkaliémique tubulaire de type IV.

#### *3.3.3. Evolution, pronostic*

Le risque de lésion rénale est d'autant plus important que l'obstruction rénale est prolongée.

### **3.4. Traitement**

#### *3.4.1. Traitement étiologique*

Il consiste le plus souvent, dans un premier temps, à assurer un drainage des urines. Ces gestes doivent être associés au traitement de la cause de l'obstruction (ablation chirurgicale de la lithiase par traitement chirurgical par exemple).

#### *3.4.2. Traitement symptomatique*

- dialyse rénale ou péritonéale aiguë

- perfusion intra-veineuse de  $\text{Ca}^{++}$  pour corriger l'hyperkaliémie et/ou KAYEXALATE® et/ou sérum glucosé 30% + insuline

Souvent, la reprise de la diurèse (diurèse osmotique due à l'accumulation de déchets azotés) s'accompagne d'un syndrome de "levée d'obstacle" : polyurie avec fuite potassique entraînant un risque d'hypovolémie et d'hypokaliémie. La compensation des pertes est donc nécessaire.

## **4 - L'INSUFFISANCE RENALE FONCTIONNELLE**

### **4.1. Physiopathologie**

Elle est due à une diminution de la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire, ce qui aboutit à une diminution de la pression de filtration efficace et par la même une baisse de la filtration glomérulaire.

Elle implique une diminution de la perfusion de l'artère afférente du glomérule qui va entraîner la mise en jeu du système rénine-angiotensine-aldostérone avec rétention hydrosodée (par augmentation de la sécrétion d'aldostérone) et vasoconstriction (par augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II).

L'ADH est également stimulée, ce qui va entraîner la réabsorption d'eau qui entraîne passivement la réabsorption d'urée; ce qui explique que l'urémie est plus élevée que la créatininémie.

#### 4.2. Etiologies

L'IRA fonctionnelle s'observe chaque fois que la pression artérielle systolique diminue en dessous de 80 mm de Hg :

*- dans les hypovolémies :*

- syndromes hémorragiques
- pertes extrarénales
  - .digestives (vomissements, nausées)
  - .cutanées (brûlures étendues, dermatoses bulleuses)
- pertes rénales
  - .sur rein sain : diurétiques, insuffisance surrénalienne, diurèse osmotique (mannitol, acido-cétose...)
  - .sur néphropathie préexistante : syndrome de levée d'obstacle ou reprise de diurèse dans les nécroses tubulaires aiguës

*- dans les états de choc :*

- par défaillance myocardique :
  - .infarctus du myocarde
  - .insuffisance cardiaque congestive
  - .tamponnade
  - .embolie pulmonaire massive
- par vasodilatation généralisée :
  - .choc septique
  - .surdosage avec des anti-hypertenseurs puissants (cf NIPRIDE<sup>®</sup>)

*- dans les troubles de l'hémodynamique rénale de cause médicamenteuse :*

-AINS : lorsque la perfusion rénale tend à diminuer, les reins sécrètent des prostaglandines vasodilatatrices pour maintenir le débit sanguin rénal. Cette adaptation est annulée par les AINS.

-Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC) : lorsque la pression intra-glomérulaire tend à baisser, le système rénine-angiotensine est stimulé et la production locale

d'angiotensine II provoque une vasoconstriction de l'artériole efférente, qui permet de maintenir à la normale la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire. Si un IEC s'oppose à cette production, il en résulte une chute de la pression de filtration et une baisse de débit de filtration. Ce phénomène survient essentiellement en cas de sténose rénale.

Il faut insister sur le fait que très souvent existent de nombreux facteurs associés qui se potentialisent (hypovolémie due à une déshydratation, prise d'un AINS chez une personne âgée, cirrhose oedémateuse ascitique + diurétiques...)

#### 4.3. Diagnostic

##### 4.3.1. Clinique :

Signes d'hypovolémie : hypotension artérielle et tachycardie, déshydratation extracellulaire manifesté par le signe du pli cutané

##### 4.3.2. Biologique :

###### -Plasma :

- augmentation de l'uricémie d'abord puis élévation plasmatique de l'urémie proportionnellement plus importante que la créatininémie
- augmentation de la kaliémie
- diminution des  $\text{HCO}_3^-$  (acidose métabolique)

###### -Urine :

- oligo- ou anurie (sauf en cas de pertes rénales de  $\text{Na}^+$ ) : < 400 ml/24h
- osmolalité urinaire > à 500 mosm/l
- $\text{Na}_U/\text{K}_U < 1$
- $\text{Na}_U < 20 \text{ meq/l}$
- protéinuries typiquement négative (par rapport à l'IR organique)
- sédiments urinaires : normal
- globalement  $\text{Osm}_U/\text{Osm}_{\text{sg}} > 1,1$
- urée urinaire / urée sanguine > 10

#### 4.4. Evolution, pronostic :

Une IRA fonctionnelle peut schématiquement évoluer :

-vers un retour rapide à une fonction rénale normale en cas de traitement effectif de la cause de l'hypoperfusion rénale

-vers une IRA organique par nécrose tubulaire aiguë en cas d'ischémie rénale prolongée voir même sur un terrain particulier (femme enceinte, personne âgée) vers la nécrose corticale.



#### 4.5. Traitement :

La réduction de la diurèse est une réponse physiologique à l'hypoperfusion rénale.

Le traitement consiste à augmenter la perfusion rénale en restaurant la volémie et un état circulatoire correct.

Les mesures symptomatiques peuvent être schématisées ainsi :

*-oligurie, hypotension et pression veineuse centrale (PVC) basse :*  
rétablissement d'un volume extracellulaire correct avec des macromolécules type PLASMION<sup>®</sup> et dans certains cas des concentrés globulaires .

*-oligurie avec hypotension et PVC élevée :*  
il y a alors défaillance cardiaque nécessitant la prescription de médicaments inotropes positifs comme la dobutamine DOBUTREX<sup>®</sup>.

Cependant, la diminution de la perfusion rénale peut (surtout si elle est importante et prolongée) entraîner une IRA organique par NTA. Dans ce cas, l'IRA persiste malgré la correction de l'hypovolémie.

## 5 - L'INSUFFISANCE RENALE ORGANIQUE

On peut classer les IRA organiques selon la structure du parenchyme rénal où les lésions prédominent. On distingue :

- néphropathies tubulaires : nécrose tubulaire aiguë (NTA)
- néphropathies interstitielles aiguës (NIA)
- néphropathies glomérulaires
- néphropathies vasculaires

### 5.1. Etiologies

#### 5.1.1. Nécroses tubulaires aiguës

On distingue 4 grandes causes :

- toutes les causes d'insuffisance rénale fonctionnelle que l'on laisse évoluer (choc hémorragique, septique ou cardiogénique)
- hémolyses intra-vasculaires (erreur transfusionnelle, hémolyse d'origine infectieuse...)

- rhabdomyolyse avec myoglobulinurie (traumatique ou intoxication à l'alcool)
- intoxications : éthylène glycol , produits de contraste iodés, médicaments (aminosides, céphalorine, amphotéricine B)

### 5.1.2. Néphropathies interstitielles aiguës

On distingue différentes étiologies :

- infectieuses (infection urinaire ascendante ou septicémie)
- médicamenteuses
  - .action toxique directe du médicament : aminosides, glafénine
  - .toxicité indirecte par mécanisme immuno-allergique (méthicilline, ampicilline, phénindione, sulfamides, AINS)

### 5.1.3. Néphropathies glomérulaires

Les néphropathies glomérulaires mais surtout les GNRP peuvent évoluer vers l'IRA organique.

### 5.1.4. IRA d'origine vasculaire

On distingue :

- les atteintes des gros vaisseaux :  
occlusion, rupture bilatérale des artères rénales, thromboses bilatérales des veines rénales
- les atteintes des petits vaisseaux :  
microangiopathie (angéites nécrosantes, HTA maligne, syndrome de Moschowitz)

## 5.2. Diagnostic

- Composition particulière des urines dans la nécrose tubulaire aiguë :

- urines peu concentrées
- Na<sup>+</sup> urinaire > 30 mmol/l
- Na<sup>+</sup><sub>U</sub> / K<sup>+</sup><sub>U</sub> >1
- osmolarité urinaire < 400 mosm/l
- créatinine urinaire/ créatinine sanguine < 10
- extraction fractionnelle du Na<sup>+</sup> > 2

## 5.3. Evolution, pronostic

-Tout dépend du type de lésions rénales :

- la réversibilité est souvent complète dans les NTA
- la réversibilité est moins constante et moins complète dans les NIA où peut persister une IR résiduelle.

-l'évolution se fait vers une IR chronique dans nombre de néphropathies vasculaires et glomérulaires.

#### 5.4. Traitement

##### *5.4.1. Traitement curatif*

###### *-symptomatique*

- Epuration extra-rénale : DPCA, rein artificiel
- Traitement de l'hyperkaliémie (KAYEXALATE® et diurétiques) de l'acidose et de l'hyponatrémie
- Diurétique de l'anse (furosémide)

###### *-étiologique*

- Infections (antibiotiques)

##### *5.4.2. Traitement préventif*

- Eviction médicamenteuse

## 6 - CONCLUSION

Les IRA (50 à 60 cas par an par million d'habitants) correspondent dans 60 à 80% des cas à des nécroses tubulaires aiguës ou des insuffisances rénales fonctionnelles. Malgré les progrès techniques, la mortalité reste élevée (30 à 45%) essentiellement due aux causes des IRA et aux atteintes extra-rénales. Enfin, une IR chronique complique une IRA dans 3% des cas.

# CHAP. III : L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

## 1 - DEFINITION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit comme l'incapacité prolongée et habituellement définitive du rein à assurer ses fonctions excréto-urinaires et endocrines. Vu le rôle primordial du rein au sein de l'organisme, l'IRC va entraîner une perturbation des grands systèmes physiologiques. Cette diminution des fonctions rénales apparaît pour une baisse considérable (en dessous de l'équivalent de 20 000) du nombre des néphrons fonctionnels (sur les 2 millions initiaux), l'adaptation de l'organisme est à ce point de vue étonnante.

## 2 - ETIOLOGIES

La grande majorité des néphropathies chroniques peut aboutir à l'IRC (en dehors de certaines tubulopathies chroniques).

Les causes les plus fréquentes sont :

- les **glomérulopathies chroniques** (25% des cas d'IRC) : primitives (hyalinoses segmentaires et focales...) ou secondaires (diabète, amylose...)
- les **néphropathies interstitielles chroniques** ou NIC (20% des cas d'IRC) : pyélonéphrites chroniques bilatérales, NIC médicamenteuses (antalgiques surtout), NIC métaboliques (hypercalcémie, oxalose)
- les **néphropathies vasculaires** (20% des cas d'IRC) : macro et micro-angiopathies
- les **néphropathies congénitales** (15% des cas d'IRC) : polykystose rénale

Dans 10 à 20% des cas, la maladie rénale responsable demeure inconnue.

## 3 - PHYSIOPATHOLOGIE

L'IRC est liée à une destruction progressive des néphrons, aboutissant à une réduction du nombre de néphrons fonctionnels et à une diminution à peu près équivalente de la filtration glomérulaire (FG).

### 3.1. Les mécanismes de la destruction néphronique

**La destruction initiale est la maladie rénale** (cf étiologies). Si cette maladie rénale n'est pas évolutive, la destruction peut s'arrêter (si le nombre de néphrons détruits n'est pas trop important). Si elle est évolutive, elle entraîne une destruction progressive des néphrons encore fonctionnels.

Un deuxième facteur peut aussi contribuer à la destruction néphronique : l'**hyperfonctionnement des néphrons restants**. Quelle que soit le type de néphropathies, il persiste un certain nombre de néphrons sains qui vont, au prix d'un supplément de travail, assurer un fonctionnement rénal efficace au moins au départ. Ceci est la base de la notion de "**réserve néphronique**".

Cet hyperfonctionnement s'accompagne d'une augmentation de la perfusion de ces glomérules et de la pression intra-glomérulaire et ceci d'autant plus que la charge métabolique à filtrer est importante (elle augmente par exemple avec la ration protidique). Ces néphrons, avec une surcharge de travail, ne vont pouvoir assurer indéfiniment leur rôle et vont dans un délai variable se détruire. C'est "**l'hypothèse de BRENNER**" qui explique qu'au delà d'un certain pourcentage de néphrons détruits, et même si l'affection causale a disparu, le patient évoluera de toute façon vers la destruction totale de ses néphrons. Une fois la "réserve néphronique" épuisée, on va alors assister à l'incapacité de plus en plus marquée du rein à remplir son rôle avec apparition concomitante d'une symptomatologie de plus en plus riche.

### 3.2. Les conséquences de la réduction néphronique

#### 3.2.1. Sur la fonction rénale d'excrétion

La baisse de la filtration glomérulaire étant grossièrement proportionnelle à la destruction du parenchyme rénal, on considère que l'étude des substances dont l'excrétion se fait de façon prépondérante par filtration glomérulaire est un bon critère d'évaluation de la fonction rénale. La créatinine correspond à ce critère.

Ainsi, en fonction du degré de réduction néphronique, on peut décrire plusieurs stades schématisés de l'IRC :

**-Aucune anomalie clinique** : clearance de la créatinine entre 80 et 120 ml/mn

**-IRC modérée** : clearance de la créatinine entre 40 et 80 ml/mn  
La réduction néphronique est suffisamment importante pour entraîner une baisse significative de la FG. A ce stade, il y a peu de signes cliniques (anémie et HTA). Les seules anomalies biologiques sont l'augmentation de la créatininémie et de l'urémie.

**-IRC avancée** : clearance de la créatinine entre 10-40 ml/mn  
La réduction néphronique est très importante. Les néphrons fonctionnels sont trop peu nombreux pour que l'excrétion globale reste normale. Il y a donc rétention d'un certain nombre de substances : ions  $H^+$ , ions  $PO_4^{3-}$ , acide urique, parfois les ions  $K^+$ . On corrige ces anomalies métaboliques en essayant de diminuer l'apport de ces substances et en prescrivant des médicaments appropriés.

**-IRC terminale** : clearance de la créatinine < 5 ml/mn

Les anomalies métaboliques ne peuvent plus être corrigées et s'aggravent risquant d'entraîner à court terme des complications mortelles. C'est le stade de la mise en route des moyens de suppléance (épuration extra-rénale voire transplantation).

### 3.2.2. Sur la fonction rénale endocrine

La sécrétion de rénine est normale ou augmentée : cette augmentation peut-être responsable d'une HTA. Il n'y a pas d'explication universellement admise à ce phénomène .

La sécrétion d'érythropoïétine est déficitaire, expliquant en partie l'anémie.

La production de 1,25 dihydroxycholécalférol est diminuée, entraînant une hypocalcémie, un défaut de minéralisation osseuse (ostéomalacie) et une hypersécrétion de PTH.

Ces manifestations n'apparaissent qu'au stade de l'IRC avancée, elles augmentent avec le degré de l'IRC.

## 4 - DIAGNOSTIC

L'IRC n'entraîne, par elle-même, aucune symptomatologie spécifique; elle est donc habituellement latente au début. Elle peut être découverte fortuitement à l'occasion d'examens biologiques ou lors d'une complication.

### 4.1. Affirmer l'IRC

Le diagnostic d'IRC repose sur l'élévation de l'urémie et de la créatininémie, et sur la baisse de la clearance de la créatinine. Le caractère chronique est difficile à affirmer. En l'absence de renseignements complémentaires (créatininémie et urémie déjà élevées plusieurs mois auparavant ou notion d'une néphropathie antérieure), il existe des arguments de présomption : diminution de la taille des reins à la radiographie ou à l'échographie.

### 4.2. Préciser la cause de l'IRC (cf étiologies)

Presque toutes les néphropathies chroniques peuvent évoluer vers l'IRC.

## 5 - EVOLUTION ET PRONOSTIC

### 5.1. Evaluer la rapidité d'aggravation de l'IRC

Cette évaluation a une importance pronostique majeure. Le meilleur élément d'évaluation est la rapidité de la baisse de la clearance de la créatinine ou de l'élévation de la créatininémie.

**La clearance de la créatinine est l'examen clé** pour les formes débutantes. Elle permet de suivre la dégradation de la fonction rénale, de prédire la survenue des

signes cliniques et de débiter au moment idéal la thérapeutique. La clearance de l'inuline est plus spécifique de la fonction de filtration glomérulaire mais en pratique elle est rarement faite.

## 5.2. Préciser les conséquences de l'IRC

Les anomalies en rapport avec l'IRC ne s'observent qu'au stade d'IRC avancée ou terminale. Il faut les rechercher systématiquement pour préciser la diététique et le traitement médicamenteux de l'IRC.

Certaines de ces anomalies n'ont que des conséquences fonctionnelles (anémie, ostéodystrophie, neuropathie périphérique par exemple). D'autres, par contre, peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Il s'agit essentiellement des complications cardio-vasculaires observées surtout au stade de l'IRC terminale : oedème pulmonaire par surcharge hydro-sodée, troubles du rythme cardiaque ou de la conduction par hyperkaliémie.

### 5.2.1. Les anomalies hématologiques

L'anémie est pratiquement constante au stade d'IRC sévère. Il s'agit d'une **anémie normochrome normocytaire** dans la genèse de laquelle s'associent le déficit en érythropoïétine, l'hémolyse intravasculaire induite par la rétention des déchets azotés, les saignements occultes fréquents chez l'insuffisant rénal chronique.

A coté de l'anémie, il faut noter des troubles de l'hémostase primaire par thrombopathie à l'origine de problèmes de cicatrisation et d'une tendance au saignement surtout d'origine digestive.

On constate aussi une diminution du nombre des lymphocytes et des anomalies globales des cellules impliquées dans la réponse immunitaire.

### 5.2.2. Les anomalies cardiovasculaires

**L'HTA est très fréquente.** Elle doit être traitée car elle majore le risque de complications vasculaires et contribue à l'aggravation de l'IRC en entraînant des lésions des artérioles rénales.

Une athérosclérose importante et des calcifications vasculaires sont fréquentes (surtout chez les patients dialysés). Les facteurs favorisants sont l'HTA, les anomalies phosphocalciques et les désordres lipidiques.

Une péricardite peut s'exprimer au stade terminal de l'IRC.

Il existe un risque important de trouble du rythme cardiaque ou de la conduction lié à l'hyperkaliémie. **Ces anomalies sont la principale cause de mortalité dans l'IRC.**

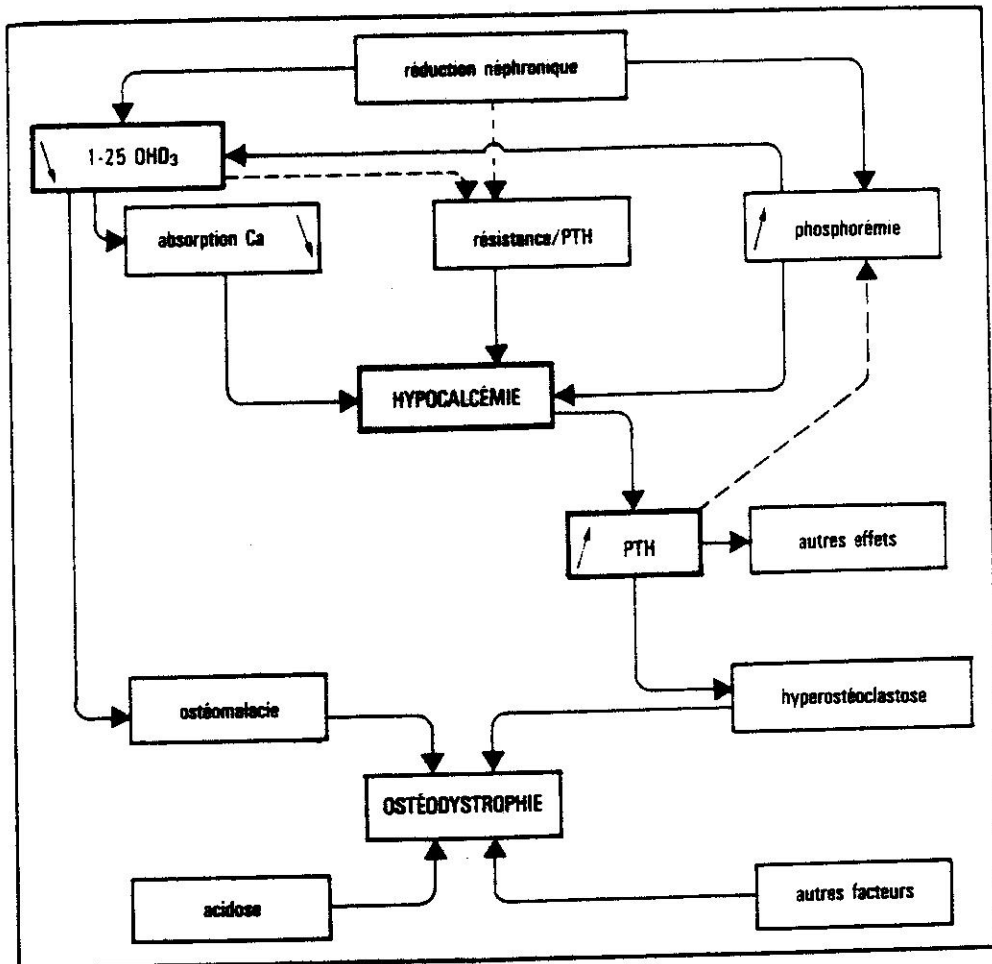


schéma physiopathologique des troubles du métabolisme phosphocalcique dans l'IRC :

—> : mécanisme principal

---> : mécanisme accessoire ou discuté



### 5.2.3. Les anomalies digestives

Des troubles digestifs à type de nausées, vomissements sont fréquents au stade terminal de l'IRC.

Des saignements digestifs notamment gastriques sont parfois observés.

L'anorexie quasi constante de l'IRC entraîne des troubles de croissance chez l'enfant et une dénutrition progressive chez l'adulte.

### 5.2.4. Les anomalies neurologiques

On retrouve :- des encéphalites urémiques terminales  
- des encéphalites hypertensive en cas d'HTA maligne  
- des encéphalites toxique à l'alumine (dues à l'accumulation d'aluminium dans la substance grise cérébrale). Cette intoxication est secondaire à l'administration de gels d'alumine; elle est devenue rare depuis le dosage systématique de l'Al dans les bains de dialyse et dans le sang des patients.

Une **neuropathie périphérique** peut apparaître au stade de l'IRC sévère terminale. Ne régressant que très lentement, elle doit être dépistée devant une baisse de la vitesse de la conduction nerveuse qui impose de débiter les séances de dialyse.

### 5.2.5. Les anomalies osseuses

Elles sont dues à un défaut de minéralisation osseuse (ostéomalacie) lié à un déficit en 1,25 dihydroxycholecalciférol (suite d'un déficit en 1  $\alpha$  hydroxylase) et à une hyperrésorption osseuse due à une hyperparathyroïdie secondaire (qui peut s'autonomiser, évoluant alors pour son propre compte) liée à une hypocalcémie favorisée par l'hyperphosphorémie.

La traduction clinique est l'**ostéodystrophie rénale** qui se révèle par des douleurs osseuses avec possibilité de fractures osseuses. Elle doit être dépistée par les examens biologiques et l'examen radiologique.

L'ostéomalacie dues aux anomalies vitaminiques D se traduit par une hypocalcémie importante et une élévation des phosphatases alcalines (PAL). L'hyperrésorption par hyperparathyroïdisme se traduit par :

- une hypocalcémie moindre que le voudrait le degré de l'IRC parfois une normocalcémie et exceptionnellement par une augmentation de la calcémie
- une élévation des PAL
- une augmentation importante des concentrations plasmatiques de PTH.

### 5.2.6. Les troubles divers

Dermatologiques : hyperpigmentation, dépôt d'urée en phase terminale (givre d'urée)

Endocriniens : diabète, troubles génitaux, stérilité

### 5.2.7. Les anomalies biologiques

L'IRC est à l'origine d'une impossibilité d'excréter le  $\text{Na}^+$ , le  $\text{K}^+$  et les  $\text{H}^+$ , tout au moins par les mêmes moyens que le rein normal. C'est ainsi que le rein pathologique, tout au moins avant l'IRC terminale va excréter le  $\text{Na}^+$  par le biais d'une diurèse osmotique engendrée par les déchets azotés accumulés, le  $\text{K}^+$  par stimulation directe de l'aldostérone indépendamment du système rénine angiotensine, les  $\text{H}^+$  en utilisant les gigantesques réserves procurées par les tampons osseux.

Mais ces "moyens de fortune" employés par le rein pathologique sont très imparfaits, excluant toute possibilité par le rein de répondre à une surcharge ou à une déplétion hydro-sodée, à une surcharge potassique ou à des diurétiques épargneurs de potassium éventuels.

De plus, dans le cas des ions  $\text{H}^+$ , ce système n'est à la fois que partiellement efficace avec survenue progressive d'une acidose métabolique qui est délétère puisque la captation des ions  $\text{H}^+$  se fait au prix d'un relargage d'ions  $\text{Ca}^{++}$  aggravant les troubles osseux .

On observe :

- précocement : une élévation de l'urémie et de la créatininémie
- plus tardivement (au stade d'IRC avancée) : une anémie, une diminution des  $\text{HCO}_3^-$  plasmatiques (acidose métabolique avec trou anionique), une tendance à l'hyperkaliémie, une hypocalcémie avec hypocalciurie, une hyperphosphorémie, une hyperuricémie (l'acide urique s'élève au cours de l'IRC, mais moins que la créatinine ou l'urée car sa réabsorption tubulaire est diminuée).
- au stade d'IRC terminale (en plus des anomalies précédentes) : une tendance à l'hyponatrémie, une hyperkaliémie, des troubles de la glycorégulation (hyperglycémie de type diabétique), une hypertriglycémie.

## 6 - TRAITEMENT DE L'IRC

### 6.1. Mesures diététiques

*Régime protidique :*

en fin d'évolution, on prescrira un régime hyperprotidique. A l'inverse, des études récentes ont prouvées l'intérêt en début d'évolution d'un régime normoprotidique afin d'éviter l'hyperfiltration glomérulaire, qui aggrave l'IR engendrée par la grande consommation de protides.

*Ration sodée et hydrique :*

l'apport d'eau et de sel se fait sans réserve sauf s'il existe une cardiopathie ou s'il on est au stade de l'IRC terminale. A l'inverse, on proscriera des surcharges ou des restrictions brusques en eau et en sel. En effet, le rein a perdu sa capacité

d'adaptation rapide et ces mesures pourraient conduire à des états d'hyperhydratation ou de déshydratation difficiles à contrôler.

*Ration potassique :*

pas de restriction potassique drastique sauf en cas d'IRC terminale. Dans ce cas, la prescription de résines chélatrices de  $K^+$  type KAYEXALATE® est associée à un régime sans  $K^+$ .

## 6.2. Mesures médicamenteuses

*L'hyperphosphorémie :*

Outre la restriction phosphorée, l'IRC impose la prescription de gels d'alumines (type LITHIAGEL®) pour diminuer l'absorption intestinale du phosphore. Il convient de se méfier d'une intoxication à l'aluminium génératrice d'encéphalopathie.

*L'hypocalcémie :*

La calcémie doit être maintenue au dessus de 2,25 mmol/l pour éviter l'hyperparathyroïdisme. Une augmentation de l'absorption intestinale passive du  $Ca^{++}$  peut être obtenue par un supplément d'apport calcique (ex. carbonate de calcium). Si cette mesure est insuffisante, on peut prescrire des dérivés de la vitamine D comme la  $1\alpha$  hydroxycholécalférol (UN-ALPHA®) qui augmente l'absorption active du calcium, ou la 1,25 dihydroxycholécalférol (ROCALTRON®). Cependant, étant donné le risque de précipitation phosphocalcique en cas de phosphorémie élevée, ce traitement ne peut être envisagé qu'après normalisation de la phosphorémie. Il n'est donc accessible, en pratique, qu'à des services spécialisés.

*L'hyperkaliémie :*

Si la restriction potassique et la correction de l'acidose métabolique sont insuffisantes, on peut prescrire une résine échangeuse de cations (KAYEXALATE®).

*L'HTA :*

Elle doit être corrigée pour diminuer les risques de complications vasculaires et d'aggravation de l'IRC (furosémide,  $\beta$ -bloqueurs, anti-hypertenseurs d'action centrale).

*L'anémie :*

L'érythropoïétine est utilisée seulement dans des cas très particuliers, en service spécialisé, ses effets indésirables étant gravissimes.

## 7 - METHODES DE SUPPLEANCE DE LA FONCTION RENALE

### 7.1. Dialyse parentérale continue ambulatoire (DPCA)

Cette méthode ne fait pas appel à une circulation extra-corporelle. Elle repose sur les capacités d'échange d'une membrane séreuse naturelle ; le péritoine. Le patient effectue lui-même sa dialyse par introduction, dans sa cavité péritonéale, de liquide de dialyse par l'intermédiaire d'un cathéter posé chirurgicalement.

L'épuration se fait entre les capillaires contenus dans le péritoine et le liquide de dialyse.

*Avantages* : la DPCA est moins fatigante que la dialyse et moins athérogène.

*Inconvénients* : risques d'infection. A long terme, survenue d'une sclérose péritonéale empêchant la poursuite de la méthode.

### 7.2. L'hémodialyse :

Cette technique nécessite un abord vasculaire adapté, permettant de créer la circulation extra-corporelle alimentant le "rein artificiel" ou dialyseur. Cet abord se fait à partir d'une fistule artériovoineuse posée chirurgicalement.

*Avantages* : méthode la plus employée actuellement. Unique recours quand la DPCA et la transplantation ont échoué.

*Inconvénients* : méthode très athérogène, chère, problème des thromboses de fistule, très fatigant pour le malade.

### 7.3. Transplantation :

Il s'agit du traitement définitif de la maladie faisant appel à la mise en place d'un rein fonctionnel et prélevé sur un donneur vivant apparenté ou sur un donneur cadavre, après vérification de l'histocompatibilité.

*Avantages* : autonomie totale du malade, récupération de la fonction endocrine du rein.

*Inconvénients* : problème des rejets, nécessité d'un traitement immuno-suppresseurs qu'il faut prendre à vie et respecté scrupuleusement. Problème des lymphomes sous immunosuppresseurs.

## 8 - REGLES D'UTILISATION DES MEDICAMENTS DANS L'IRC

De nombreux médicaments sont éliminés par voie rénale et l'élimination diminue proportionnellement à la clearance de la créatinine risquant d'aboutir à un surdosage médicamenteux.

Il convient donc, dans l'IRC :

- de prescrire uniquement des médicaments dont le métabolisme est connu.
- d'utiliser avec prudence les médicaments pouvant diminuer la filtration glomérulaire : diurétiques, IEC, AINS
- d'éviter les médicaments néphrotoxiques comme les aminosides
- d'éviter les médicaments éliminés par le rein et qui risquent d'entraîner des complications toxiques graves comme la digitoxine
- d'adapter la posologie à la réduction de la fonction rénale pour les médicaments éliminés par le rein (réduction de la dose unitaire, modification de l'intervalle des prises).