

# **2V321 – Physique des grandes fonctions des organismes vivants**

*Année 2016-2017*

## **Physiologie rénale**

**Stéphane LOURDEL ([stephane.lourdel@upmc.fr](mailto:stephane.lourdel@upmc.fr))**

Centre de Recherche des Cordeliers

Equipe « Métabolisme et physiologie rénale »

15, rue de l'École de Médecine

75006 Paris

# Composition de l'urine



Deux principes :

Éliminer  
(urée, urate, toxiques)

Ajuster les entrées aux sorties  
(eau, sodium, potassium, etc...)

Eau (0,5 - 2,5 L / jour ; jusqu'à 10 L ou plus)

$\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ , etc ...

Urée (200-500),  $\text{NH}_4^+$ , urate, créatinine

Pas de protéines, pas de glucose.



Au total, 3000 composés dans l'urine

(Bouatra et al, Plos one 8(9): e73076)

# Fonctions rénales

## 1. Contrôle de la composition du milieu intérieur

- Maintien de l'osmolalité du milieu extracellulaire
- Maintien du volume extracellulaire et régulation à long terme de la pression artérielle par réglage du contenu en sodium.
- Maintien de la composition ionique du liquide extracellulaire (en concertation avec d'autres organes)
- Participation à l'équilibre acido-basique (avec les poumons)

## 2. Excrétion de produits du métabolisme et de toxines

- Produits azotés du métabolisme (urée, créatinine, acide urique).
- Autres produits de dégradation (hémoglobine, cations organiques, anions organiques) et certaines hormones.
- Élimination de xénobiotiques (médicaments et pesticides par exemple)

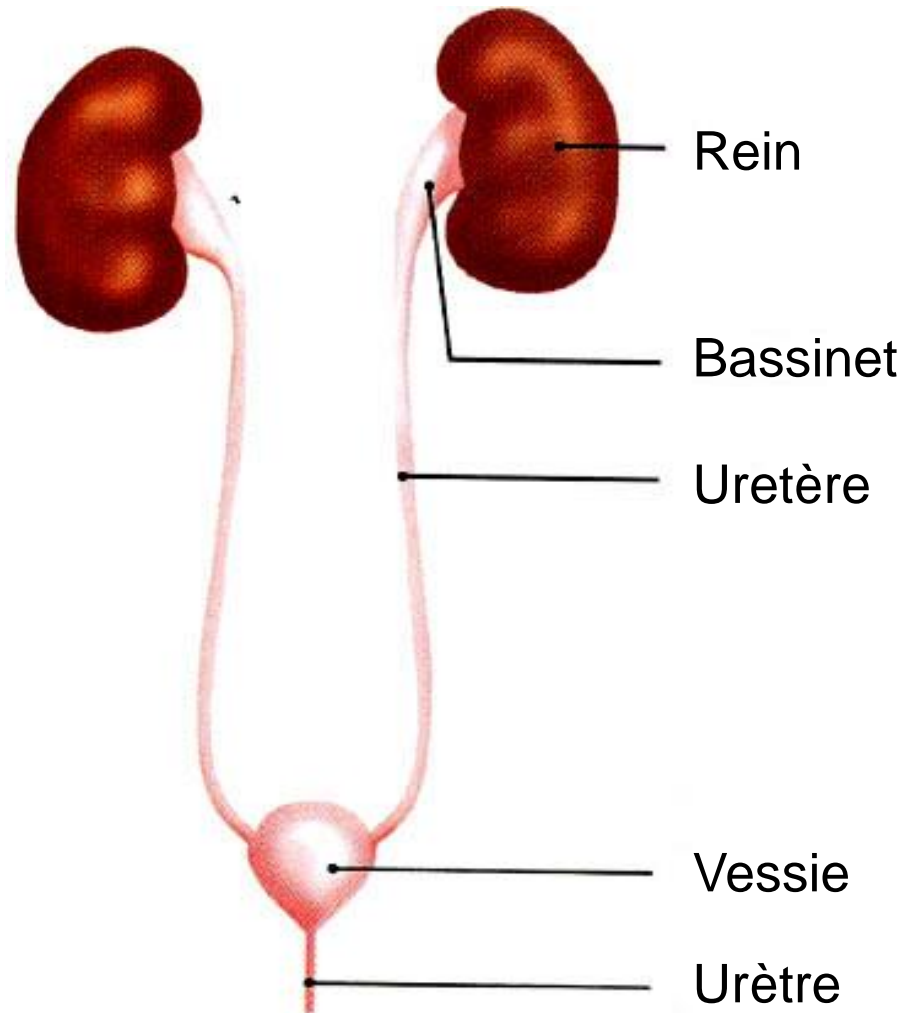
## 3. Fonctions endocrines

- Production d'érythropoïétine
- La vitamine D est transformée en vitamine D<sub>3</sub> dans la peau puis en 25-OHD<sub>3</sub> dans le foie et finalement en 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> active dans le rein (mitochondries du tube proximal).
- Production de la rénine, une enzyme importante dans le système rénine-angiotensine

# Physiologie rénale

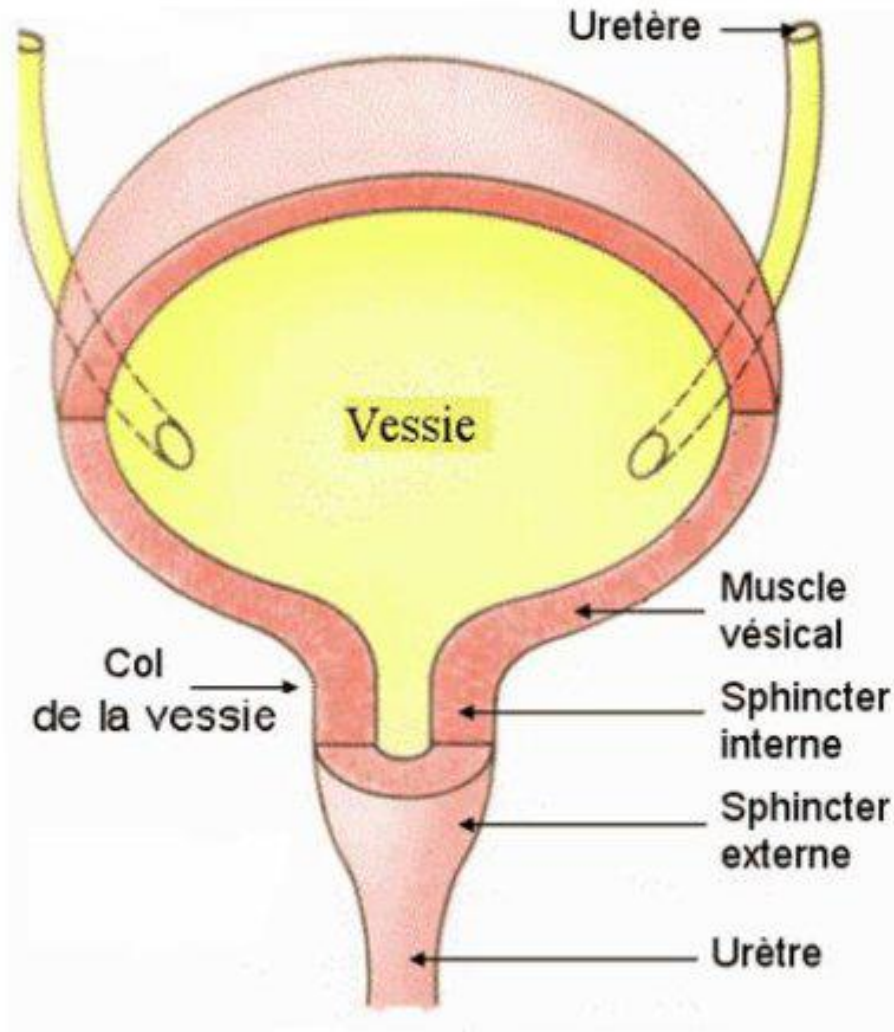
1. Structure de l'appareil urinaire
2. Formation de l'urine : filtration glomérulaire et débit sanguin rénal
3. Formation de l'urine : spécialisation fonctionnelle des segments du néphron ; absorption / sécrétion
4. Absorption du sodium ; transport du sodium dans trois segments types du néphron : tube proximal, portion large de la branche ascendante de l'anse de Henle, canal collecteur
5. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
6. Contrôle de l'osmolarité
7. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)
8. Méthodes d'étude en physiologie rénale

# Appareil urinaire



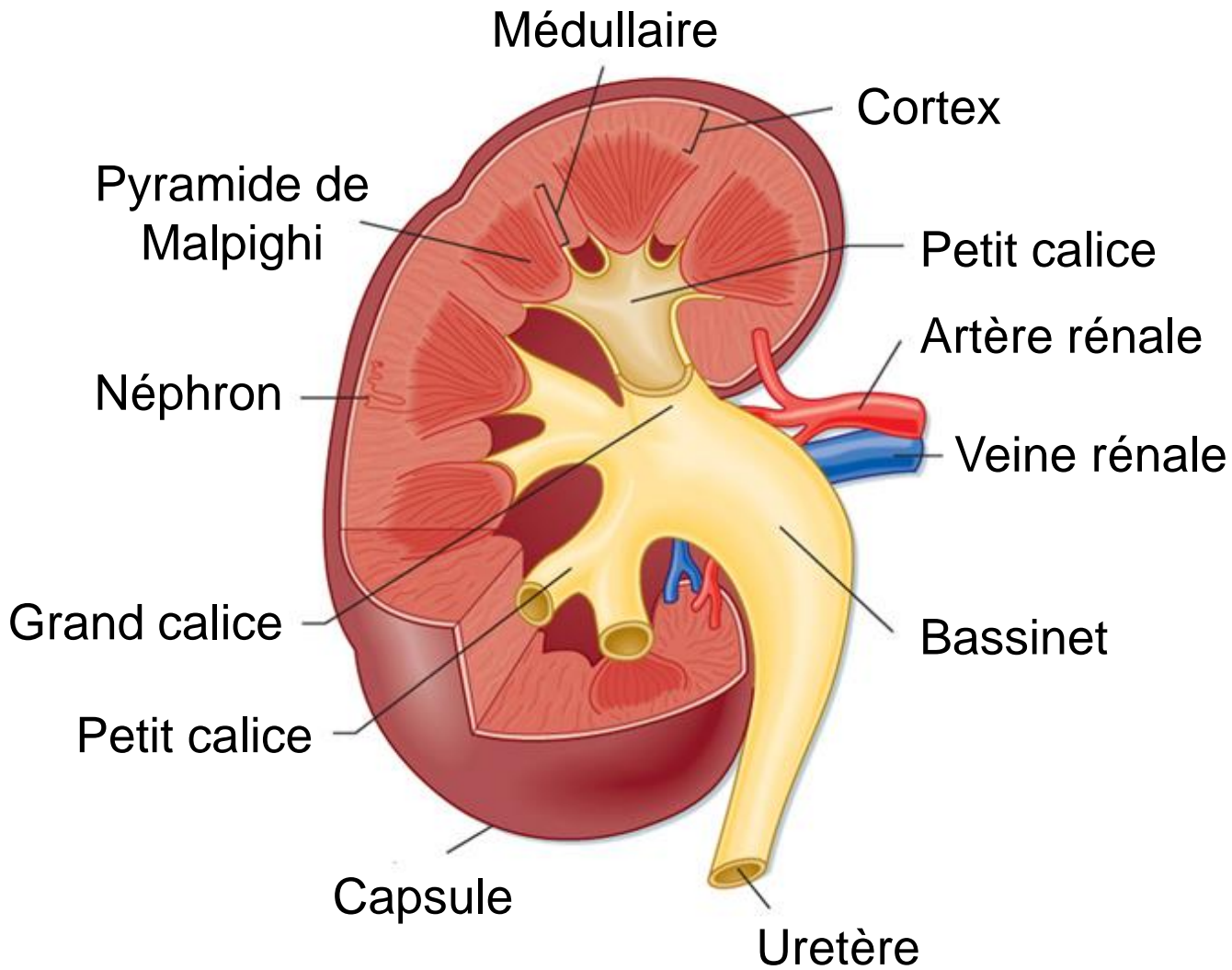
*Coupe frontale*

# Anatomie de la vessie et des canaux excréteurs



*Coupe frontale*

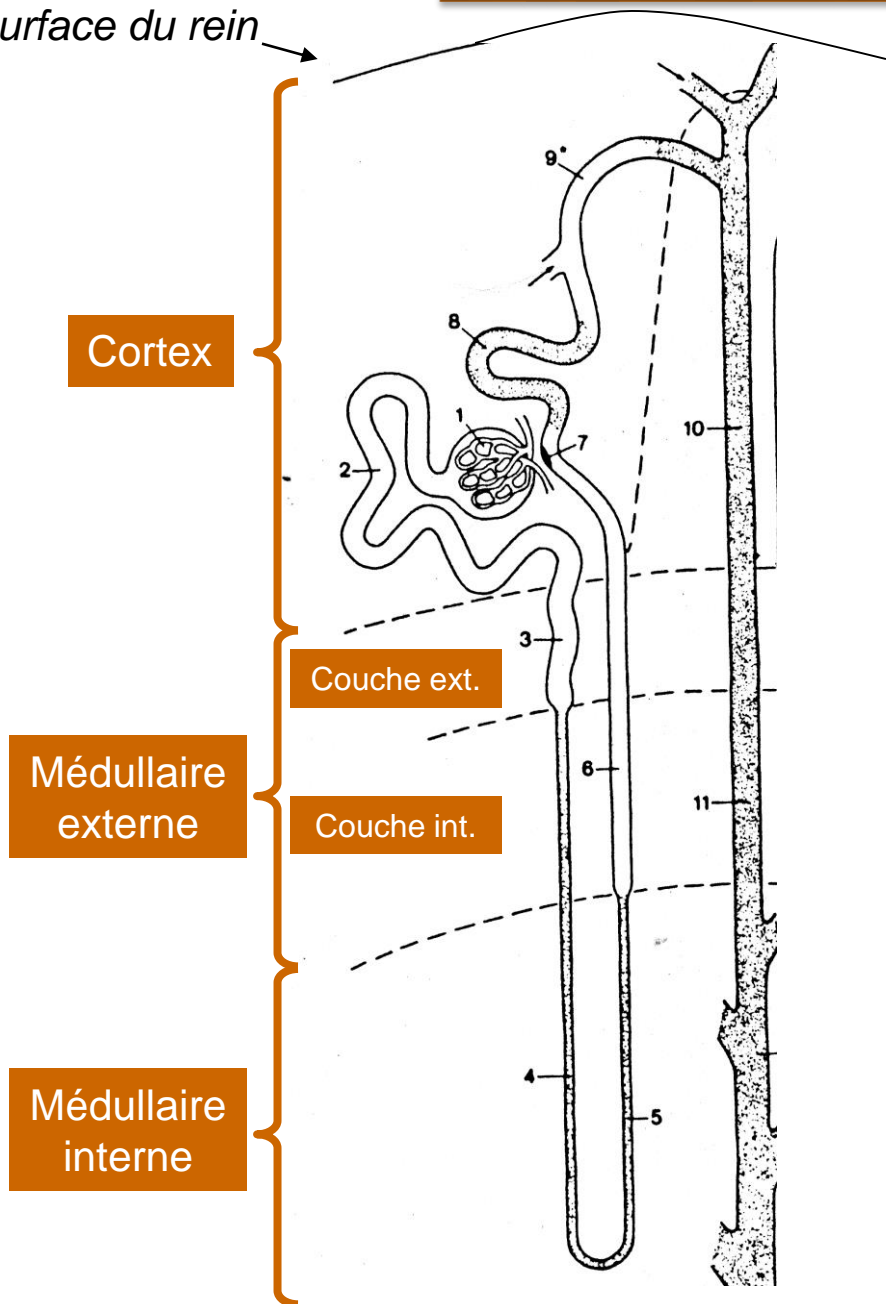
# Anatomie du rein humain



*Coupe frontale*

# Segmentation du néphron

Surface du rein

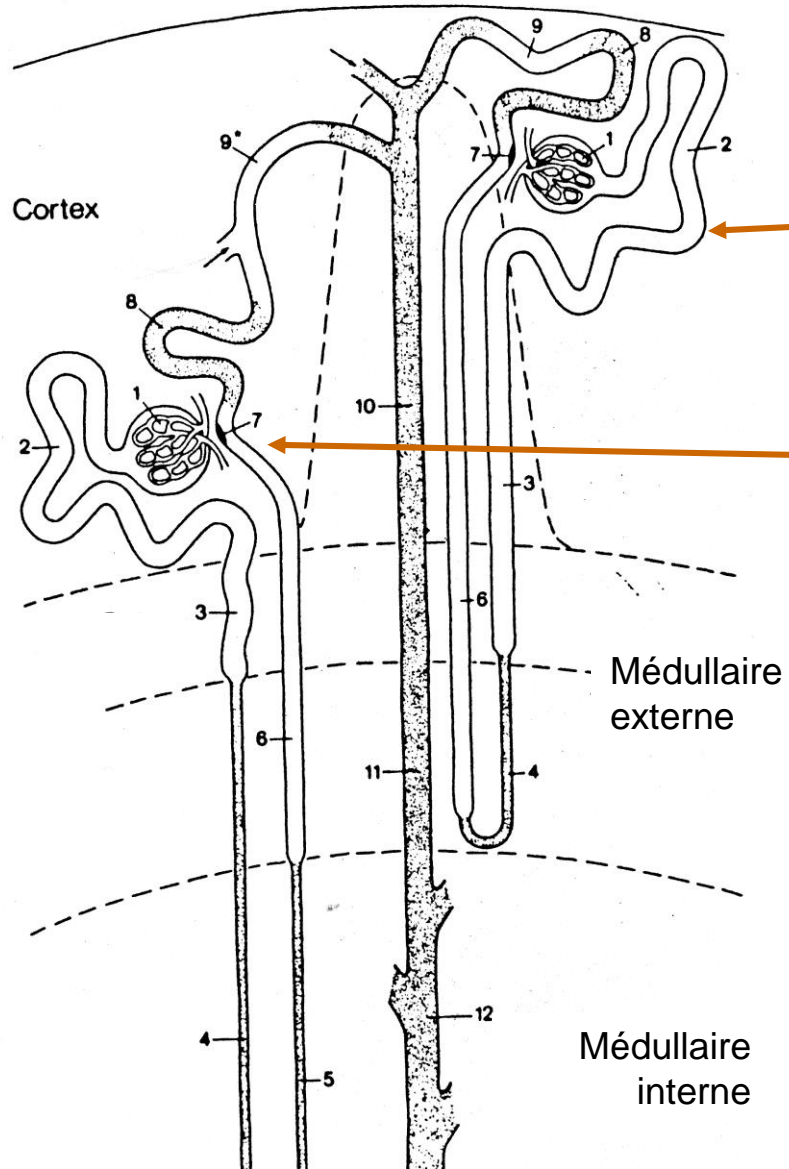


- 1) **Glomérule**
- 2) **Tube contourné proximal**
- 3) **Tube proximal droit**
- 4) **Portion grêle de la branche descendante de l'anse de Henle**  
ou branche fine descendante
- 5) **Portion grêle de la branche ascendante de l'anse de Henle**  
Ou branche fine ascendante
- 6) **Portion épaisse de la branche ascendante de l'anse de Henle**  
(partie médullaire et partie corticale)  
ou branche large ascendante
- 7) **Macula densa**
- 8) **Tube contourné distal**
- 9) **Tubule connecteur**

## Canal collecteur :

- 10) Partie corticale :
- 11) Partie médullaire externe
- 12) Partie médullaire interne

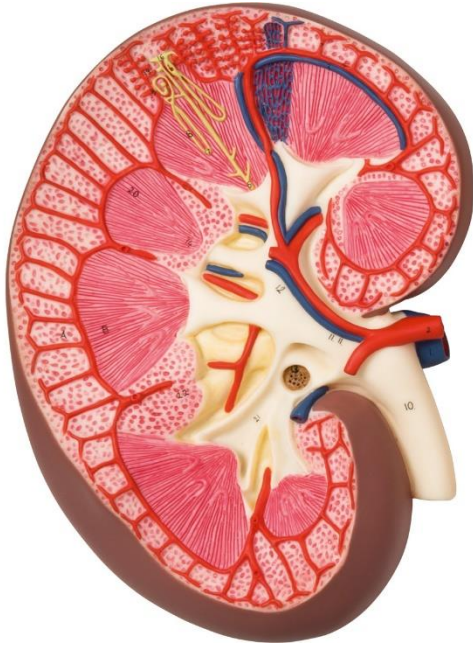
# Les différents types de néphrons



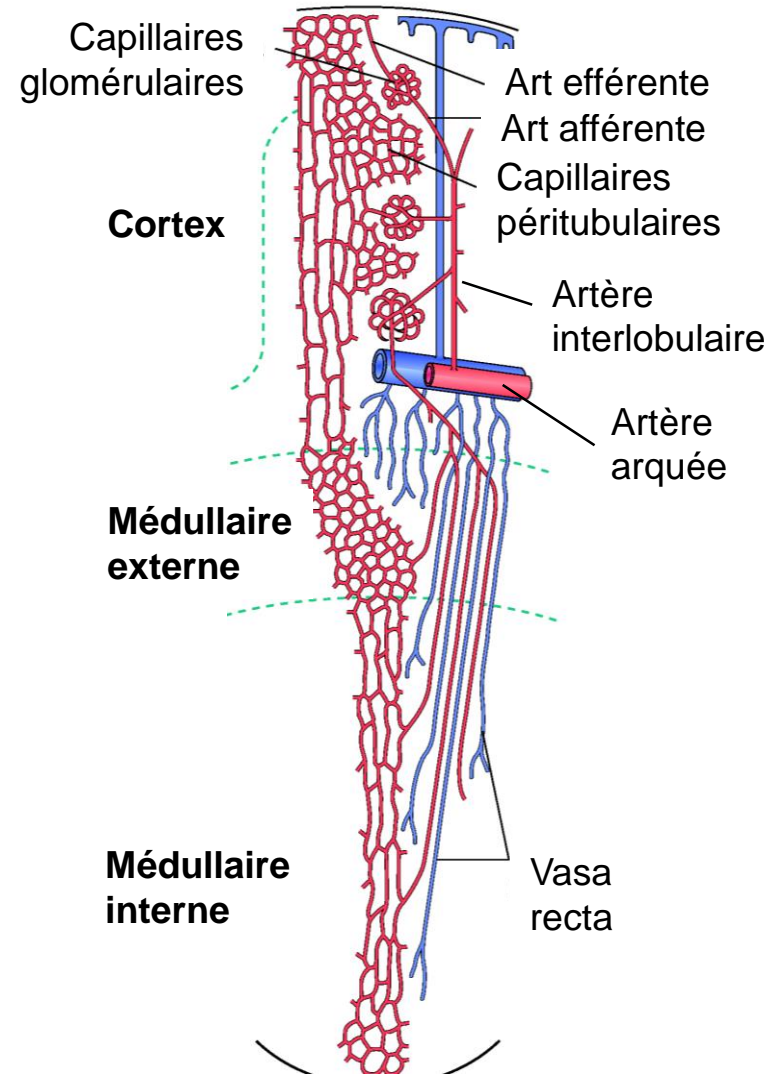
**Néphron superficiel**

**Néphron profond  
ou juxtamédullaire**

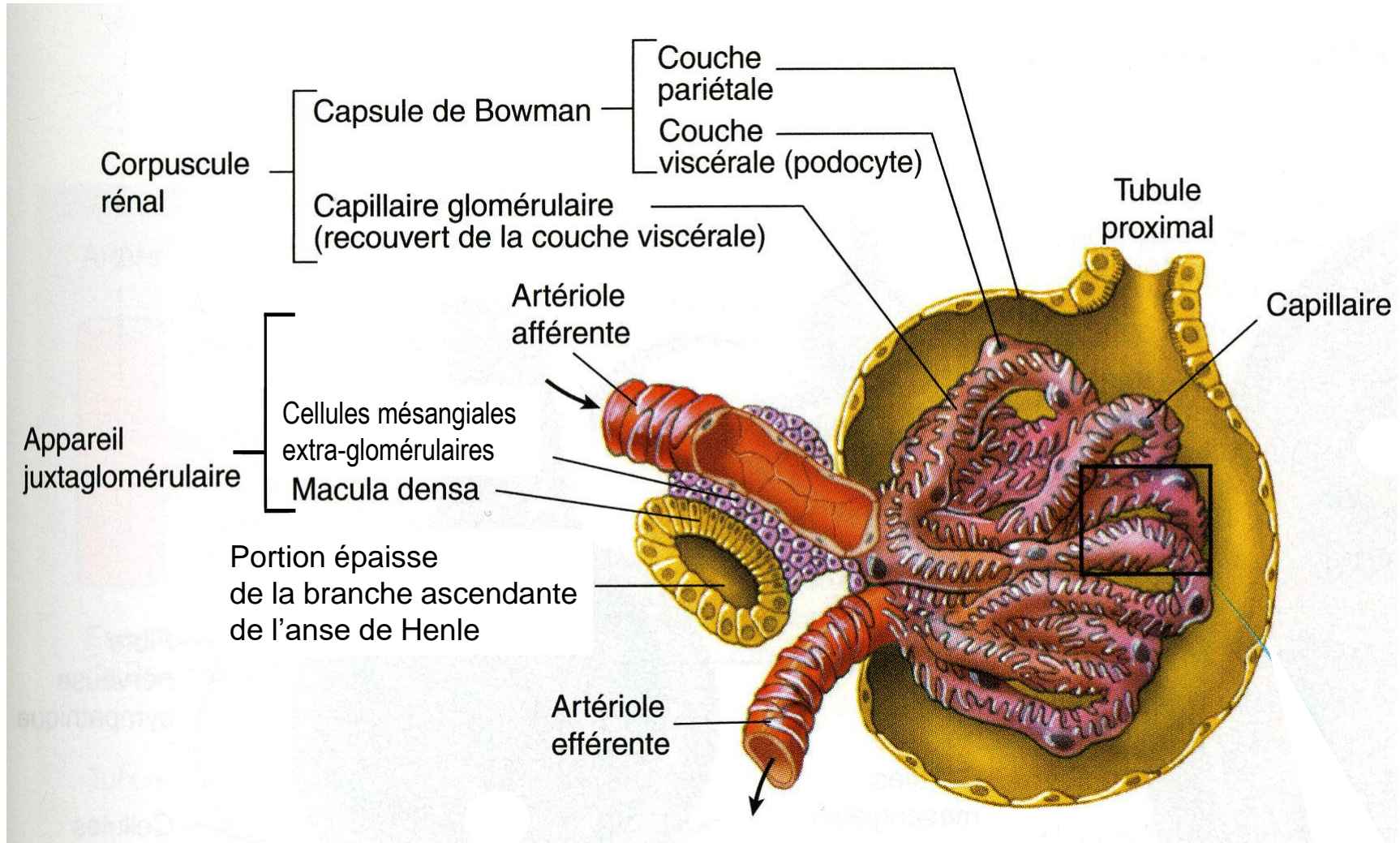
# Vascularisation du rein



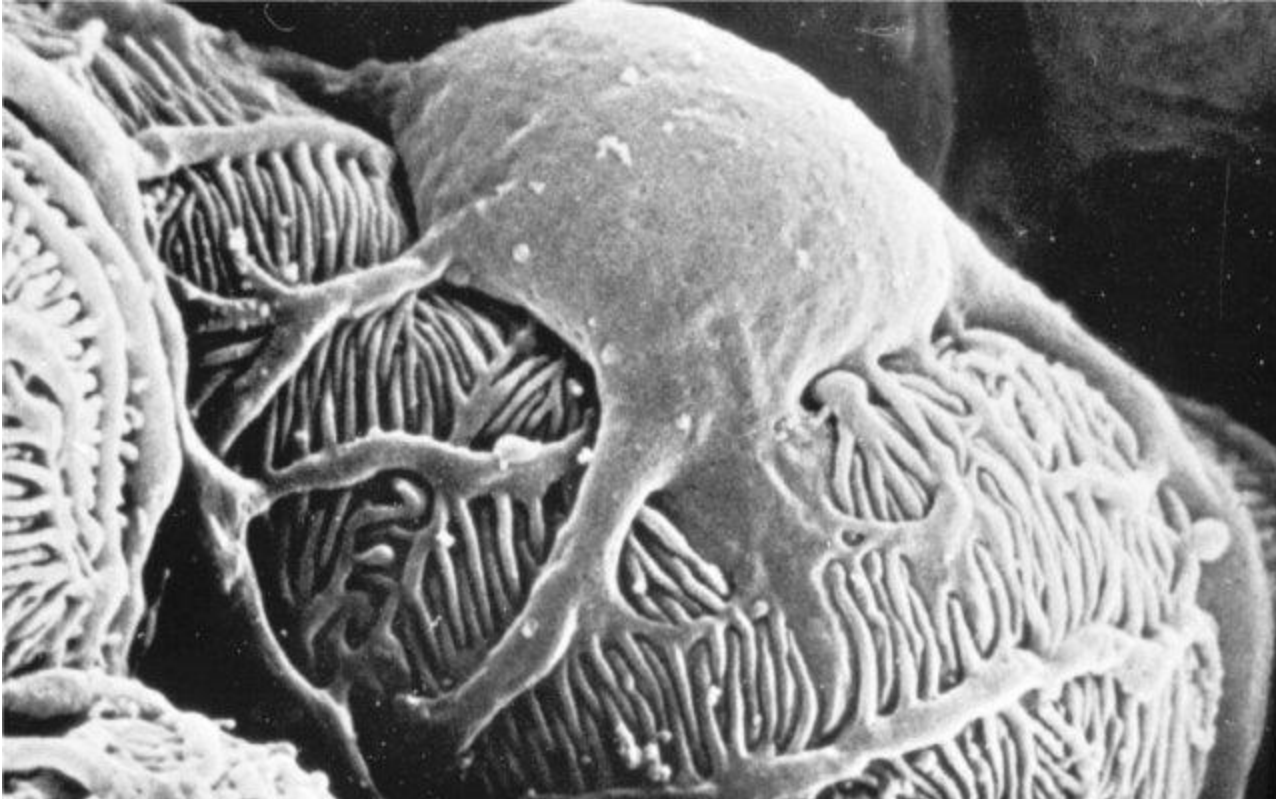
Les reins reçoivent 20%  
du débit cardiaque



# Le corpuscule rénal



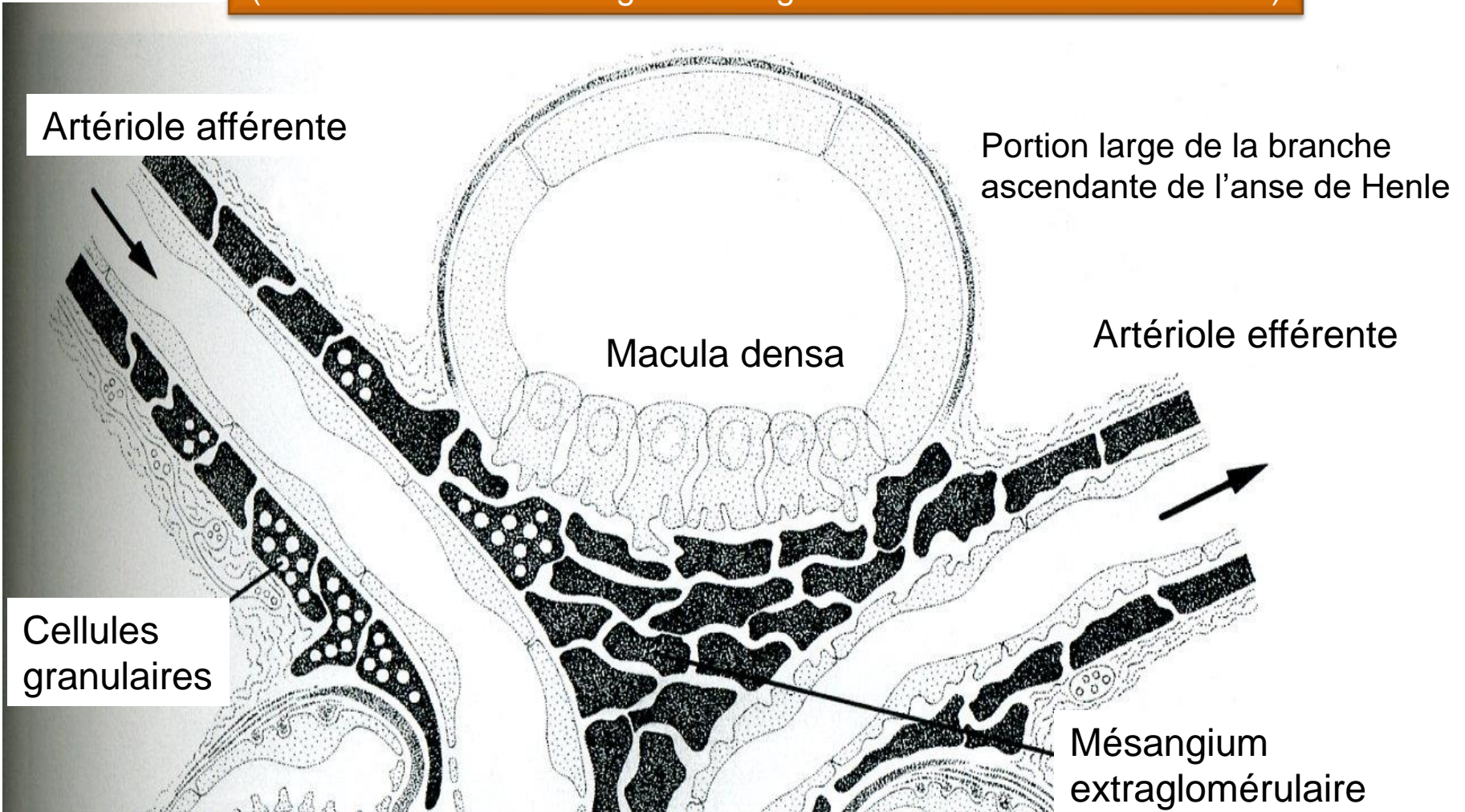
# Les podocytes



x2500

# Appareil juxta-glomérulaire

(macula densa + mésangium extraglomérulaire + artériole afférente)



**L'appareil juxta-glomérulaire est impliqué dans le contrôle :**

- (i) des cellules musculaires lisses de l'artériole afférente (contrôle de la filtration glomérulaire)**
- (ii) et des cellules granulaires sécrétant la rénine (contrôle du taux d'angiotensine 2).**

# Physiologie rénale

1. Structure de l'appareil urinaire
2. Formation de l'urine : filtration glomérulaire et débit sanguin rénal
3. Formation de l'urine : spécialisation fonctionnelle des segments du néphron ; absorption / sécrétion
4. Absorption du sodium ; transport du sodium dans trois segments types du néphron : tube proximal, portion large de la branche ascendante de l'anse de Henle, canal collecteur
5. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
6. Contrôle de l'osmolarité
7. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)
8. Méthodes d'étude en physiologie rénale

# Formation de l'urine

20/25% du sang total passe dans les reins

80% du plasma passe dans les capillaires péri-tubulaires

Phase 1 :  
Filtration glomérulaire

20% du plasma est filtré (180 L / jour)

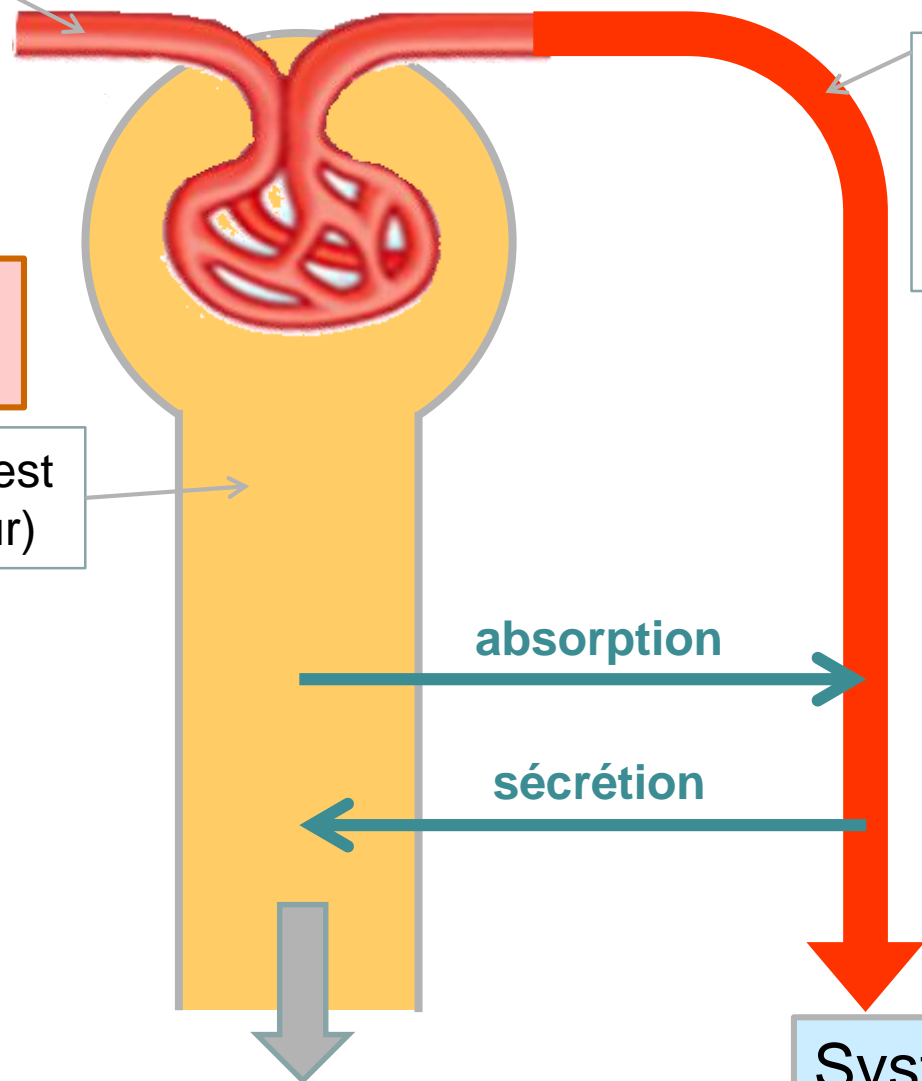
Phase 2 :  
Absorption / sécrétion dans le tube rénal

absorption

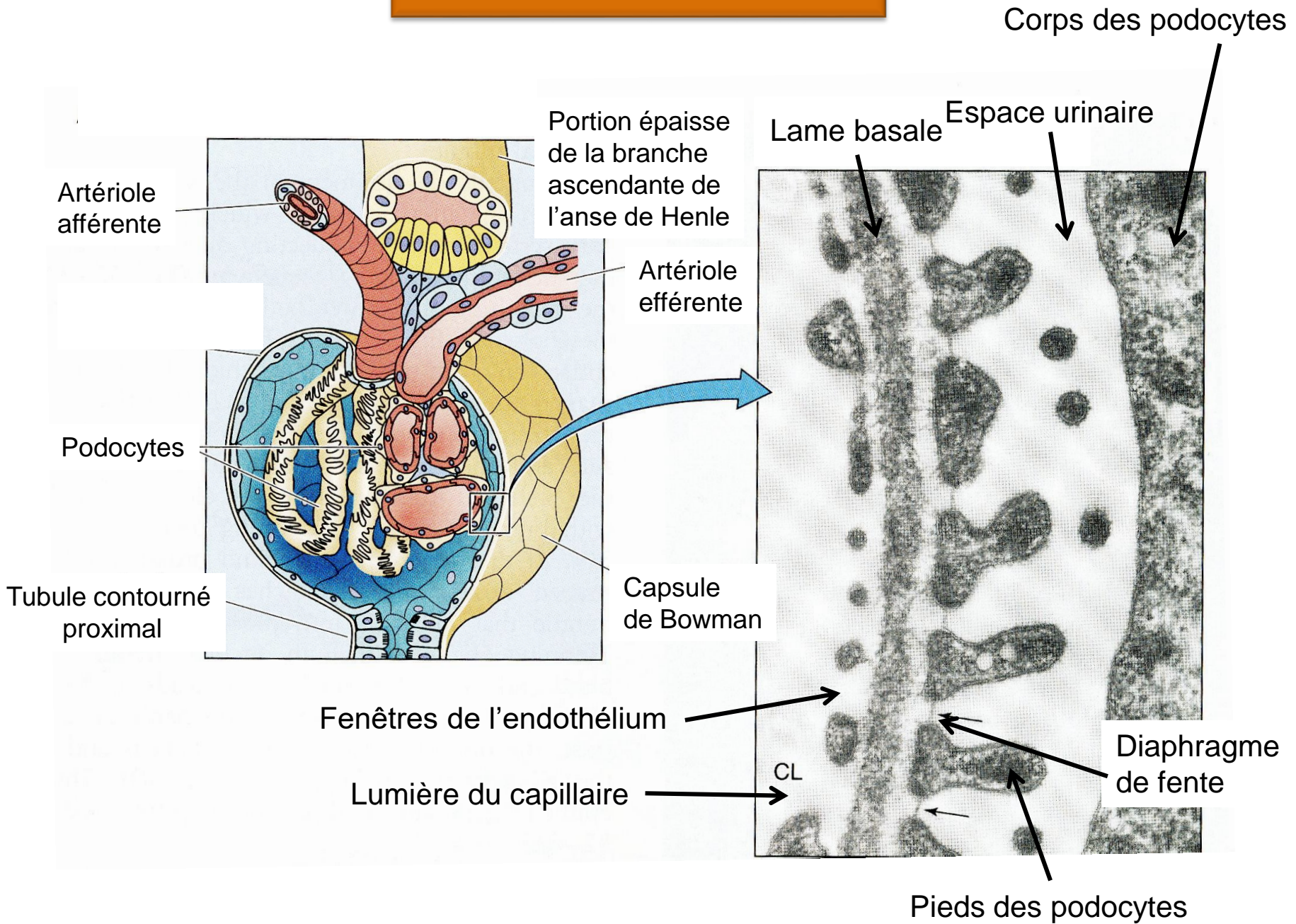
sécrétion

Systeme veineux

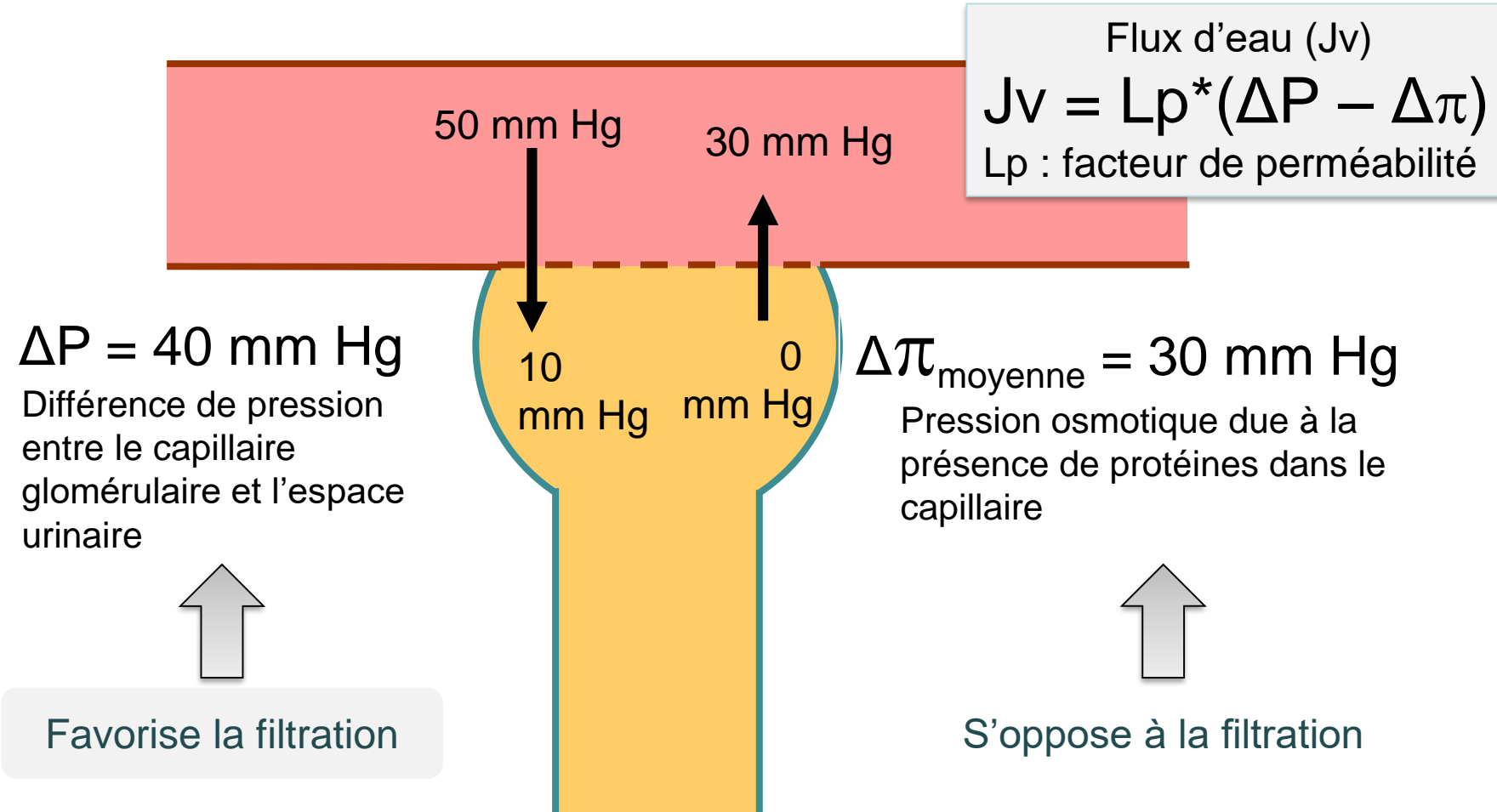
Urine (1% du volume filtré, entre 1 et 2.5 L)



# Barrière de filtration



# Forces en jeu dans la filtration



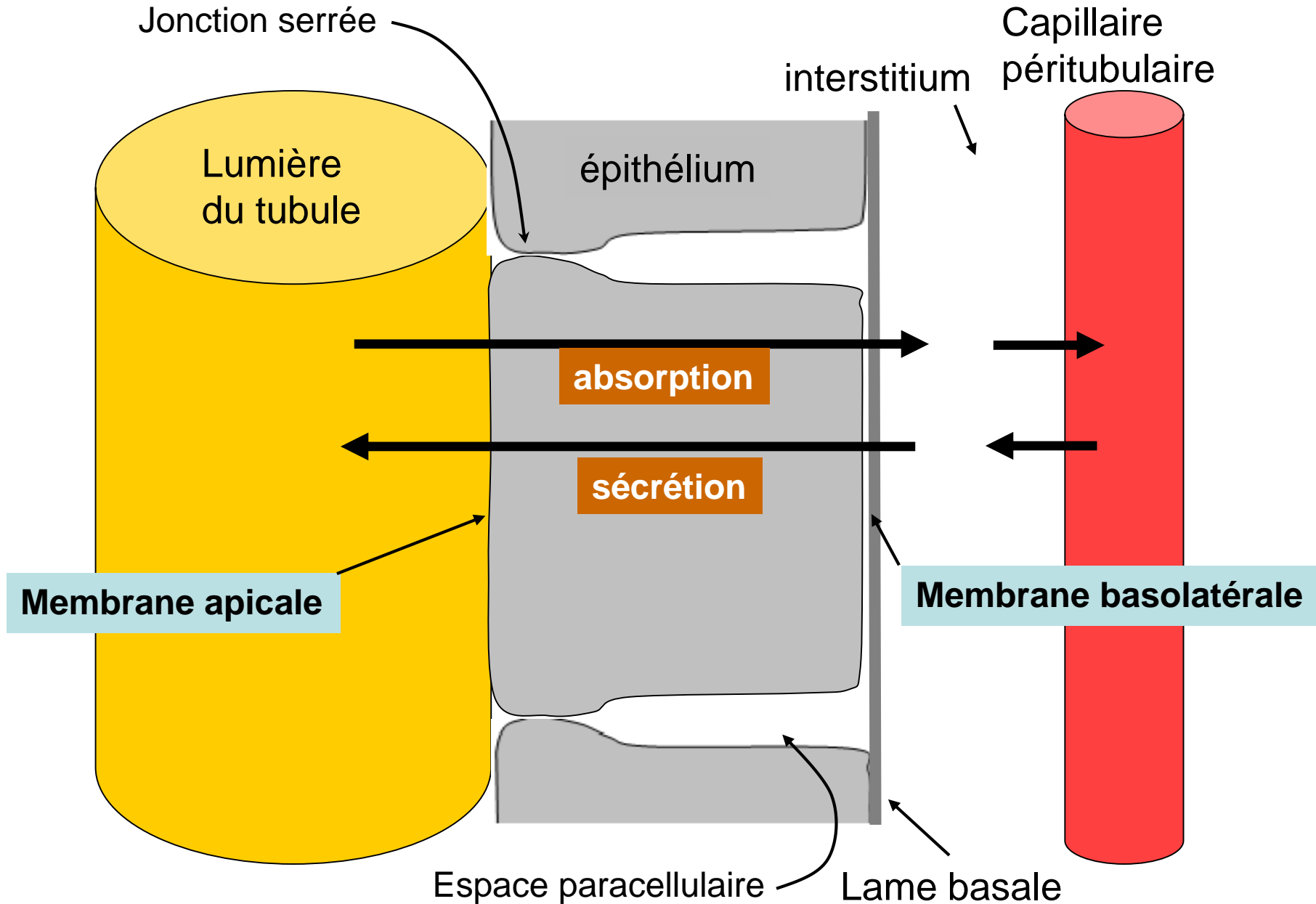
La pression du capillaire glomérulaire est élevée et pratiquement constante. Il ne peut donc pas y avoir de retour de fluide de l'espace urinaire vers les capillaires.

La variable principale qui règle la filtration glomérulaire est la pression intracapillaire

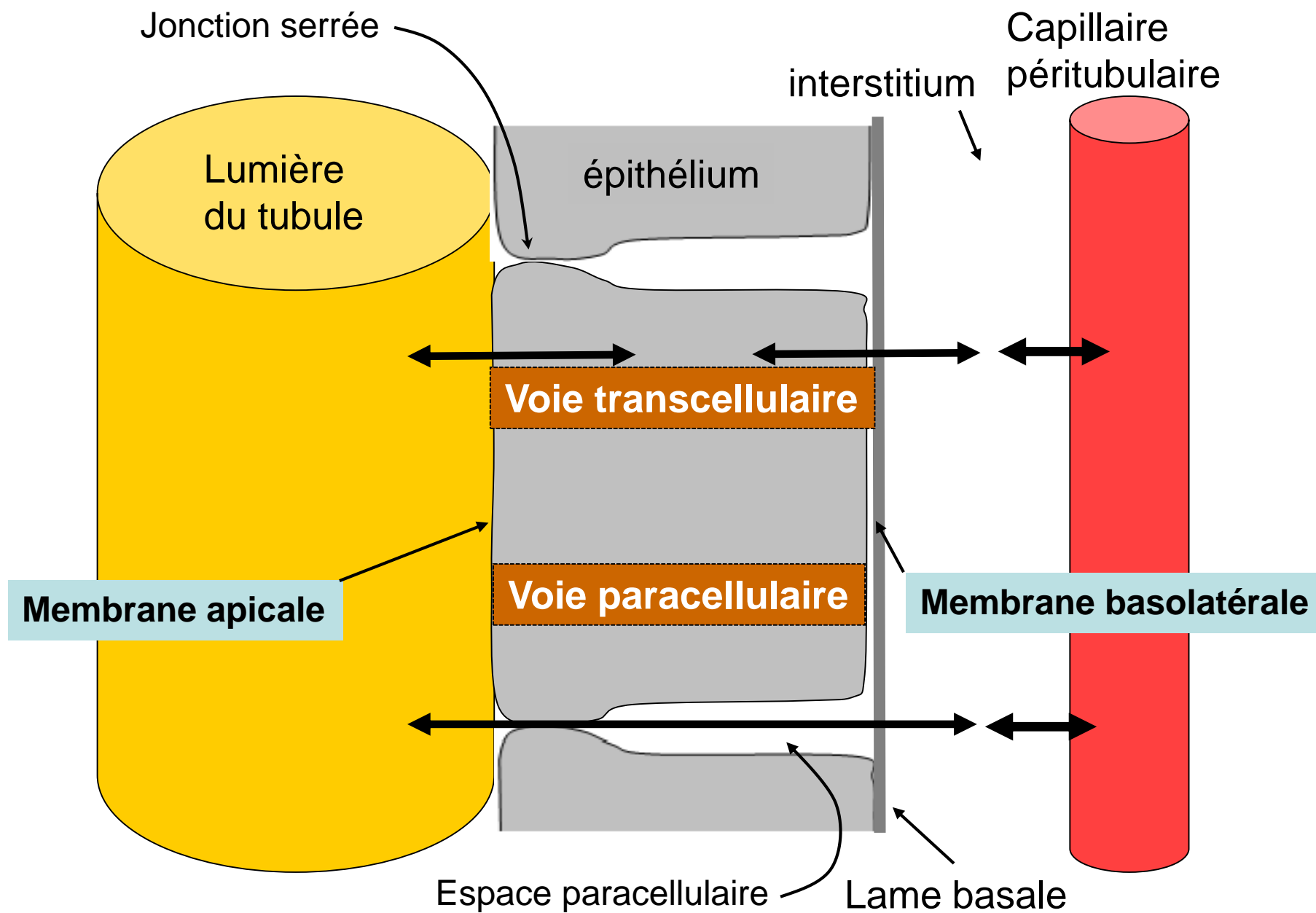
# Physiologie rénale

1. Structure de l'appareil urinaire
2. Formation de l'urine : filtration glomérulaire et débit sanguin rénal
3. Formation de l'urine : spécialisation fonctionnelle des segments du néphron ; absorption / sécrétion
4. Absorption du sodium ; transport du sodium dans trois segments types du néphron : tube proximal, portion large de la branche ascendante de l'anse de Henle, canal collecteur
5. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
6. Contrôle de l'osmolarité
7. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)
8. Méthodes d'étude en physiologie rénale

# Formation de l'urine

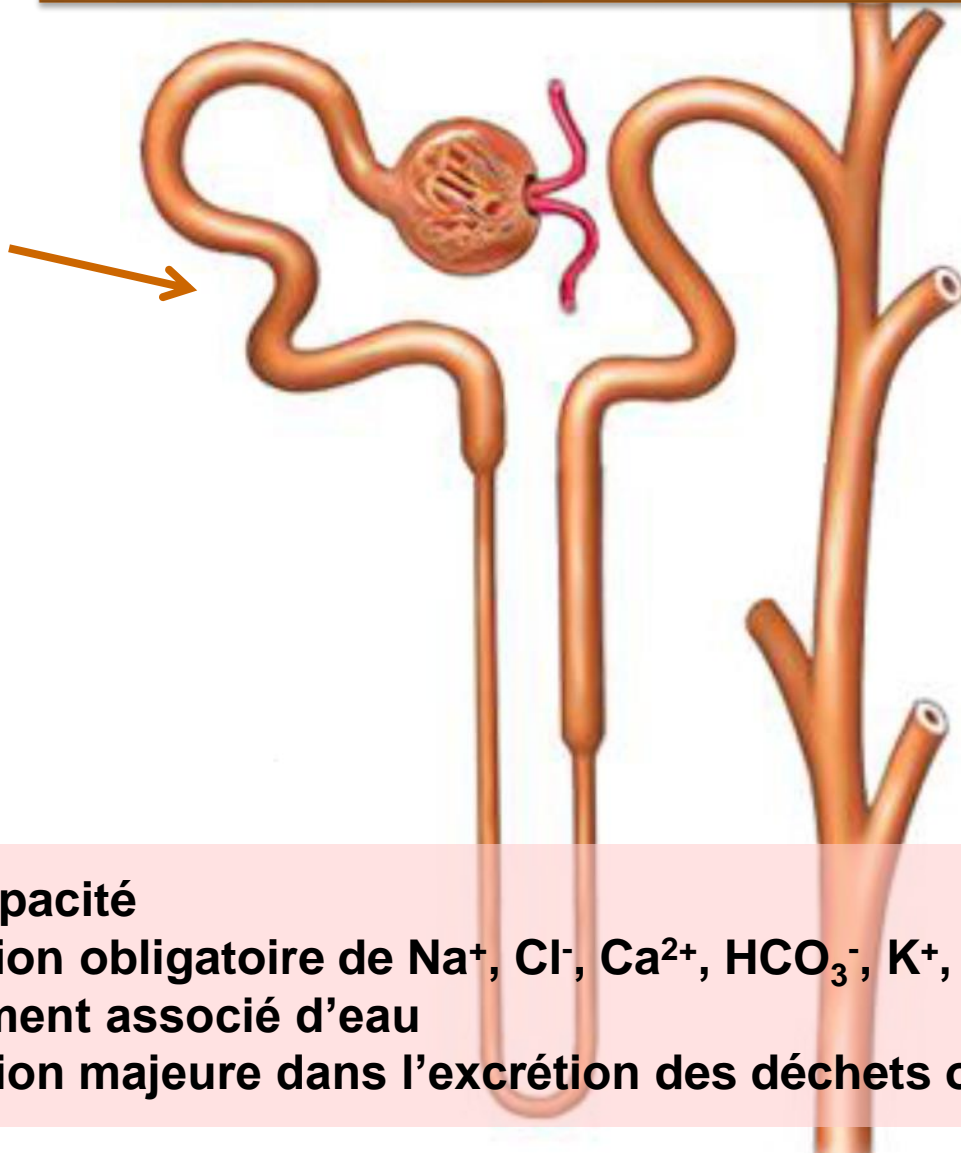


# Transport transépithélial de substances : 2 voies de passage



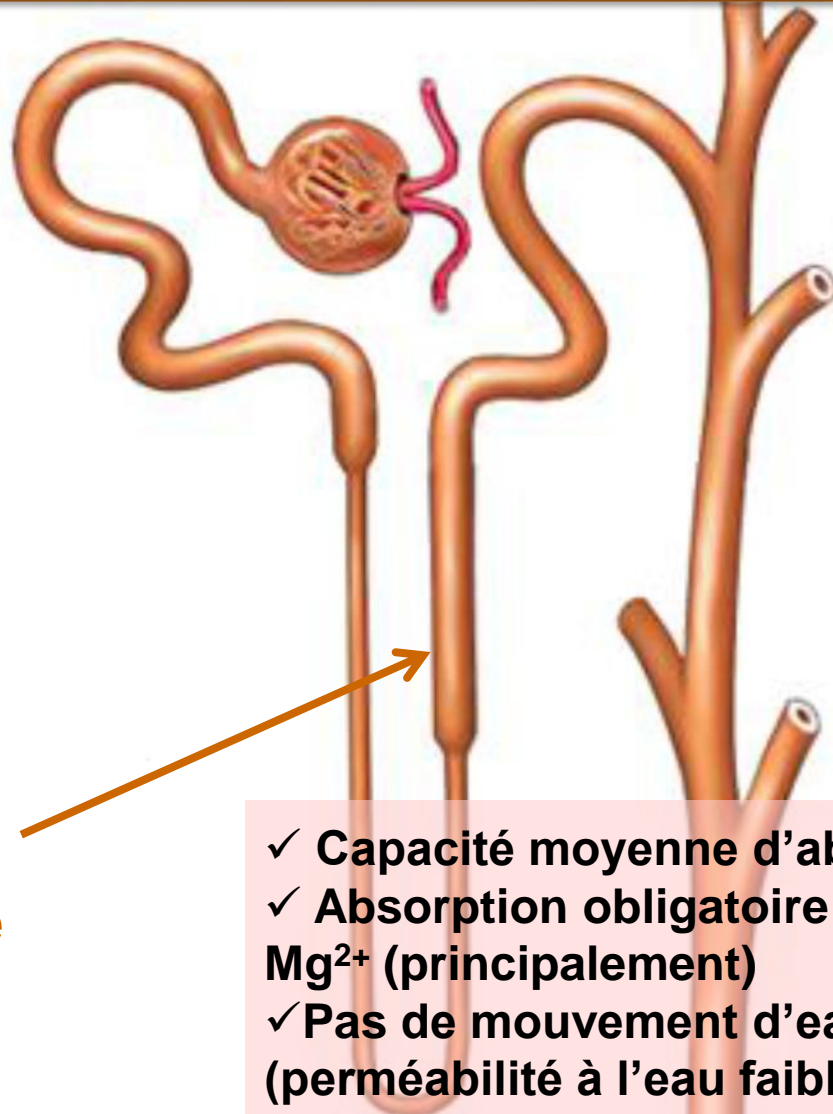
# Spécialisation des différents segments du néphron

**Tube proximal**



- ✓ Forte capacité
- ✓ Absorption obligatoire de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{K}^+$ , glucose, etc...
- ✓ Mouvement associé d'eau
- ✓ Implication majeure dans l'excrétion des déchets ou toxiques.

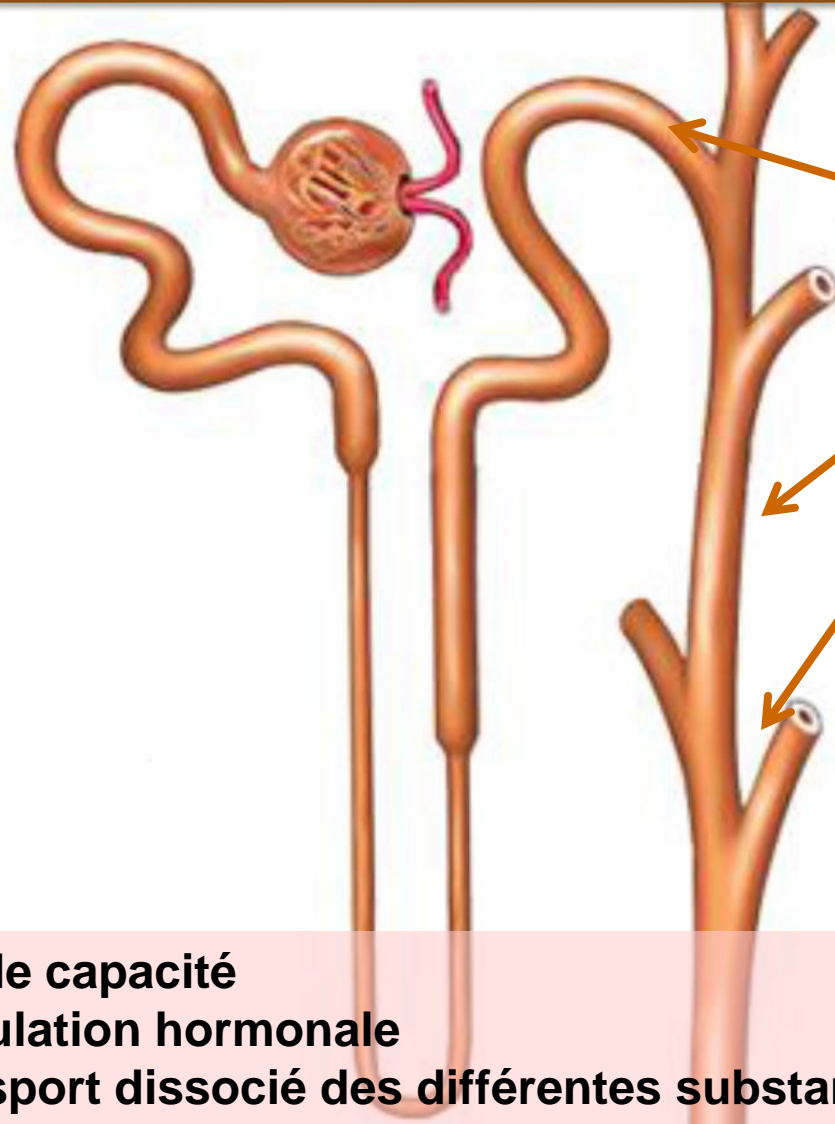
# Spécialisation des différents segments du néphron



**Branche large ascendante de l'anse de Henle**

- ✓ Capacité moyenne d'absorption
- ✓ Absorption obligatoire de NaCl, Ca<sup>2+</sup> et Mg<sup>2+</sup> (principalement)
- ✓ Pas de mouvement d'eau associé (perméabilité à l'eau faible)
- ✓ Élément moteur pour l'établissement du gradient de concentration cortico-papillaire.

# Spécialisation des différents segments du néphron



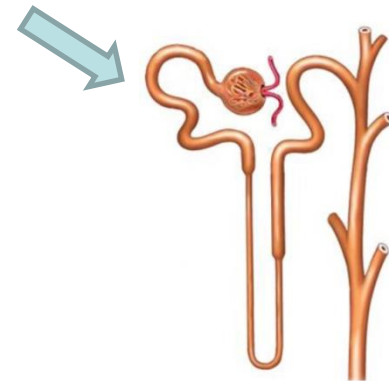
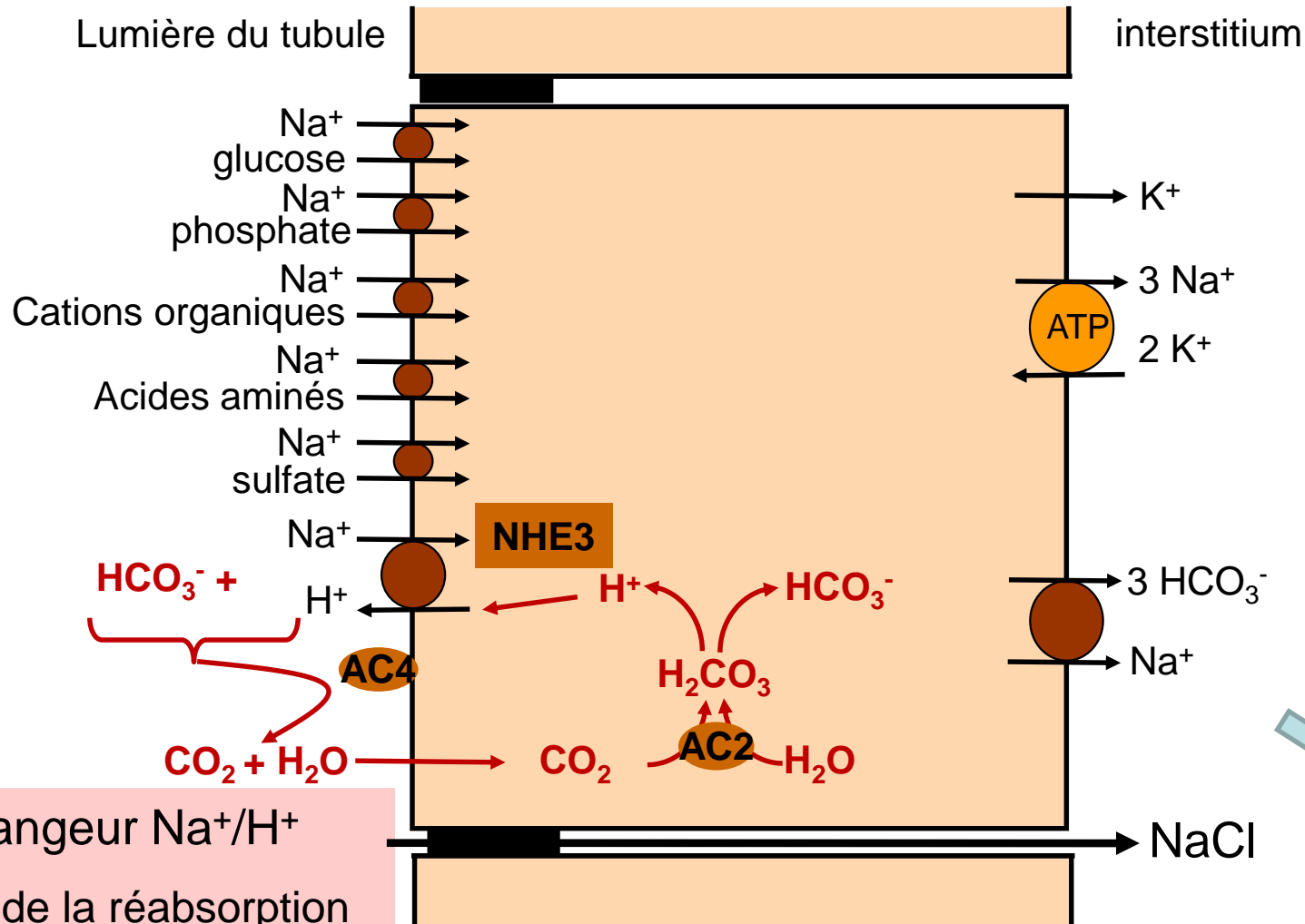
**Tube  
connecteur,  
Canal  
collecteur**

- ✓ **Faible capacité**
- ✓ **Régulation hormonale**
- ✓ **Transport dissocié des différentes substances**
- ✓ **Absorption contrôlée d'eau, de sodium, sécrétion de potassium**

# Physiologie rénale

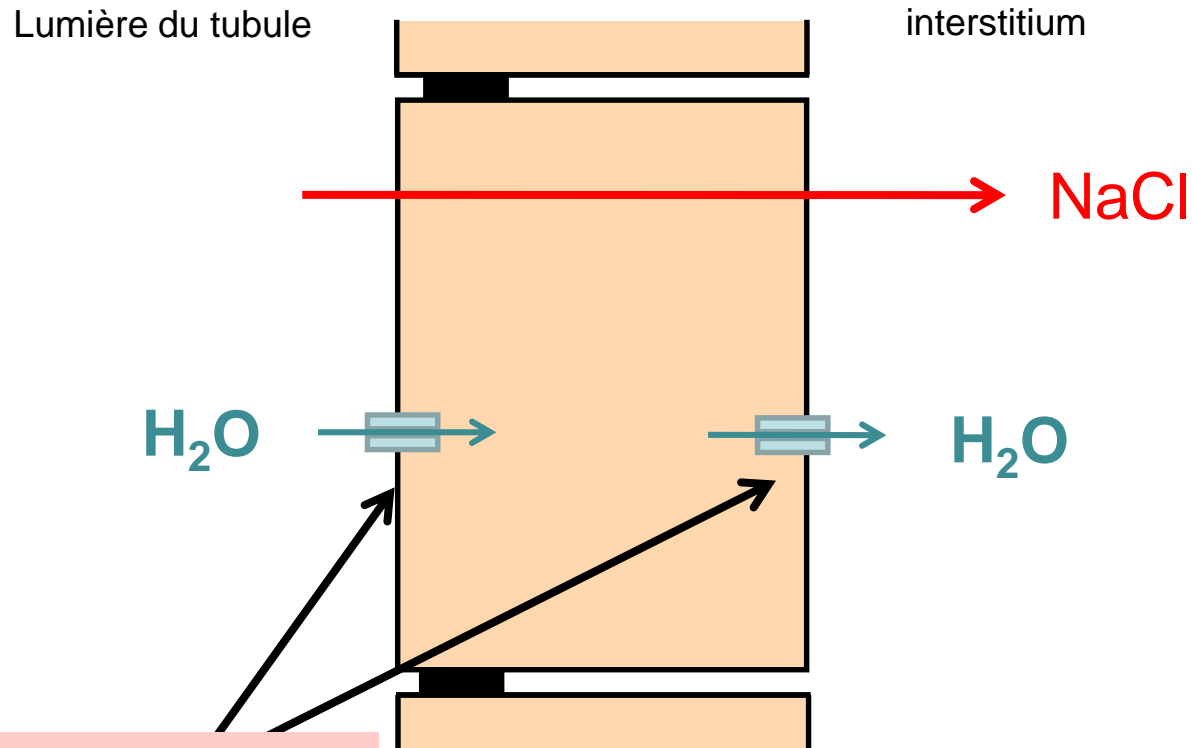
1. Structure de l'appareil urinaire
2. Formation de l'urine : filtration glomérulaire et débit sanguin rénal
3. Formation de l'urine : spécialisation fonctionnelle des segments du néphron ; absorption / sécrétion
4. Absorption du sodium ; transport du sodium dans trois segments types du néphron : tube proximal, portion large de la branche ascendante de l'anse de Henle, canal collecteur
5. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
6. Contrôle de l'osmolarité
7. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)
8. Méthodes d'étude en physiologie rénale

# Tube proximal : diversité des transports de sodium



Couplage du transport de Na<sup>+</sup> et de nombreuses substances

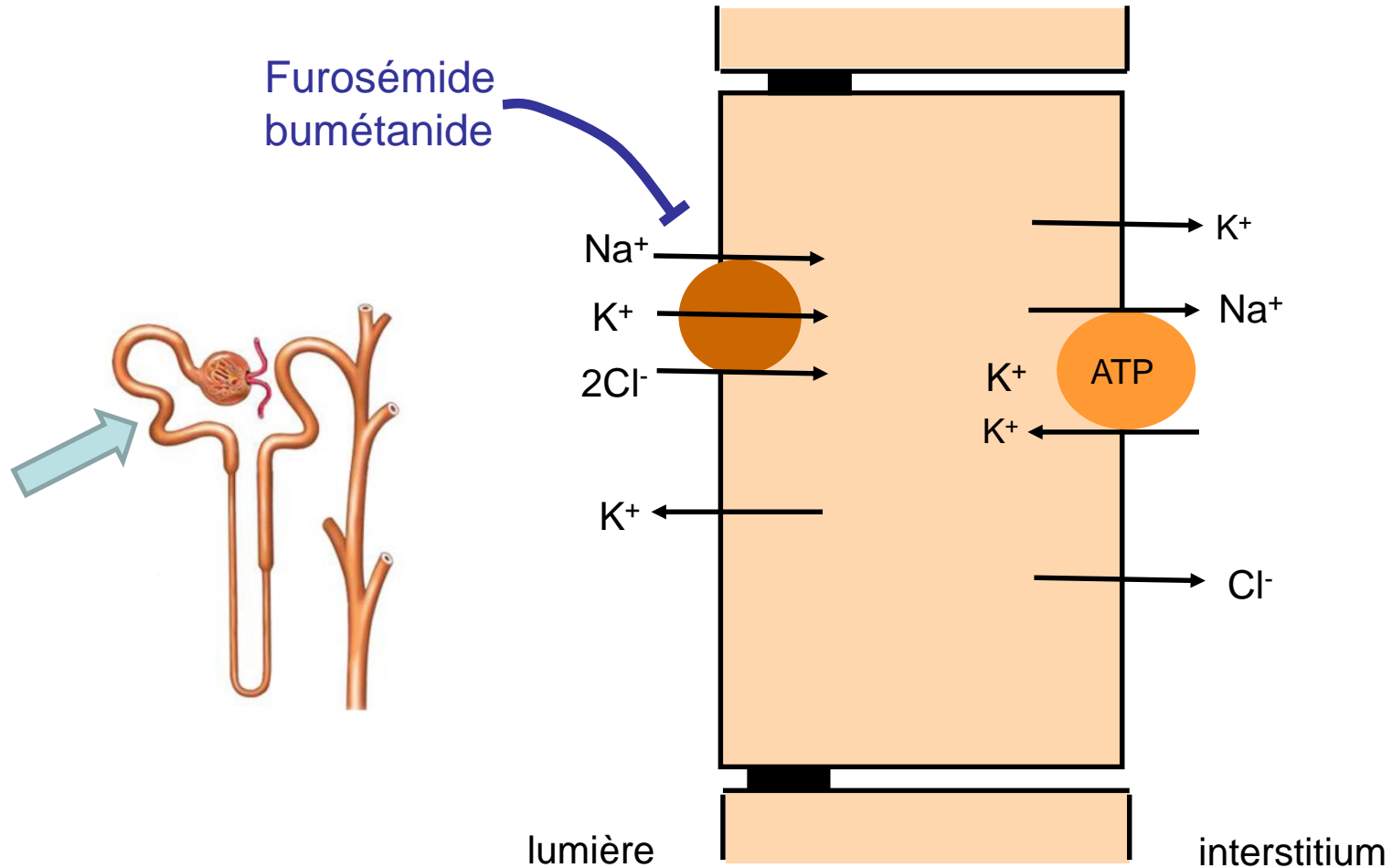
# Tube proximal : et l'eau ?



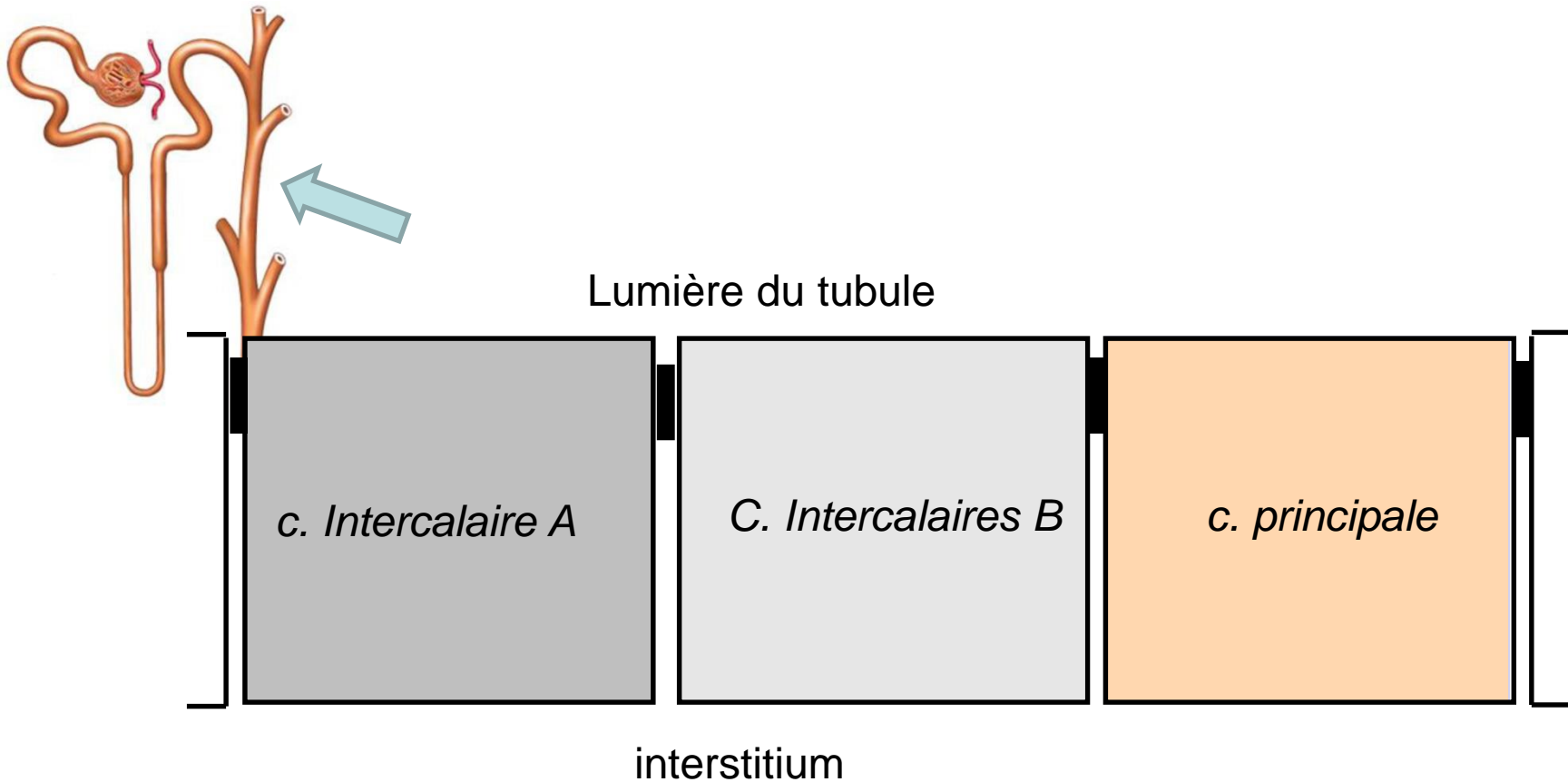
## Aquaporine 1

L'eau suit les solutés en raison de la très grande perméabilité à l'eau de ce segment.  
La réabsorption est quasiment isotonique.

# Anse large ascendante de l'anse de Henle : absorption de sodium

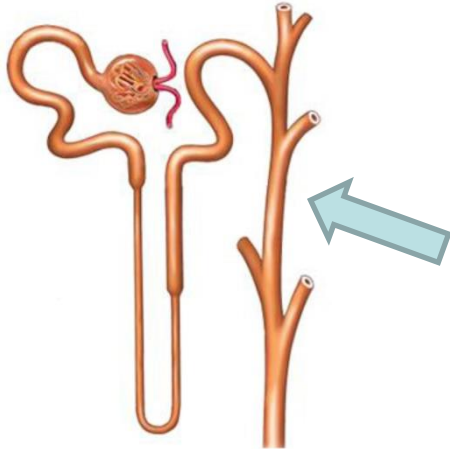


# Le canal collecteur (et connecteur) est composé de plusieurs types cellulaires



- Les cellules intercalaires sont impliquées dans l'équilibre acido-basique
- Les cellules principales dans l'absorption d'eau et de sodium, et également dans la sécrétion de potassium

# Canal connecteur et collecteur : absorption de sodium



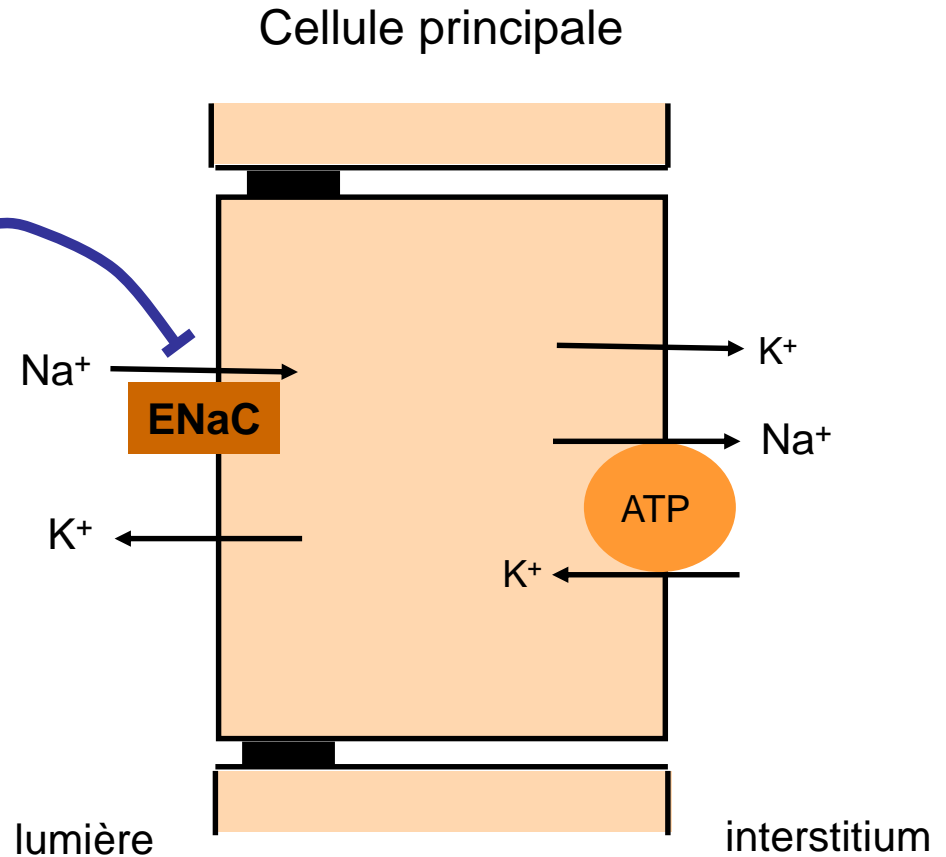
Amiloride

**ENaC**

**Élément déterminant dans l'absorption de sodium.**

**Electroneutralité préservée :**

- Echange avec le potassium sécrété
- Absorption parallèle de chlorure par les cellules intercalaires

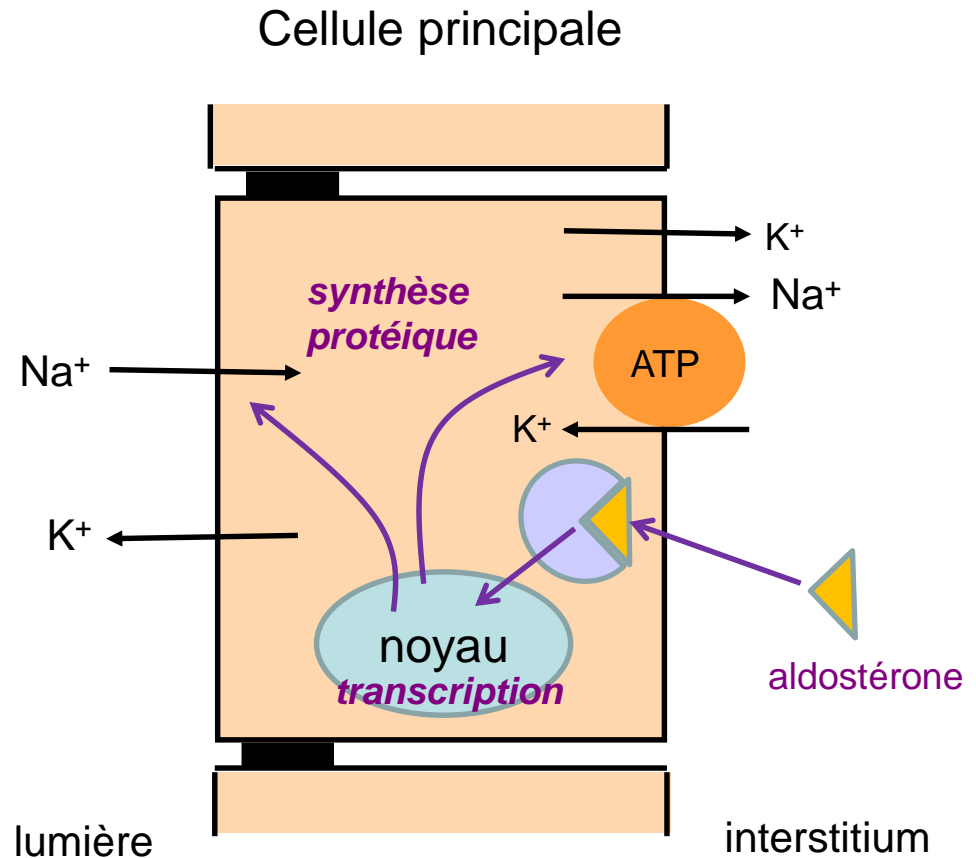


# Régulation de l'absorption de sodium

Nombreuses régulations de l'absorption du sodium tout au long du néphron.

La plus significative est celle de l'aldostérone agissant dans le canal collecteur (et le tube connecteur).

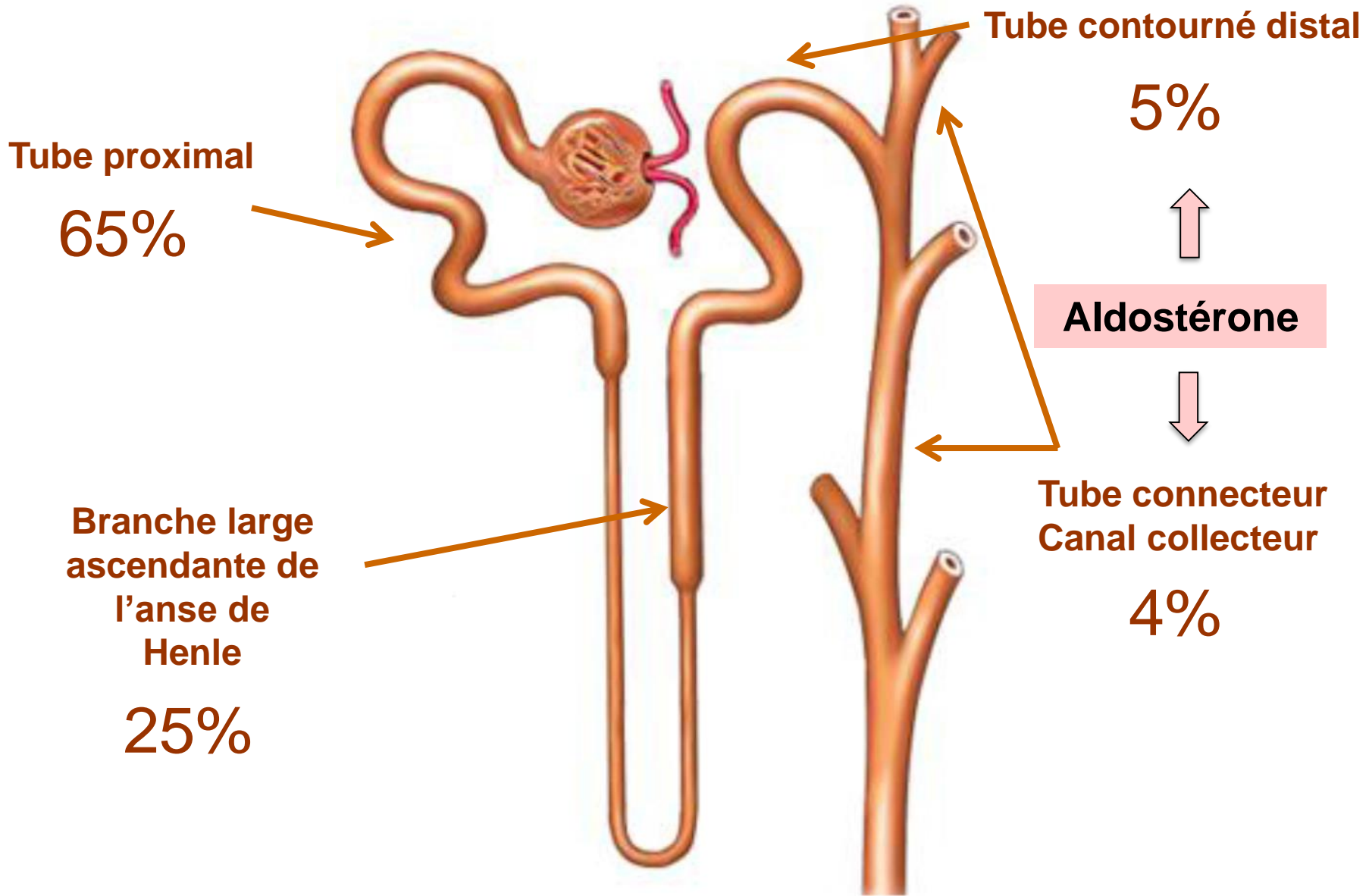
Les cellules principales expriment la 11  $\beta$ -hydroxystéroïde deshydrogénase.



## Canal collecteur : et l'eau ?

La perméabilité à l'eau du canal collecteur est régulée par la vasopressine (ADH, hormone anti-diurétique) : elle peut être très faible ou très importante selon le statut hydrique de l'organisme

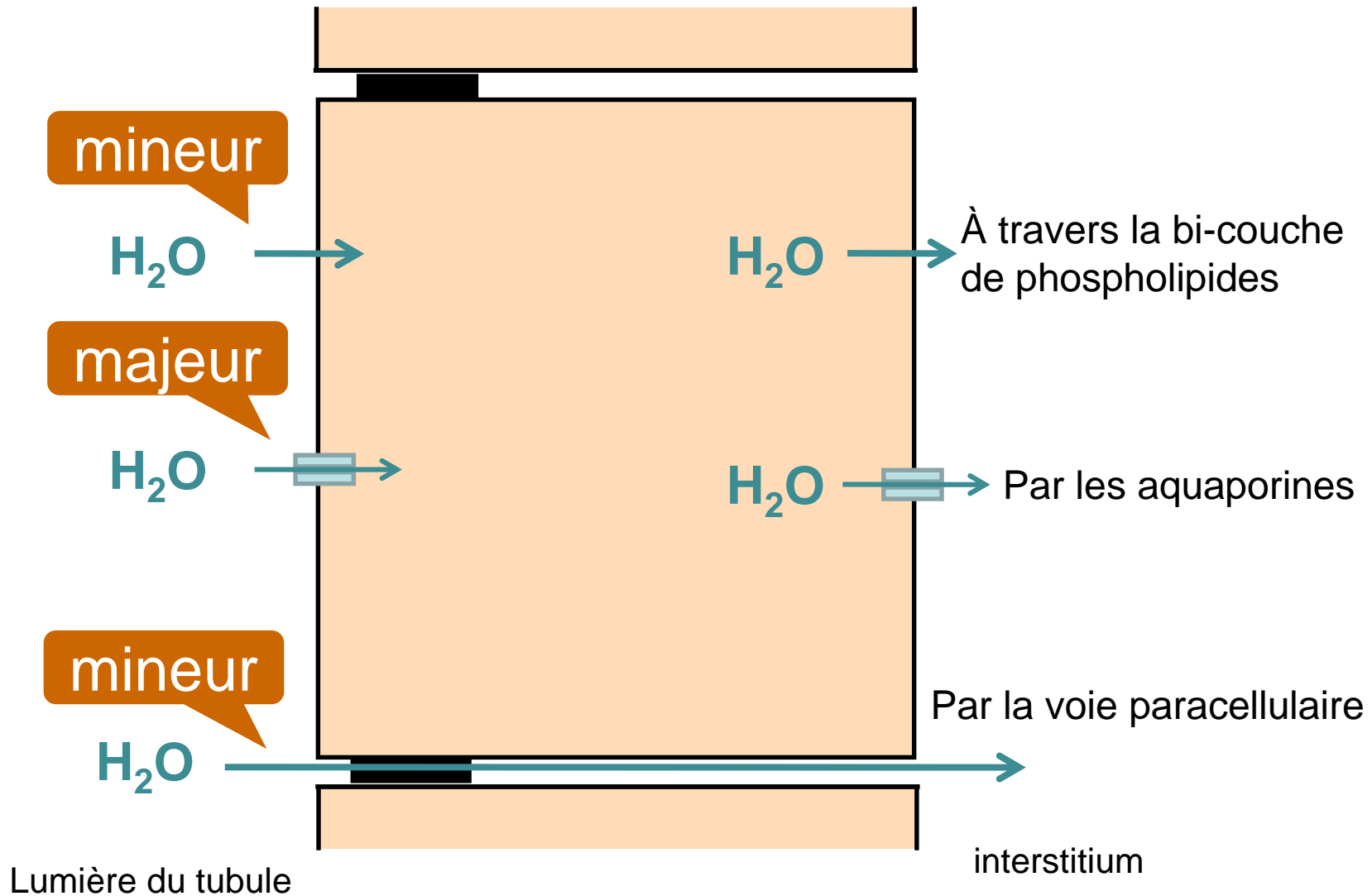
# Réabsorption de sodium le long du tube rénal



# Physiologie rénale

1. Structure de l'appareil urinaire
2. Formation de l'urine : filtration glomérulaire et débit sanguin rénal
3. Formation de l'urine : spécialisation fonctionnelle des segments du néphron ; absorption / sécrétion
4. Absorption du sodium ; transport du sodium dans trois segments types du néphron : tube proximal, portion large de la branche ascendante de l'anse de Henle, canal collecteur
5. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
6. Contrôle de l'osmolarité
7. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)
8. Méthodes d'étude en physiologie rénale

# Par où passe l'eau ?



# Problématique

- 180 l d'eau sont filtrés par les glomérules par jour, une perte potentielle énorme.
- Les reins doivent être capables d'excréter beaucoup (jusqu'à 15 litres...) ou très peu (0,5 litres) d'eau.
- L'eau doit pouvoir être excrétée indépendamment des autres solutés.

**Quel est le processus mis en œuvre, vu que le transport d'eau est uniquement passif ?**

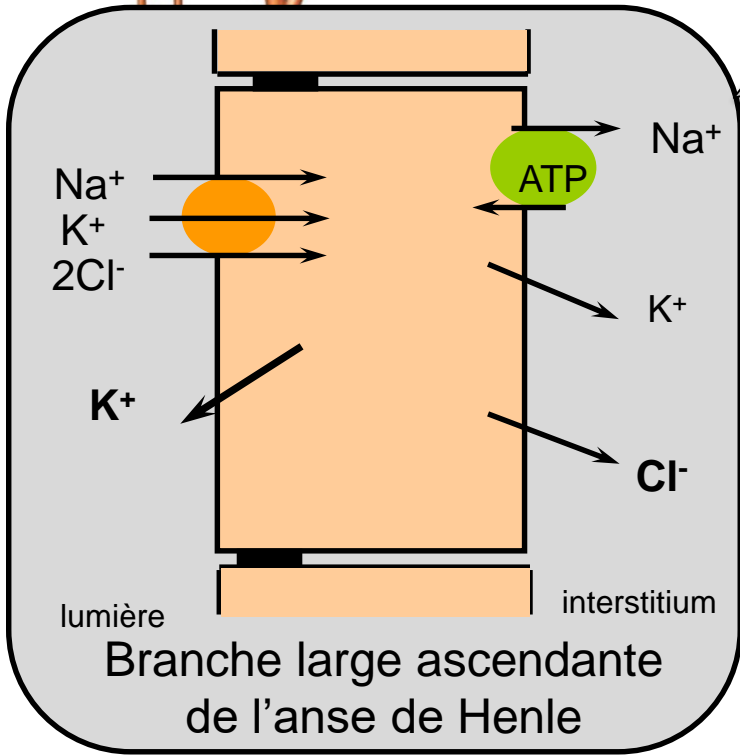
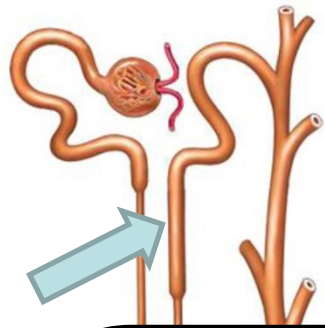
# Tube proximal

- Absorption obligatoire d'eau.
- Le « moteur » est la faible différence osmotique générée par l'absorption de sodium et les autres solutés.
- La réabsorption des solutés à travers le tube proximal est presque "isotonique" (très forte perméabilité à l'eau) et ce segment réabsorbe environ 66% de l'eau passant par les glomérules (soit 110 litres).

# Comment faire pour éliminer ou épargner l'eau ?

- Dilution de l'urine en formation
- Perméabilité à l'eau contrôlée
- Gradient de concentration cortico-papillaire

# Dilution progressive de l'urine dans la branche ascendante large de l'anse de Henle (et le tube contourné distal)



Absorbe activement du NaCl

Imperméable à l'eau

**DILUTION**

Différence d'osmolarité de 200 mosmoles / kg d'eau

cortex

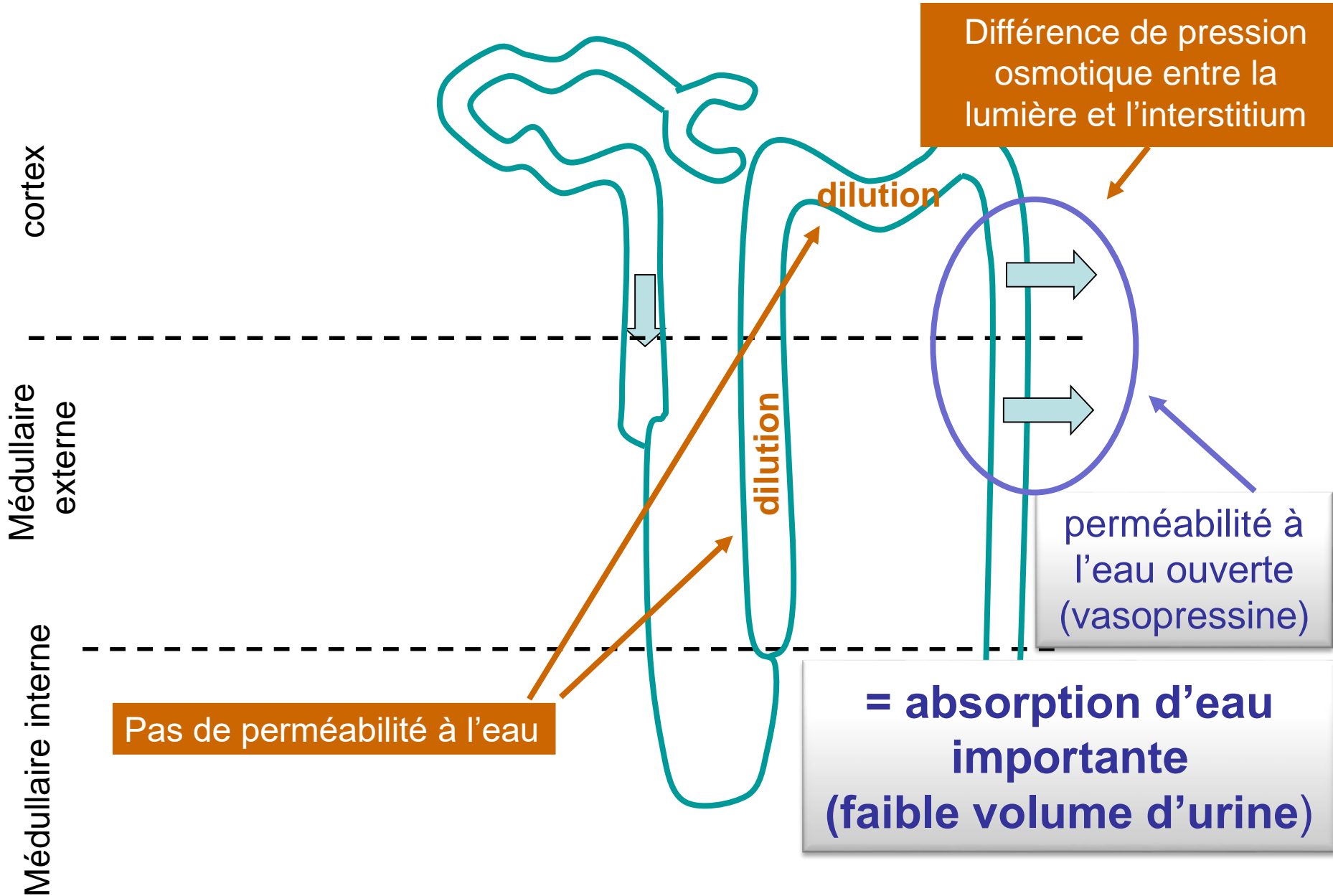
Médullaire externe

NaCl

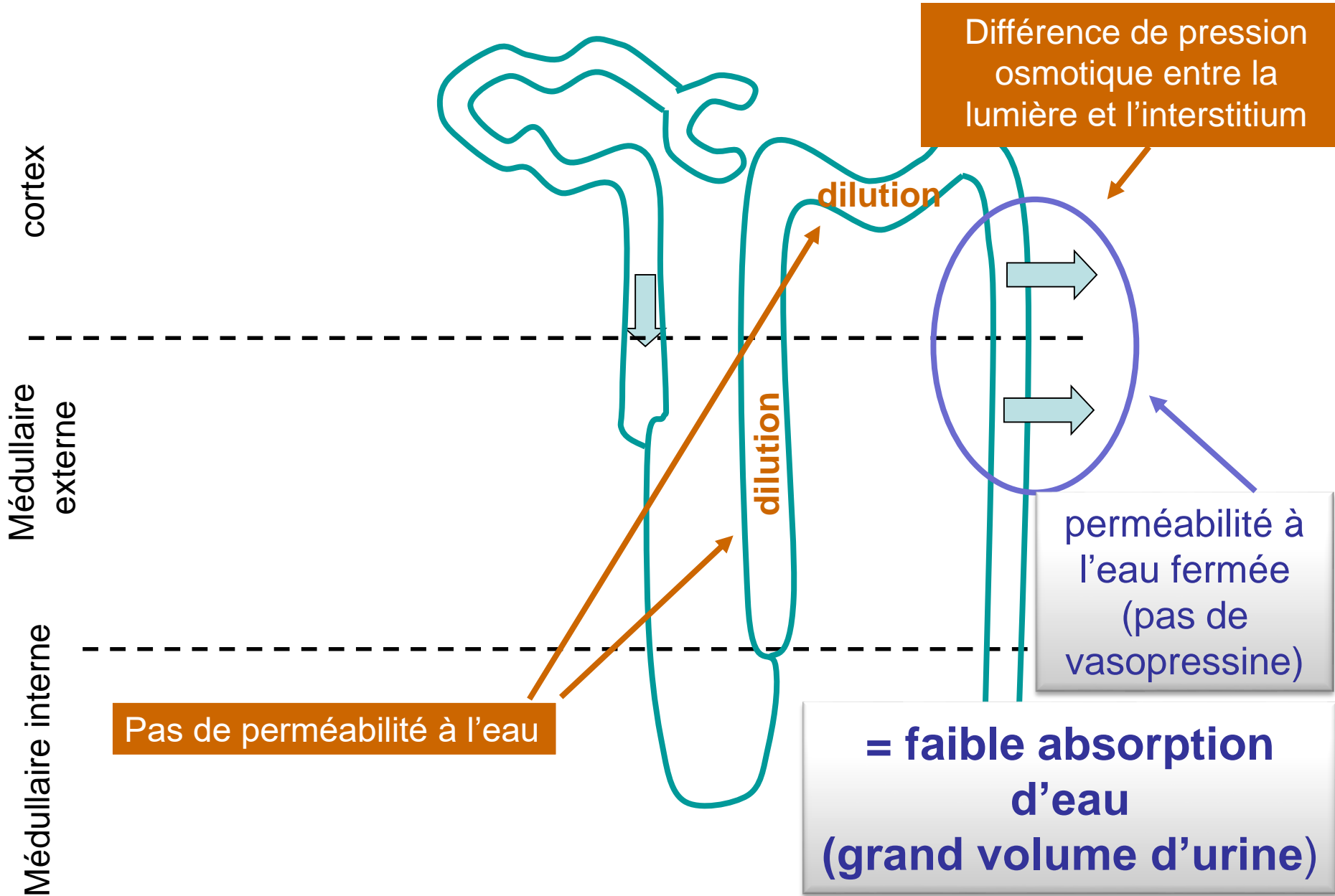
NaCl

NaCl

# Comment absorber l'eau ?



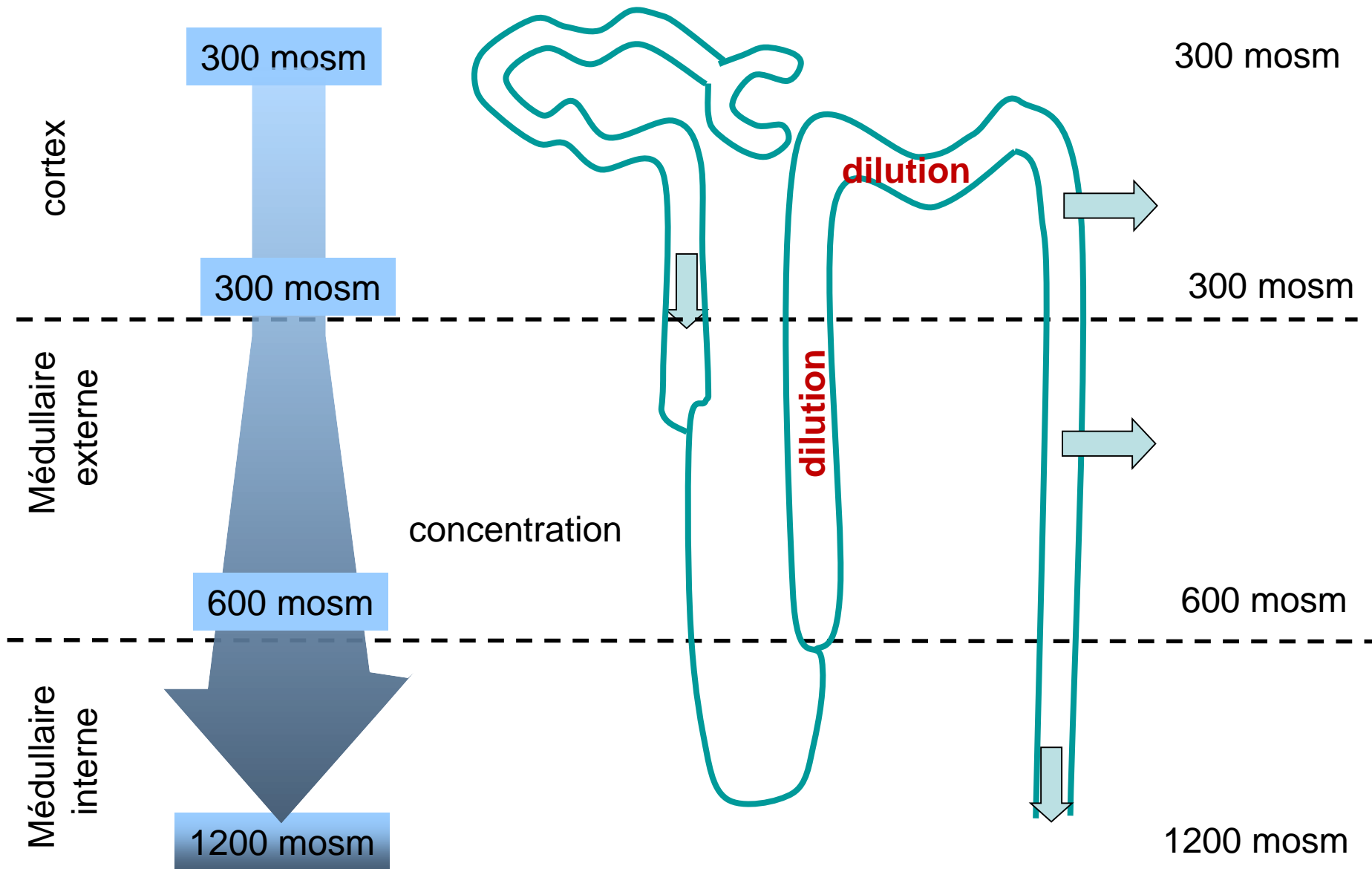
# Comment éliminer l'eau ?



Ce système d'absorption d'eau ne permet pas de concentrer l'urine (l'osmolarité maximale est celle du plasma sanguin, environ 300 mosmoles / kg d'eau dans le canal collecteur cortical)

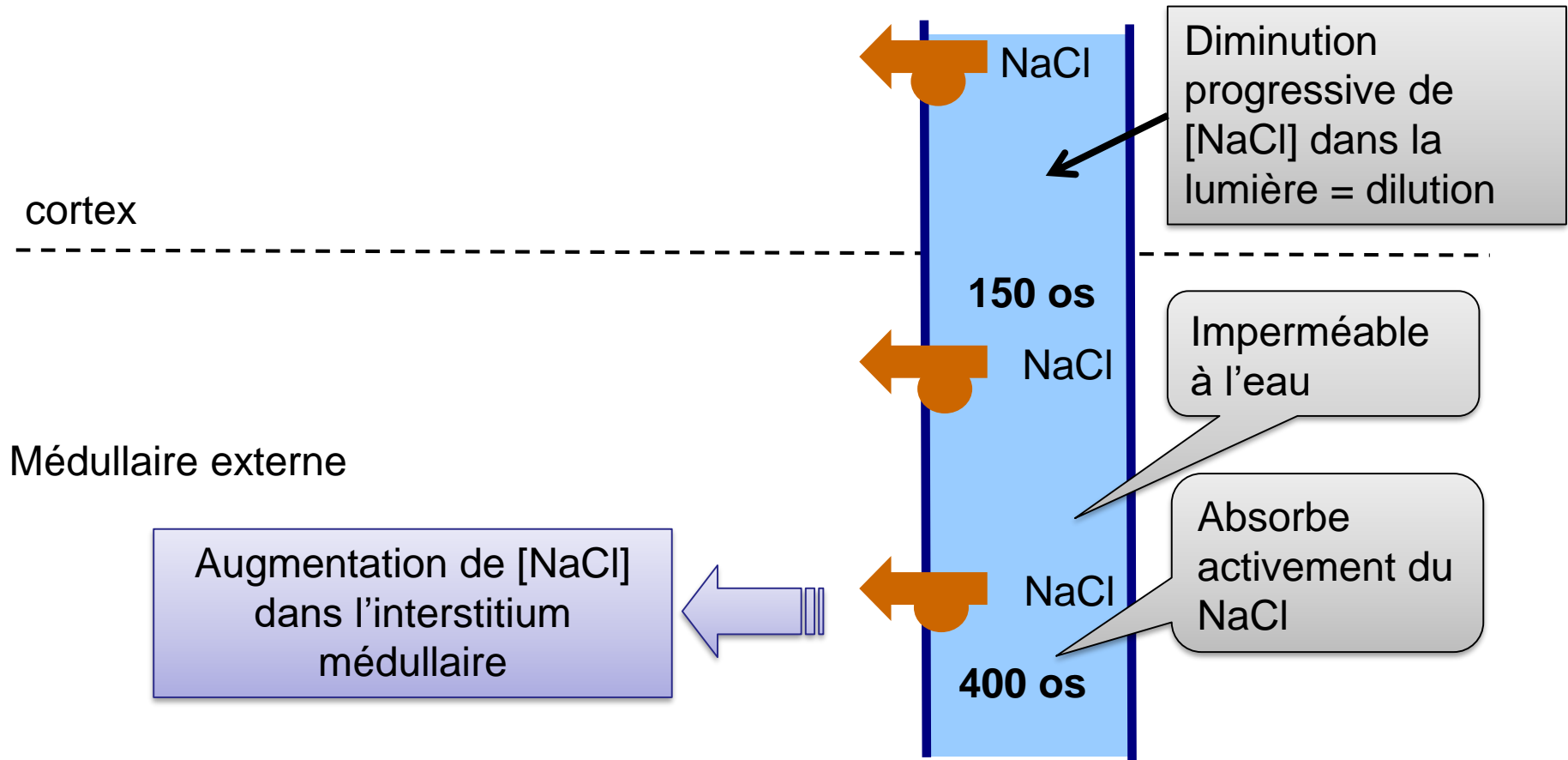
C'est le **gradient de concentration cortico-papillaire** qui permet de concentrer l'urine au dessus de l'osmolarité plasmatique.

# Gradient de concentration cortico-papillaire



# Gradient de concentration cortico-papillaire

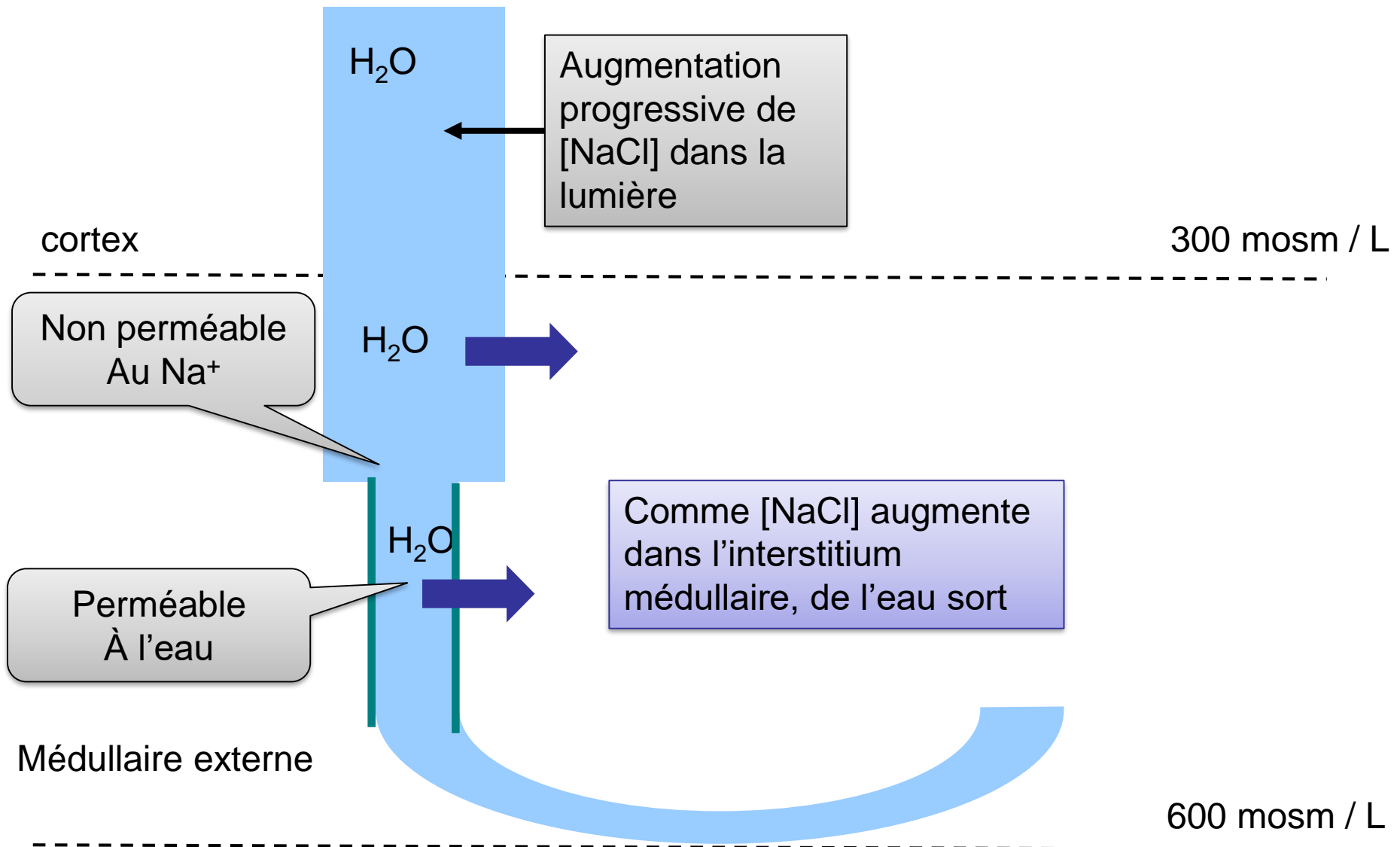
## *Rôle moteur de la branche large ascendante de l'anse de Henle*



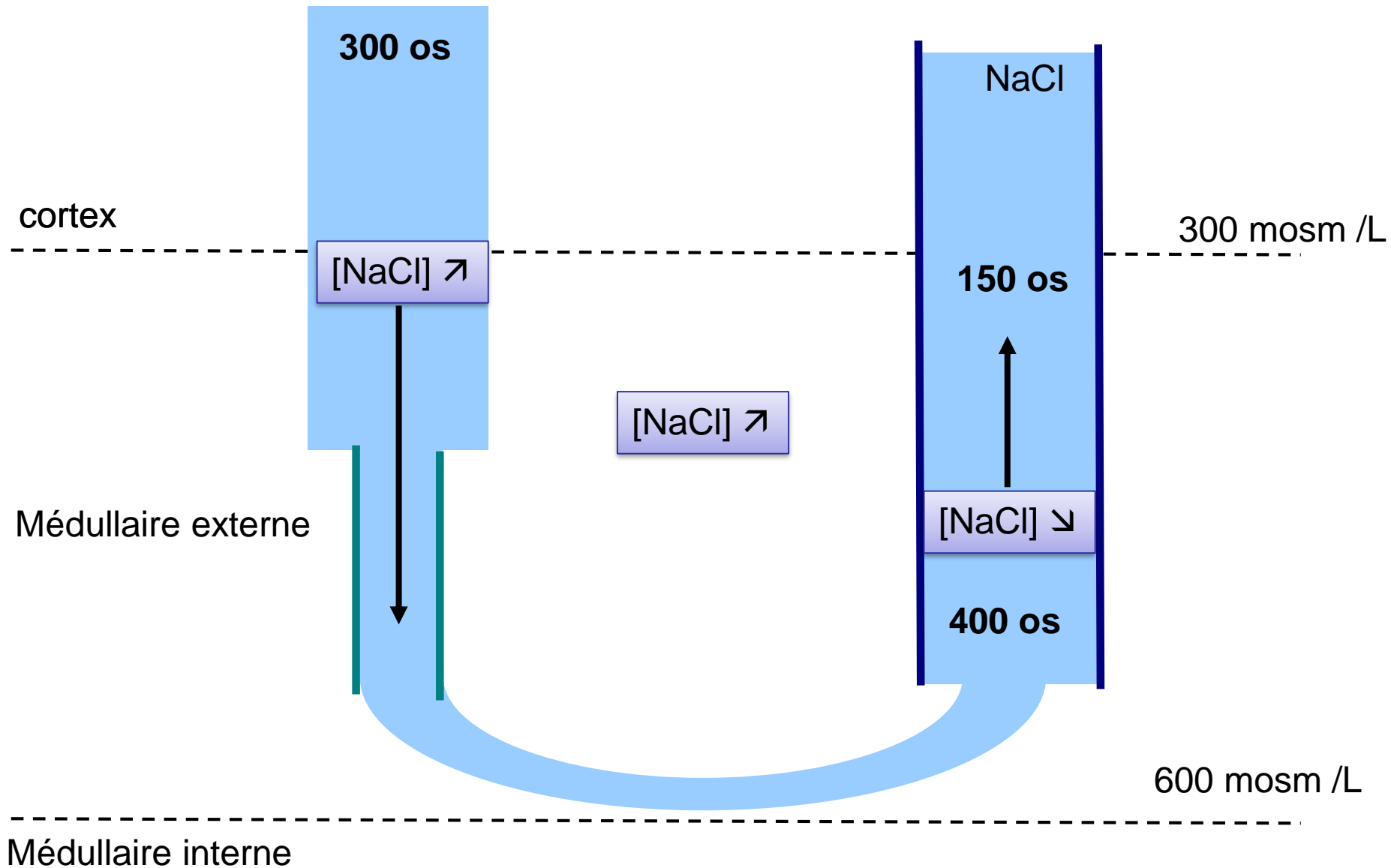
La BLA est capable de créer une différence de 200 mosmoles entre la lumière du tubule et l'interstitium à chaque niveau de la médullaire

# Gradient de concentration cortico-papillaire

*Equilibration avec la portion grêle descendante de l'anse de Henle*



Le tout forme un système contre-courant qui fait croître l'osmolarité du cortex à la limite de la médullaire interne



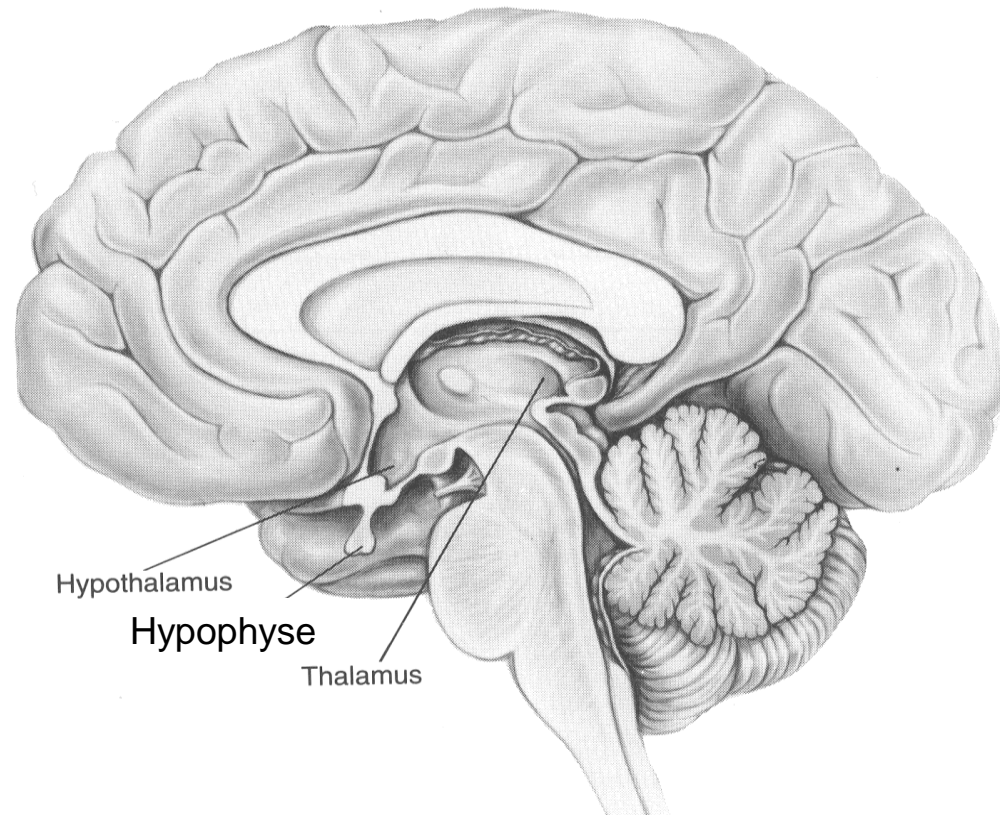
# Physiologie rénale

1. Structure de l'appareil urinaire
2. Formation de l'urine : filtration glomérulaire et débit sanguin rénal
3. Formation de l'urine : spécialisation fonctionnelle des segments du néphron ; absorption / sécrétion
4. Absorption du sodium ; transport du sodium dans trois segments types du néphron : tube proximal, portion large de la branche ascendante de l'anse de Henle, canal collecteur
5. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
6. Contrôle de l'osmolarité
7. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)
8. Méthodes d'étude en physiologie rénale

## Contrôle de l'osmolarité du milieu extra-cellulaire

- Il ne peut pas y avoir de différence d'osmolarité entre les milieux intra- et extracellulaires, une perte d'eau extracellulaire entraîne une diminution du volume cellulaire (et inversement).
- L'osmolarité est strictement contrôlée.
- Les capteurs sont des osmo-récepteurs situés dans le cerveau.
- La régulation joue sur :
  - les entrées d'eau (soif)
  - et les sorties d'eau (excrétion de l'eau par le rein, diminuée par la vasopressine).
- Les réponses sont rapides (demi-heure...)

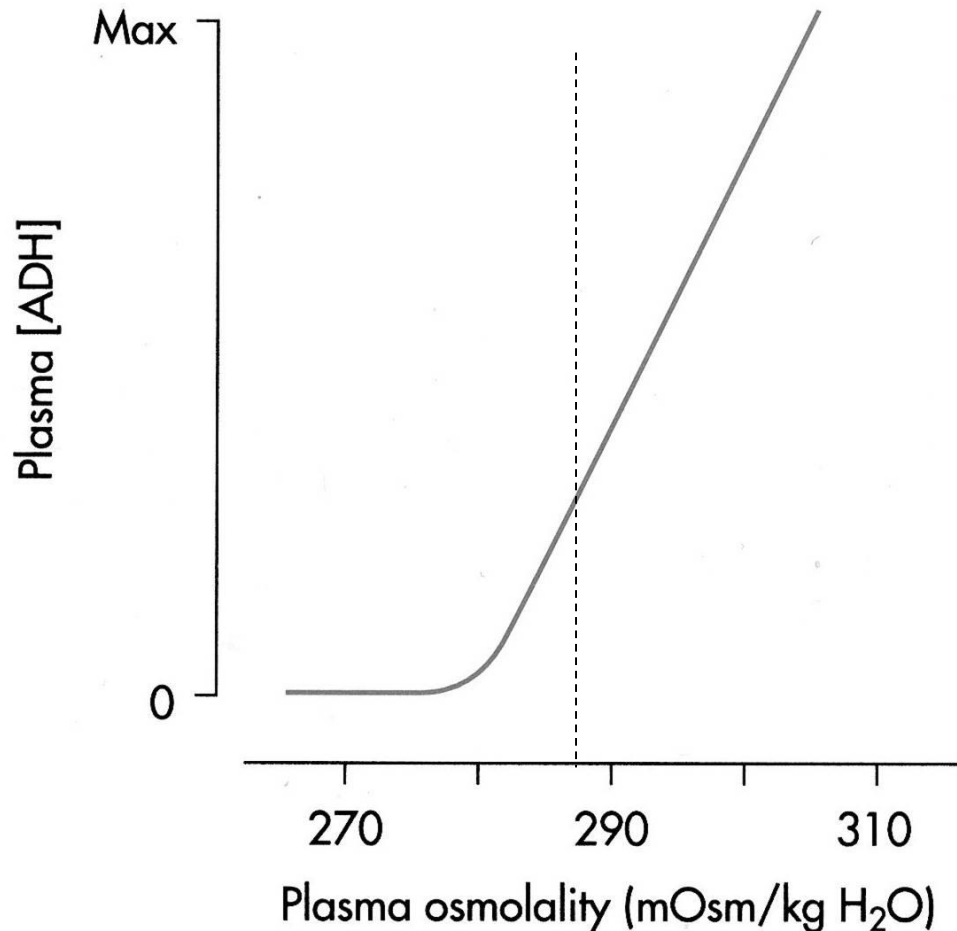
# Synthèse de la vasopressine



La vasopressine (hormone anti-diurétique, ADH) est synthétisée dans les noyaux supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus, puis est libérée dans le lobe postérieur de l'hypophyse.

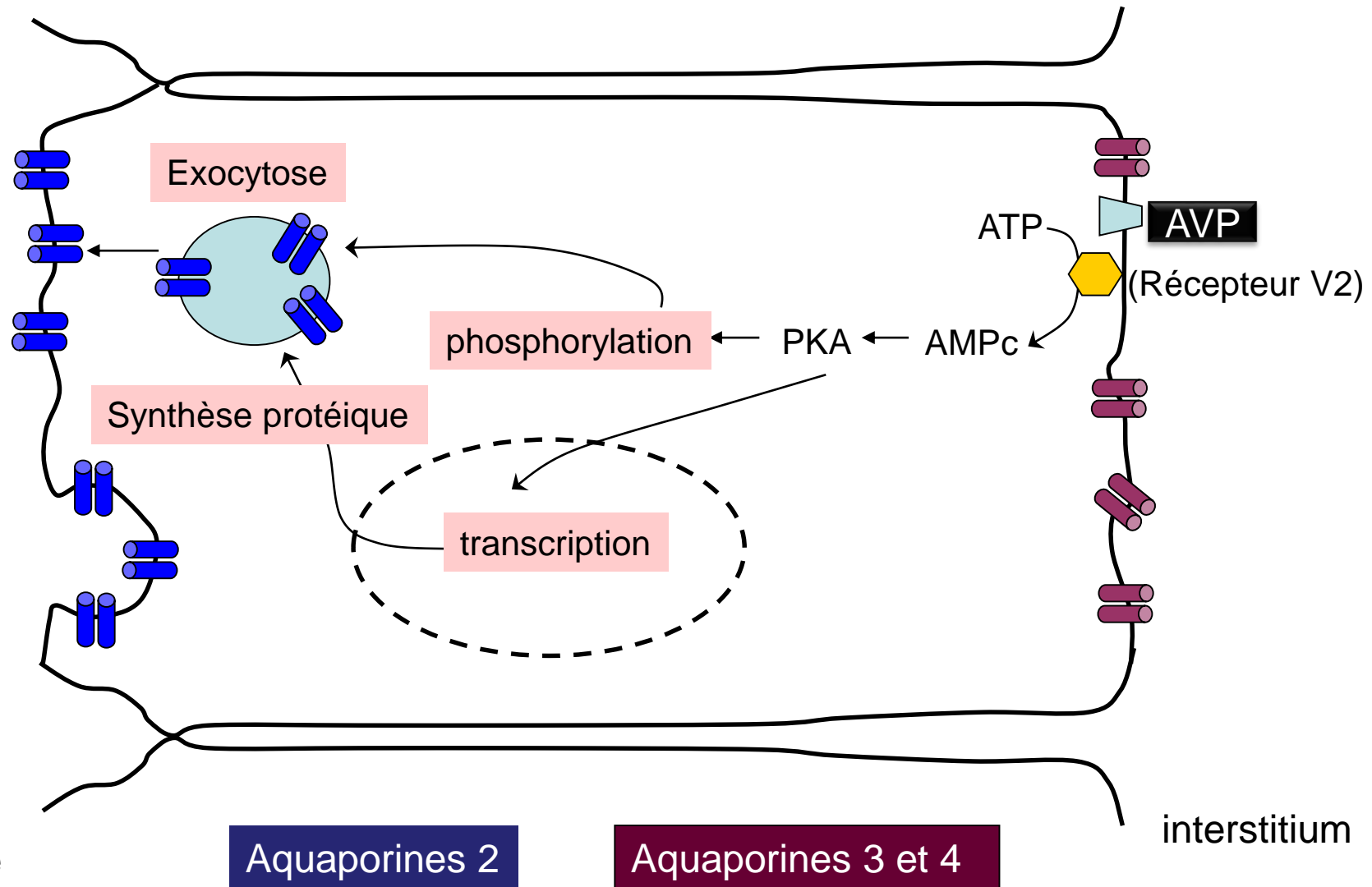
Le centre de la soif est situé dans une région proche mais distincte.

# Un changement d'osmolarité de 1% est suffisant pour modifier la sécrétion de la vasopressine



Autre modulateur de la sécrétion (conditions extra-physiologiques) :  
réduction d'au moins 10% du volume vasculaire

# Activation de la perméabilité à l'eau dans les cellules principales du canal collecteur par la vasopressine



# Physiologie rénale

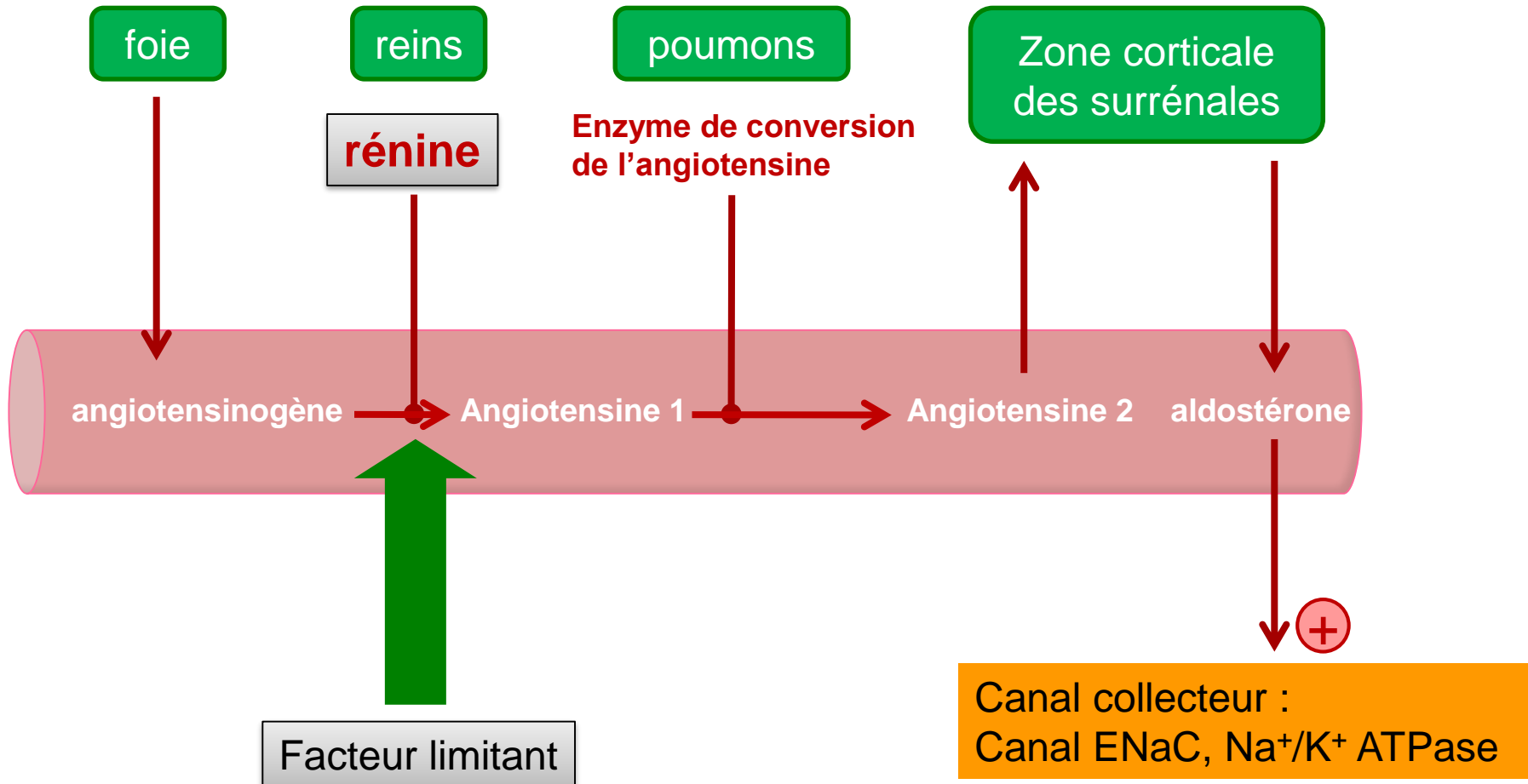
1. Structure de l'appareil urinaire
2. Formation de l'urine : filtration glomérulaire et débit sanguin rénal
3. Formation de l'urine : spécialisation fonctionnelle des segments du néphron ; absorption / sécrétion
4. Absorption du sodium ; transport du sodium dans trois segments types du néphron : tube proximal, portion large de la branche ascendante de l'anse de Henle, canal collecteur
5. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
6. Contrôle de l'osmolarité
7. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)
8. Méthodes d'étude en physiologie rénale

## Contrôle du bilan de Na<sup>+</sup>

- La quantité de Na<sup>+</sup> filtré est énorme : 142 mmol / l x 180 l / jour soit à peu près 26 mol / jour
- L'excrétion de Na<sup>+</sup> (environ 100 mmol/jour) représente 0.4% du Na<sup>+</sup> filtré.
- Le bilan se fait par l'ajustement de l'absorption.
- Le régulateur principal dans les conditions physiologiques est l'aldostérone.
- Le bilan du sodium règle le volume extracellulaire, la volémie (volume vasculaire) et la pression artérielle moyenne sur le long terme.



L'aldostérone est le régulateur principal de l'absorption de sodium dans des conditions normales de variation de consommation de sodium



# Physiologie rénale

1. Structure de l'appareil urinaire
2. Formation de l'urine : filtration glomérulaire et débit sanguin rénal
3. Formation de l'urine : spécialisation fonctionnelle des segments du néphron ; absorption / sécrétion
4. Absorption du sodium ; transport du sodium dans trois segments types du néphron : tube proximal, portion large de la branche ascendante de l'anse de Henle, canal collecteur
5. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
6. Contrôle de l'osmolarité
7. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)
8. Méthodes d'étude en physiologie rénale

## **Etude des paramètres physiologiques (Mesure des DFG, DSR, du volume urinaire et des concentrations urinaires sur l'animal entier) :**

- Cages métaboliques
- Ou en aigu sur des animaux anesthésiés.
- Mesure de la pression artérielle

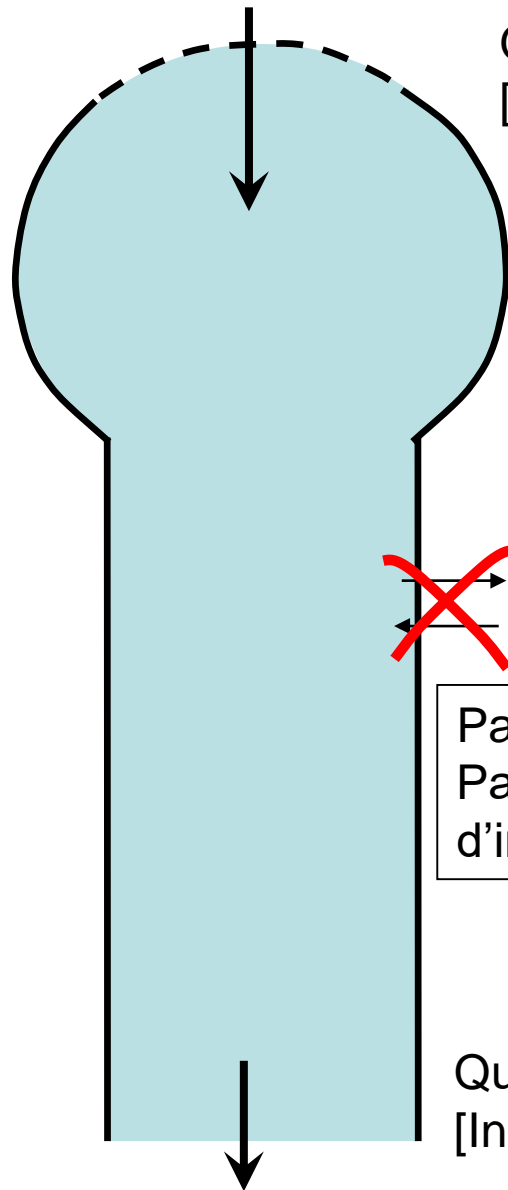
## **Etude des mécanismes de transport :**

- Microponction in situ sur des animaux anesthésiés (DFG, transports)
- Tubule isolé microperfusé (transports)
- Courant de court-circuit sur cellules en culture
- Patch-clamp (sur tubule rénal, sur cellule en culture)
- Mesure des concentrations ioniques par imagerie vidéo de fluorescence

# Cage à métabolisme



# Mesure du débit de filtration glomérulaire



Quantité d'inuline filtrée / unité de temps  
 $[Inuline]_p \times DFG$

$$[inuline]_p \times DFG = [inuline]_u \times DU$$

mg/ml

ml/min

mg/ml

ml/min

Pas de sécrétion  
Pas d'absorption  
d'inuline

$$DFG = \frac{[inuline]_u \times DU}{[inuline]_p}$$

DFG : débit de filtration glomérulaire

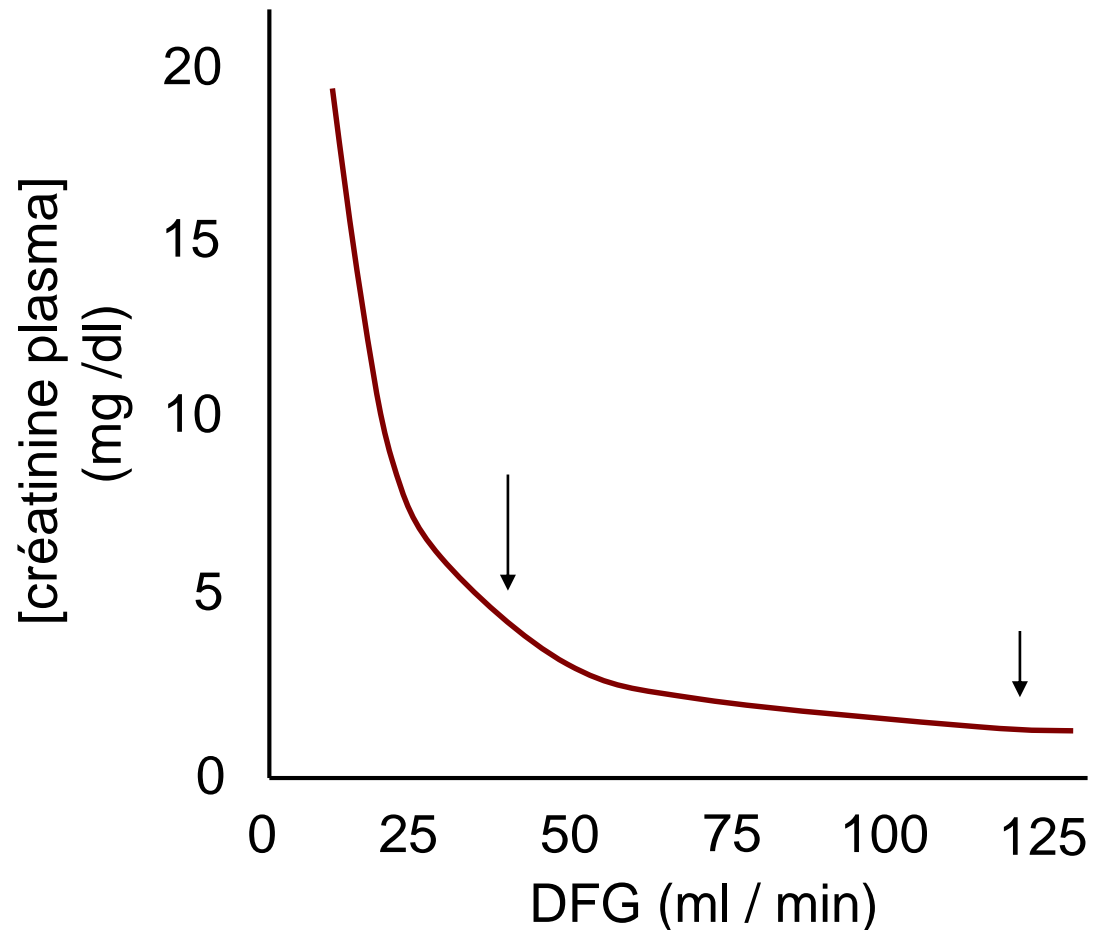
DU : débit urinaire

Quantité d'inuline excrétée / unité de temps  
 $[Inuline]_u \times DU$

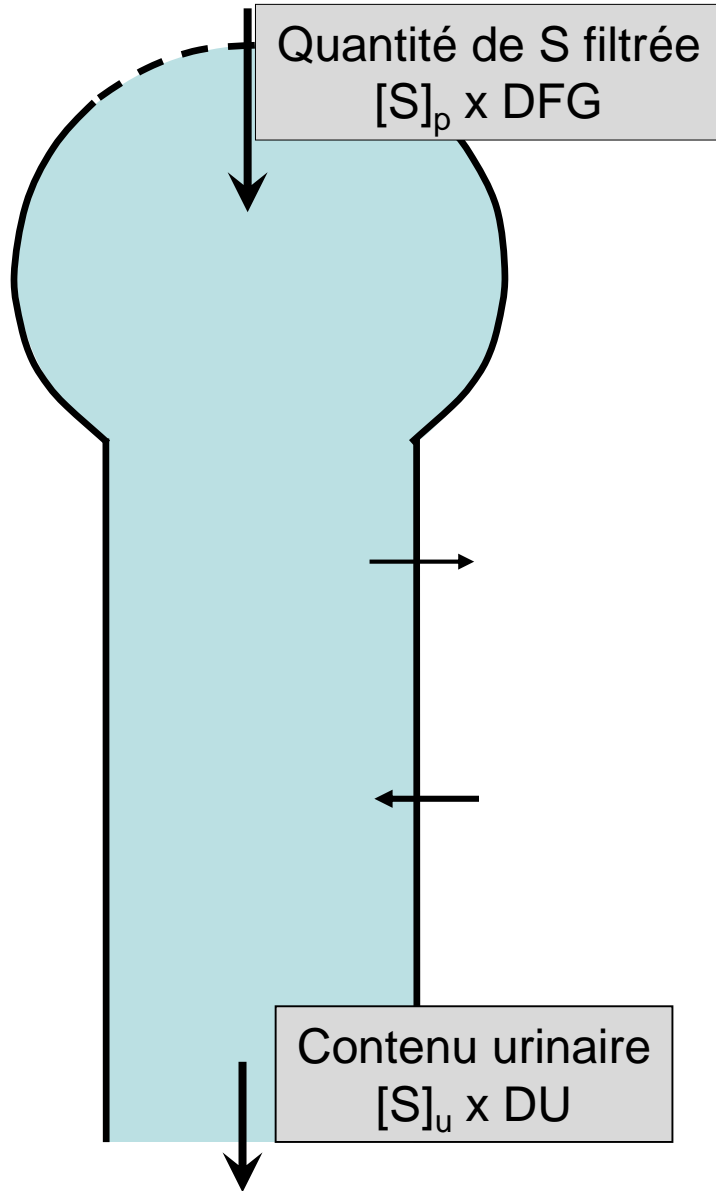
# Evaluation du débit de filtration glomérulaire avec la créatine

$$DFG \times [créatinine]_p = constante$$

$$DFG = \frac{[créatinine]_u \times DU}{[créatinine]_p}$$



# Mesure de l'excrétion rénale d'une substance



## Bilan de la substance S

### 1<sup>ère</sup> méthode

$[S]_p \times DFG - [S]_u \times DU > 0 \rightarrow$  absorption

$[S]_p \times DFG - [S]_u \times DU = 0 \rightarrow$  pas de transport

$[S]_p \times DFG - [S]_u \times DU < 0 \rightarrow$  sécrétion

### 2<sup>ème</sup> méthode

$$\text{Clairance de S} = \frac{[S]_u \times DU}{[S]_p}$$

(ml/min)

$DFG > \text{clairance de S} \rightarrow$  absorption

$DFG = \text{clairance de S} \rightarrow$  pas de transport

$DFG < \text{clairance de S} \rightarrow$  sécrétion