

2V321 – Physique des grandes fonctions des organismes vivants

Année 2015-2016

Physiologie rénale

Stéphane LOURDEL (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



Eau	0,5 – 1,5 l (jusque 10 l ou plus)
Ions	mmol/j
Na ⁺	120-220
K ⁺	35-80
Ca ²⁺	3-8
Mg ²⁺	2-8
HCO ₃ ⁻	0-50
Cl ⁻	100-240
Solutés organiques	
Urée	200-500
NH ₄ ⁺	20-70
Acide urique	3
Créatinine	13
Glucose	0
Protéines	< 60 mg/j
pH	4,5 – 8

Fonctions rénales

1. Excrétion de produits du métabolisme et de toxines

- Produits azotés de l'organisme (urée, acide urique, créatinine)
- Autres produits de dégradation (hémoglobine, cations et anions organiques), certaines hormones
- Xénobiotiques (médicaments et pesticides)
- Et beaucoup d'autres composés...

2. Le rein contrôle la composition du milieu intérieur

- Maintien de l'osmolarité du milieu extracellulaire
- Réglage du contenu en sodium et, par suite, maintien du volume extracellulaire (et régulation à long terme de la pression artérielle)
- Maintien de la composition ionique du liquide extracellulaire (potassium, calcium, magnésium, phosphate, etc..) en concertation avec d'autres organes
- Participation à l'équilibre acido-basique (pH plasmatique) en concertation avec les poumons



Equilibre des entrées et des sorties

Fonctions rénales

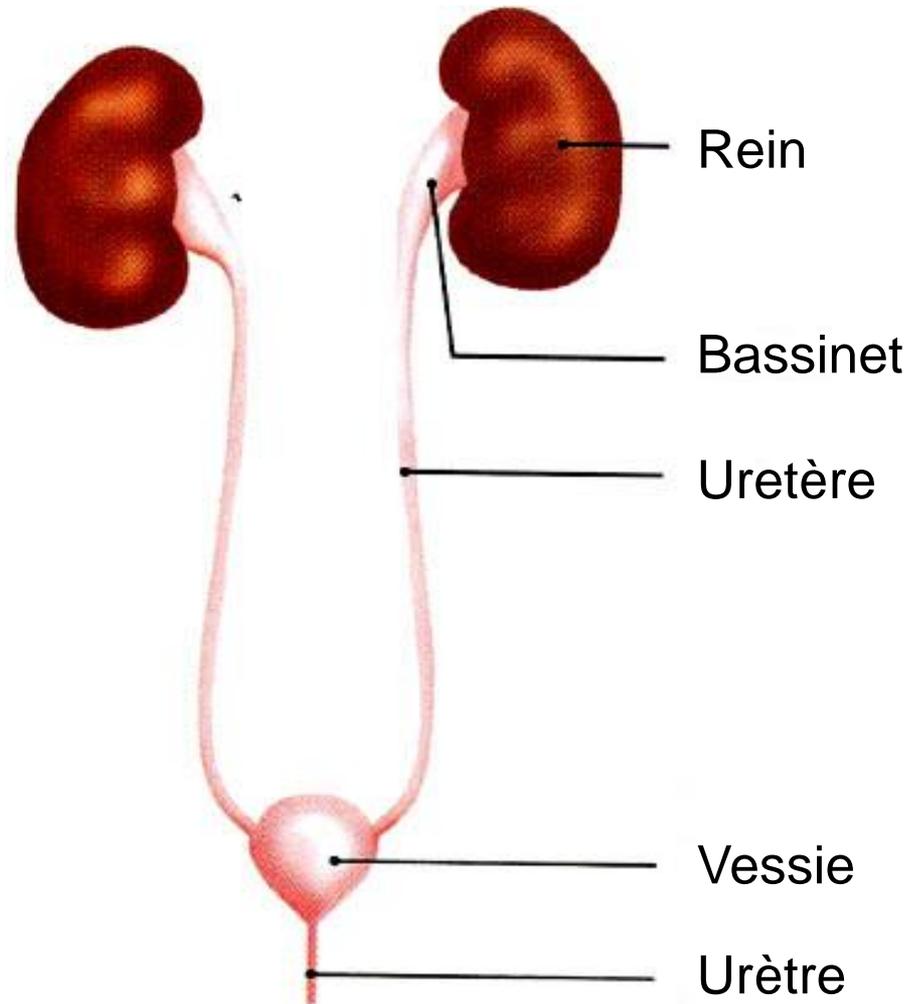
3. Fonctions endocrines

- Production d'érythropoïétine (EPO)
- La vitamine D est transformée en vitamine D₃ dans la peau puis en 25-OHD₃ dans le foie et finalement en 1,25-(OH)₂D₃ (forme) active dans le rein (mitochondries du tube proximal).
- Production de la rénine, une enzyme catalysant la transformation d'angiotensinogène en angiotensine 1

Physiologie rénale

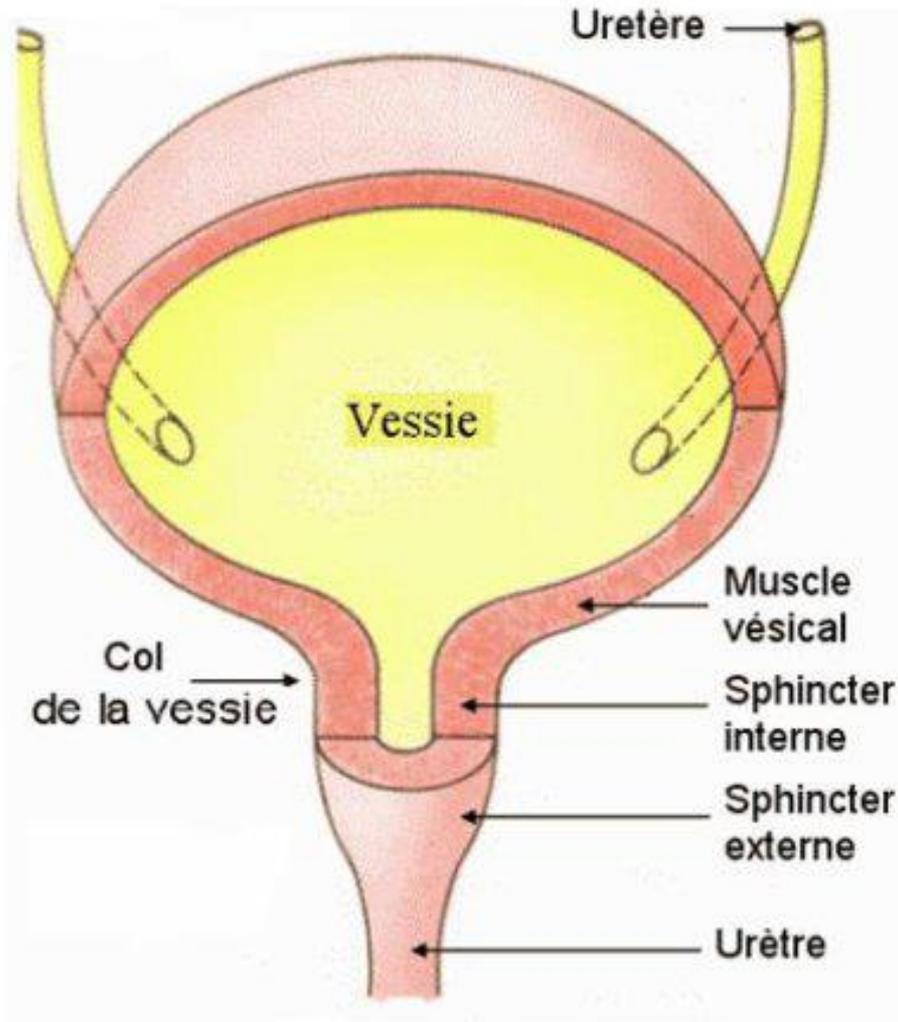
1. Structure de l'appareil urinaire
2. Formation de l'urine : filtration glomérulaire et débit sanguin rénal
3. Formation de l'urine : spécialisation fonctionnelle des segments du néphron ; absorption / sécrétion
4. Méthodes d'étude en physiologie rénale
5. Absorption du sodium ; transport du sodium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

Appareil urinaire



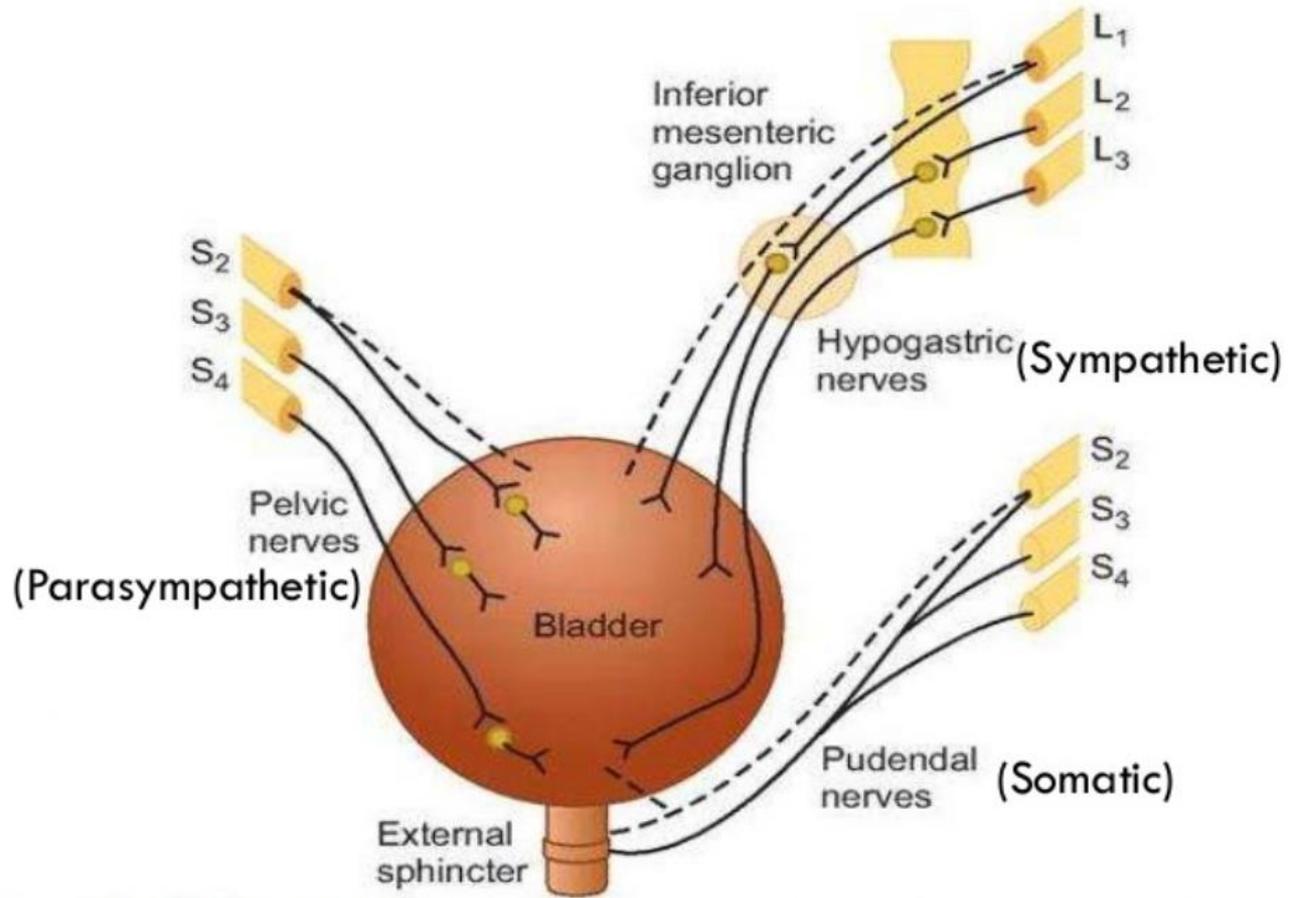
Coupe frontale

Anatomie de la vessie et des canaux excréteurs



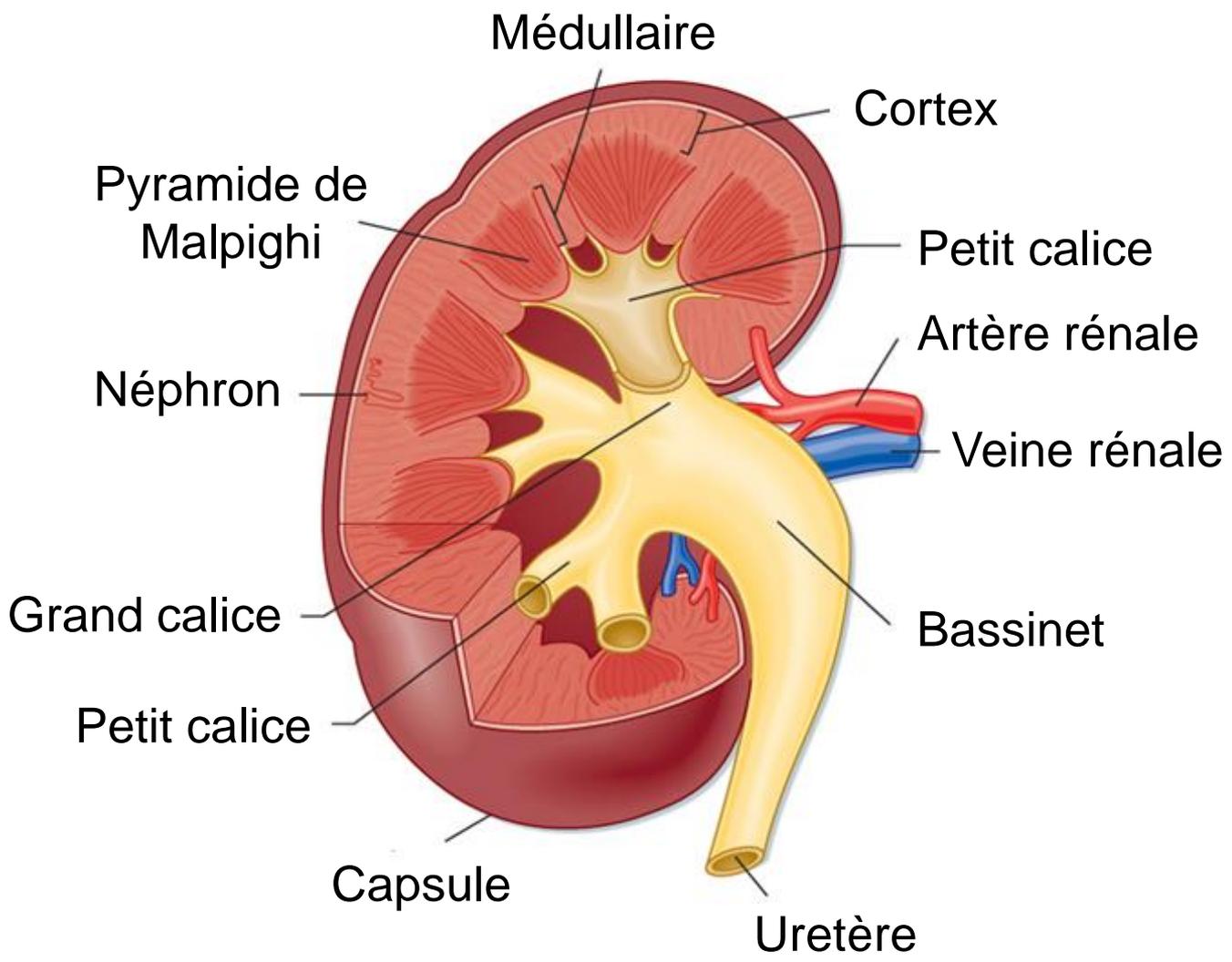
Coupe frontale

La miction



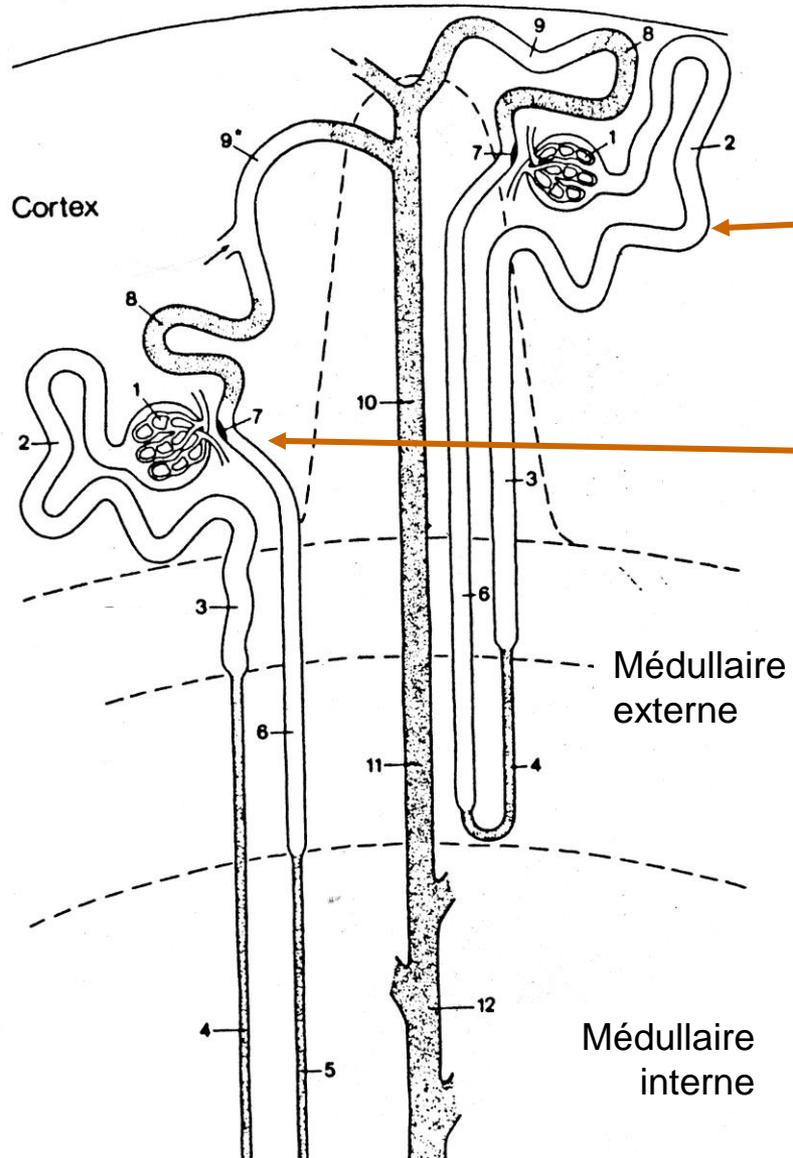
Réflexe et apprentissage

Anatomie du rein humain



Coupe frontale

Les différents types de néphrons

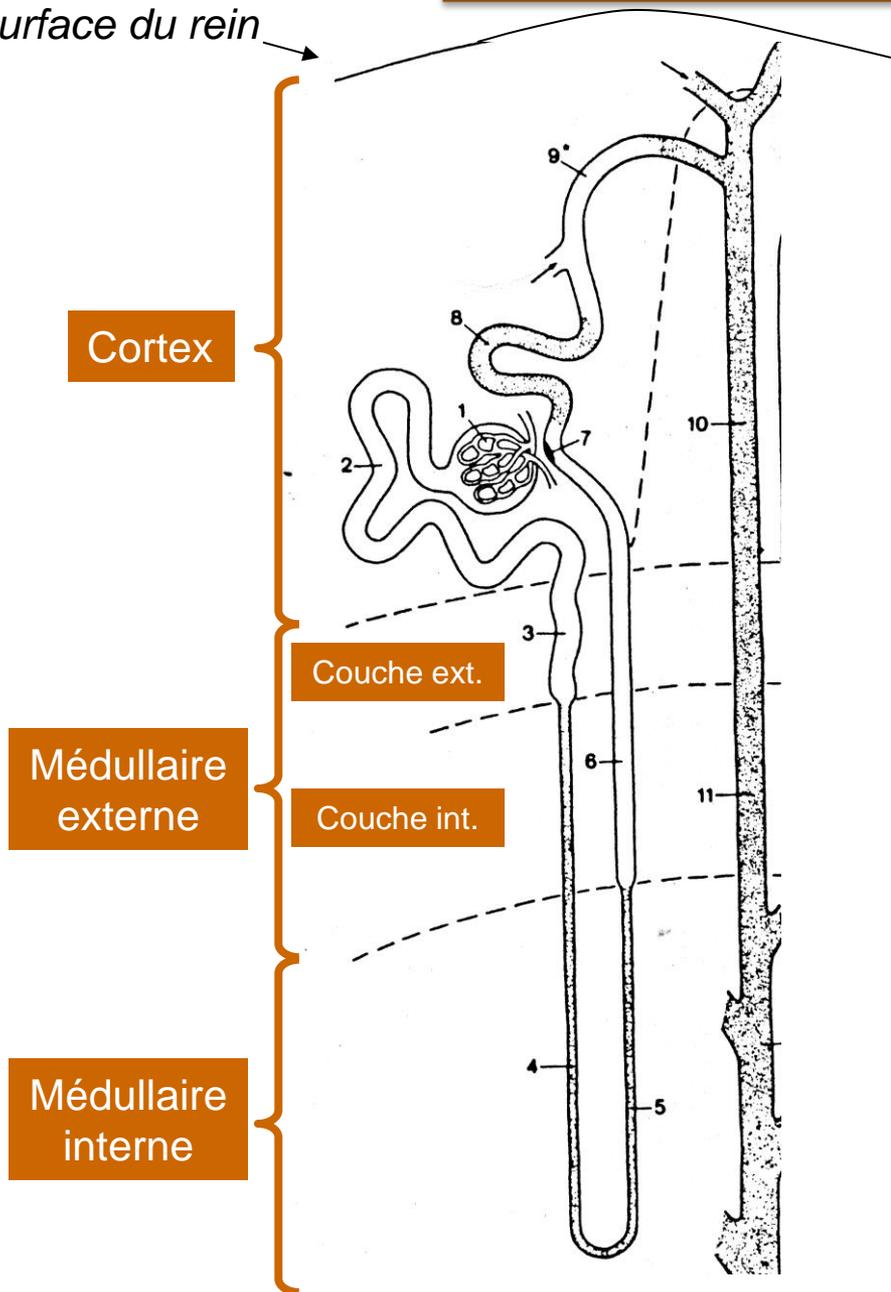


Néphron superficiel

Néphron profond
ou juxtamédullaire

Segmentation du néphron

Surface du rein

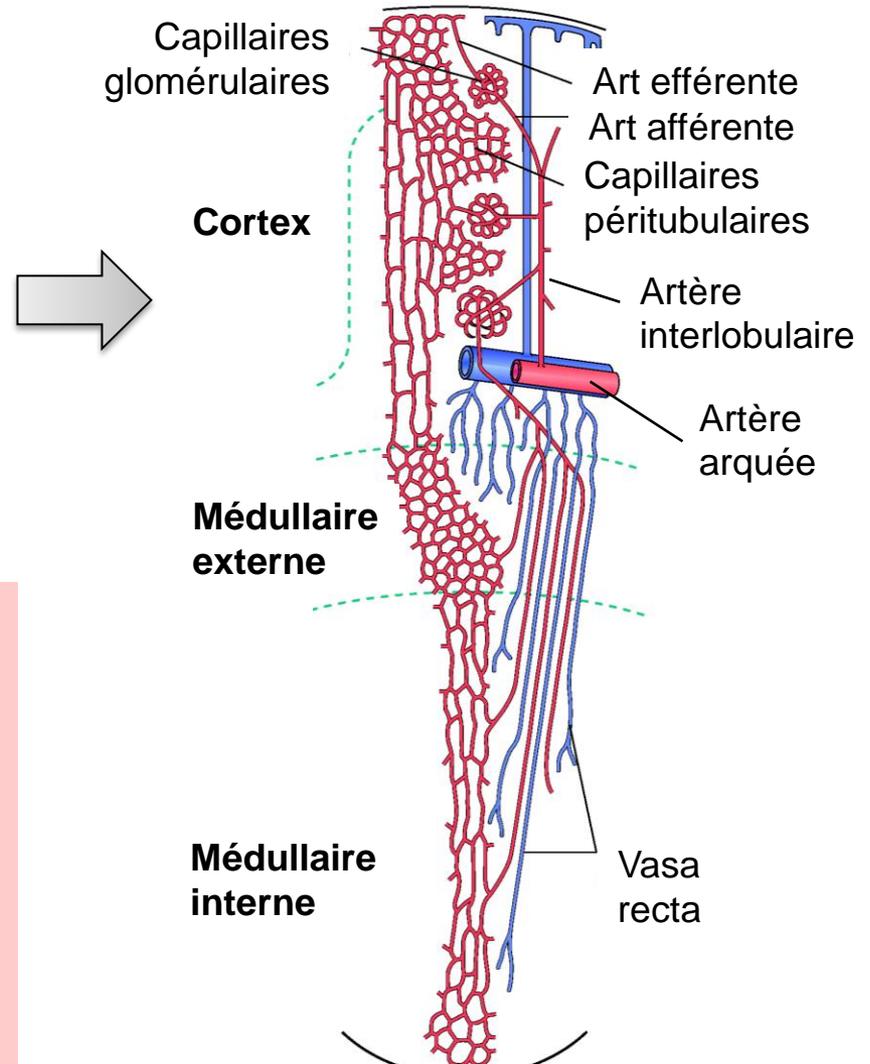
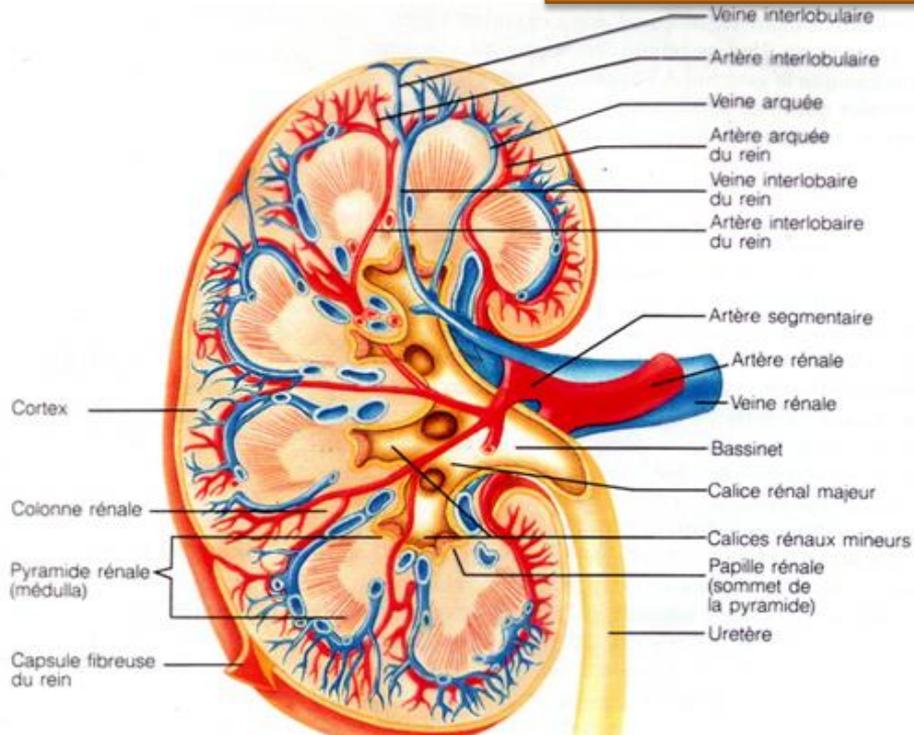


- 1) **Glomérule**
- 2) **Tube contourné proximal**
- 3) **Tube proximal droit**
- 4) **Portion grêle de la branche descendante de l'anse de Henle**
ou branche fine descendante
- 5) **Portion grêle de la branche ascendante de l'anse de Henle**
Ou branche fine ascendante
- 6) **Portion épaisse de la branche 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 :

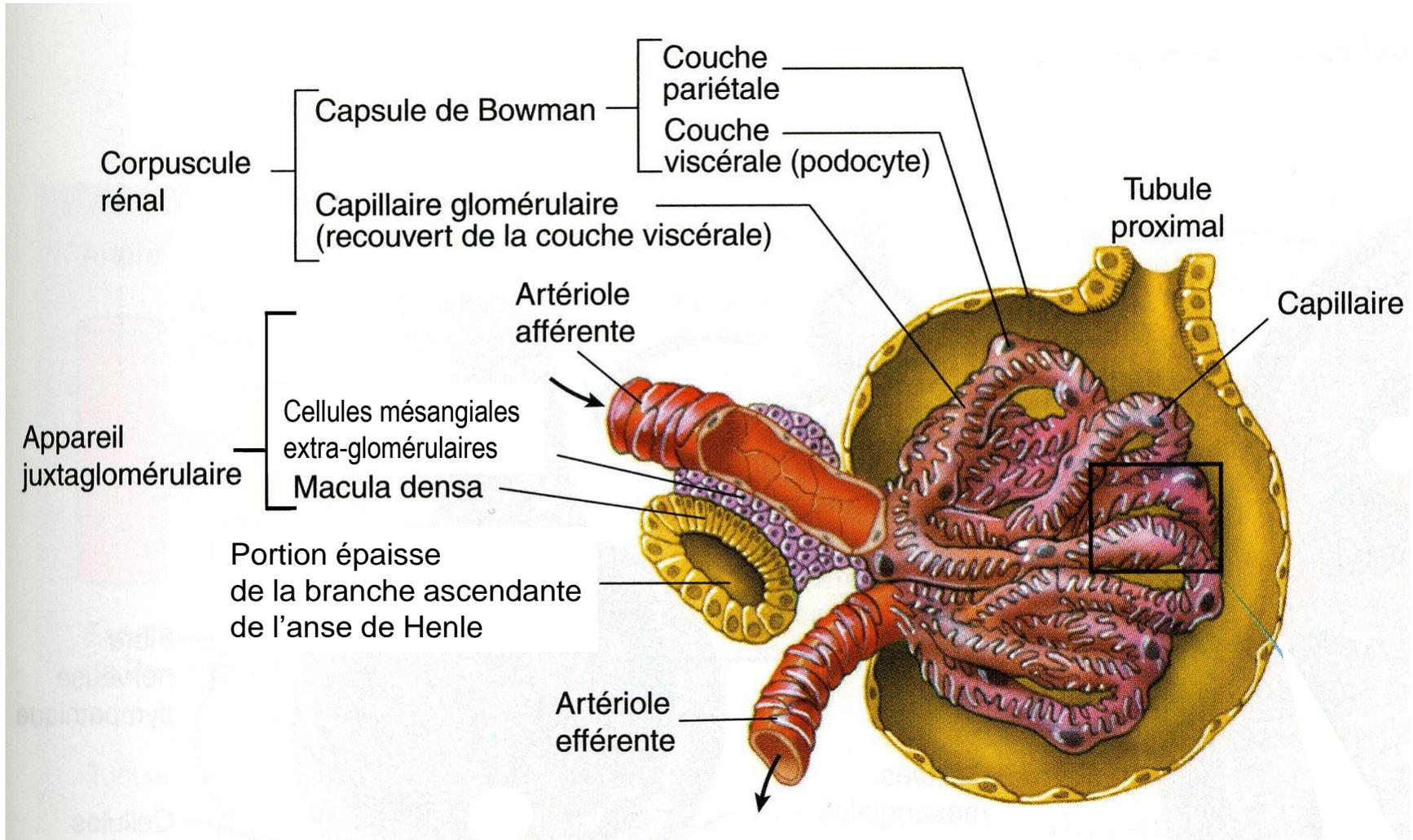
- 10) Partie corticale :
- 11) Partie médullaire externe
- 12) Partie médullaire interne

Vascularisation du rein



- Les reins reçoivent 20% du débit cardiaque
- 2 réseaux de capillaires en série : glomérulaires et péri-tubulaires
- 90% du sang quittant les glomérules perfuse le cortex.
- 10% perfuse la médullaire rénale
- 1-2% atteint la papille

Le corpuscule rénal



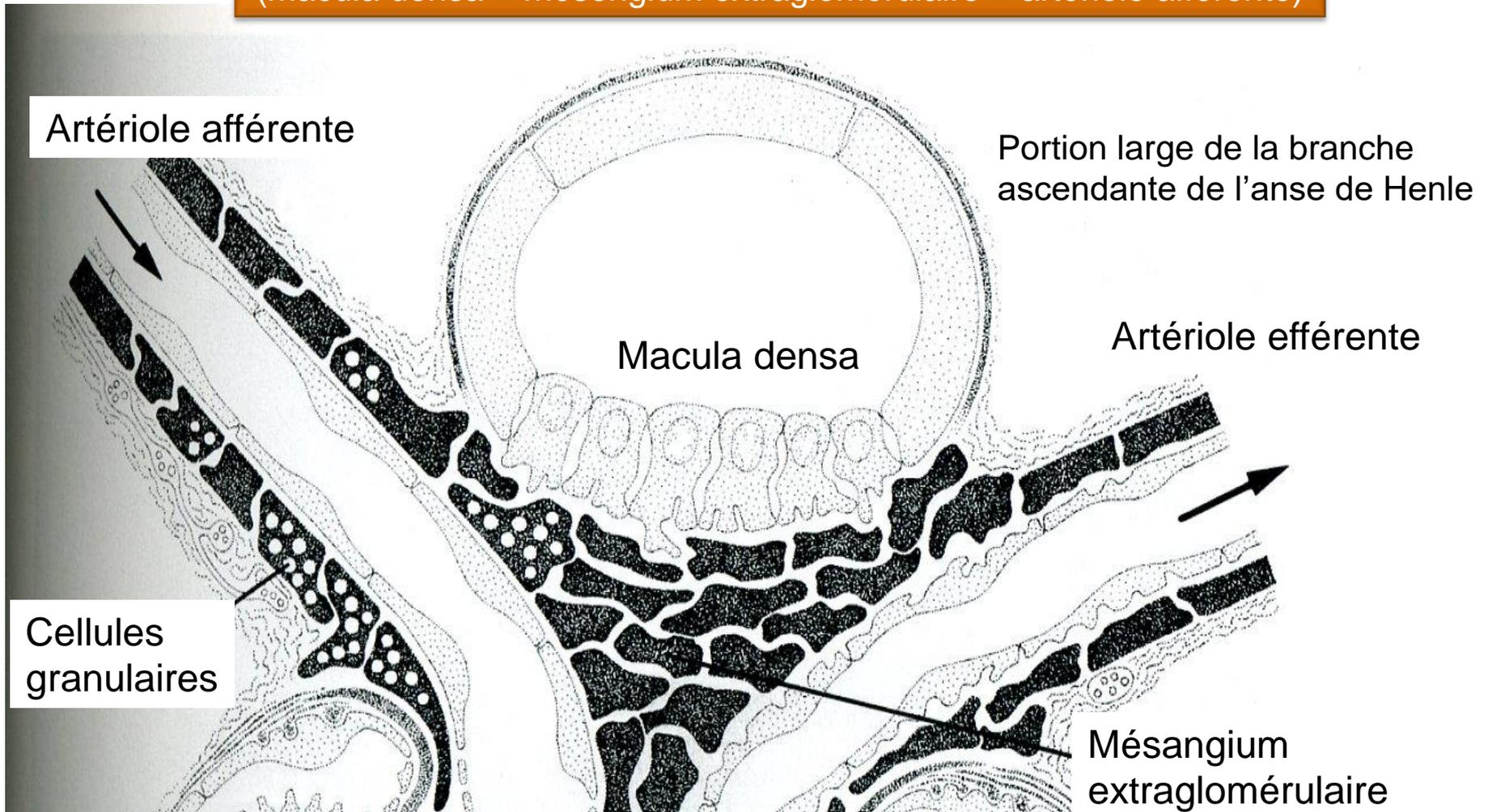
Les podocytes



x2500

Appareil juxta-glomérulaire

(macula densa + mésangium extraglomérulaire + artériole afférente)



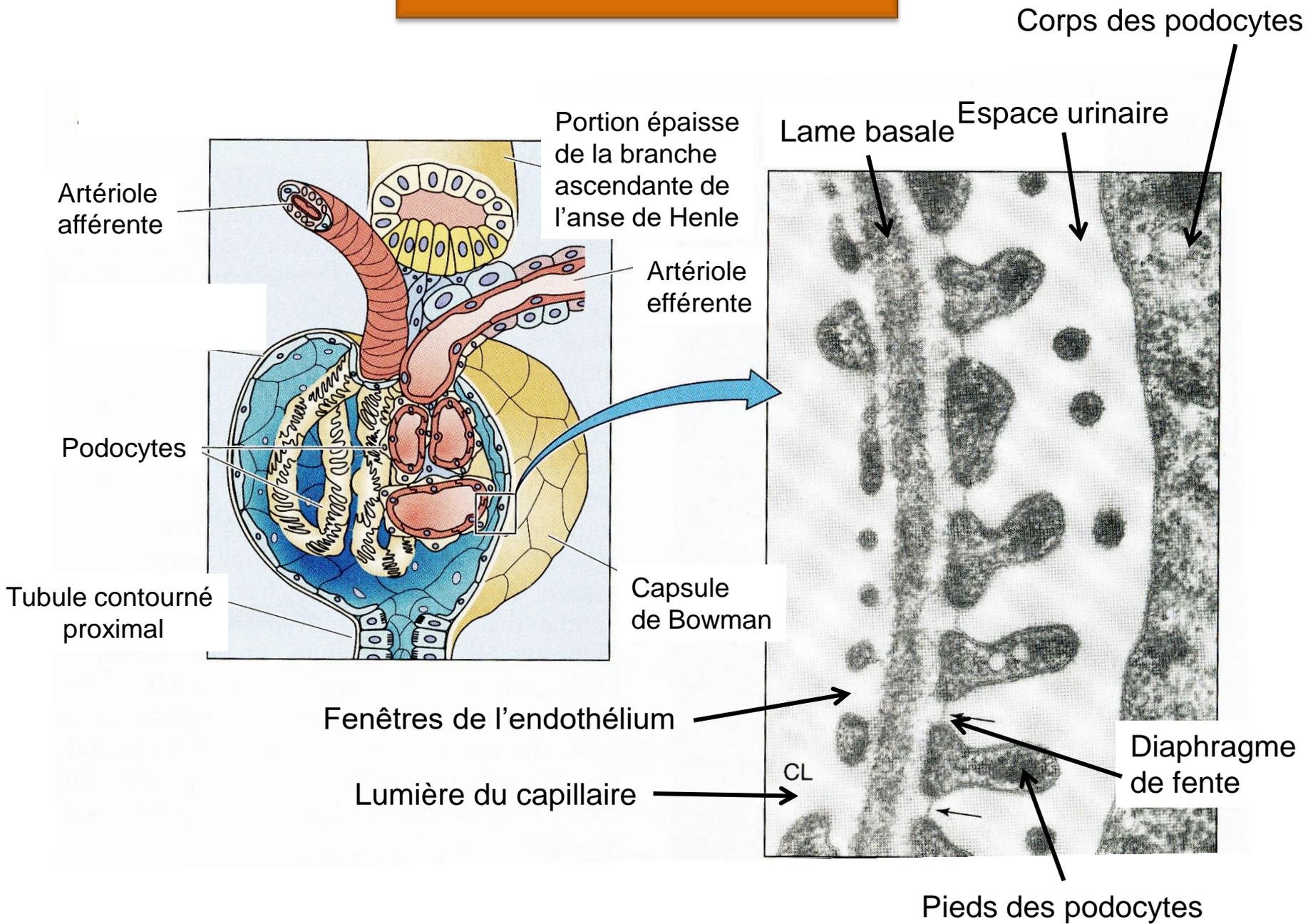
L'appareil juxta-glomérulaire est impliqué dans le contrôle :

- (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).**

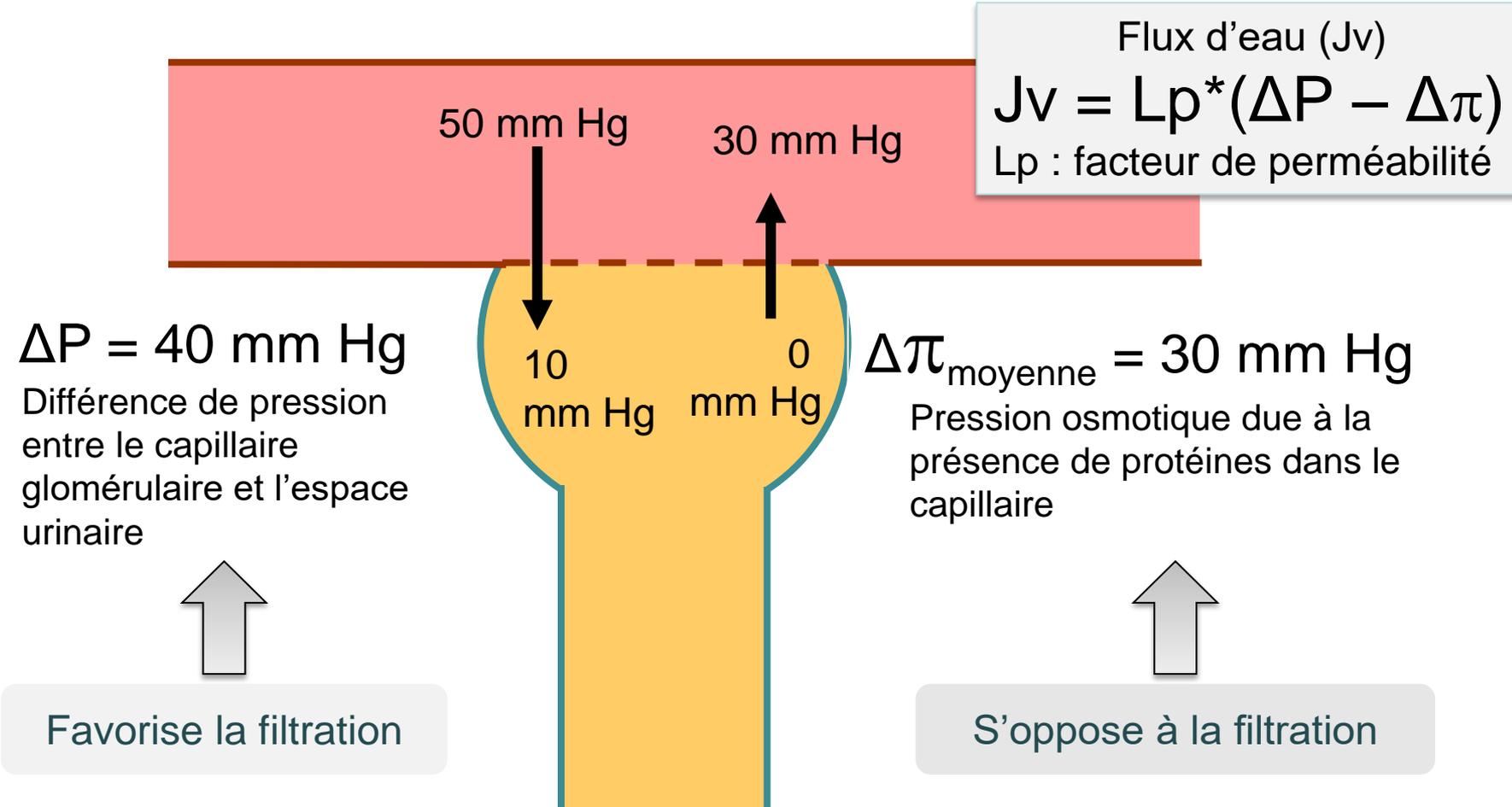
Physiologie rénale

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. Méthodes d'étude en physiologie rénale
5. 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
6. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
7. Contrôle de l'osmolarité
8. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)

Barrière de filtration



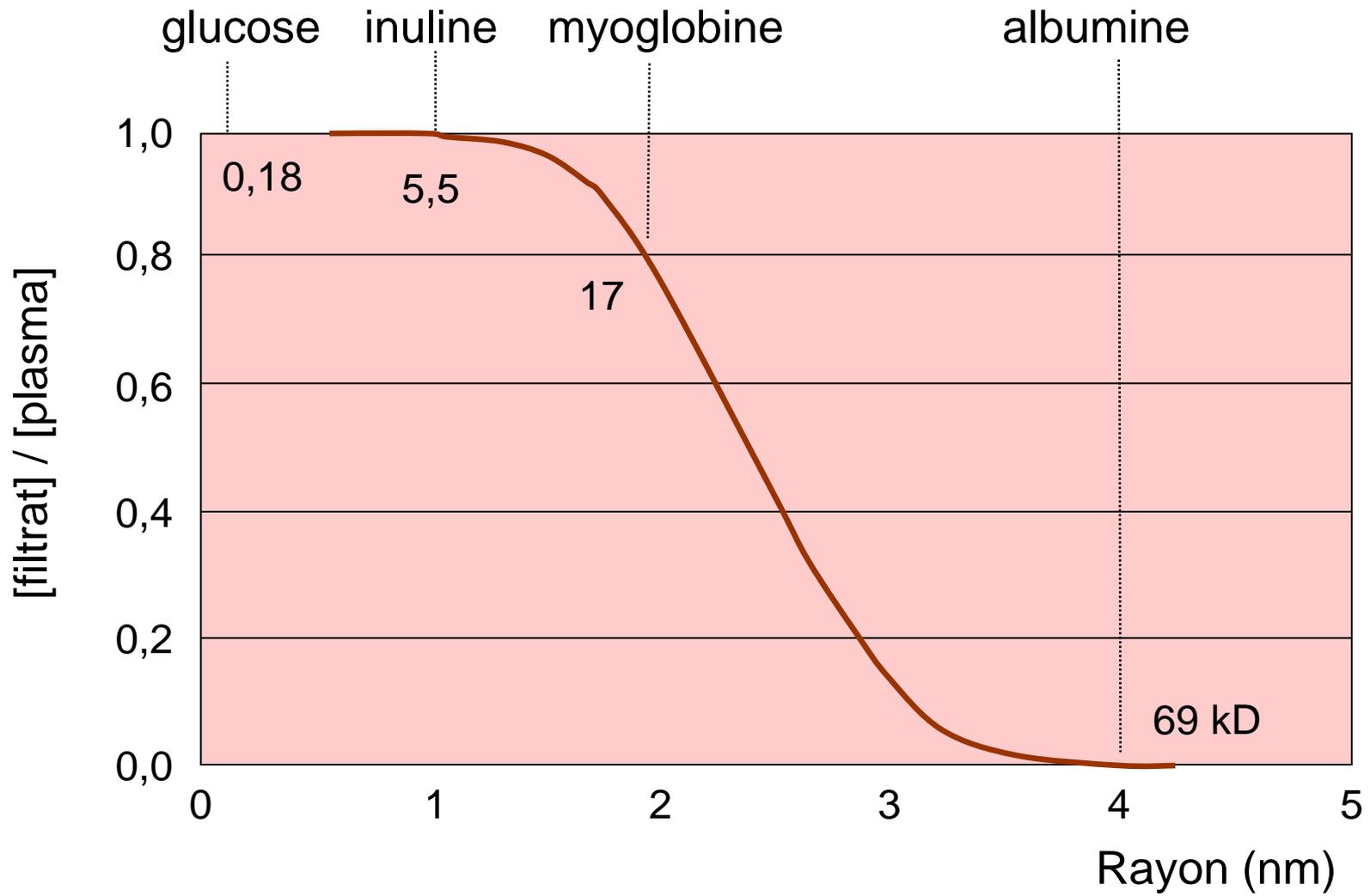
Forces en jeu dans la filtration



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

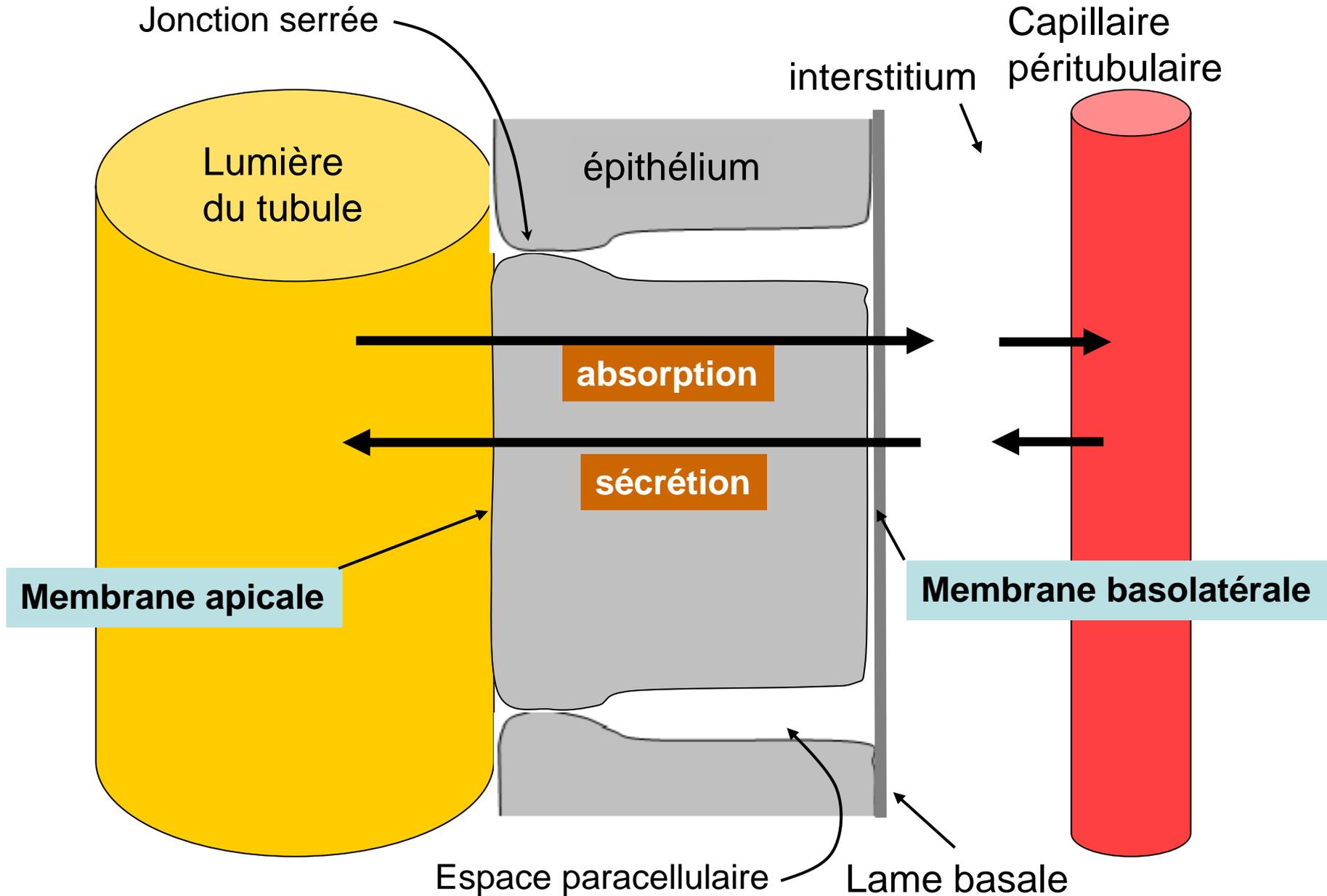
Perméabilité glomérulaire



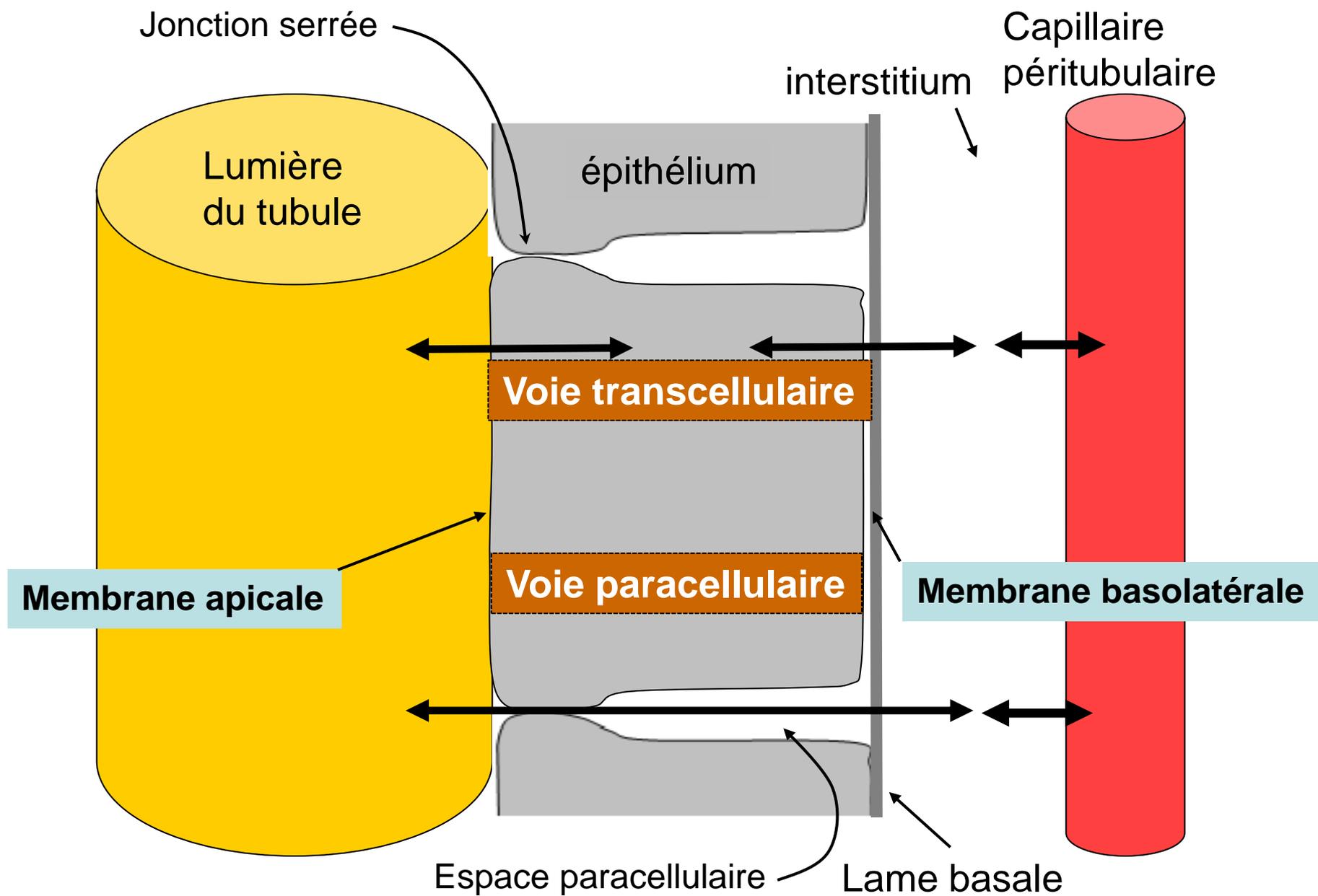
Physiologie rénale

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. Méthodes d'étude en physiologie rénale
5. 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
6. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
7. Contrôle de l'osmolarité
8. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)

Formation de l'urine

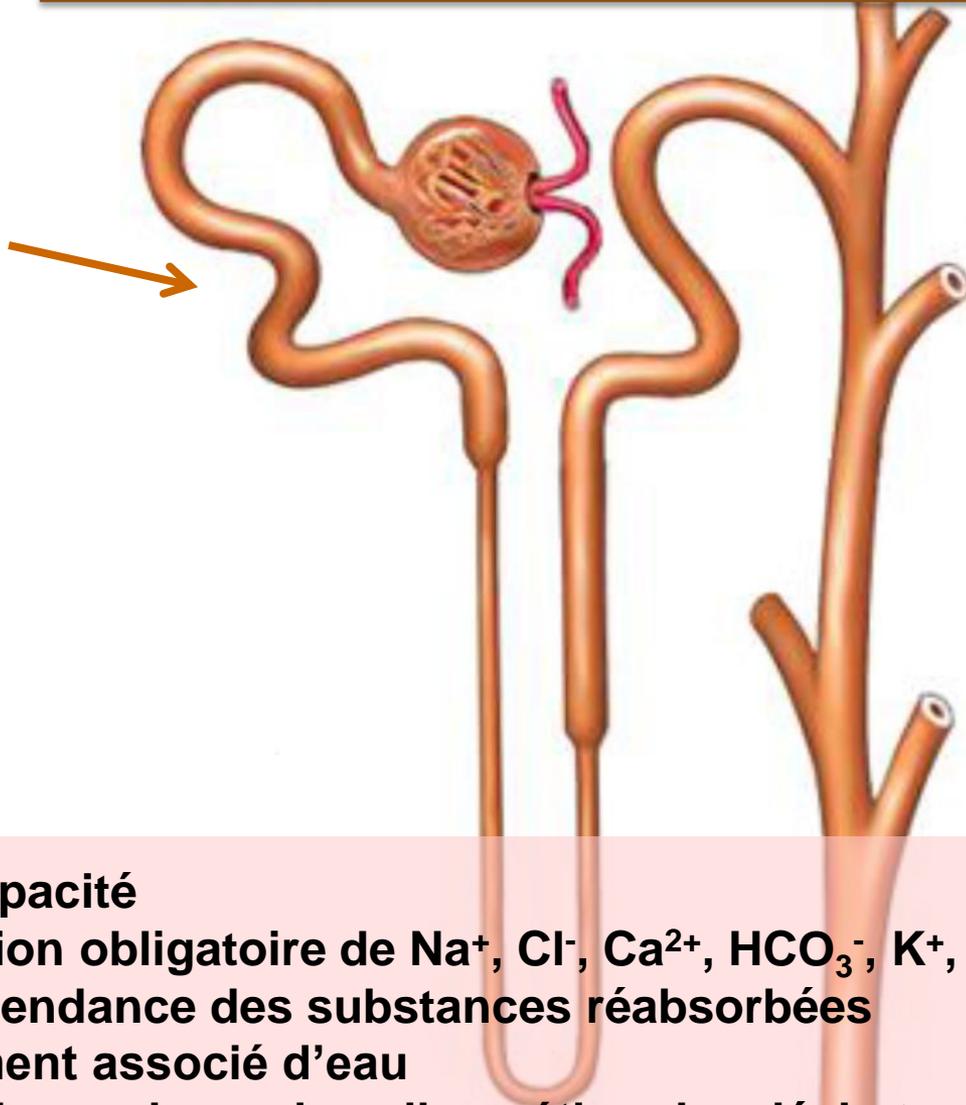


Transport transépithélial de substances : 2 voies de passage



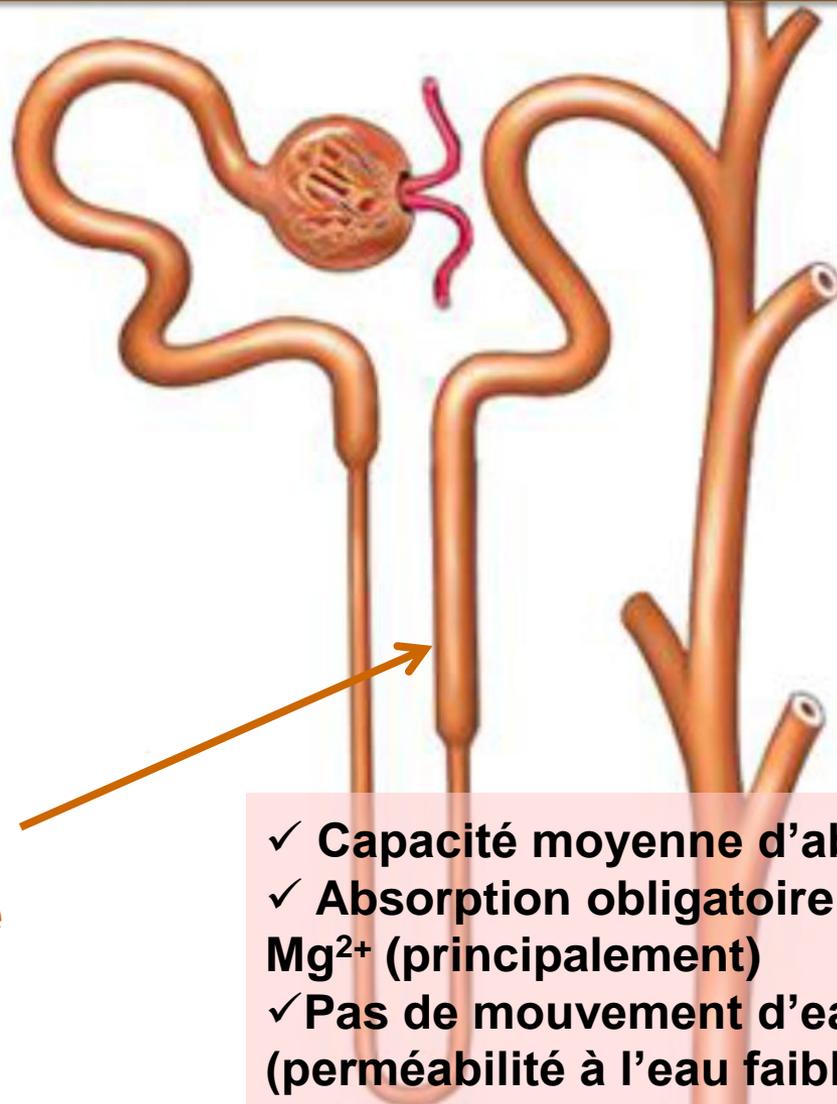
Spécialisation des différents segments du néphron

Tube proximal



- ✓ Forte capacité
- ✓ Absorption obligatoire de Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , HCO_3^- , K^+ , glucose, etc...
- ✓ Interdépendance des substances réabsorbées
- ✓ Mouvement associé d'eau
- ✓ Implication majeure dans l'excrétion des déchets ou toxiques.

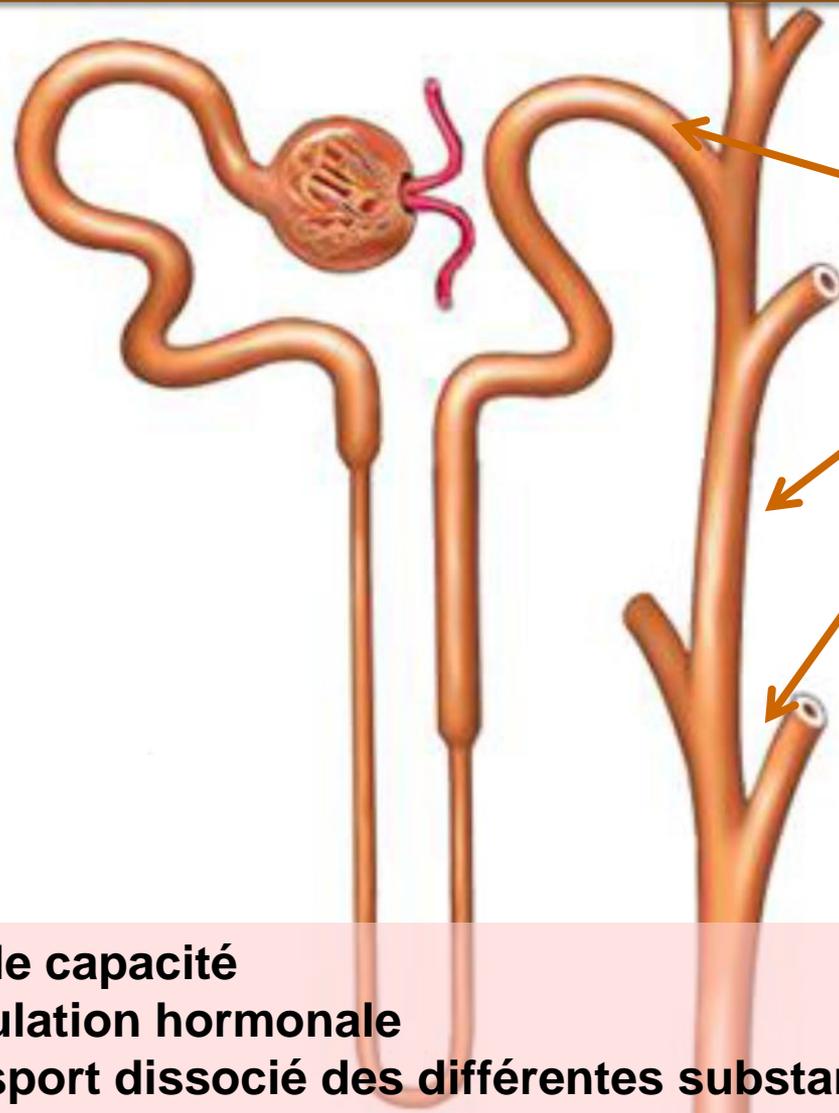
Spécialisation des différents segments du néphron



Branche large ascendante de l'anse de Henle

- ✓ Capacité moyenne d'absorption
- ✓ Absorption obligatoire de NaCl, Ca²⁺ et Mg²⁺ (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. Méthodes d'étude en physiologie rénale
5. 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
6. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
7. Contrôle de l'osmolarité
8. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)

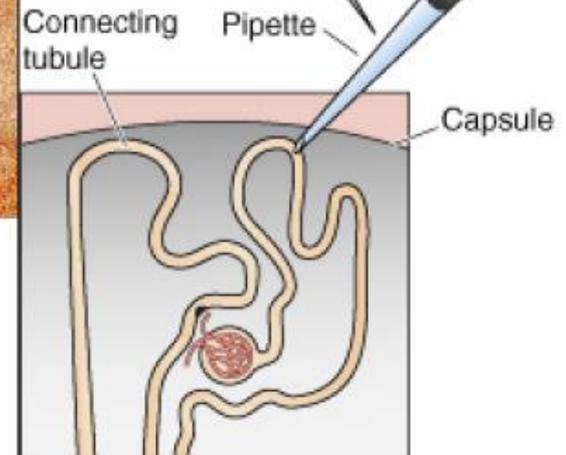
Cage à métabolisme



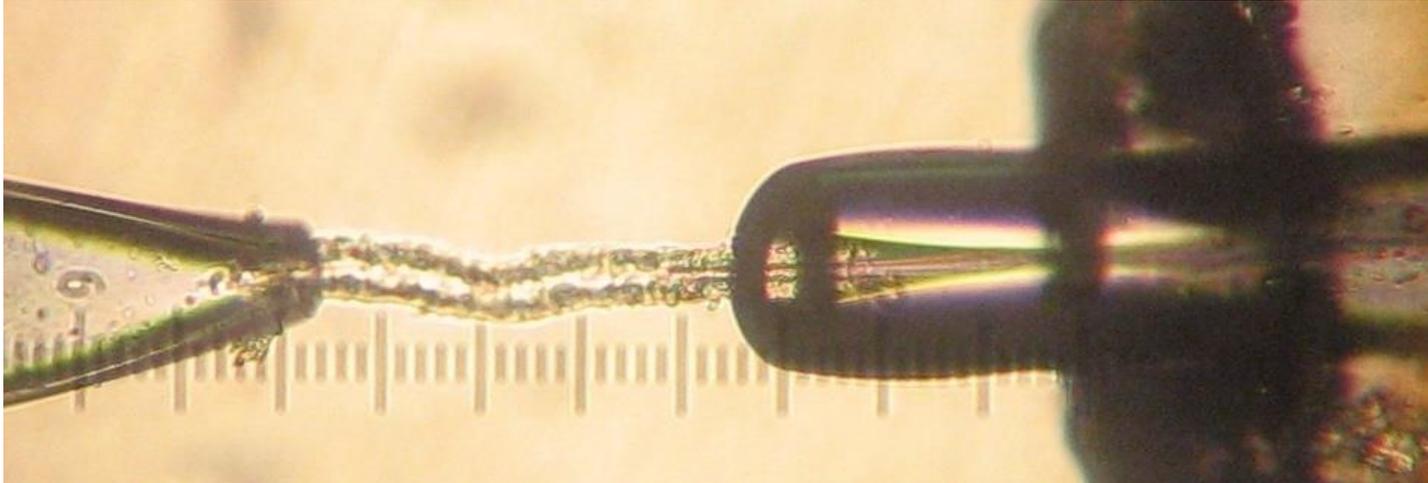
Microponction *in situ*



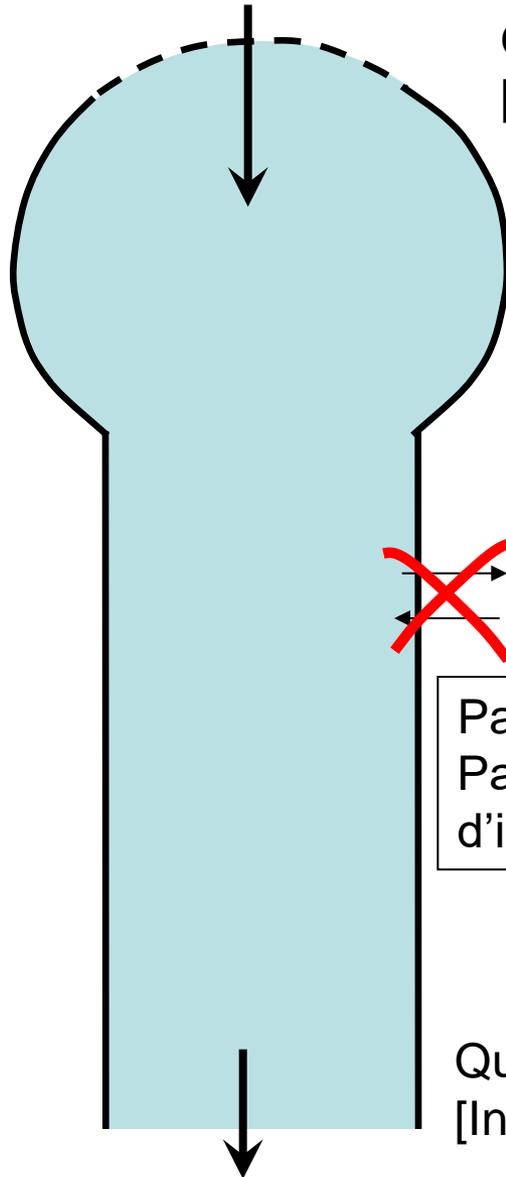
A pipette is inserted into a superficially located tubule in the kidney; in this case, the proximal tubule.



Tubule isolé microperfusé *in vitro*



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

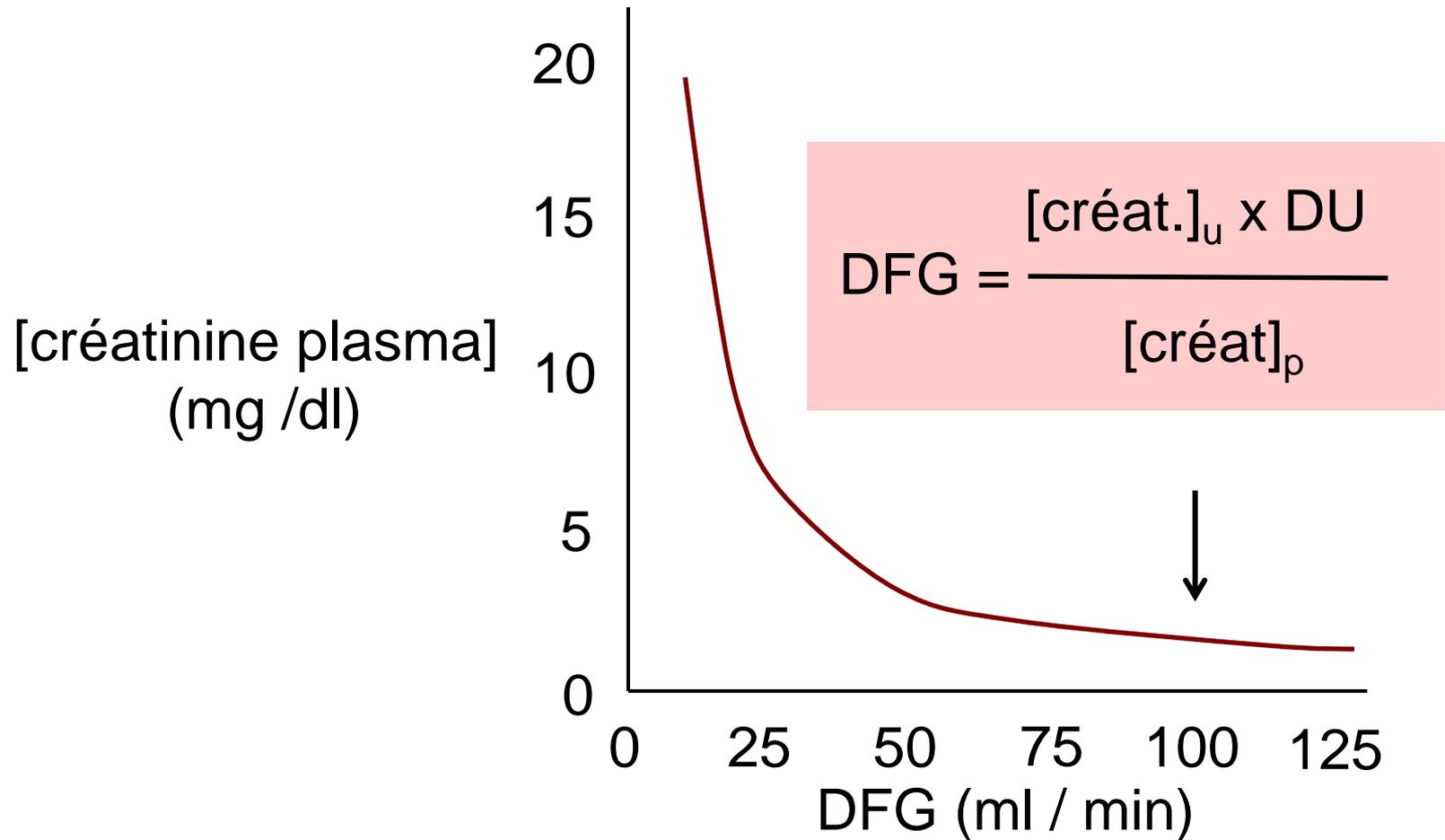
$$DFG = \frac{[inuline]_u \times DU}{[inuline]_p}$$

DFG : débit de filtration glomérulaire

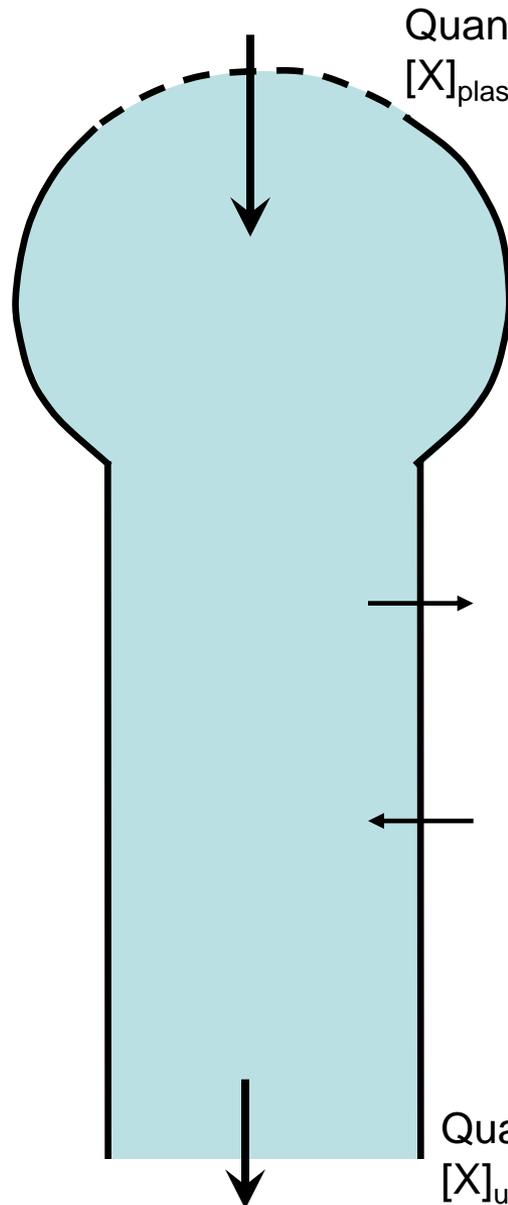
DU : débit urinaire

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

Evaluation du débit de filtration glomérulaire avec la créatine



Clairance : mesure de l'excrétion rénale d'une substance



Quantité de X filtrée / unité de temps =
 $[X]_{\text{plasma}} \times \text{DFG}$

$[X]_{\text{plasma}} \times \text{DFG} - [X]_{\text{urine}} \times \text{DU} > 0 \rightarrow$ absorption

$[X]_{\text{plasma}} \times \text{DFG} - [X]_{\text{urine}} \times \text{DU} = 0 \rightarrow$ pas de transport

$[X]_{\text{plasma}} \times \text{DFG} - [X]_{\text{urine}} \times \text{DU} < 0 \rightarrow$ sécrétion

$$\text{Clairance de X} = \frac{[X]_{\text{u}} \times \text{DU}}{[X]_{\text{p}}}$$

(ml/min)

DU : débit urinaire

DFG > clairance de X \rightarrow absorption

DFG = clairance de X \rightarrow pas de transport

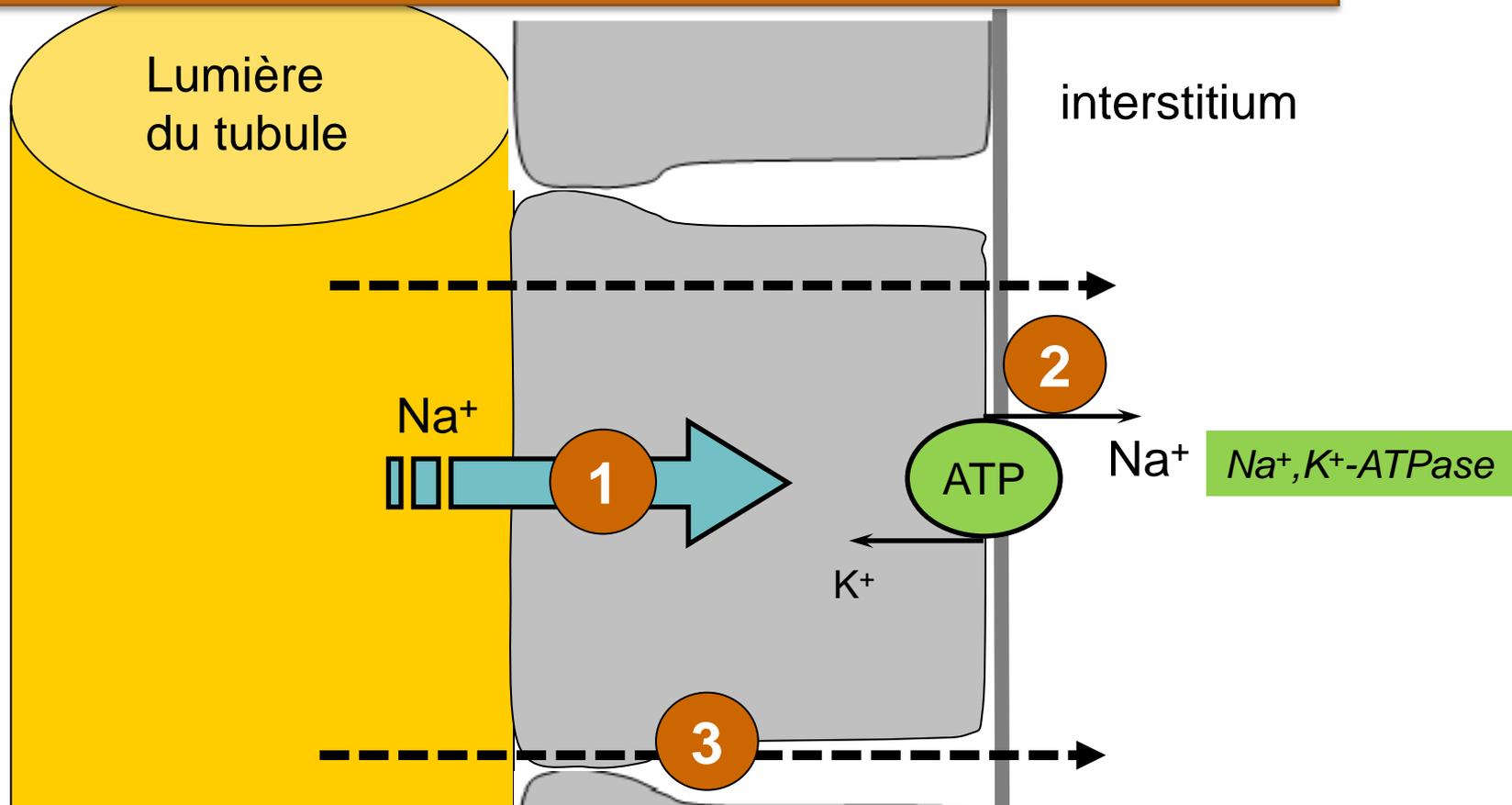
DFG < clairance de X \rightarrow sécrétion

Quantité de X excrétée / unité de temps =
 $[X]_{\text{urine}} \times \text{DU}$

Physiologie rénale

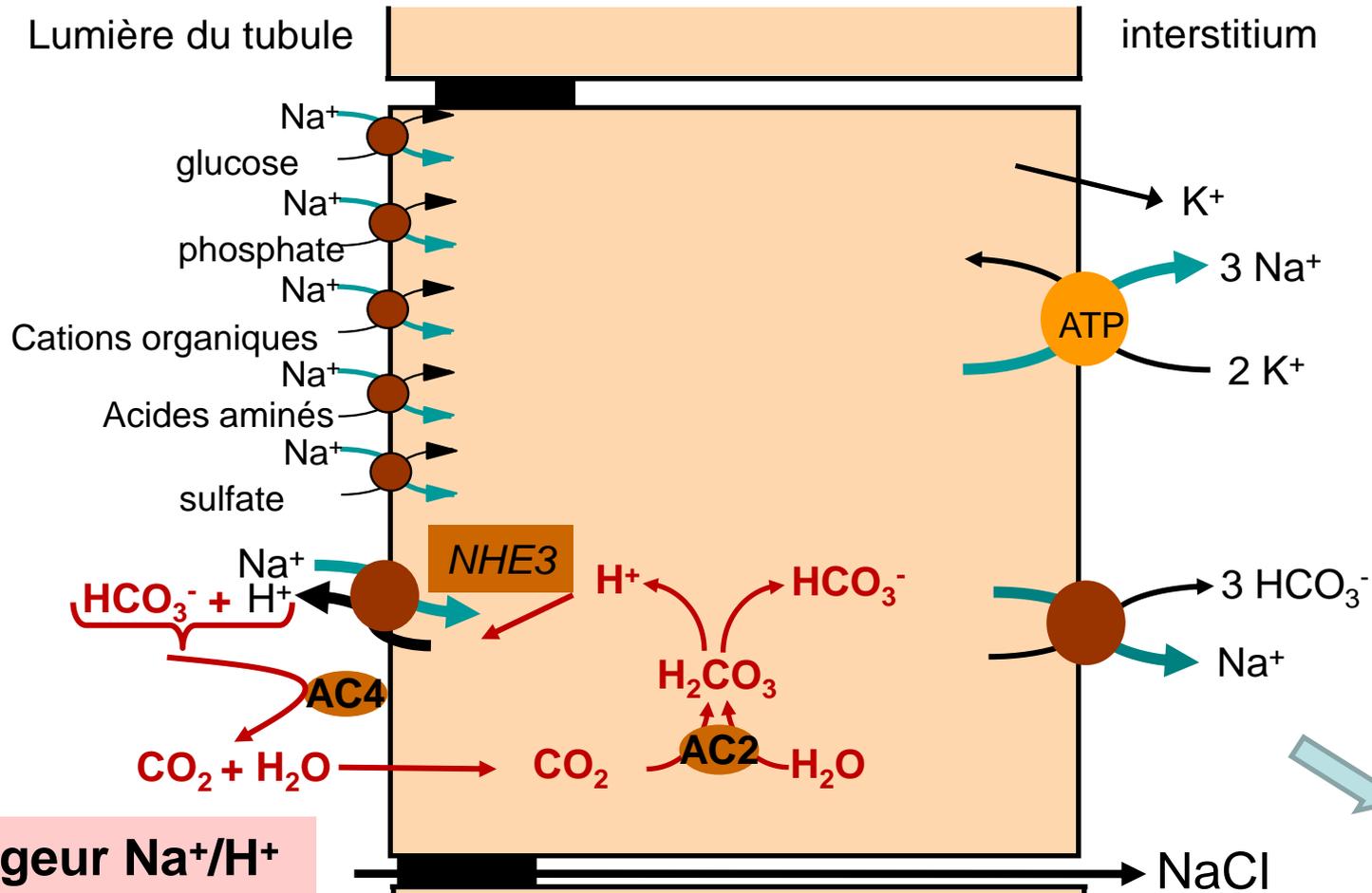
1. Structure de l'appareil urinaire
2. Formation de l'urine : filtration glomérulaire et débit sanguin rénal
3. Formation de l'urine : spécialisation fonctionnelle des segments du néphron ; absorption / sécrétion
4. Méthodes d'étude en physiologie rénale
5. Absorption du sodium ; transport du sodium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

Absorption de sodium : principes généraux



- 1 Membrane apicale : passage du Na^+ selon le gradient électrochimique existant à travers la membrane apicale (transport passif ou secondairement actif).
- 2 Membrane basolatérale : passage du Na^+ contre le gradient électrochimique existant à travers la membrane basolatérale (transport actif).
- 3 Voie paracellulaire : passage du Na^+ selon le gradient électrochimique existant à travers la couche épithéliale (transport uniquement passif).

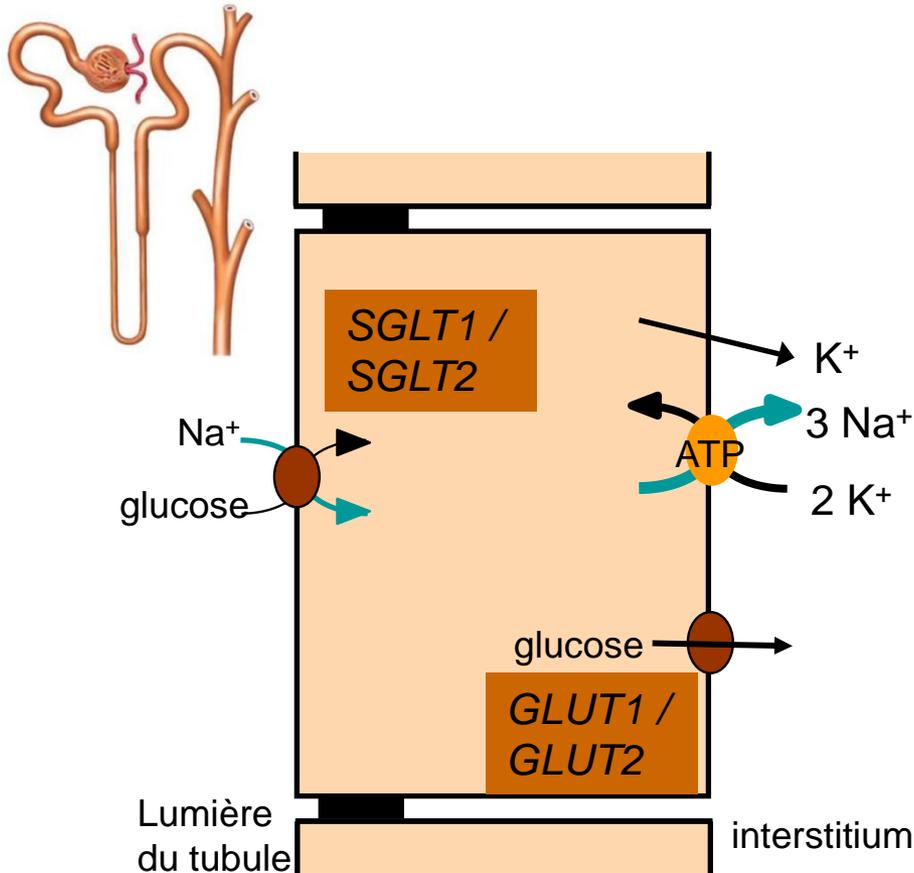
Tube proximal : diversité des transports de sodium



Echangeur Na⁺/H⁺

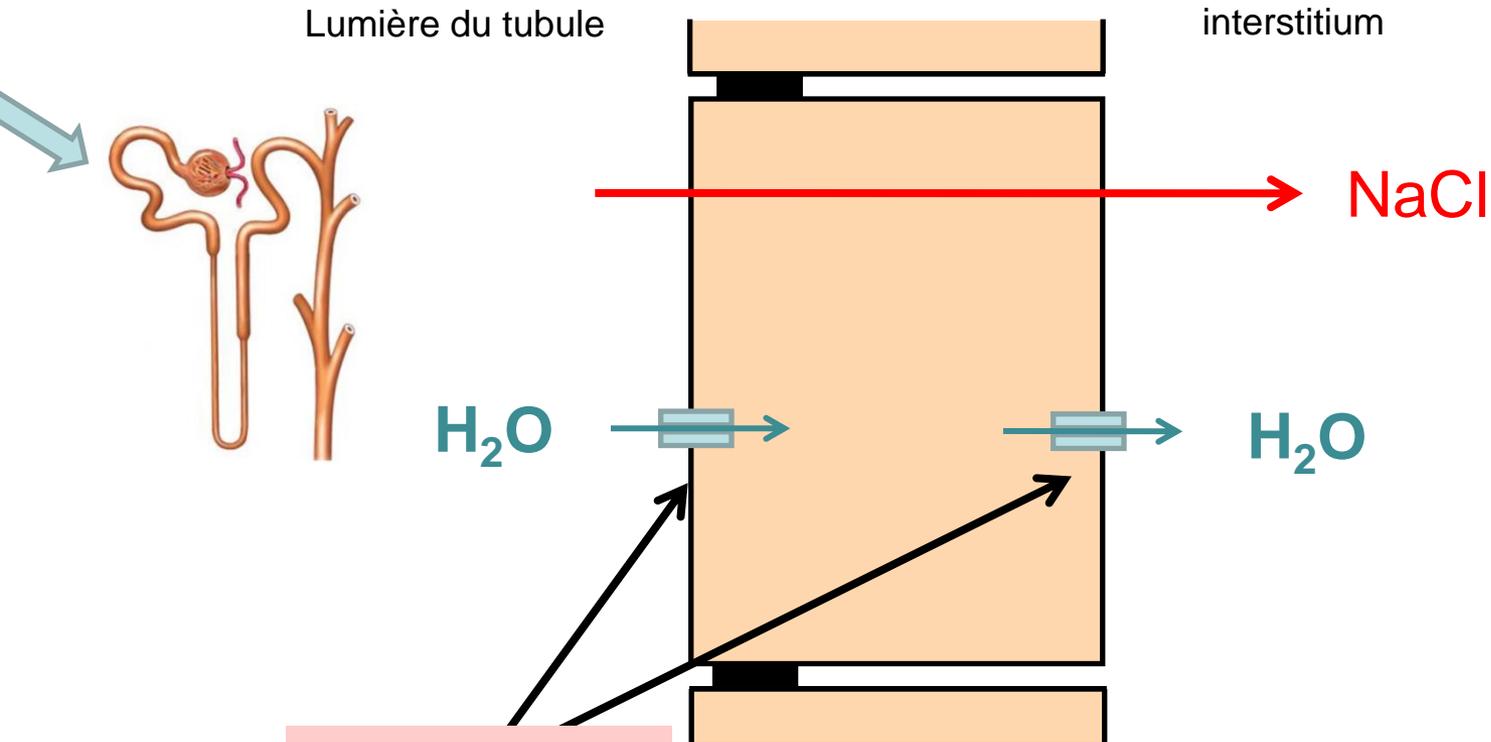
Acteur le plus important de l'absorption transcellulaire de sodium dans le tube proximal (80% de la réabsorption de Na⁺)

Réabsorption du glucose dans le tubule proximal



- ✓ L'absorption rénale de glucose s'effectue uniquement dans le tube proximal.
- ✓ Elle n'est pas régulée.
- ✓ En principe, il n'y a pas de glucose dans l'urine (100% d'absorption).
- ✓ Le glucose apparaît dans l'urine en situation pathologique quand les capacités de transport sont dépassées.
- ✓ Cela arrive pour des glycémies élevées

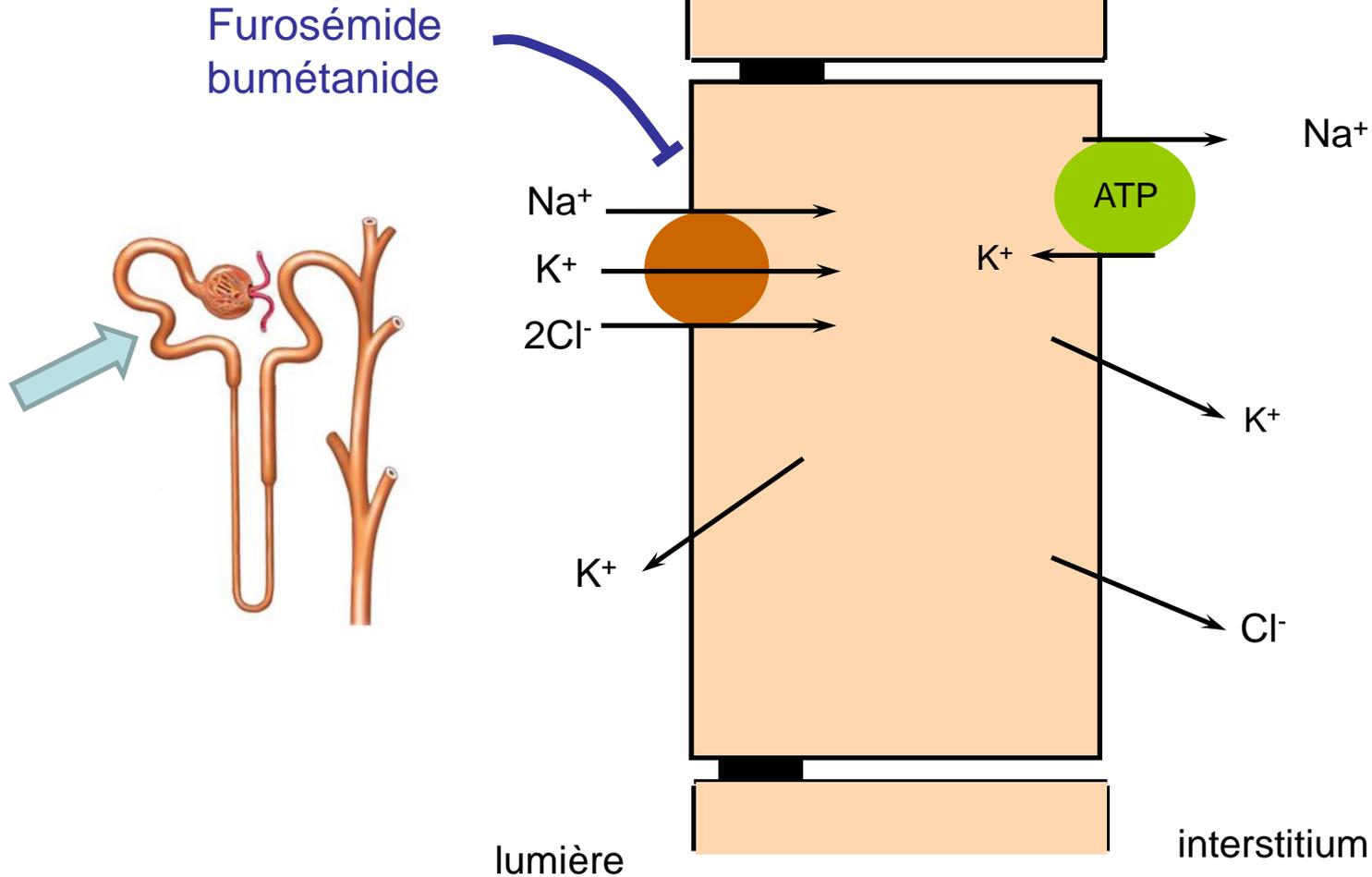
Tube proximal : et l'eau ?



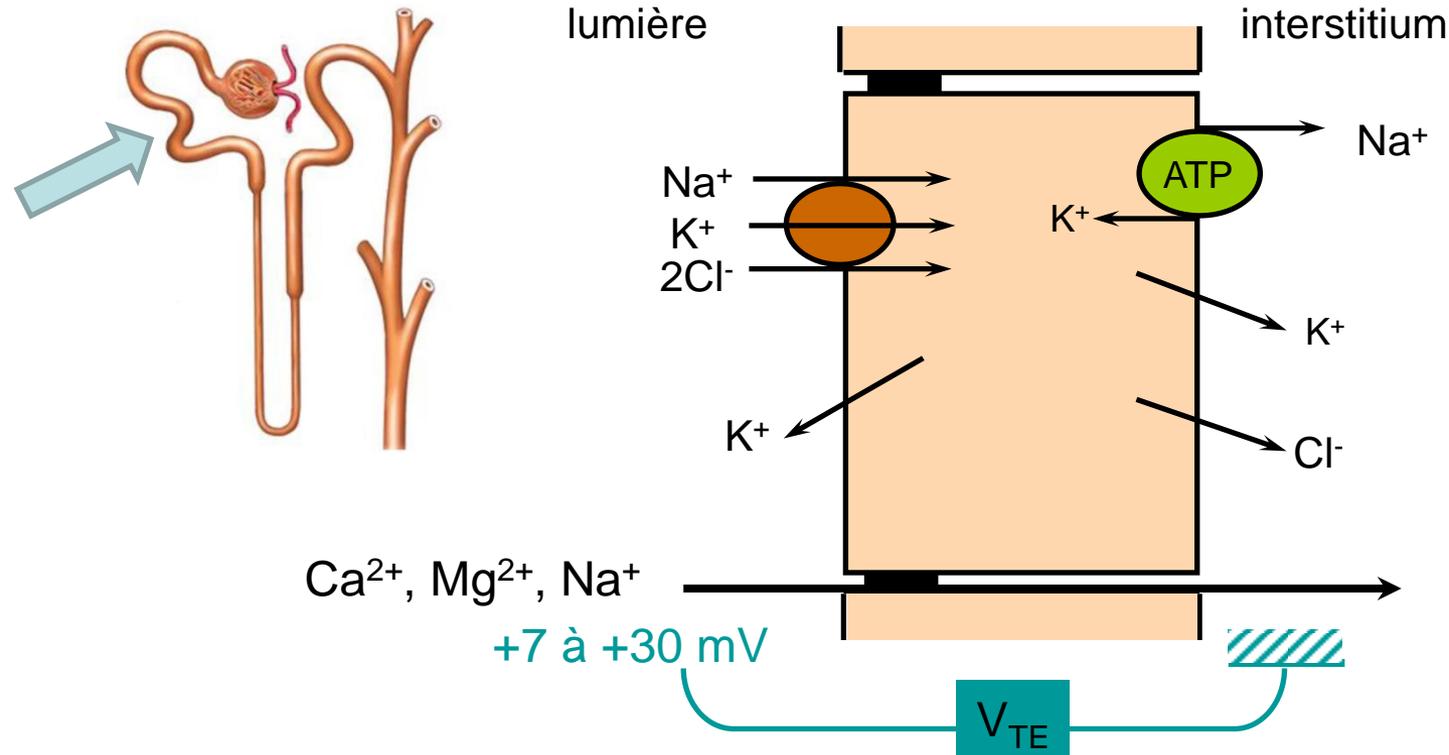
Aquaporine 1

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

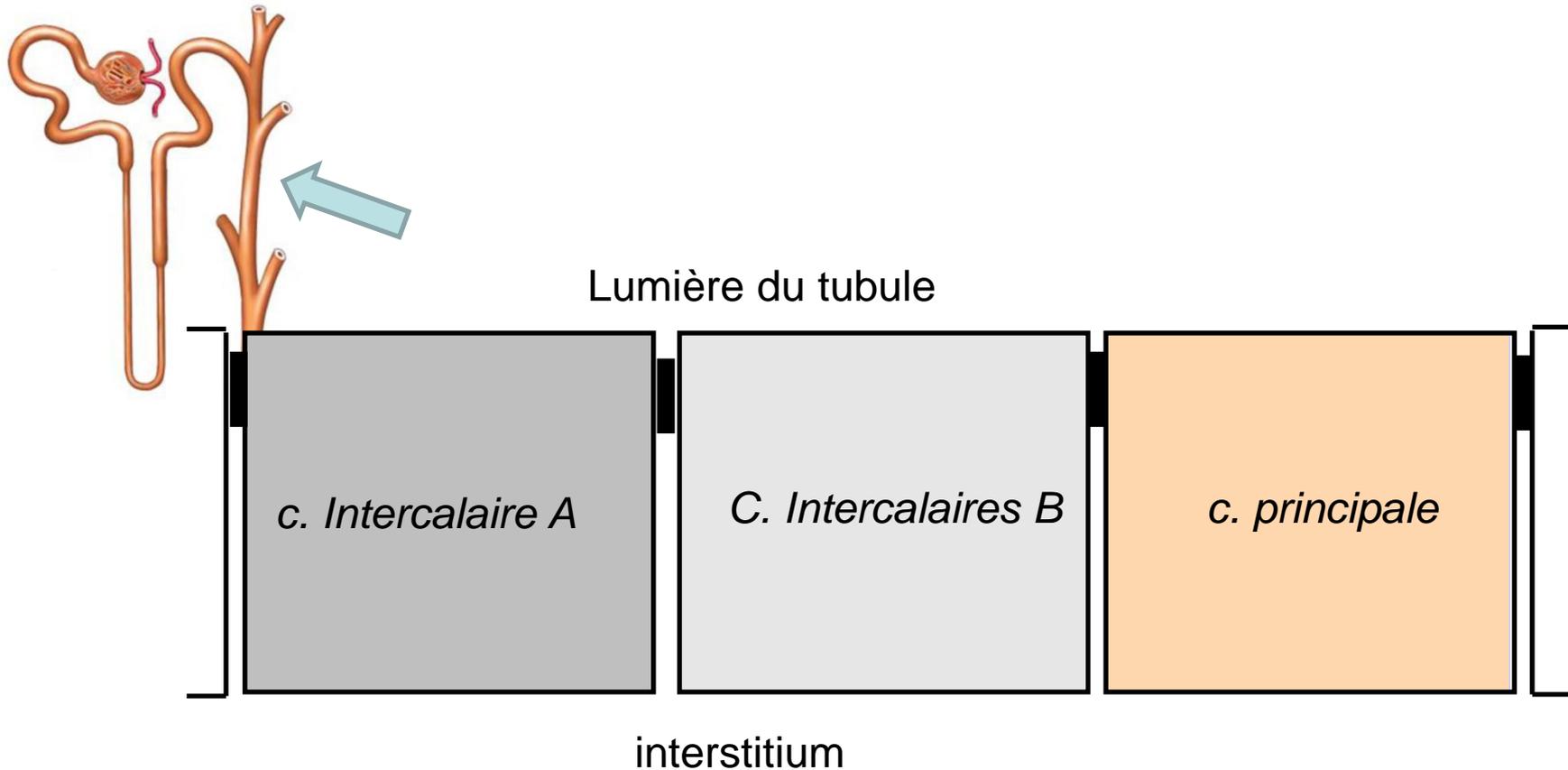


Anse large ascendante de l'anse de Henle : absorption passive de sodium, calcium et magnésium



**Le transport de NaCl est à l'origine d'une
différence de potentiel transépithéliale positive**

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

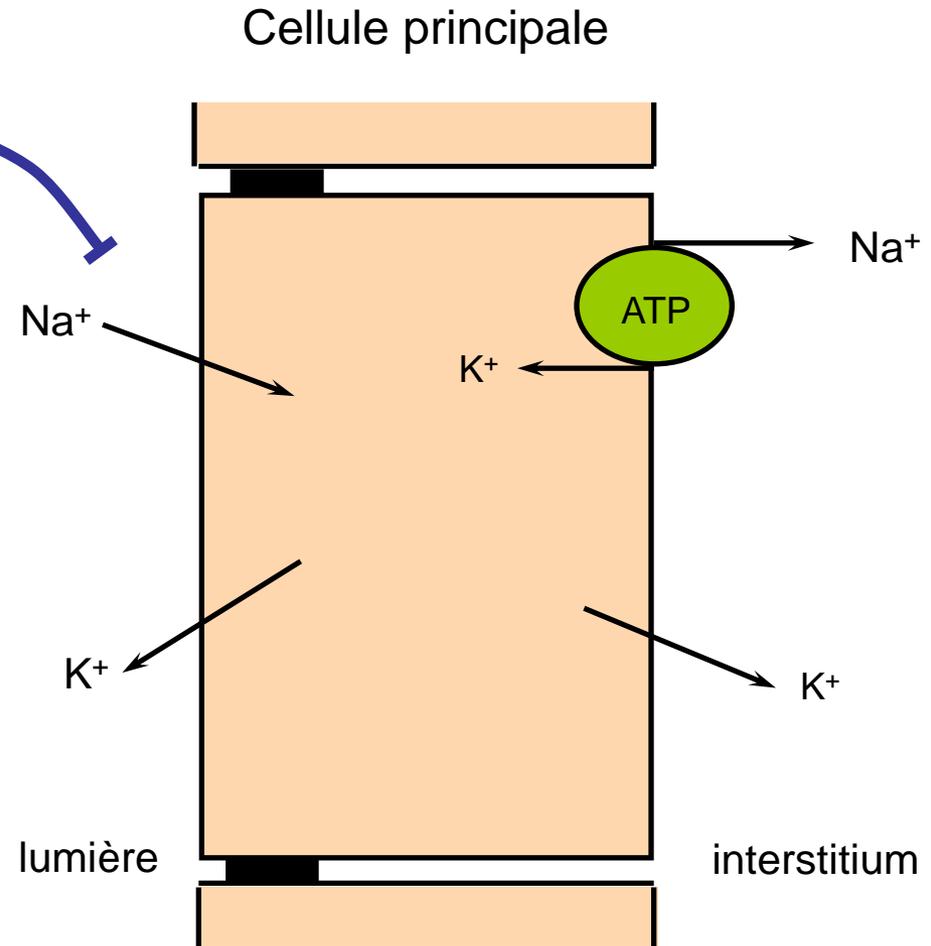
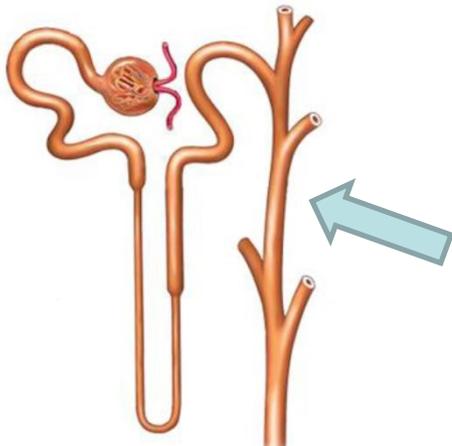
Amiloride

ENaC

Élément déterminant dans l'absorption de sodium.

Electroneutralité préservée :

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

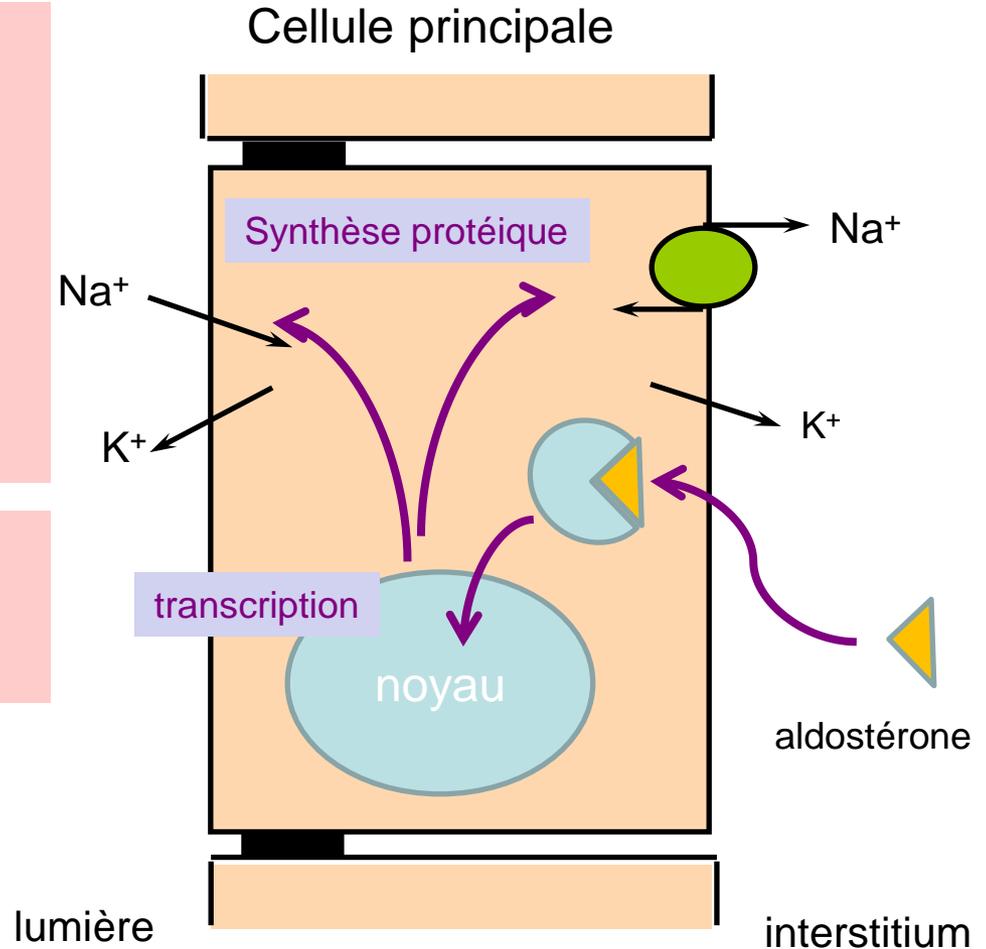
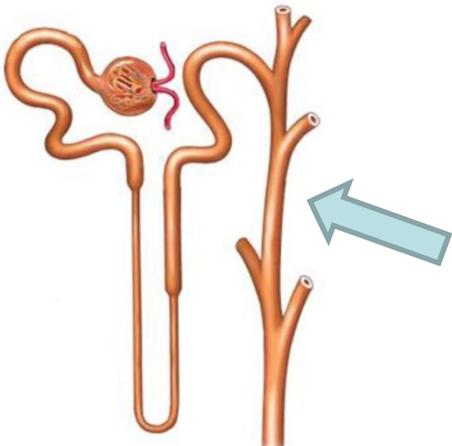


Régulation de l'absorption de sodium

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 collecteur).

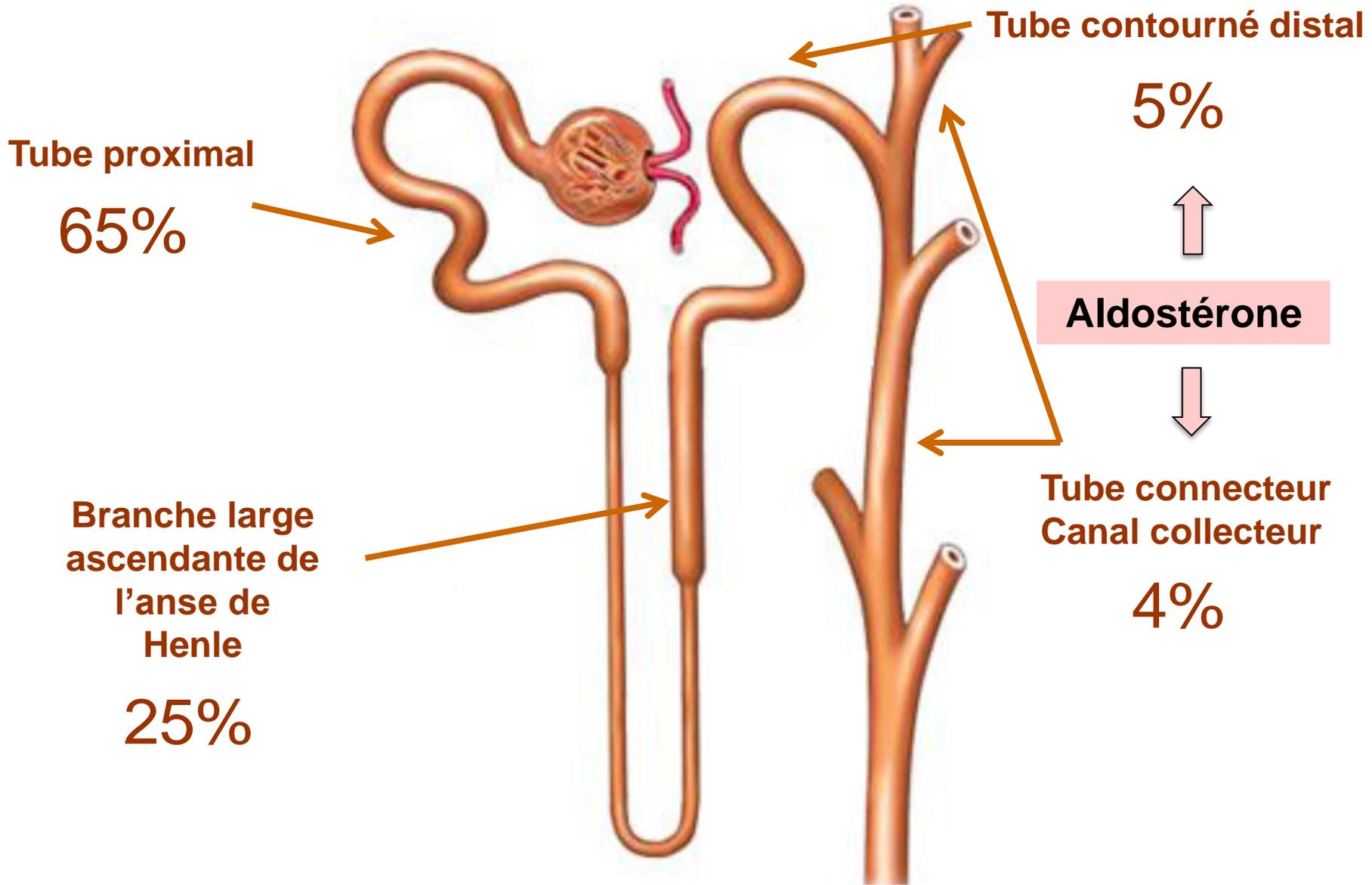
Les cellules principales expriment la 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase.



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

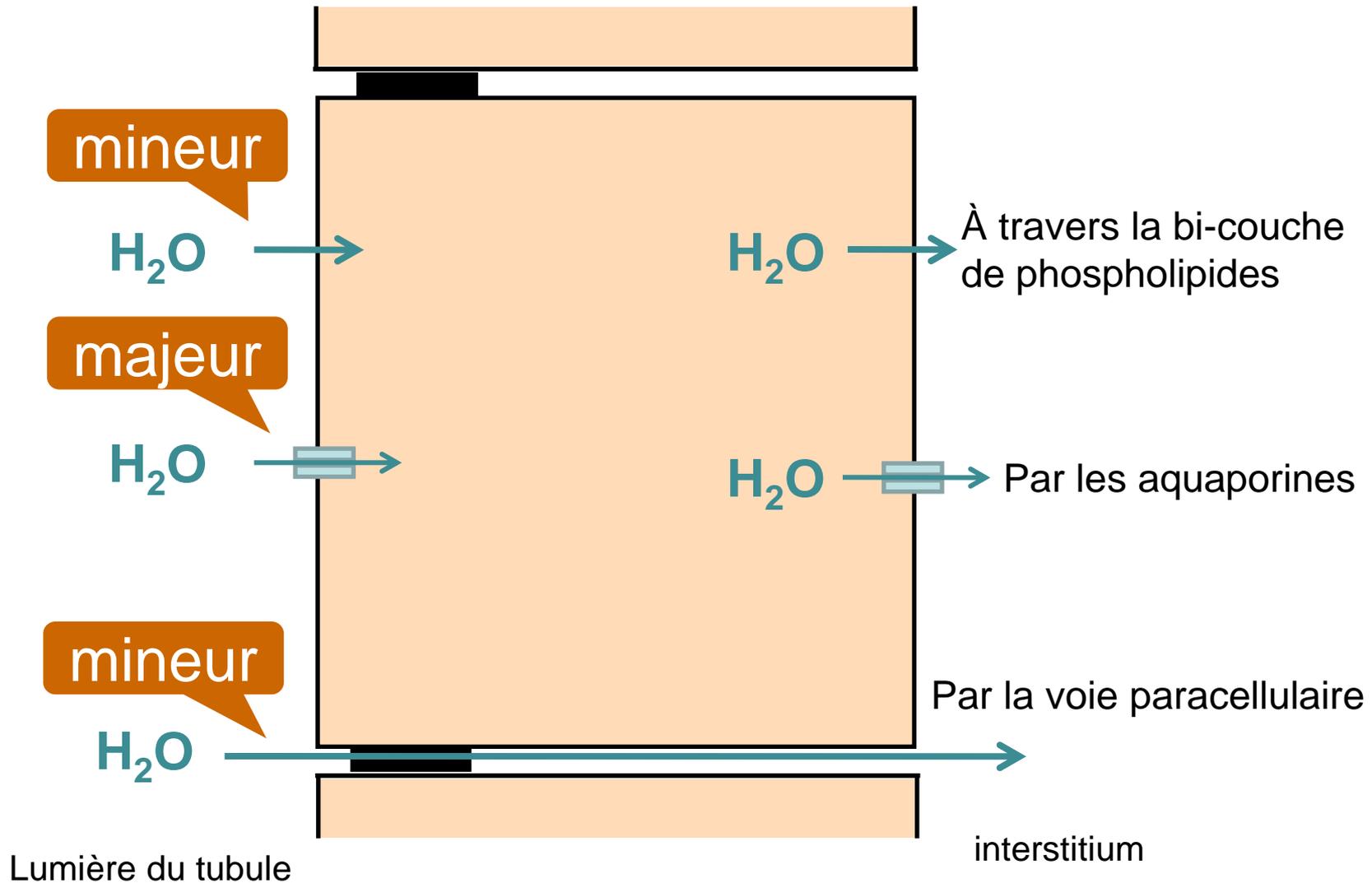
Réabsorption de sodium le long du tube rénal



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. Méthodes d'étude en physiologie rénale
5. 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
6. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
7. Contrôle de l'osmolarité
8. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)

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 ?

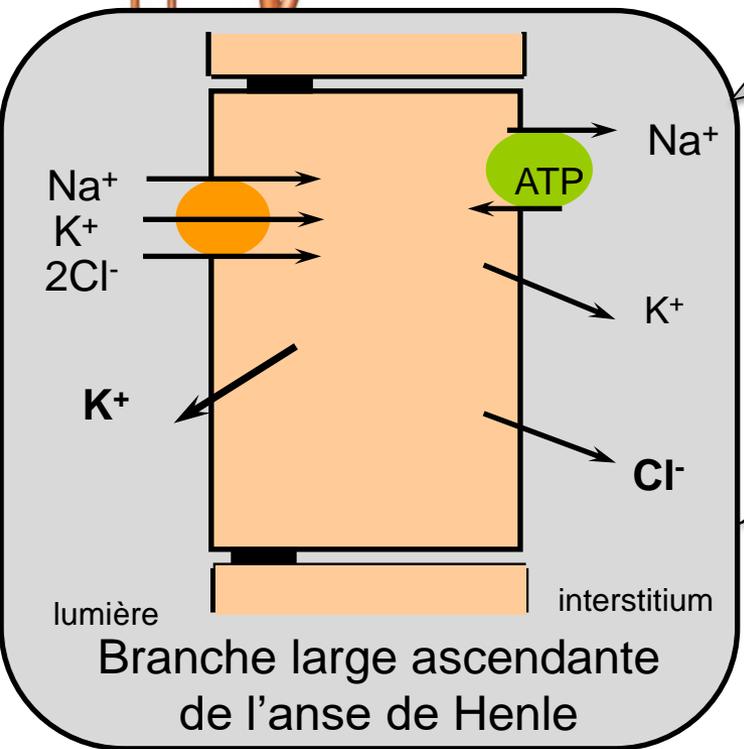
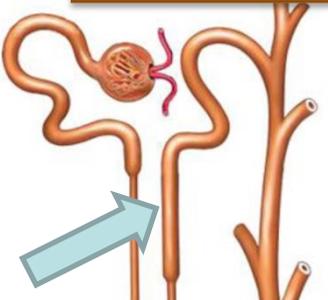
Tube proximal

- 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)

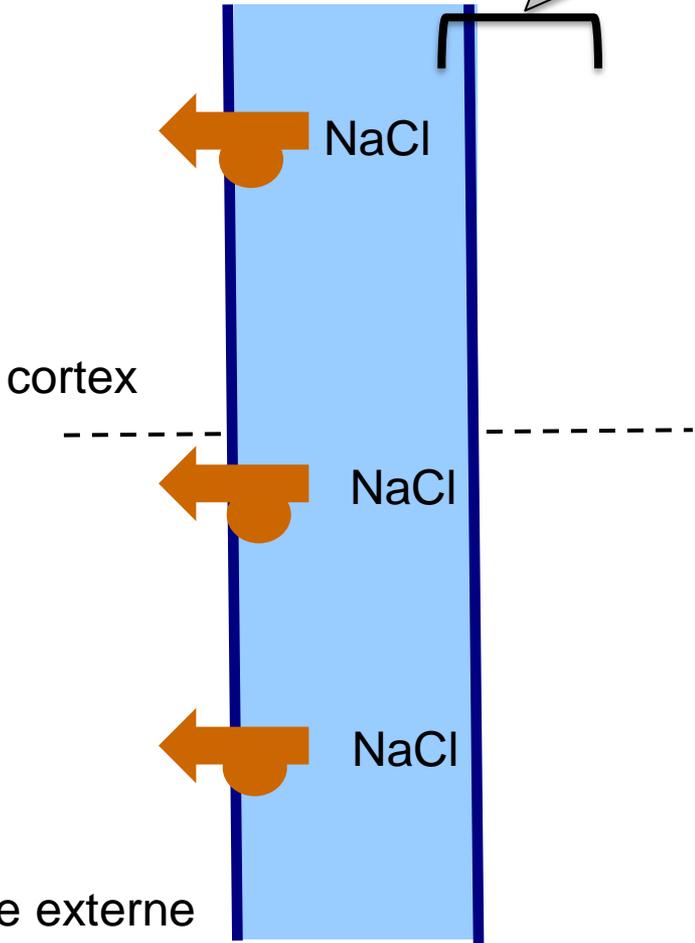


Absorbe activement du NaCl

Imperméable à l'eau

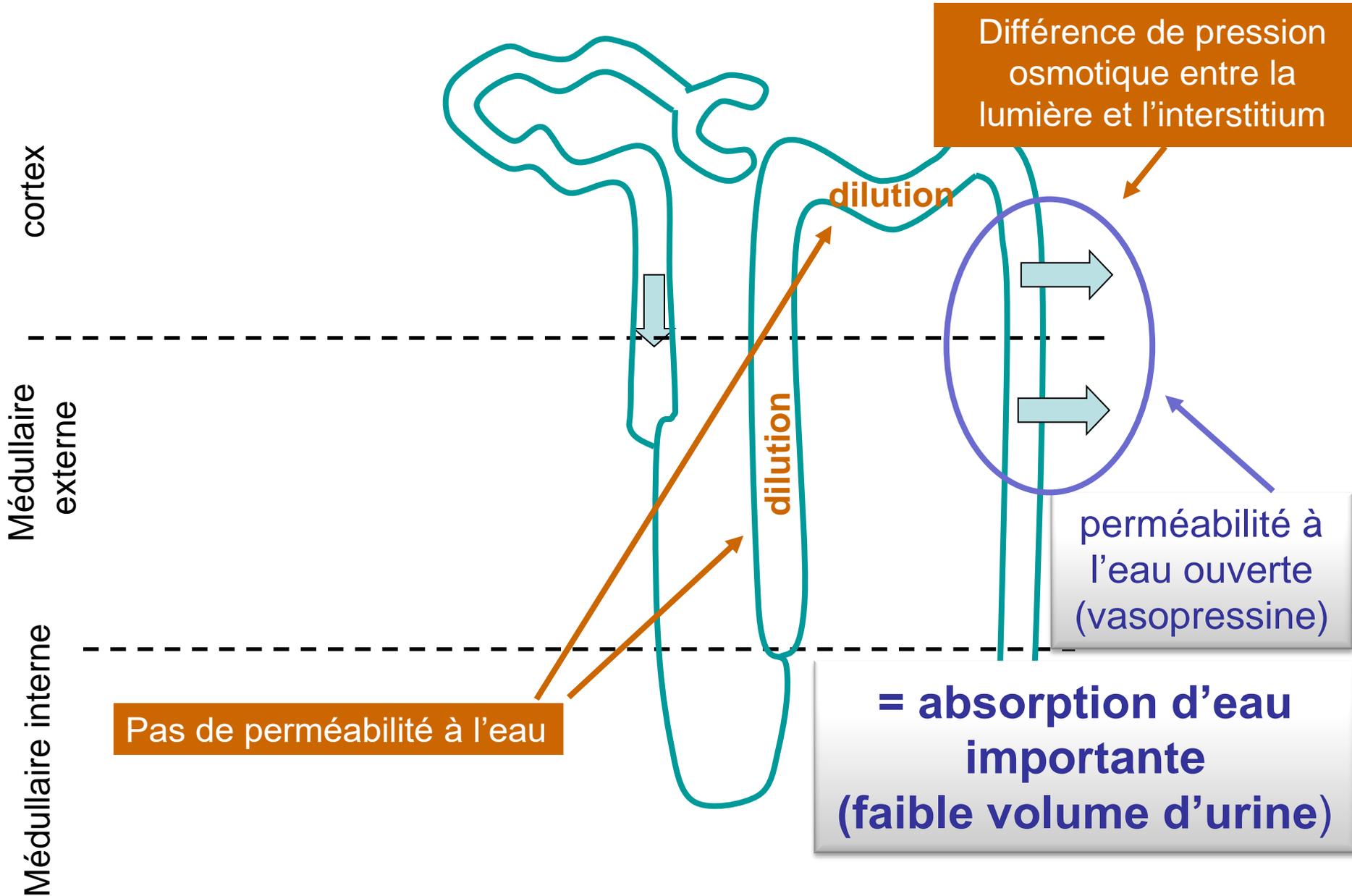
DILUTION

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

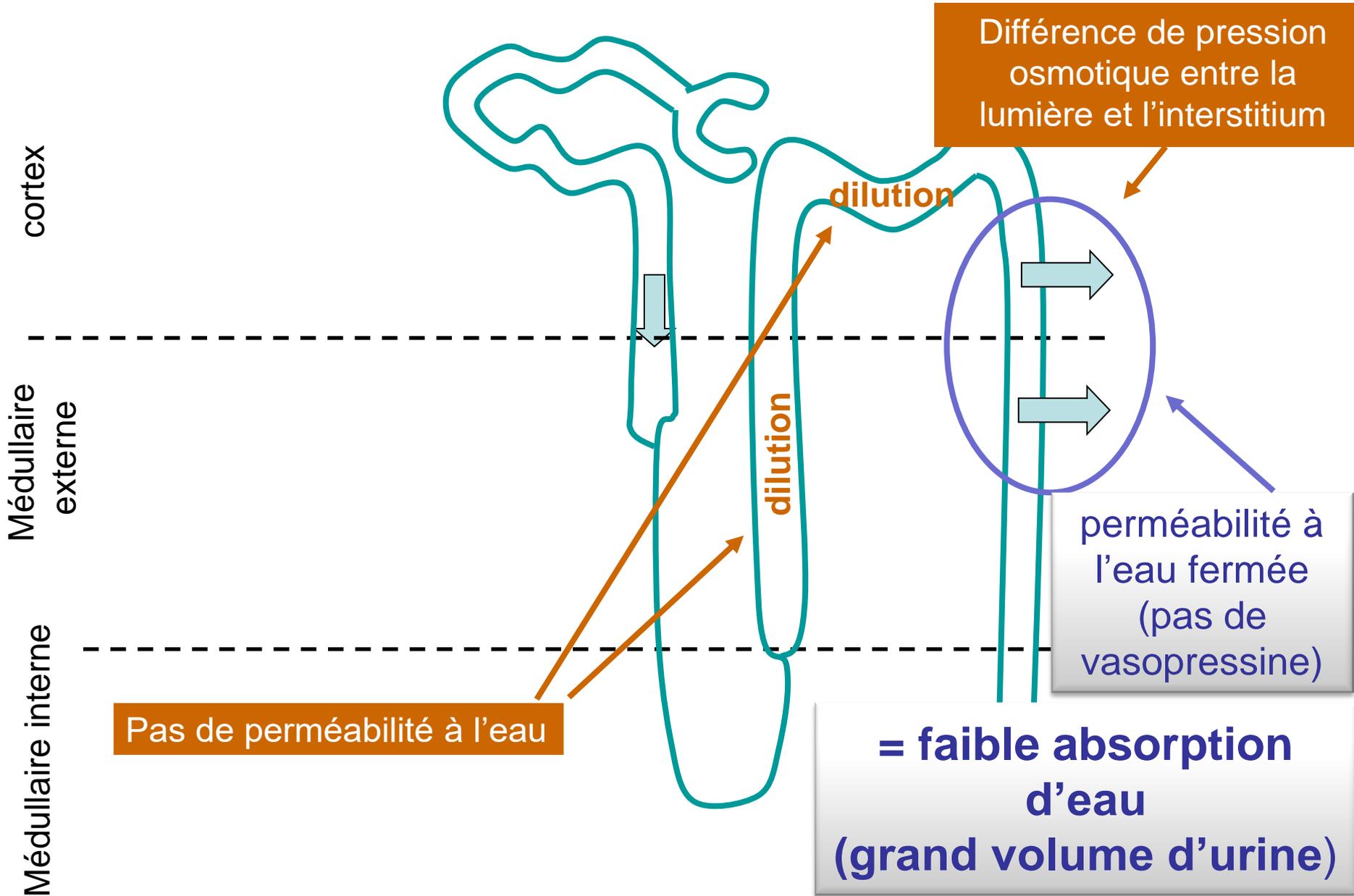


Médullaire externe

Comment absorber l'eau ?



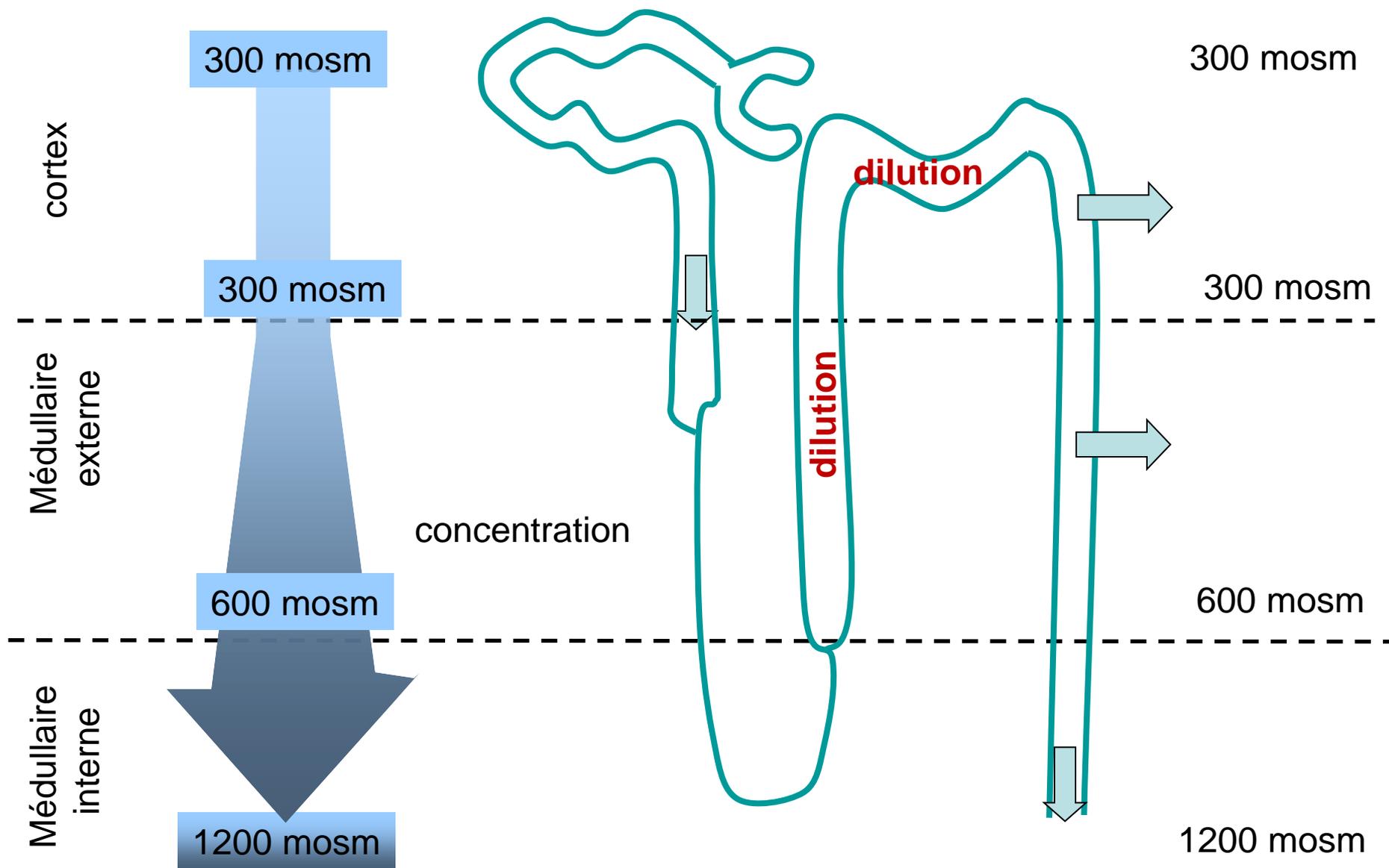
Comment éliminer l'eau ?



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)

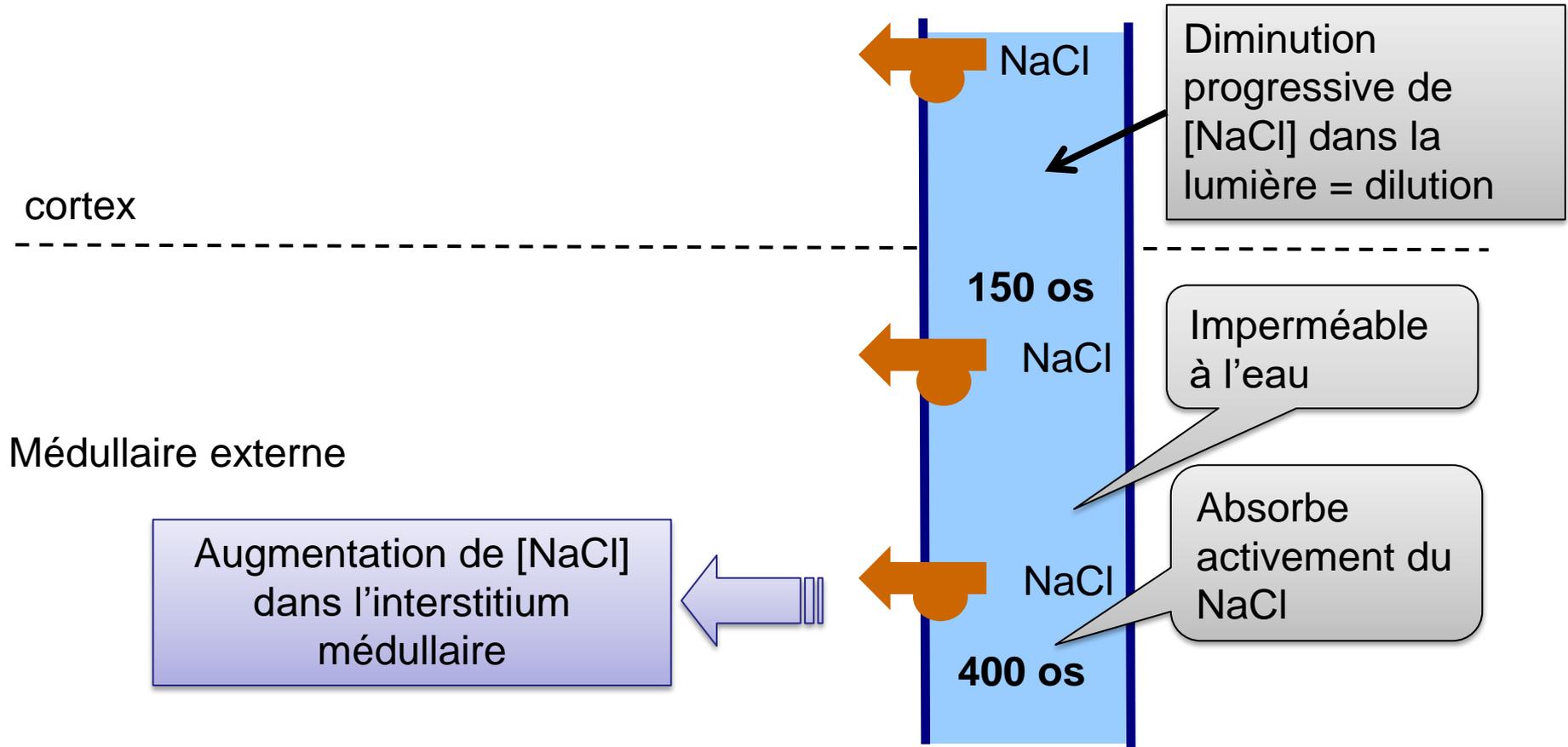
C'est le **gradient de concentration cortico-papillaire** qui permet de concentrer l'urine au dessus de l'osmolarité plasmaticque.

Gradient de concentration cortico-papillaire



Gradient de concentration cortico-papillaire

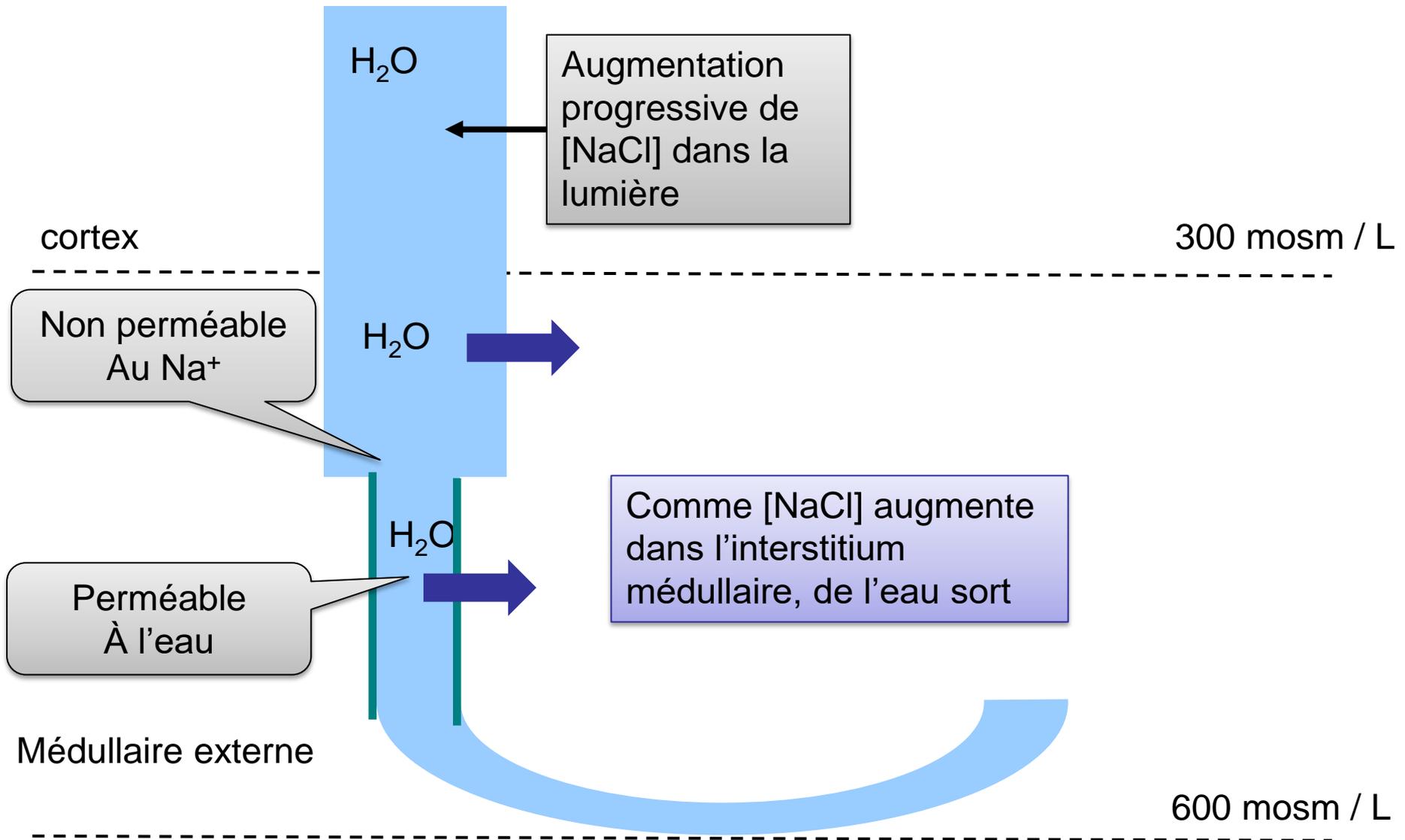
Rôle moteur de la branche large ascendante de l'anse de Henle



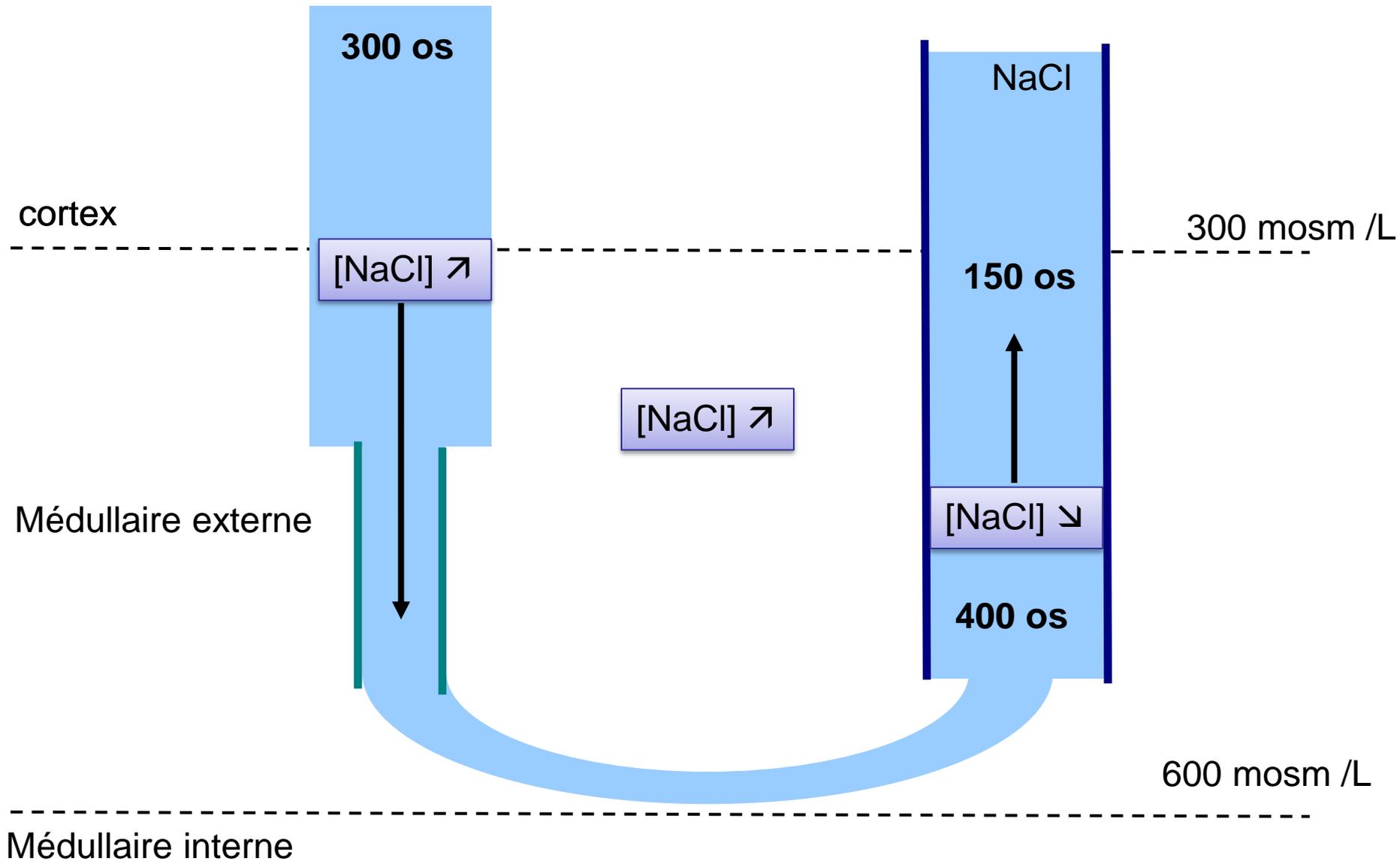
La BLA est capable de créer une différence de 200 mosmoles entre la lumière du tubule et l'interstitium à chaque niveau de la médullaire

Gradient de concentration cortico-papillaire

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

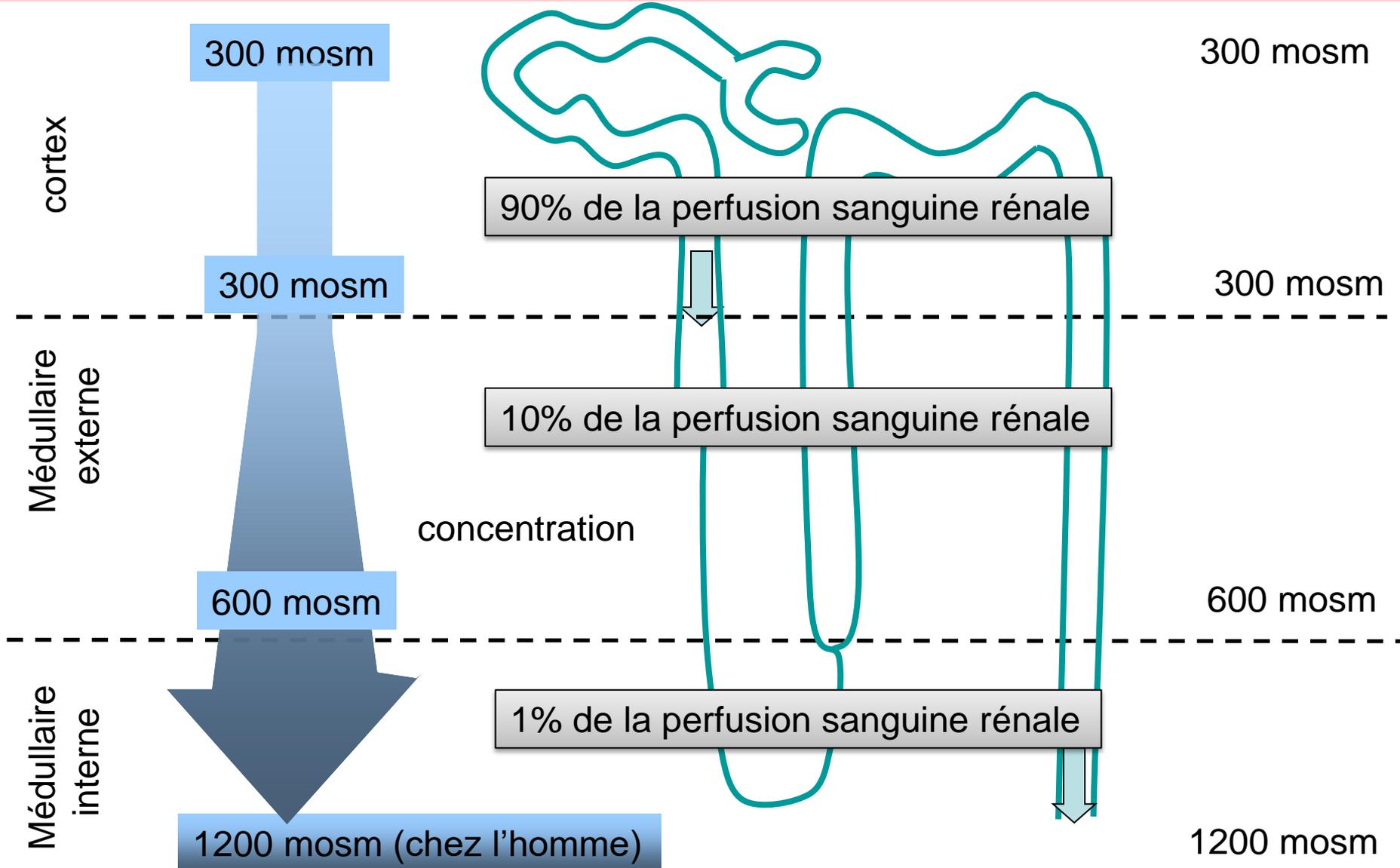


Le tout forme un système contre-courant qui fait croître l'osmolarité du cortex à la limite de la médulla interne



La circulation du sang dans la médulla est réduite dans la médulla

Equilibration des concentrations dans l'interstitium et dans les vasa-recta à chaque niveau de profondeur



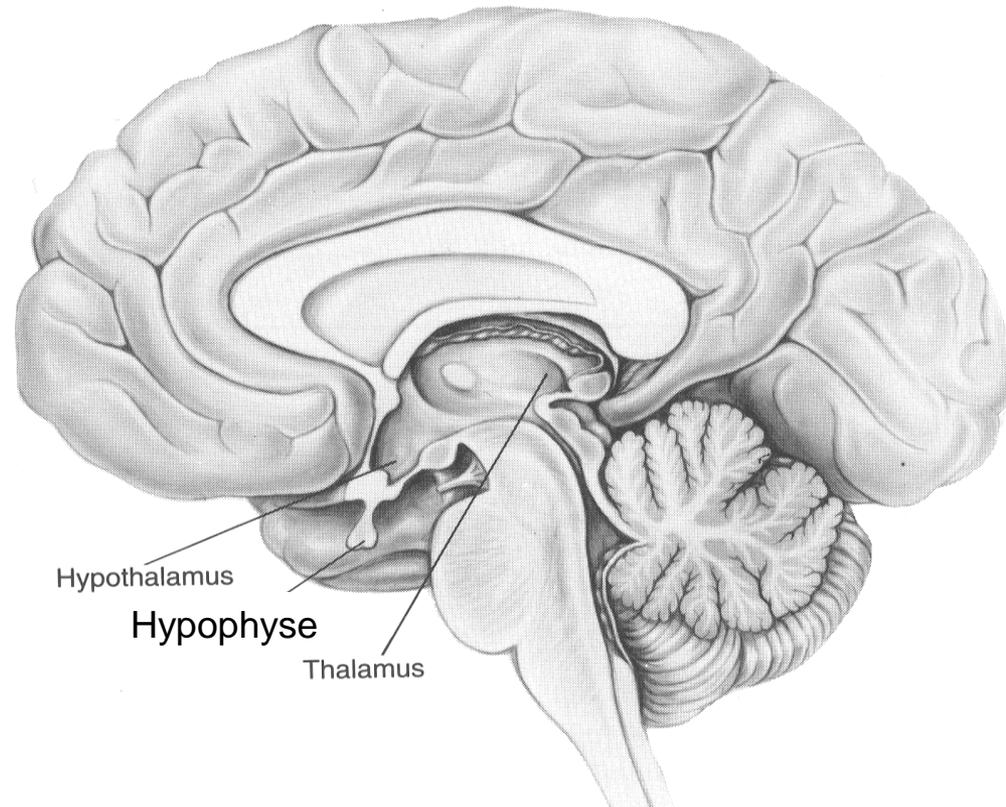
Physiologie rénale

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. Méthodes d'étude en physiologie rénale
5. 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
6. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
7. Contrôle de l'osmolarité
8. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)

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...)

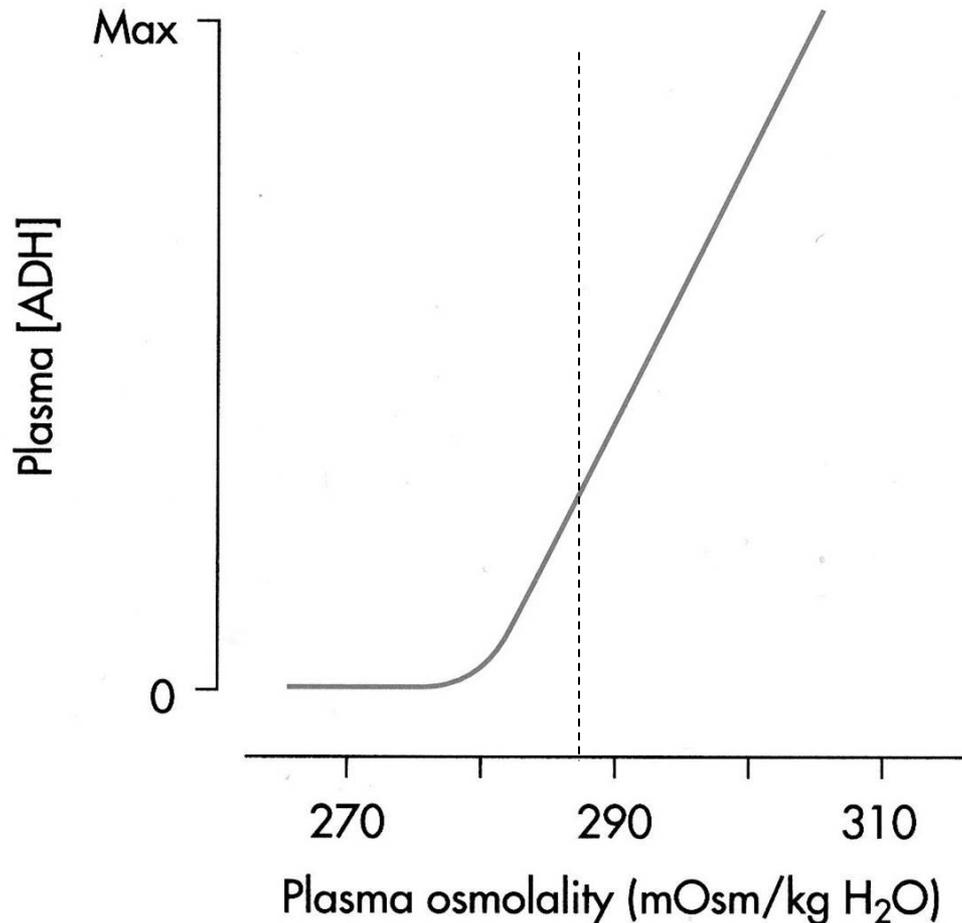
Synthèse de la vasopressine



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.

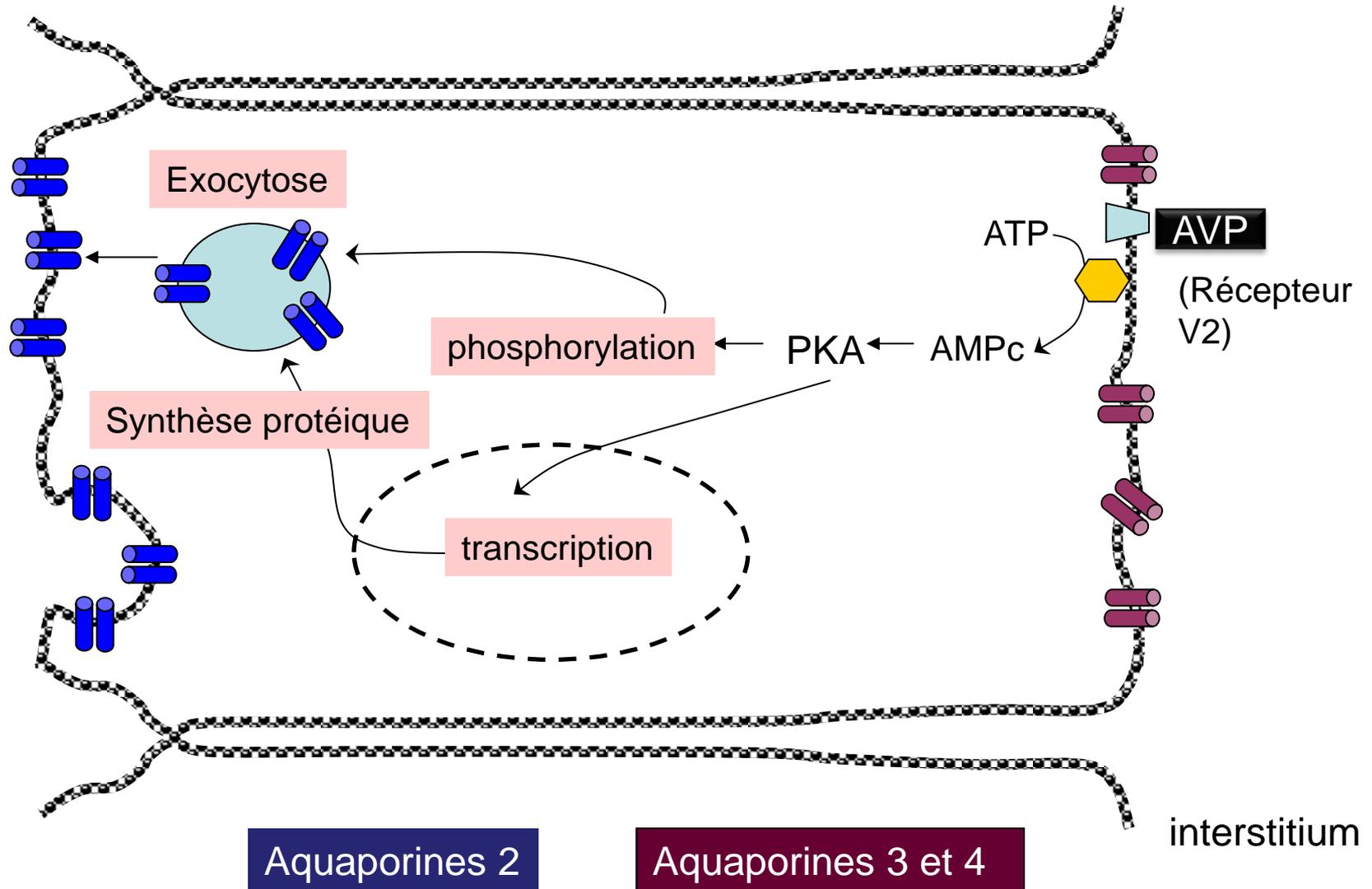
Le centre de la soif est situé dans une région proche mais distincte.

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. Méthodes d'étude en physiologie rénale
5. 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
6. Mécanismes en jeu dans le bilan de l'eau
7. Contrôle de l'osmolarité
8. Contrôle du bilan de sodium (du volume extracellulaire et de la pression artérielle au long terme)

Contrôle du bilan de Na⁺

- La quantité de Na⁺ filtré est énorme : 142 mmol / l x 180 l / jour soit à peu près 26 mol / jour
- L'excrétion de Na⁺ (environ 100 mmol/jour) représente 0.4% du Na⁺ 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.

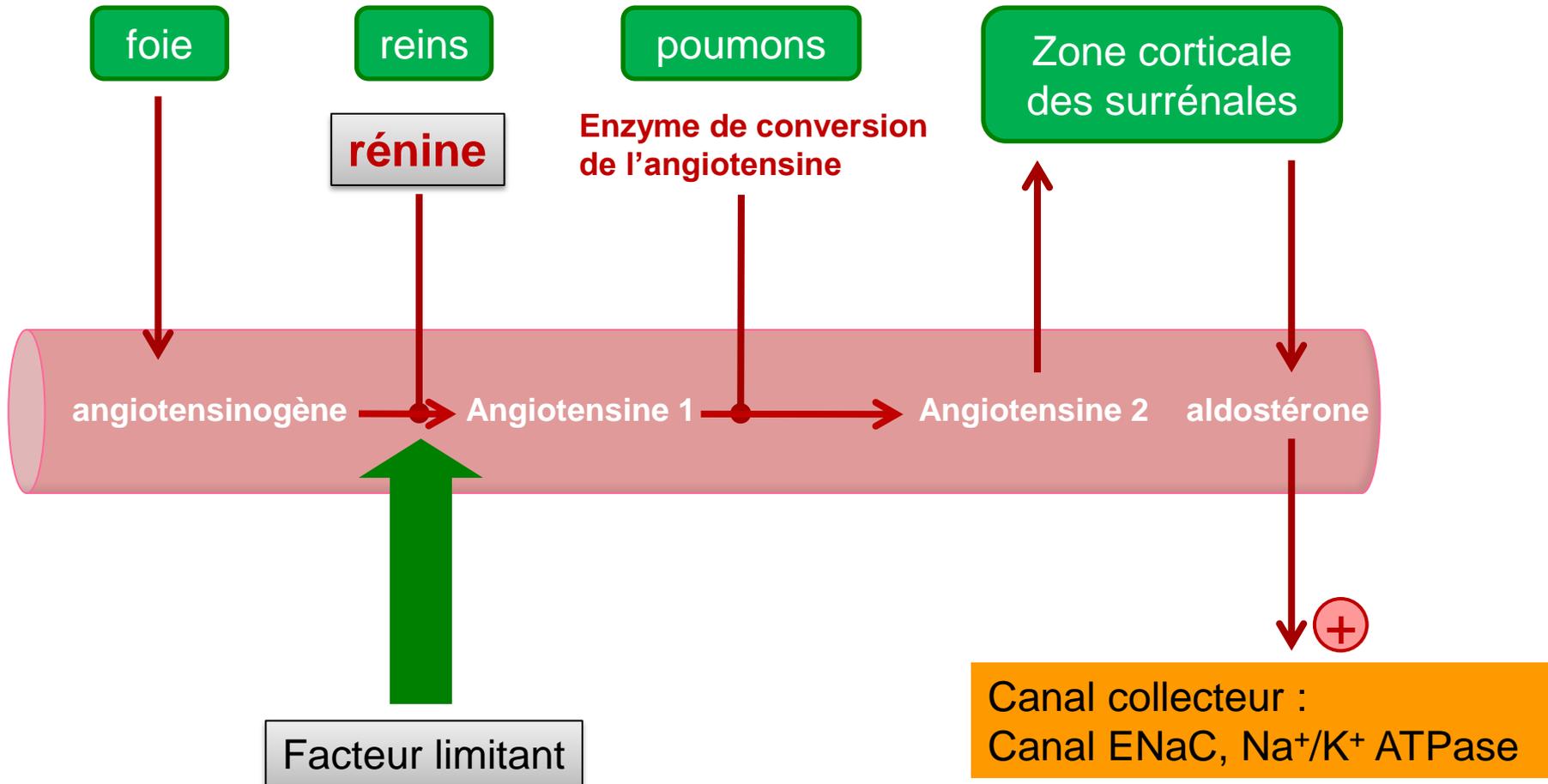
La quantité de Na⁺ extracellulaire fixe le volume extracellulaire

- Le Na⁺ est le principal cation du liquide extracellulaire.
- L'excrétion rénale de Na⁺ dépend de sa quantité, et non de sa concentration. **constante**

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Quantité Na}^+ & \text{EC} & = & [\text{Na}^+]_{\text{EC}} & \times & \text{volume} & \text{EC} \\ \text{millimoles} & & & \text{mM /L} & & \text{litres} & \end{array}$$

- L'osmolarité plasmatique est maintenue constante. Ainsi, une augmentation du contenu en Na⁺ s'accompagnera d'une rétention rapide d'eau pour maintenir la concentration de Na⁺ constante (synthèse de vasopressine).
- Il en résultera une augmentation du volume extracellulaire et du volume plasmatique...
- ... et de l'augmentation de l'excrétion de Na⁺.

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



La rénine est libérée par les cellules granulaires du rein sous l'effet de 3 facteurs

