

Physiologie
– UE I: –
Physiologie rénale

Semaine : n°1 (du 05/09/16 au 09/09/16) Date : 06/09/2016	Heure : de 8h00 à 10h00	Professeur : Pr. Luc
Binôme : n°9		Correcteur : 10
Remarques du professeur		

PLAN DU COURS

- I) **Introduction**
- II) **Anatomie**
- III) **Processus de base de la physiologie rénale**
- IV) **Filtration glomérulaire**
- V) **Mécanismes de réabsorption et de sécrétions tubulaires**
 - A) **La réabsorption tubulaire**
 - B) **Les sécrétions tubulaires**
- VI) **Réabsorption du sodium, du chlore et de l'eau**
- VII) **Contrôle du bilan potassique**
- VIII) **Rôle du rein dans l'équilibre acido-basique**
- IX) **Clairance**

IV) Filtration glomérulaire :

L'artériole glomérulaire afférente transmet le sang au capillaire glomérulaire puis à l'artériole glomérulaire efférente.

La **force hydrostatique** est le moteur de la filtration glomérulaire. 3 forces s'exercent :

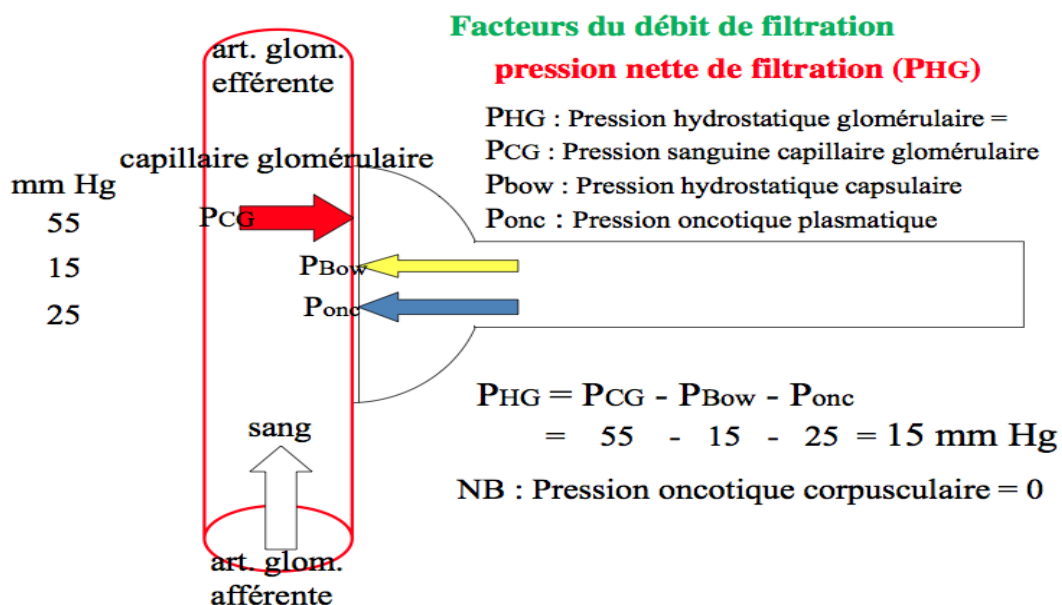
- la pression sanguine capillaire glomérulaire P_{CG}
- la pression hydrostatique capsulaire P_{bow}
- la pression oncotique plasmatique P_{onc}

La pression sanguine capillaire glomérulaire P_{CG} est assez élevée pour un capillaire (55 mmHg). Elle s'exerce de l'intérieur du capillaire vers l'espace de Bowman. Elle correspond à la **pression sanguine du capillaire glomérulaire**.

La pression hydrostatique capsulaire P_{bow} exerce une force opposée sur la membrane. Elle correspond à la pression du **liquide**.

La pression oncotique plasmatique P_{onc} est une pression liée à la présence de **protéines** dans le compartiment. Il y a donc attraction vers le compartiment où sont présentes les protéines (ici le sang). Comme l'urine primitive ne contient pas de protéines, il n'y a pas de pression oncotique.

La somme algébrique des pressions détermine la pression totale, c'est-à-dire la **pression hydrostatique glomérulaire** P_{HG} (qui est égale à $55 - 15 - 25 = 15$ mmHg). Nous sommes ici face à un processus unidirectionnel allant du capillaire sanguin vers l'urine primitive.

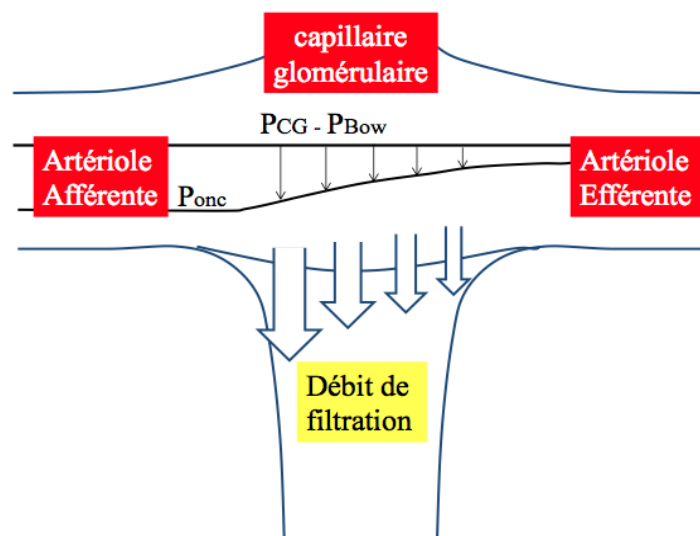


Il y a une différence entre le début et la fin du capillaire glomérulaire. Au fur et à mesure du capillaire, les substances ont une concentration variable. Si leur concentration augmente, la pression oncotique plasmatique augmente. Comme la section du capillaire ne change pas, la pression sanguine ne varie pas. La pression hydrostatique capsulaire est également constante. La pression finale entre le sang et l'espace de Bowman est plus élevée au début qu'à la fin du capillaire.

pression nette de filtration : variation le long du capillaire glomérulaire

	Pressions (mm Hg)	
	début du capillaire	fin
1- pression hydraulique capillaire glomérulaire	60	58
2- pression hydraulique espace de Bowman	15	15
3- pression oncotique	21	33
Pression nette de Filtration = 1 – 2 – 3	24	10

Le débit de filtration glomérulaire est modifié par le débit sanguin.



La pression hydrostatique globale varie entre le début et la fin du capillaire glomérulaire mais elle est toujours positive. Chaque néphron peut avoir un débit différent.

Si le débit sanguin global est faible, la filtration est élevée au départ du capillaire et la concentration des protéines dans le capillaire glomérulaire va augmenter rapidement, donc la pression oncotique augmente rapidement. Si le débit sanguin est faible, la pression oncotique augmente rapidement pour contrebalancer les autres pressions → absence de filtration dans la fin du capillaire.

Si le débit sanguin est très élevé, le sang passe rapidement. La concentration des protéines dans le sang augmente lentement donc la pression oncotique augmente de façon très lente. Il existe une relation entre débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. Physiologiquement, l'augmentation de la pression oncotique atteint rarement l'équilibre.

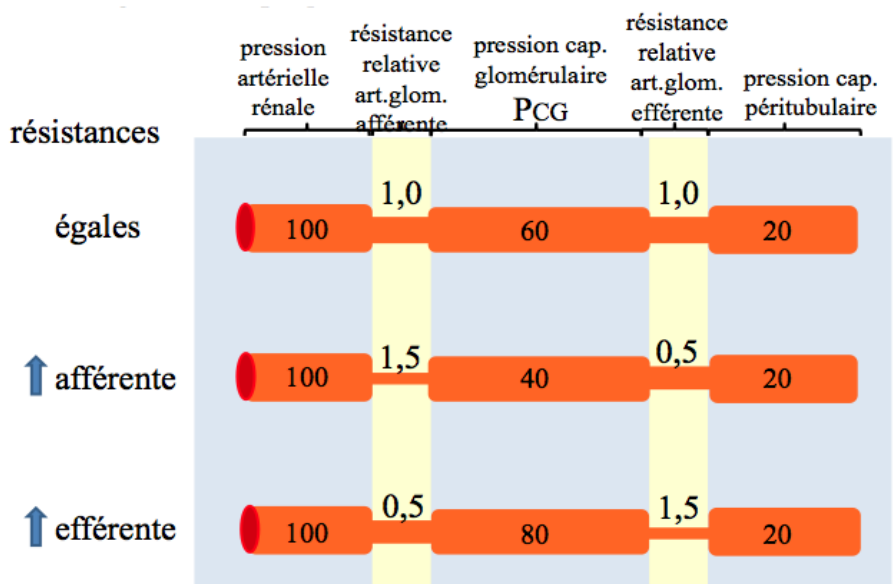
La **fraction de filtration** est le pourcentage de débit de filtration glomérulaire par rapport au débit sanguin rénal. Normalement, elle est de 20%. Plus le débit sanguin augmente, plus la fraction de filtration diminue.

Des **facteurs** déterminent le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. Le débit est fonction de la **différence de pression** et est inversement proportionnel à la **résistance**.

En effet, **débit = $\Delta P / \text{résistance}$** et **résistance = $\Delta P / \text{débit}$** . Si la résistance augmente, c'est que la différence de pression augmente ou que le débit diminue. Entre le début et la fin de l'artéριοle glomérulaire, il y a une différence de pression qui fait varier la résistance. Ces variations de résistance modifient la pression dans le capillaire glomérulaire. Par augmentation du diamètre, la pression augmente. Si la pression dans le capillaire glomérulaire varie, le débit de filtration varie dans les capillaires glomérulaires. Les variations de résistance rendent constant le débit de filtration glomérulaire.

En cas de **vasoconstriction de l'artère glomérulaire afférente**, on observe une augmentation de la résistance. Le calibre diminue. Donc la résistance diminue. Il y a alors chute de la pression entre l'artère rénale (100 mmHg) et le capillaire glomérulaire (40 mmHg) puis diminution de la pression dans le capillaire péri-tubulaire (20 mmHg).

En cas de **vasoconstriction de l'artère glomérulaire efférente**, il y a moins de chute de la pression (on passe de 100 à 80 mmHg entre l'artère rénale et le capillaire glomérulaire), mais ensuite la chute est plus importante (pour arriver à 20 mmHg au niveau du capillaire péri-tubulaire). Il y a donc une chute de pression à la sortie du système.

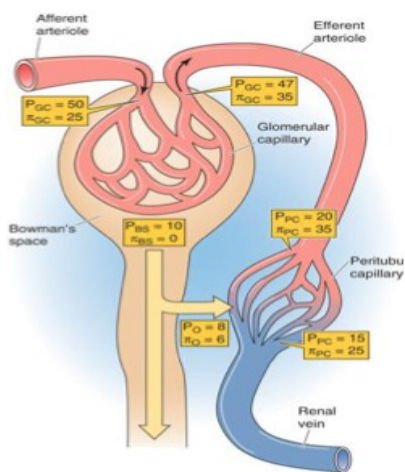


modification de PCG, donc du DFG

schéma non physiologique : résistance totale change → modification du débit plasmatique → Δ DFG

S'il y a **constriction physiologique de l'artéριοle glomérulaire afférente**, la résistance dans l'artère glomérulaire afférente augmente et donc la pression artérielle glomérulaire diminue. Ainsi, le débit sanguin rénal diminue aussi. Donc on a une diminution du débit de filtration glomérulaire.

S'il y a **constriction physiologique de l'artéριοle glomérulaire efférente**, la pression dans le capillaire glomérulaire augmente. Il y a donc augmentation du débit de filtration glomérulaire. Mais un phénomène inverse se passe : le débit sanguin diminue. Il y a donc diminution du débit plasmatique. Initialement, le débit de filtration glomérulaire augmente, puis le débit plasmatique rénal prend le dessus et on a une diminution du débit de filtration glomérulaire. Cela dépend de la force de vasoconstriction.



Des médicaments agissent sur la vasomotricité, comme par exemple les **inhibiteurs de l'angiotensine II** qui diminuent la résistance de l'artère glomérulaire efférente. Si on donne ce médicament, on a une chute de la résistance et donc une diminution du débit de filtration glomérulaire et il y a aggravation de la fonction rénale. C'est l'effet secondaire, ce qui nécessite le

contrôle de la fonction rénale.

Les **capillaires péri-tubulaires** sont issus de l'artériole glomérulaire efférente. La fonction du sang est de fournir l'oxygène aux cellules. Ces capillaires permettent aussi la réabsorption des produits réabsorbés par le tubule (après un passage dans le liquide interstitiel). Les forces permettant cette réabsorption sont les forces de Starling. La pression sanguine est très basse, donc ceci facilite la réabsorption. La pression le long du capillaire favorise le passage du liquide interstitiel vers le capillaire.

Le débit de filtration glomérulaire est contrôlé.

Le débit de filtration glomérulaire dépend de la **perméabilité x surface** (= Kf) et de la **pression nette de filtration**.

La pression dans l'espace de Bowman peut être modifiée de façon pathologique par **obstruction des voies urinaires** (ex : calcul rénal). Donc la pression diminue. Il y aura alors diminution du débit de filtration glomérulaire.

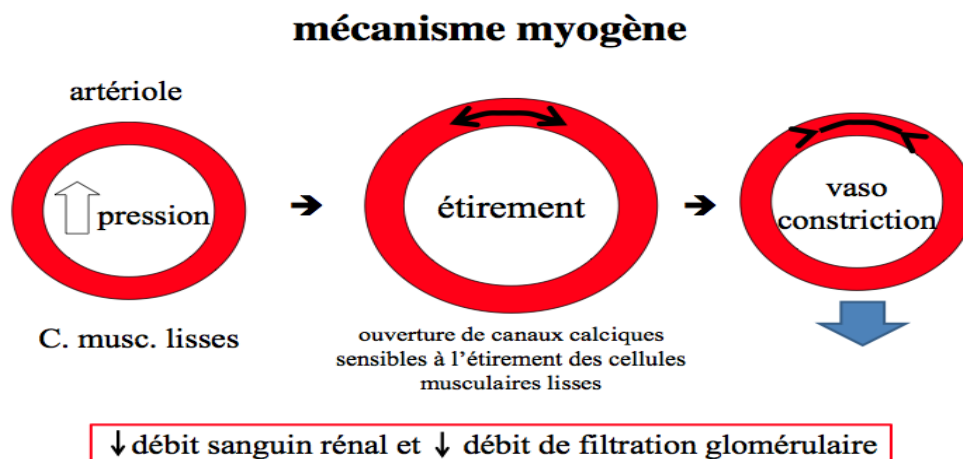
La **pression oncotique** dans le capillaire glomérulaire dépend de la **quantité de protéines plasmatiques**.

La **pression artérielle** a un effet négligeable sauf si les variations sont extrêmes. Il y a une régulation du débit de filtration glomérulaire à travers la résistance artériolaire.

Plusieurs mécanismes permettent la constance du débit de filtration glomérulaire. On a 2 systèmes :

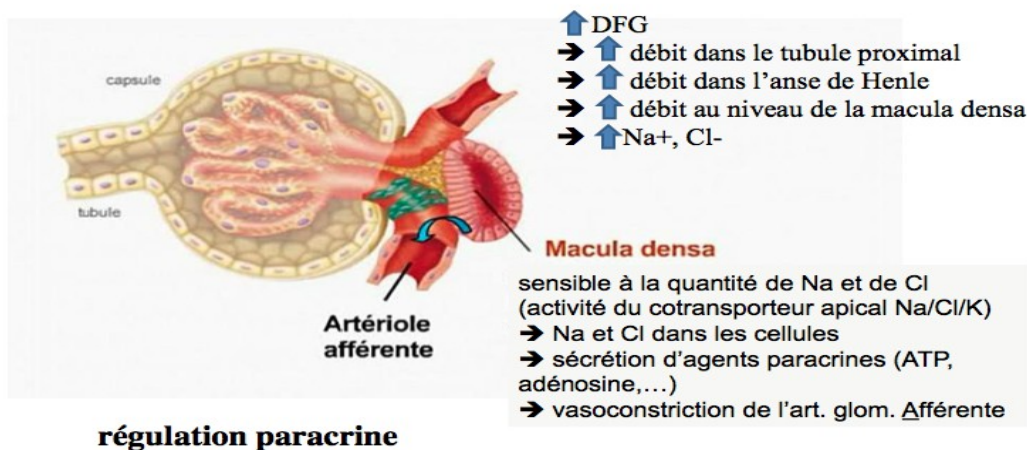
- **Autorégulation (contrôle intrinsèque)** : il est présent à l'intérieur du rein. Si on sort le rein de l'organisme, le système se poursuit. Cette autorégulation se fait par le rein lui-même. Si on fait varier la pression artérielle rénale, le débit de filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal restent constants. Il y a donc un contrôle. C'est une autorégulation du débit de filtration glomérulaire qui est la conséquence de celle du débit sanguin. Cette régulation est **indépendante du système nerveux et des hormones circulantes** (persiste sur un rein isolé). La pression dans le capillaire est le produit de la résistance et du débit. Si la pression augmente, le débit reste inchangé mais la résistance au passage du sang dans le glomérule a augmenté. Si la pression artérielle rénale augmente, on a une augmentation de la résistance de l'artériole glomérulaire afférente et une faible modification de la résistance de l'artériole glomérulaire efférente. La diminution de la résistance est due à 2 mécanismes :

- ✓ **Le mécanisme myogène** (non spécifique au rein, se fait dans toutes les artérioles avec fibres musculaires lisses). Si on augmente la pression sanguine dans l'artériole, les cellules sont étirées et le diamètre augmente. Le mécanisme myogène provoque une contraction des cellules musculaires lisses et donc une vasoconstriction qui diminue le diamètre. Ceci diminue le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. Ce mécanisme n'a pas besoin de stimuli extérieurs, c'est de l'autorégulation.

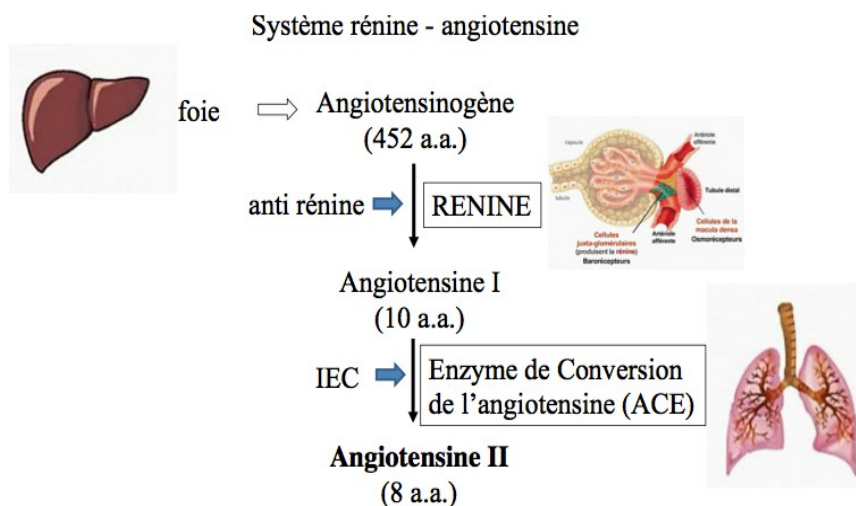


- ✓ **Le rétro-contrôle tubulo-glomérulaire** : le tubule a un impact sur le glomérule. Ceci se passe au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire. On augmente le débit de filtration glomérulaire, il y a plus de formation d'urine primitive, donc le débit dans le tubule proximal puis dans l'anse de Henlé et dans la macula densa du tubule distal, augmente. On aura augmentation de Na^+ et Cl^- dans la macula densa qui possède des chémorécepteurs. Ceci va permettre la sécrétion d'**agents paracrines** qui vont diffuser localement et avoir une action locale et en particulier les cellules musculaires lisses de l'artériole glomérulaire afférente vont y être sensibles. Il va y avoir vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente. C'est une régulation paracrine.

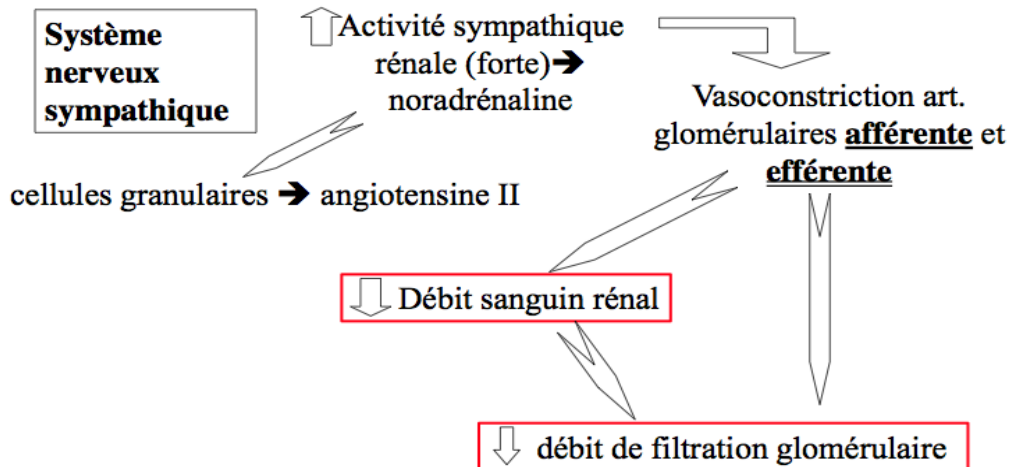
rétrocontrôle tubulo-glomérulaire



- **Régulation extrinsèque** : elle ne fonctionne que si le rein a une connexion normale dans l'organisme.
 - ✓ Elle fait appel au système **rénine-angiotensine-aldostérone**. Le foie synthétise l'**angiotensinogène** qui n'a pas d'action biologique en elle-même. Elle passe dans le sang, est attaquée par la **rénine** qui libère l'**angiotensine I** qui n'a que peu d'actions biologiques. **L'enzyme de conversion de l'angiotensine** attaque l'angiotensine I dans les poumons et hydrolyse l'angiotensine I en **angiotensine II** qui est un peptide très puissant au niveau de la vasoconstriction. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont des anti-hypertenseurs. L'angiotensine II agit sur les artérioles afférentes et efférentes, sur les cellules mésangiales, sur le rétro-contrôle tubulo-glomérulaire et sur le débit sanguin médullaire. Sur les artérioles glomérulaires, elle provoque une **constriction**, donc une diminution du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire.



- ✓ La régulation extrinsèque fait aussi appel au **système nerveux sympathique**. L'augmentation de l'activité sympathique rénale participe à une augmentation générale (douleur, hémorragie, exercice...). La réponse rénale est **sélective** et est souvent la conséquence d'une diminution du volume circulant. Dans tous les cas, elle stimule les cellules musculaires lisses des artérioles efférentes et afférentes. On a diminution du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Le système sympathique et le système rénine-angiotensine sont intriqués.



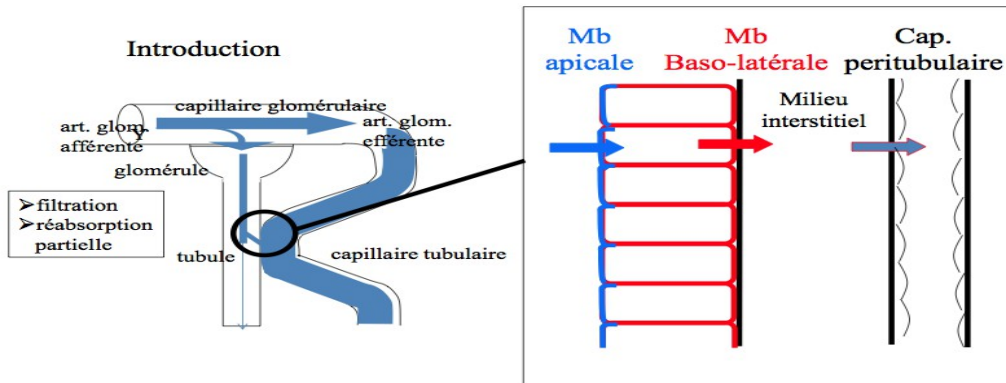
- ✓ La régulation extrinsèque utilise aussi l'**ANP** (atrial natriuretic peptide) qui est un peptide qui a l'effet inverse des systèmes précédents. Il provoque une **vasodilatation** des artérioles glomérulaires afférentes et efférentes. Ceci provoque une augmentation du débit sanguin cortical et médullaire, une diminution de la sensibilité du rétro-contrôle tubulo-glomérulaire, une augmentation du débit sanguin rénal et une augmentation du débit de filtration glomérulaire et une inhibition de la sécrétion de rénine (diminution de l'angiotensine II et augmentation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire).
- ✓ Enfin, cette régulation extrinsèque fait aussi appel à l'**arginine vasopressine (= ADH), l'adrénaline, la dopamine, les endothélines, les prostaglandines, les leukotriènes et le NO**.

V) Mécanismes de réabsorption et de sécrétions tubulaires :

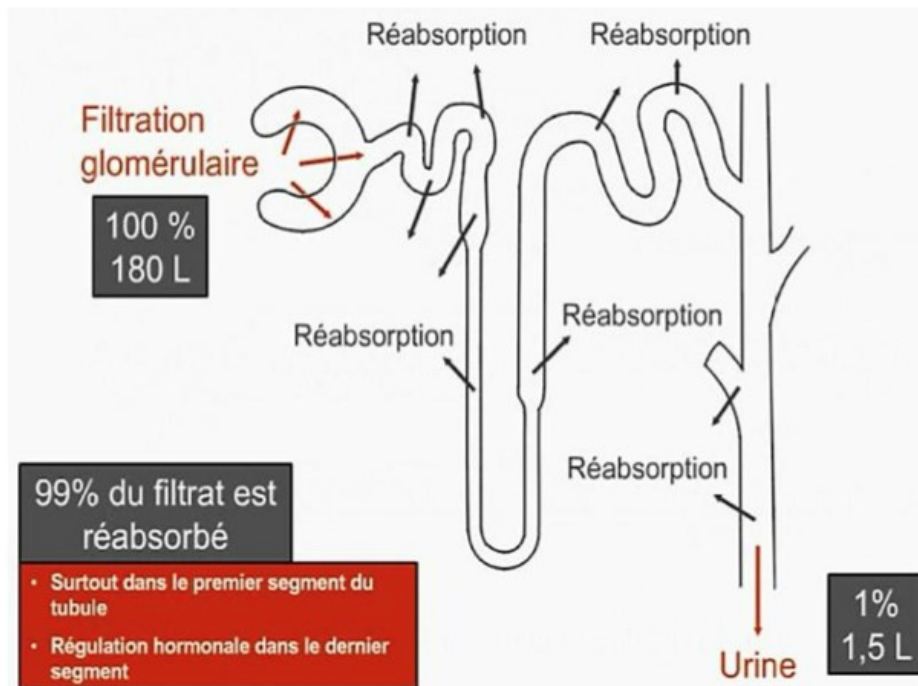
La filtration glomérulaire était peu sélective. Au niveau du **tubule**, la **sécrétion est sélective**.

Le filtrat glomérulaire modifié par la réabsorption entraîne la sécrétion de l'urine définitive.

Au niveau du tubule, l'épithélium tubulaire est **polarisé** avec une membrane apicale et une membrane basolatérale. Les cellules reposent sur une membrane basale. Le liquide interstitiel passe dans le sang du capillaire péri-tubulaire pour être éliminé.



A) La réabsorption tubulaire :



Le tubule proximal est un tubule de réabsorption. Le sodium et le chlore sont absorbés dans la partie descendante et le tubule distal. La réabsorption de l'eau y est finalisée.

La réabsorption initiale est essentiellement quantitative.

La régulation hormonale se fait dans le dernier segment.

La réabsorption est **sélective**.

La diffusion à travers une membrane nécessite une **force favorable** et que la substance soit **soluble** dans la membrane donc que la membrane soit **perméable**.

Pour que l'eau passe à travers une digue il faut une **brèche** dans la digue et que la pression soit **favorable**.

La force favorable initiant le passage membranaire est un **gradient électrochimique** ou **différence d'énergie potentielle électrochimique** avec :

- un **gradient de concentration** (différence d'énergie potentielle chimique)
- des **forces électriques** : il existe une différence de voltage de part et d'autre de la membrane cellulaire.

Ceci correspond à la **différence d'énergie potentielle électrique**.

Exemple : K^+ passe facilement de l'intérieur à l'extérieur de la cellule grâce à sa concentration. Par contre, au niveau de la charge, il a tendance à entrer dans la cellule.

La **membrane** est une **bicouche lipidique** presque **imperméable** aux ions et substances hydrophiles. Il y a donc nécessité de **pores, canaux ou transporteurs spécifiques**.

La **diffusion facilitée** se fait par la présence de **transporteurs**. C'est une cinétique **saturable** parce que le nombre de transporteurs est limité.

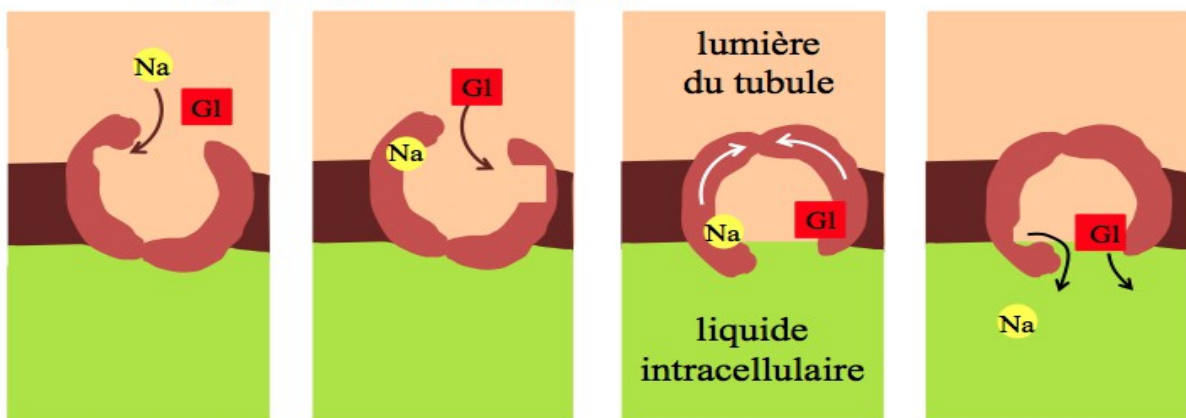
➤ Le transport actif primaire :

Il nécessite un **transporteur membranaire** qui s'effectue **contre un gradient électrochimique**. Il est **unidirectionnel, spécifique et saturable** (limité par le nombre de transporteurs). Il est **compétitif**. Il nécessite de **l'énergie**. Il y a utilisation d'**ATP** (source d'énergie) grâce aux **ATPases** (pompes). La plus importante est la **Na-K ATPase**, présente sur **toutes les cellules de l'organisme**. Chaque cycle fait **sortir 3 Na^+** et **entrer 2 K^+** dans la cellule. La concentration en potassium dans la cellule doit être très élevée et la concentration en sodium doit être faible. C'est **le seul transport primaire actif permettant la sortie du Na de la cellule**. C'est une pompe **électrogénique** car le bilan aboutit à l'activité électrique. Elle est bloquée par **l'ouabaine** et la **digoxine**. Il y a un risque de toxicité de la **digitaline** en cas d'hypokaliémie. Il existe d'autres ATPases comme les **pompes à H^+** ou la **Ca^{2+} pompe**.

➤ Le transport actif secondaire : les co-transporteurs :

Il entraîne **mouvement d'un soluté contre un gradient électrochimique**. Il existe beaucoup de co-transporteurs. Le **co-transporteur Na-glucose** transporte le glucose vers une protéine transporteuse de la membrane. Le sodium s'attache sur cette protéine. Le gradient de concentration du sodium est énorme. Le sodium diffuse facilement dans la cellule. Ceci entraîne facilement le glucose. Le **co-transporteur Na-K-Cl** fait pénétrer le K dans la cellule contre son gradient de concentration parce que le sodium pénètre facilement dans la cellule. C'est la cible d'un médicament inhibiteur : le **furosémide**.

Transport du glucose (symport)



➤ Les caractéristiques des transports liés à un transporteur membranaire :

Il existe une **spécificité chimique**. La compétition est **possible** (ex : glucose et galactose). C'est un transport **plus rapide que par simple diffusion**. Il y a **saturation** des transporteurs si la concentration dépasse une concentration seuil maximale.

Un épithélium est constitué de 2 membranes séparées par un cytoplasme. Le transport se fait à travers l'épithélium

qui représente une barrière entre milieu interne et milieu externe. L'épithélium est **polarisé**. Le transport peut être **trans-cellulaire** (passage à travers 1 cellule) ou **paracellulaire** (passage entre 2 cellules).

➤ Le système paracellulaire :

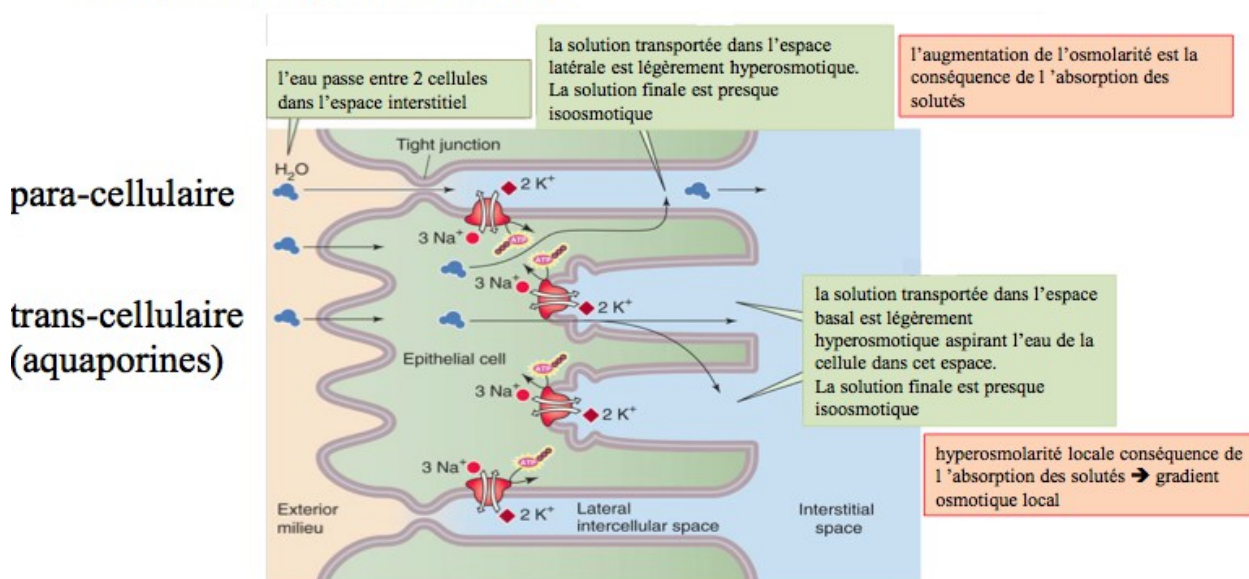
Si l'épithélium est **lâche**, le passage est **facile** (c'est-à-dire que la résistance est faible). C'est un passage **paracellulaire**. Le passage électrique est possible.

Si l'épithélium est **serré**, le passage est **restreint** voire **impermeable**.

➤ Passage de l'eau :

L'eau ne passe pas par gradient électrique car elle est non chargée. Elle ne passe pas par gradient chimique non plus. Il s'agit **toujours d'un passage passif** : il n'y a jamais d'énergie dépensée. Le passage peut se faire par **diffusion** à travers la bicouche de phospholipides, mais il est faible. Il existe aussi des canaux spécifiques : les **aquaporines**. Leur présence / quantité est +/- régulée. Le passage de l'eau se fait grâce à l'**osmolarité** : il se fait en fonction de l'inversion de la concentration d'eau. L'eau va du compartiment où l'osmolarité est la plus faible vers le compartiment où elle est la plus élevée. Une pression osmotique de 1mOsm équivaut à une pression de 19,3 mmHg. Le passage de l'eau se fait soit à travers les aquaporines ou soit entre 2 cellules en paracellulaire par différence d'osmolarité. Il peut y avoir **entraînement de molécules par le solvant** qu'est l'eau. Ce n'est pas très spécifique.

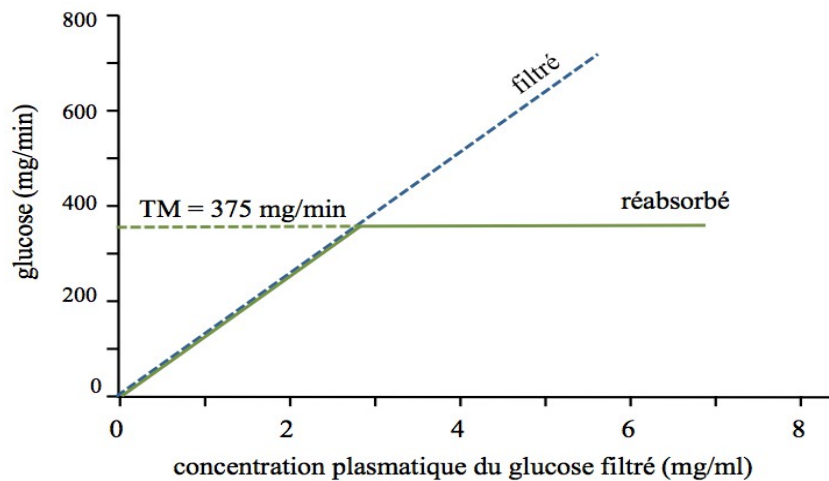
exemple : réabsorption iso-osmotique



➤ Passage dans les capillaire péri-tubulaires :

Une fois que les molécules passent l'épithélium tubulaire, elles passent dans les capillaires péri-tubulaires par les **forces de Starling**.

➤ Transport maximal :



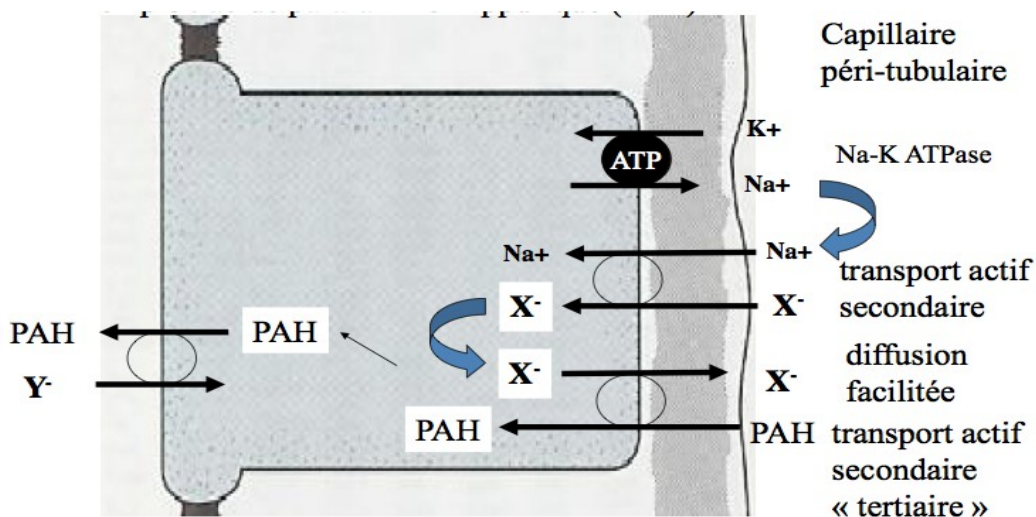
Exemple : le glucose est réabsorbé grâce à un transporteur à haute affinité. Le transporteur est facilement saturé. La filtration du glucose est proportionnelle à la concentration en glucose, mais tout n'est pas réabsorbé donc il existe un transport maximal.

➤ Les substances réabsorbées :

Il s'agit de presque toutes les substances **naturelles** et **inorganiques** qui sont réabsorbées par un **système de transporteurs saturables**. Il existe une **exception** qui est l'**urée**. L'**urée est librement filtrée et partiellement réabsorbée**. L'urée tend à **suivre l'eau**.

B) Sécrétions tubulaires :

La substance passe du sang au liquide interstitiel puis elle passe au niveau de la membrane basolatérale, par le cytoplasme et atteint la membrane apicale.



X⁻ : acide α-ceto-glutarique

Exemple : L'acide para-amino-hippurique (PAH) passe du sang dans le cytoplasme de la cellule grâce à un co-transporteur avec la substance X (ex : acide alpha-ceto-glutarique). La substance X repasse la membrane grâce à un co-transporteur comme le sodium. Dans la cellule, le PAH peut passer dans le liquide interstitiel par un autre transporteur. C'est un transport actif secondaire « tertiaire ». Le PAH est utilisé expérimentalement pour calculer le débit plasmatique rénal. Il s'agit du même raisonnement que pour le glucose. C'est un transport saturable. Le PAH est utilisé à faible concentration. Il est compétitif.

➤ Division du travail dans le tubule :

On a tout d'abord le filtrat glomérulaire. Puis la première partie du travail est réalisée par le **tubule proximal** qui travaille de façon **quantitative**. C'est une réabsorption **massive, obligatoire** et **iso-osmotique**. Le tubule proximal fait environ les 2 tiers de la réabsorption.

Dans **l'anse de Henlé** et le **tubule distal** ainsi que le **tubule collecteur**, la réabsorption est **hypo-osmotique**. L'osmolarité à la sortie est plus faible qu'à l'entrée.

Dans le **tubule collecteur**, la régulation est fine pour l'excrétion du sodium dans l'urine définitive.

