

Les référentiels

ECNi

EDN

Néphrologie

9^e édition

conforme à la réforme des ECNi/EDN

COLLÈGE UNIVERSITAIRE DES ENSEIGNANTS DE NÉPHROLOGIE

Ouvrage coordonné par
Bruno MOULIN et Philippe RIEU
Professeurs de Néphrologie



ISBN 9782340-042865

©Ellipses Édition Marketing S.A., 2020

32, rue Bague 75740 Paris cedex 15



Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5.2° et 3°a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

www.editions-ellipses.fr

Enseignants du collège universitaire de néphrologie

Amiens

- G. Choukroun

Angers

- J.F. Subra
- J.F. Augusto

Besançon

- D. Ducloux
- C. Courivaud

Bordeaux

- C. Combe
- P. Merville
- A. Kaminski
- C. Rigother
- L. Couzi

Brest

- Y. Le Meur
- E. Cornec-Le Gall

Caen

- B. Hurault de Ligny
- T. Lobbedez
- N. Bouvier

Clermont-Ferrand

- AE. Heng

Dijon

- C. Mousson
- J.M. Rebibou

Grenoble

- L. Rostaing
- P. Zaoui

Lille

- C. Noël
- M. Hazzan
- F. Glowacki
- M. Frimat

Limoges

- F. Touré

Lyon

- D. Fouque
- M. Laville
- J.P. Fauvel
- P. Cochat
- E. Morelon
- C. Pouteil-Noble
- L. Juillard
- O. Thauinat
- F. Guebre-Egziabher
- L. Koppe

Marseille

- P. Brunet
- B. Dussol
- S. Burtley
- M. Tsimaratos
- V. Moal
- T. Robert
- N. Jourde-Chiche

Montpellier-Nîmes

- G. Mourad
- M. Le Quintrec
- O. Moranne

Nancy

- L. Frimat
- D. Hestin

Nantes

- M. Hourmant
- G. Blancho
- J. Dantal
- F. Fakhouri
- M. Giral

Nice

- V. Esnault
- A. Sicard

Paris

Bichat

- E. Daugas
- F. Vrtovsnik
- M. Flamant

Créteil

- V. Audart
- A. Durrbach
- P. Grimbert
- P. Lang
- D. Sahali

Kremlin-Bicêtre

- M. Zaidan
- H.K. Lorenzo

La Pitié

- G. Deray
- C. Bagnis-Isnard
- A. Hertig
- P. Galichon
- J. Turret

Necker

- D. Anglicheau
- B. Knebelmann
- D. Joly
- C. Legendre
- J. Zuber
- G. Canaud

Ambroise-Paré

- Z. Massy
- M. Essig

HEGP

- E. Thervet
- A. Karras
- P. Houillier
- S. Chauvet

Saint-Louis

- M.N. Peraldi
- D. Glotz
- C. Lefaucheur

Tenon

- P. Ronco
- J.J. Boffa
- E. Plaisier
- E. Rondeau
- L. Mesnard
- H. François

Poitiers

- F. Bridoux
- G. Touchard
- A. Thierry
- V. Javaugue

Reims

- P. Rieu
- V. Vuiblet

Rennes

- C. Vigneau

Rouen

- D. Guerrot

Saint-Etienne

- E. Alamartine
- C. Mariat

Strasbourg

- B. Moulin
- S. Caillard
- T. Hannedouche

Toulouse

- D. Chauveau
- N. Kamar
- S. Faguer
- J. Bellières

Tours

- J.M. Halimi
- M. Buchler
- P. Gatault

La Réunion

- H. Vacher-Coponat

Préface

Cette 9^e édition du livre du CUEN marque un tournant par rapport aux précédents puisqu'elle prend en compte le nouveau programme de la « Réforme du Second Cycle » (R2C).

Les auteurs ont eu à cœur de s'adapter pleinement aux exigences de ce nouveau format et de suivre les rubriques déclinées dans chaque item du nouveau programme et qui font office de recommandations pour la rédaction des chapitres. Anticipant sur le projet de l'examen dématérialisé national contribuant au fameux « matching » tous les chapitres ont tenu compte des nouvelles rubriques et **de leur classement en rang A (non souligné) et rang B (souligné en pointillé)**.

La ligne directrice des éditions successives du manuel de néphrologie a été conservée mais des chapitres ont été largement simplifiés. Ainsi pour répondre à l'esprit de la R2C beaucoup de notions ont été soit supprimées soit basculées dans la partie « Pour en savoir plus » qui, par définition, ne relèvent pas du programme mais permettent d'assouvir la curiosité intellectuelle des étudiants.

La structure du livre reste la même avec en premier lieu les chapitres concernant les troubles hydro-électrolytiques et l'insuffisance rénale aiguë, thématiques fondamentales en néphrologie, les pathologies rénales, l'insuffisance rénale chronique, la polykystose rénale, les atteintes rénales de maladies systémiques (lupus, vascularites), certaines situations particulières (rein et grossesse, lithiases infections urinaires) et enfin la transplantation. Le chapitre sur l'hypertension a été revu en profondeur tenant compte des nouvelles recommandations HAS.

Si pour la promotion entrant en deuxième cycle en 2020 tout le programme sera concerné pour l'examen prévu en 6^e année, pour les étudiants des années suivantes évalués en fin de 5^e année, le classement en rang A/B sera donc essentiel et ce manuel devrait répondre parfaitement aux attentes des candidats.

Cet ouvrage reste le fruit d'un travail collectif construit au fil des éditions successives. Adopté par l'ensemble de la discipline, Il fait office de **document de référence national** pour l'élaboration des grilles de correction des examens facultaires mais aussi nationaux.

Le rein est la cible de beaucoup de maladies « systémiques » ou « métaboliques » ce qui fait de la Néphrologie une spécialité très transversale au carrefour de nombreuses disciplines.

Chers étudiants, n'ayez pas peur! La Néphrologie est une discipline qui peut apparaître ardue car elle repose beaucoup sur des connaissances physiopathologiques. Plongez-vous à fond dans les subtilités des troubles hydro-électrolytiques et des pathologies rénales qui vous feront accéder à une forme de nirvana médical...!

Pr Bruno MOULIN (Strasbourg)*
Coordonnateur du référentiel

Pr Philippe RIEU (Reims)
Président du CUEN

Pr Dany ANGLICHEAU (Paris)
Vice-Président du CUEN

Pour le groupe d'Ottrott*

* Ottrott : petit village alsacien au pied du Mont Saint Odile où des enseignants du collège de néphrologie se retirent quelques jours chaque année pour écrire et mettre à jour le livre de référence du collège.

Ont participé (par ordre de ville de CHU) aux dernières réunions de travail du collège à Ottrott pour la rédaction et la mise à jour de ce livre (7^e, 8^e et 9^e éditions) : G. Choukroun, C. Combe, P. Merville, B. Hurault de Ligny, B. Dussol, L. Frimat, V. Esnault, E. Daugas, F. Vrtovsnik, M. Flamant, H. François, D. Anglicheau, P. Houillier, M.N. Peraldi, J.J. Boffa, A. Hertig, L. Mesnard, J. Tourret, F. Bridoux, F. Touré, P. Rieu, D. Guerrot, D. Chauveau et B. Moulin

Sommaire

1.	Éléments de physiologie rénale.....	9
2. Item 267	Hyponatrémie - hypernatrémie	21
3. Item 267	Anomalies du bilan du potassium	43
4. Item 330	Les diurétiques	63
5. Item 267	Désordres de l'équilibre acide-base.....	75
6. Items 268 et 267	Hypercalcémie - hypocalcémie.....	87
7. Item 260	Hématurie.....	107
8. Item 259	Protéinurie et syndrome néphrotique.....	117
9. Item 257	Syndromes œdémateux	135
10. Item 261	Néphropathies glomérulaires.....	151
11. Item 247	Néphropathies diabétiques	177
12. Items 193 et 194	Rein et maladies systémiques	191
	<ul style="list-style-type: none">• Lupus systémique. Syndrome des anti-phospholipides• Vascularites	
13. Item 258	Élévation de la créatininémie	219
14. Item 348	Insuffisance rénale aiguë - anurie	233
15. Item 264	Insuffisance rénale chronique chez l'adulte et chez l'enfant.....	259
16. Item 320	Atteintes rénales du myélome.....	287
17. Item 266	Polykystose rénale	301
18. Item 263	Néphropathies vasculaires	313
19. Item 224	Hypertension artérielle de l'adulte et de l'enfant.....	329
20. Items 23, 24 et 344	Grossesse Normale - Complications vasculo-rénales de la grossesse.....	347
21. Item 161	Infections urinaires de l'adulte et de l'enfant.....	359
22. Item 265	Lithiases urinaires	383
23. Item 262	Néphropathies interstitielles chroniques.....	401
24. Item 201	Transplantation d'organes.....	409
25.	Synthèse: la classification des néphropathies.....	425

Éléments de physiologie rénale

Le néphron

Le **néphron** est l'unité fonctionnelle du rein; chaque rein en contient environ **400 à 800 000**. Chaque néphron comprend un glomérule et un tubule qui le suit. Le tubule est composé de différents segments spécialisés, qui permettent la modification de composition de l'ultrafiltrat glomérulaire (par phénomène de sécrétion et de réabsorption entre le fluide tubulaire et les capillaires), aboutissant à l'urine définitive. Le contrôle de ces échanges est assuré par des hormones et des médiateurs, d'origine systémique ou locale. Par ses fonctions exocrines et endocrines, le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du milieu intérieur.

I. La filtration glomérulaire

A. Glomérule et filtration glomérulaire

- La première étape de l'élaboration de l'urine est la formation de l'ultrafiltrat glomérulaire (ou urine primitive) par le passage de l'eau et des constituants du plasma à travers la barrière de filtration glomérulaire, séparant le plasma dans le capillaire glomérulaire de la chambre urinaire, par phénomènes mixtes de convection et de diffusion. La barrière de filtration glomérulaire est constituée de 3 couches juxtaposées, qui sont, en allant de la lumière vasculaire à la chambre urinaire :
 - la **cellule endothéliale** qui a la particularité d'être fenêtrée;
 - la **membrane basale** glomérulaire constituée de substances amorphes collagène de type 4, de protéoglycane, de laminine, de podocalixine, et de petites quantités de collagène de type 3 et de type 5, de fibronectine et d'entactine;
 - des **prolongements cytoplasmiques** (pédicelles) des podocytes, cellules d'origine épithéliale qui reposent sur la membrane basale glomérulaire, l'espace formé entre les pédicelles définissant la fente de filtration.

Les glycoprotéines de la membrane basale chargées négativement confèrent une sélectivité de charge qui modifie la diffusion des substances chargées (permselectivité). Des glycoprotéines (néphrine, podocine) présentes dans les espaces de filtration déterminés par les pédicelles limitent le passage des plus grosses protéines.

B. Constitution de l'urine primitive

Le débit sanguin rénal représente **20 à 25 % du débit cardiaque** et est transmis en quasi-totalité aux glomérules. Ceci correspond à environ 1 L/min soit un débit plasmatique rénal (DPR, pour un hématoците moyen de 40 %, d'environ 600 ml/min, réparti sur les deux reins. L'ultrafiltrat glomérulaire (urine primitive) est formé par phénomène mixte de convection du plasma (mécanisme majoritaire pour les électrolytes et substances dissoutes de faible poids moléculaire) et de diffusion (mécanisme minoritaire de façon globale mais qui est exclusif pour les molécules de taille intermédiaire telles les protéines de bas poids moléculaire). Le pourcentage du débit plasmatique rénal (DPR) qui est filtré (fraction de filtration = DFG/DPR) est de l'ordre de **20 %**. Le Débit de Filtration Glomérulaire est donc d'environ $20\% \times 600 \text{ ml/min} = 120 \text{ ml/min}$ soit 180 L/j.

La filtration des substances dissoutes dépend, pour la diffusion, de leur taille et de leur charge (une molécule diffusant d'autant mieux qu'elle est chargée positivement et qu'elle est de petite taille), et pour la convection des gradients de pression en présence. Le passage des protéines dans l'urine est négligeable au-delà d'un poids de **68 000 Dalton** (= PM de l'**albumine**).

+ Les protéines filtrées sont pour l'essentiel réabsorbées en aval dans le tubule rénal; leur concentration dans l'urine définitive est inférieure à 200 mg/L. La protéinurie physiologique apparaît constituée à parts égales de protéines d'origine plasmatique (fragments d'immunoglobulines et albumine) et de la protéine de Tamm-Horsfall, mucoprotéine produite par les cellules de l'anse de Henle.

C. La filtration glomérulaire (FG)

Les deux déterminants physiques de la filtration glomérulaire sont la perméabilité de la barrière glomérulaire et la force motrice de pression de part et d'autre de la barrière, suivant la relation (Loi de Starling)

$$DFG = K_f \times P_{uf}$$

- + K_f , coefficient de filtration, produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration ;
- + P_{uf} , pression d'ultrafiltration (P_{uf}) : $P_{uf} = \Delta P - \Delta \pi = (P_{CG} - P_u) - (\pi_{CG} - \pi_u)$ [somme algébrique des gradients de pression hydrostatiques (P) et oncotiques (P) entre le capillaire glomérulaire (CG) et le compartiment tubulaire (U)].
- + La concentration de protéines dans la chambre urinaire est habituellement minime et la pression oncotique résultante virtuellement nulle ; la pression hydrostatique dans la chambre urinaire est sensiblement constante. En situation normale, la P_{uf} dépend essentiellement de la pression hydrostatique intraglomérulaire, réglée par le jeu des résistances artériolaires pré- et post-glomérulaires (figure 1).

L'autorégulation rénale maintient constants le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire lors de variations de la pression artérielle moyenne entre 70 et 140 mmHg. L'autorégulation répond à deux mécanismes, le tonus myogénique (phénomène physique de contraction artériolaire afférente en réponse à l'augmentation de pression) et le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (phénomène biologique conduisant à la contraction de l'artéiole afférente lorsque le débit de Na dans le tubule distal augmente, ce qui intervient en cas d'augmentation de pression dans l'arbre vasculaire rénal).

- Au total, les **facteurs modulant la filtration glomérulaire** sont :
 - les **pressions hydrostatiques et oncotiques** dans le capillaire glomérulaire ;
 - la **pression hydrostatique dans la chambre urinaire** (augmentée en cas d'obstacle sur la voie excrétrice) ;
 - le **débit plasmatisque** glomérulaire ;
 - la **perméabilité et la surface glomérulaires** (qui peuvent varier sous l'influence de l'angiotensine II, par exemple) ;
 - le **tonus des artéioles afférentes et efférentes**.
- Grâce aux mécanismes d'autorégulation, le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire demeurent pratiquement constants pour une gamme très étendue de pressions artérielles systoliques (de 80 à 200 mmHg).
- En revanche, lorsque la pression artérielle systolique est inférieure à 80 mmHg, une diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire survient.
- Chaque jour, les glomérules produisent environ **180 litres d'ultrafiltrat** (Débit de Filtration Glomérulaire), pour un débit urinaire d'environ 1 à 2 litres/j, la différence étant réabsorbée par le tubule au cours du transit de l'urine primitive depuis la chambre urinaire jusqu'au système excréteur.

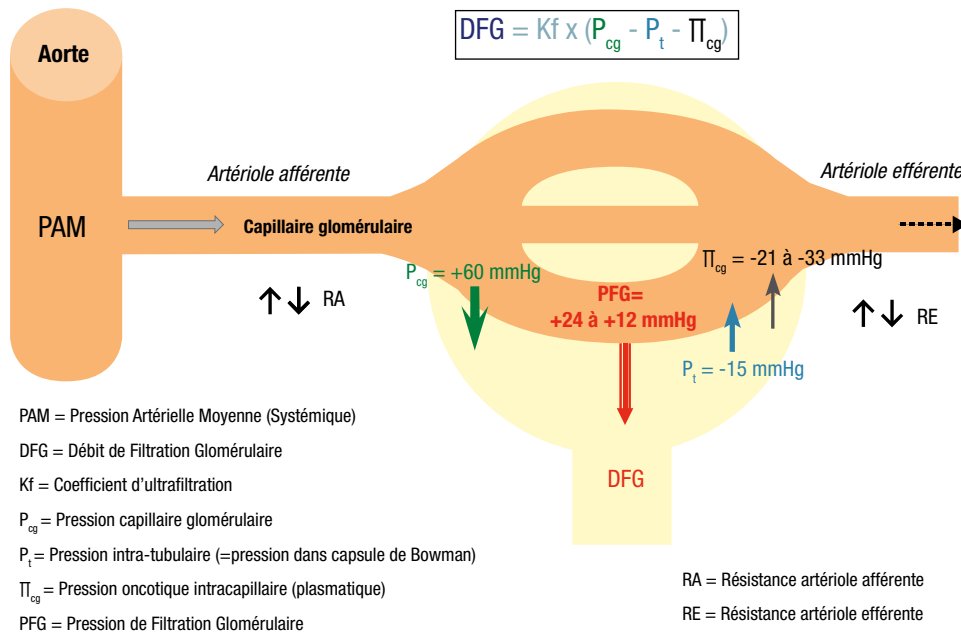


Figure 1. Hémodynamique glomérulaire

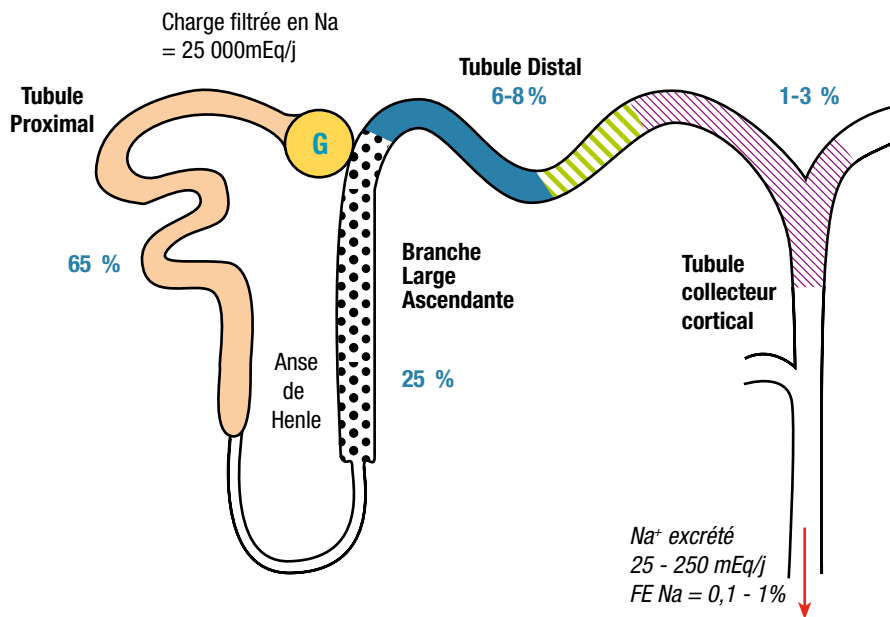


Figure 2. Sites de la réabsorption du sodium

II. La traversée tubulaire

A. Organisation du tubule rénal

La formation de l'urine résulte de la succession de phénomènes d'échanges de solvant ou de solutés entre le fluide tubulaire et le capillaire péri-tubulaire, à travers des épithéliums spécialisés. Les échanges se font diversement par les voies trans- et paracellulaires, et sont assurés par des systèmes de transport spécifiques, fonctionnant grâce aux gradients chimiques ou électriques générés par l'activité de la **NaK-ATPase**, ou directement par l'hydrolyse de l'ATP. Tout au long du néphron, la majeure partie de la consommation d'oxygène du rein est dédiée à la réabsorption du sodium qui sert de « force motrice » à la réabsorption ou à la sécrétion d'autres électrolytes ou substances (acides aminés, glucose...).

B. Les conditions de l'équilibre

La filtration glomérulaire de chaque soluté (débit de substance filtrée) n'est pas directement régulée, car elle est égale au produit de la concentration plasmatique de la substance par le DFG.

L'ajustement des sorties rénales aux entrées digestives de chaque soluté (condition de l'homéostasie) se fait finement grâce aux phénomènes tubulaires de sécrétion et de réabsorption, sous contrôle hormonal spécifique (aldostérone pour le Na, ADH pour l'eau par exemple...)

- Ajustement des entrées et sorties journalières :

Eau :	1,5 à 2 litres
Na :	100-200 mmol (6 à 12 g/j)
K :	70 mmol
Urée :	1 g prot/6 mmol d'urée
Acides :	1 mmol/kg
Osmoles :	600
Créatinine :	5-15 mmol (7-15 mg/kg/j)
pH _U :	5-7

- Quantités transportées : quelques exemples

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

C. Les étapes de la formation de l'urine

1. Le Tube Proximal (TCP) (figure 3)

- Environ **2/3 de l'eau filtrée** par le glomérule est réabsorbée pendant la traversée du tube proximal, soit près de 120 L/j. 2/3 du Na⁺ filtré est également réabsorbé, ce qui définit le caractère iso-osmotique de la réabsorption hydrosodée dans le TCP. Par conséquent, le fluide tubulaire est iso-osmotique au plasma à l'arrivée dans l'anse de Henle.
- Le **glucose** est activement et entièrement réabsorbé à ce niveau, sous réserve que la glycémie ne dépasse pas 10 mmol par litre (au-delà, la charge filtrée dépasse la capacité de réabsorption du glucose par le TCP, le transport du glucose étant saturable).
- Les **bicarbonates** sont presque entièrement réabsorbés (90%), de façon couplée au Na, tant que leur concentration plasmatique est inférieure à 27 mmol par litre (transport saturable). Cette étape conditionne l'équilibre du bilan des acides réalisé plus en aval, dans le tube distal.
- Il en est de même pour les **acides aminés** et d'autres acides organiques.
- La réabsorption du **phosphate** se fait dans le TCP couplée au Na, et sous le contrôle hormonal de l'**hormone parathyroïdienne (phosphaturiante)**.

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

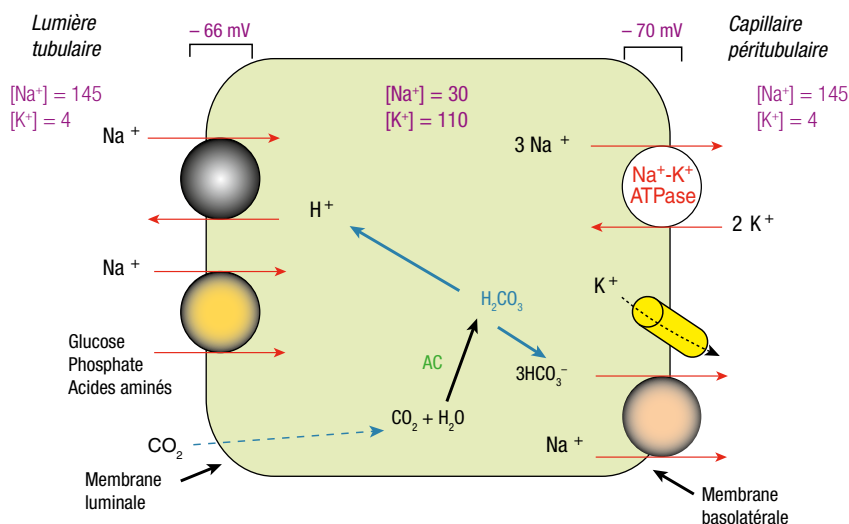


Figure 3. **Processus de réabsorption dans la cellule tubulaire proximale**

- + Le phénomène moteur de la réabsorption est le transport actif de sodium réalisé par la NaK-ATPase présente au pôle basolatéral des cellules ; le gradient de sodium créé entre le milieu urinaire apical et le milieu intracellulaire est très favorable à une entrée de sodium dans la cellule. Le transport des substances dissoutes est couplé à celui du sodium ; il est réalisé par des protéines de transport spécifiques, qui fonctionnent dans le sens d'une réabsorption (co-transport) ou d'une sécrétion (contre-transport). La réabsorption de ces substances dissoutes crée un gradient osmotique très faible entre les milieux intra- et extracellulaires ; cependant, la perméabilité de cette partie du tubule est très élevée (épithélium « lâche », forte expression des canaux à eau) et ce faible gradient osmotique suffit à générer une réabsorption d'eau très importante, quasi iso-osmotique. Les quantités transportées dépendent du nombre d'unités disponibles ; le transport est donc limité et saturable. L'augmentation de la quantité d'un substrat au-delà d'un seuil (T_m ou capacité maximale de transport, normalement de l'ordre de 10 mmol/L pour le glucose, 27 mmol/L pour les bicarbonates) ou l'altération de la fonction de ce segment vont entraîner l'apparition dans l'urine d'une quantité anormale de ce substrat : la glycosurie, la bicarbonaturie, l'amino-acidurie traduisent l'atteinte tubulaire proximale, qui peut toucher l'ensemble des systèmes de transport (syndrome de Fanconi, complet ou incomplet).

2. Anse de Henle (figure 4)

- Dans ce segment du néphron, il existe réabsorption découplée du Na et de l'eau (réabsorption d' H_2O sans Na^+ dans la branche descendante et réabsorption active de Na^+ sans H_2O dans la branche ascendante). Le transport de NaCl est assuré dans l'anse large ascendante par un **co-transport Na-K-2Cl** (= NKCC2) dont l'activité est couplée à celle d'autres canaux ioniques. L'activité de ce système génère un faible gradient électrique qui permet la réabsorption de calcium. Le co-transport Na-K-2Cl est inhibé par les diurétiques de l'anse, bumétanide ou furosémide ; *des mutations de ce système de réabsorption sont observées dans le syndrome de Bartter.*

- La réabsorption dissociée de Na et d'H₂O, associée à un phénomène de multiplication à contre-courant, possible grâce à la disposition en épingle à cheveux de l'anse de Henle et des vasa recta qui l'accompagne, induit un gradient de concentration cortico-papillaire (osmolarité interstitielle corticale à 290 mOsM jusqu'à une osmolarité interstitielle et tubulaire à 1 200 mOsM)
- Ainsi, à la fin de l'anse de Henle
 - 25% supplémentaires de la charge filtrée en Na et en H₂O ont été réabsorbés
 - le fluide tubulaire a subi un phénomène de concentration-dilution conduisant à l'établissement d'un gradient de concentration cortico-papillaire interstitiel, nécessaire à la réabsorption d'H₂O ADH dépendante dans le canal collecteur.

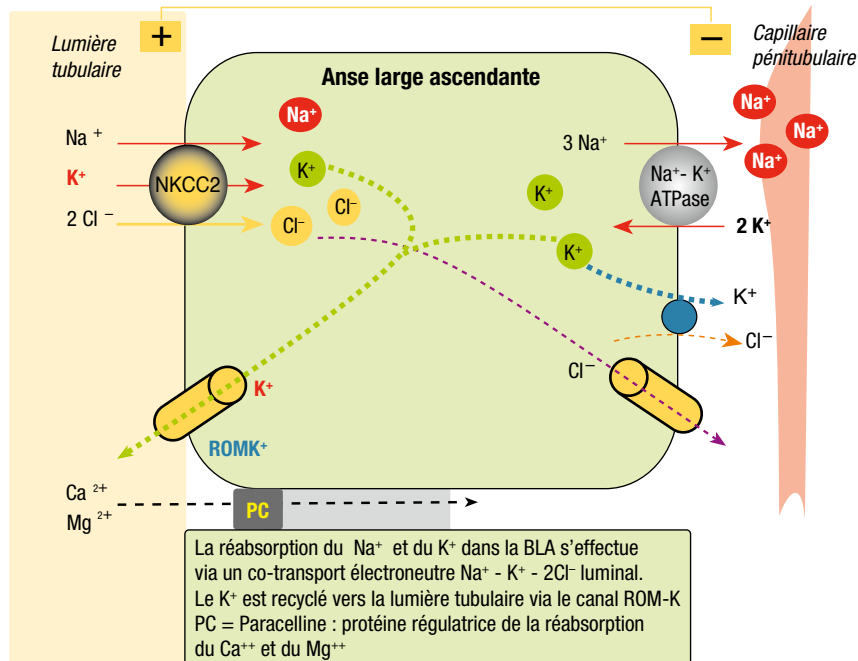


Figure 4. Réabsorption du sodium dans l'anse large ascendante de Henle

- Dans l'anse large ascendante de Henle les cations divalents (Ca²⁺ et Mg²⁺) sont réabsorbés par voie para-cellulaire (20 % de la charge filtrée),

3. Tube contourné distal (TCD) (figure 5)

- À l'entrée dans le TCD, le fluide tubulaire est isotonique au plasma. La réabsorption de sodium y est assurée par un co-transport NaCl, inhibé par les diurétiques thiazidiques (figure 5). Le tube distal étant imperméable à l'eau, l'osmolarité du fluide tubulaire diminue pour atteindre ici sa valeur minimale, soit 60 mOsm/L (le TCD est le segment dit de dilution).

La mutation inactivatrice de ce transporteur est responsable du syndrome de Gitelman.

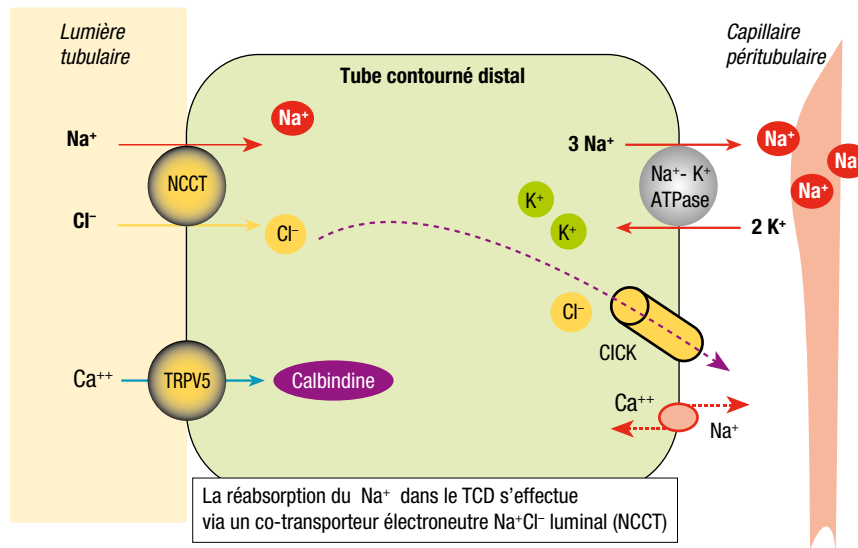


Figure 5. **Réabsorption du sodium dans le tube contourné distal**

- Dans le tube distal, le Ca⁺⁺ est réabsorbé de façon active par voie transcellulaire par le canal épithélial au Ca ECaC (ou TRPV5), il est séquestré dans la cellule et finalement transporté au pôle baso-latéral par une Ca-ATPase ou un échangeur Ca-Na.

4. Canal collecteur (figure 6)

C'est dans cette partie du néphron que se fait l'ajustement final de l'excrétat urinaire aux entrées (fonction d'homéostasie), sous la dépendance de diverses influences hormonales. Ceci concerne la concentration de l'urine (bilan de l'eau), la sécrétion de potassium (bilan du K⁺), l'acidification de l'urine (bilan des H⁺), et la réabsorption de sodium (bilan du Na⁺).

- La réabsorption de sodium est assurée dans le tube collecteur par le canal sodique (ENaC) apical des cellules principales, stimulée par l'aldostérone et inhibée par l'amiloride (figure 6). Une sécrétion de potassium est couplée à la réabsorption de sodium par ENaC. À la différence des diurétiques agissant plus en amont dans le tubule, les diurétiques inhibant ce canal n'augmentent pas la sécrétion de potassium et sont dits « épargneurs de potassium » (ils sont même à risque d'hyperkaliémie).

La mutation activatrice des sous-unités du canal sodique a été identifiée comme étant responsable du syndrome de Liddle qui réalise un tableau d'hyperaldostéronisme primaire avec hypertension artérielle, hypokaliémie et aldostéronémie basse, très sensible à l'amiloride mais résistant aux inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone.

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

- Cet ajustement homéostatique final de l'excrétion du sodium d'une part et de l'eau d'autre part se fait de façon indépendante, permettant une régulation dissociée du VEC (dépendant du bilan du Na) et du VIC (dépendant du bilan de l'eau).

✚ La réabsorption de NaCl dans le TCD abaisse l'osmolalité urinaire jusqu'à un minimum de 60 à 100 mOsm/kg d'eau. En aval, en l'absence d'ADH, le canal collecteur est imperméable à l'eau; l'urine éliminée a alors une osmolalité très basse. L'ADH provoque l'insertion d'aquaporines-2 dans les cellules de ce segment; du fait du gradient osmotique entre l'intérieur du tubule et l'interstitium, il se crée alors un flux osmotique d'eau du tubule vers l'interstitium. Les diurétiques de l'anse, en inhibant la réabsorption de Na dans l'anse de Henle, limite l'établissement du gradient cortico-papillaire et donc la capacité du rein à concentrer les urines (altération du pouvoir de concentration). *A contrario*, les diurétiques thiazidiques, en inhibant la réabsorption de Na dans le TCD, limite la capacité du rein à diluer les urines (trouble des fonctions de dilution), exposant au risque d'hyponatrémie en cas d'apports hydriques élevés.

- Le canal collecteur assure également l'homéostasie des H⁺ et donc la régulation de l'équilibre acido-basique, en assurant une sécrétion nette de protons H⁺ dans le fluide tubulaire par les cellules intercalaires de type A (le TCP n'assurant que la réabsorption des bicarbonates filtrés par le glomérule, sans excrétion nette d'H⁺).
- L'excrétion d'H⁺ par le canal collecteur se fait
 - soit minoritairement sous forme d'H⁺ libre (le pH urinaire normal est acide, entre 5 et 6, mais peut varier de 4,5 à 8)
 - soit pris en charge par des accepteurs de protons acides tels le phosphate (acidité titrable) et **surtout sous forme d'ion ammonium**

✚ Le NH₃ produit par les cellules du tube proximal diffuse facilement dans les différents compartiments capillaires et tubulaires; après fixation d'un H⁺, le NH₄⁺ formé reste « trappé » dans la lumière du tube distal, et contribue à l'élimination de la charge acide.

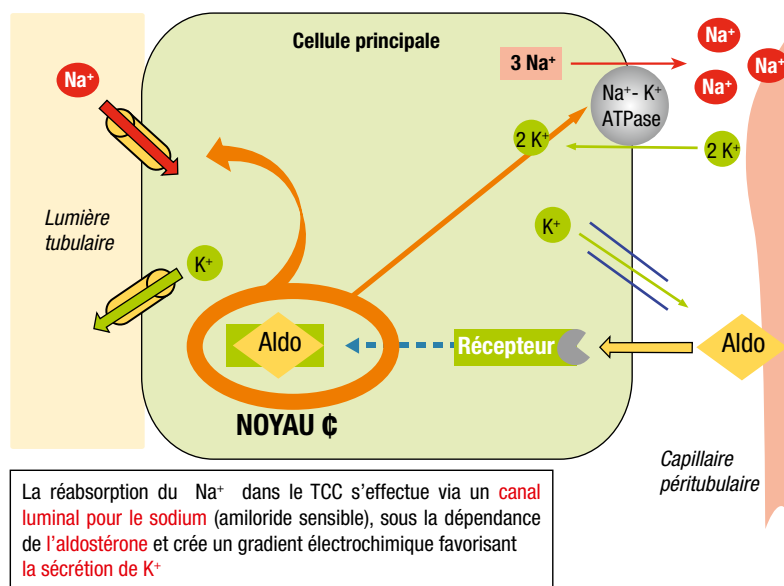


Figure 6. Réabsorption du sodium dans le tube collecteur cortical

III. Fonctions endocrines du rein

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet soit paracrine (fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales) soit systémique (endocrine).

A. Vitamine D

La forme active de la vitamine D [$1,25(\text{OH})_2$ – **vitamine D₃ ou calcitriol**] est produite dans les cellules tubulaires proximales, à partir de son précurseur hépatique, la 25(OH) vitamine D₃, sous l'effet de la un alpha-**hydroxylase**. L'activité de cette enzyme est augmentée par la **PTH**. La forme active de la vitamine D augmente l'absorption digestive et rénale de calcium, et l'absorption intestinale de phosphate.

B. Érythropoïétine (EPO)

C'est une glycoprotéine produite par des cellules interstitielles pérítubulaires fibroblastiques en réponse aux variations de la pression partielle tissulaire en O₂. L'EPO produite **en réponse à l'hypoxie cellulaire**, physiologique (altitude) ou pathologie (pathologies respiratoires par exemple), et stimule la production des globules rouges par la moelle osseuse.

C. Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

- La **rénine**, sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire en réponse aux variations de la volémie, active par protéolyse l'angiotensinogène circulant d'origine hépatique ; l'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I libérée en angiotensine II (figure 6).
- L'**angiotensine II** exerce des effets vasoconstricteurs puissants (via son récepteur AT₁) et stimule la sécrétion cortico-surrénalienne d'aldostérone, favorisant la rétention de Na et la sécrétion de K⁺ et de H⁺.
- Les stimuli de la sécrétion de rénine sont :
 - l'**hypovolémie** ou la baisse de la pression artérielle ;
 - le **système nerveux sympathique** ;
 - l'augmentation de la concentration en chlorure de sodium au niveau de la macula densa (= *feedback* tubulo-glomérulaire).
- L'inhibition du SRAA par des médicaments agissant à différents niveaux de la cascade d'activation (figure 7) est largement utilisée en clinique (HTA, insuffisance cardiaque, progression des néphropathies).

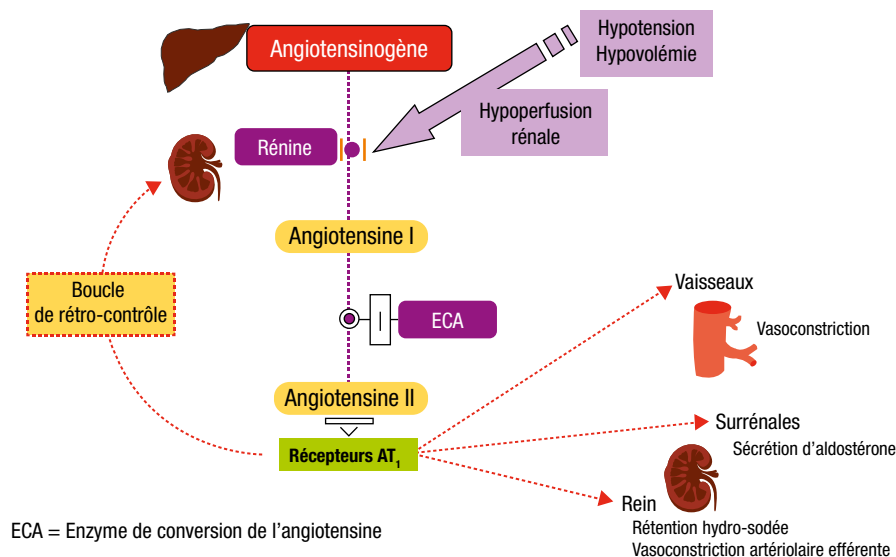


Figure 7. Physiologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA)

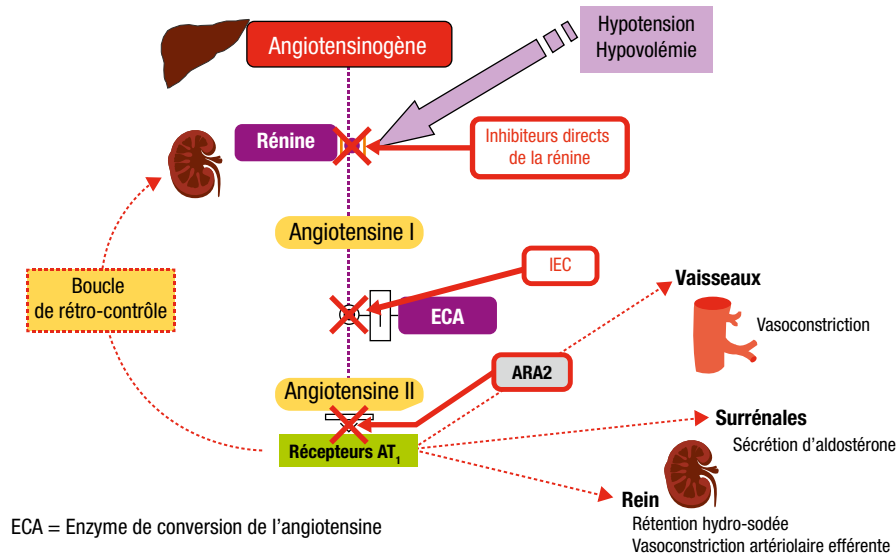


Figure 8. Médicaments inhibant le SRAA

IV. Divers

- **L'endothéline** est un peptide produit dans le rein par les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et tubulaires; c'est le plus puissant peptide vasoconstricteur connu.
- **Prostaglandines PG**: le principal effet des PG est de moduler l'action de certaines hormones sur l'hémodynamique rénale ou les transports tubulaires. Les PG sont surtout produites par les cellules du canal collecteur médullaire et les cellules interstitielles, et à un moindre degré dans le cortex par les cellules mésangiales et artériolaires glomérulaires.

Certaines sont:

- vasodilatatrices et hypotensives (prostacycline);
- d'autres ont un effet vasoconstricteur (thromboxane).
- **Des facteurs de croissance** (*Epidermal growth factor*, HGF, IGF-1) sont produits dans le rein; ils interviennent dans la croissance des cellules tubulaires.
- **Système kinine-kallicréine rénal**: les kinines sont vasodilatatrices et augmentent le débit sanguin rénal mais diminuent les résistances rénales et ne modifient pas la filtration glomérulaire. Les effets des kinines sont potentialisés par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui empêchent leur dégradation.
- **Catabolisme rénal des hormones peptidiques**:
 - les peptides et petites protéines filtrés sont dégradés par les cellules tubulaires. Ce catabolisme tubulaire participe à la régulation de l'activité hormonale; il permet aussi d'éviter la perte nette d'acides aminés qui résulterait de leur fuite urinaire;
 - la concentration plasmatique de certaines hormones polypeptidiques (insuline) peut ainsi s'élever au cours d'une insuffisance rénale, par suite d'une augmentation de leur durée de vie.

ÉLÉMENTS DE PHYSIOLOGIE RÉNALE

- **Q1.** Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) vous semble(nt) correcte(s) ?
- A. Le rein reçoit 20 % du débit cardiaque
 - B. La pression oncotique est un des déterminants de la filtration glomérulaire
 - C. L'endothéline a un effet vasodilatateur sur les artérioles rénales
 - D. La créatinine est le produit du métabolisme de la créatine musculaire
 - E. La formule de Cockcroft est celle recommandée pour estimer le débit de filtration glomérulaire
- **Q2.** Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la barrière de filtration glomérulaire ?
- A. La cellule endothéliale fenêtrée est un des constituants de cette barrière
 - B. La cellule mésangiale est un des constituants de cette barrière
 - C. Le podocyte, via ses prolongements cytoplasmiques, est un des constituants de cette barrière
 - D. Le principal collagène de la membrane basale glomérulaire est le collagène de type 1
 - E. Le passage des protéines dans l'urine est très faible au-delà de 68 kDa
- **Q3.** Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant le tube contourné proximal ?
- A. La réabsorption de l'eau dans ce segment est sous la dépendance de l'ADH
 - B. Les 2/3 du sodium filtré sont réabsorbés à ce niveau
 - C. Le glucose est entièrement réabsorbé à ce niveau tant que la glycémie reste inférieure à 10 mmol/L
 - D. Les bicarbonates sont entièrement réabsorbés à ce niveau tant que leur concentration plasmatique reste inférieure à 27 mmol/L
 - E. La réabsorption du phosphate a lieu dans ce segment et est régulée par la PTH
- **Q4.** Concernant les fonctions endocrines du rein :
- A. L'angiotensine II est sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire
 - B. L'hypovolémie stimule la sécrétion de rénine
 - C. L'érythropoïétine est produite par les cellules interstitielles rénales
 - D. La forme active de la vitamine D est produite sous l'effet de la 1- α hydroxylase des cellules tubulaires proximales
 - E. L'ADH est sécrétée par les cellules du canal collecteur
- **Q5.** Parmi les situations suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) où l'on observe une augmentation du débit de filtration glomérulaire ?
- A. Le diabète à sa phase initiale
 - B. Le vieillissement rénal
 - C. L'insuffisance surrénale aiguë
 - D. La grossesse
 - E. Le diabète insipide néphrogénique