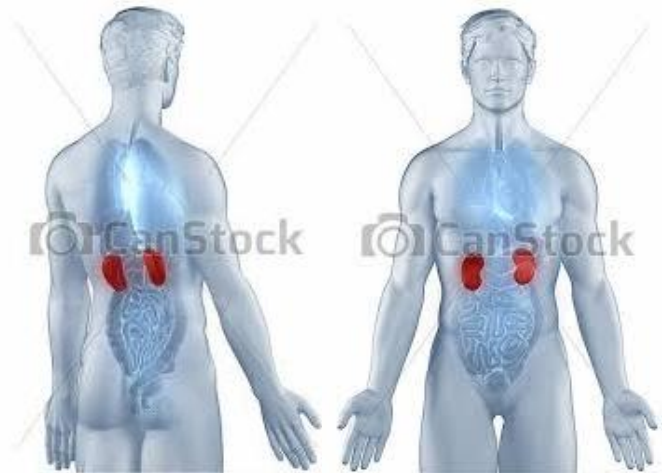




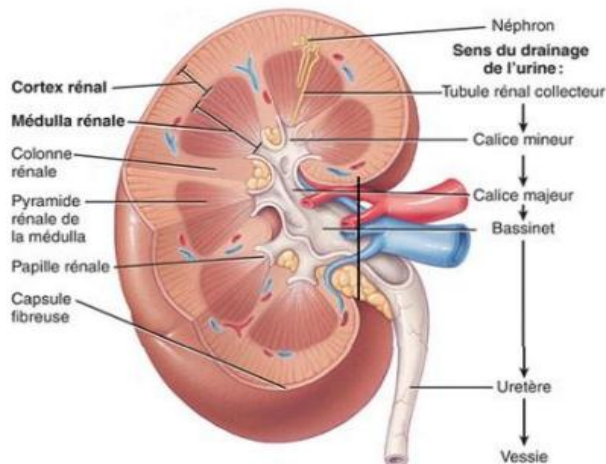
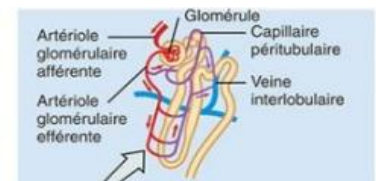
- Les substances insolubles dans l'eau sont excrétées par le **foie** dans la bile ou biotransformés.
- Les substances solubles dans l'eau sont éliminées par le **rein** jusqu'à une certaine taille.

## Introduction

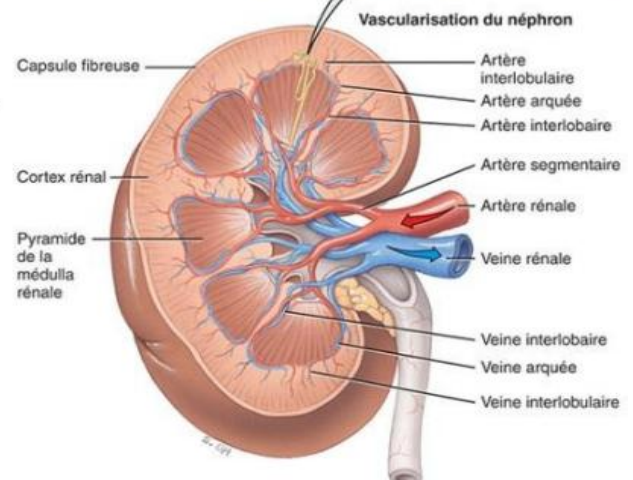
- Les reins ont une situation rétropéritonéale.
- Ils possèdent deux systèmes canaliculaires indépendants; vasculaire et tubulaire (d'écoulement d'urine).
- Les deux systèmes sont séparés par un filtre glomérulaire particulier .



## Le rein



(a) Coupe frontale du rein droit



(b) Coupe frontale du rein droit

## Introduction

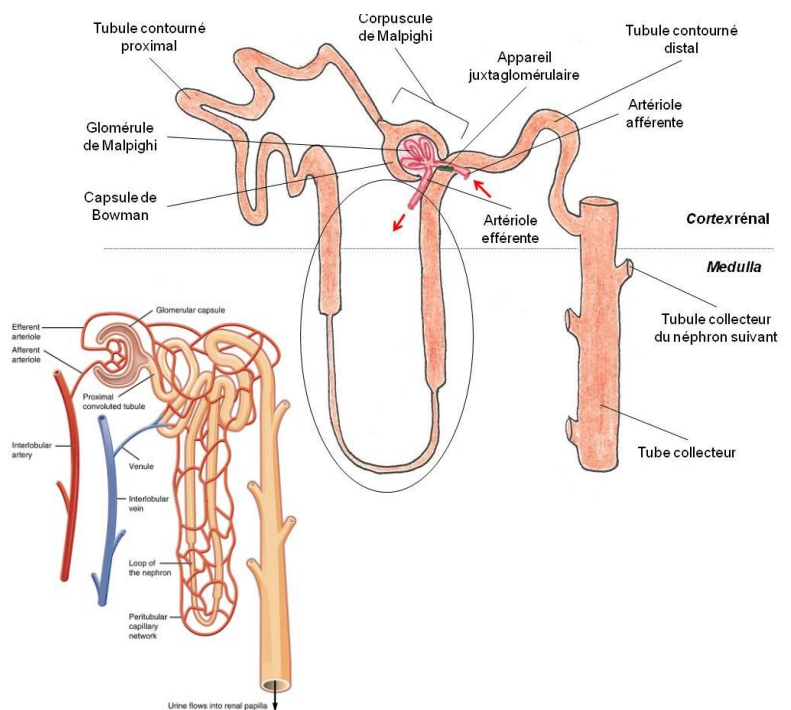
- L'excrétion rénale fonctionne d'après le principe suivant:
- Toutes les petites molécules, sont **filtrés** par les capillaires glomérulaires et pénètrent dans le système tubulaire où les substances importantes peuvent être **réabsorbées**. Ce système a **deux avantages**:
- **D'abord**, il n'est pas nécessaire d'avoir pour chaque substance étrangère ou poison un système de transport spécifique.
  - **Deuxièmement**, les cellules tubulaires possèdent un arsenal enzymatique constant capable de réabsorber les substances importantes (comme  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) suivant les besoins de l'organisme: même des substances utiles ne seront pas réabsorbées si elles sont en excès.
  - Ainsi le rein, contribue à l'**équilibre** des concentrations des différentes substances.

## Le néphron

Unité structurale et fonctionnelle du rein permet la formation d'urine ( les 2 reins humains contient env. 2 millions).

## Anatomie

Cette unité rénale est composée d'un ensemble de vaisseaux (artérioles afférentes, capillaires glomérulaires, artérioles efférentes, capillaires péri-tubulaires) et tubules (tube contourné **proximal**, de l'**anse de Henlé**, du tube contourné **distal** et du tube **collecteur**).

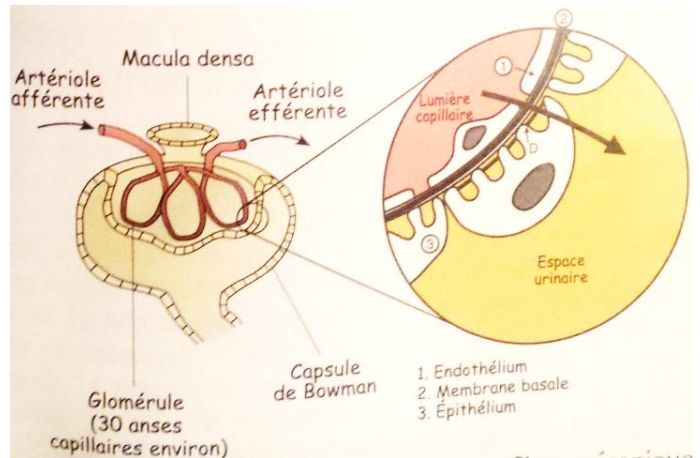


## Le glomérule

Ce filtre est constitué par les parois des deux systèmes canaliculaires.

La **paroi externe pariétale** (capsule de Bowman), la **paroi interne** qui dérive de la paroi tubulaire et doublée par la **paroi capillaire** avec laquelle elle constitue le filtre. Ce dernier est constitué de plusieurs couches:

- 1- Une couche endothéliale capillaire fenestrée
- 2- Une membrane basale continue constituant un premier filtre
- 3- Une couche épithéliale tubulaire



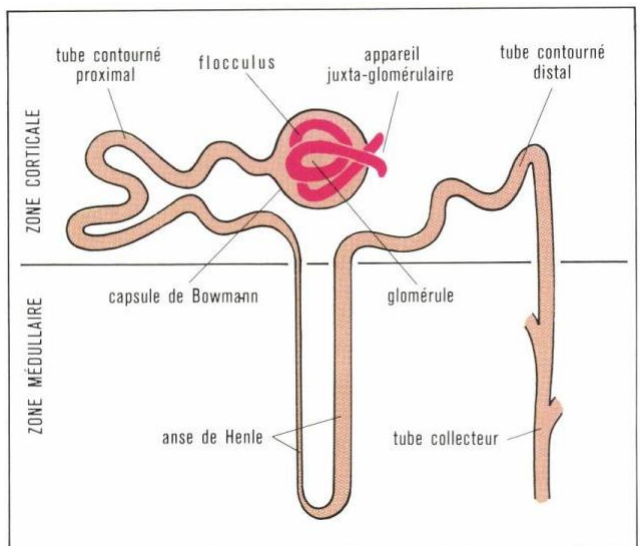
## Le système tubulaire

Le système tubulaire est prévu pour sélectionner dans l'urine primitive, toutes les substances utiles et les réabsorber. Par contre, les substances inutiles ou toxiques doivent être excrétées dans les voies urinaires (élaboration de l'urine définitive).

Il commence au niveau de **glomérule** par:

Le tubule proximal qui se prolonge par l'anse de Henlé.

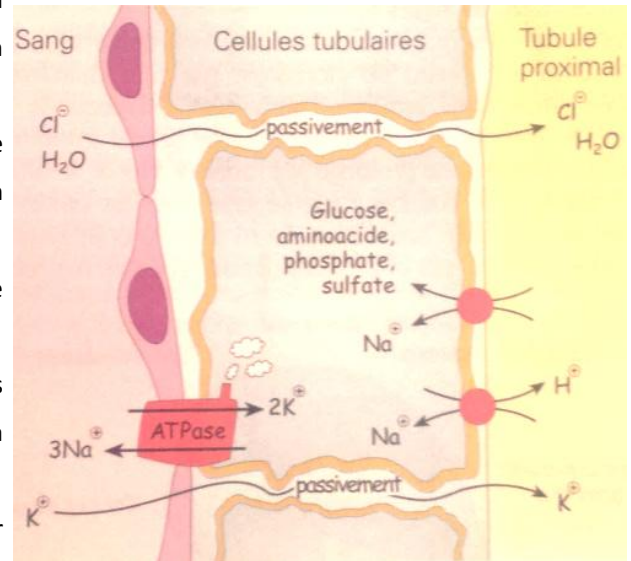
Le tubule distal se prolonge par le tube collecteur qui se jette dans les calices.



## Le tubule proximal

Le tubule proximal est le site principal de la **réabsorption active**= transport actif (cellules riches en mitochondries).

- La **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase** entraîne une réabsorption de Na<sup>+</sup> permettant simultanément la réabsorption d'autres substances utiles.
- Le glucose et les acides aminés, phosphate, sulfate (cotransport avec Na<sup>+</sup>)
- En même temps, pour équilibrer les charges, des protons (H<sup>+</sup>) et des ions K<sup>+</sup> sont expulsés vers la lumière tubulaire.
- L'eau suit passivement en fonction du pouvoir osmotique NaCl.



## L'anse de Henlé

Ses cellules possèdent peu de systèmes de transport et peu de mitochondries. Elles sont perméables à l'eau, ions et substances dissoutes (transports essentiellement passifs).

## Le tubule distal

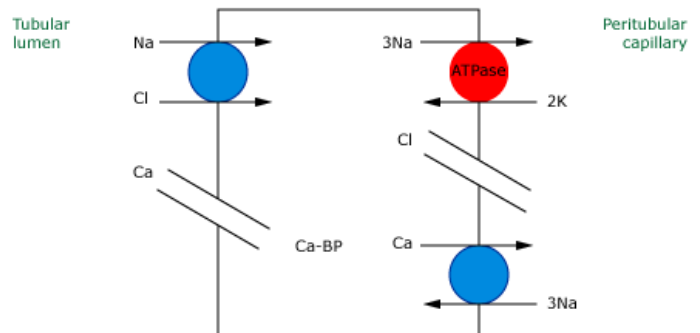
Cellules riches en mitochondries → systèmes de transport actif.

Particularité: épaisseur importante de la paroi qui limite la diffusion paracellulaire et gêne même les mouvements d'eau.

Les transports transcellulaires vont diluer l'urine et rendre le tissu interstitiel hypertonique.

L'aldostérone favorise la réabsorption de Na<sup>+</sup> et d'eau.

La forte concentration d'ions réabsorbés entraîne une hypertonie du tissu interstitiel qui va favoriser la sortie de l'eau au niveau de l'anse.



## Filtration et réabsorption (résumé)

- L'urine primitive se forme dans le glomérule par un mécanisme de filtration du sang (**filtration glomérulaire**) : l'eau, les électrolytes, les substances dissoutes de faible taille et de poids peu élevé passent à travers la paroi du capillaire glomérulaire, qui retient les substances de poids élevé (les protéines).
- Cette urine, dite primitive (ou ultrafiltrat), est ensuite transformée tout au long du tubule, soit que le rein ajoute certaines substances qu'il a sécrétées, comme l'ammoniac, c'est la sécrétion tubulaire, soit que le rein reprenne certaines substances ; en particulier l'eau et le sel sont réabsorbés à 98 %, mais aussi les acides aminés ; c'est la réabsorption tubulaire.

## Métabolisme énergétique propre

- Les reins tirent leur énergie comme la plupart des autres tissus, du métabolisme du glucose, des acides gras et des corps cétoniques; cependant il existe quelques particularités.
- Le glucose est réabsorbé au niveau du tubule proximal alors qu'il est surtout métabolisé (consommé) au niveau du tubule distal.
- La néoglucogénèse s'effectue principalement au niveau du tubule proximal (une cellule tubulaire rénale est plus active en néoglucogénèse qu'une cellule hépatique (notons que les hormones stimulant la néoglucogénèse dans le foie, n'ont pas d'activité régulatrice sur le rein).
- Le rein est un senseur de glucose, il réabsorbe le glucose jusqu'à la concentration de 1,8g/L, au-delà le glucose apparaît dans l'urine.

## Fonctions du rein (Au service de l'organisme)

Nous allons passer en revue les différentes fonctions importantes du rein au service de l'ensemble de l'organisme.

### 1. Equilibre acide-base

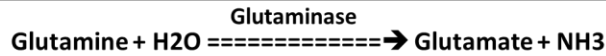
L'équilibre acido-basique est réglé par une gestion locale des bicarbonates et des ions H<sup>+</sup> (dans le tube *contourné proximal* et dans le tube *collecteur*). Le néphron maintient alors un pH optimal (7.35-7.45) grâce à :

- La sécrétion des ions H<sup>+</sup> (**acide**) échangés contre des ions sodium (alcalins)
- La réabsorption des bicarbonates (**alcalins**).
- La sécrétion d'ammoniac (élimination des acides forts en fixant les H<sup>+</sup> dans du chlorure d'ammonium).

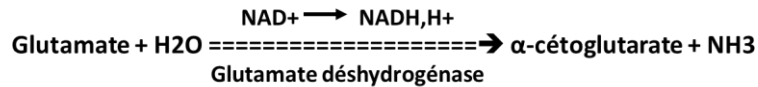
Avec les poumons, le rein joue un rôle décisif dans la régulation de l'équilibre acide-base. Bien que la régulation rénale du pH est beaucoup plus lente que la régulation pulmonaire, le rein prend néanmoins en charge 25% de l'équilibre acido-basique de l'organisme.

## 1. Equilibre acide-base

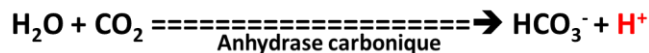
- Au niveau du rein, Il existe une coordination entre la **néoglucogénèse** et l'excrétion des protons par l'**ammoniogenèse rénale (système coordonné)**.
- La **néoglucogénèse rénale** utilise le lactate, le glycérol, le fructose et surtout les acides aminés avant tout la **glutamine** comme substrats. La glutamine est hydrolysée en glutamate et ammoniaque.



- Le glutamate est ensuite désaminé en  $\alpha$ -cétoglutarate (substrat de la néoglucogénèse) et ammoniaque.

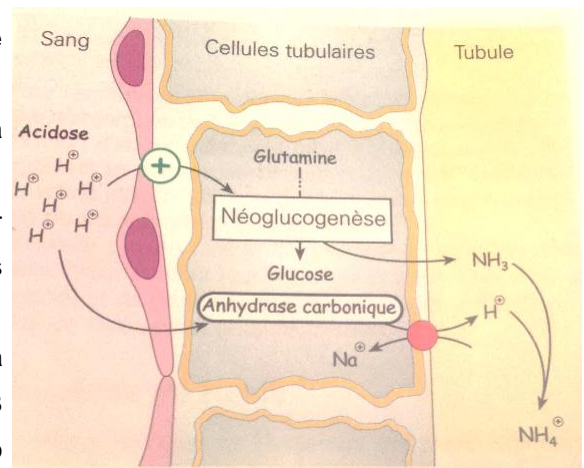


- La libération de  $\text{NH}_3$**  est **décisive** pour la **régulation** de l'**équilibre acide-base**.
- Une troisième réaction est nécessaire pour comprendre le système:



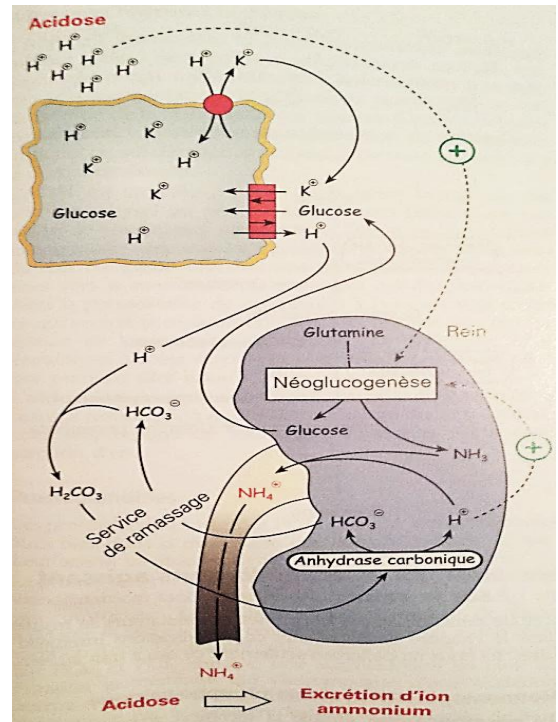
## 1. Equilibre acide-base

- $\text{NH}_3$**  diffuse sans problème à travers la membrane plasmique vers la lumière tubulaire.
- Les protons** produits peuvent être transférés vers la lumière tubulaire par un antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ .
- Ainsi  **$\text{NH}_3$  et  $\text{H}^+$**  peuvent réagir spontanément pour donner l'ion ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ). C'est ainsi que les protons sont excrétés.
- Les protons** stimulent l'enzyme clé de la néoglucogénèse et favorisent la production de  $\text{NH}_3$  dans la cellule tubulaire (lorsque le substrat de la néo est aa).

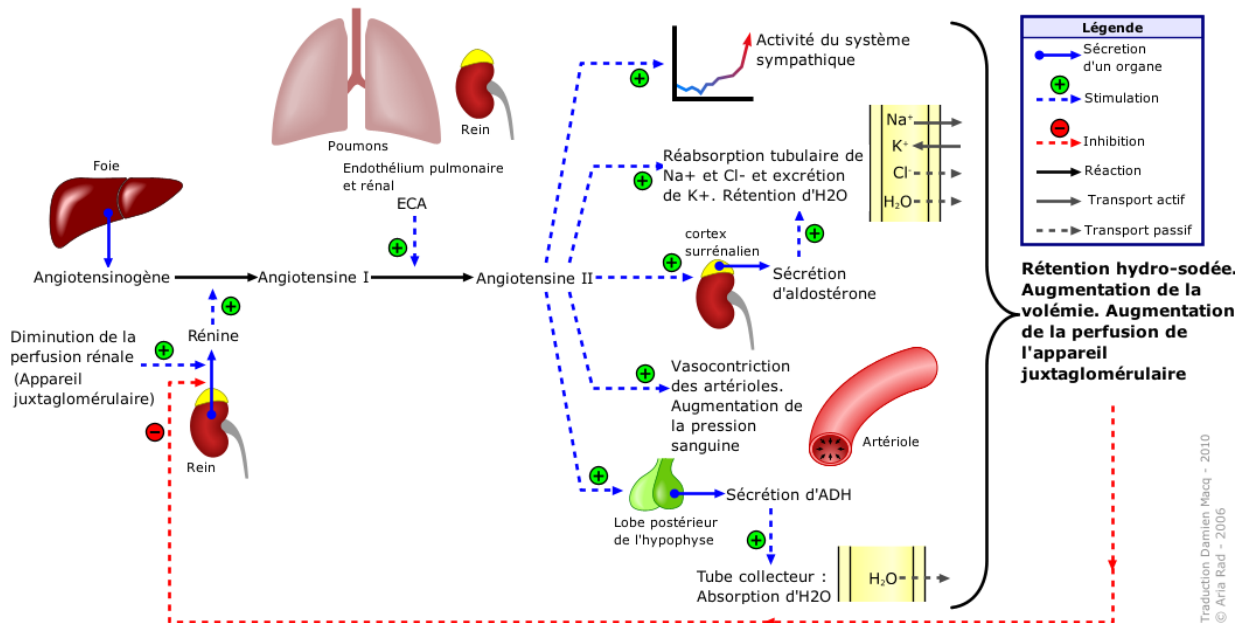


## 1. Equilibre acide-base

- Le **bicarbonate** peut être économisé (réserve alcaline).
- Le bicarbonate peut aussi passer dans la circulation sanguine pour neutraliser un proton qu'il ramènera au rein.
- La combinaison de la néoglucogénèse avec la régulation du métabolisme des protons a aussi pour avantage:
- Si le glucose pénètre par un symport avec le  $\text{Na}^+$ , le  $\text{Na}^+$  est ensuite échangé contre  $\text{H}^+$  (antiport),  $\text{K}^+$  remplace  $\text{H}^+$  (antiport  $\text{H}^+/\text{K}^+$ ). Le glucose entre donc dans la cellule avec  $\text{K}^+$ .
- L'intérêt est que  **$\text{H}^+$**  soit expulsé **hors de la cellule** et que dans **la circulation**, il peut être neutralisé avec du bicarbonate qui l'amènera aux reins pour une ammoniogenèse rénale.



## Système rénine-angiotensine-aldostérone



## 2. Système rénine-angiotensine-aldostérone

- Une diminution du débit sanguin rénal ou une baisse de la natrémie sont des stimuli qui entraînent la sécrétion de **prorénine** par les cellules juxtaglomérulaires dans la circulation sanguine.
- La prorénine est transformée en **rénine** grâce à la kalicréine (endopeptidase).
- La rénine (endopeptidase) transforme l'**angiotensinogène** plasmatique produit par le foie en **angiotensine I**.
- L'angiotensine I est convertie en **Angiotensine II** active grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine ECA.
- **L'angiotensine II** est vasoconstrictrice (augmentation rapide de la pression artérielle) et **stimule** la production d'**aldostérone** par les corticosurrénales.
- **L'angiotensine II** stimule la sécrétion de l'ADH (lobe postérieur de l'hypophyse) qui stimule la réabsorption de l'eau dans le tube collecteur.

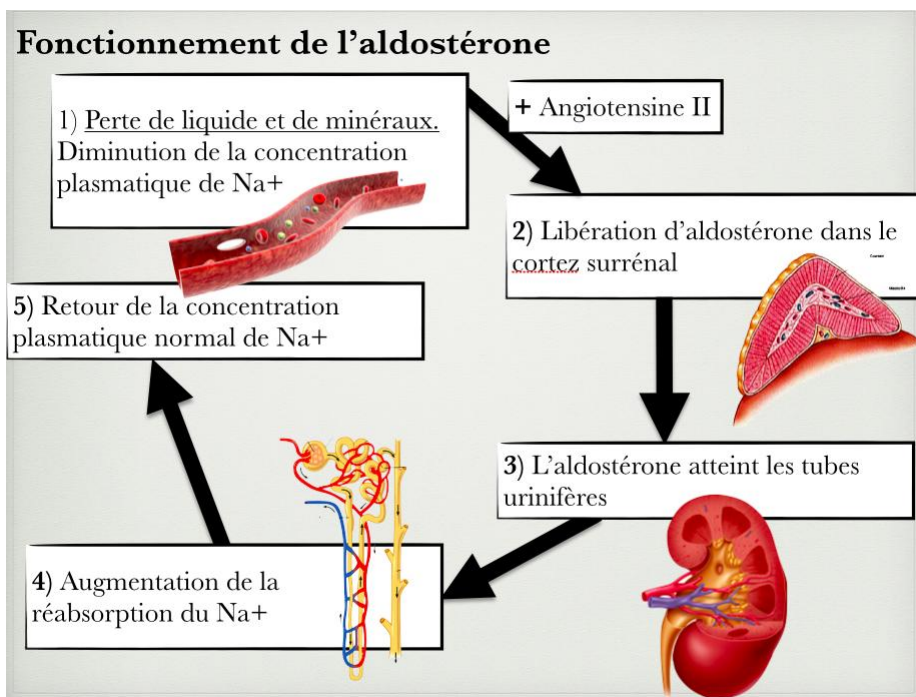
### L'angiotensine II a donc un double rôle :

- **Vasoconstriction** intense des artéioles (diminution du diamètre des petites artères périphériques), qui entraîne l'augmentation de la pression artérielle
- **Stimulation de la sécrétion d'Aldostérone.**

La rénine est sécrétée en particulier lorsque la pression rénale de perfusion (quantité de sang arrivant dans le rein) diminue.

## 2. Système rénine-angiotensine-aldostérone

- L'**aldostérone induit** dans les cellules rénales surtout distales la synthèse de **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase**.
- L'**aldostérone augmente** la réabsorption de **sodium** et d'**eau**, en même temps l'excrétion des ions **K<sup>+</sup>** et **H<sup>+</sup>** (rétablir la volémie du sang).
- Les **catécholamines stimulent** la sécrétion de la rénine grâce au récepteur  $\beta_1$ , grâce à cet effet, on peut dire que les catécholamine n'ont pas seulement un effet direct à court terme (vasoconstricteur) mais aussi un effet à moyen terme par l'intermédiaire de la rénine (effet rénine).
- L'**ADH** et l'**angiotensine II inhibent** la sécrétion de la rénine.



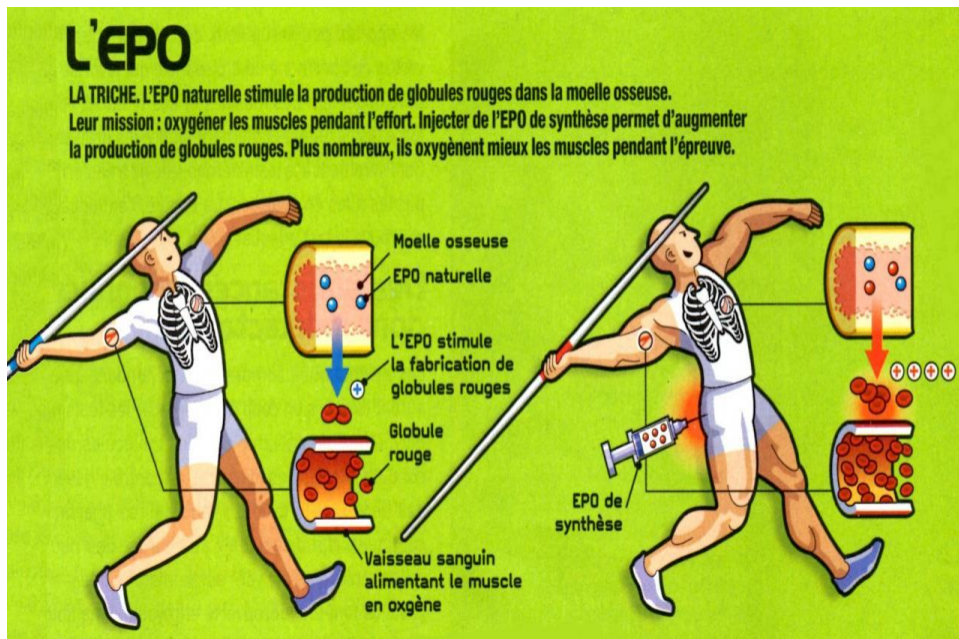
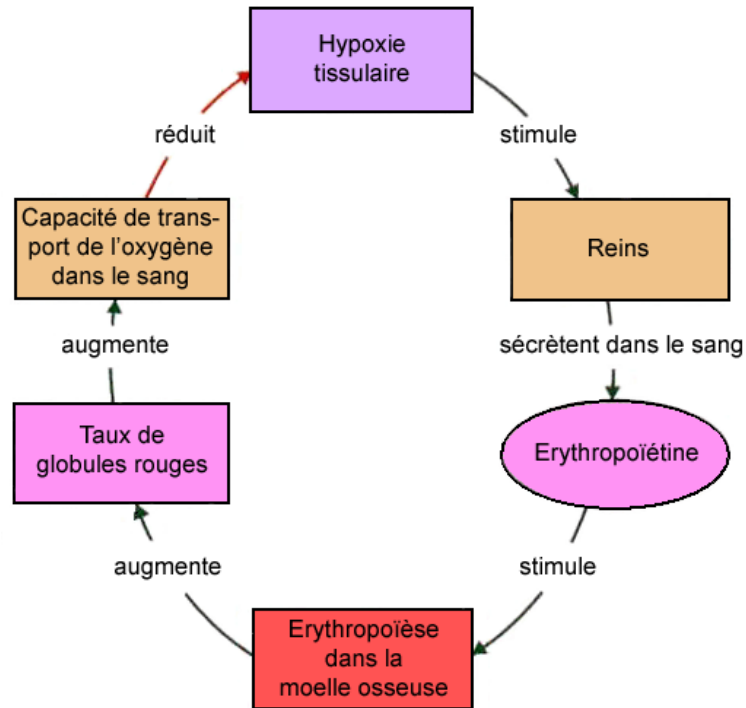
## 2. Système rénine-angiotensine-aldostérone

- En résumé: tous ces effets du système rénine-angiotensine-aldostérone contribuent à restaurer le **volume sanguin** et **stabiliser la pression artérielle**.

## 3. Biosynthèse propres aux rein

### L'érythropoïétine (EPO)

- Est une glycoprotéine synthétisée par **le rein** en cas d'apport insuffisant en oxygène (ou anémie).
- C'est une hormone qui stimule dans la moelle osseuse la prolifération des érythroblastes et augmente la synthèse d'hémoglobine. Ainsi le nombre des érythrocytes par litre de sang augmente, ce qui élève la capacité de transport d'oxygène.
- Ce mécanisme physiologique est mis à profit par les sportifs qui s'entraînent à haute altitude où la raréfaction de l'oxygène entraîne la synthèse accrue de l'EPO (en descendant au niveau de la mer, les performances sportives peuvent être accrue).
- Dans l'insuffisance rénale chronique, on a la situation inverse; la production de l'EPO est insuffisante, l'érythropoïèse n'est pas suffisamment stimulée et le nombre de globules rouges diminue, c'est **l'anémie rénale**.



### 3. Biosynthèse propres aux rein

#### Le calcitriol (activation de la vit D3)

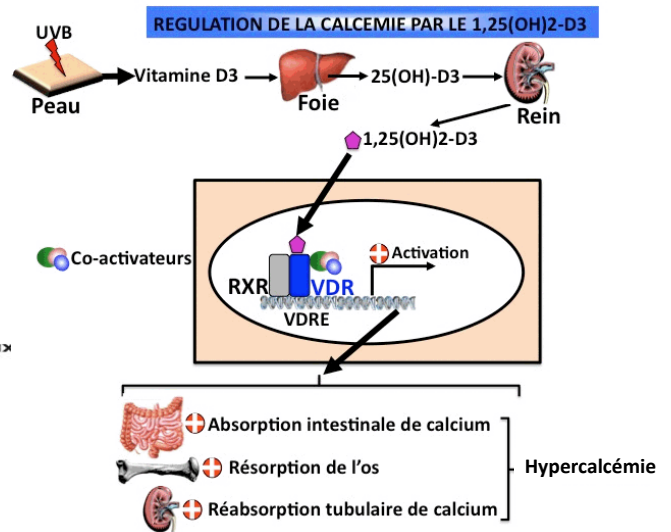
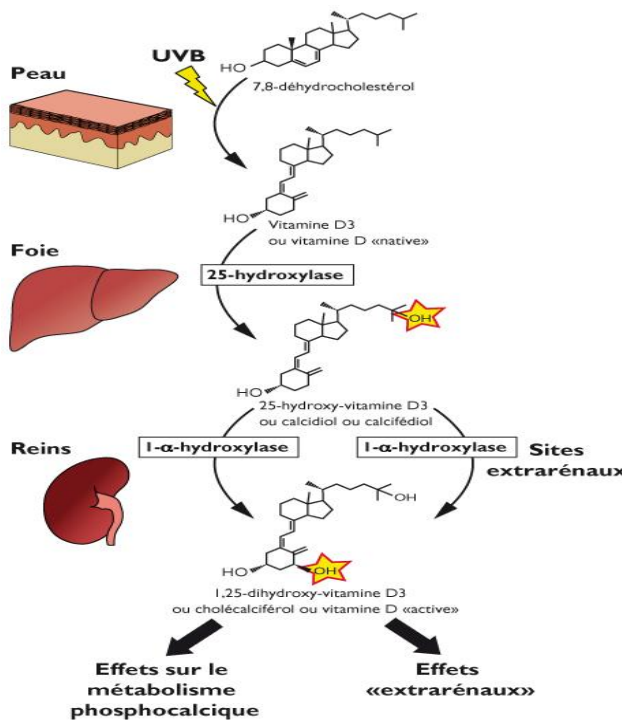
- L'appellation «vitamine D3» n'est pas correcte car il s'agit d'une hormone. En effet, contrairement aux autres vitamines, la vitamine D peut être synthétisée par l'organisme au niveau de la peau.
- L'origine de la vitamine D circulante est double : exogène (alimentaire) et endogène (par synthèse cutanée). La vitamine D d'origine alimentaire représente 10 à 20% de la forme circulante (la majorité provenant de la synthèse cutanée).

### 3. Biosynthèse propres aux rein

#### Le calcitriol (activation de la vit D3)

Le calcitriol (Vit D3 active) est une hormone stéroïde, synthétisée à partir du cholestérol en plusieurs étapes.

- **Dans le foie:** formation de 7- déshydrocholestérol à partir du cholestérol (cholestérol déshydrogénase) qui est transporté vers la peau.
- **Dans la peau:** le noyau B du 7-déshydrocholestérol est ouvert pour donner un composé intermédiaire, qui s'isomérise spontanément en cholécalciférol (ou vit D3).
- **Dans le foie à nouveau:** le cholécalciférol (faiblement actif) est hydroxylé en C-25, ainsi est produit le 25-hydroxycholécalciférol.
- **Dans les reins:** étape dépendante de la parathormone, qui active l'enzyme la **1  $\alpha$ -hydroxylase** qui catalyse la formation du 1, 25-dihydroxy-cholécalciférol (une deuxième hydroxylation), cette dernière étape est inhibée par une hypercalcémie et une hyperphosphatémie (rétro-inhibition).
- La **1 $\alpha$ -hydroxylase** s'exprime principalement au niveau des cellules **tubulaires rénales proximales** qui constituent la source principale de la fraction circulante du 1,25- bis-hydroxy-cholécalciférol (calcitriol).



### 3. Biosynthèse propres aux rein

#### Le calcitriol (activation de la vit D3)

- La 25(OH)D3 a une longue demi-vie (deux à trois semaines) et représente la forme circulante principale de la vitamine D. Son dosage est ainsi le meilleur reflet du stock vitaminique de l'organisme. La 1,25(OH)D3 est la forme activée de la vitamine D3, responsable des effets biologiques de l'hormone (elle a en revanche une demi-vie plus courte de quatre à six heures):

C'est une hormone hypercalcémiante et hyperphosphorémiante:

- Le Calcitriol stimule l'absorption du  $\text{Ca}^{++}$  et du P au niveau de l'intestin.
- Elle stimule les ostéoclastes (résorption osseuse renforcée).
- Elle inhibe la réabsorption du  $\text{Ca}^{++}$  et du phosphore au niveau du rein en présence de parathormone (hormones du métabolisme phosphocalcique).
- Les reins ont un **double rôle** en ce qui concerne cette hormone; Ils sont nécessaire à sa **biosynthèse (activation)**, et **des cibles** de son action sur la réabsorption du  $\text{Ca}^{++}$  (intervention dans la régulation du métabolisme phosphocalcique).

### 3. Biosynthèse propres aux rein

#### Créatine et créatinine

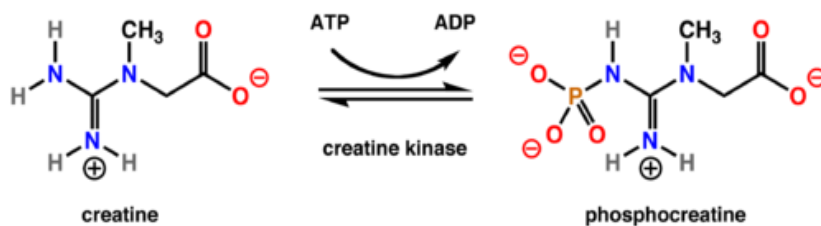
- La créatine commence à être synthétisée au niveau des reins, par condensation d'arginine et de glycine et la formation de guanidino-acétate. Celui-ci est libéré dans le sang pour rejoindre le foie où il est méthylé pour donner la créatine.



### 3. Biosynthèse propres aux rein

#### Créatine et créatinine

- La créatine migre vers le muscle où elle sert de réserve d'énergie (créatine-phosphate ou phosphagène).

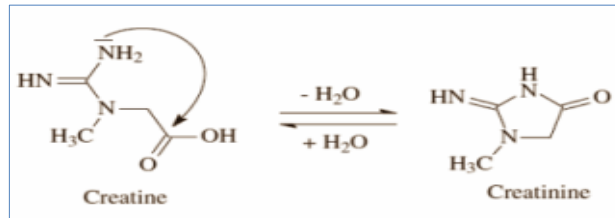


- Lors d'un effort physique, l'ADP est rapidement converti en ATP grâce aux stocks de phosphocréatine de la cellule.

### 3. Biosynthèse propres aux rein

#### Créatine et créatinine

- La **créatine** est catabolisée et convertie spontanément en **créatinine** par cyclisation dans le muscle.



- La créatinine rejoint le rein pour y être filtrée par le glomérule et excrétée dans l'urine sans être réabsorbée par le tubule.
- La concentration plasmatique de la créatinine est normalement constante. Son augmentation correspond à une insuffisance rénale (**la clairance de la créatinine est un reflet du débit de filtration glomérulaire**).

