

Université de MOSTAGANEM

Faculté de médecine

Module de biochimie

Exploration de la fonction rénale :

PLAN DU COURS:

Introduction

I. Anatomie du rein

II. Physiologie rénale:

Filtration glomérulaire

Réabsorption tubulaire

Sécrétion tubulaire

III. Exploration de la fonction rénale:

Au niveau sanguin

Au niveau urinaire

Notion de clairance

IV. Pathologies rénales:

Les insuffisances rénales

Les protéinuries

Le syndrome néphrotique

INTRODUCTION :

Le rein est le principal garant de l'homéostasie du milieu que la vie cellulaire tend à bouleverser, grâce à sa disposition particulière et au fonctionnement intègre de son unité fonctionnel « le néphron »

Ainsi, nous nous devons d'étudier la structure, la fonctionnalité et les dysfonctionnements de cet organe essentiel à la vie.

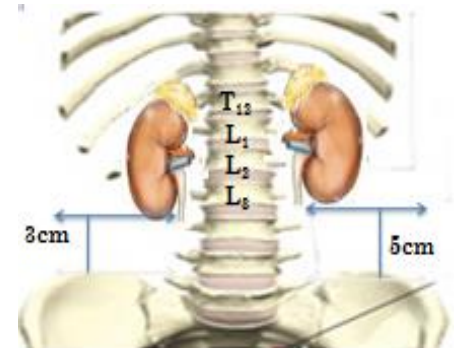
I. Anatomie du rein :

Localisation des reins :

Les reins se situent de part et d'autre de la colonne vertébrale, entre T12 et L3, dans l'espace rétro péritonéal.

Le rein droit est en général plus bas que le gauche, car le foie occupe un grand espace à droite

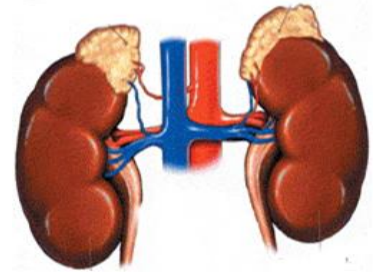
Chaque rein est coiffé sur sa partie supérieure d'une glande endocrine: la glande surrénale.



Vue externe :

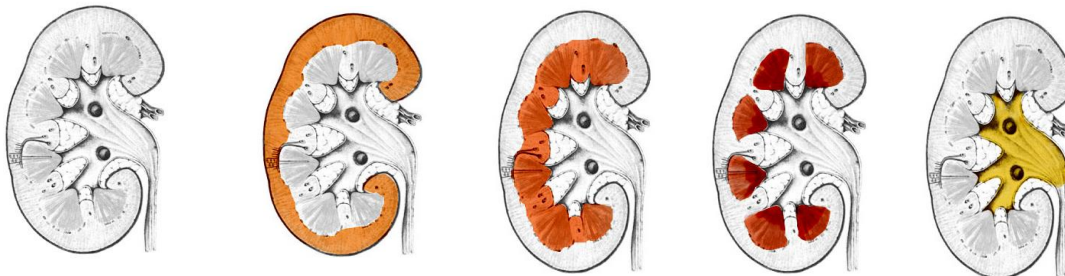
Le rein a grossièrement la forme d'un haricot, pèse environ 150g et mesure 12 cm de haut, 6 cm de large et 3 cm d'épaisseur.

Sa face interne concave présente une dépression (le hile) d'où pénètrent ou sortent les Vx sanguins et lymphatiques, les nerfs et l'uretère.



Vue interne :

Une coupe frontale du rein permet de repérer plusieurs régions: une zone externe le cortex et une zone interne la médullaire plus foncée.



La médullaire est formée de zones triangulaires: les pyramides de Malpighi.

L'apex de chaque pyramide, la papille, s'ouvre dans un petit calice, qui communique avec le bassinnet.

Pour assurer son rôle, le rein reçoit une vascularisation importante à partir de l'aorte, via les artères rénales et est drainé vers la veine cave inférieure, via les veines rénales.

L'unité fonctionnel du rein est le **néphron**

Chaque rein est composé d'environ 1 million de néphrons.

Néphron = glomérule & sa capsule de Bowman == > **zone de filtration**
+ tube urinifère == > **zone d'échange**

- . Le glomérule est en forme de coupe et entoure un réseau de capillaire

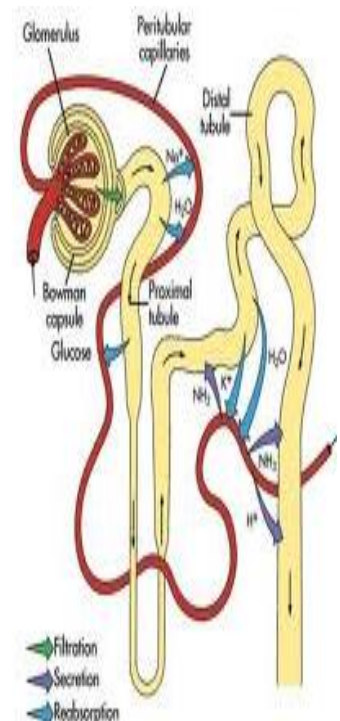
- . Le tube urinifère est subdivisé en plusieurs segments:

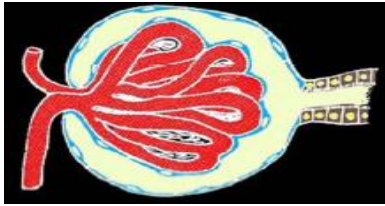
Le tube contourné proximal (TCP) : échanges intenses entre lumière tubulaire et sang

L'anse de Henlé (AH) : origine du gradient de concentration cortico-papillaire (branche ascendante et branche descendante)

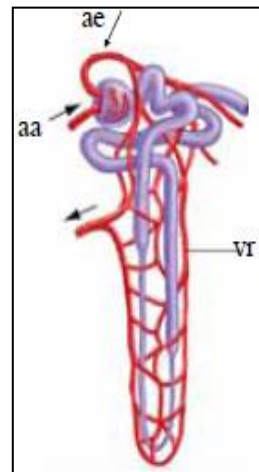
Le tube contourné distal (TCD) : échanges d'ions uniquement et lieu d'ajustement de la concentration ionique

Le canal collecteur (CC) : concentration définitive de l'urine, il s'ouvre dans la papille et conduit l'urine vers les calices





Après être entrée dans le rein au niveau du hile, l'artère rénale se divise en artérioles. Le sang arrive au glomérule par l'artériole afférente (aa) et en ressort par l'artériole efférente (ae) après avoir traversé le glomérule.

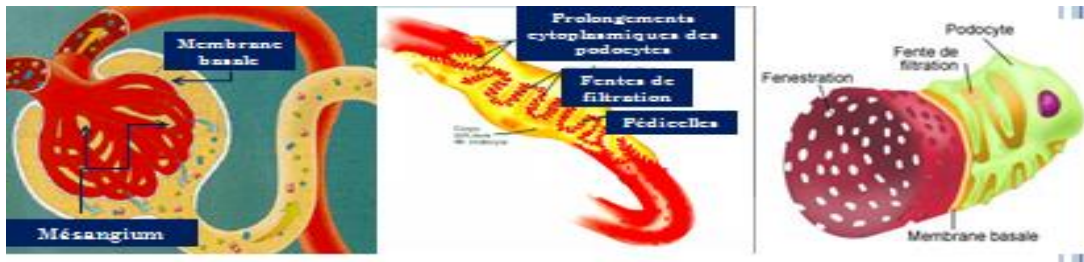


L'artériole efférente rejoint le réseau capillaire péri-tubulaire du TCP et du TCD et vasa recta (Irrigation des anses de Henlé) qui gagne ensuite le système veineux.

Les néphrons corticaux ont des anses de Henlé courtes, tandis que ceux juxta médullaires ont des anses longues qui pénètrent profondément dans la médullaire.

Cytologie :

Sur la face urinaire de la membrane de la capsule de Bowman, on retrouve des cellules épithéliales de grande taille, les **podocytes**, qui appliquent leurs pédicelles. Ces derniers délimitent des fentes de filtration et des canalicules de communication avec l'espace urinaire



Remarque : La structure des cellules tubulaires varie selon la nature du segment tubulaire, adaptée à ses fonctions.

II. Physiologie rénale :

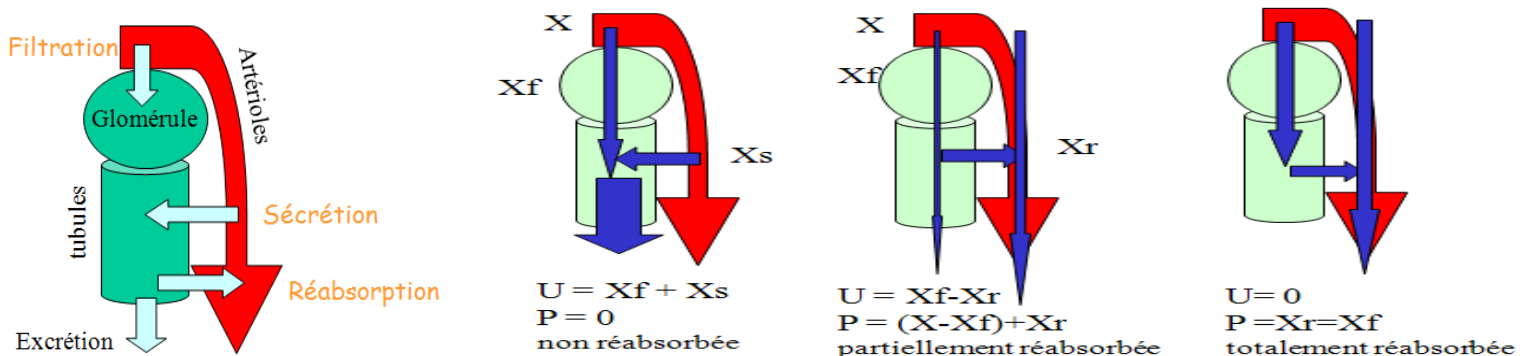
L'urine constituée d'éléments d'origine plasmatique (+ éléments de l'activité métabolique des cellules rénales) est formée dans le rein en deux étapes successives : **Étape passive:** filtration glomérulaire, formant l'urine primitive (Ultra filtrat du plasma).

Étape active: comprend l'ensemble des fonctions tubulaires:

la **réabsorption** à partir de l'ultra-filtrat glomérulaire

la **sécrétion** vers la lumière tubulaire à partir des Vx péri-tubulaires.

Résultat: formation de **l'urine définitive**.



1. Filtration glomérulaire :

Le débit sanguin rénal au repos est de 1 200 ml/mn, soit 20% du débit cardiaque, il s'adapte aux besoins des autres organes.

Chaque jour le plasma sanguin (~3L) est filtré plus de 50 X

180 L de filtrat traversent le filtre glomérulaire, soit 120ml/mn

La membrane glomérulaire est relativement non sélective et se laisse facilement traverser par des particules sphériques de petite taille.

La membrane basale du glomérule présente un caractère sélectif dépendant :

- **De la masse moléculaire de la substance** (\emptyset des pores):

Filtration maximale pour molécules < **10 Kda** ex : urée

Nulle au-delà de **70 KDA** ex : albumine, globulines

- **Du diamètre moléculaire:**

- $\emptyset < 2$ nm filtrent intégralement

- 2 nm < $\emptyset < 4$ nm filtrent partiellement

- $\emptyset > 4$ nm ne filtrent pas

- **La charge électrique :**

L'endothélium de la membrane basale porte des charges (-) qui exercent un effet répulsif sur les molécules chargées négativement.

A taille égale les molécules chargées négativement filtrent moins bien que celles chargées positivement

On obtient un ultrafiltrat du plasma (urine primitive):

- Une faible concentration de protéines de 200 à 300 mg/l

- **Composition identique au plasma** sauf pour les substances liées aux protéines plasmatiques :

- Ca^{++} (lié à 40%)

- Acides gras

- Hormones stéroïdiennes

- Certains médicaments

- **Equilibre de Gibbs-Donnan** : un peu plus d'anions et un peu moins de cations que dans le plasma

- **Osmolarité ~300 mosmoles par litre**

2. Réabsorption tubulaire :

Au niveau du TCP:

Le liquide tubulaire demeure isotonique par rapport au plasma tout le long du TCP, l'eau et les solutés sont donc réabsorbés simultanément

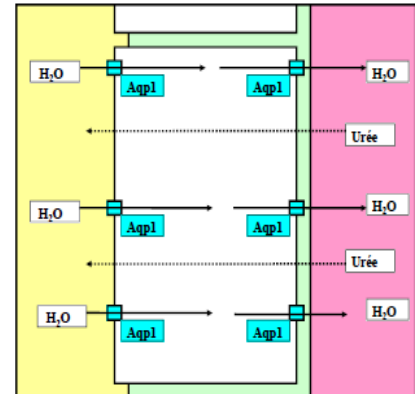
La réabsorption est facilitée par le fait que dans le sang péri-tubulaire la pression oncotique est plus élevée ce qui constitue une force osmotique d'appel d'eau

L'eau est réabsorbée par passage au travers de canaux spécifiques : les aquaporine type 1

A ce niveau sont réabsorbés :

- 70 % de l'eau
- 50 à 100 % des autres éléments

La réabsorption se fait par voie trans-cellulaire surtout, para-cellulaire accessoirement



Au niveau de l'anse de Henlé:

La branche descendante est perméable à l'eau uniquement qui est réabsorbé à ce niveau,

Il peut toutefois être observé une faible diffusion de l'urée du milieu intérieur vers la lumière tubulaire

Conséquence: concentration de l'urine

La branche ascendante est imperméable à l'eau mais perméable aux ions:

Réabsorption de Na, K, et Cl

Conséquence: **dilution de l'urine**.

À la sortie de l'anse de Henlé, l'urine est donc hypotonique

Au niveau du TCD:

La réabsorption du sodium (Na⁺) est augmentée par l'aldostérone.

Cette réabsorption se fait par échange avec un K⁺ ou H⁺.

Deux mécanismes évitent la baisse brutale du pH urinaire lors de l'échange d'un H⁺ avec un (Na⁺) :

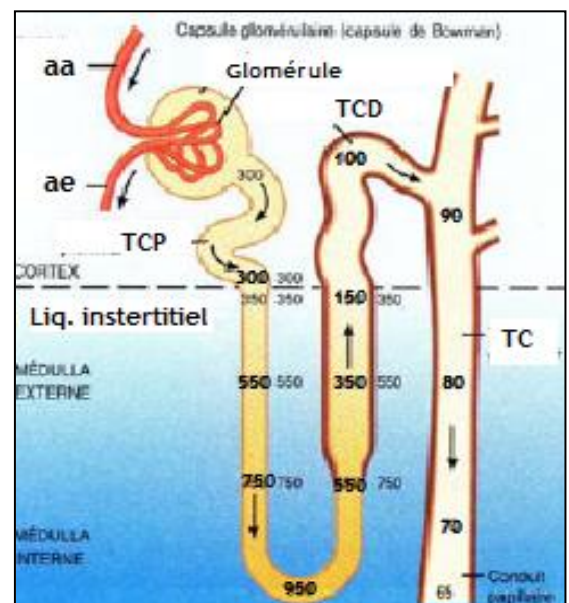
- L'ammoniogenèse NH₄Cl
- La transformation des phosphates disodiques en phosphates mono sodiques (tampon).

Tube collecteur:

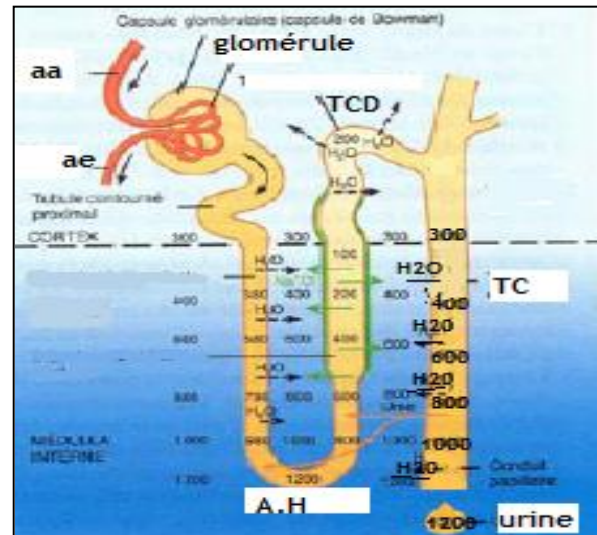
À ce niveau, l'hormone antidiurétique (ADH) augmente la perméabilité à l'eau.

La variation de la perméabilité à l'eau permet à l'urine d'être diluée ou concentrée.

- En l'absence d'ADH, le tube collecteur est imperméable à l'eau, une urine diluée est émise (minimum 50mOsm/l).



- En présence d'ADH, de l'eau est soustraite, une urine concentrée est émise (maximum 1200mOsm/l).



3. Sécrétion tubulaire :

Surtout active au niveau proximal mais a également lieu dans les tubules distaux et au niveau des TC.

La sécrétion tubulaire vise à éliminer de nombreuses substances, le plus souvent étrangères à l'organisme (médicaments: pénicilline, colorants, composés iodés) qui sont à la fois filtrés au niveau glomérulaire et secrétées un processus actif saturable. Dans le TD +++ et le TC le K^+ est sécrété par un processus passif d'échanges d'ions (en compétition avec le H^+) contre Na^+ ou en échange de H^+ .

La sécrétion potassique est donc influencée par le pH et est stimulée par l'aldostérone.

Rôle du rein :

Purification :

Grâce aux urines qu'il forme, le rein:

Excrète:

- des déchets endogènes produit par le catabolisme protéique, nucléique, la bilirubine, les hormones...

- des substances chimiques exogènes (toxiques, médicaments, colorants...)

Restitue au sang les substances requises au bon fonctionnement de l'organisme.

Homéostasie :

Régulation du volume et de la composition du milieu intérieur par:

- contrôle des mouvements de l'eau;
- maintien de la concentration des ions (Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , PO_4^{-3} , HCO_3^- , Cl^-) et des métabolites (glucose, acides aminés);

- contrôle du pH et le maintien de l'équilibre acido-basique.

Endocrine :

- **Régulation de la PA grâce à la rénine:**
Angiotensinogène \longrightarrow angiotensine I (hypertensive et stimulatrice de la sécrétion d'aldostérone).
- **Vasomotricité** par l'intermédiaire de médiateurs vasoactifs: prostaglandines, bradykinine.
- **Érythropoïèse:** par libération d'EPO, qui stimule la différenciation érythroblastique
- **Activation de la vitamine D:**

Hydroxylation en 1 de la 25 hydroxy-cholécalciférol \longrightarrow 1,25 di-hydroxy-cholécalciférol (calcitriol)

Métabolique :

Anabolisme: par la NGG avec le foie
Catabolique: dégradation de l'insuline

Le rôle principal du rein est la formation d'urine, fonction qui en globe élimination, préservation et régulation

III. Exploration de la fonction rénale :

1. Au niveau sanguin :

Urée (60g/mol):

Synthétisée dans le foie (cycle de l'urée) lors de désamination des AA, c'est le terme ultime du catabolisme protéique chez l'homme.

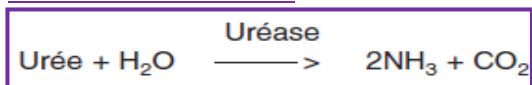
Atoxique, très soluble, elle s'élimine à 90 % dans les urines après filtration glomérulaire puis réabsorption partiel

Son dosage constitue donc un précieux élément de l'évaluation du fonctionnement du rein

Prélèvement:

À jeun, sur tube sec ou hépariné
Éviter les fluorures (inhibiteur de l'uréase)

Méthode à l'uréase:



Le NH₃ formée est dosée soit Par :

- Spectrophotométrie UV à 340nm.
- Spectrophotométrie visible : NH₃ réagit avec le phénol et le nitroprussiate pour donner l'indophénol bleu

Valeur usuel: **0,15 - 0,40 g/l**

Variation physiologique:

- Age: élevée chez le nouveau née
- Sexe: peu de différence
- Grossesse: diminution jusqu'au terme

L'urée est également influencé par:

Le capital hydrique : élevée en cas de déshydratation,

Le régime alimentaire: élevée après un repas carnée

Le catabolisme protidique: corticothérapie, jeune

Variation pathologique:

↑: insuffisance rénale,

Déplétion volémique,

Les états cataboliques (sepsis, corticostéroïdes).

↓: Les pathologies hépatiques,

Diminution de la ration protéique alimentaire,

L'acidose

Créatinine (113g/mol):

Issue de la déshydratation non enzymatique de la créatine.

La créatine est formé dans le foie à partir de glycine, arginine et S

adénosyl-méthionine, puis stockée dans le muscle sous forme de créatine phosphate

La créatinine est éliminée dans les urines par filtration glomérulaire, elle n'est **ni réabsorbée ni secrétée!**

Indépendante de l'état d'hydratation et de l'alimentation, elle constitue le marqueur de choix pour l'évaluation de la fonction rénale

Prélèvement:

Sérum ou plasma hépariné recueilli à jeun de préférence

Éviter l'effort musculaire important juste avant,

Thé et café sont à proscrire

Méthode colorimétrique de jaffé:

La créatinine en milieu alcalin réagit avec l'acide picrique donnant un complexe picrate-créatinine jaune orangé absorbant à 510nm

La réaction manque de spécificité, de nombreuses substances peuvent interférer: glucose, les corps cétoniques, les protéines...

En point final:

Sérums et plasmas doivent subir une défécation (déprotéinisation) préalable par le TCA ou l'acide tungstique

De moins en moins utilisée

En cinétique:

Suit la cinétique d'obtention de la coloration

Toutes les substances qui interfèrent avec la créatinine ne le font pas à la même vitesse; on effectue alors deux mesures:
La première après 30sec (acétoacétate)
La deuxième après 90sec;
La différence entre les deux est proportionnelle à la concentration de la créatinine

Méthodes enzymatiques:

À la créatininase

À la créatine désaminase

Plus spécifique de la créatinine, mais plus coûteuse

Valeurs usuelles:

♂: 7-13mg/l

♀: 6-10 mg/l

Variations physiologiques:

Elle varie avec l'âge, le sexe et l'ethnie

Sexe : H > F

Âge : ↑

Masse musculaire : ↑

Exercice musculaire : ↑

Grossesse : ↓ (hypervolémie)

Variations pathologiques:

↓ : myopathie avec atrophie musculaire importante

↑ : IR

Autres déterminations:

Acide urique: produits de dégradations des bases puriques, éliminé par le rein, sa concentration s'élève dans l'IR

Ionogramme sg: apprécie l'équilibre hydro électrolytique dont le rein est le garant (K+ surtout)

Bilan phosphocalcique: les perturbations apparaissent dans les atteintes chroniques

2. Au niveau urinaire :

Aspect de l'urine:

L'urine normale est claire de couleur jaune paille

Cette couleur varie avec la quantité et la concentration d'urine émise.

Elle devient plus sombre, en cas de diurèse réduite et pratiquement incolore en cas de diurèse augmentée.

Une turbidité se développe dans les urines alcalines par précipitation de phosphates de calcium blanc, tandis que celle acides précipitent les urates de couleur rose.

Diurèse:

Chez un adulte normal 0,75 L à 1.5 L/ 24h. Diurèse normale ne veut pas dire fonction rénale normale

Polyurie (> 2500 ml/24 h) :

- Élimination de substance osmotiquement active.
- Carence en ADH.

Oligurie et anurie (< 600 et < 100 ml/24 h) :

- IC, IRA

Analyse chimique par les bandelettes réactives :

Le recueil des urines:

Urine fraîche recueillie dans un récipient propre, Bandelette à usage unique.

Opération: Les bandelettes sont constituées par un support plastique rigide sur lequel sont fixées des plages réactives distinctes

Tremper la bandelette dans l'urine, éliminer l'excès et la tenir horizontale pendant 30sc à 2min

Résultats:

Le bloc change de couleur si le composant est présent;

Le virage de la couleur est proportionnel a sa concentration.

Les composants testés sont:

Glucose - bilirubine - corps cétoniques - densité

Protéine - sang - pH - nitrites - leucocytes

Protéines urinaires:

Dépistées grâce aux bandelettes réactives et dosées par: techniques colorimétriques

Les résultats sont exprimés en grammes/24 heures.

La protéinurie physiologique inférieure à 150 mg/24 h

Certaines peuvent être intermittentes, c'est le cas des protéinuries d'effort et surtout de la protéinurie orthostatique fréquente au cours de l'adolescence.

Autres:

Ionogramme urinaire: Na⁺/ K⁺ pour la différenciation des IRA

Urée: renseigne sur le pouvoir de concentration du rein. Le rapport Urée urinaire/Urée plasmatique est habituellement supérieur à 20.

Créatinine: sa mesure est nécessaire à la détermination de la clairance de la créatinine.

Acide urique.

Tous ces paramètres seront mesurés sur les urines de 24h

3. Clairance :

La fonction rénale est en fait appréciée par le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG),

dont la mesure repose sur le concept de Clairance.

La clairance est le volume de plasma totalement épuré par le rein, d'une substance, par unité de temps (ml/mn)

En situation d'équilibre et de concentration plasmatique stable (P), la quantité de substance filtrée par le rein (P x cl) est équivalente à la quantité éliminée dans les urines (U x V) cl . P = U . V

La Clairance peut donc être calculée suivant la formule :

cl = $\frac{UV}{P}$ où U et P respectivement concentration urinaire et sanguine V volume diurèse en ml/mn

La substance utilisée pour la mesure de la clairance doit:

- Être librement filtré, ni réabsorbé ni métabolisé
- Non éliminé par voie extra-rénale
- Dosage sg et urinaire simple.

Plusieurs substances peuvent être utilisées:

L'Inuline: (méthode de références) polymère de fructose, on perfuse en continue le malade d'une solution à 10%

Ce protocole lourd ne peut être utilisé en pratique courante, on utilisera alors la

créatinine

Il suffit alors de mesurer la créatininémie, la créatininurie et la diurèse (urine de 24h)

Précaution à prendre et condition:

Correction en fonction de la surface corporelle

C'est la surface externe de la peau recouvrant le corps.

La formule UV/P est valable pour le sujet normal dont la surface corporelle est voisine de 1,73 M². Chez l'enfant, le nourrisson ou dans d'autres conditions où la surface corporelle s'éloigne fort de la normale (obésité, petite taille) il est plus correct de tenir compte de cette dernière.

Elle peut être calculée comme suit

SC (m²) = $\frac{4 \times \text{Poids(kg)} + 7}{\text{Poids(kg)} + 90}$

$$\text{cl (ml/mn)} = \frac{UV}{P} \times \frac{1,73}{SC}$$

Autres conditions:

- Il faut boire 2L d'eau dans la journée de l'analyse
- Les dosages sanguin et urinaire doivent être fait le même jour
- Bien chiffrer la diurèse

Clairance calculée:

L'estimation du DFG (et donc de la fonction rénale) peut également être calculée:

Formule de Cockcroft:

$$\text{cl créat(ml/mn)} = K \times \text{Poids(kg)} \times [140 - \text{âge(ans)}] / \text{Créatininémie } (\mu\text{mol/l})$$

K = 1,05 chez la femme

K = 1,25 chez l'homme

Interprétation:

80 -120 ml/mn normal

60- 80 ml/mn IR légère

30 -60 ml/mn IR modérée

< 30ml/mn IR sévère

IV. Pathologies rénales :

1. L'insuffisance rénale aigue :

Perte brutale, quelques heures ou jours, de toutes ou de quelques fonctions rénales, avec:

Accumulation dans le sang de déchets azotés

Perturbations hydro-électrolytiques

L'atteinte habituellement réversible

Argument en faveur du caractère aigue:

Fonction rénale normale il y a moins de 3mois

Pas de caractères de chronicité: (voire plus loin)

Étiologies:

IRA fonctionnelle (pré-rénale): 70% des IRA

Pas d'atteintes lésionnelles rénales, elle est secondaire à une hypoperfusion du rein:

- Déshydratation extra cellulaire:
- Hypovolémie efficace: insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique
- État de choc hémorragique
- Sténose des artères rénales

Elles sont rapidement réversibles (24 à 48h) avec correction de la cause.

IRA obstructive post rénale:

Comprends tout obstacle sur les voies excrétrices avec diminution de la filtration glomérulaire, mise en évidence par une dilatation des cavités pyelocalicielle à l'échographie:

- Adénome ou cancer de la prostate (sujets âgés +++)
- Lithiase (sujets jeune +++)

- Sténose urétrale

Évolution favorable si l'obstacle est levé

IRA organique intra-rénale:

Défaillance des fonctions rénales due à des lésions cellulaires d'installation rapide.

Elle relève souvent d'une physiopathologie complexe.

À évoquer après avoir éliminé les causes fonctionnelles et obstructives:

Nécrose tubulaire aigue 75%

À surveiller car risque de passage à la chronicité

Clinique:

Oligo-anurie (signe inconstant)

Surcharge hydro-sodée œdème et prise de poids

Signe d'urémie: nausée et altération de l'état générale (AEG)

Biologie:

↓ DFG (cl creat)

↑ urémie, créatininémie

↑ K⁺

↓ HC03⁻ réalisant une acidose métabolique

Ionogramme urinaire:

Na⁺/ K⁺ < 1 == > IRA fonctionnelle

Na⁺/ K⁺ > 1 == > IRA organique

2. L'insuffisance rénale chronique :

Diminution progressive et définitive de la fonction rénale, conséquence d'une destruction irréversible du capital néphrotique

Argument en faveur de la chronicité:

- . Reins de taille diminués
- . Anémie normochrome, normocytaire, arégénérative: EPO
- . Troubles phosphocalciques

Étiologies:

- Atteinte obstructive chronique
- Atteinte glomérulaire: maladie de système (auto-immune), diabète
- Atteinte tubulo-interstitiel: immunologique ou post infectieuse
- Néphropathie vasculaire: HTA chronique mal équilibrée
- Néphropathie familiale: polykystoses rénales TAD

Clinique:

Discrète et longtemps latente: HTA, œdème,

Perturbation du métabolisme osseux: ostéo-dystrophie rénale

Protéinurie, hématurie

Biologie:

↓ DFG (cl creat)

↑ urémie, créatininémie, uricémie

↑ PO4- ↓ ca == > hyperparathyroïdie secondaire

Anémie normochrome normocytaire

Hyperkaliémie+++

En plus : intolérance au glucose, une dyslipidémie type IV, RSP (retard staturo-pondéral) chez l'enfant

Traitement:

Dialyse péritonéale

Hémodialyse

Transplantation rénale

3. Protéinuries pathologiques :

Il s'agit d'une élimination urinaire de protéine > 150mg/24H

Les formes les plus fréquentes sont associées au diabète, à l'HTA ou à l'IRC

Rappels: la plus part des protéines ne sont pas filtrées par le glomérule sauf celles de petites taille et de faible poids moléculaire

A/ Physiologique:

- Orthostatique: effort et fièvre
- Transitoire: à la puberté puis disparition

B/ Pathologiques:

1. Pré-rénale:

Protéinurie de surcharge: protéine de faible PM, normalement absente du plasma,

↑ de sa synthèse == > ↑ FG == > dépassement des capacités de réabsorption

Ex: chaîne légères des Ig dans les myélomes

2. Post rénale:

Glomérulaire: > 2,5 g/24H les plus fréquentes

Tubulaire: < 2,5g/24H par défaut de réabsorption tubulaire: faites surtout de protéine de faible PM

4. Le syndrome néphrotique :

Syndrome biologique définit (chez l'adulte) par la présence de:

- Protéinurie massive > 3 g/24H
- Hypoprotidémie < 60g/l
- Hypoalbuminémie < 30g/l

Il est pathognomonique d'une atteinte glomérulaire

Physiopathologie:

Fuite urinaire massive due à une augmentation de la perméabilité de la membrane glomérulaire

Conséquence:

Hypoalbuminémie mal compensée par le foie

Œdème par baisse de la pression oncotique

Tendance infectieuse par fuite des Ig

Compensation hépatique: ↑ des α_2 globuline