

UE4 Uro-néphrologie  
07/11/13 10h30-12h30  
Dr Flamant  
Ronéotypeuse : Juliette Dardenne  
Ronéoficheuse : Ilhem Tehri

Cours n°6 (1er de physiologie) :  
Débit de Filtration Glomérulaire et Débit Sanguin Rénal

## **A. Introduction générale à l'enseignement de la physiologie générale**

### I. Principales fonctions du rein

#### 1) Fonctions exocrines

- a) Fonction d'épuration des déchets
- b) Fonction d'homéostasie électrolytique

#### 2) Fonctions endocrines

- a) Fonction effectrice = cible de l'action d'hormones
- b) Fonction de synthèse
- c) Fonctions métaboliques

### II. Anatomie

#### 1) Position anatomique

#### 2) Structure interne macroscopique

#### 3) Structure interne microscopique

#### 4) Vascolarisation rénale

### III. Fonctionnement du rein

#### 1) Principe général

#### 2) Données quantitatives

#### 3) Rôle de la vascularisation dans le phénomène de filtration du plasma

## **B. Filtration Glomérulaire**

### I. Données anatomo-fonctionnelles

#### 1) Anatomie de la structure filtrante =glomérule

#### 2) Mécanisme de formation et Composition de l'urine primitive

#### 3) Déterminants de la filtration – Loi de Starling appliquée au glomérule

#### 4) Modulation de la filtration par les résistances artériolaires

#### 5) Autorégulation du DFG et du DPR

### II. Débit de filtration glomérulaire – Utilisation et mesure

#### 1) Notion d'insuffisance rénale

#### 2) Insuffisance rénale fonctionnelle / Organique

#### 3) Comment mesurer la DFG

- a) Mesure du DFG par clairance de traceurs exogènes
- b) Mesure approchée du DFG par clairance de créatinine
- c) Mesure approchée du DFG par la créatininémie
- d) Mesure approchée du DFG – formules d'estimation

### III. Débit plasmatique rénal - Mesure

## A. Introduction générale à l'enseignement de la physiologie générale

### **I. Principales fonctions du rein**

Première notion à connaître c'est que le rein est un organe **multifonctionnel** (il a plusieurs fonctions, contrairement au cœur).

On distingue deux principales fonctions du rein : les fonctions exocrines (en rapport avec la formation de l'urine) et les fonctions endocrines.

#### 1) Fonctions exocrines

##### a) Fonction d'**épuration** des déchets :

C'est la fonction la plus intuitive.

Le rein élimine les substances issues du métabolisme endogène, principalement les produits terminaux métaboliques, en particulier protidiques (déchets azotés= urée, créatinine, oxalate). Les protéines chez l'Homme sont dégradées jusqu'à l'urée par les protéinases ; c'est le produit terminal de la dégradation (mais on est pas capable de produire de l'urée) et il est toxique pour l'organisme. On élimine et catabolise les hormones peptidiques, telles que l'insuline, le glucagon, la PTH, et la GH.

Le rein peut également éliminer les substances exogènes (issues de l'alimentation, toxines, médicaments, etc.).

Cette fonction d'épuration marche très bien chez les mammifères: la filtration se fait de façon très importante quantitativement. Cette fonction d'élimination se fait par défaut (il n'y a pas de transporteurs spécifiques de l'urée, qui est donc filtrée par le glomérule comme d'autres substances) et confère une très bonne capacité d'adaptation à l'environnement.

##### b) Fonction d'homéostasie :

Le rein assure un bilan nul entre les entrées et les sorties rénales en eau et en un certain nombre d'électrolytes : Na, K, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Calcium, Phosphore.

Il permet ainsi de maintenir constant la concentration du milieu intérieur : la natrémie, la kaliémie, le pH, etc. (ex : si on ingère 10g de sel, on rejette 10g de sel). Cette homéostasie est indispensable à la vie.

#### 2) Fonctions « endocrines » :

(Pas vraiment de glande, mais fonction qui se rapproche de celles d'une glande)

##### a) Fonction **effectrice** :

Le rein est la cible de l'action d'hormones synthétisées à distance.

La fonction effectrice est la condition de l'homéostasie.

Exemples :

- l'ADH (synthétisée dans le SNC) → homéostasie de l'eau,
- la PTH (synthétisée par les parathyroïdes) → homéostasie du Ca<sup>++</sup>,
- l'Aldostérone (synthétisée par la corticosurrénale) → homéostasie du Na<sup>+</sup> et du K<sup>+</sup>

##### b) Fonction de **synthèse** :

Le rein synthétise des médiateurs humoraux, qui vont agir à distance du rein.

Exemple 1 : l'EPO, facteur de croissance hématopoïétique, qui agit sur la moelle osseuse et est synthétisé en cas d'hypoxie, pour produire les GR (une insuffisance rénale chronique entraîne donc une anémie).

Exemple 2 : la Vitamine D (sous forme inactive) est synthétisée à partir de la peau (grâce aux UV),

mais peut aussi être apportée par l'alimentation. Après passage par le foie (oxydation en 25), la Vitamine D inactive est transformée par le rein (oxydée en 1) en Vitamine D active, le Calcitriol. Ce Calcitriol agit sur la minéralisation de l'os et la phosphorylation calcique (une insuffisance rénale chronique peut donc entraîner des anomalies osseuses).

### c) Fonction **métabolique** :

C'est une fonction beaucoup moins évidente (peu connue donc, et même dans le milieu médical).

Donc il faut bien la retenir :

Le rein est capable de faire de la néoglucogenèse. Il produit le sucre à partir du glycérol en cas de jeûne (les 3 sources de glucose par néoglucogenèse sont les acides aminés (45%), le lactate (30%) et le glycérol (25%)) car au bout de 48h, le stock en glycogène est épuisé (donc les stocks sont pas si importants que ça !!). Ainsi, il faut produire du glucose en temps réel ; le rein participe à 50% de la production de ce glucose et donc à la néoglucogenèse.

## II) Anatomie

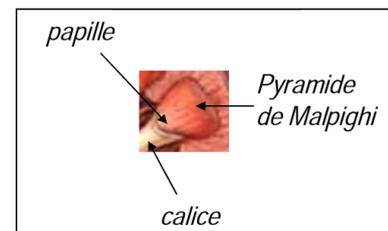
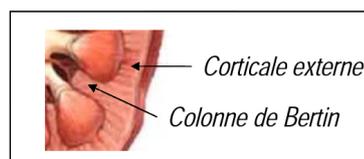
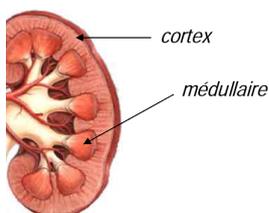
### 1) Position anatomique

Il s'agit d'un organe double, rétro-péritonéal, en forme de haricot, à convexité externe, mesurant 12 cm de hauteur et 6 cm de largeur. Le rein droit est situé entre D12 et L3, tandis que le rein gauche se trouve de D11 à L2 (présence du foie à droite, qui prend plus de place que la rate à gauche). Il est entouré d'une capsule fibreuse et de tissu adipeux ; et est surmonté de la surrénale. Les deux organes fonctionnent indépendamment (juste une proximité anatomique) et se régulent différemment.

Le rein est vascularisé par un système aortico-cave. Les artères rénales sont issues de l'aorte abdominale, et le retour veineux se fait dans la veine cave inférieure.

Les voies excrétrices urinaires assurent le drainage de l'urine depuis le rein, via les uretères du rein à la vessie et via l'urètre en aval de la vessie avec un sphincter contrôlant les mictions.

### 2) Anatomie interne macroscopique



Si on prend un rein en coupe frontale, on distingue deux zones :

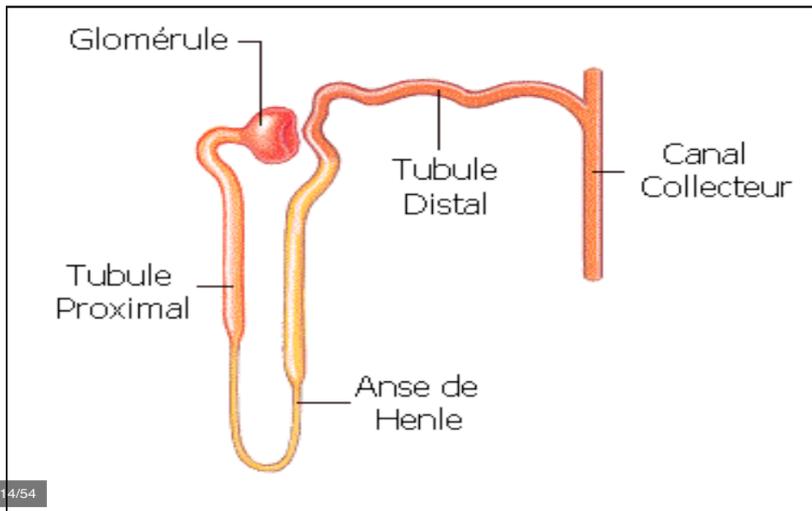
- une zone périphérique : le **cortex**, et qui a deux parties:
  - une partie externe (corticale externe),
  - une partie interne avec des extensions vers l'intérieur (les colonnes de Bertin).
- une zone plus centrale : la **médullaire**, divisée en pyramides à base externe et sommet interne (les pyramides de Malpighi), séparées les unes des autres par du cortex : les colonnes de Bertin. Et chaque pyramide se draine et se termine dans un calice (premier élément anatomique des voies excrétrices urinaires).

### 3) La structure interne microscopique :

Si on regarde au niveau microscopique (on agrandit encore), on voit que dans le cortex médullaire, on a une structure, une unité fonctionnelle : le néphron, qui est la plus petite unité anatomique capable de fabriquer de l'urine. L'urine excrétée de la vessie est la somme de l'urine excrétée par chacun des néphrons.

Il y a environ 1 million de néphrons sur les deux reins et donc 500.000 par rein.

Cependant il y a une grande hétérogénéité selon les individus (nombre variable). Le nombre de néphrons est fixé à la naissance : donc si on détruit des néphrons, il ne peuvent pas se régénérer.

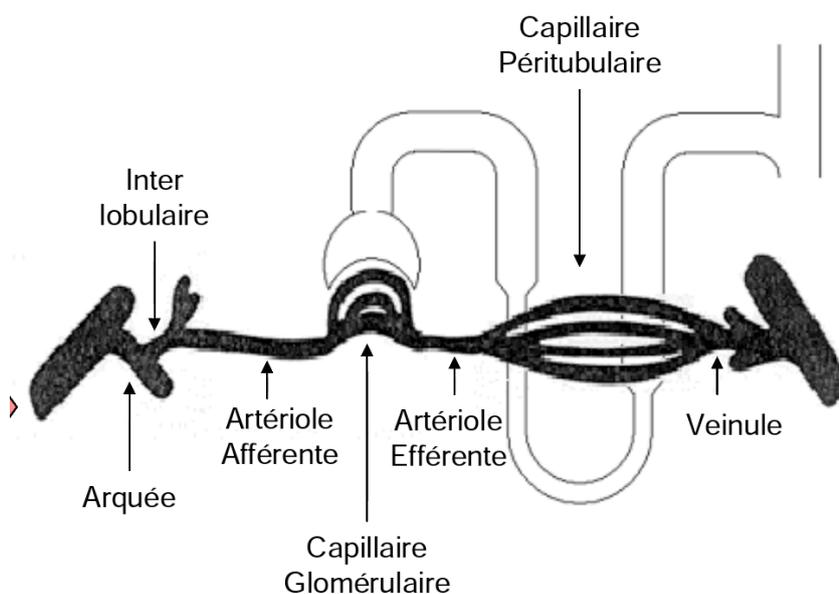


Le néphron est constitué de deux structures :  
 -le **glomérule**, c'est une partie renflée, la première partie du néphron. C'est là que se fait la filtration du plasma. C'est une interface entre le plasma et la chambre urinaire. Une fois que la filtration a eu lieu, elle transite dans le tubule :  
 -le **tubule rénal**, (structure arrondie cylindrique), dans lequel va transiter l'urine jusqu'au canal collecteur et qui ensuite va être éliminée dans les voies urinaires.

L'urine qui a été filtrée par le glomérule, subit donc de nombreuses modifications dans le tubule : pour assurer l'homéostasie. Il draine le filtrat glomérulaire pour assurer les fonctions de l'homéostasie.

#### 4) Vascularisation rénale

La vascularisation est très importante pour comprendre le fonctionnement du rein. Le rein est vascularisé par une artère rénale qui naît de l'aorte abdominale de façon orthogonale (avec laquelle elle fait un angle droit). Certaines variantes anatomiques font que des personnes ont plus d'une seule (2 ou 3) artère rénale par rein (même si cela n'est pas une majorité c'est relativement fréquent). L'artère rénale se divise ensuite successivement pour former une arborescence, s'accompagnant d'une diminution du diamètre des artères et des artérioles. Il n'y a pas de collatéralité (quand il peut y avoir des shunts entre 2 artérioles). Si une artériole est endommagée, il n'y a pas de possibilité de rattrapage par une autre artériole (ex : le cerveau avec le polygone de Willis). Cette absence de collatéralité expose le rein à un risque d'infarctus (comme le cœur avec les coronaires).



Les artères issues de chaque division portent leurs noms : les artères interlobulaires (quand elles sont entre les lobes) donnent les artères arquées (elles sont convexes et suivent la forme de la capsule rénale), qui elles-mêmes donnent les artères interlobulaires (dans la même direction que les interlobulaires), d'où naissent les artérioles afférentes. C'est l'unique structure vasculaire vascularisant le néphron. Il y a une artériole afférente pour chaque glomérule (et donc pour chaque néphron).

Ce système vasculaire possède deux réseaux capillaires. L'artériole arrive et se ramifie :  
-d'abord en capillaire glomérulaire, **en face du glomérule**. C'est là que la filtration a lieu. Ce réseau capillaire ne se résout non pas dans des veines, mais dans des artères (les artéioles efférentes).  
C'est une structure unique : le capillaire glomérulaire se finit non pas par une veinule, mais à nouveau par un système artériolaire (avec une musculature). Ce capillaire est artériolo-artériolaire.  
-ensuite, le capillaire péri-tubulaire, qui est **autour du tubule**. Il donne une veinule (système artériolo-veinulaire = structure classique), qui converge et se jette dans la VCI.

On a un double réseau capillaire en série = système porte (pas un classique, mais un artériel : artériolo-artériolo-veinulaire). On l'appelle un système admirable. (Il y a deux endroits où on retrouve cela : le rein et le système hypothalamo-hypophysaire).

## II) Fonctionnement du rein

### 1) Principe général

Le rein fonctionne en deux temps :

- En 1<sup>er</sup> temps on a le processus initial de filtration glomérulaire. Une partie du plasma passe dans la chambre urinaire : l'urine primitive ou le filtrat glomérulaire.
- En 2<sup>ème</sup> temps il y a des processus modificateurs en série: fonction tubulaire. Il y a concentration des urines par réabsorption d'eau (solvant). Il va y avoir soit une soustraction d'eau, soit ajout d'eau et d'électrolytes dans le tubule, pour au final aboutir à l'urine définitive.

Ce qui est **excrété** = ce qui a été **filtré** – ce qui a été **réabsorbé** + ce qui a été **sécrété**

Dans le tubule, une fois qu'on a formé l'urine primitive par filtration glomérulaire, on a un phénomène de retour d'eau et d'électrolytes dans le capillaire péri-tubulaire. Il y a un ajustement dans les deux sens pour que l'urine soit conforme aux entrées. Ainsi, l'urine primitive est très différente de l'urine définitive.

### 2) Données quantitatives

- Le **Débit Sanguin Rénal** est de 20% de ce débit cardiaque (environ 5L/min). Rapporté à son poids, le rein est l'organe le mieux vascularisé de l'organisme. Donc le débit rénal est de **1L/min**. Puisque le plasma correspond à 60% de ce sang, le **Débit Plasmatique Rénal** est d'environ **600mL/min**.

C'est ce débit qui arrive dans le glomérule via les artéioles afférentes.

- Le **Débit de Filtration Glomérulaire** correspond à 20% du débit plasmatique rénal, qui est alors filtré par le glomérule : **120 mL/min**. Et comme on a ce qui donne 60\*24 minutes par jour, on a environ **180L/jour** (ces chiffres ne sont à connaître !).

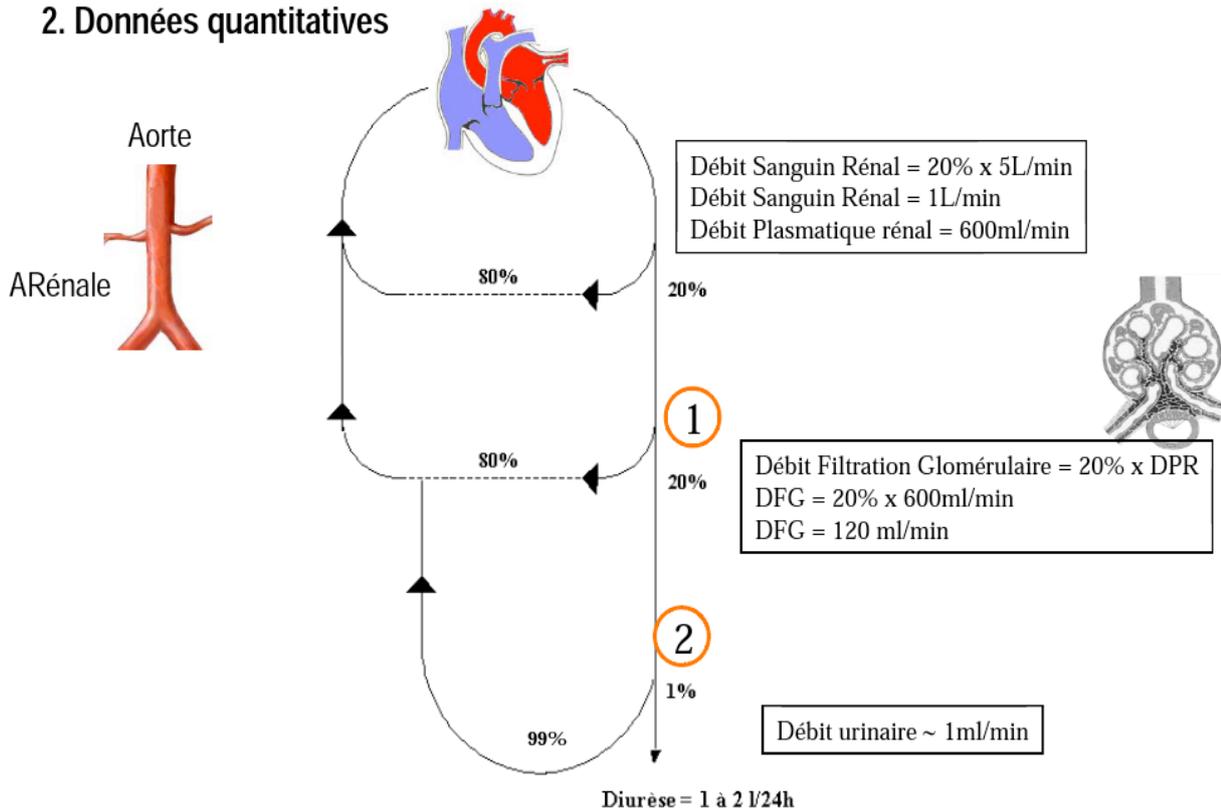
*Or on a bien dû observé qu'on a pas 180L d'urine par jour : en fait, la quasi totalité est réabsorbée : **99% est réabsorbé par le système tubulaire**, pour rejoindre le système veineux (le débit urinaire est alors de 1 mL/min).*

*Pourquoi filtré tant d'urine si c'est pour qu'elle soit réabsorbée ?*

*Parce que cela est important pour éliminer les déchets ! Seuls 1 à 2% de ce qui a été filtré est réellement éliminé, d'où 1 à 2 L/jour d'urine.*

On peut conclure que la filtration glomérulaire (en 1) est le meilleur marqueur de la fonction rénale globale.

## 2. Données quantitatives



18/54

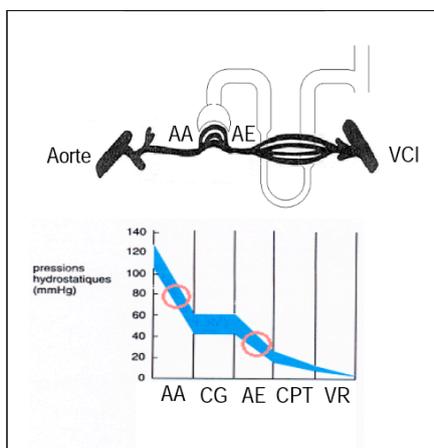


Filtration glomérulaire ① est le meilleur marqueur de fonction rénale globale

### 3) Rôle de la vascularisation dans le phénomène de filtration du plasma et de maturation de l'urine

Ce qui est très important dans le réseau vasculaire, c'est le régime de pressions !

#### 3. Rôle de la vascularisation dans le phénomène Filtration du plasma / Maturation de l'urine



AA: Artériole Afférente  
 CG: Capillaire Glomérulaire  
 AE: Artériole Efférente  
 CPT: Capillaire Périrubulaire  
 VR: Veine Rénale

2 sites de résistance  
Artérioles afférente et efférentes



Pression Glom élevée et stable

→ Filtration

P cap périrubulaire basse

→ Réabsorption

La pression dans le système vasculaire rénal avant d'arriver à l'artériole afférente est à peu près celle qu'on avait dans l'aorte (quasi aucune différence entre aorte abdominale et avant l'artériole afférente en terme de pression). Les modifications de pression se font en aval d'un système résistif (comme on l'a appris en P1 en physique !).

Avant l'artériole afférente, il n'y a pas de système résistif, donc pas de changement de pression (100-120 mmHg).

Mais comme l'artériole afférente est un système résistif ; en aval de cette résistance, il y a une chute de pression à 60 mmHg ( soit à l'entrée du capillaire glomérulaire).

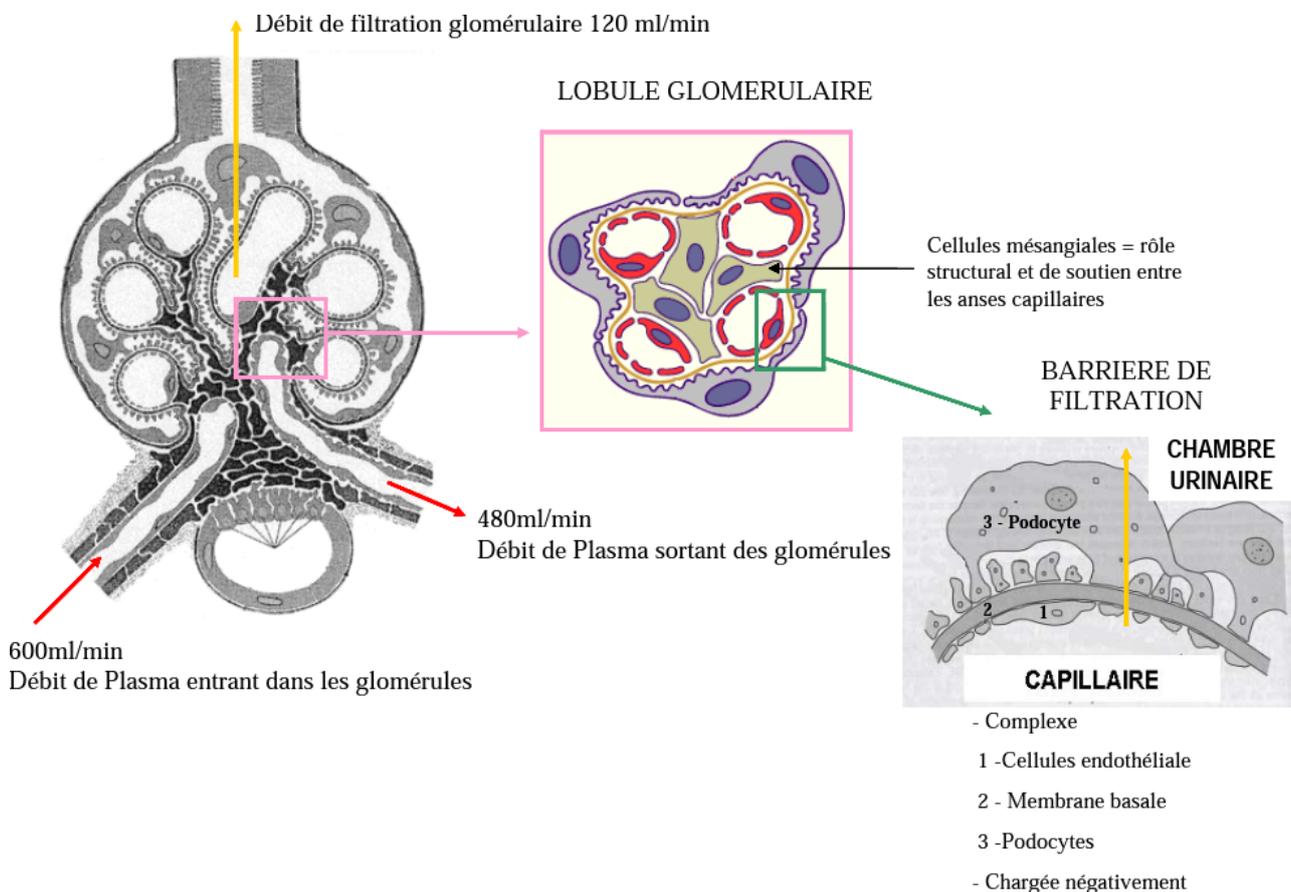
Puis il y a aussi une résistance artériolaire efférente ; en amont, elle permet de maintenir la pression capillaire de façon stable et tout au long du système capillaire. La pression glomérulaire est très élevée et stable (permet donc la filtration). En aval, la pression chute beaucoup (pression très basse, car sont en aval de deux systèmes résistifs en série). Donc la pression capillaire péri-tubulaire est très basse (permet donc la réabsorption).

Ce système est très important dans le fonctionnement du rein : les pressions fortes et stables permettent la filtration glomérulaire d'abord, puis les pressions faibles permettent la réabsorption : le retour de l'eau et des électrolytes dans le système capillaire.

## B) FILTRATION GLOMÉRULAIRE

### I) Données anatomo-fonctionnelles

#### 1) Anatomie de la structure filtrante



On grossit encore le glomérule et on voit l'artériole afférente (qui entre) avec 600mL/min de plasma, puis 20% va être filtré et se retrouve dans la chambre urinaire (120mL/min chez les gens qui ont une fonction urinaire normale), puis le reste (80% non filtré) continue dans l'artériole efférente (480 mL/min) pour aller vers le système capillaire péri-tubulaire.

Le **Débit de Filtration Glomérulaire (DFG)** est donc de **120 mL/min**. C'est un élément majeur pour savoir si les reins fonctionnent ou non.

On regarde maintenant comment se fait la filtration :

L'ensemble capillaire + chambre urinaire dans le glomérule = le lobule glomérulaire à trois types de cellules :

- les **capillaires** (en 1) : structures vasculaires avec un endothélium (fenêtrées, avec des trous dans la cellule, pour permettre la filtration)

- les cellules mésenchymateuses : les **cellules mésangiales**, rôle mécanique, rôle de soutien essentiellement (permettent que les capillaires soient bien ouverts, évitent qu'ils se collabent en se contractant ou se dilatant)

- les cellules épithéliales, très spécialisées et spécifiques au rein (en 3) : les **podocytes**. Elles sont accolées à la membrane basale, et ont des prolongements cytoplasmiques très prolongés pour s'accoler à la membrane basale comme une pieuvre (le plasma dans son cheminement de filtration passe entre les podocytes).

Entre la cellule endothéliale et le podocyte on a la **membrane basale** glomérulaire qui n'est pas une structure cellulaire, elle est inerte, faite de protéines, de glycoprotéines, de lamine, de collagène, etc. C'est une structure matricielle chargée négativement !

Le plasma circule dans le capillaire glomérulaire, et 20% passe à travers la barrière de filtration (cellule endothéliale fenêtrée + membrane basale glomérulaire + podocyte).

La chambre urinaire est cet espace virtuel du glomérule qui draine l'urine primitive.

## 2) Mécanisme de formation et Composition de l'urine primitive

L'urine primitive, en fait, c'est la somme de deux processus : la filtration et la diffusion.

Attention au terme de « filtrat glomérulaire » = ce qui est filtré ET DIFFUSE (pas uniquement filtré). On appelle cela ainsi car la filtration est le phénomène le plus important.

### a) Filtration (= solvant drag)

C'est le mécanisme majoritaire. C'est un phénomène convectif : c'est comme si une partie complète du plasma traversait la membrane, et se retrouvait de l'autre côté de la membrane. Ce phénomène est dépendant des forces de pression. Il concerne l'eau et les substances de moins de 5kDa. Le **filtrat glomérulaire (l'urine primitive) a une composition très proche de celle du plasma** (pour les molécules de moins de 5kDa), à deux exceptions près :

\*Petite différence liée à un phénomène d'électroneutralité : il y a un peu plus d'anions dans le filtrat glomérulaire que dans le plasma. Et il y a plus de cations dans le plasma que dans le filtrat glomérulaire. Cela est fait pour respecter l'électroneutralité : les grosses molécules plutôt chargées négativement ne passent pas, la concentration en anions comme le Chlore est plus élevée dans l'urine primitive que dans le plasma.

Inversement pour les substances chargées positivement, comme le Sodium, il y en a plus dans le plasma que dans l'urine primitive.

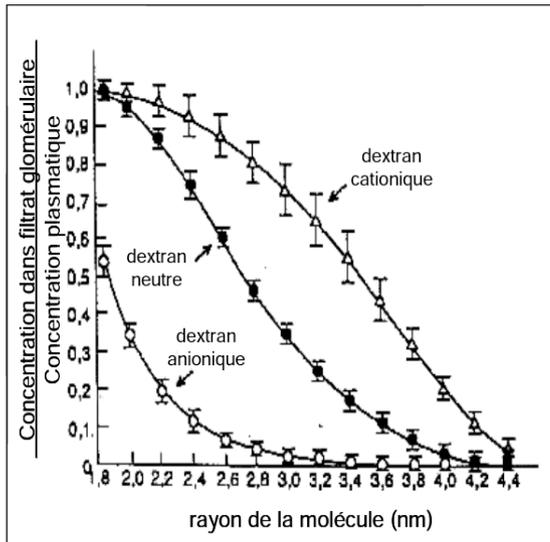
## Équilibre de Gibbs Donnan

→ Anions (UP) = 1,05 Anions (H<sub>2</sub>O plasma)

→ Cations (UP) = 0,95 Cations (H<sub>2</sub>O plasma)

\*L'exemple du Calcium : comme certaines autres petites molécules, il n'est pas libre dans le plasma, mais fixé à de grosse protéine, en particulier l'albumine. Ainsi, seule la partie libre est filtrée (la moitié environ), il n'y a alors pas d'égalité de concentration de part et d'autre de la barrière de filtration.

## b) Mécanisme de diffusion



C'est un mécanisme minoritaire. Il permet le passage dans la chambre urinaire de molécules de plus grosses tailles (plus de 5kDa). Cette diffusion n'est pas la même pour toutes les molécules et elle dépend de deux choses :

-la taille : (voir schéma) en général, une substance de plus de 60 kDa ne diffuse pas quelque soit sa taille (c'est pourquoi l'albumine ne passe pas)

-la charge : une molécule chargée positivement diffuse plus facilement qu'une molécule chargée négativement (d'où l'intérêt de la charge de la membrane basale qui est négative).

<5000Da

Coefficient Diffusion= 1

>60000Da

Coefficient Diffusion = 0

24/54

5000 < PM < 60000 = f(charge)

0 < Coefficient Diffusion < 1

Sur le schéma, on voit qu'il y a trois courbes (de bas en haut) : les molécules chargées négativement, neutres, et positivement.

On peut interpréter la courbe :

- au dessus de 5 kDa, (quelque soit la charge) toutes les molécules passent librement.
- au dessus de 60 kDa, aucune molécule ne passe (quelque soit la charge).
- entre les deux, cela varie en fonction de la charge (ex : si on trace une droite à 20 kDa, la molécule chargée positivement diffuse à presque 90%, une molécule neutre à 50% et une molécule chargée négativement à moins de 5%).

Composition de l'urine – Données quantitatives

Quelques données quantitatives :

- les substances non filtrées : les éléments figurés du sang (on a pas de sang physiologiquement dans les urines), l'albumine (60 kDa),
- les substances réabsorbées : le glucose (5mmol/L dans le sang et l'urine primitive) qui est entièrement réabsorbée physiologiquement, beaucoup de sodium (voir tableau), potassium, créatinine...

*Pas besoin de connaître tous les chiffres vu qu'ils varient d'une personne à l'autre, mais seulement les ordres de grandeur. Il faut cependant connaître, les molécules qui passent ou non dans l'urine primitive et/ou définitive.*

	Plasma	①		②
		Concentration	Concentration	Débit journalier
H2O	-	-	180L	1 à 2L
GR	5 G/L	0	0	0
Albumine	40g/L	0	0	0
Glucose	5mM	5mM	900mmol	0
Créatinine	80µM	80µM	14mmol	15mmol
Na	140mM	140mM	32000mmol	10-200mmol
K	4mM	4mM	720mmol	10-200mmol

Filtration glomérulaire

Fonction tubulaire

## 3) Déterminants de la filtration – loi de Starling

La filtration est un phénomène essentiellement convectif, dépendant de deux régimes de pression.

- La pression hydrostatique = pression mécanique. Les mouvements d'eau se font du compartiment où la pression hydrostatique est la plus forte vers le compartiment où elle est la plus faible.

- La pression osmotique : c'est un mouvement d'eau qui est induit par les substances qui ne passent pas librement à travers la membrane. Si leurs concentrations sont différentes de part et d'autre de la membrane, cela génère des flux de solvant (ici d'eau) pour rééquilibrer. L'eau se déplace alors du secteur où l'osmolarité est la plus faible, vers le secteur où elle est la plus élevée.

L'idée c'est de diluer le secteur le plus concentré et de concentrer le secteur le plus dilué. Les mouvements d'eau se font de façon inverse pour le régime hydrostatique et le régime osmotique.

On applique donc ceci au capillaire glomérulaire : le mouvement de solvant est la différence entre deux forces opposées :

- la pression hydrostatique (la différence de pression  $\Delta P$ ) qui a tendance à favoriser la filtration du plasma vers la chambre urinaire (sachant que  $P(\text{plasma}) = 60\text{mmHg}$  est supérieure à  $P(\text{chambre urinaire}) = 15\text{ mmHg}$  environ).

- la pression osmotique, c'est l'inverse. En effet les protéines telles que l'albumine (les protéines de plus de 60 kDa) ne passent pas la barrière capillaire, donc la concentration en protéine est bien supérieure à la concentration en protéine dans la chambre urinaire. Cela retient l'eau dans l'autre sens (dans le plasma), car l'osmolarité y est donc plus élevée.

Il faut savoir que la pression osmotique des capillaires s'appelle la pression oncotique (car c'est simplement les protéines qui font la pression osmotique, car le sodium etc. diffusent librement).

Le mouvement net d'eau = la différence entre ces deux forces opposées = loi de Starling.

$$\dot{Q}_{\text{H}_2\text{O}} = k. [ \Delta P - \Delta \Pi ]$$

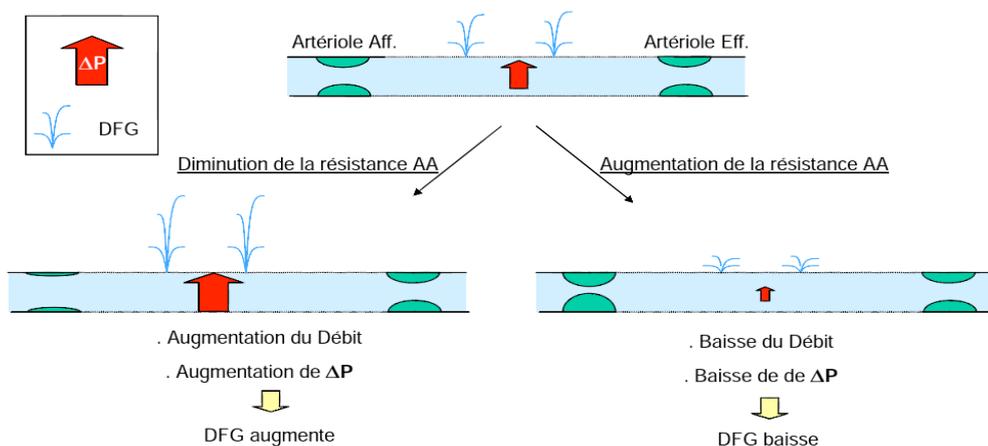
Physiologiquement, le  $\Delta$  de pression hydrostatique est supérieur au  $\Delta$  de pression oncotique, cela rend la filtration possible et l'urine se forme.

En cas de pathologie (hypotension majeure, ou un obstacle dans les voies urinaires par exemple) inversant la relation, on a une anurie.

#### 4) Modulation de la filtration par les résistances artériolaires

##### 4. Modulation de la filtration

Seule la modulation des résistances artériolaires afférentes modifie la valeur du DFG



La filtration peut varier physiologiquement

28/54 Une baisse des résistances de l'artériole Afférente Glomérule augmente le DFG  
 Une augmentation des résistances de l'artériole Afférente Glomérule baisse le DFG

uement par la modulation des résistances à l'entrée et à la sortie des capillaires glomérulaires. On a le capillaire glomérulaire avec en amont l'artériole afférente (système résistif) et à la sortie l'artériole efférente (système résistif).

Si on diminue les résistances artériolaires afférentes (ex : on enlève notre pied qui était sur le tuyau d'arrosage) : en aval, la pression et le débit augmentent.

Si on augmente les résistances artériolaires afférentes (ex : on appuie plus fort sur le tuyau d'arrosage) : la pression et le débit baissent, donc la partie filtrée diminue (baisse du DFG).

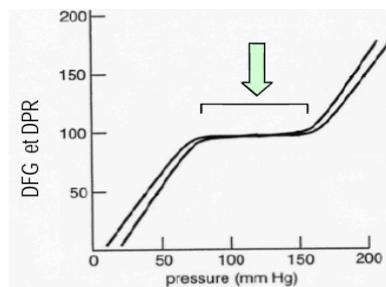
Donc physiologiquement, la régulation du DFG a pour cible l'artériole afférente (si on diminue les résistances artériolaires afférentes, on augmente le DFG et inversement).

### 5) Autorégulation du DFG et du DPR

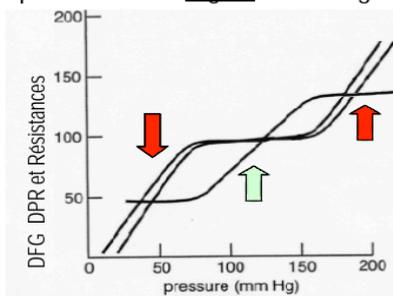
#### 5. Autorégulation du DFG et du DPR

Le  
déb  
it  
de  
filtr  
atio  
n  
glo  
mé  
rul  
aire  
(D  
FG  
) et  
le  
déb  
it  
pla  
sm  
atiq  
ue

Lorsque la pression artérielle moyenne (PAM) varie entre 80 et 160mmHg, le DFG et le Débit plasmatique rénal sont maintenus à une valeur constante



On dit que le DFG est régulé. Cette régulation est possible par l'augmentation parallèle des résistances



- ➔ Pour une PAM < 80 mmHg, le DFG baisse avec la baisse de la pression jusqu'à l'anurie
- ➔ Pour une PAM > 160 mmHg, le DFG augmente avec les pression

L'autorégulation est dépassée

29/54

Le DFG et le Débit plasmatique rénal (DPR) sont des variables régulées : l'organisme essaye de les maintenir constantes.

Cette régulation, l'**autorégulation**, se fait par le rein. Quand on fait varier la pression artérielle, on s'aperçoit qu'entre 80 et 160 mmHg, la pression dans le rein a beau augmenter, le DFG et le DPR restent stables. L'autorégulation c'est la capacité du rein à maintenir constant le DFG et le DPR pour des variations de pression artérielle périphérique.

*Comment se fait cette autorégulation?*

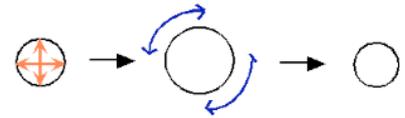
Grâce à deux mécanismes d'adaptation à la pression :

**a) Tonus myogénique** : phénomène physique de base qui fait que quand la pression augmente sur l'artériole afférente, on a une contraction de façon réflexe, augmentant ainsi la résistance.

## Mécanismes de l'autorégulation

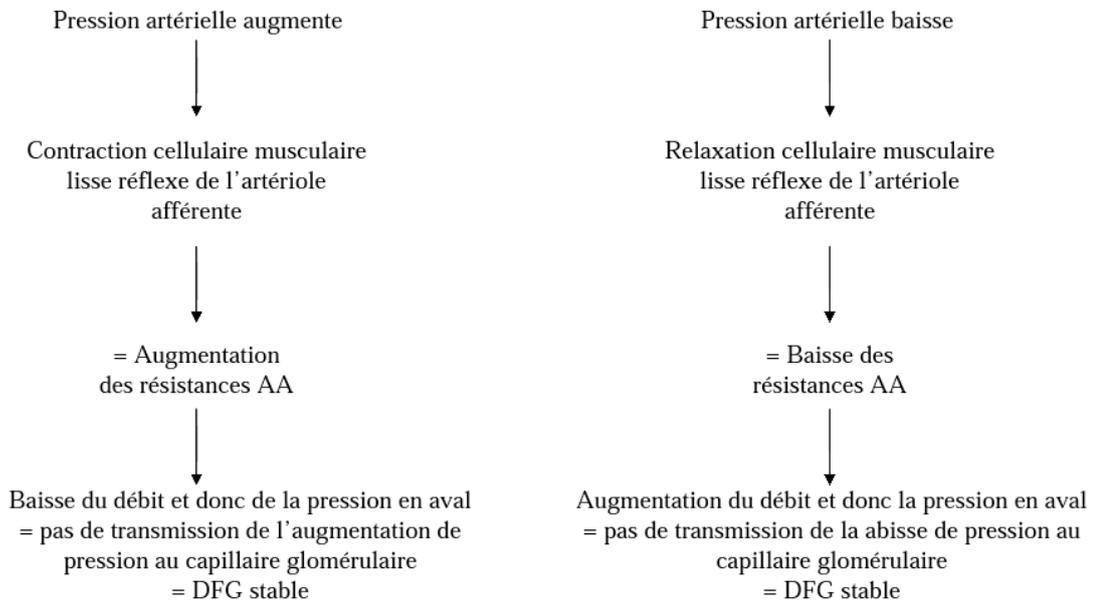
L'auto-régulation du DFG a pour cible l'artériole afférente  
2 mécanismes d'adaptation à la pression

a- Tonus myogénique = Phénomène physique



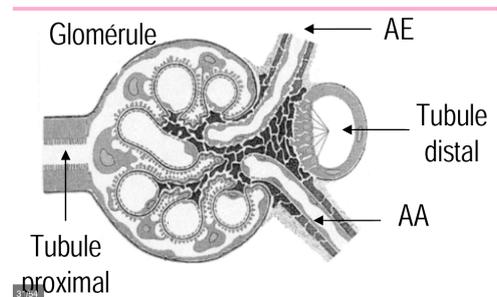
### Principe

Réaction de la paroi artériolaire aux modifications de pression



**b) Rétrocontrôle tubulo-glomérulaire** (phénomène biologique) : quand le DFG est modifié, la composition de l'urine est modifiée et les vaisseaux artériolaires seront capables de détecter la modification de la composition de l'urine et de s'adapter en conséquence.

Il y a également un phénomène anatomique : le tubule distal revient au contact du glomérule (même si en terme d'urines, ils sont très différents).



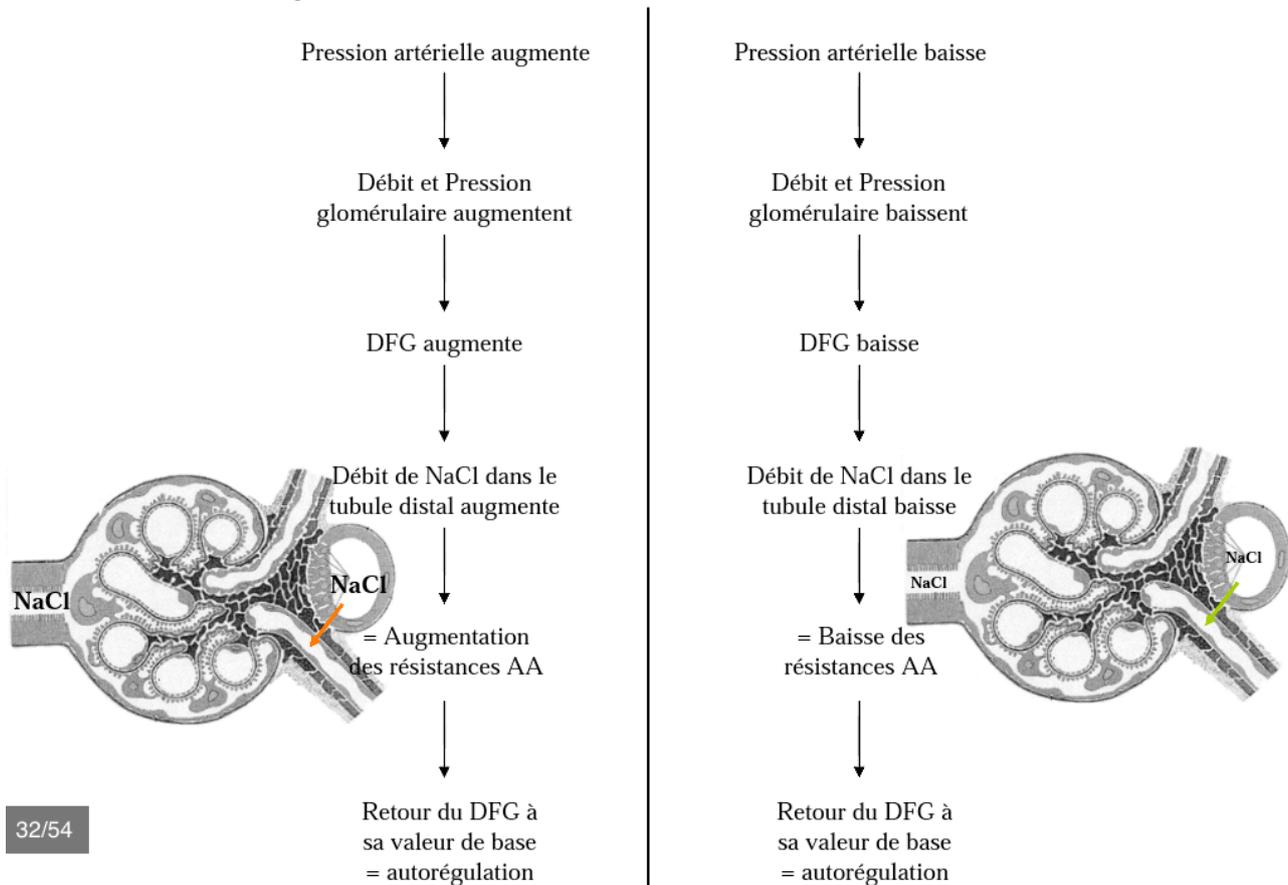
### Comment ça marche?

Si la pression augmente, DFG augmente, donc la quantité de sodium filtrée augmente et la quantité de sodium arrivant dans le tubule distal augmente, et donc les cellules de ce tubule distal sont capables de percevoir le surplus de la quantité de sodium présente dans ce TD (le tubule contient des cellules particulières en contact avec les cellules mésangiales et l'artériole afférente). Si cette quantité est augmentée, un signal est envoyé à l'artère afférente et la détection de ce signal entraîne alors l'augmentation des résistances (contraction) et inversement.

Pour des pressions très basses ou très hautes, au-delà de la zone d'autorégulation, le DFG se met respectivement à chuter ou à augmenter.

L'ensemble de ces structures (TD, artériole et cellules mésangiales) constitue l'appareil juxta-glomérulaire.

## Rétrocontrôle tubulo-glomérulaire



## II) Débit de filtration glomérulaire – Utilisation et mesure

### 1) Notion d'insuffisance rénale

Le DFG est essentiel pour le clinicien, parce qu'il s'agit du meilleur marqueur quantitatif de fonction rénale pour diagnostiquer une insuffisance rénale et évaluer l'importance et la sévérité de l'insuffisance rénale. La relation entre l'IR et le DFG est continue : plus le DFG est bas, plus l'IR est sévère. Un DFG diminué est le signe biologique d'une IR.

Les outils qui permettent d'évaluer le DFG sont des substances filtrées par le rein, telles que la créatinine (le plus important), ou l'urée (issu du métabolisme protidique). Leur élimination, clairance baissent et la concentration dans le sang augmente.

### 2) Types d'insuffisances rénales

**-Insuffisance rénale fonctionnelle** : baisse de la filtration (DFG) lorsque la perfusion rénale baisse (dépassant les capacités d'autorégulation). Il n'y a pas d'altération organique de la structure rénale (indépendant de la structure ou du rein lui même).

Cette IRF est un des signes de la déshydratation extracellulaire ; quand on est déshydraté, notre DFG baisse trop si la perfusion rénale chute et l'IRF augmente.

Cette atteinte est **réversible** dès qu'on restaure les conditions de perfusion rénale normale.

**-Insuffisance rénale organique** : conséquence d'une diminution du nombre de néphrons fonctionnels, par atteinte lésionnelle du néphron. C'est un problème de la structure filtrante. L'origine est variable (plusieurs maladies peuvent être à l'origine de la destruction du néphron). Cette atteinte n'est pas forcément réversible (lésion aigüe la réversibilité est possible avec le traitement de la cause, mais lésion chronique non réversible).

### 3) Notion de Maladie Rénale Chronique (MRC)

**La maladie rénale chronique**, ou néphropathie chronique, se définit par l'existence de lésions rénales chroniques. Il ne faut pas confondre MRC et IR, car on peut avoir une MRC sans IR ! Elle peut s'accompagner d'une insuffisance rénale (baisse DFG ou non), mais ce n'est pas obligatoire (bien que l'IR constitue un risque). La sévérité de l'IR définit la sévérité de la MRC.

#### STADES DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

La valeur du DFG définit le stade de gravité de la MRC

DFG	IRénale	MRC
90 – 120	Non	Stade 1
60 – 90	Légère	Stade 2
30 – 60	Modérée	Stade 3
15 – 30	Sévère	Stade 4
10- 15	Pré - terminale	Stade 5
<10	Terminal	

Ex Patient 40 ans  
Diabète de type 1  
Albuminurie  
DFG 110ml/min

Ex: Patient 50 ans  
Polykystose rénale  
Albuminurie = 0  
DFG 40 ml/min

Par exemple : le stade 1 (DFG entre 90 et 120) est une maladie rénale chronique sans insuffisance rénale.

Le stade 2 : DFG entre 60 et 90,

le stade 3 : DFG entre 30 et 60,

le stade 4 : DFG entre 15 et 30,

le stade 5 ou préterminal : DFG entre 10 et 15,

et en dessous de 10, on doit dialyser la personne, car l'IR est terminale et ce n'est pas vivable.

Ce n'est pas parce que on est entre 90 et 120, qu'on a une MRC de stade 1, et même entre 60 et 120, il faut qu'on ait d'autres arguments ! Mais en dessous de 60, il y a forcément une MRC.

On peut détecter une maladie rénale chronique de 4 façons :

- détection dans l'urine d'une substance qui ne devrait pas y être (ex : créatinine, albumine, etc. : sauf glucose qui est un signe de diabète) par recueil urinaire (bandelette).
- et/ou examen clinique : HTA, œdèmes... peuvent être les signes cliniques évocateurs d'une maladie rénale chronique (pas très spécifiques de la MRC)
- et/ou si DFG diminue (en dessous de 60) : diagnostic direct d'une MRC par prise de sang (urée, créatinine).
- et/ou anomalies morphologiques (échographies abdominales, scanner).

### 4) Comment mesurer la DFG ?

#### Notion de clairance :

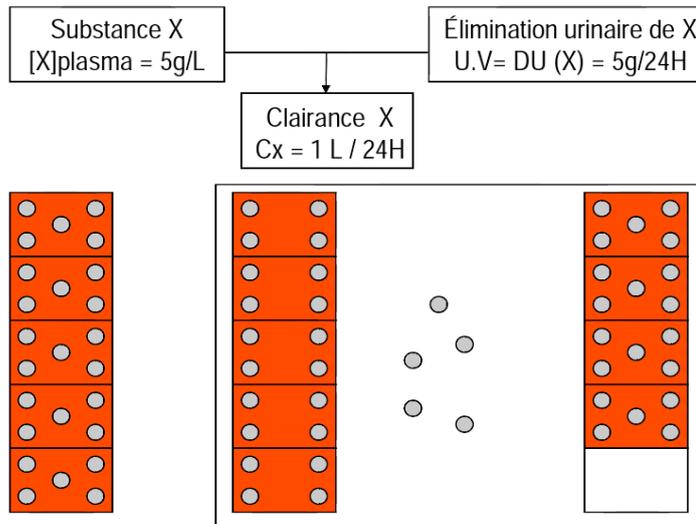
La **clairance** c'est « le volume de plasma totalement débarrassé d'une substance par unité de temps. ». C'est un débit ; c'est un outil qui permet de mesurer quantitativement l'excrétion d'une substance par un organe. Plus la clairance est élevée, plus la substance est éliminée rapidement.

*Ex : On voit ici sur le schéma du bas une substance représentée par les ronds gris (chaque rond représente 1g) et chaque rectangle c'est 1 L de sang (plasma). On a une substance x dont la concentration est de 5g/L. Cette substance est filtrée par le rein, qui élimine 5g de cette substance par 24h. Virtuellement, c'est comme si le plasma avait totalement débarrassé 1L de plasma de la substance x. La clairance de x par le rein est de 1L/24h (rapport entre la quantité éliminée : 5g/24h, par la concentration dans le sang : 5g/L).*

## NOTION DE CLAIRANCE

Volume de plasma débarrassé d'une substance par unité de temps  $\rightarrow$  Débit  
 Outil permettant de mesurer quantitativement l'excrétion d'une substance par un organe

Exemple



La clairance c'est le débit excrété sur la concentration plasmatique :

$$\frac{(U.V)}{[X]}$$

(U : concentration de la substance dans l'urine, V : débit urinaire)

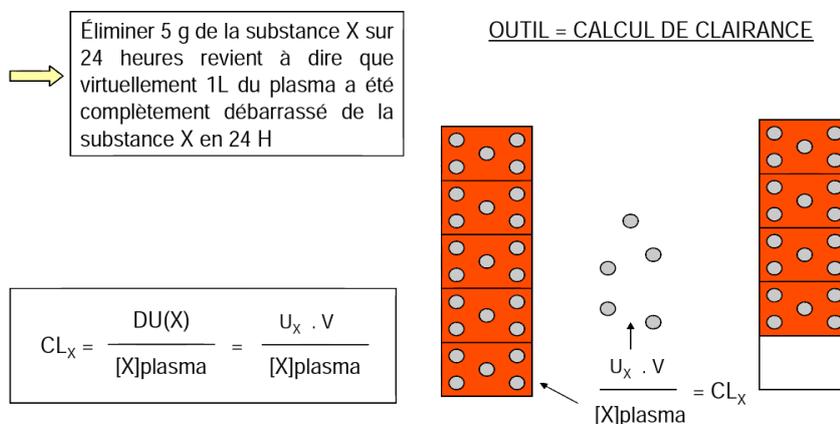
On peut lier la clairance d'une substance au débit plasmatique rénal selon cette relation :

**Clairance (substance) = débit plasmatique rénal (DPR) x coefficient d'extraction**

a) Mesure du DFG par clairance de traceurs exogènes

On va mesurer la clairance d'une substance qu'on va injecter au patient. On utilise des substances qui n'existent pas dans le milieu naturel : des substances exogènes. Ce sont des substances filtrées à 20% librement par le glomérule, puis totalement éliminée dans l'urine, mais non excrétée, non réabsorbée. Ce sont des substances idéales. L'avantage de ces substances sont que la quantité qui va être excrétée a été filtrée : donc tout ce qui est filtré va être éliminé.

*Ex: imaginons un traceur A, filtré par le glomérule (donc de petite taille), et transitant dans le tubule sans être réabsorbé ni sécrété. Tout le débit de substance présent dans la chambre urinaire est identique à celui de l'excrétât urinaire (la concentration augmente cependant, puisque de l'eau a été réabsorbée) : charge excrétée = charge filtrée : donc  $U \times V(A) = DFG \times [A]$ .*



On peut lier la clairance au Débit plasmatique rénal suivant la relation

42/54

$$C_{\text{substance}} = \text{Coeff Extraction} \times \text{DPR}$$

Donc  $DFG = U \times V / P = \text{Clairance}$ .

Donc la clairance urinaire d'une **substance filtrée, non sécrétée, non réabsorbée**, est égale au DFG.

C'est donc ce qu'on fait en pratique, cependant on ne trouve pas dans l'organisme de substance ayant les caractéristiques idéales, on réalise donc des injections des substances telles que l'inuline, <sup>51</sup>CrEDTA.

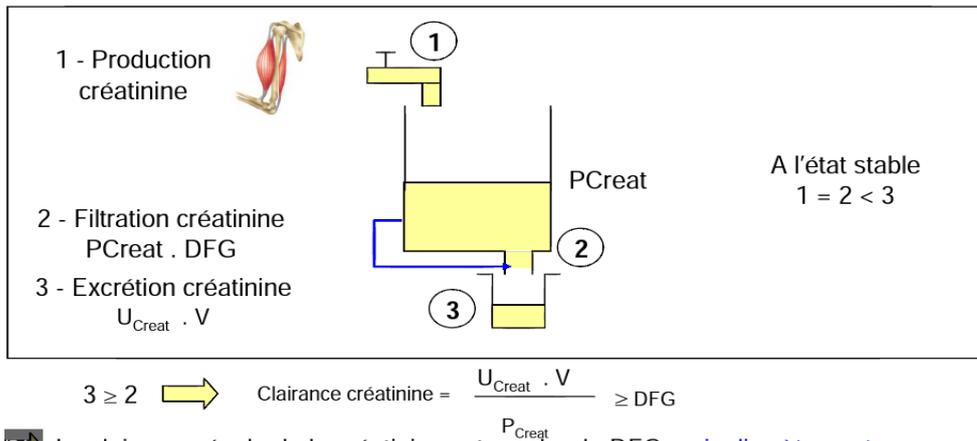
Cette méthode est assez précise.

b) Mesure approchée du DFG par clairance de créatinine

On a dit qu'il n'y avait pas, dans l'organisme, de substance ayant les caractéristiques idéales pour jouer le rôle du traceur. Il y a cependant une substance qui est presque idéale : la **créatinine** (c'est un produit du catabolisme musculaire de la créatine). Elle remplit les 3 conditions : ayant un faible poids moléculaire, elle est librement filtrée. Elle n'est pas du tout réabsorbée mais elle est peu sécrétée. Elle a donc presque tous les caractéristiques idéales. Sa clairance est donc proche du DFG.

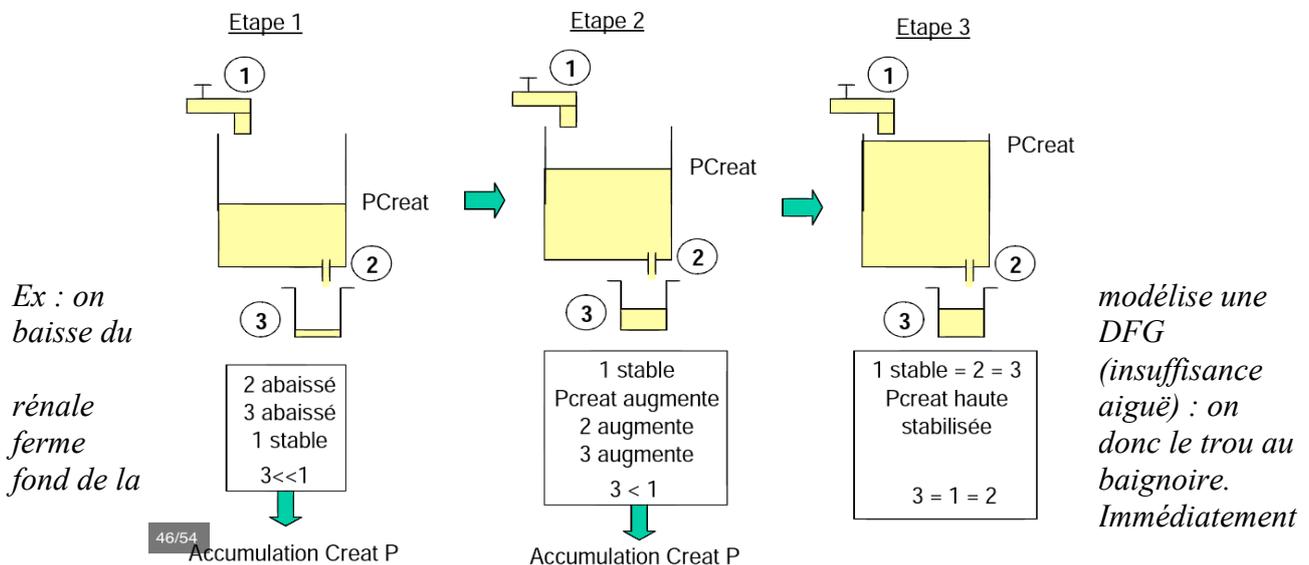
Ici on voit schématiquement ces éléments là comme dans une baignoire.

Le robinet est le muscle, le niveau d'eau est la créatininémie, et le trou de vidange est la filtration glomérulaire.



La clairance de la créatinine est proche du DFG, mais légèrement supérieure en fait, car une petite part est sécrétée donc  $2 < 3$  ( $U \cdot V =$  ce qui a été filtré + ce qui a été sécrété, donc est faiblement  $>$  à la charge filtrée, donc la clairance est faiblement  $>$  au DFG).

Baisse brutale du DFG (on fait l'hypothèse ici de l'absence de sécrétion)



la charge filtrée va baisser, ainsi que la charge excrétée, tandis que la production musculaire est constante. Cela induit une supériorité de la quantité éliminée par rapport à la quantité produite de créatinine. Donc cela produit une augmentation de la créatine dans le sang = créatininémie. La charge filtrée augmente donc un peu (puisque'est égale au DFG x créatininémie), en restant toujours au début inférieure à ce qui est produit. Il arrive finalement un point où la créatininémie atteint un tel niveau que la charge filtrée va redevenir égale à la charge produite : on aura à nouveau  $1 = 2 = 3$ . La créatine dans le sang n'a alors plus de raison de monter puisque'un nouvel équilibre est ainsi créé (au prix d'une créatininémie élevée dans le sang).

c) Mesure approchée du DFG par la créatininémie

$$\text{Clairance créatinine} = \frac{U_{\text{Creat}} \cdot V}{P_{\text{Creat}}} \approx \text{DFG}$$

$P_{\text{Creat}}$  étant la concentration plasmatique en créatinine.

Ainsi, à l'état stable, l'excrétion urinaire de créatinine est toujours égale à la production musculaire. Elle est constante pour un individu. Une personne atteinte d'insuffisance rénale n'éliminera pas moins de créatinine, en revanche, elle aura une valeur plus élevée de créatinine dans le sang (le marqueur d'une IR est dans la créatininémie et non la créatininurie).

L'excrétion urinaire de créatinine (U.V) correspond à la production musculaire de créatinine, elle est rapportée à la créatininémie (clairance), proche du DFG.

La créatininémie ( $P_{\text{Creat}}$ ) est inversement proportionnelle à la clairance de la créatinine, donc au DFG : plus  $P_{\text{Creat}}$  est élevée, plus le DFG est bas.

Donc la méthode la plus **simple** pour approcher, évaluer le DFG : il suffit d'une prise de sang et de voir si la créatinine est normale (entre 60 et 80).

Mais le problème de la créatinine, c'est qu'elle dépend également de la masse musculaire : plus la masse musculaire est élevée, plus la créatininémie est élevée. Donc la méthode est **peu précise** (on peut avoir par exemple chez un rugbyman une créatininémie élevée sans insuffisance rénale !).

d) Mesure approchée – formule estimation

On peut essayer d'estimer la clairance sans avoir à mesurer le U.V (cette méthode est simple):

\***Formule de Cockcroft** (première proposée, mais pas la meilleure) :

C'est une estimation de la clairance de créatinine, qui se fait donc à partir du poids, du sexe et de l'âge (plus le poids est élevé, plus UV est important, et plus on jeune, plus U.V est important...).

**Formule de Cockcroft (1976)**

$$\text{C\&G} = \text{Estimation Clairance créatinine} = \frac{(140 - \text{Age}) * \text{Poids}}{0.815 \text{ (M)} \quad 0.96 \text{ (F)}} \times \frac{1}{P_{\text{Creat}}}$$

Estimation de UV  
à partir de l'âge  
du poids et du  
sexe

Cette formule a une limite : toutes les personnes qui ont le même âge, même sexe et même poids, ont la même production de créatinine d'après cette formule.

\***Formule MDRD** (plus précise et plus utilisée) : principe à peu près identique, mais plus difficile à calculer. Cette fois-ci, le U.V n'est exprimé qu'à partir de l'âge et du sexe (pas en fonction du poids qui est moins représentatif selon si c'est plus de graisse ou de muscle) :

**Formule MDRD (1999)**

$$\text{MDRD} = 175 \times \text{Age}^{0.203} \times 0.712 \text{ (F)} \times \frac{1}{\left[ \frac{P_{\text{creat}}}{88.4} \right]^{1.154}}$$

Estimation de UV  
à partir de l'âge  
et du sexe

Age en année  
Pcreat en μmol/L

!/ attention : on ne peut pas utiliser l'urée comme substance, car une fois qu'elle est filtrée elle est réabsorbée (on ne peut pas calculer la clairance de l'urée : elle n'est pas égale à DFG).

**MESURE DE LA FONCTION RENALE - RESUME**

**1 Créatinine plasmatique (créatininémie)**

Simple (prise de sang)  
Peu précis (valeur dépend de la masse musculaire)

**2 Formule d'estimation de la clairance de la créatinine**

Simple (prise de sang)  
Plus précis que la créatininémie

**3 Mesure de la clairance de la créatinine**

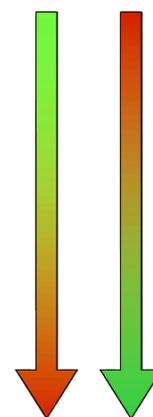
Nécessite un recueil urinaire  
Surestime le DFG discrètement du fait de la sécrétion tubulaire

**4 Mesure de la clairance de traceurs exogènes (Inuline CrEDTA)**

Précis  
Long et couteux  
Nécessite une structure hospitalière

51/54

**Simple**   **Imprécis**



**Complicqué**   **Précis**

**III) Débit plasmatique rénal - Mesure**

Le débit plasmatique rénal (DPR) intéresse moins que le DFG en pratique clinique. On utilise une substance B (comme PAH) qui a la particularité d'être librement filtrée (20%), sécrétée (80%), et donc totalement excrétée. Ainsi tout ce qui arrive dans le rein se retrouve dans l'urine définitive.

La charge excrétée dans l'urine  $U.V(B) = \text{charge filtrée de B} + \text{ce qui a été sécrété}$   
= débit plasmatique entrant – débit plasmatique sortant

$$U.V(B) = CF(B) + S = DPE(B) - \overbrace{DPS(B)}^0$$

↓

$$U.V(B) = DPE(B) \rightarrow U_B \cdot V = P_B \cdot DPR$$

$$\frac{U_B \cdot V}{P_B} = DPR$$

Pour cette substance, le débit sortant est nul puisque tout est excrété.

Or le débit plasmatique de B = débit plasmatique rénal x concentration de B.

Donc la clairance de B :  $U.V/P = \text{débit plasmatique rénal}$  (comme la substance est totalement excrétée).

$$Cl = CE * DPR$$

Retenir que la **clairance rénale d'une substance totalement excrétée = débit plasmatique rénal**.

Il existe une substance exogène qui a ces caractéristiques : l'acide aminohippurique (PAH).

Le DPR normal est d'environ 600mL/min.

Dédicaces :

A ma ronéoficheuse du tonnerre qui m'a même pas engueulé, alors que je lui ai donné tard ma

ronéo finie ^^ Merci!

A ma femme adorée, Nora, et toute la famille boloss <3 <3 (Antoine, Alice, Silvia, Raphael...)

A notre BDA (meilleure asso!!!! je vous kiffe!! donc à Alice, Mathilde et son rock endiablé, Elise, Diane, MJ, Camille, Laura, Lydie, Emma, Natacha, Mellie, Stan, Jean, Luc, Valentin, Typhaine, Clémence, Quentin, Nina, Solène et Paul) et aux anciens du BDA qui nous ont tant inspiré!! (big up pour mon parrain!)

A toutes les personnes supers de la fac : Alexandre, Laura boobs, Juliette, Guillaume, Clément, Deniz, Gautier, Josiane, Lorraine, Rémi, Rodolphe, Zahra, Pauline, à tous les p2 et d1 trop chauds du car BDA, et aux supers faluchards et gens trop fous de la Croisière de septembre!

A mes fillottes P1 qui vont tout déchirer!!

A mon fillot P2 Gauthier, qui est ouf (désolée, je m'occupe pas assez de toi, faut qu'on se voit plus!!)

A toutes les assos,

Et enfin à Flavio, Winnie ! (pour la vie!)

Et à Matthieu,

PS : En mars 2014, un nouvel événement de dingue va se produire : le Diderot's Got Talents!

Je compte sur vos talents et votre motivation pour nous aider faire de ce show, un moment de magie! (le gros lot à gagner saura vous convaincre pour ceux qui hésitent encore ^^)

Alors n'hésitez plus, et présentez vous (j'ai déjà entendu parler de talents incroyables dans la fac!!)