

1.2.1 Principes généraux sur l'origine de l'urine

1.2.1.1 Production d'urine

L'urine est un liquide hypertonique dérivé du plasma contenant diverses substances dissoutes ; urée, créatinine, ammonium, sels minéraux, etc. (Cannon, 1929).

Alors que le plasma a une composition remarquablement constante non seulement d'individu à individu, mais aussi parmi des groupes relativement distants chez les animaux supérieurs, il en est rien en ce qui concerne l'urine (Cannon, 1929).

En effet, lorsque les apports alimentaires varient, les concentrations plasmatiques en produits du métabolisme cellulaire et en électrolytes varient. Afin de maintenir l'homéostasie sanguine et des concentrations sanguines constantes ($\text{Na}^+ = 145 \text{ mEq/l}$, $\text{K}^+ = 4-5 \text{ mEq/l}$), les mécanismes de la fonction urinaires sont ajustés et les sorties urinaires sont variables (Bernard, 1859 ; Cannon, 1929 ; Smith, 1937).

Nous devons cette vérité à Ludwig qui déclare en 1869 : "La proportion de NaCl contenue dans l'organisme n'est pas toujours la même. Elle dépend des apports quotidiens, augmentant ou diminuant dans certaines limites. Si les apports quotidiens ne changent pas pendant plusieurs jours de suite, les urines en contiennent une quantité identique si bien que la teneur de l'organisme demeure constante. Si les apports changent, ce n'est que trois jours plus tard que s'élèvent les sorties ce qui implique une certaine accumulation de sel dans l'organisme. Entrées et sorties sont équilibrées à partir du troisième jour, la teneur de l'organisme en NaCl étant constamment un peu supérieure" (Walser, 1992). Autrement dit le rein perçoit d'une façon ou d'une autre l'apport de sel et en même temps sait en ajuster l'excrétion.

Si l'urine provient uniquement de la filtration du sang, alors les concentrations urinaires et plasmatiques de la molécule étudiée devraient être identiques et le rapport des concentrations égal à 1. Or, pour la plupart des substances présentes dans l'urine, le rapport U/P est notablement différent et varie de 1 à 100 selon les molécules étudiées (*cf.* Tableau 1). Ainsi, la synthèse de l'urine ne dépend pas uniquement d'une filtration du plasma.

Par ailleurs, pour certaines molécules le rapport U/P est nul (Exemple du glucose ou des ions bicarbonates). Ces molécules présentent des concentrations plasmatiques initiales

mais des concentrations urinaires nulles. Par conséquent, on peut donc imaginer que ces substances n'ont pas été filtrées ou bien qu'elles ont été filtrées, puis réabsorbées.

De la même manière, certaines molécules présentent en très faible concentration dans le plasma (Exemple de l'ammonium : [P] = 0,001g/L) se retrouvent en concentration beaucoup plus élevée dans l'urine (Exemple de l'ammonium : [U] = 1-3g/L, U/P = 1 000-2 000). Ce constat suggère l'hypothèse que ces molécules ont été sécrétées par le rein.

L'élaboration de l'urine peut donc résulter de 3 phénomènes complémentaires variables selon les électrolytes et molécules du sang : la filtration du plasma, la réabsorption puis la sécrétion (Walser, 1992).

La première étape de la formation de l'urine fut démontrée en 1924 par Richards (Combrisson, 2007).

Tableau 1 : Rapports des concentrations dans le plasma et l'urine de diverses substances physiologiques (Wyers et Gallas, 1995).

Ion ou Molécule	Concentration dans le plasma P (g/l)	Concentration dans l'urine U (g/l)	Valeur du rapport U/P
Protéines totales	70	0	0
Urée	0,2-0,4	15 -30	60 - 70
Acide urique	0,045	0,090 - 1,60	2 - 40
Créatinine	0,01	0,8 - 1,20	80 - 120
Acides aminés (total)	0,5	0,8 - 1	1 - 2
Bilirubine	0,005	0	0
Glucose	1	0	0
Cholestérol	1,50 -02,30	traces	0
Sodium	3,3	3 - 6	1 - 2
Potassium	0,18 - 0,19	2 - 3	10 - 15
Magnésium	0,018 - 0,020	0,10	5
Calcium	0,1	0,1 - 0,3	1 - 3
Chlorures	3,65	5 - 7	1 - 2
Carbonates	1,65	0	0
Sulfates	0,045	1,4 - 1,35	30 - 80
Phosphates	0,10	1 - 1,5	10 - 15
Ammonium	0,001	1 - 3	1000 - 2000

1.2.1.2 Mise en évidence des différents mécanismes à l'origine de la synthèse urinaire

L'intervention d'une filtration dans l'élaboration de l'urine n'a pu être prouvée de façon indiscutable que par la réalisation de microponction du rein. En 1924, Richards met au point une méthode permettant de ponctionner le glomérule et de retirer une micro-fraction de l'urine contenu dans la chambre glomérulaire. Cette fraction d'urine fut suffisante pour réaliser une analyse physico-chimique simple. Les premières microponctions ont été réalisées dans les conditions favorables d'une espèce d'amphibiens, le *Necturus*, qui possède des glomérules géants (200 microns de diamètre). Ensuite les concentrations urinaires dans le glomérule ont été mesurées pour de nombreuses molécules (Combrisson, 2007).

Les fractions recueillies dans la chambre glomérulaire ont des caractères physiques (Pression osmotique) et chimiques semblables au plasma pour certaines molécules. Le rapport U_g/P entre la concentration de l'urine glomérulaire et la concentration plasmatique pour une même substance est égal à 1 pour certaines molécules (*cf.* Tableau 1). Il en a donc été conclu que l'urine de la chambre glomérulaire est un ultra-filtrat de plasma. Il est donc possible d'affirmer que la formation de l'urine commence par une filtration à l'échelle des ions et des molécules, mais que par la suite d'autres processus interviendront.

1.2.2 Filtration glomérulaire

Le glomérule comporte les anses des capillaires glomérulaires et le feuillet de la capsule de Bowman qui les recouvre. L'ensemble de ces structures ; l'endothélium vasculaire des capillaires et le feuillet épithélial de la capsule de Bowman constitue la membrane glomérulaire, le support de la filtration (Osborne et Finco, 1995).

1.2.2.1 Mécanisme de la filtration glomérulaire

La filtration est un phénomène passif qui résulte de la différence de pression hydrostatique entre les capillaires glomérulaires et la chambre glomérulaire. Au sein des capillaires glomérulaires la pression hydrostatique reste élevée car elle est maintenue ainsi par l'artère glomérulaire efférente. Cette pression dépend de la pression artérielle systémique, des

facteurs locaux tenant à la vasomotricité des artères glomérulaires afférente et efférente et de la contractilité des cellules mésangiales. Le débit au sein de l'artère glomérulaire afférente est très important puisque, à l'état normale, environ 25% du sang débité par le cœur est orienté dans le système vasculaire rénal.

Dans la chambre glomérulaire la pression hydrostatique est presque nulle (Osborne et Finco, 1995).

1.2.2.2 La pression de filtration

La pression de filtration est l'ensemble des forces qui s'exerce sur une molécule passant la membrane.

Elle comprend :

- 1) La pression sanguine dynamique qui correspond à la pression sanguine dans les capillaires glomérulaires. Cette pression capillaire (P_{cap}) est inférieure à la pression artérielle. Cette différence de pression est la conséquence de la perte de charge dans l'artériole afférente très fortement influencée par les phénomènes vasomoteurs.
- 2) La pression exercée par l'urine dans la chambre glomérulaire (P_{ur}). Cette force freine le passage des molécules au travers du glomérule.
- 3) La pression oncotique (P_{onc}) des protéines plasmatiques. Il s'agit de la pression osmotique exercée par les grosses molécules. Elle est due au fait que les protéines ne franchissent pas la membrane filtrante. Elle exerce une force de rappel sur l'eau.

La pression de filtration résultante de cet ensemble aura finalement une valeur faible de 25 à 30 mmHg.

Pour confirmer l'importance de la pression de filtration sur la synthèse urinaire, de nombreuses expériences ont été entreprises.

Le principe était d'enregistrer la pression artérielle et le débit urinaire avant et après avoir injecté des molécules modifiant la vasomotricité et/ou le débit urinaire.

L'adrénaline par exemple, entraîne une vasoconstriction. Le sang ne passe plus dans les capillaires rénaux et ceci bien qu'il y ait une hypertension. On observe une anurie.

Une perfusion de soluté physiologique en grande quantité engendre une hypertension et une vasodilatation. La diurèse est plus importante ; on observe une polyurie.

Lors d'hémorragie, la pression artérielle systémique diminue, les vaisseaux se contractent et on observe une anurie.

La pression de filtration peut donc permettre le passage de l'eau et de substances dissoutes mais toutes les molécules ne passent pas la membrane filtrante du glomérule.

1.2.2.3 La membrane filtrante

La membrane filtrante résulte de l'accolement d'un endothélium des capillaires glomérulaires fenêtré et d'un épithélium urinaire.

Cette membrane présente donc des perforations et exerce sur les constituants du plasma une sélection reposant d'une part sur la taille des molécules et d'autre part sur leur charge ionique (Osborne et Finco, 1995).

a) Filtration glomérulaire selon la taille des molécules plasmatiques

La membrane filtrante possède 2 types de perforations déterminées par microscopie électronique. L'endothélium capillaire présente des fenestrations (discontinuités) et l'épithélium de la capsule de Bowman est formé de cellules épithéliales appelées Podocytes lesquelles sont espacées également. Néanmoins, la porosité de la membrane filtrante ne repose pas sur ces éléments. Il a été prouvé par microscopie électronique que la lame basale qui sépare l'endothélium capillaire de l'épithélium urinaire possède également des pores de taille nettement inférieure aux espaces décrits précédemment. Ces pores ont été évalués à un diamètre de 20 à 40 Å. Il s'agit en réalité de mailles délimitées par un feutrage de fibrilles conjonctives qui constituent le support de l'appareil filtrant.

En utilisant des molécules synthétiques de masse et de taille connues (polymère de Dextrans), il a été prouvé que les molécules de poids inférieur à 20 Å passaient la barrière glomérulaire, que celles de poids moléculaire compris entre 20 à 42 Å étaient freinées et que celles de poids moléculaire supérieurs à 42 Å n'étaient pas filtrées.

Par conséquent, les électrolytes et les petites molécules (glucose, urée, créatinine, etc.) passent librement la membrane filtrante. Les molécules protéiques de PM élevé restent dans le compartiment sanguin.

Néanmoins, un autre phénomène participe au maintien de certaines molécules dans le compartiment sanguin ; les phénomènes électrostatiques (Osborne et Finco, 1995).

b) Filtration glomérulaire selon la charge ionique des molécules plasmatiques

Le passage des molécules cationique est nettement favorisé. En effet, la membrane des podocytes est chargée négativement ainsi que les protéines circulantes. Par conséquent, la membrane des podocytes repoussent les grosses molécules protéiques vers la lumière vasculaire. Ces phénomènes électrostatiques sont considérés comme plus importants que les phénomènes purement mécaniques.

Le fait qu'une protéine circulante franchisse ou ne franchisse pas le filtre glomérulaire dépend donc à la fois de sa taille et de sa charge électrique. En pratique, on retient que la limite de taille est d'environ 70 000 daltons. Par ailleurs, le poids moléculaire de l'hémoglobine est de 68 000 daltons. De ce fait, l'hémoglobine présente en solution plasmatique dans certains cas d'hémolyse pathologique passe dans l'urine primitive (Osborne et Finco, 1995).

Pour qu'une filtration correcte ait lieu, la membrane filtrante doit rester intègre.

1.2.2.4 Intégrité du filtre glomérulaire

La filtration glomérulaire dépend directement de l'intégrité du filtre glomérulaire. Les modifications pathologiques des capillaires, de la basale, ou des podocytes peuvent aboutir à une diminution du volume filtré, ou au contraire à son augmentation et à l'élimination dans l'urine primitive de macromolécules protéiques.

Par ailleurs, l'intégrité de la filtration glomérulaire est en partie assurée par les cellules mésangiales.

En effet, leurs prolongements cytoplasmiques peuvent s'insinuer entre les capillaires et la basale glomérulaire pour phagocyter et détruire les dépôts macromoléculaires qui se forment sur la basale. Grâce à leur contractilité, ces cellules exercent une action vasomotrice sur les capillaires glomérulaires en influant sur leur pression et leur débit. De plus, les cellules mésangiales ménagent entre elles de minces chenaux lesquels constituent des shunts pour les liquides filtrés. Ainsi, en les empruntant, ces liquides filtrés rejoignent

la circulation sanguine peu avant l'artère glomérulaire efférente. Le calibre de ces chenaux est modulé par la contraction des cellules mésangiales.

Cette intégrité de filtration permet une filtration glomérulaire quantitativement considérable : 20% du volume plasmatique arrivant au glomérule est filtré (Osborne et Finco, 1995).

En conclusion sur cette première étape de l'élaboration de l'urine, la filtration glomérulaire produit une solution aux caractéristiques très voisines de celle du plasma. Cette solution est appelée l'urine « provisoire » ou « primitive ». Elle est très abondante et isotonique par rapport au plasma. Elle contient à la fois des déchets que la fonction urinaire doit éliminer et de nombreuses molécules précieuses pour l'organisme (glucose, etc.) qui doivent être réabsorbées.

1.2.3 Réabsorption tubulaire

Nous avons vu précédemment que certaines molécules de l'urine sont réabsorbées dans le plasma le long des tubules rénaux. En effet, de nombreuses substances (par ex : les acides aminés, le glucose, les vitamines, etc.) sont essentielles à l'homéostasie corporelle et sont presque totalement résorbées par des mécanismes de transport tubulaires actifs dépensant de l'énergie. De plus, on sait aujourd'hui que les besoins de l'organisme en eau et électrolytes varient selon la prise alimentaire, le métabolisme, et le taux de perte de ces substances par les voies extra-rénales. Les néphrons régulent la conservation et l'excrétion de ces substances par une résorption tubulaire active ou passive.

Les mécanismes de cette réabsorption sont différents selon la molécule en question. De plus, étant donnée, la variabilité histologique des tubules rénaux, on peut supposer que chaque portion du tube urinaire est responsable d'une réabsorption précise (Osborne et Stevens, 1995).

Quantitativement, la majorité des mécanismes de réabsorption se déroule dans le TCP, qui reprend à peu près 80 % du filtrat glomérulaire (Osborne et Finco, 1995).

1.2.3.1 Concentration de l'urine et mécanisme de réabsorption dans le tube contourné proximal

Sur 60 litres de filtrat glomérulaire approximativement formés chaque jour par un chien adulte de 10kg, moins de 1% est normalement éliminé sous forme d'urine.

a) Réabsorption des substances organiques

La résorption tubulaire proximale de la plupart des substances (par ex. acides aminés, glucose, etc.) est un processus actif dépendant de l'énergie.

◆ Transport actif

Les néphrocytes possèdent des possibilités de réabsorption qui rappellent dans leurs modalités les mécanismes intestinaux d'absorption des produits de la digestion.

● Les glucides

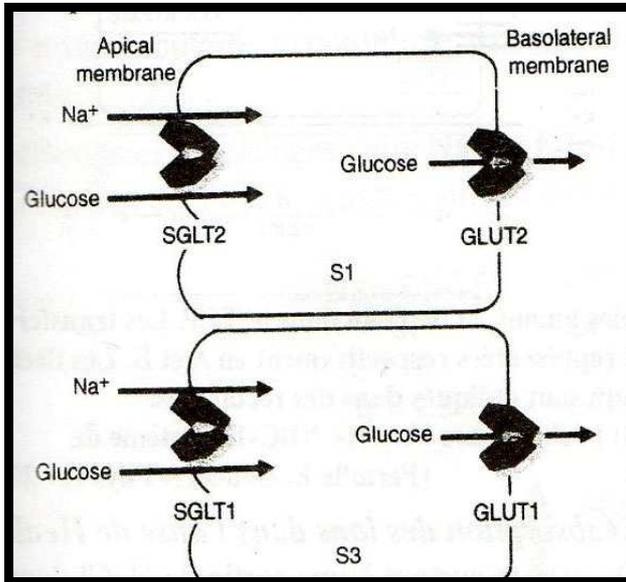
Dans le cas des glucides, il existe un mécanisme de réabsorption du glucose, qui intéresse plus secondairement le galactose, le fructose et le xylose. Tout le glucose filtré est réabsorbé dans le TCP. Il traverse la membrane apicale par un transporteur (SGLT) sodium-glucose (*cf.* Figure 15). Puis, il ressort de la cellule par diffusion facilitée en utilisant un transporteur de glucose (GLUT) (Combrisson, 2007).

Mais, attention, ce système transporteur actif peut acheminer une substance particulière à un taux maximum appelé son taux maximum (T.m). En effet, à de plus haute concentrations tubulaires, le système de transport tubulaire est saturé et il n'y a pas d'augmentation notable de la quantité de corps soluble transporté. Dans ce cas, l'excès s'écoule dans l'urine.

Par exemple, si la concentration du glucose plasmatique est de 100 mg pour 100 ml, le taux de filtration glomérulaire (TFG) est de 4 ml par minute et par kg. Il arrive alors à peu près dans les tubules 4 mg de glucose par minute et par kg de poids vif. Tout le glucose est pratiquement résorbé, et on ne peut pas en déceler dans l'urine. Quand la concentration du glucose dans le sang est élevé (180 mg pour 100 ml chez le chien ou 200 mg pour 100 ml

chez le chat), la capacité de réabsorption des tubules rénaux est dépassée et le surplus de glucose apparaît dans l'urine (Osborne *et al.*, 1976).

Figure 15 : Réabsorption du glucose au travers les cellules épithéliales du TCP (Combrisson, 2007).



● Les acides organiques et lipides

Les acides organiques : lactate, fumarate, oxalate, et les acides gras sont réabsorbés dans le TCP. Pour franchir le pôle apical des cellules épithéliales, ces molécules se fixent sur des co-transporteurs spécifiques Na⁺/X. D'autres, comme l'oxalate, utilise un échangeur. L'oxalate entre dans la cellule contre une sortie d'ions sulfate (Osborne *et al.*, 1976).

● Les substances azotées

Les acides aminés présentent des mécanismes de transport actif. Un mécanisme pour l'acide glutamique et aspartique. Un pour l'arginine, la lysine, l'ornithine et la cystine. Enfin, un mécanisme pour tous les autres : les acides aminés neutres.

Mais de manière générale, les acides aminés entre dans la cellule épithéliale en se fixant sur des co-transporteurs Na⁺/X.

Les protéines de faibles poids moléculaire filtrées par le glomérule sont reprises au niveau du TCP. L'albuminurie indique une filtration excessive (Osborne *et al.*, 1976).

◆ Transports passifs

Indépendamment de l'existence de mécanismes de transport spécifiques, l'épithélium des tubules offre une large surface d'échanges à travers laquelle des substances présentes dans l'urine peuvent regagner le milieu intérieur. Le mécanisme est celui d'une diffusion simple, et la principale condition pour qu'il se réalise est la liposolubilité (le passage des membranes lipidiques).

C'est pourquoi une molécule liposoluble sera toujours éliminée par le rein plus lentement que son dérivé hydroxylé, qui, plus soluble, reste en solution dans l'urine.

b) Réabsorption des ions et de l'eau

◆ Cas des ions majeurs : Na⁺, K⁺, Cl⁻ et HCO₃⁻

Dans le tube contourné proximal, le phénomène essentiel est la réabsorption massive de Na⁺ et K⁺. Il s'agit d'un transport actif, coûteux en énergie. Il existe d'ailleurs, une relation linéaire entre la quantité d'énergie consommée par le rein et la quantité de sodium réabsorbée. La plus grande activité dépensée par le rein est affectée à la conservation du sodium.

Il existe 2 modalités de réabsorption du Na⁺ dans le TCP (*cf.* Figures 16 et 17).

- Dans les parties initiales et médianes du TCP, le sodium urinaire est réabsorbé via un transport actif. Pour cela, le Na⁺ utilise un transporteur sur la membrane apicale couplée à l'absorption de molécules organiques neutres : acétate, citrate, lactate etc... Au pôle basal des cellules épithéliales du TCP, le Na⁺ est réabsorbé activement dans les vaisseaux sanguins par l'utilisation de co-transport Na/HCO₃⁻. Trois HCO₃⁻ franchissent le pôle basal conjointement à un ion Na⁺. Cette phase active nécessite l'action de l'anhydrase carbonique, enzyme qui transforme le CO₂ de la cellule en HCO₃⁻. Au pôle basale de la cellule épithéliale, le Na⁺ est également sorti contre un rentré de 2 ions K⁺ grâce au fonctionnement d'une pompe Na/K ATPase (Combrisson, 2007).

- Dans les parties terminales et médianes du TCP, le NaCl est pratiquement repris de manière pur. Ce transport est d'autant plus marqué que la concentration des Cl⁻ a augmenté de façon importante dans l'urine (Combrisson, 2007).

Figure 16 : Réabsorption du Na^+ au niveau des portions initiales et médianes du TCP (Combrisson, 2007).

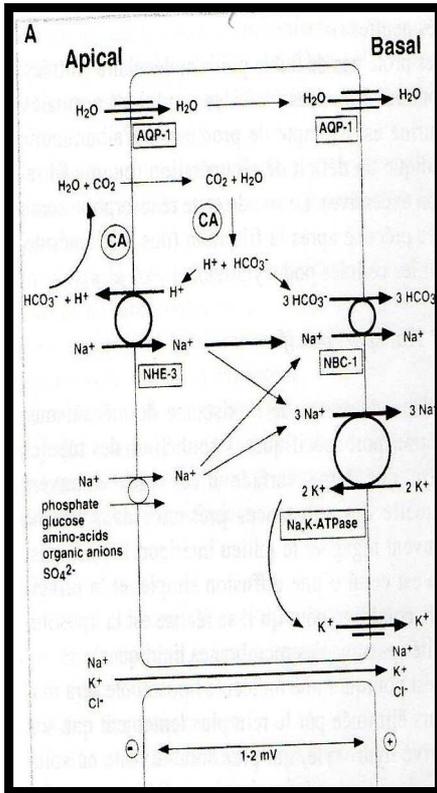
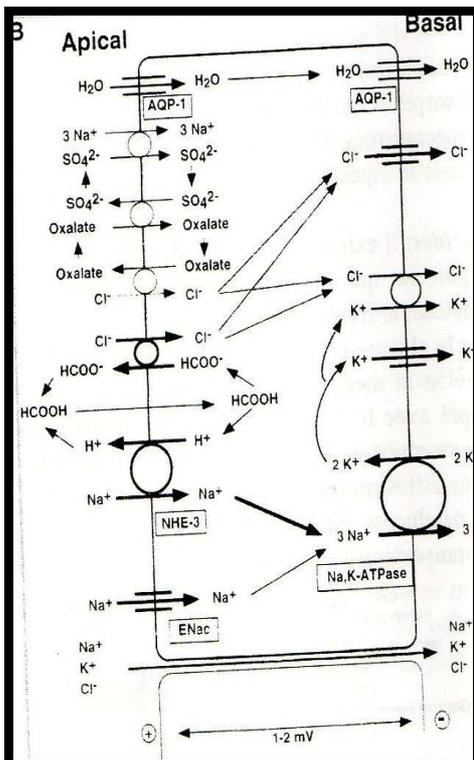


Figure 17 : Réabsorption du Na^+ au niveau de la portion distale du TCP (Combrisson, 2007).



A la fin du TCP, une grande partie du Na⁺ a été repris. 50 à 75% de la quantité filtrée, selon les estimations et pratiquement la totalité du potassium (jusqu'à 90%). L'eau, elle, suit l'absorption du Na⁺.

Comme les quantités relatives de substances dissoutes et d'eau réabsorbées par les tubules proximaux sont à peu près égales, l'osmolarité (Osm) et la densité (d) du filtrat modifié sont, au niveau de leur portions terminales, grossièrement identiques à celles du filtrat glomérulaire. (d = 1,008 à 1,012, Osm = 300 mOsm/L)

On appelle souvent la réabsorption d'eau dans les tubules proximaux « Réabsorption obligatoire » parce qu'elle n'est pas influencée par des mécanismes spécifiquement destinés à moduler l'équilibre hydrique (Osborne et Stevens, 1995).

◆ Réabsorption de l'eau : la réabsorption obligatoire du TCP

La réabsorption de l'eau est un phénomène purement passif. En effet, du fait de l'existence d'un gradient osmotique ou électrochimique par réabsorption des ions et acides organiques par les transporteurs vu précédemment, l'eau passe du milieu peu concentré au milieu fortement concentré. La pression osmotique « élevée » attire l'eau.

La réabsorption de l'eau est donc un processus passif dans la mesure où elle accompagne la réabsorption active du glucose, sodium, et autres substances solubles. Environ 80% de l'eau est absorbée à partir des tubes par réabsorption obligatoire. Et même si les tubules proximaux ne jouent pas un rôle primordial dans l'équilibre hydrique, ils peuvent affecter le volume et la concentration de l'urine finale si des mécanismes pharmacologiques (diurétiques osmotiques) ou pathologiques (syndrome de Fanconi et non absorption du glucose) empêchent la réabsorption de la quantité habituelle des substances dissoutes (Osborne *et al.*, 1976).

D'ailleurs, une autre portion du tube urinaire a un rôle essentielle dans l'équilibre hydrique ; il s'agit de l'anse de Henlé.