

# Cours de physiologie



## FILTRATION GLOMERULAIRE

### I. INTRODUCTION

La première étape de l'élaboration de l'urine est la formation de l'ultrafiltrat glomérulaire (ou urine primitive) par le passage de l'eau et des constituants du plasma à travers la **barrière de filtration** glomérulaire, séparant le plasma dans le capillaire glomérulaire de la chambre urinaire.

Il s'agit d'un transfert unidirectionnel passif qui se fait selon un gradient de pression, la pression dans les capillaires étant supérieure à la pression de la chambre de filtration.

La quasi-totalité du DSR est filtré par les glomérules qui séparent sous le jeu de pressions exercées de part et d'autre des capillaires glomérulaire  $\frac{1}{4}$  du débit plasmatique rénal (DPR) en un ultrafiltrat qui gagnent l'espace urinaire et en protéines qui restent trappées dans les capillaires.

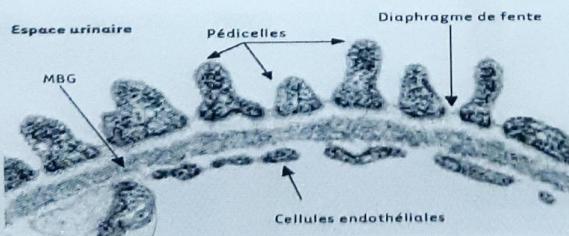
$$FG = \frac{1}{4} DPR$$

### II. BARRIERE DE FILTRATION

Elle sépare le plasma de l'urine primitive et comporte 3 structures traversées successivement :

- **un endothélium largement fenêtré.**
- **une membrane basale** : tristratifiée, formée de polymères glycoprotéiques et polyanioniques, chargés négativement. Ce qui s'oppose au passage des protéines plasmatiques.
- **un épithélium viscéral** de la capsule de Bowman, formé de podocytes émettant des pédicelles qui s'attachent à la membrane basale délimitant ainsi des fentes épithéliales de filtration (l'espace formé entre les pédicelles).

Cette barrière renferme également des cellules mésangiales douées de propriétés contractiles et phagocytaires.



### III. L'ULTRAFILTRAT GLOMERULAIRE

C'est un liquide voisin du plasma mais déproteiné.

- Il contient en solution des petites molécules dont le PM < 5000 D à des concentrations peu différentes de celle du plasma.
- La concentration des grosses molécules dans l'urine primitive est faible de 200 à 300 mg/l soit 40 à 50 g/ 24 h.

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

#### IV. DETERMINANTS DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le volume de plasma filtré par les glomérules par unité de temps.

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

$$\text{DFG} = \text{Kf} \times \text{Puf}$$

**Kf=coefficient de filtration** : produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration

$$\text{Kf} = k \times S$$

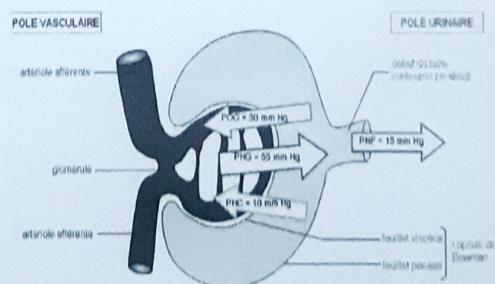
- k: conductivité hydraulique de la membrane capillaire glomérulaire
- S : surface totale de filtration

**Puf : pression d'ultrafiltration**

C'est la résultante algébrique des pressions hydrostatiques et oncotiques qui s'exercent de part et d'autre du filtre glomérulaire :

- la pression hydrostatique capillaire (PH<sub>cg</sub>) favorisant la filtration, dépend du DSR. Elle est de 55 mm Hg.
- la pression oncotique capillaire (PO<sub>cg</sub>) s'opposant à la filtration. Elle est de 30 mmHg.
- la pression hydrostatique tubulaire (PH<sub>T</sub>) s'opposant à la filtration. Elle est de 10 mmHg.
- la pression oncotique tubulaire (PO<sub>T</sub>) favorisant la filtration (En pratique, elle est toujours nulle). La concentration de protéines dans la chambre urinaire est habituellement minime et la pression oncotique résultante virtuellement nulle ; la pression hydrostatique dans la chambre urinaire est sensiblement constante. En situation normale, la PUF dépend essentiellement de la pression hydrostatique intra glomérulaire, réglée par le jeu des résistances artériolaires pré- et post-glomérulaires

$$\begin{aligned}\text{Puf} &= \Delta\text{PH} - \Delta\text{PO} \\ \text{Puf} &= (\text{PH}_{cg} - \text{PH}_T) - (\text{PO}_{cg} - \text{PO}_T) \\ \text{Puf} &= \text{PH}_{cg} - \text{PH}_T - \text{PO}_{cg}\end{aligned}$$



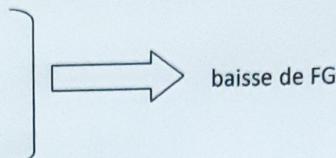
Au total, les facteurs modulant la filtration glomérulaire sont :

- ✓ Les pressions hydrostatiques et oncotiques dans le capillaire glomérulaire ;
- ✓ La pression hydrostatique dans la chambre urinaire (augmentée en cas d'obstacle sur la voie excrétrice) ;
- ✓ Le débit plasmatique glomérulaire ;

- ✓ **La perméabilité et la surface glomérulaires** : Plusieurs hormones et substances vas actives peuvent modifier considérablement ce coefficient. Par exemple, l'angiotensine II contracte les myofilaments des cellules mésangiales glomérulaires et réduit le Kf et la surface de filtration
- ✓ **Le tonus des artéries afférentes et efférentes**

Les capillaires glomérulaires se différencient des autres systèmes capillaires de l'organisme par le fait que la pression hydrostatique est particulièrement élevée et demeure supérieure sur toute la longueur du capillaire à la force oncotique de rappel. Ce statut particulier explique le caractère unidirectionnel du transfert au niveau du capillaire glomérulaire.

Toute baisse de la pression dans l'AA ( $\text{PH}_{\text{cg}}$ )  
 Toute augmentation de la  $\text{PH}_T$   
 Toute augmentation de la  $\text{PO}_{\text{cg}}$



Chaque jour, les glomérules produisent environ **180 litres d'ultrafiltrat** (correspond à un Débit de Filtration Glomérulaire normal de 120-125 ml par minute), pour un débit urinaire d'environ 1 à 2 litres/j, la différence étant réabsorbée par le tubule au cours du transit de l'urine primitive depuis la chambre urinaire jusqu'au système excréteur.

## V. MESURE DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

Parce qu'on ne peut évidemment pas mesurer directement la filtration glomérulaire, il faut la déterminer indirectement en employant une substance ayant les cinq caractéristiques suivantes :

1. elle n'est pas liée aux protéines plasmatiques et est filtrée librement à travers la membrane glomérulaire;
2. elle n'est ni réabsorbée ni sécrétée par les tubules rénaux ;
3. elle n'est ni métabolisée, ni synthétisée, ni emmagasinée par les cellules tubulaires rénales;
4. elle ne modifie pas la filtration glomérulaire ;
5. elle n'est pas toxique.

Diverses substances réunissent ces critères et permettent de mesurer la filtration glomérulaire exmp:  
 l'inuline, la créatinine

Pour une telle substance :

$$\text{Quantité filtrée (Q}_F\text{)} = \text{quantité excrétée (Q}_E\text{)}$$

$$Q_F = \text{filtration glomérulaire} \times \text{Concentration plasmatique}$$

$$= \text{DFG} \times P$$

$$Q_E = \text{volume urinaire} \times \text{concentration urinaire}$$

$$= V \times U$$

$$Q_F = Q_E \implies \boxed{\text{DFG} \times P = V \times U}$$

$$\text{DFG} = \frac{V \times U}{P}$$

$$\frac{V \times U}{P} = C : \text{clearance exprimée en ml/min}$$

« La clearance d'une substance est le volume virtuel de plasma totalement épuré de la substance par unité de temps »

Les résultats obtenus sont rapportés à une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup>

$$DFG = C_{\text{Inuline}} = C_{\text{créatinine}} = 125 \pm 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$$

Les comparaisons des clearances entre différents sujets ne sont possibles que si l'on ramène les résultats à une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup> d'où la notion de clearance corrigée.

$$C_{\text{corrige}} = \frac{C_{\text{mesurée}} \times 1,73 \text{ m}^2}{\text{Surface corporelle}}$$

#### Estimation de la clearance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault :

Utilisée en pratique courante

$$DFG = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times A}{\text{créatinémie } \mu\text{mol/l}}$$

A= 1, 23 chez l'homme

A= 1, 04 chez la femme

Non fiable chez le sujet âgé, la femme enceinte, l'obèse et en cas d'ascite.

#### Estimation de la clearance de la créatinine par la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

$$\text{Clairance créatinine(en mL/min/1,73m2)} = 186 \times (\text{créatinine} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times K$$

K=1 chez l'homme K=0,742 chez la femme K=1,21 chez les sujets d'origine africaine

créatininémie en μmol/L

Cette formule, plus compliquée, a l'avantage d'être plus adaptée et précise que celle de Cockroft et Gault pour des valeurs de créatininémie, d'âge et de poids extrêmes.

## **VI. Régulation de la filtration glomérulaire :**

Le débit de filtration glomérulaire est maintenu constant grâce à des mécanismes intrinsèques (autorégulation rénale) qui agissent localement dans le rein afin de maintenir le DFG, tandis que les mécanismes extrinsèques (nerveux et hormonaux) assurent la régulation de la pression artérielle

En cas de variation extrême de cette pression (pression artérielle moyenne inférieure à 80mmHg ou supérieure à 180 mm Hg); les mécanismes extrinsèques prennent le relais des mécanismes intrinsèques afin de prévenir les dommages à l'encéphale et à d'autres organes essentiels

La variation du DFG peut avoir lieu en fonction d'une seule variable « la pression hydrostatique glomérulaire ». tous les mécanismes de régulation importants visent principalement à régler cette variable (si PH glomérulaire ↗=>PNF ↗=>DFG ↗)

On distingue 2 niveaux de régulation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire :

- ✓ une régulation intrinsèque avec une autorégulation et une régulation hormonale
- ✓ une régulation extrinsèque de nature nerveuse sympathique et hormonale extra rénale.

## 1) Les mécanismes intrinsèques :

### A. L'autorégulation rénale

- ✓ L'autorégulation vasculaire myogène : (mécanisme autorégulateur vasculaire myogène)

Reflète la tendance du muscle lisse vasculaire à se contracter sous l'effet de l'étirement et à se relâcher sous l'effet inverse

L'élévation de la PA systémique cause donc l'étirement des muscles lisses vasculaires des parois artériolaire, ce qui cause la constriction des artéries glomérulaires afférentes => maintien du DFG

La diminution de la PA systémique entraîne la dilatation des artéries glomérulaires afférentes ce qui augmente le débit sanguin dans les capillaires glomérulaires => ↑ PH capillaire

- ✓ Rétroaction tubulo-glomérulaire :

Qui est assujetti à l'écoulement, est dirigé par les cellules de la *macula densa de l'appareil juxtaglomérulaire*. Ces cellules situées dans les parois de la partie ascendante de l'anse du néphron, réagissent à la concentration de Na Cl du filtrat (qui varie directement en fonction de l'écoulement du filtrat)

Lorsque le DFG augmente, la réabsorption n'a pas le temps de se faire et la concentration du Na Cl dans le filtrat demeure élevée. Les cellules de la *macula densa* réagissent en entraînant une intense vasoconstriction des artéries afférentes

Cette diminution du débit sanguin dans le glomérule abaisse le DFG et la PNF, ralentit l'écoulement du filtrat et prolonge la durée de son traitement (réabsorption du Na Cl)

Les mécanismes d'autorégulation rénale assurent au DFG une constance relative tant que la pression artérielle systémique se maintient entre 80 et 180 mm Hg. Par conséquent nos activités quotidiennes normales (activité physique, sommeil, changement de position) ne provoquent pas de variations marquées dans l'excrétion de l'eau et des ions Na+. Toutefois, les mécanismes intrinsèques deviennent inopérants lorsque la pression artérielle systémique atteint des niveaux extrêmement faibles (ex : hémorragie grave = hypo-volémie)

Quand la pression artérielle moyenne tombe sous 80 mmHg, les mécanismes extrinsèques prennent la relève

### B. Système hormonaux :

Le rein synthétise plusieurs substances vaso-actives exerçant leurs effets sur la vascularisation intra-rénale.

- Système rénine angiotensine (SRA) intra-rénal : L'angiotensine II est produite par le rein à action locale = vasoconstricteur puissant)
- Système des prostaglandines (PG) (substances vasodilatatrices)
- Système kinine kallicréine (KK) (vasodilatateur)

## 2) Mécanismes extrinsèques :

Ces mécanismes ont pour fonction de maintenir la pression artérielle systémique

#### A. Mécanismes de régulation nerveuse :

Les mécanismes de régulation nerveuse du rein pourvoient aux besoins globaux de l'organisme, parfois aux dépens du rein lui-même

Quand le volume de liquide extracellulaire est extrêmement bas (hémorragie par exemple) et qu'il est nécessaire de détourner le sang vers les organes essentiels à la vie, les mécanismes de régulation nerveuse entraînent une diminution du DFG

La chute de la PA entraîne la libération de la noradrénaline par les neurofibres sympathiques (et l'adrénaline par la *médulla surrénale*) causant une vasoconstriction, cette vasoconstriction augmente la résistance périphérique et ramène la PA à des valeurs normales

Ce réflexe cause également une vasoconstriction des artéries afférentes entraînant une diminution du DFG, ce qui aide à rétablir le volume sanguin et la pression artérielle

#### B. mécanisme de régulation hormonale :

- ✓ Système rénine-angiotensine aldostérone : C'est le principal mécanisme qui fait augmenter la PA.

En présence d'une PA sanguine inadéquate; la filtration glomérulaire est impossible et ce mécanisme régule donc indirectement la DFG

Lorsque la PA est diminuée ; les cellules granulaires de l'appareil juxta glomérulaire libèrent de la rénine

La rénine déclenche le clivage de l'angiotensinogène en angiotensine I qui est ensuite elle-même convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion (ECA)

L'angiotensine II agit de 4 façons pour stabiliser la PA

- elle stimule la libération de l'aldostérone : hormone qui favorise la réabsorption du sodium et de l'eau pour maintenir le volume sanguin
- elle amène la neuro-hypophyse à libérer l'ADH => intensifier la réabsorption de l'eau par le rein
- déclenche la sensation de soif
- elle provoque une forte vasoconstriction donc augmentation de la résistance périphérique et par conséquent une augmentation de la pression artérielle

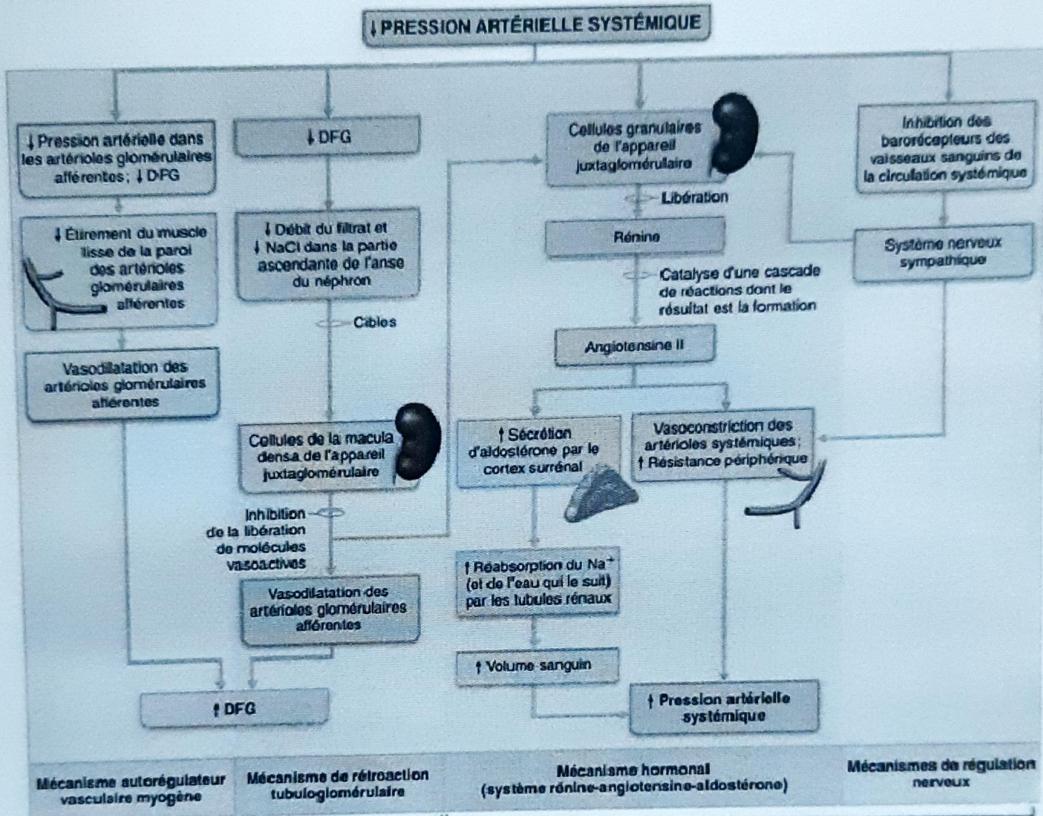
- ✓ Hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine (AVP) Cette hormone synthétisée par les cellules des noyaux supra optiques et para ventriculaires de l'hypothalamus est stockée au niveau de la post hypophyse. Elle est libérée sous l'effet de deux stimuli principaux : l'hypo volémie et l'hyper osmolarité.

À concentrations supra-physiologiques, l'ADH a des effets vasopresseurs (récepteurs V1). Elle entraîne une élévation de la pression artérielle systémique, une augmentation des résistances vasculaires rénales et une diminution du DSR.

- ✓ **Facteur Atrial Natriurétique (FAN)** : est une hormone synthétisée par les myocytes auriculaires. Elle est libérée lors de l'hyper volémie. Les effets de cette hormone sur l'hémodynamique rénale et la filtration glomérulaire sont dissociés :
- 1) Augmentation du DFG sans augmentation significative du DSR; Le FAN provoque
    - ◆ Une vasodilatation de l'artéiole afférente
    - ◆ Et une vasoconstriction plus modérée de l'artéiole efférente entraînant une augmentation de la pression hydrostatique glomérulaire.
  - 2) augmentation de la charge filtrée de Na<sup>+</sup> secondaire à l'augmentation du DFG.
  - 3) augmentation du coefficient d'ultrafiltration (Kf) secondaire au relâchement des cellules mésangiales.

#### Résumé de la régulation du débit de filtration glomérulaire

	RÉGULATION INTRINSÈQUE (AUTORÉGULATION RÉNALE)	RÉGULATION EXTRINSÈQUE
But	Maintenir le DFG relativement constant malgré les variations de la pression sanguine (pour que les reins continuent à « faire leur travail »).	Maintenir la pression artérielle systémique.
Mécanismes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myogène</li> <li>• Réaction tubuloglomérulaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonal (système rénine-angiotensine-aldostérone)</li> <li>• Nerveux (réflexe des barorécepteurs relevant du système nerveux sympathique)</li> </ul>
Conditions opérationnelles	Pression artérielle moyenne entre 80 et 180 mm Hg	Pression artérielle moyenne très en dehors de la plage normale (< 80 ou > 180 mm Hg)



Les mécanismes intrinsèques régulent directement le DFG malgré des variations modérées de la pression artérielle (pression artérielle moyenne se situant entre 80 et 180 mm Hg).

Les mécanismes extrinsèques régulent indirectement le DFG en maintenant la pression artérielle systémique, qui contrôle la filtration du sang par les reins.