

UE30 Physiopathologie

Physiopathologie de l'appareil urinaire (2)

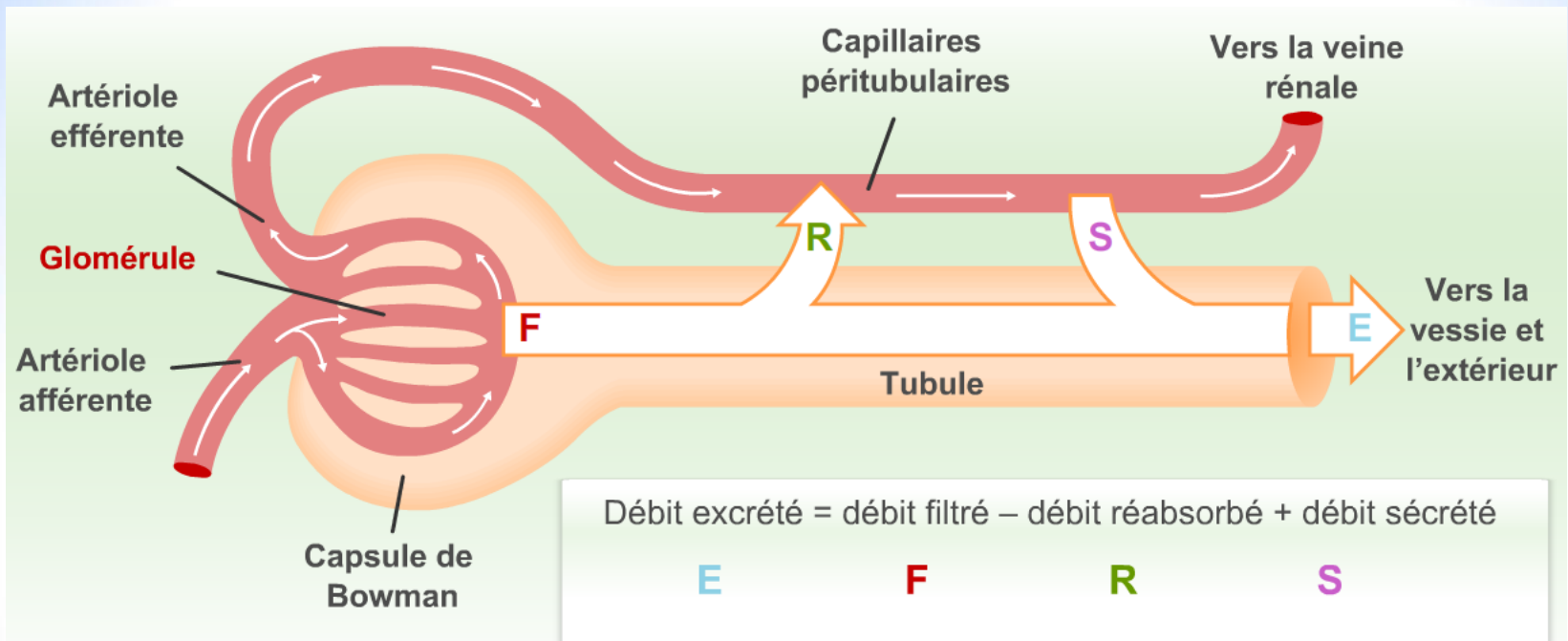


Objectifs

Nous commencerons par quelques rappels concernant les divers rôles du rein, son anatomie, qui vous permettront de comprendre quelles fonctions rénales sont perturbées dans certaines maladies.

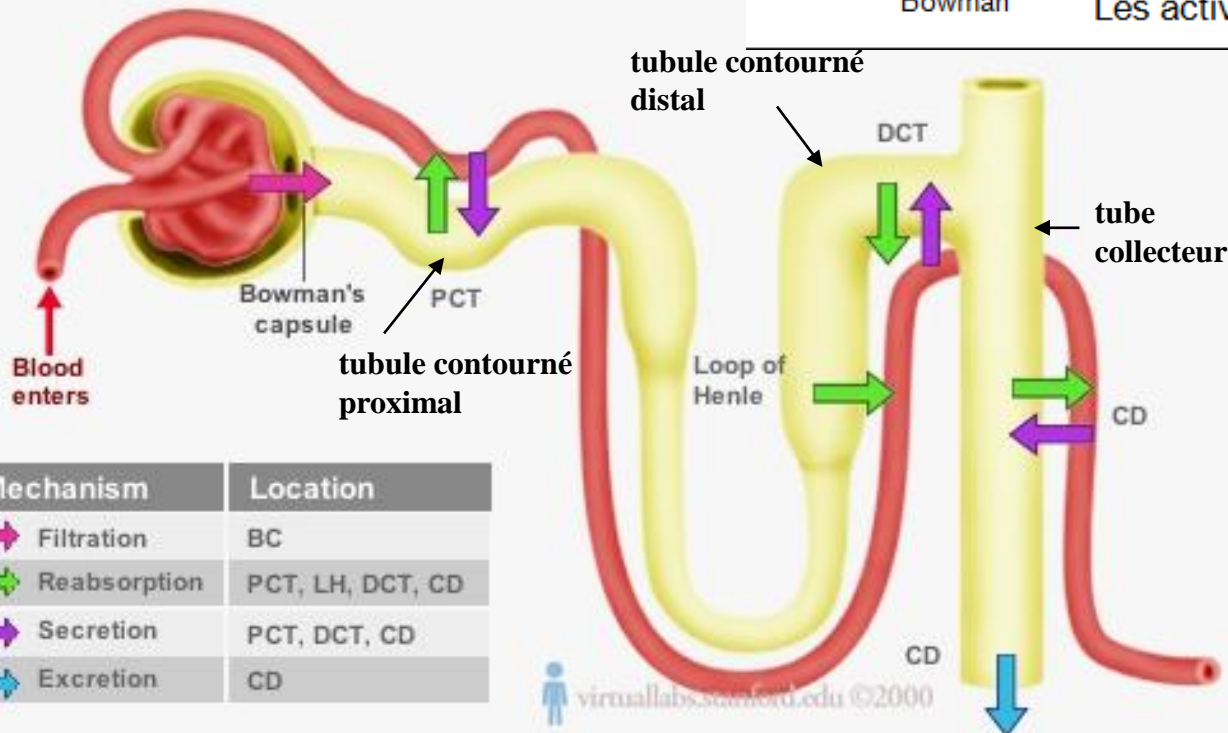
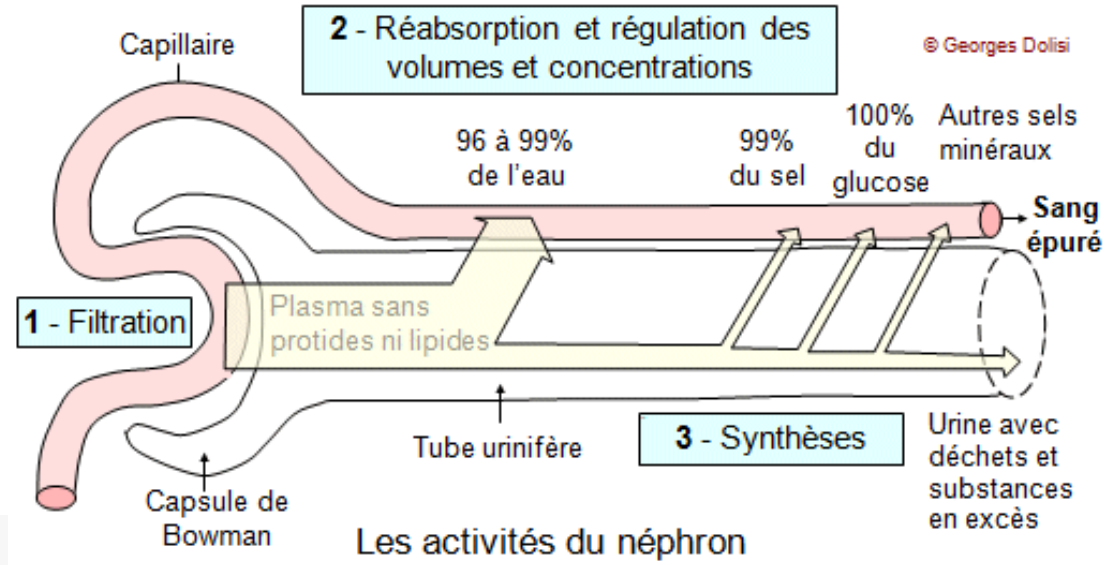
En décrivant quelques pathologies spécifiques du rein, nous mettrons en pratique les notions abordées lors du premier cours. Ceci vous permettra d'apprendre à analyser les processus pathologiques typiques qui peuvent affecter le rein, ses fonctions et l'homéostasie. Ainsi vous pourrez déterminer des cibles thérapeutiques et comprendre comment on peut prendre en charge¹ les patients atteints de pathologies rénales.

Rappels physiologiques



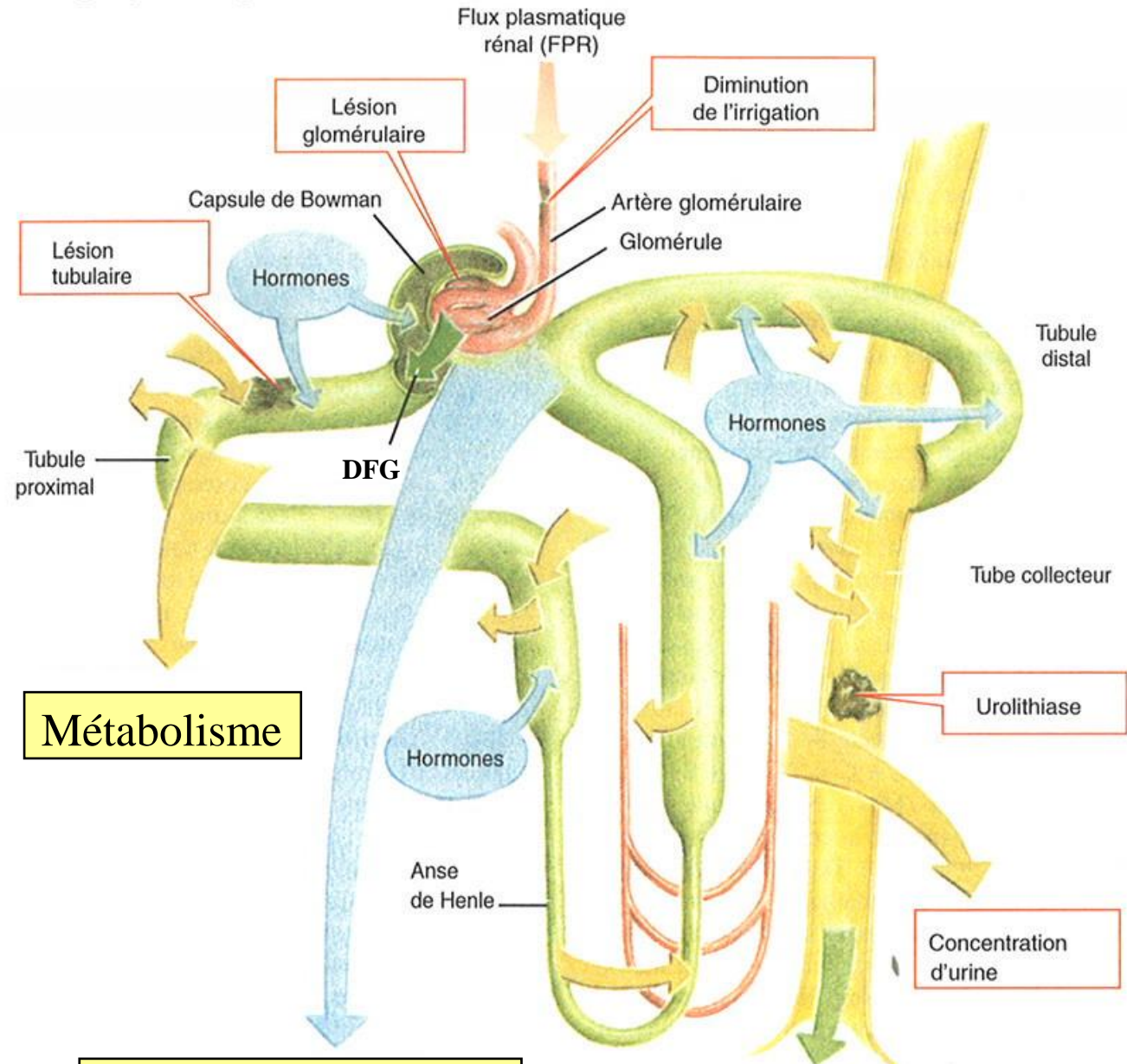
- **urine glomérulaire** = composition presque identique au plasma à l'exception :
 - des molécules de grande taille (MM > 68 kDa ≈ MM albumine)
 - des cellules du sang
- un **ultrafiltrat du plasma**
 - très pauvre en protéines (10-20 mg/l contre 60-80 g/l)
 - substances non ionisées (urée, glucose,...) à concentration identique
 - substances ionisées (anions et cations) à concentration très voisine

Rappels physiologiques



Physiopathologie de l'appareil urinaire

A. Physiopathologie du rein (vue d'ensemble)



Fonctions rénales altérées

1

Métabolisme

néoglucogenèse

dégradation
des acides gras

inactivation
des hormones

formation
d'ammoniaque

2

Sécrétion d'hormones

Érythropoïétine

Calcitriol

Rénine, angiotensine

Kinine

Prostaglandines

3

Excrétion

Régulation

H₂O

K⁺

Na⁺/Cl⁻

H⁺/HCO₃⁻

Ca²⁺/HPO₄²⁻

Mg²⁺

Élimination

Perte de substances
utiles :

Glucose

Acides aminés

Protéines

Rétention de substances
nuisibles :

Acide urique

Urée

Créatinine

Substances exogènes

Toxines urémiques

Érythropoïèse

Équilibre hydrique,
électrolytique et minéral

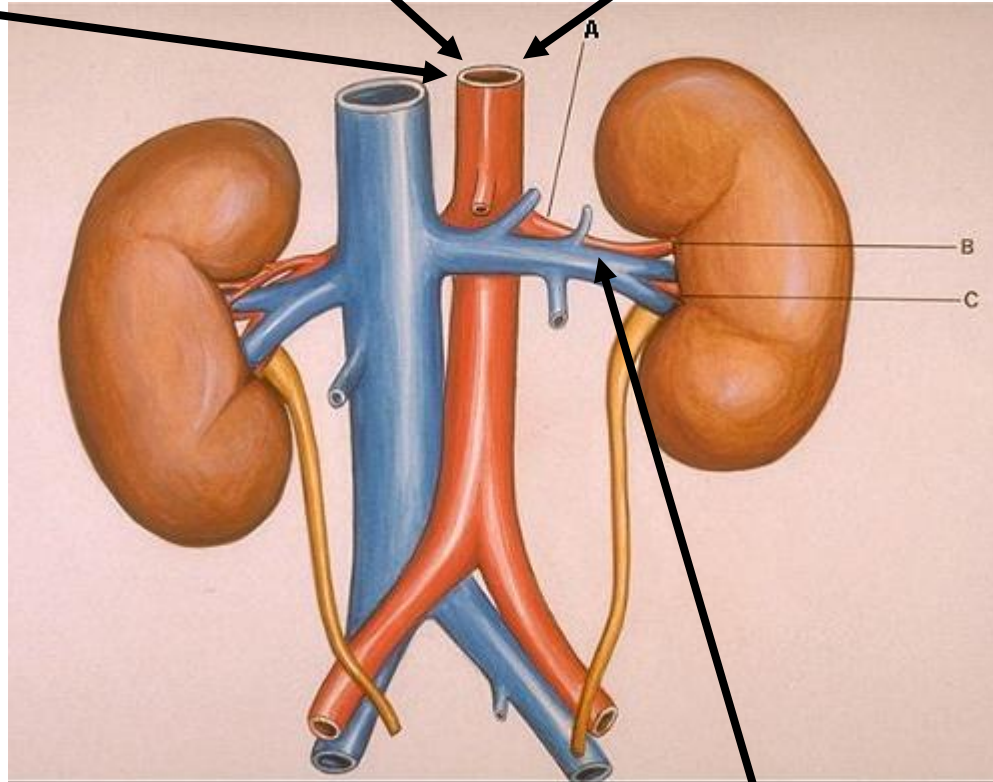
Pression artérielle

La filtration glomérulaire altérée: les causes pré-rénales

Hypovolémie (pertes d'eau):
-hémorragie, diarrhée/vomissement, brûlures

Hypotension:
-choc anaphylactique, anesthésie, sepsis

Insuffisance
cardiaque



Anomalies de la circulation rénale:
-sténose des artères rénales (par ex. athérosclérose),
thrombose des vaisseaux rénaux.

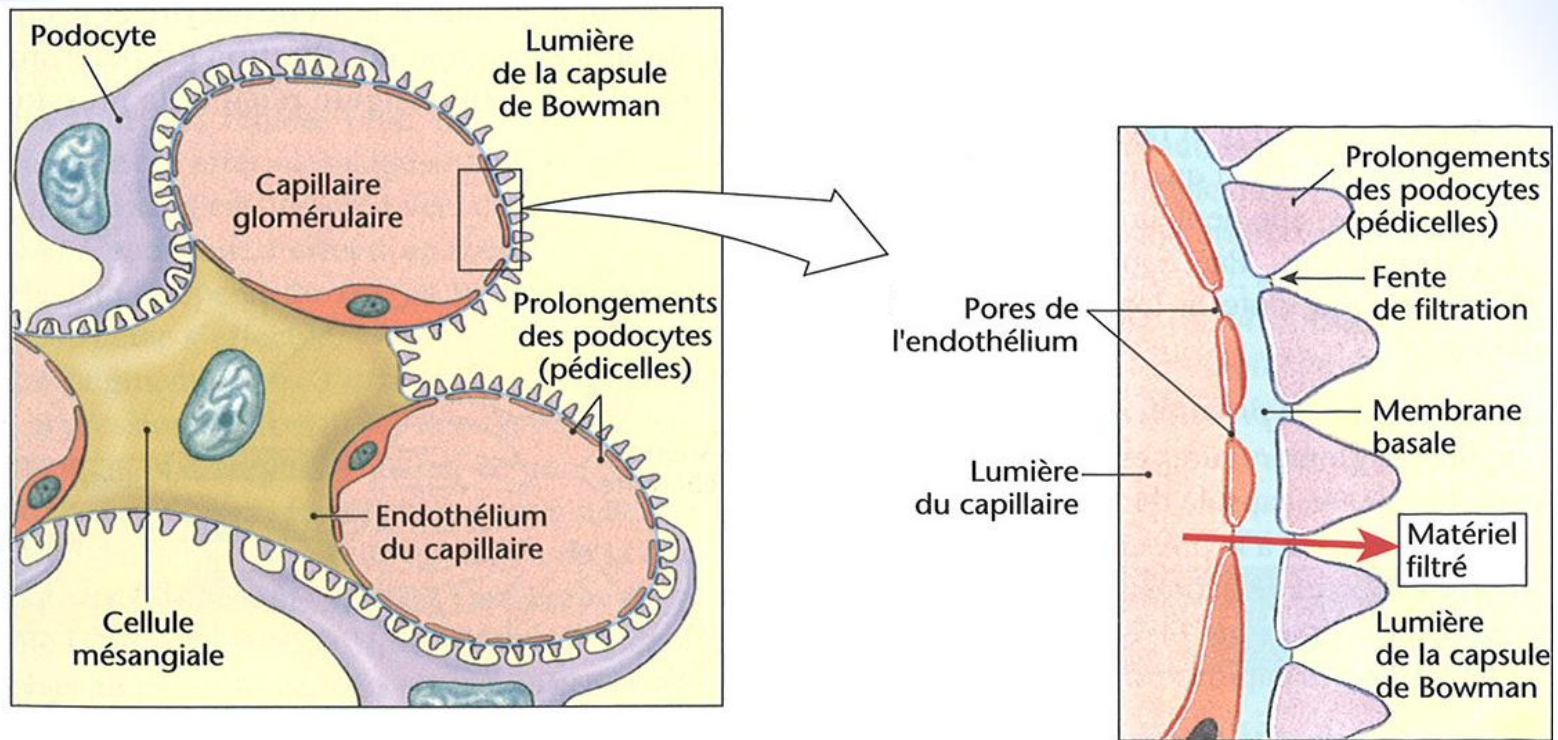
Néphropathies glomérulaires : la filtration altérée

- **néphropathies glomérulaires ou glomérulopathies, divers facteurs étiologiques:**
 - Le diabète
 - Les vascularites
 - L'amylose (fibrilles amyloïdes=protéines mal repliées ex: transthyrétine, anticorps)
 - Le lupus érythémateux disséminé (maladie auto-immune)
 - Les atteintes virales (VIH, hépatite C ou B)
 - Les atteintes bactériennes (endocardite infectieuse ou streptocoque).....

- **Glomérulonéphrites : lorsque l'atteinte est inflammatoire**

- **Syndromes néphritiques et néphrotiques**

Corpuscule rénal: siège de la filtration



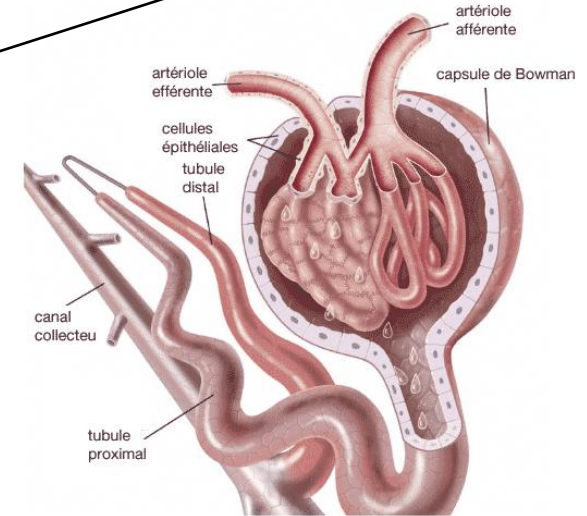
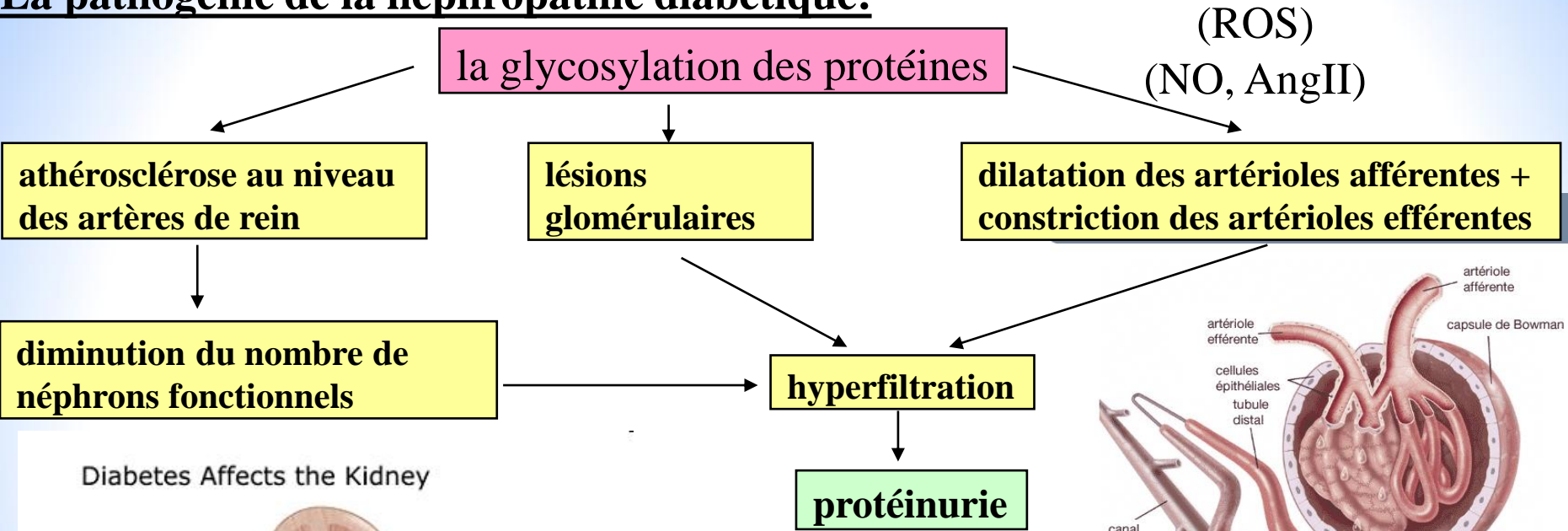
- endothélium des capillaires** avec fenestrations = pores de 50 à 100nm de diamètre.
- la **membrane basale glomérulaire** constituée de collagènes et de glycoprotéines chargées négativement.
- les podocytes**=cellules épithéliales de la capsule. Les pédicelles=prolongement cytoplasmiques des podocytes=pores de diamètre de 20 à 50nm.

➤ pas de passage des molécules de plus de 4.4nm de rayon et de poids moléculaire supérieur à 68kDa et sélectivité de charge.

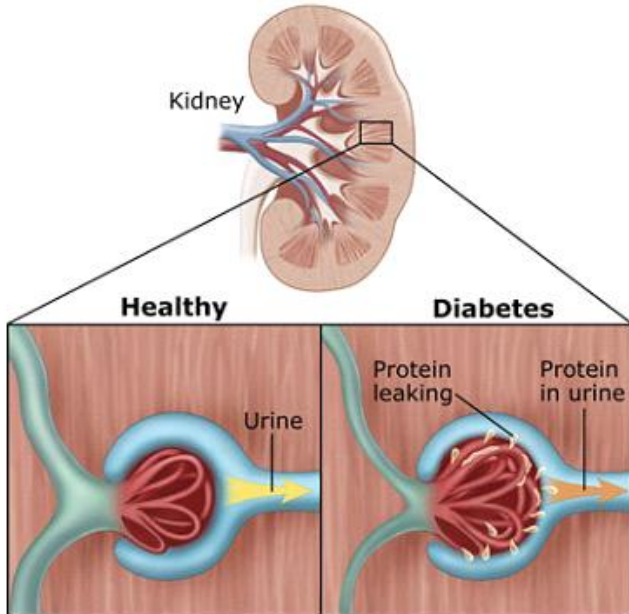
La filtration glomérulaire altérée: néphropathie diabétique

Le diabète sucré (hyperglycémie chronique) → *angiopathie* généralisée (foie, cœur, rein).

La pathogénie de la néphropathie diabétique:



Diabetes Affects the Kidney



Protéinurie

Perte néphrons fonctionnels
=> Insuffisance rénale chronique

Syndrome néphritique ≠ syndrome néphrotique

-Inflammation des glomérules suite à la précipitation des complexes antigènes/anticorps sur la membrane glomérulaire.

Fonction de filtration glomérulaire est altérée.

La protéinurie d'un syndrome néphritique est généralement non sélective (filtration des petites et des grosses protéines) mais il n'y a **pas de protéinurie massive.**

-Anomalie anatomique (organique) ou **fonctionnelle** de la membrane glomérulaire=> perte de cette sélectivité de charge entraîne le passage de protéine dans les urines =>protéinurie et l'hypoprotéinémie.

Fonction de filtration glomérulaire préservée

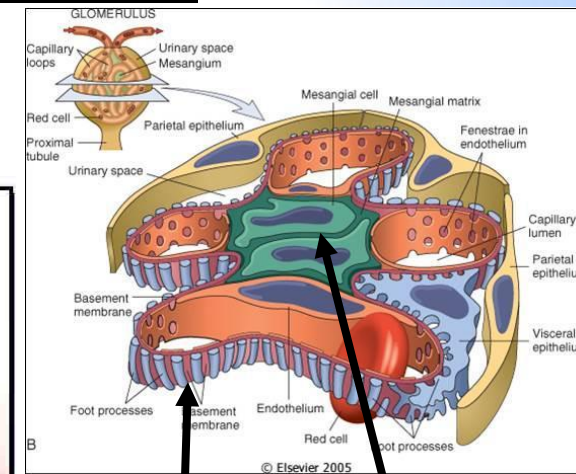
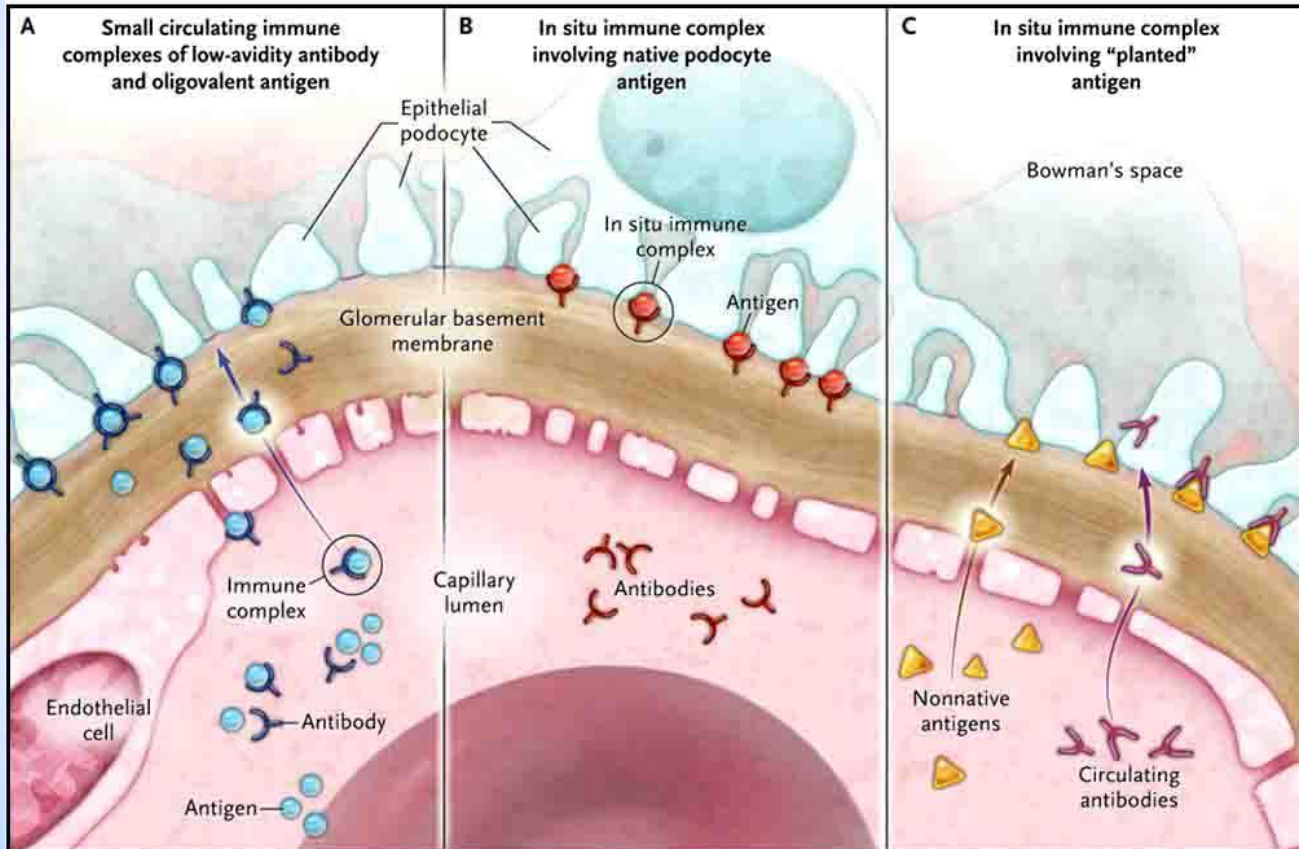
Seul 10 % des syndromes néphrotiques sont associées à une inflammation qui affecte la membrane glomérulaire.

Syndrôme néphritique

Les principaux facteurs étiologiques:

- Maladie de Berger: néphropathie à dépôts d'IgA (auto-immune)
- anticorps fabriqués suite à une infection (streptocoques) comme une angine, une amygdalite, une infection cutanée.

La pathogénie:

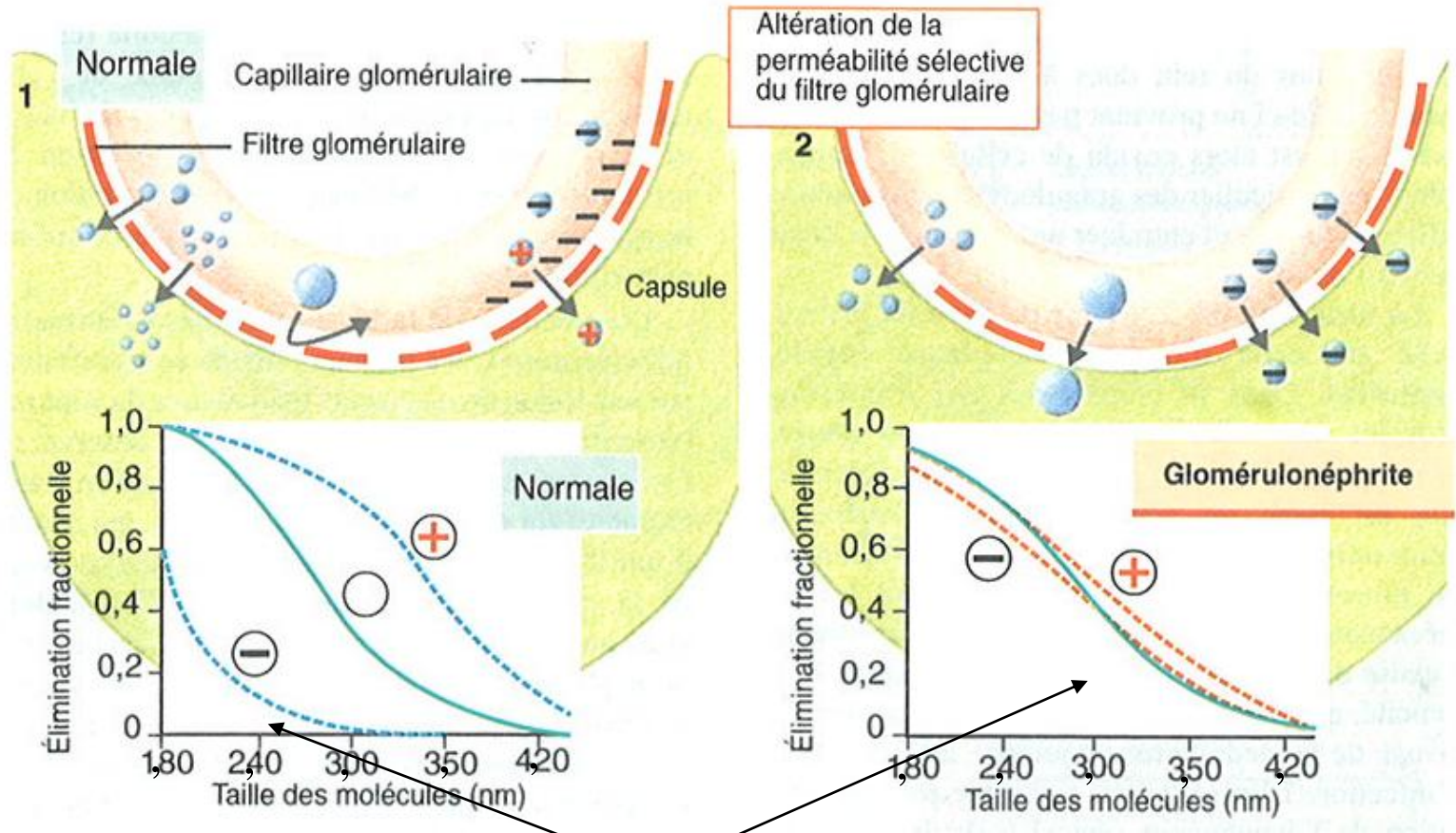


inflammation des glomérules

prolifération des cellules mésangiales (compression des vaisseaux)

dépôt des complexes Ag-Ac → ↓ DFG

inflammation → destruction de la barrière glomérulaire → hématurie, protéinurie



protéines (chargées négativement)

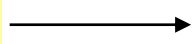
Glomérulonéphrite. Le mécanisme de la protéinurie:

- l'inflammation glomérulaire libère des **enzymes lysosomiales**;
- les enzymes **digèrent les protéoglycanes (chargés négativement)** du filtre qui normalement inhibent la filtration des molécules à charge négative (protéines);
- de plus, la taille des pores augmente → des protéines et des hématies entrent dans les tubules du néphron → **la protéinurie (< à 3g/24h) et l'hématurie.**

Glomérulonéphrite: l'origine des symptômes et signes

Inflammation

Fièvre

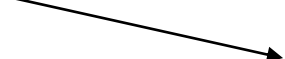


↓ DFG

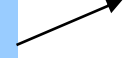
Oligurie (<0,5L/j)



Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone



Rétention hydrosodée



Hypertension artérielle

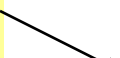


Destruction des barrières de filtration

Hématurie



Protéinurie



Cibles thérapeutiques:

Rétention hydrosodée - le régime sans sel

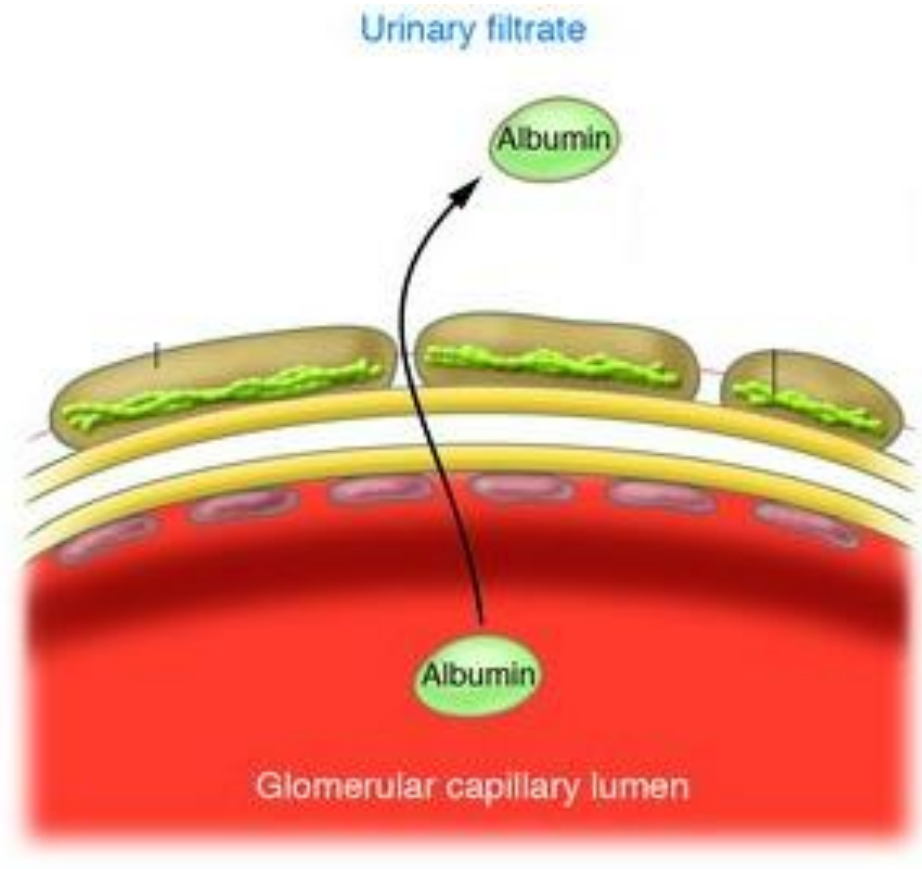
Hypertension artérielle - les hypotenseurs

Syndrome néphrotique

➤ Maladie caractérisée par:

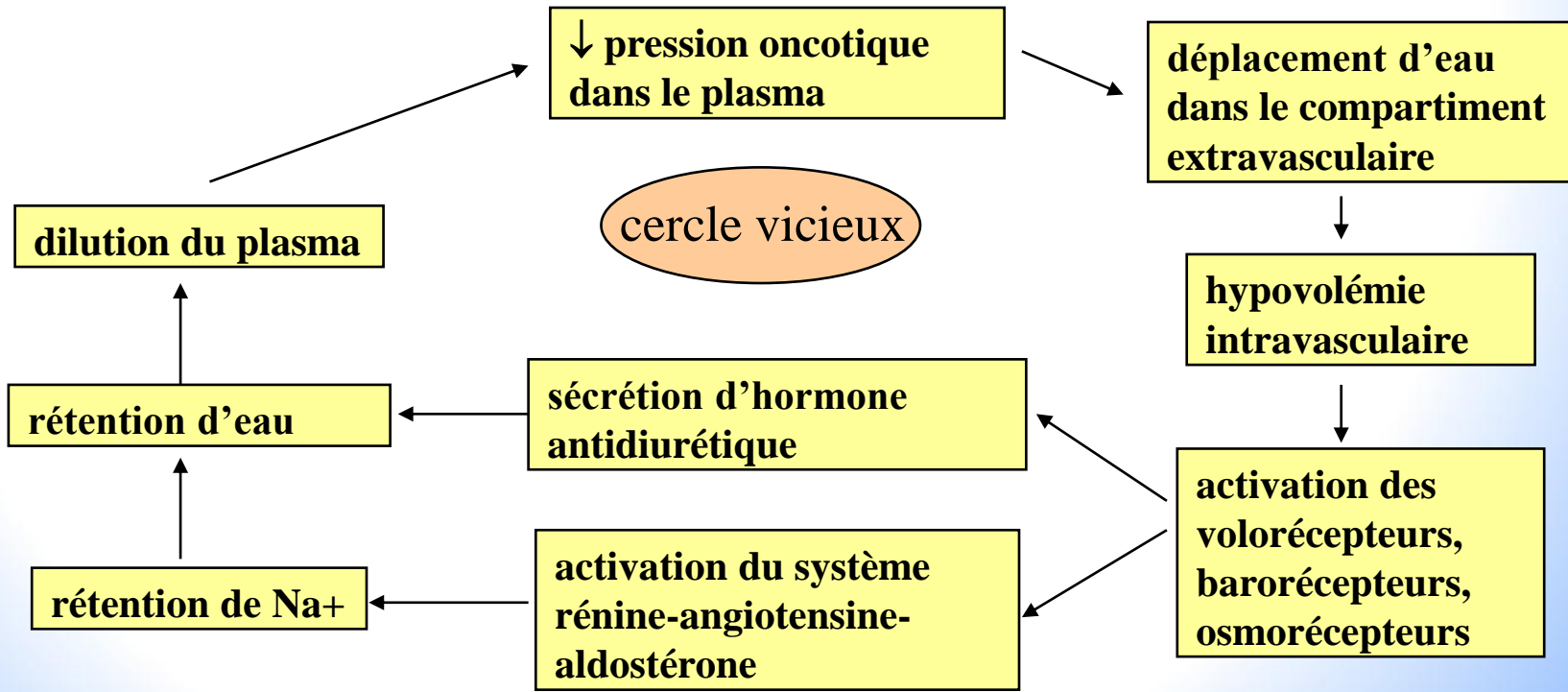
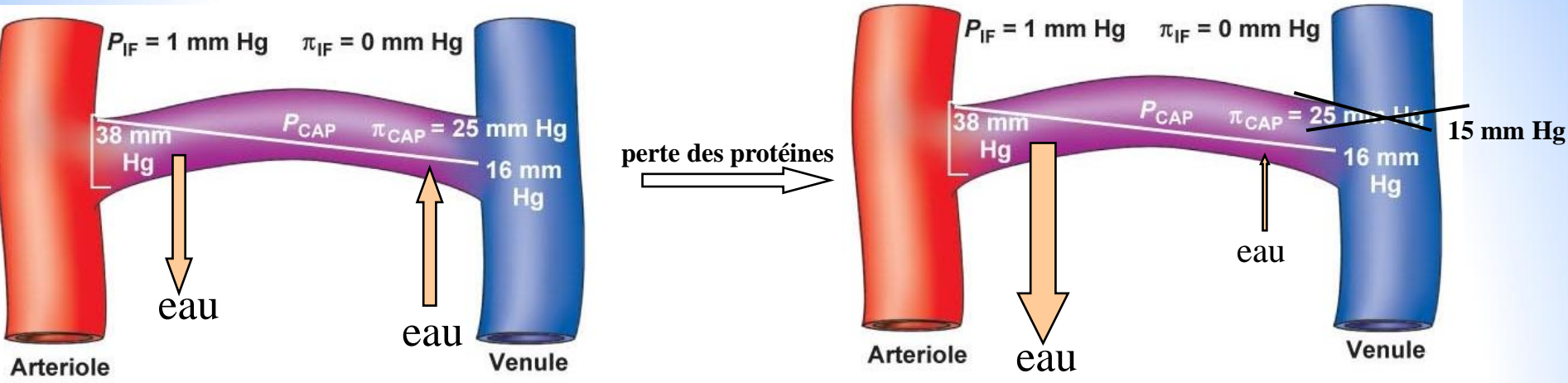
- 1) **Protéinurie imp.** (>à 3g/24h)
- 2) **Hypoprotéinémie** (<60 g/l)
- 3) **œdèmes**

Peut être **primaire** (90% idiopathique, étiologie rénale, par ex. glomérulonéphrite) ou **secondaire** (étiologie extrarénale, par. ex. diabète, cancer, AINS, hépatite C, VIH)

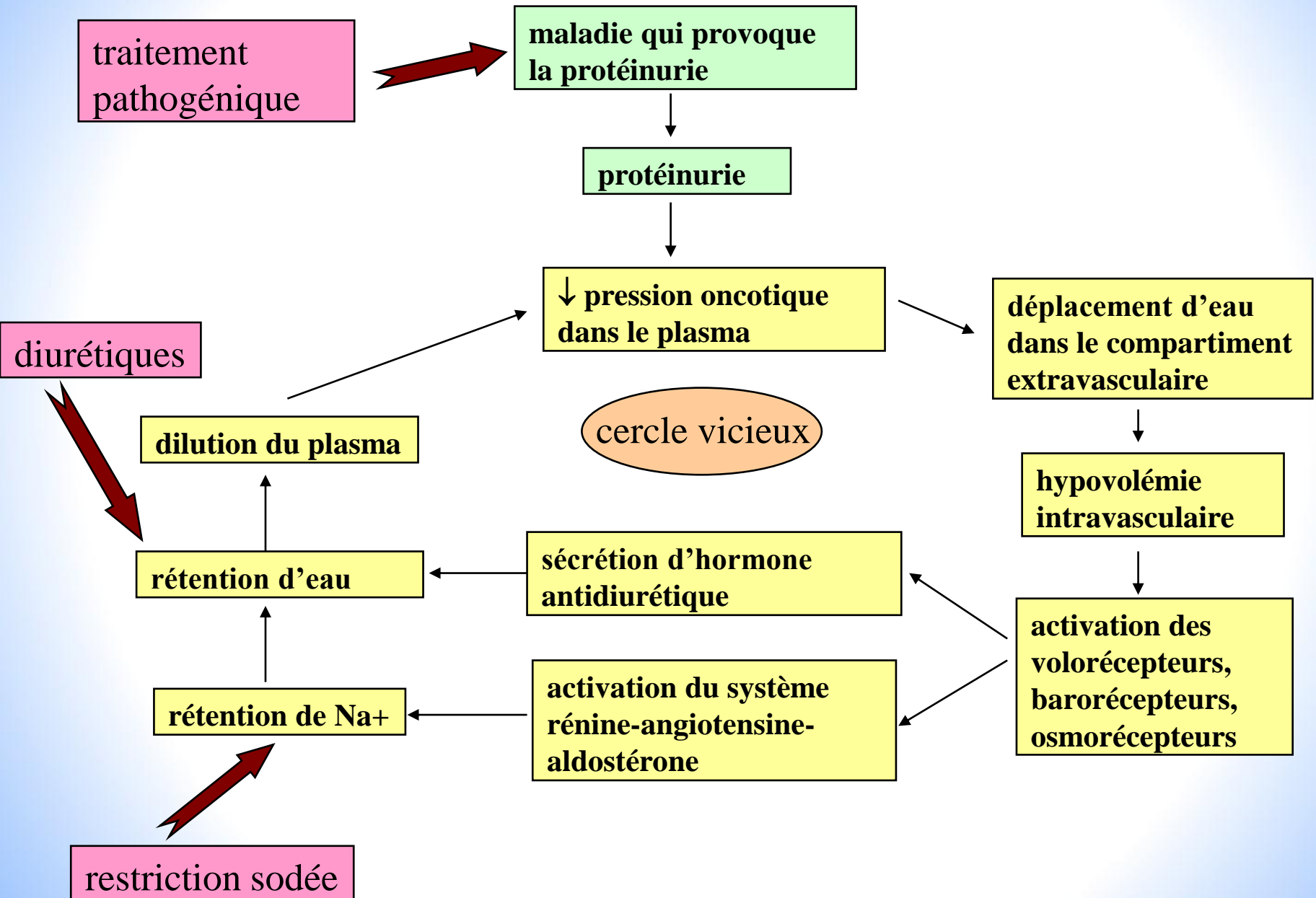


Des protéines (surtout l'albumine) sont perdues avec les urines (**hypoprotéinémie**).

Syndrome néphrotique: la pathogénie des œdèmes

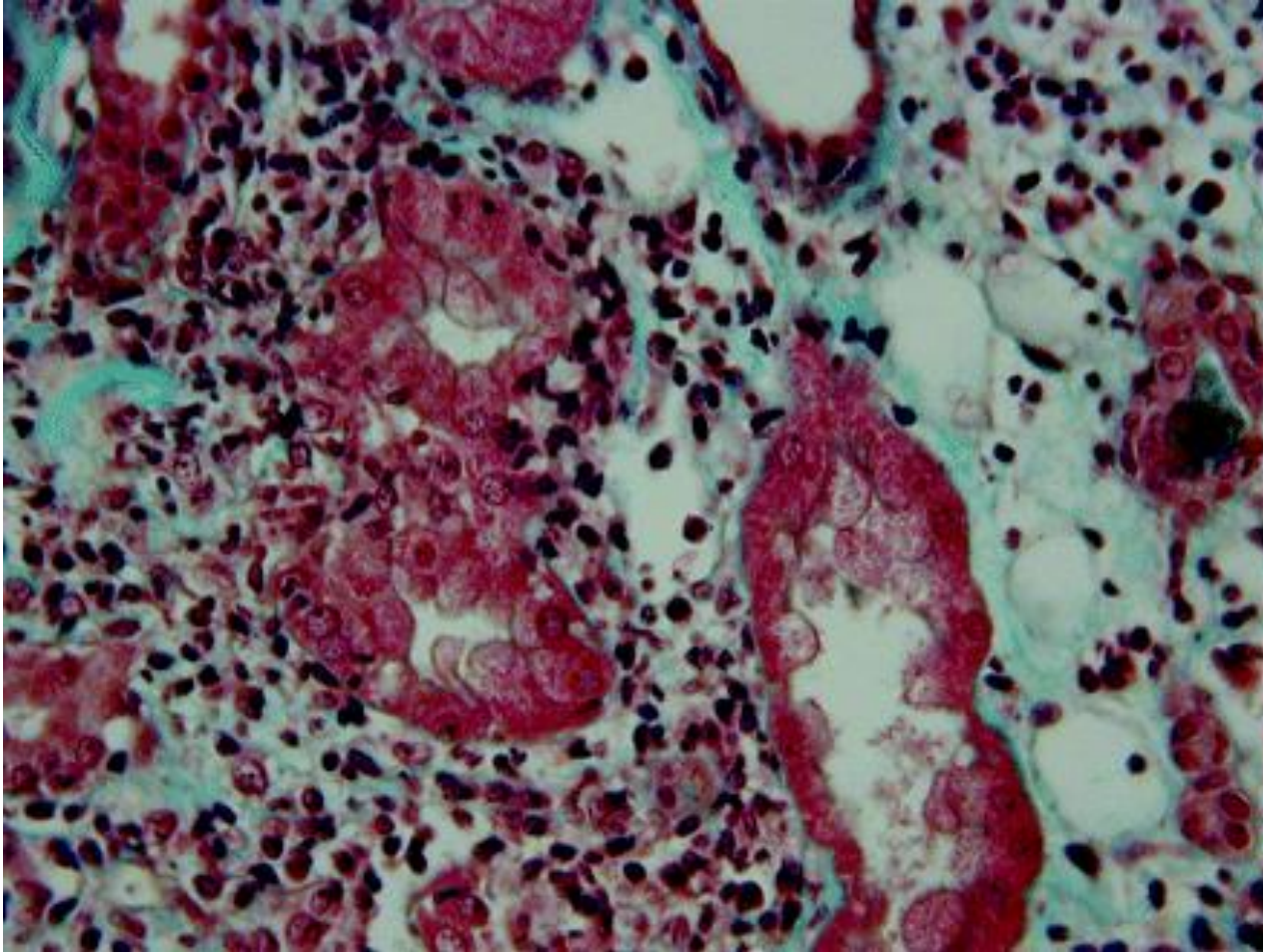


Syndrome néphrotique: les cibles thérapeutiques



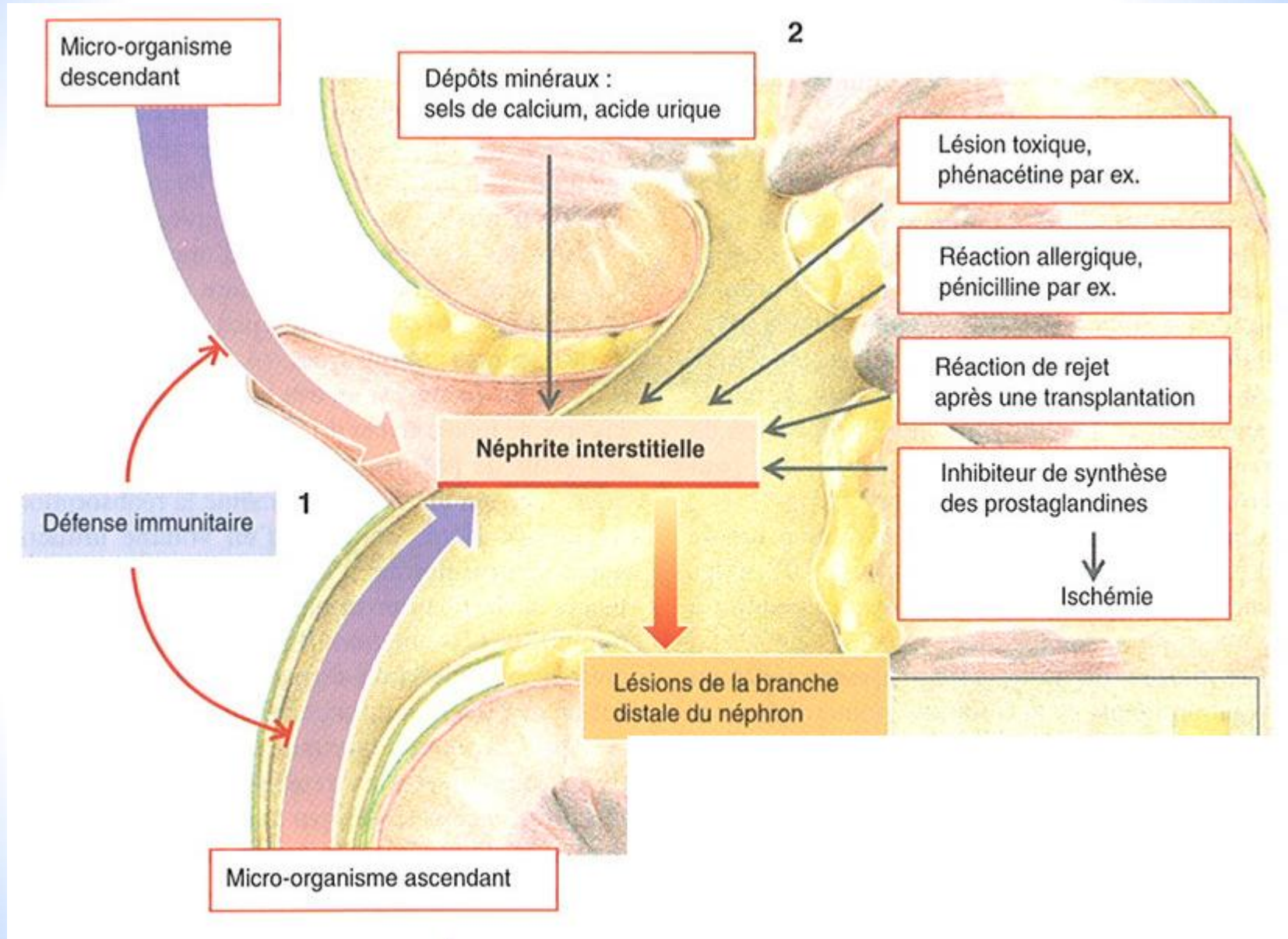
Néphrite interstitielle

- Maladie inflammatoire (**ne provenant pas des glomérules**) dans laquelle l'atteinte rénale est due à une infiltration cellulaire du tissu interstitiel (tissu de soutien) rénal.

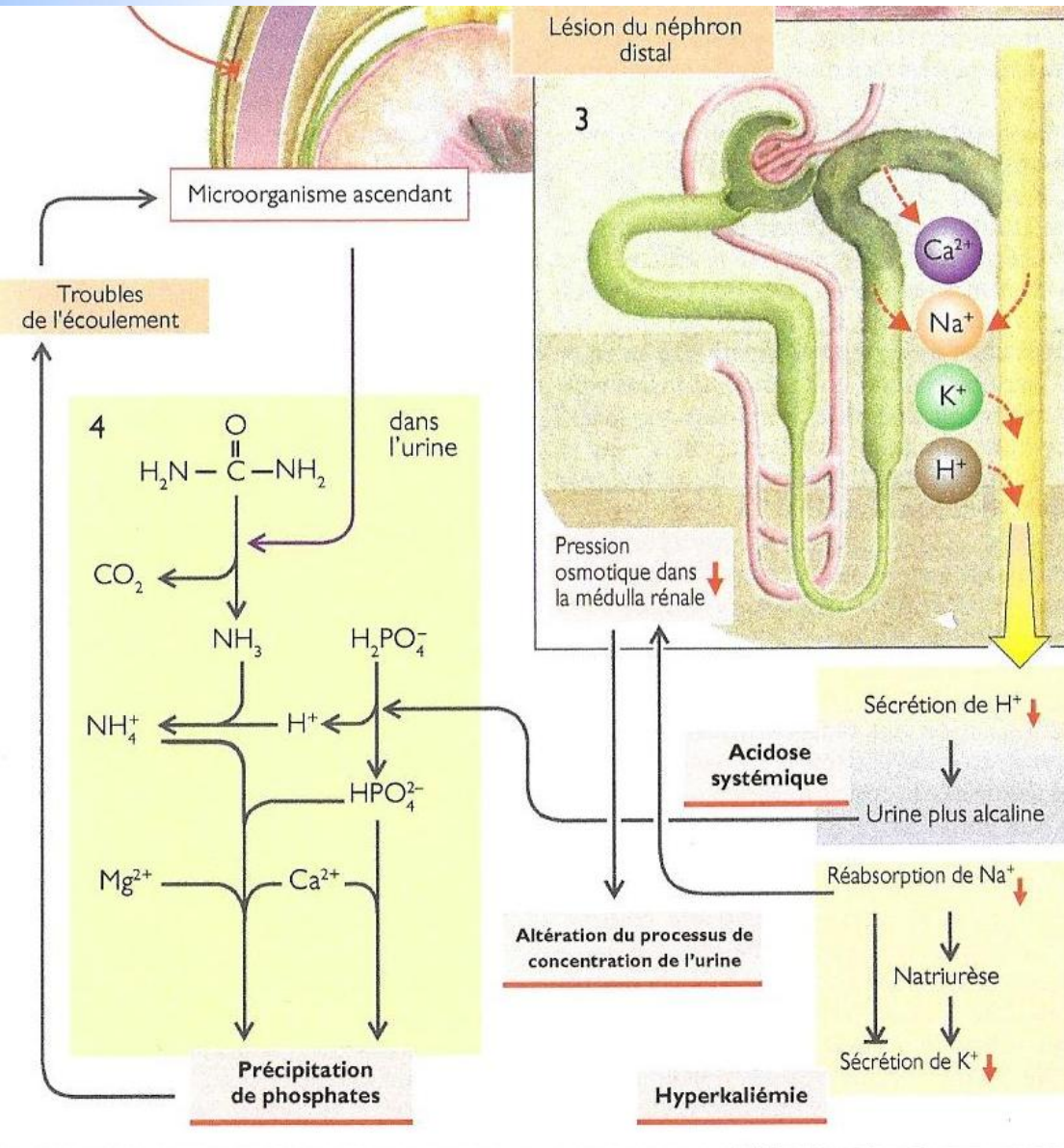


Fonctions altérées – la réabsorption, la sécrétion, la concentration de l'urine.

Néphrites interstitielle et tubulaire. Facteurs étiologiques.



Néphrites interstitielle et tubulaire. Pathogénie

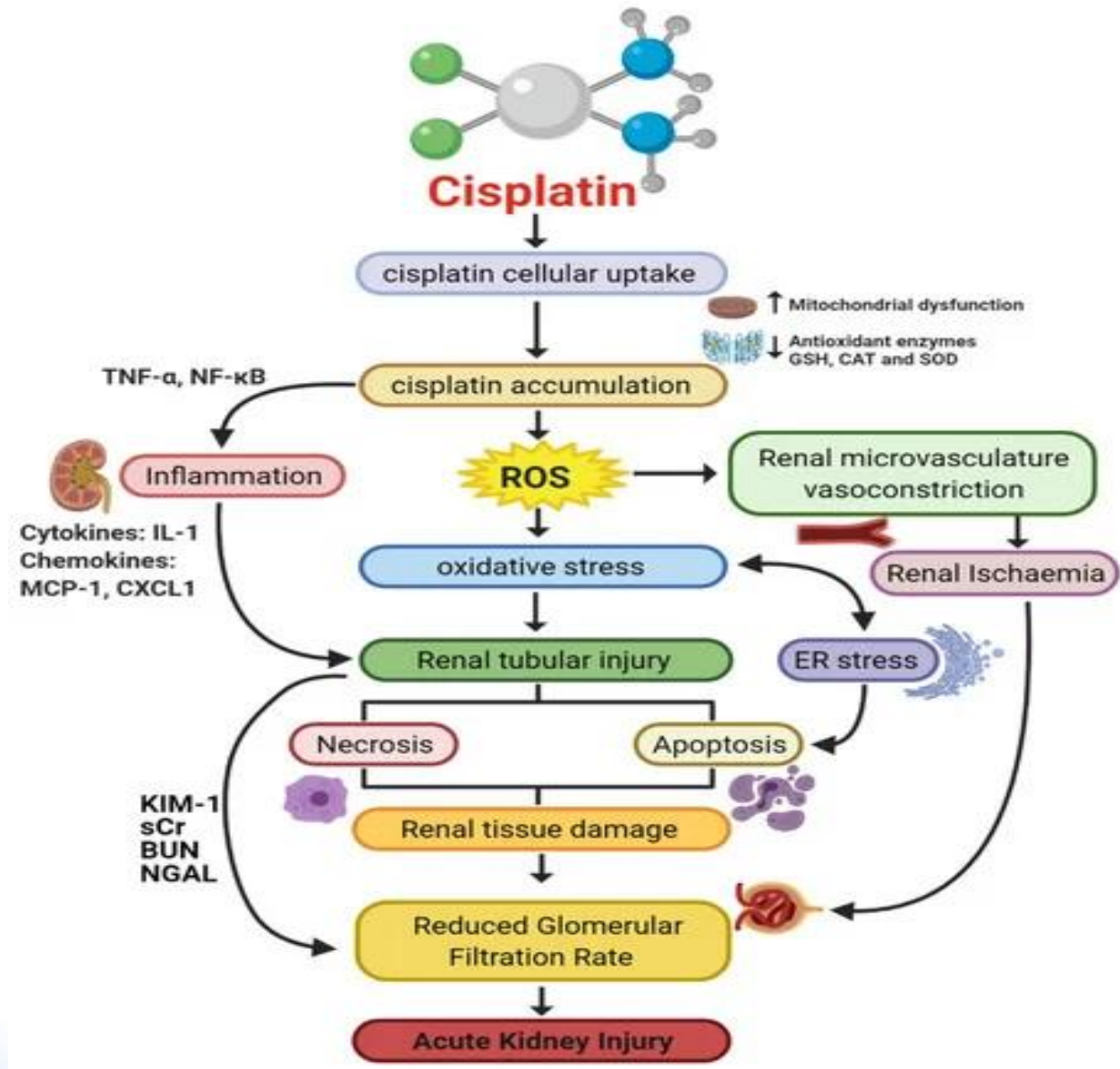


➤ Lésions des segments médullaires du néphron (anse de Henlé, tube collecteur):

- ↓ concentration des urines
- ↑ volume des urines
- ↓ sécrétion K^+ => hyperkaliémie
- ↓ réabsorption Na^+ => hypovolémie
- ↓ sécrétion H^+ => acidose systémique et urine alcaline

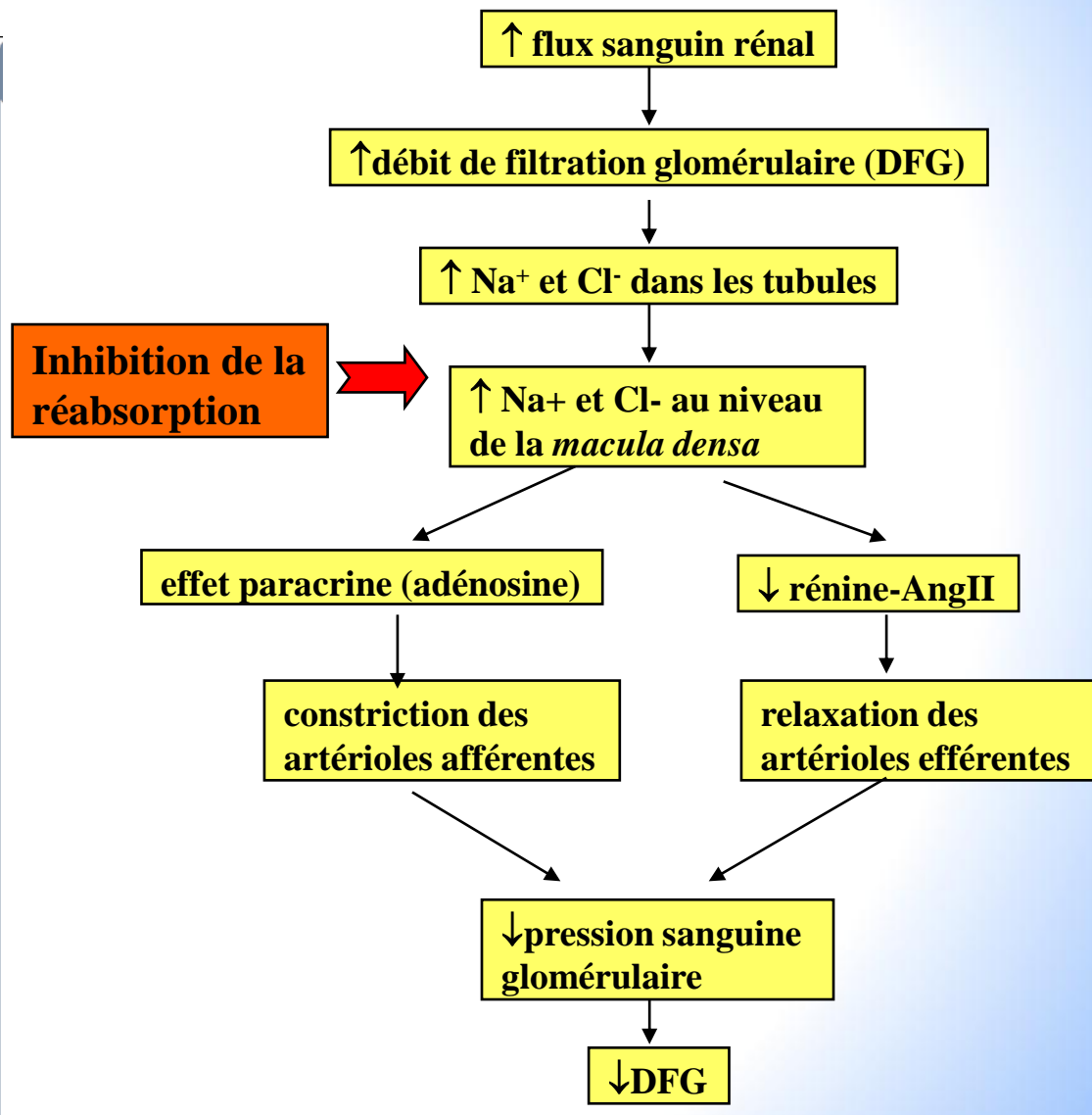
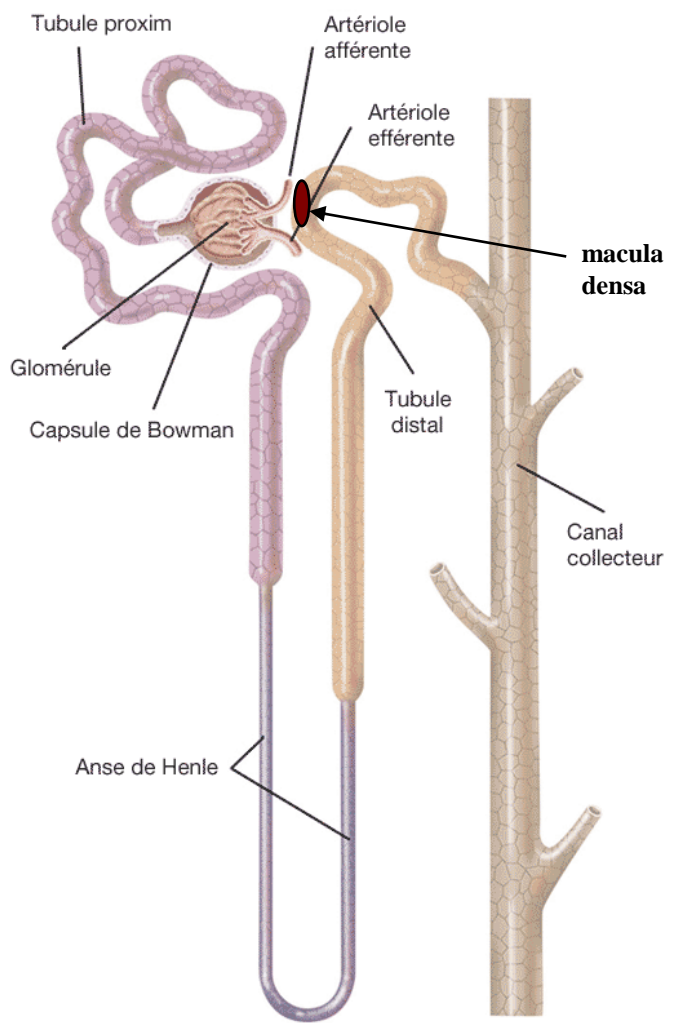
Néphropathie tubulaire d'origine toxique: exemple

Le cisplatine est un complexe à base de platine utilisé dans le traitement de différents cancers.



Le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire: rappel physiologique

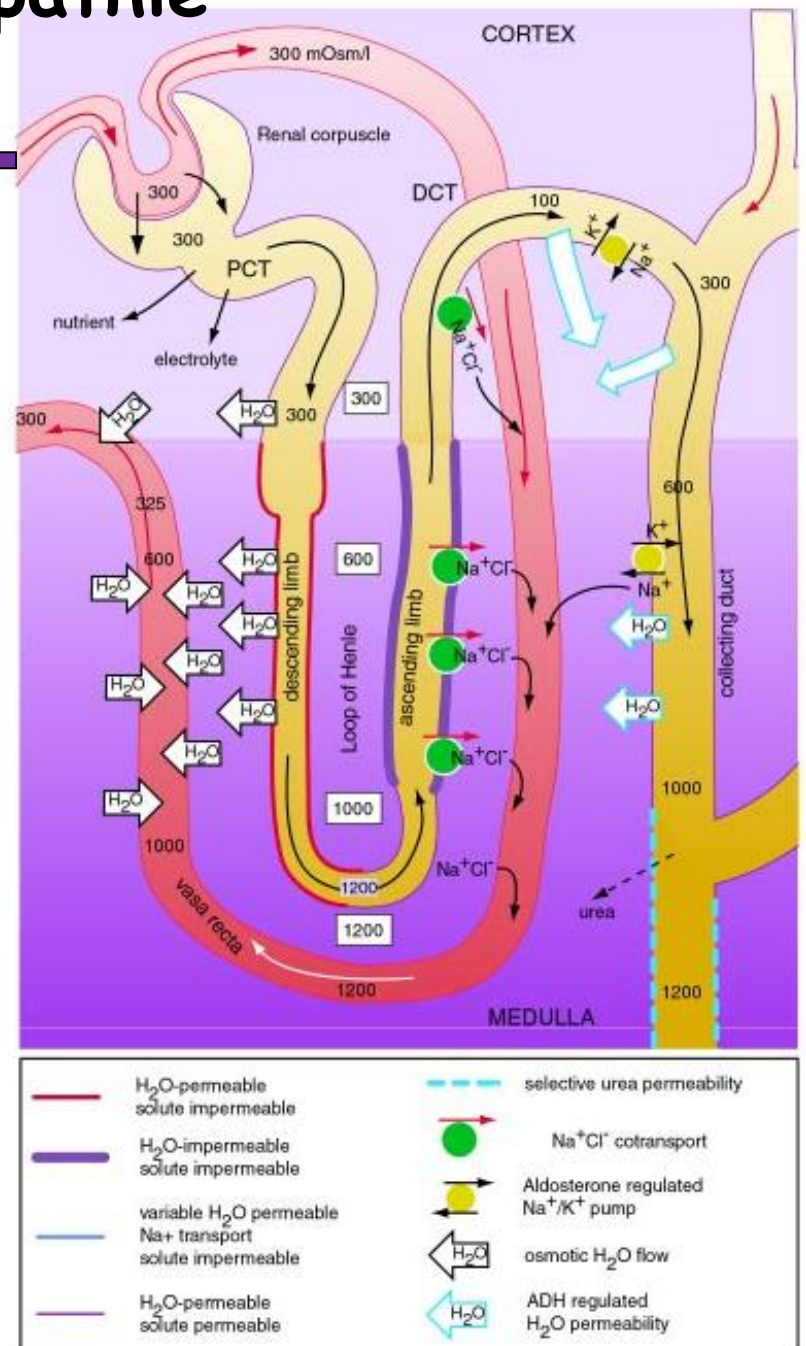
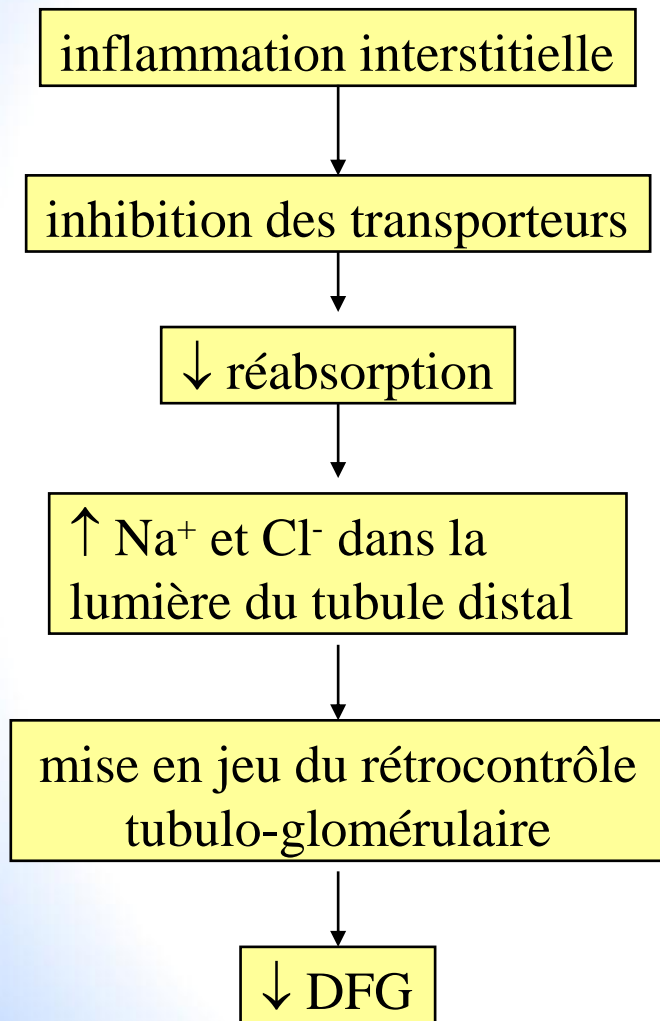
Néphron



Inhibition de la réabsorption



Conséquences de la néphropathie tubulaire sur le DFG

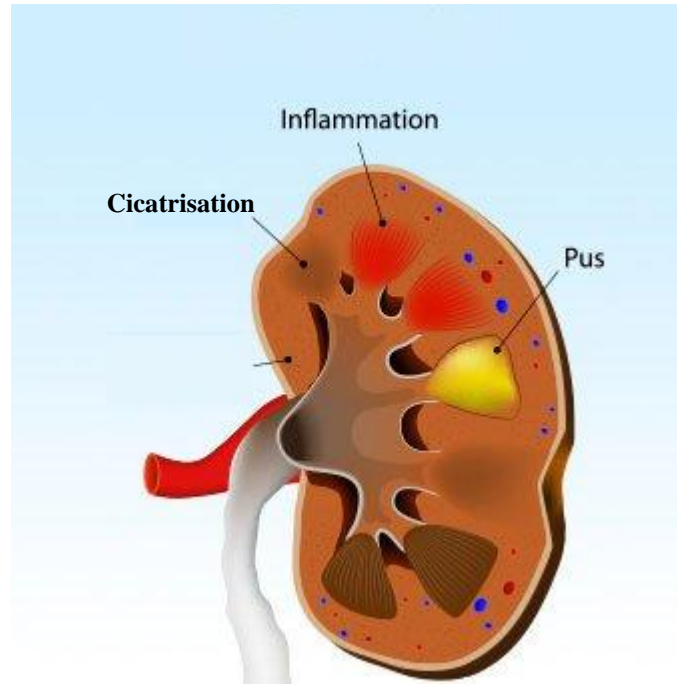


Principaux composés néphrotoxiques

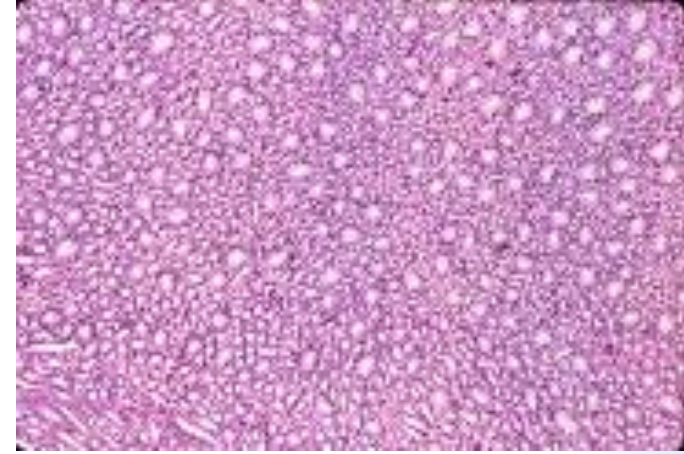
- Métaux lourds:
 - Plomb, cadmium, mercure, chrome, bismuth, cuivre...
- Solvants organiques:
 - Tétrachlorure de carbone
 - Ethylène glycol et acide oxalique (précipitation de cristaux de Ca^{2+})
- Médicaments:
 - chimiothérapie anticancéreuse (cisplatine, alkylants)
 - analgésiques (phénacétine), AINS

Pyélonéphrite

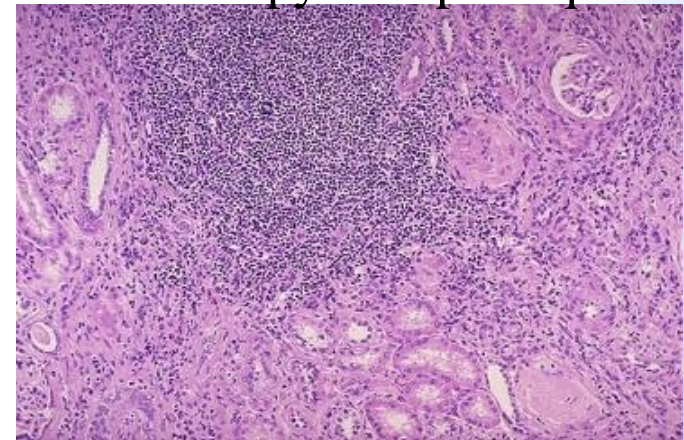
- Une infection bactérienne des voies urinaires hautes, touchant donc le bassinnet (*pyélite*) et le parenchyme rénal (*néphrite*).



Médulla normale



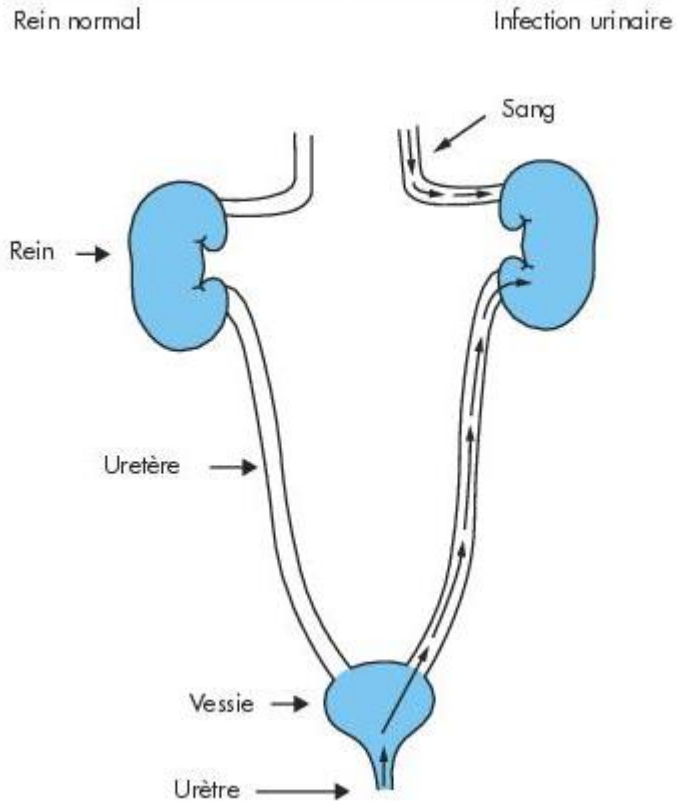
Médulla pyélonéphritique



L'étiologie:

-des agents infectieux

Pyélonéphrite: la pathogénie

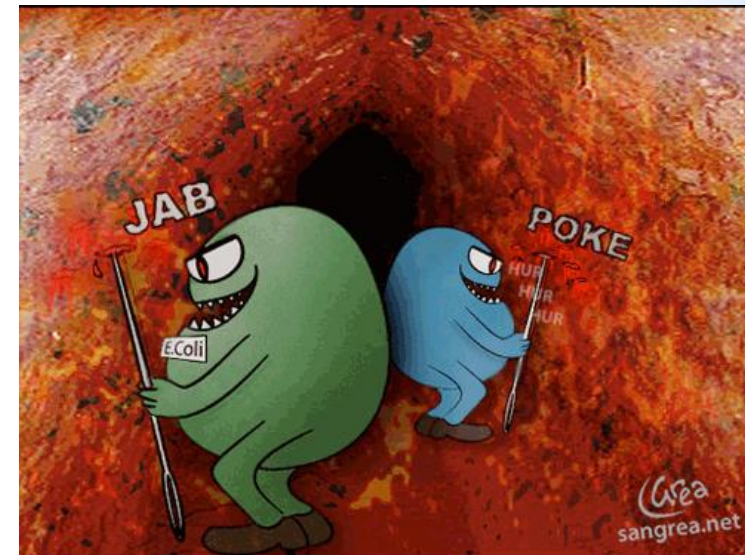


Mécanismes de l'infection

- Colonisation vésicale par voie ascendante (le plus souvent à partir de la flore colique, 80% E. Coli)
- Les bactéries atteignent la vessie (particulièrement chez la femme)
- Contamination descendante possible (septicémie, abcès rénal...)

Des mécanismes physiologiques qui s'opposent à l'infection:

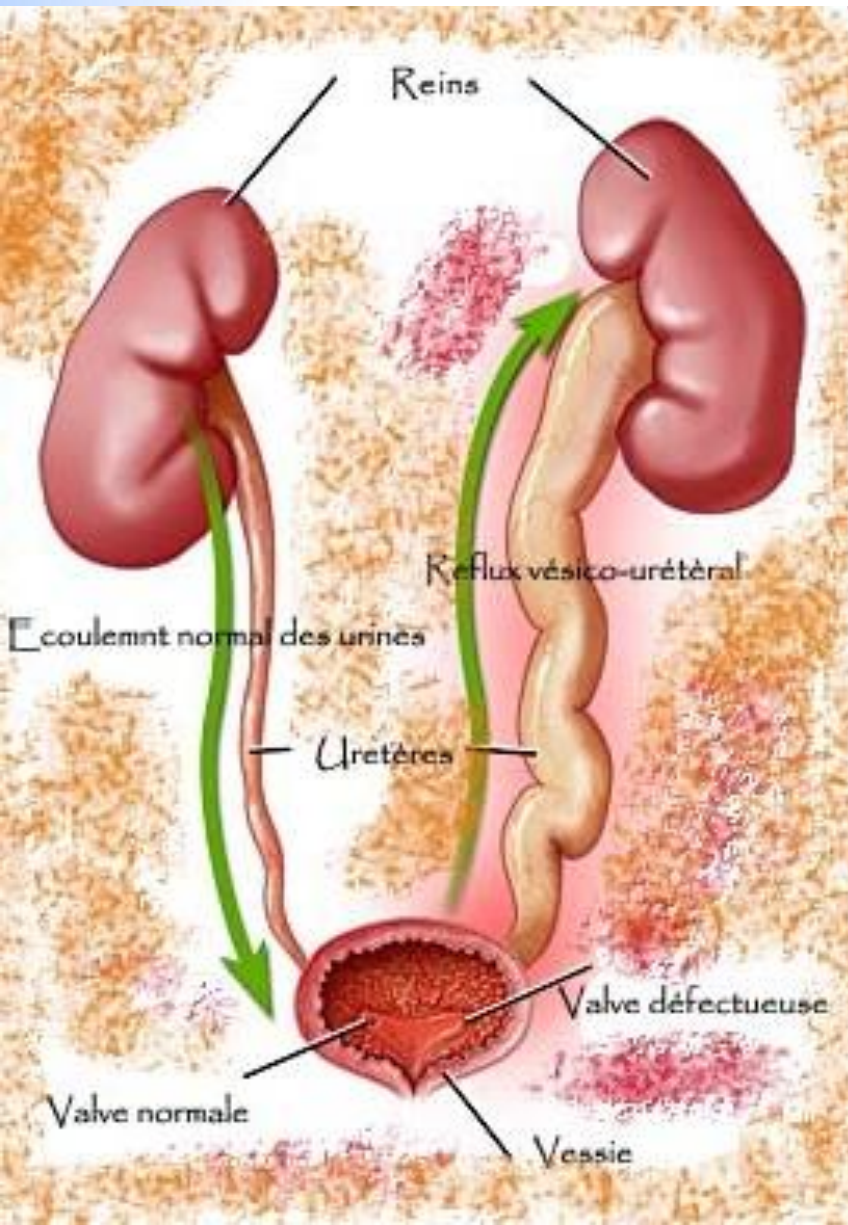
- pH acide de la muqueuse
- muqueuse normale défavorable à l'adhérence des bactéries
- vidange régulière de la vessie
- défense immunologique



The dreadful truth behind urinary tract infections

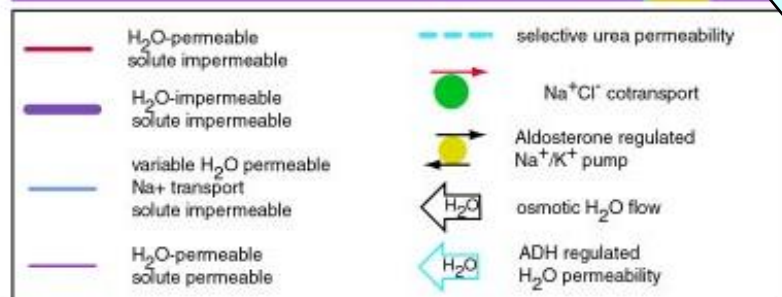
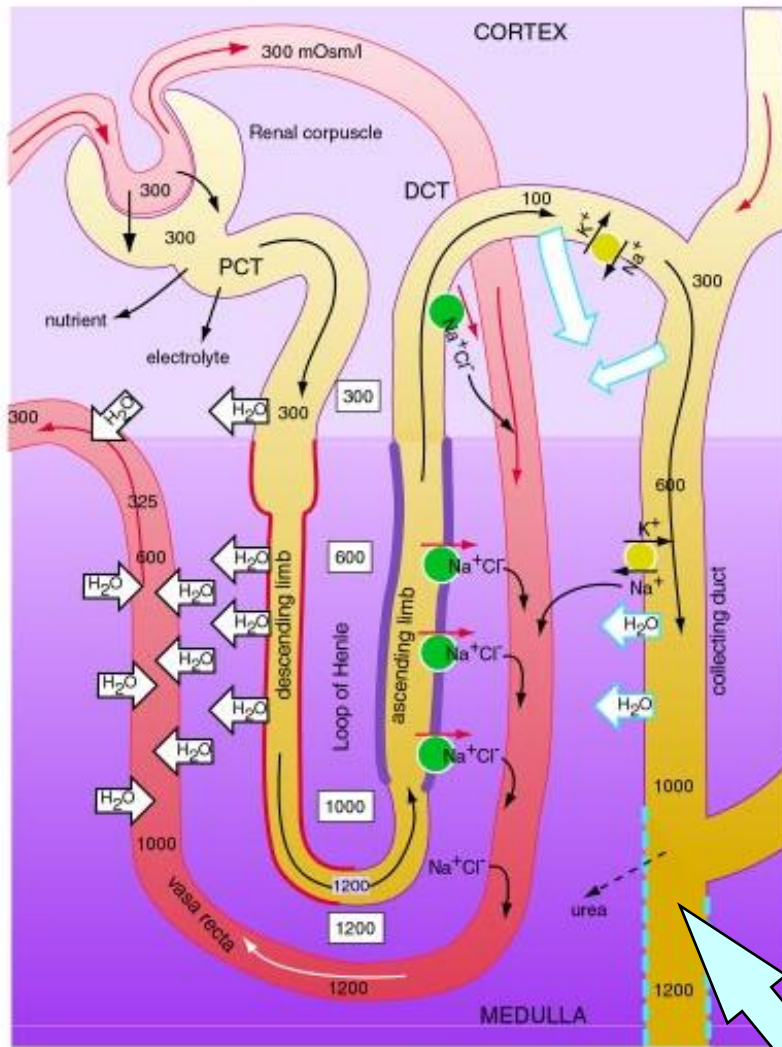
Pyélonéphrite: des facteurs favorisants

Reflux vésico-urétéral



- Reflux vésico-urétéral;
- Obstructions des voies urinaires (tumeur, lithiase);
- Grossesse;
- Prostatite;
- Glycosurie chez les diabétiques.

Pyélonéphrite: la pathogénie rénale



Les altérations:

- du système du contre-courant;
- de la sensibilité à la vasopressine (ADH) (tube collecteur);
- de la réabsorption de Na⁺ (anse de Henle et tube collecteur);
- de la sécrétion de K⁺ (tube collecteur);
- de la sécrétion de H⁺ (tube collecteur).

Les premiers effets se manifestent par une lésion des segments médullaires.

Entrée de l'infection

Pyélonéphrite: la pathogénie générale

Les altérations:

-du système du contre-courant;

concentration de l'urine perturbée

-de la sensibilité à la vasopressine (ADH) (tube collecteur).

hypovolémie

-de la réabsorption de Na^+ (anse de Henle et tube collecteur);

hyperkaliémie

-de la sécrétion de K^+ (tube collecteur);

acidose systémique

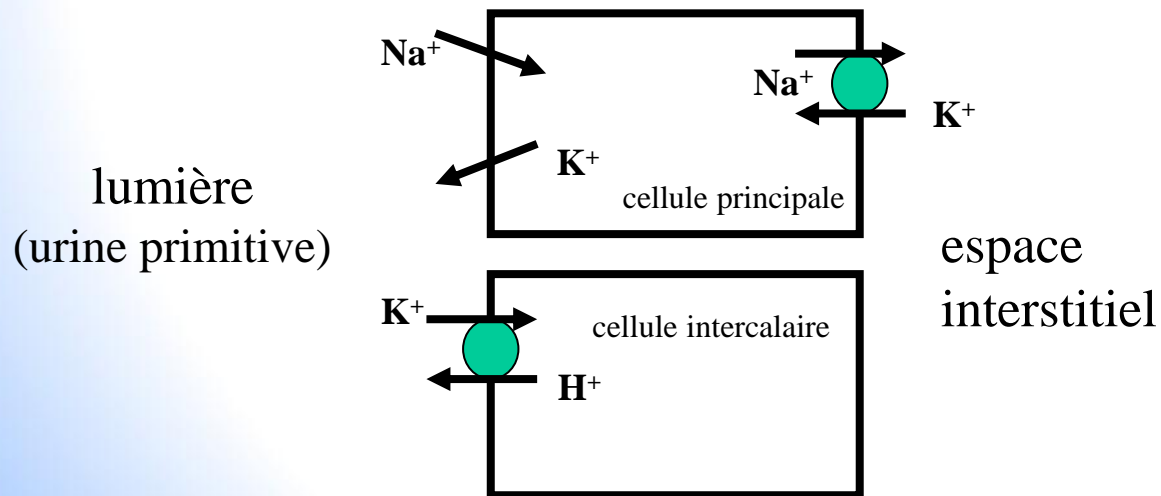
-de la sécrétion de H^+ (tube collecteur);

infection/inflammation

fièvre

douleur

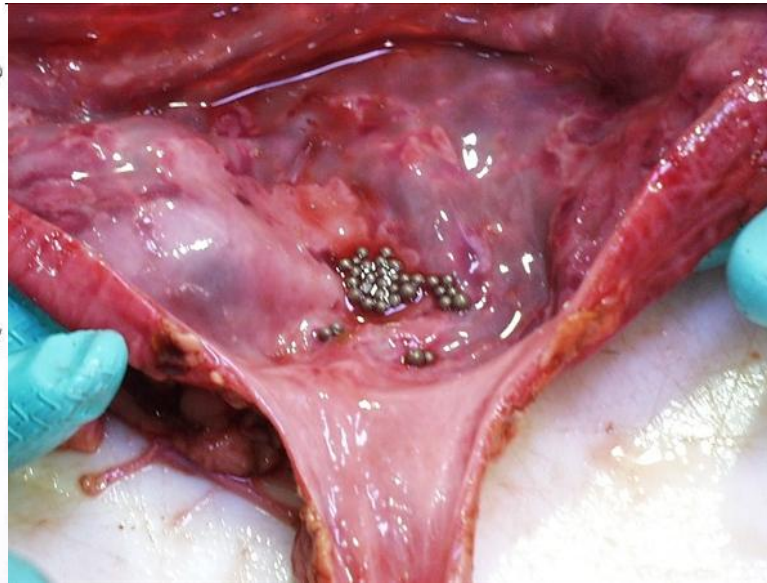
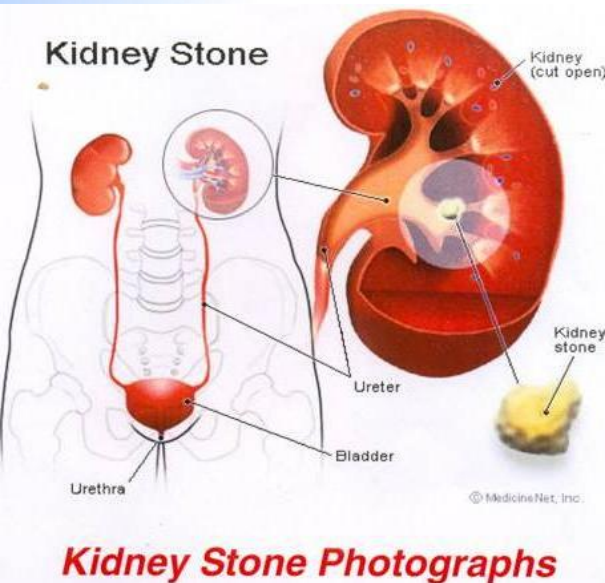
pyurie



Le traitement – des antibiotiques

Urolithiase (la lithiase urinaire)

- Une maladie qui consiste en la formation de calculs dans les voies urinaires.



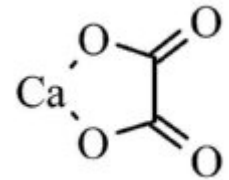
Les produits cristallisables:

Cations:

- calcium;
- magnésium;
- ...

Anions:

- phosphate;
- oxalate;
- urate (acide urique, faible solubilité, produit du métabolisme de purines).



Exemple - oxalate Ca

La solubilité dépend du pH de l'urine:

- les phosphates sont peu solubles en milieu basique;
- l'acide urique (C₅H₄N₄O₃) est moins soluble en milieu acide.

Urolithiase

Facteurs étiologiques:

- ↑ calcémie;
- ↑ phosphatémie;
- altérations métaboliques (↑ oxalémie, ↑ acide urique)
- altérations de la réabsorption néphrotique des ions;
- ↑ réabsorption d'eau.

La pathogénie:

Formation des calculs
(reins, uretères, vessie)

Stase urinaire

Reflux urinaire

Infections

Altérations de
la réabsorption

extension de la
musculature lisse
des conduits

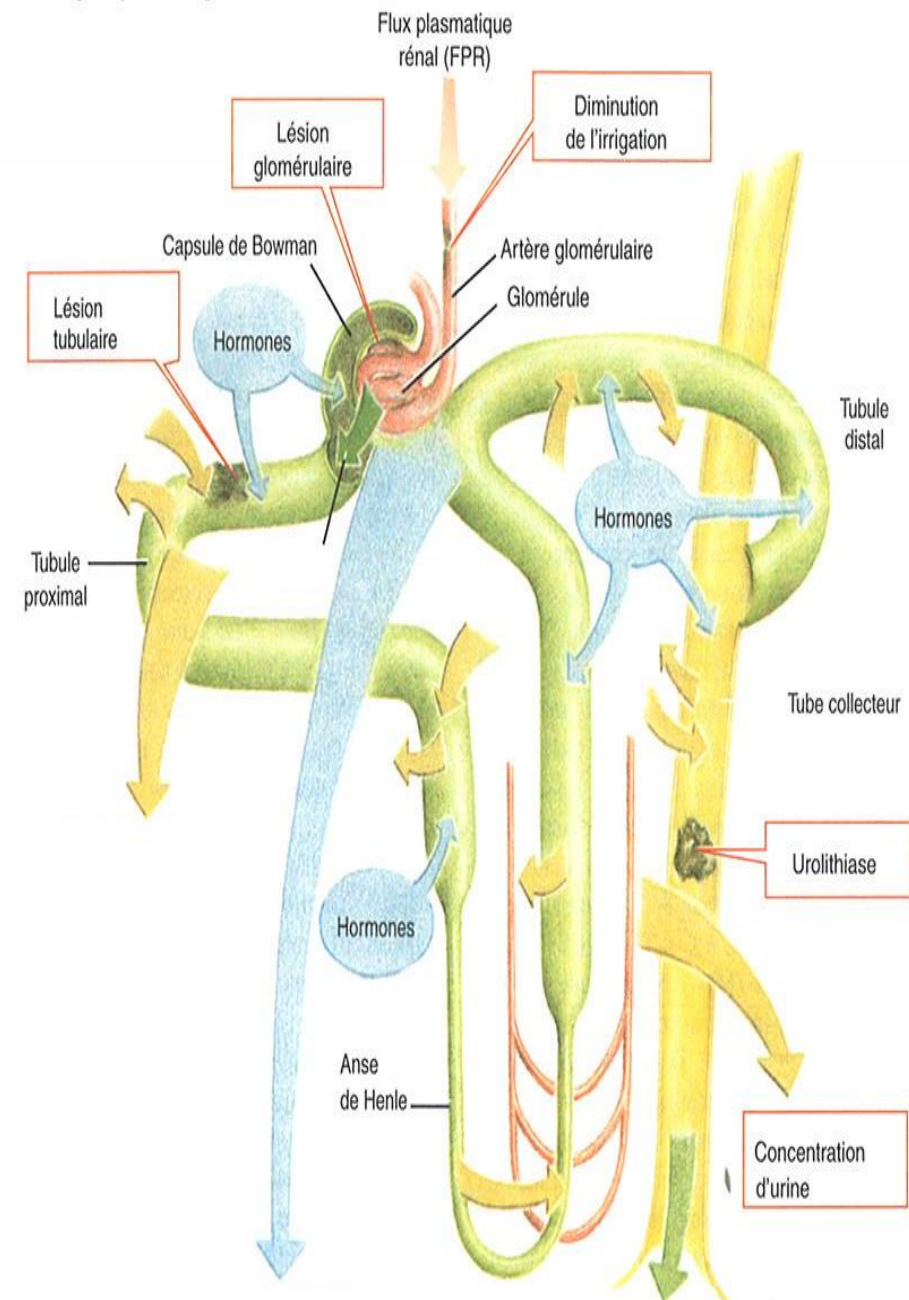
contraction

douleurs
(coliques
néphrétiques)

lésions,
inflammation

cercle vicieux

A. Physiopathologie du rein (vue d'ensemble)



Urolithiase: les cibles thérapeutiques

Les mesures hygiéno-diététiques : l'apport hydrique approprié, l'alimentation équilibrée (selon les résultats d'analyse chimique des calculs);

Une correction du pH urinaire (par ex. alcalinisation pour solubiliser l'acide urique);

Des antispasmodiques (action relaxante sur le muscle lisse des conduits);

Des antalgiques;

Des anti-inflammatoires;

Des antibiotiques (si nécessaire).

Le traitement chirurgical.

Insuffisance rénale aiguë

Défaillance aiguë des fonctions des reins qui se manifeste par un arrêt total (anurie) ou presque total (oligurie sévère) de l'émission d'urine.

Les causes pré-rénales ou fonctionnelles

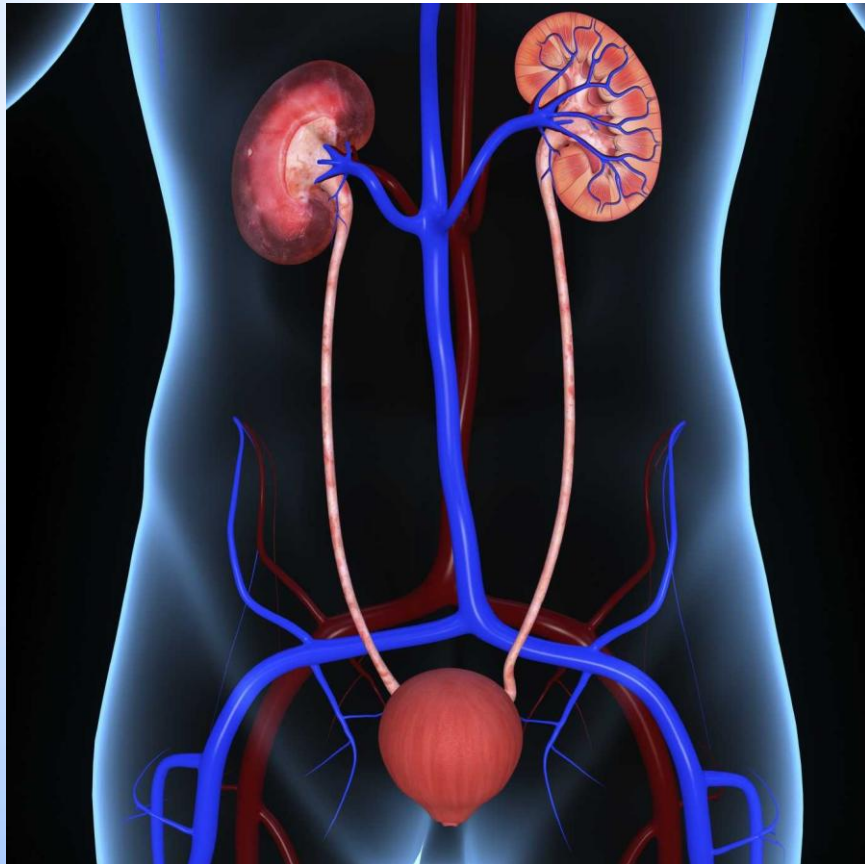
(25 % des cas) => diminution de la perfusion des reins, déshydratation sévère, septicémie, choc cardiogénique.....

Les causes rénale ou organiques (65 % des cas)

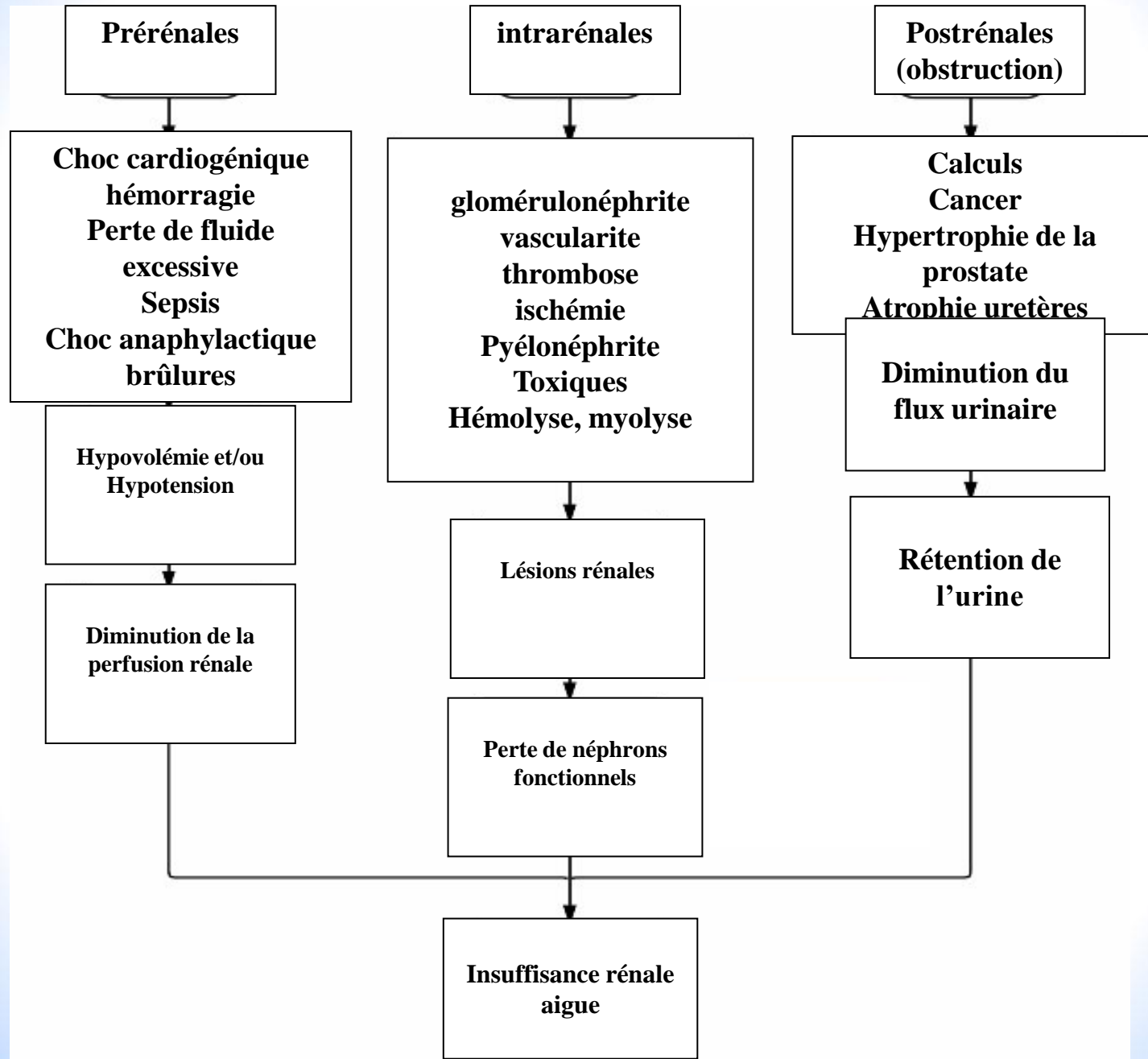
=> glomérulonéphrite aiguë, ou des lésions rénales par l'exposition à des composés néphrotoxiques (intoxications, prise de certains médicaments) ;

Les causes post-rénales obstructives (10 % des cas)

lorsqu'un obstacle empêche la collection et l'évacuation normale des urines. (calculs, tumeur, hypertrophie de la prostate, ...).



Insuffisance rénale aiguë: les facteurs étiologiques et la pathogénie



Insuffisance rénale aiguë: conséquences fonctionnelles

Oligurie (anurie)

Rétention dans le sang et le liquide extracellulaire d'eau, d'électrolytes et de déchets.

Rétention d'eau

Hypervolémie

Œdèmes

Hypertension

Dyspnée

Diminution du flux tubulaire distal ou nécrose tubulaire distale

Rétention de K^+ (mauvaise sécrétion)

Hyperkaliémie

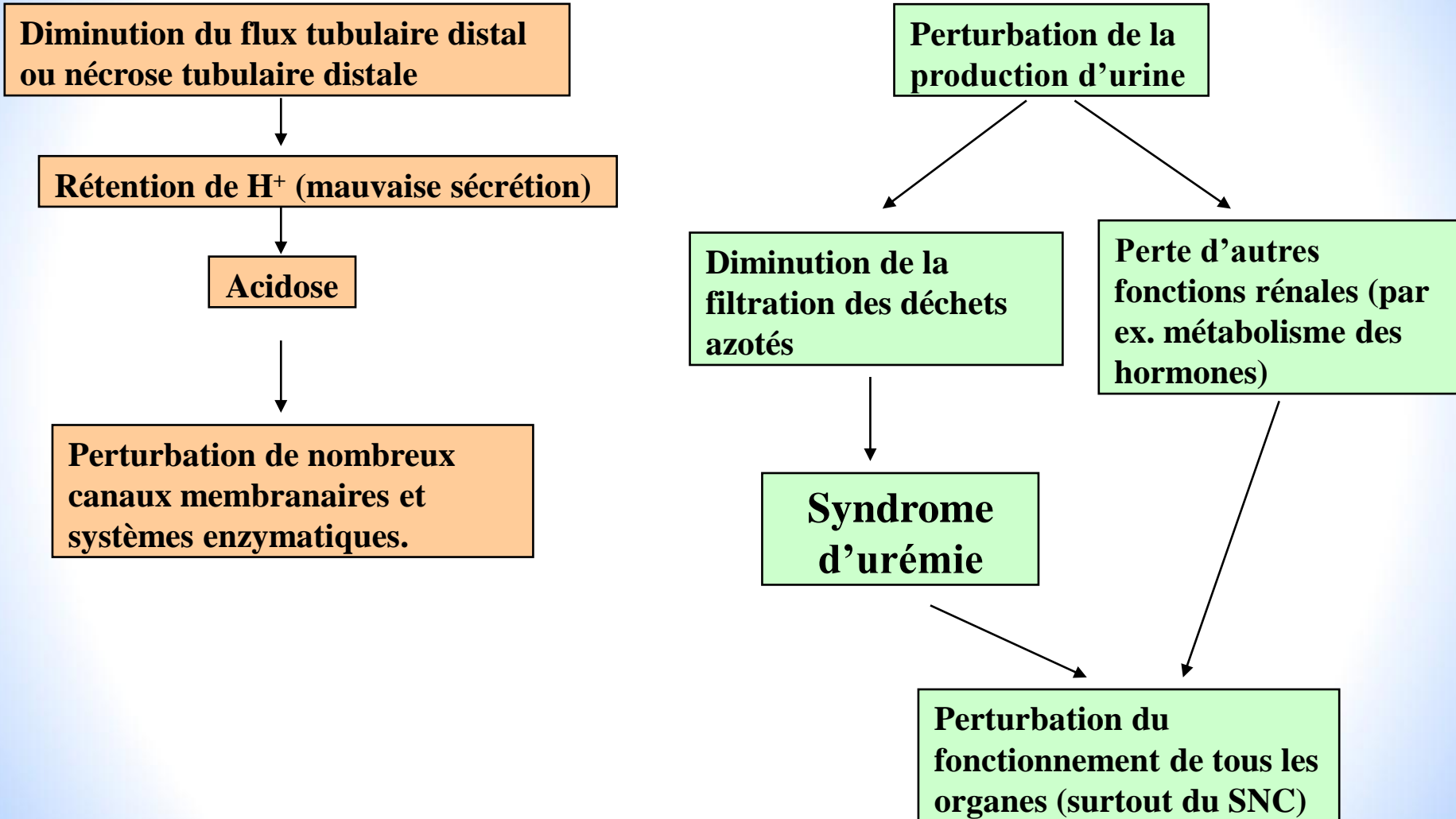
(> 8 mM peut être mortelle)

Dépolarisation de cellules cardiaques, musculaires lisses et nerveuses

Troubles du rythme cardiaque

Hyperréflexie

Insuffisance rénale aiguë: conséquences fonctionnelles



Insuffisance rénale aiguë: les cibles thérapeutiques

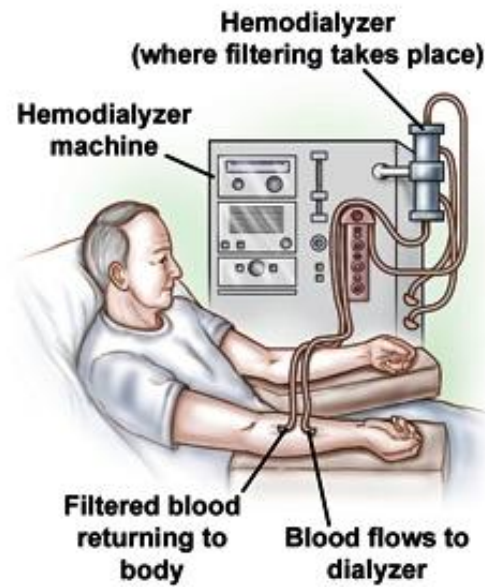
Traitement de la maladie qui est à l'origine de l'IRA.

Hypervolémie - restriction sodée et hydrique; diurétiques.

Hyperkaliémie – restriction des apports alimentaires en K^+ ; élimination des diurétiques épargneurs de K^+ (spironolactone).

Acidose métabolique – restriction protidique; bicarbonate de sodium.

Urémie – dialyse.



Insuffisance rénale chronique

Défaillance *chronique* des fonctions rénales; conséquence de nombreuses néphropathies (glomérulaires, tubulaires ou interstitielles), elle se traduit notamment par une élévation *progressive* de la créatinine plasmatique et par divers troubles hydro-électrolytiques.



Le signe principal – la perte définitive d'un grand nombre de néphrons fonctionnels.

Insuffisance rénale chronique: étiologie.

Causes principales

Pré-rénales:

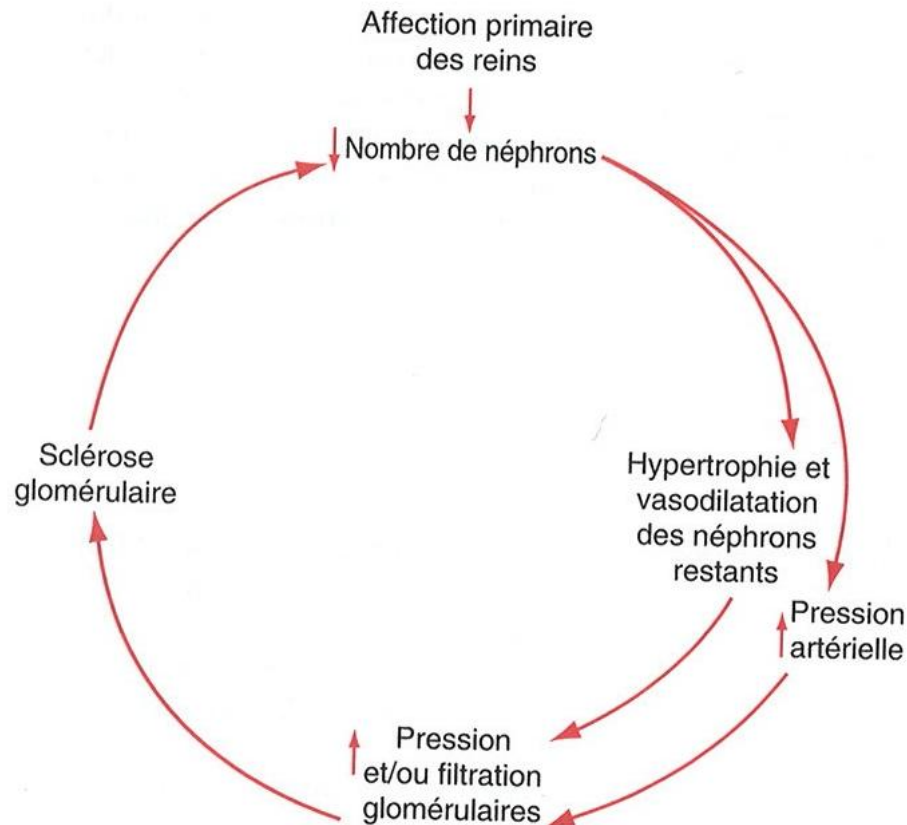
- diabète;
- athérosclérose;
- hypertension artérielle.

Intra-rénales:

- glomérulonéphrite;
- pyélonéphrite;
- lésions toxiques;
- malformations congénitales.

Post-rénales:

- calculs;
- hypertrophie de la prostate.



Cercle vicieux en cas d'atteinte primaire des reins.

Insuffisance rénale chronique: la pathogénie vasculaire

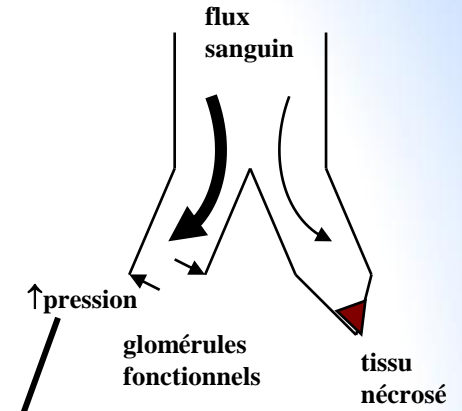
plaque d'athérome



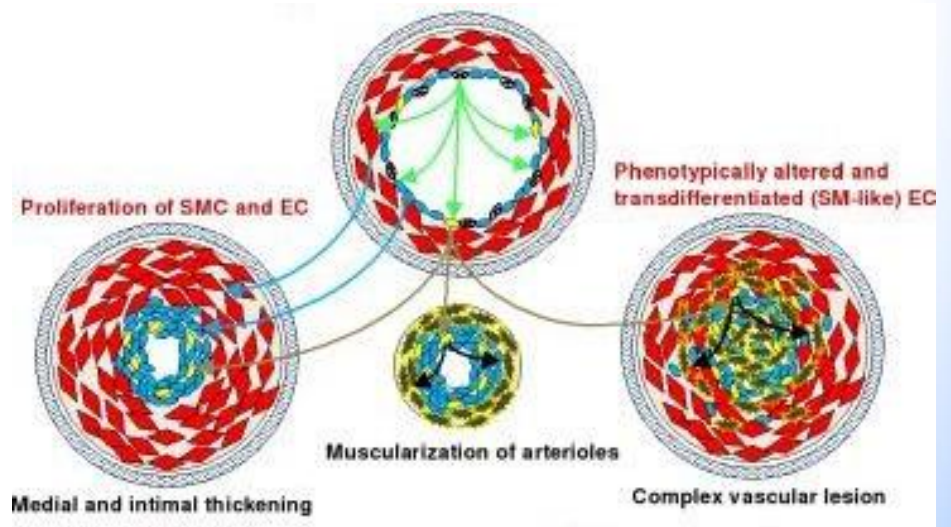
angiopathie
diabétique

hypertension
artérielle

↓ nombre de néphrons

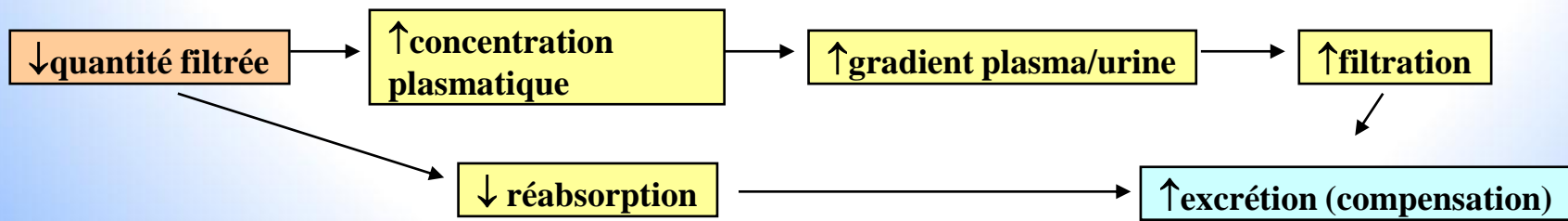
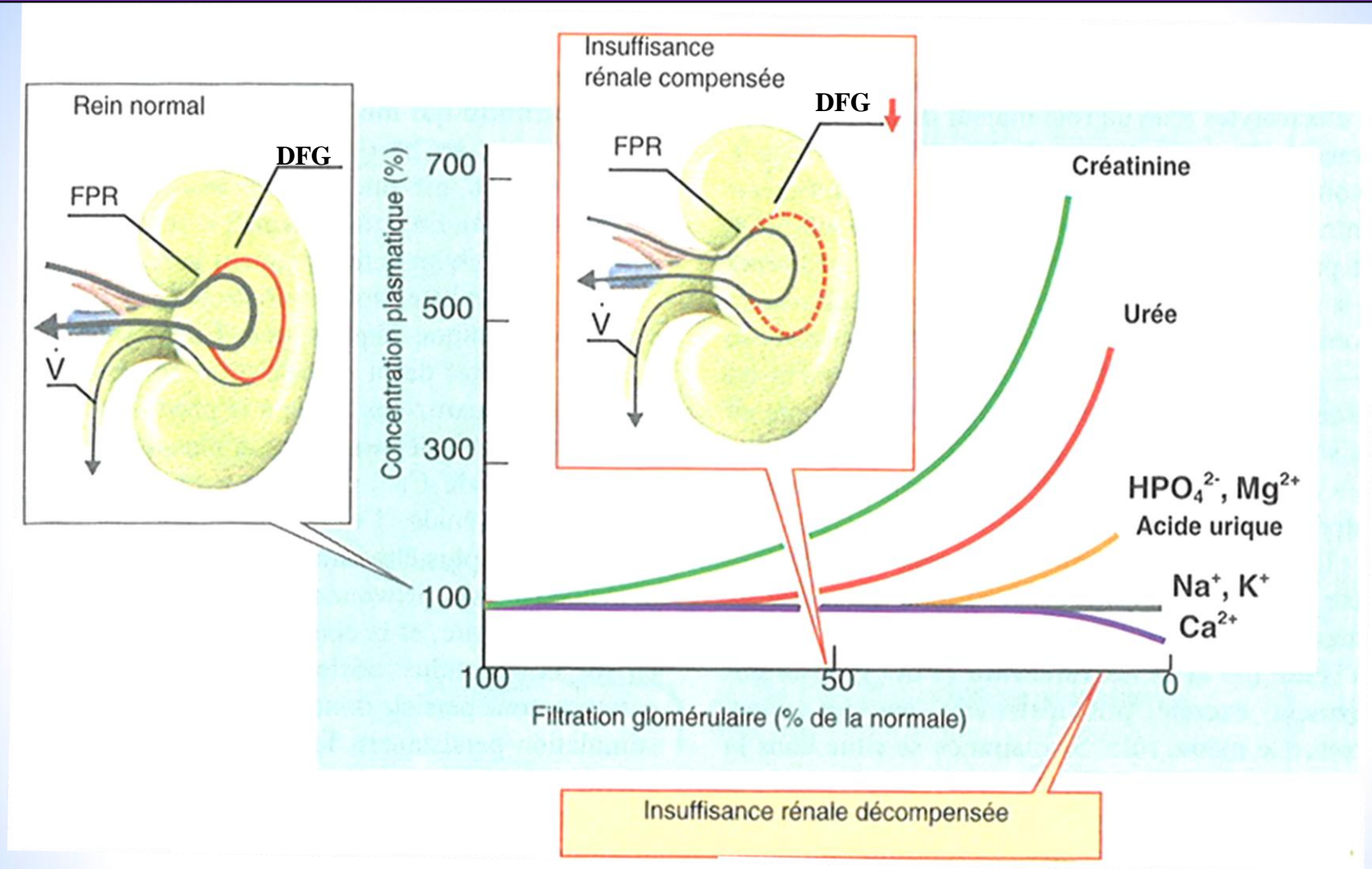


ischémie



néphrons nécrosés

Insuffisance rénale chronique compensée et décompensée

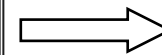
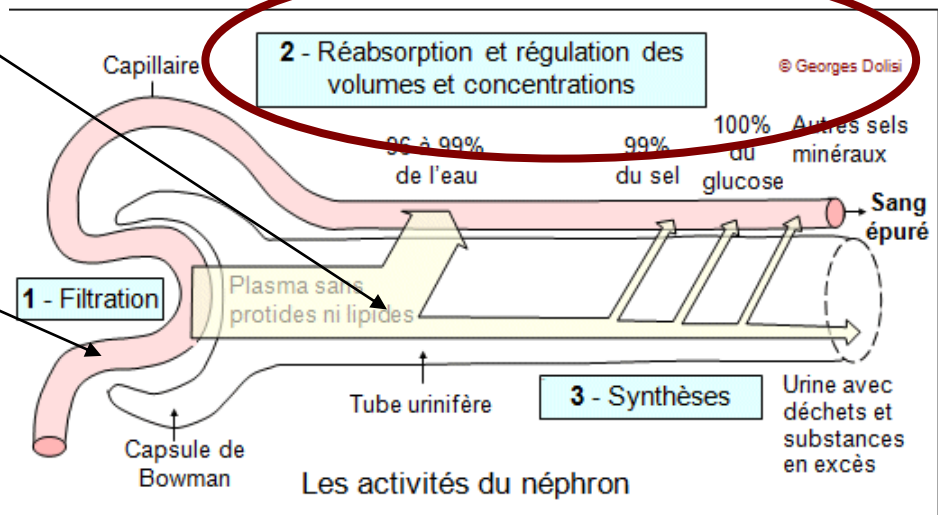


Insuffisance rénale chronique terminale

mauvaise réabsorption

flux rapide

hypertension



Isosthénurie=
composition
de l'urine \approx
composition
du plasma

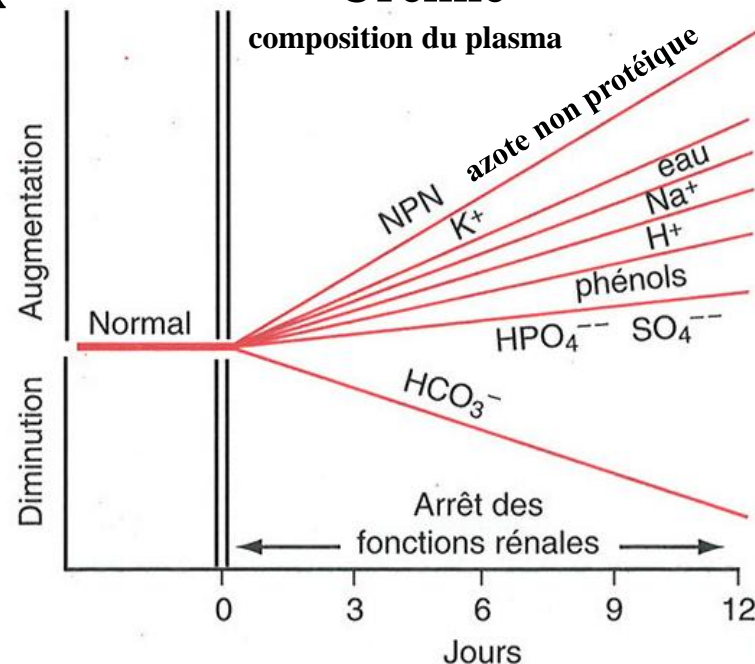
néphrons fonctionnels peu nombreux

Le stade terminal:

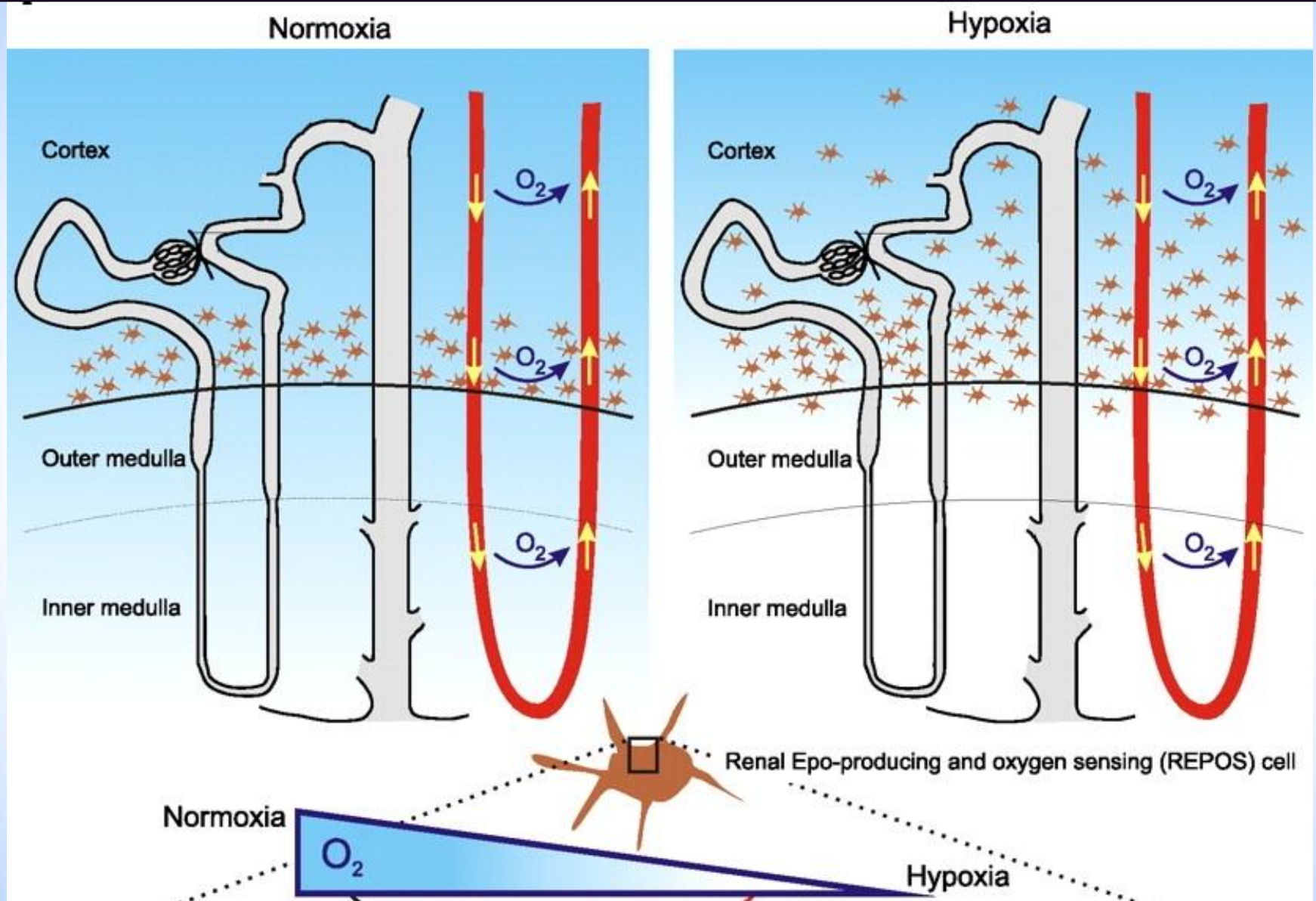
- hypervolémie, œdèmes;
- azotémie;
- acidose métabolique;
- anémie (manque d'érythropoïétine).

Urémie

composition du plasma



Insuffisance rénale: anémie



Insuffisance rénale chronique: cibles thérapeutiques

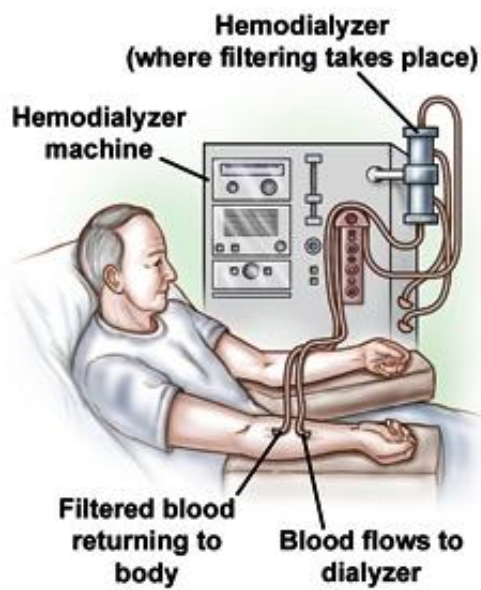
Apport en Na⁺ adapté.

Des diurétiques (furosémide..)

Hypertension artérielle– des antihypertenseurs (ARAII, β -bloquants, IEC..).

Anémie – stimulation de l'érythropoïèse (Epoiétine, ASE supp. en fer).

Epuration extrarénale



Transplantation rénale