



Université MONTPELLIER I

Faculté de Médecine de Montpellier - Nîmes

MI 4 - Milieu intérieur - Année 2009-2010

Histologie de l'Appareil Urinaire

Dr Laurent HENRY

Laboratoire d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Site de Nîmes - Tel : 04 66 02 81 45

HISTOLOGIE DE L'APPAREIL URINAIRE

I - Le rein

- 1) Organisation générale
- 2) Le néphron ou tube urinaire (TU) : unité fonctionnelle du rein
- 3) Vascularisation
- 4) Structure histologique des différents segments du néphron
 - a) Le glomérule rénal de Malpighi
 - i) Pôle vasculaire
 - ii) Pôle urinaire
 - iii) La barrière de filtration
 - b) Tube proximal
 - i) Portion contournée
 - ii) Portion droite
 - c) Anse de Henlé
 - d) Tube distal
 - i) Portion droite
 - ii) Portion contournée
 - e) Tube collecteur ou tube de Bellini
- 5) Appareil juxta glomérulaire
- 6) Histophysiologie
 - a) Filtration glomérulaire
 - b) Réabsorption / sécrétion
 - i) Tube contourné proximal
 - ii) Anse de Henlé
 - iii) Tube contourné distal
 - iv) Tube collecteur ou tube de Bellini (Partie Wolffienne du TU)
- 7) Fonction endocrine du rein
- 8) Insuffisance rénale

II - Les voies excrétrices

- 1) Urètre
- 2) Vessie
- 3) Urètre

III - Développement Embryonnaire

- 1) Rein et voies urinaires hautes
- 2) Voies urinaires basses
- 3) Malformations

Abbréviations : AU : Appareil urinaire ; TU : tube urinaire ; TCP : tube contourné proximal; TCD : tube contourné distal ; AJG : appareil juxta-glomérulaire, TC : tube collecteur ; ADH : hormone anti-diurétique ; FML : fibre musculaire lisse

HISTOLOGIE DE L'APPAREIL URINAIRE

Si le rôle apparent de l'appareil urinaire est de produire l'urine, et de la stocker avant son élimination, en fait il a principalement pour double fonction de « purifier » le sang et de maintenir l'homéostasie du milieu intérieur.

- Le rein filtre le sang, il le débarrasse de ses déchets, qu'ils soient endogènes (déchets métaboliques, essentiellement produits azotés, urée, créatinine, bilirubine, hormones) ou exogènes (toxines, antibiotiques, médicaments et métabolites). Cette filtration, qui a lieu dans les glomérules, donne l'urine primitive qui sera composée d'eau, d'électrolytes, et de molécules de faible taille.
- Le rein régule l'homéostasie du milieu intérieur, c'est-à-dire le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique de l'organisme (contrôle les concentrations d'électrolytes telles que sodium, calcium, potassium, chlore mais également et surtout de l'eau).
- Le rein remplit également des fonctions endocrines essentielles au bon fonctionnement de l'organisme en synthétisant diverses hormones :
 - rénine (régulation du volume extracellulaire et donc de la pression artérielle)
 - érythropoïétine (EPO, régulation de la production et de la maturation des globules rouges)
 - prostaglandine, kallikréine ...

L'AU comporte 2 reins pour produire l'urine ainsi que des éléments de conduction et de stockage : uretères, vessie et urètre.

I - Le rein

1) Organisation générale

Organes pairs (rétro-péritonéaux) en forme de haricot, la partie concave constitue le hilum par où entrent et sortent les vaisseaux et nerfs, c'est également le point de départ de l'uretère.

Le rein est entouré par une capsule conjonctive fibreuse.

A première vue le rein est composé de 2 zones ;

- une zone centrale qui correspond au sinus, qui contient les conduits d'évacuation intrarénaux (petits calices, grands calices, bassinets et départ de l'uretère) ainsi que les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et les nerfs.
- une zone périphérique qui contient le parenchyme rénal.

Le parenchyme rénal contient les unités morphologiques fonctionnelles du rein (les néphrons) ainsi que les vaisseaux, entourés par une fine charpente conjonctive. Il se divise grossièrement en 2 zones :

- une zone médullaire interne
- une zone corticale périphérique

En fait, la topographie est plus complexe, la notion de médullaire et corticale est définie par la répartition des différents segments du tube urinaire. La médullaire correspond aux segments droits des TU alors que la corticale correspond aux segments contournés des TU. On trouve des tubes droits (substance médullaire) dans la zone corticale ainsi que des tubes contournés (substance corticale) dans la zone médullaire.

Médullaire et corticale

La médullaire correspond aux segments droits des néphrons. Elle se présente sous la forme de pyramides de Malpighi au nombre de 10 à 18 dont le sommet est orienté vers le hile et la base vers la périphérie. L'extrémité de chaque pyramide constitue une papille qui débouche dans un calice. Au niveau du hile se trouvent les calices, d'abord les petits calices puis les grands calices, qui s'ouvrent sur le bassinnet. Le bassinnet se prolonge par l'uretère.

Au niveau de la base des pyramides de Malpighi, il existe d'autres formations pyramidales d'orientation inversée (pointe vers la périphérie), il s'agit des pyramides de Ferrein qui sont au nombre de 400 à 500 pour une pyramide de Malpighi. Ces dernières s'insinuent dans la zone corticale, elles sont parfois qualifiées «d'irradiations médullaires».

La corticale correspond aux segments contournés des néphrons, elle comprend également les corpuscules rénaux (corpuscules de Malpighi), ce qui la rend facilement identifiable sur coupe. La corticale est divisée en plusieurs zones :

- le cortex corticis, région sous-capsulaire peu épaisse, dépourvue de corpuscules,
- le labyrinthe rénal, zone située sous le cortex corticis et entre les pyramides de Ferrein,
- les colonnes de Bertin, situées entre les pyramides de Malpighi.

Notion de lobe et lobule

Maintenant que l'on a décrit les pyramides, on peut définir la notion de lobe et lobule.

Le lobe rénal correspond à une portion parenchymateuse centrée sur une pyramide de Malpighi. Il comprend : une pyramide de Malpighi, les pyramides de Ferrein associées, ainsi que le cortex rénal avoisinant : une partie des colonnes de Bertin ainsi que le labyrinthe entourant les pyramides de Ferrein.

Le lobule rénal correspond à la portion parenchymateuse centrée sur une pyramide de Ferrein, ainsi que le cortex rénal voisin (labyrinthe).

2) Le néphron ou tube urinaire (TU) : unité fonctionnelle du rein

Il y en a plus d'un million par rein, ils sont composés :

- du glomérule rénal (ou corpuscule rénal ou corpuscule de Malpighi), lieu de filtration du sang, c'est-à-dire lieu de « contact » entre vaisseaux sanguins et conduits urinaires,
- du système tubulaire : tube proximal, Anse de Henlé, tube distal, puis tube collecteur = tube de Bellini (attention, variations dans la littérature).

Néphrons courts – néphrons longs

Il existe des néphrons courts dont le glomérule est situé dans la région superficielle de la corticale, ils ont un glomérule de petite taille (filtration réduite) et une anse de Henlé courte qui reste dans la partie externe de la médullaire. Ces néphrons sont les plus nombreux, leur capacité de réabsorption est faible (Néphrons perdus de sel).

Les autres néphrons ont un glomérule volumineux, situé dans la corticale profonde, et une anse grêle de Henlé longue qui descend profondément dans la médullaire. Ces néphrons ont une capacité de réabsorption de sodium importante (Néphrons rétenteurs de sel).

3) Vascularisation

La vascularisation est importante en terme de débit puisqu'elle représente 20 à 25 % du débit cardiaque, soit 1.2 litres de sang par minute pour les deux reins. Sa disposition est intimement liée à la disposition des néphrons.

La circulation artérielle est centropériphérique. Le sang arrive dans le rein au niveau du hile par l'artère rénale (en principe unique), qui se divise en artères interlobaires qui cheminent dans les colonnes de Bertin jusqu'à la base des pyramides (jonction cortico-médullaire) où elles se divisent latéralement en artères arquées (ou arciformes), ayant donc un trajet parallèle à la base des pyramides (et à la capsule). Les artères arquées donnent de nombreuses artères interlobulaires (ou radiées) qui cheminent verticalement dans la corticale entre les pyramides de Ferrein. De ces artères radiées naissent des branches latérales, les artérioles afférentes. Les artérioles interlobulaires se terminent en artérioles sous-capsulaires formant un plexus capillaire.

Les artérioles afférentes vont former les réseaux capillaires glomérulaires d'où émergent les artérioles efférentes. Nous sommes donc en présence d'un réseau capillaire entouré de part et d'autre par des artères, on parle d'un système artério-artériel que l'on peut également qualifier « **d'admirable** ». La suite du cheminement dépend de la position des corpuscules dans le parenchyme cortical :

- les artérioles efférentes issues des **corpuscules superficiels** se drainent dans les veinules corticales superficielles, rejoignent les veines étoilées qui forment le réseau veineux sous-capsulaire, puis retrouvent les veines interlobulaires.
- les artérioles efférentes issues des **corpuscules moyens** se drainent dans les veinules corticales profondes, puis dans les veines interlobulaires.
- les artérioles efférentes issues des **corpuscules juxtamédullaires** des néphrons longs s'enfoncent dans la médullaire où elles forment les vaisseaux droits ou vasa recta qui cheminent le long des anses de Henlé. Au retour les veines droites se jettent dans les veines interlobulaires. Il est à noter que certains vasa recta naissent directement des artères arquées. Les vasa recta jouent un rôle important dans les échanges d'ions et les mécanismes de réabsorption qui ont lieu au niveau de la médullaire.

Dans les trois cas, entre les artérioles efférentes et les veinules correspondantes, on retrouve un **2^{ème} réseau capillaire** qui irrigue les tubes. L'artériole efférente (ou le vasa recta) se divise en capillaires qui vont circuler autour des tubes pour former un réseau péri-tubulaire. Nous sommes donc en présence d'un **système porte artériel**.

Le retour veineux est calqué sur la circulation artérielle ; les veines interlobulaires drainent le sang des veines étoilées et des veinules corticales profondes, elles se jettent ensuite dans les veines arquées qui reçoivent aussi les veines droites issues de la médullaire profonde. Les veines arquées convergent vers les veines interlobaires puis la veine rénale.

4) Structure histologique des différents segments du néphron

a) Le glomérule rénal de Malpighi

Le corpuscule de Malpighi, structure sphérique de 200µM, est le lieu de filtration initiale du sang qui arrive par les artérioles afférentes. Cette filtration va produire l'urine primitive. Il est donc composé de deux pôles ; un pôle vasculaire et un pôle urinaire. Entre les deux se situe la barrière de filtration.

i) Pôle vasculaire

L'artériole afférente entre par le hile glomérulaire, se divise en 4 à 6 branches qui elles-mêmes se divisent chacune en un réseau capillaire anastomosé autonome, soutenu par du tissu interstitiel, le mésangium. L'ensemble forme le glomérule vasculaire ou peloton vasculaire. La division du peloton vasculaire en différents réseaux capillaires indépendants a une importance fonctionnelle en cas de pathologie glomérulaire.

Cellules mésangiales

Les cellules mésangiales possèdent des prolongements cytoplasmiques. Leur noyau est volumineux avec une hétérochromatine disposée en périphérie.

Ce sont des fibroblastes particuliers dotés de propriétés contractiles, elles participent au contrôle du flux sanguin intra-glomérulaire et donc de la filtration grâce à la présence de myosine et de récepteurs à l'angiotensine II.

Elles possèdent également des propriétés macrophagiques.

Leur rôle est donc multiple :

- Soutien du flocculus et rôle trophique
- Contrôle du flux sanguin intra-glomérulaire et donc de la filtration
- Fonction phagocytaire

Les capillaires convergent pour donner l'artériole efférente qui ressort au voisinage de l'artériole afférente. Cette artériole efférente est de diamètre inférieur, elle contribue ainsi à l'augmentation de la pression sanguine, nécessaire à la filtration glomérulaire.

A l'extérieur du glomérule, entre ces deux artérioles, on trouve les cellules du Lacis ainsi qu'un segment du TU, le TCD. Ces différents éléments, au niveau du pôle vasculaire, forment ce que l'on appelle l'Appareil juxtaglomérulaire.

ii) Pôle urinaire

Ce pôle correspond à une invagination du tube rénal qui forme une capsule autour du peloton vasculaire (la capsule de Bowman), et qui se déverse dans le début du TU (TCP).

Capsule de Bowman

Elle entoure le glomérule vasculaire, formant la chambre urinaire. La capsule comporte un feuillet viscéral accolé aux capillaires, un feuillet pariétal entourant l'ensemble, et entre les deux, la chambre urinaire qui se prolonge par le TCP, permettant l'évacuation de l'urine primitive.

Feuillet viscéral (podocytes)

Composé de grosses cellules aplaties hautement spécialisées avec de nombreux prolongements cytoplasmiques très ramifiés, d'où leur nom : les podocytes. Les prolongements primaires correspondent aux pieds de 1^{er} ordre qui se divisent eux-mêmes au contact des capillaires pour former les prolongements secondaires ou pieds de 2^{ème} ordre ou pédicelles. Les pédicelles sont disposés sur la membrane de façon à former des fentes de filtration qui sont obturées par une membrane très fine (appelée diaphragmes ou membrane de filtration) qui laisse passer l'ultrafiltrat plasmatique vers la chambre urinaire.

Feuillet pariétal (capsule proprement dite)

Ce feuillet englobe l'ensemble, il est constitué d'un épithélium pavimenteux (endothéliforme) en continuité avec l'épithélium du TCP.

iii) La barrière de filtration

Cette barrière correspond à ce qui se trouve entre le sang d'une part et le contenu de la chambre urinaire d'autre part, c'est-à-dire :

- l'endothélium capillaire. Il est mince et fenêtré, les pores sont abondants, la partie plus épaisse qui englobe le noyau se trouve au contact du mésangium.

- la membrane de filtration des podocytes. Elle est composée de protéines, par exemple la podocyne et la néphrine. Les fentes de filtration ne suffisent pas à jouer le rôle de filtre, ce sont les membranes qui assument cette fonction, mais la disposition des pedicelles organisés de façon à créer les fentes est très importante. Cette disposition est due principalement à une protéine très électronégative (la podocalyxine) située à la surface des pedicelles et qui les fait se repousser pour maintenir les fentes.

- la lame basale située entre les deux autres éléments. Elle est commune et épaisse, synthétisée par les cellules endothéliales et les podocytes. Elle est classiquement organisée en trois couches, elle constitue un maillage qui empêche les molécules de plus de 70Kd de passer. De plus, la présence de GAG chargés négativement, freine le passage des molécules chargées positivement.

Remarque : la lame basale est absente aux points de contact entre capillaires et mésangium, créant ainsi des zones d'échange privilégiées.

b) Tube proximal

i) Portion contournée (Tube contourné proximal = TCP)

Le plus long 12 à 14 mm, le plus large (50 à 60µm).

L'épithélium est constitué de 5 à 7 cellules cubiques à noyau arrondi en position médiane (jusqu'à 1/3 basal). Par définition, les cellules épithéliales des tubes proximaux et distaux portent le nom de néphrocytes. Cytoplasme riche en organites donc fortement coloré sur les coupes, nombreuses mitochondries allongées surtout au pôle basal, appareil de Golgi supranucléaire, vésicules d'endocytose et lysosomes dans la région apicale.

Présence de différenciations cytologiques :

Au pôle apical : bordure en brosse composée de longues (1 µm) microvillosités régulières et très serrées, qui donnent un aspect flou à la lumière des TCP, cette zone est riche en enzymes et en transporteurs. Cette différenciation a pour rôle d'augmenter la surface d'échange entre le contenu du tube et la cellule.

Au pôle basal : présence de striations appelées bâtonnets de Heidenhain, il s'agit d'invaginations profondes et irrégulières de la membrane basale (interdigitations, labyrinthe basal) dans lesquelles se logent de nombreuses mitochondries.

Au pôle latéral : quelques interdigitations du côté basal, complexes de jonction du côté apical (cohésion des cellules).

Ces différenciations sont des adaptations à la fonction du TCP : la réabsorption (c'est-à-dire un transfert métabolique actif important).

ii) Portion droite (Tube droit proximal = TDP)

Elle a la même structure que le TCP, mais les différenciations sont moins prononcées.

Dans la littérature, certains auteurs lui donnent le nom de tube de Schashowa. Cette portion se retrouve dans les pyramides de Ferrein (néphrons à corpuscule périphérique) et dans la zone externe des pyramides de Malpighi (néphrons à corpuscule médian ou profond).

c) Anse de Henlé

L'anse de Henlé est une portion en forme de U dont les parties hautes larges sont réunies par une portion basse grêle (fine).

Portions larges (ou épaisses) :

Portions descendante et ascendante, diamètre de 30 à 40 μm , épithélium cubique simple, leur structure est proche de celles des tubes droits qui leur sont contigus.

Portion grêle :

C'est la partie active de l'anse. Diamètre de 12 à 15 μm , épithélium pavimenteux simple, 2 à 3 cellules très aplaties avec un noyau ovalaire faisant saillie dans la lumière (cellules endothéliiformes), le cytoplasme est pauvre en organites, nombreux complexes de jonction et quelques microvillosités courtes au pôle apical.

Elle est située dans la partie interne des pyramides de Malpighi (avec les tubes collecteurs), forme un virage en épingle à cheveux et remonte + ou – haut selon les néphrons.

L'anse de Henlé des néphrons juxta-médullaires est longue, elle descend jusqu'au sommet des pyramides de Malpighi, alors que l'anse des néphrons centro-corticaux est courte, elle n'entre que partiellement dans la médullaire.

d) Tube distal

i) Portion droite (Tube droit distal = TDD)

Dans la littérature, certains auteurs qualifient cette portion de tube de Schweigger-Seidel. Elle fait la jonction entre l'anse de Henlé et le TCD, sa structure ressemble au segment suivant avec des différenciations moins prononcées.

ii) Portion contournée (Tube contourné distal = TCD)

Situé dans la corticale, le TCD est plus court et moins contourné que le TCP, il est également de diamètre inférieur même s'il semble posséder une lumière plus large du fait de ses microvillosités moins développées.

Il est constitué d'un épithélium cubique simple avec interdigitations basales et latérales, sans bordure en brosse ; les microvillosités apicales sont présentes mais moins développées (moins nombreuses, moins longues). Les mitochondries sont nombreuses, il n'y a pas de vésicules.

Les cellules du TCD ne font donc plus d'endocytose, mais elles restent adaptées aux échanges d'ions et de fluides. Ces différenciations basales (invaginations basales + nombreuses mitochondries) sont un peu plus développées que dans le TCP. Le TCD est impliqué dans le contrôle de l'équilibre acide-base et de la concentration de l'urine.

Le TCD se retrouve au niveau de son glomérule d'origine, au niveau du pôle vasculaire et plus particulièrement de l'artériole afférente, à ce niveau le TCD présente une différenciation cytotologique appelée **Macula densa** qui va contribuer à former l'appareil juxta glomérulaire.

e) Tube collecteur ou tube de Bellini

Entre le TCD et le tube de Bellini, il existe un segment intermédiaire (segment de connexion, canal d'union, tubule collecteur) dont l'épithélium est également de composition intermédiaire. Il y a donc transition progressive.

Les TC débutent dans les irradiations médullaires et descendent jusqu'au sommet des pyramides de Malpighi, où ils convergent pour former de gros canaux papillaires (100 à 150 μm) qui s'ouvrent dans la papille, formant ainsi un tamis (appelé area cribosa) au niveau du calice.

Son diamètre augmente au cours de son trajet, son épithélium est cubique simple formé de deux types de cellules, dont les contours sont bien visibles :

- les cellules claires ou cellules principales : les plus nombreuses, cubiques basses au départ du tube puis quasiment prismatiques en fin de tube, pauvres en organites et surtout en mitochondries, microvillosités courtes et éparses. Elles sont dotées de pompes à sodium.
- les cellules sombres ou cellules intercalées : moins nombreuses, intercalées entre les cellules claires, leur nombre décroît le long du trajet. Composition se rapprochant des TCD : riche en organites, microvillosités apicales, vésicules. Possèdent des pompes à proton.

Le TC intervient dans la concentration finale de l'urine sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (ADH).

5) Appareil juxta glomérulaire (de Goormatigh)

L'AJG est un ensemble impliqué dans la régulation de la pression sanguine artérielle, via la synthèse d'une hormone : la rénine. Ce sont des différenciations du tissu vasculaire (artériole afférente) et tubulaire (TCD) qui permettent au flux sanguin d'influer sur la rénine.

Histologie

L'AJG est situé au pôle vasculaire du corpuscule rénal, il est composé de trois éléments : les cellules granuleuses de l'artère afférente (et efférente), la macula densa du TCD, les cellules du lacis.

- Les **cellules granuleuses** de l'artère afférente sont des cellules myo-épithélioïdes hautement spécialisées issues des cellules musculaires lisses de la media. Elles contiennent des myofibrilles et des grains de sécrétion de zymogène à l'origine de la synthèse endocrine de rénine dans l'artère afférente. On trouve également quelques-unes de ces cellules au niveau l'artériole efférente.
- La **macula densa** se situe au départ du TCD, accolée à l'artériole afférente au niveau du hile glomérulaire, elle est constituée par quelques cellules épithéliales hautement différenciées, plus hautes et plus serrées, avec un noyau disposé au pôle apical c'est-à-dire en polarité inversée.
- Les **cellules du lacis** remplissent le triangle formé par les artérioles et le TCD au niveau du pôle vasculaire, elles sont en continuité des cellules mésangiales, elles ont les mêmes propriétés contractiles et macrophagiques, on les appelle parfois cellules mésangiales extraglomérulaires.

Rôle et fonctionnement

L'AJG joue un rôle important dans la régulation de la pression sanguine artériolaire qui détermine le taux de filtration glomérulaire. La rénine synthétisée par les cellules granuleuses induit l'augmentation de la pression sanguine et donc l'augmentation du taux de filtration. La synthèse de rénine est elle-même régulée par deux mécanismes :

- les cellules granuleuses sont directement sensibles à la pression, elles fonctionnent comme des barorécepteurs (mécanorécepteurs), toute baisse de pression entraîne une augmentation de la sécrétion de rénine,

- il existe également, dans les cellules de la Macula Densa, des chémorécepteurs (ou osmo-récepteurs) sensibles à la concentration en sodium dans l'urine (en fait, il s'agirait plutôt du Cl^- lié sous-forme de NaCl). Les cellules de la Macula Densa envoient un message (Ca^{++} + substances vasoconstrictrices) aux cellules granuleuses, pour augmenter la sécrétion de rénine ; elles agiraient sur la contraction des cellules granuleuses et également sur les cellules mésangiales et les FML des artérioles.

Système Rénine - Angiotensine – Aldostérone

La synthèse de rénine représente une partie de la fonction endocrine du rein.

La rénine est sécrétée par les cellules granuleuses de l'AJG dans le courant sanguin, elle hydrolyse l'angiotensinogène (sécrété par le foie) en angiotensine I, décapeptide inactif. L'enzyme de conversion située dans les poumons transforme l'angiotensine I en angiotensine II (octapeptide), qui va entraîner l'augmentation de la pression sanguine de deux façons, directe et indirecte. Directe car l'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur et indirecte en faisant augmenter la sécrétion d'aldostérone. L'augmentation d'aldostérone entraîne une réabsorption de sodium et donc d'eau au niveau du TCD, augmentant le volume plasmatique, donc la pression sanguine.

Rénine

La rénine est l'étape limitante du système. C'est une enzyme (protéase acide), glycoprotéine de 40kDa. Elle est synthétisée sous-forme de précurseur (Prorénine), activée et ensuite stockée dans les grains des cellules granuleuses avant sa sécrétion. Cette sécrétion est régulée par une boucle de rétrocontrôle négatif activée par l'angiotensine II. La rénine est donc une enzyme qui se comporte comme une hormone.

Prorénine

De récents résultats montrent que la prorénine est présente aussi dans le plasma dans des proportions très importantes (jusqu'à 100x plus que la rénine). Cette prorénine plasmatique peut être activée de façon définitive (protéolyse) ou transitoire (changement de conformation libérant le site actif). Il a été démontré qu'elle pouvait être synthétisée ailleurs que dans le rein (principalement le foie) et que les récepteurs à rénine avaient plus d'affinité pour la prorénine que pour rénine. De nombreux travaux sont en cours, qui démontrent que le rôle de la prorénine est beaucoup plus important que d'être un simple précurseur de la rénine.

6) Histophysiologie

L'urine est tout d'abord formée par filtration dans le glomérule puis subit des modifications tout le long du TU par des mécanismes de réabsorption/sécrétion.

a) Filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est un phénomène passif. La barrière de filtration glomérulaire constituée de l'endothélium capillaire fenêtré, de la membrane basale et des membranes de filtration des podocytes, agit comme un tamis moléculaire ne laissant passer que les protéines de poids moléculaire inférieur à 68000 daltons (poids de l'albumine). Les molécules retenues par le filtre sont phagocytées par les cellules mésangiales et les podocytes.

Ces trois constituants sont chargés négativement, ce qui leur donne une certaine sélectivité par rapport aux protéines.

Le taux de filtration est directement dépendant de la pression de perfusion du glomérule, cette pression est régulée par l'AJG.

En sortie de chambre urinaire, l'ultrafiltrat est pratiquement identique au plasma sans molécules de plus de 68KD.

Anomalies du glomérule

Glomérulonéphrite endocapillaire

Maladie des cellules épithéliales glomérulaires, qui augmentent en taille ou en nombre, elles bouchent les vaisseaux : augmentation pression sanguine, diminution de la filtration (augmentation du taux de déchets sanguins), hématurie (hématies dans l'urine), œdème interstitiel.

Anomalie de la membrane basale glomérulaire

Anomalie de structure qui entraîne une anomalie fonctionnelle ; en général fuite des protéines dans l'urine (protéinurie), baisse de la pression oncotique, œdème.

- diabète sucré = épaissement de la membrane
- néphropathie par rétention des complexes Ag-Ac au niveau de la barrière de filtration = dégradation de la membrane
- Auto-immunité contre composants (collagène IV)

Anomalie des podocytes

Pedicelles disparaissent (autoimmunité ou congénital), les capillaires sont recouverts de prolongements primaires. Il y a protéinurie car les protéines ne sont plus repoussées par la membrane de filtration chargée négativement. Visible seulement en microscopie électronique.

Forme congénitale guérit spontanément sans séquelle.

Anomalie du mésangium

Prolifération, autoimmunité, production excessive de matrice extracellulaire : détruit les cellules mésangiales, peut comprimer les capillaires.

b) Réabsorption / sécrétion

La transformation de l'urine primitive a lieu dans les tubes, par des mécanismes de réabsorption / sécrétion.

i) Tube contourné proximal

Près de 70% de l'ultrafiltrat glomérulaire est réabsorbé à ce niveau.

Protéines, poly-peptides, acides-aminés, hydrates de carbones sont quasiment complètement réabsorbés au niveau du TCP, les petites molécules par diffusion, les grosses par endocytose. Une grande partie de l'eau est également réabsorbée ; c'est la conséquence du transport actif d'ions Na⁺ (pompe Na⁺/K⁺) dans les espaces latéraux intercellulaires (avec diffusion passive de Cl⁻) qui « attire » l'eau. L'eau diffuse librement à travers la membrane grâce aux aquaporines (canaux spécifiques).

Les mécanismes d'augmentation de surface (bordure en brosse apicale) permettent cette réabsorption massive. Les enzymes (ATPases, peptidases, phosphatases, disaccharidases) et les transporteurs de la bordure en brosse participent à la réabsorption. Les nombreuses mitochondries (au niveau labyrinthe basal) fournissent l'énergie.

Ce qui est réabsorbé, et qui passe donc dans l'interstitium, peut diffuser dans les vaisseaux.

Il existe également une activité sécrétrice modérée à ce niveau : H⁺ et ammoniac (NH₃⁺).

ii) Anse de Henlé

L'anse crée un gradient osmotique (hypertonique) croissant dans l'interstitium rénal depuis la jonction cortico-médullaire jusqu'au sommet de la pyramide de Malpighi, ceci grâce à un transfert différentiel d'eau et d'ions entre ses deux branches.

La portion grêle descendante est perméable à l'eau et très peu aux ions sodium. L'eau est réabsorbée de façon massive dans l'interstitium fortement concentré en sodium. Ce mécanisme ne subit pas de régulation, il s'effectue sous l'effet du gradient de concentration. Dans cette portion, il y a concentration de l'urine.

La portion ascendante large est imperméable à l'eau, alors qu'elle réabsorbe le sodium de façon active. Le sodium passe dans l'interstitium où il peut à nouveau diffuser dans la branche descendante pour être à nouveau réabsorbé. Dans cette portion, il y a dilution de l'urine.

C'est le principe du contre-courant multiplicateur. Il en résulte que le milieu interstitiel est de plus en plus hypertonique en descendant dans les pyramides de Malpighi, créant ainsi un gradient osmotique important. Ce gradient va permettre la concentration de l'urine dans les canaux collecteurs.

A l'entrée de l'anse, l'urine est iso-osmotique. Au plus bas de l'anse, l'urine est hyper-osmotique. A la sortie de l'anse de Henlé, l'urine est hypotonique.

Il est à noter que les vasa recta jouent également un rôle dans le contre-courant multiplicateur en se comportant sensiblement comme l'anse de Henlé (échanges passifs), à la différence que du côté veineux (ascendant), l'eau peut-être réabsorbée.

Il n'y a pas de sécrétion notable à ce niveau.

iii) Tube contourné distal

Les cellules du TCD ne font plus d'endocytose, mais elles restent adaptées aux échanges d'ions. Le TCD est impliqué dans le contrôle de l'équilibre acide-base et la concentration de l'urine.

Il y a réabsorption active du Na⁺ contenu dans l'urine diluée, avec excrétion de K⁺.

Il y a également réabsorption d'ions bicarbonates et excrétion d'ions hydrogènes, ce qui conduit à l'acidification de l'urine.

Le TCD remplit ses fonctions sous la dépendance d'une hormone, l'aldostérone, un minéralocorticoïde sécrété par la zone glomérulée de la corticosurrénale. L'aldostérone est elle-même stimulée par le système rénine-angiotensine ainsi que par d'autres facteurs tels que : kaliémie, natrémie, ACTH.

iv) Tube collecteur ou tube de Bellini (Partie Wolffienne du TU)

Intervient dans la concentration finale de l'urine. L'urine diluée issue du TCD est progressivement concentrée par transfert osmotique de l'eau de la lumière du tube vers le milieu interstitiel qui est fortement hypertonique du fait du contre-courant multiplicateur établi par l'anse de Henlé. Le contrôle du transfert de l'eau est possible grâce à une perméabilité variable des TC sous la dépendance de l'ADH (mobilisation des aquaporines). Plus il y a d'ADH, plus l'eau est réabsorbée et donc l'urine moins abondante et plus concentrée. L'eau réabsorbée retrouve la circulation sanguine via les vasa recta. En cas de déshydratation, la sécrétion d'ADH est augmentée, entraînant une réabsorption plus importante.

Pathologie : défaut d'ADH.

Dans le diabète insipide, l'absence d'ADH ne permet pas la réabsorption de l'eau. Une grande quantité d'urine est éliminée, conduisant à la déshydratation.

7) Fonction endocrine du rein

Le système **Rénine - Angiotensine – Aldostérone** vu plus haut fait partie de la fonction endocrine du rein.

Erythropoïétine (EPO)

L'EPO induit la prolifération et la différenciation des érythrocytes au niveau de la moelle osseuse. Le rein synthétise 90% de l'EPO totale au niveau de cellules péritubulaires spécialisées (fibroblastes interstitiels). En cas d'atteinte rénale, et donc de défaut de production d'EPO, il en résulte une anémie. A l'inverse dans certains cancers rénaux, il y a surproduction d'EPO et donc polyglobulie secondaire. Le sang devient visqueux, entraînant une hypertension artérielle et éventuellement des accidents cardiaques.

Il y a également augmentation de l'EPO en cas d'hypoxie importante (par ex intoxication au CO).

Prostaglandines

La médullaire rénale contient beaucoup de prostaglandines, mais les avis divergent sur le lieu de synthèse : cellules interstitielles ou cellules épithéliales des tubes collecteurs. Les prostaglandines auraient un rôle dans la sécrétion de la rénine.

1,25 dihydrocholécalférol (vitamine D3 active).

Une enzyme des cellules tubulaires proximales transforme le 25-OH cholécalférol inactif en 1,25 dihydrocholécalférol actif dans le métabolisme phosphocalcique. Cette transformation métabolique est assimilée à une fonction endocrine.

8) Insuffisance rénale

Les maladies qui génèrent une réduction du flux sanguin artériel sont à l'origine de la majorité des pathologies rénales, avec la perte des fonctions élémentaires du rein, purification du sang et homéostasie. La baisse de pression entraîne une hypoxie des tubes qui entraîne leur dégénérescence.

Si la réduction du flux sanguin **persiste** (atteinte artérielle ou glomérulaire durable), il y a destruction des glomérules et atrophie des tubes. Les systèmes enzymatiques et de transport cessent de fonctionner. Le sang accumule les déchets métaboliques azotés (urémie), ainsi que les ions H⁺ et K⁺ qui ne sont plus excrétés (acidose + hyperkaliémie). On parle alors **d'insuffisance rénale chronique**.

Si la réduction du flux sanguin est **transitoire** (sans atteinte artérielle ou glomérulaire) et si l'on corrige la cause, l'insuffisance rénale est réversible. On parle alors **d'insuffisance rénale aiguë**. Ex : hémorragie (donc hypovolémie), infarctus du myocarde (hypotension).

La perte de cellules épithéliales n'est pas dramatique, les tubules peuvent être recolonisés par des cellules épithéliales fonctionnelles. Par exemple, lors d'une greffe rénale, les cellules épithéliales du donneur meurent, puis les tubules sont recolonisés quand la circulation sanguine est rétablie.

II - Les voies excrétrices

Les voies de conduction de l'urine commencent dans le hile du rein, par les petits calices qui se regroupent en grands calices puis fusionnent dans le bassinnet et se prolongent par l'uretère. Les deux uretères conduisent l'urine dans la vessie (organe réservoir), l'urine est ensuite évacuée via un urètre unique.

La production d'urine est d'environ 1,5 litres/24 heures. L'urine contient principalement de l'eau, de l'urée, de l'acide urique, de l'ammoniaque, des électrolytes et éventuellement des toxiques exogènes. L'urine ne contient normalement pas de protéines, ni de glucides ou de lipides. La présence de ces substances dans est un indice d'une pathologie.

L'épithélium des voies urinaires est spécifique, il s'agit de **l'urothélium**, que l'on retrouve dans les calices, le bassinnet, l'uretère et la vessie. C'est un épithélium pseudostratifié composé de trois types cellulaires :

- les cellules basales, petites cellules cubiques posées sur la lame basale,
- les cellules intermédiaires, qui ont un pôle basal effilé qui vient au contact de la lame basale, et un pôle apical ovale ressemblant ainsi à une raquette d'où leur nom de cellules en raquette,
- les cellules superficielles ou cellules en parapluie, qui recouvrent les autres. Elles sont grandes, parfois binucléées et possèdent de nombreuses jonctions entre elles (zonula occludens, étanchéité, interdigitations). Elles sont recouvertes d'une cuticule, qui protège l'épithélium du contenu de la vessie. On parle également de cell coat. Il s'agit en fait du feuillet externe de la membrane apicale qui est très épais, avec la présence d'une protéine particulière, l'uroplakine, qui possède de nombreux et volumineux domaines extracellulaires. Ces cellules ont également des replis cytoplasmiques qui contiennent des vésicules, qui représentent des réserves de membrane mobilisables lors de l'étirement de l'épithélium.

Le nombre de couches est variable, il dépend du segment, jusqu'à 8 au niveau de la vessie humaine.

L'urothélium est dit polymorphe, il change d'aspect selon que les conduits sont vides ou pleins. Les cellules ont la capacité de s'étirer et de glisser les unes sur les autres.

- à vide, l'épithélium est haut, les cellules basales sont cubiques et serrées, les autres sont aussi relativement cubiques,
- à plein, l'épithélium s'étire et devient plus plat, les cellules basales sont moins serrées, les autres deviennent pavimenteuses, notamment les superficielles.

1) Uretère

L'uretère est un tube musculaire long (25 à 30 cm) et étroit qui conduit l'urine du rein à la vessie. Sa paroi est composée de trois couches : muqueuse, musculuse et adventice.

- La muqueuse est composée d'un urothélium, qui repose sur un chorion conjonctivo-élastique. Elle est plissée à l'état vacant, formant une lumière étoilée en coupe, et permettant sa dilatation lors du passage de l'urine.
- La musculuse est formée de deux couches de fibres musculaires lisses dans la partie haute de l'uretère (comme dans les bassinets), une longitudinale interne et une circulaire externe (NOTE : c'est l'inverse du tube digestif). Dans le 1/3 inférieur, il y a une troisième couche musculaire (longitudinale externe). Les fibres musculaires sont regroupées en faisceaux entourés de travées conjonctives épaisses, permettant des mouvements péristaltiques (progression de l'urine) sous contrôle du SN végétatif.
- L'adventice est classique : tissu conjonctif lâche contenant vaisseaux et nerfs ainsi que de nombreuses fibres élastiques.

2) Vessie

La vessie est l'organe réservoir de l'urine, sa structure est identique au 1/3 inférieur de l'uretère. Les couches de FML sont moins bien définies, la musculature est dite plexiforme.

L'adventice est riche en adipocytes. L'adventice se transforme en séreuse au contact du péritoine.

3) Urètre

Canal excréteur terminal qui conduit l'urine de la vessie à l'extérieur. Présence d'un sphincter à la jonction vessie-urètre, formé par FML de la couche musculaire moyenne de la vessie + FML urétrales.

Urètre féminin

Long de 4 à 5 cm, bordé par un épithélium stratifié pavimenteux (épidermoïde non kératinisé, Malpighien), présence de glandes muqueuses dans le chorion (lubrification paroi).

Présence d'un sphincter musculaire strié, donc à contrôle volontaire, dans sa partie médiane au niveau de la traversée des muscles du plancher pelvien.

Urètre masculin

Long de 20 à 25 cm, il est également le conduit final de l'appareil génital. Il se divise en trois zones : urètre prostatique, membraneux et pénien.

Urètre prostatique : s'étend du col de la vessie jusqu'à la prostate, abouchement de nombreux canaux glandulaires et des canaux éjaculateurs d'origine prostatique. Son épithélium est identique au segment précédent.

Urètre membraneux : court segment (1 cm) qui traverse les muscles du plancher pelvien, possède un sphincter volontaire (muscles striés) responsable du contrôle mictionnel. A partir de là, l'épithélium est moins spécialisé, il devient pseudostratifié prismatique

Urètre pénien ou spongieux : partie distale qui circule dans le corps spongieux du pénis, même épithélium que le précédent. En fin d'urètre, l'épithélium fusionne avec l'épithélium Malpighien externe. A ce niveau, présence de glandes, comme chez la femme.

III - Développement Embryonnaire

L'appareil urinaire dérive du mésoderme intermédiaire (cordon néphrogène) et du sinus uro-génital.

1) Rein et voies urinaires hautes

Le cordon néphrogène est issu du mésoderme intermédiaire par migration ventrale lors de la plicature transversale (j28). Il se segmente en amas indépendants appelés **néphrotomes** (métamérisation), cette segmentation est inégale ; complète dans la zone craniale, intermédiaire dans la zone moyenne et inexistante dans la zone caudale. Ces trois zones du cordon néphrogène donneront les trois ébauches rénales (pronéphros, mésonéphros, métanéphros) qui seront successivement créées entre la 4^e et la 8^e semaine.

La 3^e ébauche persiste et devient fonctionnelle à la 12^e semaine. C'est le métanéphros, qui va donner les reins et les voies urinaires hautes. (Les voies urinaires basses sont issues du sinus uro-génital.)

Pronéphros

Formation la plus craniale (rein céphalique).

Structure primitive et non fonctionnelle.

Apparaît au cours de la 4^e semaine et disparaît rapidement (1 semaine).

Mésonéphros

Apparaît en fin de 4^e semaine.

Se situe en position moyenne du cordon.

Est fonctionnel pendant une courte période.

Involve vers la 10^e semaine, perd sa fonction urinaire mais reste important pour le développement génital. En particulier, le canal mésonéphrotique (= canal de Wolff).

Canal mésonéphrotique : cordon cellulaire mésenchymateux qui se forme sur le versant dorsal du cordon néphrogène puis s'en sépare. Il se développe en direction caudale pour finalement fusionner avec le sinus uro-génital.

Métanéphros

Apparaît avant l'involution du mésonéphros.

C'est le rein définitif.

Il dérive du blastème métanéphrogène sous l'induction du bourgeon urétéral.

Le blastème métanéphrogène est issu de la partie la plus caudale du cordon néphrogène, non segmentée.

Le bourgeon urétéral est une excroissance du canal de Wolff.

Le blastème métanéphrogène donnera les capsules de Bowman et les tubes jusqu'au TCD, le bourgeon urétéral donnera les voies urinaires hautes (tubes collecteurs, calices et uretères).

En fait il y a induction réciproque entre ces deux structures.

Développement des reins

Le bourgeon urétéral pénètre dans le blastème métanéphrogène et se divise jusqu'à donner les voies urinaires hautes. A l'extrémité des différentes branches se forment les ampoules urétérales.

Au contact des ampoules urétérales, les cellules du blastème métanéphrogène se contractent en néphrotomes qui vont suivre la néphronogenèse : néphrotomes pleins, vésicules, tubules. Les tubules se différencient pour donner TCD, anse de Henlé, TCP et capsule de Bowmann.

Ce développement s'opère sous l'induction de nombreux facteurs : facteurs de transcription, facteurs de croissance, gènes régulateurs... Il a lieu entre la 8^e et la 38^e semaine en trois vagues successives de néphronogenèse.

Ascension des reins

Le métanéphros n'est pas à la position définitive du rein adulte, il subit une ascension pour finir dans la région lombaire supérieure. Cette relocalisation est le fruit de la croissance disproportionnée de l'embryon. Dans le même temps, il y a cloisonnement du cloaque.

2) Voies urinaires basses

Vessie

La vessie est d'origine endodermique, puisque formée à partir du sinus uro-génital. Elle est en continuité avec l'allantoïde. Ce dernier se colmate progressivement et devient l'ouraqué (ligament ombilical médian, cordon fibreux).

Les extrémités inférieures des canaux mésonéphrotiques (canaux de Wolff) sont incorporées à la paroi postérieure de la vessie. La croissance rapide de la vessie induit la séparation, et donc les abouchements distincts, des canaux de Wolff et des bourgeons urétéraux.

Les canaux de Wolff (extrémités inférieures des canaux mésonéphrotiques) restent dans la partie basse du sinus uro-génital, en dessous de la vessie (futurs canaux déférents). Les bourgeons urétéraux se déplacent en direction craniale (futurs uretères).

La zone vésicale comprise entre les abouchements de ces canaux forme le trigone vésical, qui possède un épithélium de transition d'origine mésodermique.

Urètre

Dérive de la partie inférieure du sinus uro-génital, donc origine endodermique. L'urètre en formation produit des excroissances endodermiques qui forme des glandes génitales dans le mésoderme avoisinant.

Chez le male, la partie terminale est d'origine ectodermique (épithélium pavimenteux stratifié).

3) Malformations

Malformations rénales

Anomalie de nombres

Agénésie rénale :

Absence de développement du bourgeon urétéral, donc absence d'induction des vésicules métanéphrotiques (et donc des néphrons).

Unilatérale : asymptomatique, viable.

Bilatérale : non viable.

Duplication du rein (ou des voies urinaires hautes) :

Se produit quand le bourgeon urétéral se divise avant d'entrer dans le blastème métanéphrogène, rare.

Rein ectopique

Rein pelvien : pas d'ascension, rein qui est resté dans le pelvis ou dans la région lombaire inférieure.

Rein en fer-à-cheval : fusion des pôles inférieurs des blastèmes, d'où défaut d'ascension, arrêt par l'artère mésentérique inférieure.

Anomalie de volume

Hypoplasie : Arrêt du développement mais structure normale.

Aplasia : Ebauche rénale fibreuse.

Anomalie de structure (dysplasies)

Reins multikystiques : Anomalie de la différenciation rénale : absence de néphrons normaux et tissu conjonctif abondant, anomalie congénitale, différente de l'hypoplasie et de l'atrophie (destruction secondaire).

Polykystose rénale : caractère familial, formation progressive de kystes par dilatation des anses de Henlé, aboutit à insuffisance rénale (Par exemple : mutation de protéines impliquées dans la signalisation du développement des cellules des TCP).

Malformations des voies urinaires

Anomalie de l'uretère

Anomalies de trajet

Anomalies de calibre : Méga uretère

Anomalies de nombres : duplications fréquentes, asymptomatiques

Partielles (uretères bifides), complètes

Malformations de l'orifice urétéral

Reflux vésico-rénal : défaut du sphincter à la jonction vessie - urètre

Ectopie de l'orifice urétéral : souvent associée à une duplication

Obstructions : hautes (jonction pyélo-urétérale, uretère juxta-vésical), basses (valve de l'urètre postérieur)

Extrophie de la vessie

Formation anormale de la paroi abdominale avec exposition à l'extérieur de la paroi postérieure de la vessie, nécessite une reconstruction chirurgicale, en général couplée à d'autres malformations (épispadias...). Cause : absence de migration du mésoderme au niveau antérieur de la vessie.

Pathologies de l'ouraque

Liées à un défaut de résorption de l'allantoïde : kystes (infection), fistule borgne (interne ou externe), fistule complète (écoulement d'urine par le nombril)