

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire

THEME :

EXAMEN MACROSCOPIQUE DES LESIONS REINALES CHEZ
LES PETITS RUMINANTS

Présenté par :

-MENACER ICHRAK

Encadré par :

- Mr. HMIDA HOUARI

Année universitaire : 2017 – 2018

DEDICACES

C'est tout simplement que je dédie ce projet de fin d'études :

A mon père Sahraoui

Pour ton amour, pour tes sacrifices, pour ton soutien tout au long de mes études j'espère être la source de ta fierté. Que ce travail soit un modeste témoignage de mon éternelle reconnaissance. Que Dieu te garde.

A ma mère Hadjira

Nulle phrase aussi expressive soit-elle ne saurait exprimer ma reconnaissance pour ton Dévouement, tes précieux conseils et les efforts que tu ne cesse de déployer depuis mon enfance. En Ce jour mémorable, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Que Dieu te donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mes frères Yassine Sid Ali et mes sœurs Fatna, Amel, Hassiba et Djédla

En souvenirs des meilleurs moments que nous avons partagés. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour. Je vous souhaite plein de bonheur et de réussite. Que Dieu vous protège et vous accorde santé et bonheur.

**A toute ma famille en témoignage de ma grande affection et de ma
Reconnaissance et sans qui je ne serais rien.**

A tous mes enseignants et à tous ceux qui m'ont aidée

En témoignage de mon amour et de ma reconnaissance.

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire nous remercions **ALLAH** qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'études. Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire. Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de l'Institut des Sciences Vétérinaires de Tiaret, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

je tiens à remercier sincèrement Monsieur **HEMIDA Houari** qui, en tant qu'encadreur, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu me consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Je n'oublie pas mes parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amies, qui m'ont toujours encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci

À tous et à toutes.

MENACER ICHRAK

TABLE DES MATIERES

Introduction	01
<u>1^{ère} Partie</u> : Anatomie, Histologie et physiologie du rein chez les petits ruminants	
Rappel histologique	02
Anatomie des reins	03
I.1. Caractéristiques Physiques	03
I.2. Topographie	03
I.3. Conformation Extérieure.....	04
I.4. Conformation Intérieure.....	06
I.5. Ultrastructure	08
I.5.1. Néphron	08
a. Corpuscule rénale (cortex)	08
b. Tubule de néphron	09
b.1. Tube proximal	09
b.2. Anse de Henlé	09
b.3. Tube Distal	10
c. Complexe juxtaglomérulaire	10
I.5.2. Tube Collecteur	11
I.5.3. Sinus Rénal	12
I.6. Vascularisation et innervation	12
a. Vascularisation arterio-veineuse	12
b. Innervation	13
II. Histologie Rénale	14
A. Structure Générale	14
1. Le rein	14
2. Les voies urinaires	16
A. Le Néphron	16
1. Le niveau de filtration	18
2. Niveau de réabsorption-sécrétion : le tubule	20
a. Le tube proximal	20
b. L'anse grêle de Hanlé	21
c. Le tube distal	21
d. Le tube collecteur	21
3. Néphrons courts et néphrons longs	23

4. Appareil juxta-glomérulaire	25
D. Les surrénales	26
I. La cortico-surrénale	26
E. L'Epiphyse	27
F. Les ilots de la langherans du pancréas	28
III. Notions de physiologie urinaire	28
III.1 Production de l'urine	28
III.1.a. Filtration Glomérulaire	28
III.1.b. Réabsorption tubulaire	33
III.1.c. Sécrétion Tubulaire	42
III.2. Concentration et dilution de l'urine	42
III.2.a. Réabsorption de chlorure de sodium et de l'eau dans l'anse de Henlé :	
Le système à contre-courant	43
III.2.b. Echanges du tube collecteur et hormone antidiurétique	49
III.3. Echanges ioniques et leur régulation	52
III.3.a. Réabsorption du calcium et sa régulation	52
III.3.b. Réabsorption de sodium, sécrétion de potassium et aldostérone	53
III.3.c. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).....	55
III.3.d. Echanges d'ions hydrogène et acidification de l'urine	58
III.4. Production d'érythropoïétine.....	62

2^{ème} Partie : Les lésions du rein chez les petits ruminants.

I. Les maladies du rein	63
I. 1. Anomalies du développement (aplasie rénale, hypoplasie et Dysplasie	63
I.1.1. L'aplasie rénale	63
I.1.2. L'hypoplasie rénale	63
I.1.3. La dysplasie rénale	63
I. 2. Reins Ectopiques et fusionnés	64
I. 3. Les kystes rénaux	64
II. Les maladies glomérulaires	66
II.1. Glomérulite suppurative (néphrite embolique)	67
II.2. Glomérulite Virale	68
II.3. Glomérulonéphrite chimique	68
II.4. Glomérulonéphrite immune-médiée.....	69

II.4.A. Glomérulonéphrite proliférative.....	76
II.4.B. Glomérulonéphrite membranaire	77
II.4.C. Glomérulonéphrite membranoproliférative.....	78
II.5. Glomérulosclérose.....	79
II.6. Amylose glomérulaire	80
III. Maladies des tubules et interstitium	81
III.1. Azotémie et Urémie.....	81
III.2. Insuffisance rénale aiguë	84
III.3. Nécrose tubulaire aiguë	86
III.4. Lésions accidentelles de tubules rénaux	103
III.5. Néphrite tubulo-interstitielle	103
III.6. Néphrite granulomateuse.....	107
IV. Maladies du pelvis rénal	107
IV.1. Pyélonéphrite	107
IV.2. Hydronephrose	111
V. Fibrose Rénale (scarring)	113
VI. Perturbations circulatoires	115
VI.1. Hyperémie et congestion	115
VI.2. Hémorragie et thrombose	116
VI.3. Papillaire (crête médullaire)	120
VII. Néoplasie	121
VII.1. Tumeurs épithéliales	121
VII.2. Tumeurs mésenchymales	123
VII.3. Tumeurs métastatiques	123
VIII. Maladies obstructives	123
VIII.1. Lithiases urinaires.....	123
VIII.2. Calculs de silice	126
VIII.3. Calculs de struvite	126
VIII.4. Calculs d'oxalate	127
VIII.5. L'acide urique et calculs d'urate	127
VIII.6. Calculs de Xanthine	128
VIII.7. Calculs de cystine	128

LISTE DES FIGURES

<u>FIGURES</u>	<u>TITRES</u>	<u>PAGES</u>
Fig. n° 01	organe lombaires et pelviens d'une chèvre (vue ventrale, après ablation des viscères digestives) ...	04
Fig. n° 02	Conformation extérieure des reins des petits ruminants.....	05
Fig. n° 03	Schéma de coupe longitudinale sagittale de rein de petit ruminant	06
Fig. n° 04	la différence entre différents reins	07
Fig. n° 05	Le corpuscule de Malpighi et l'appareil juxtaglomérulaire.	08
Fig. n° 06	Schéma de la vascularisation du néphron	11
Fig. n° 07	Dessin schématique d'une coupe d'un rein (grandeur naturelle)	14
Fig. n° 08	La vascularisation rénale.....	15
Fig. n° 09	Représentation tridimensionnelle schématique d'un glomérule de Malpighi coupé en deux.	19
Fig. n° 10	Les échanges hydro-électrolytiques au niveau du néphron.....	20
Fig. n° 11	Schéma du néphron.....	24
Fig. n° 12	Flux de certaines substances le long du néphron	33
Fig. n° 13	Schéma du transport du sodium de la lumière tubulaire vers les cellules tubulaires épithéliales et son co-transport avec le glucose (ou les acides aminés).....	36
Fig. n° 14	Schéma de l'endocytose des protéines filtrées médiée par des récepteurs dans le tube proximal	38
Fig. n° 15	Schéma de la réabsorption des bicarbonates et de la sécrétion de protons dans le tube proximal	40
Fig. n° 16	Schéma des fonctions de transport dans la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé	45
Fig. n° 17	Système à contre-courant dans l'anse de Henlé	47
Fig. n° 18	Schéma de la sécrétion de protons et de la réabsorption de bicarbonates dans les cellules intercalées sécrétrices d'acide (cellules A) du tube collecteur	50
Fig. n° 19	Schéma des transports dans la cellule principale du tube collecteur	54
Fig. n° 20	Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone	57
Fig. n° 21	Schéma (hypothétique) de la sécrétion des bicarbonates (et réabsorption de Protons) dans les cellules intercalées de type B du tube collecteur cortical	60
Fig. n° 22	Schéma résumant les fonctions des différentes parties du néphron et du tube collecteur	61

Fig. n° 23 : diagramme schématique des médiateurs de la lésion glomérulaire immunitaire et de la lésion des cellules épithéliales.	72
Fig.n° 24: schémas de la lésion glomérulaire induite par un anticorps.	74
Fig. n° 25: Schéma de la néphrose lupique (A et C) et de la glomérulonéphrite membraneuse (B et D).....	76
Fig. n°26: glomérulonéphrite membranoproliférative, glomérule, rein..	77
Fig. n°27: schéma de l'insuffisance rénale ischémique.	88
Fig. n° 28: Schéma de l'effet de l'ischémie sur la structure et la fonction des cellules.	90
Fig. n° 29: diagramme schématique de l'effet de l'ischémie sur le cytosquelette d'actine et les interactions de la membrane du cytosquelette à la surface dans les cellules tubulaires proximales.	92
Fig. n° 30: Diagramme schématique du cytosquelette d'actine et des interactions de la membrane de surface du cytosquelette dans les cellules tubulaires proximales.	92
Fig. n° 31: diagramme schématique des mécanismes de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) au cours de l'insuffisance rénale aiguë ischémique.	93
Fig. n° 32: Schéma des effets de l'ischémie et de la reperfusion.....	95
Fig. n° 33 : Schéma de la nécrose tubulaire aiguë, tubules proximaux rénaux. La nécrose tubulaire aiguë résulte d'une néphrotoxine ou d'une ischémie.	96
Fig. n° 34: moutons.	97
Fig. n° 35: néphrose, toxicose au plomb, rein, cortex, rat. Les corps d'inclusion intranucléaires à acidité rapide (flèche) présents dans l'épithélium tubulaire contourné proximal permettent de diagnostiquer l'empoisonnement par le plomb. Tache acido-résistante avec contre-coloration H & E.	100
Fig. n° 36: Maladie rénale pulpaire, Clostridium perfringens type D toxine, rein, agneau.	104
Fig. n° 37: Rein Cloisonné, section dorsale, chèvre. Le cortex est diffusément noir; la moelle n'est pas affectée.....	104
Fig. n° 38: Schéma des voies d'infection rénale. L'infection hématogène résulte d'une bactériémie. Plus commun est l'infection ascendante, qui résulte d'une combinaison de l'infection de la vessie urinaire, le reflux vésico-urétéral, et le reflux intra rénal.....	108
Fig. n° 39: Hydronéphrose, rein, section dorsale. Un mouton. Le bassin de chaque rein est nettement dilaté.....	112
Fig.n°40. Schéma de la vascularisation du rein.	118
Fig. n° 41: Schéma de l'infarctus rénal....	119
Fig. n° 42: Urolithiase, urètre pénien. Un mouton..	124

LISTE DES TABLEAUX

<u>TABLEAUX</u>	<u>TITRE</u>	<u>PAGES</u>
TABLEAU N° 01 :	Histologie des voies urinaires.....	17
TABLEAU N°02 :	Les différents segments du néphron.	17
TABLEAU n° 03:	les maladies à glomérulonéphrite à complexes immuns.....	70
TABLEAU n° 04 :	lésions et mécanismes	82
TABLEAU n° 05 :	Néphrotoxine communes des animaux domestiques.....	98
TABLEAU n° 06 :	Causes de la néphrite interstitiel	105

Introduction

INTRODUCTION

Le rein est un organe primordial chez les ruminants. Il joue un rôle central dans la régulation de l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme et l'excrétion des déchets du métabolisme et de substances exogènes parfois toxiques pour l'animal. Il est relié à un système excréteur (bassinets, uretère, vessie, urètre) qui évacue l'urine produite vers le milieu extérieur.

A chaque systole cardiaque, les reins reçoivent un quart du volume sanguin éjecté. Le débit sanguin rénal est essentiel à la bonne réalisation de la production de l'urine. Toute altération de ce débit au-delà des limites physiologiques peut avoir des conséquences néfastes sur le rein et entraver son fonctionnement. De plus, l'importance du volume sanguin traversant le rein le rend très sensible à de nombreuses infections et toxiques présents dans le sang, qu'il a souvent pour charge d'éliminer.

Les signes cliniques associés à une affection urinaire sont souvent frustrés et peu spécifiques.

Le Rein des petits ruminants présente des particularités anatomiques, physiologiques et histologiques que nous détaillerons dans une première partie, ainsi que la physiologie urinaire, relativement commune entre les mammifères,

L'étiologie des lésions du rein des petits ruminants est multiple et variée, et sera abordée dans une deuxième partie, dans laquelle nous décrirons ces affections susceptibles d'atteindre le rein. Malgré un imbriquement fort entre le tractus urinaire et le tractus génital, notamment chez le mâle, les affections du pénis (hypospadias, posthite), du fourreau et de la vulve (balanoposthite et vulvite ulcératives respectivement) sont considérées comme des affections génitales et non urinaires.

Chapitre I
anatomie, histologie
et Physiologie du rein chez les petits ruminants

PREMIERE PARTIE : ANATOMIE, HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DU REIN CHEZ LES PETITS RUMINANTS

Rappel histologique :

Les reins sont les organes sécréteurs de l'urine, sont deux glandes volumineuses, l'une droite et l'autre gauche, situées dans la région lombaire crâniale et généralement appliquées contre la paroi dorsale de la cavité abdominale, de part et d'autre des gros vaisseaux qui longent la colonne vertébrale. **(BARONE R 2001)**

Leur rôle ne se limite pas à l'extraction des produits de déchets et des substances étrangères transportées par le sang. Par l'élimination contrôlée de l'eau et des sels du plasma, ils maintiennent l'équilibre osmotique du sang et des tissus et régularisent la masse des liquides de l'organisme. Ils sont en conséquence le siège d'une circulation extrêmement active et pourvus d'un système vasculaire fortement spécialisé. Ils ont en outre des fonctions endocrines encore incomplètement connues : sécrétion de rénine (enzyme qui induit la production de l'angiotensine, puissant agent de l'augmentation de la pression artérielle) et d'un facteur érythropoïétique. **(BARONE R 2001)**

Les reins sont les organes chargés de l'élaboration et de l'excrétion d'un liquide excrémental : l'urine. **(PARODI A.L et al 1996)**

Les reins possèdent un rôle majeur dans le maintien de la constance hydrique et électrolytique du milieu intérieur, notamment :

- La régulation du volume sanguin et la pression artérielle
- Le contrôle des concentrations sanguines de plusieurs ions (par exemple : Na, K, Ca)
- Le maintien de pH sanguin via le contrôle de H⁺ et HCO₃ ions sécrétion
- L'élimination des déchets et la récupération des nutriments filtrés **(AKERS et DENBOW 2013)**

I. Anatomie des reins :**I. 1- Caractéristiques physiques :**

Chez les ruminants, ils sont de couleur brun chocolat. Des modifications locales de quelque importance signent en général des lésions. La consistance ferme et peu élastique. Le tissu rénal est relativement friable quand l'organe a été dépouillé de sa capsule fibreuse. La pression ou la dilacération provoquent des fractures dont la disposition est radiaire. Le rein est toutefois beaucoup moins friable que le foie et plus rigide que la rate (**BARONE R 2001**).

I. 2-Topographie :

Les reins se trouvent chez l'adulte dans la région lombaire crâniale, plus ou moins cachés sous les dernières côtes, de part et d'autre de l'aorte abdominale et de la veine cave caudale. Leur situation est rarement symétrique. En générale, le droit est un peu plus crânial que la gauche. Cette disposition est décalée chez les ruminants, dont le pôle crânial du rein gauche atteint à peine le niveau du pôle caudal du rein droit. (**BARONE R 2001**).

Les reins sont localisés en partie dorsale de l'abdomen, de part et d'autre de l'aorte et de la veine cave caudale, ventralement aux premières vertèbres lombaires (**FRANDSON RD et al in BIDAULT C.E.K 1985**).

Les reins sont dits rétropéritonéaux, car ils sont en dehors de la cavité péritonéale. A la différence d'autres organes, cette position leur confère une meilleure attache à la paroi abdominale, au moyen de fascias, de vaisseaux et de péritoine (**FRANDSON RD et al in BIDAULT C.E.K 1985**).

Le rein droit est plus crânial que le gauche (**WOLFE DF et al in BIDAULT C.E.K 1985**)

Chez les ruminants, les pré-estomacs le poussent caudalement et vers la droite, et il se situe alors sur la ligne médiane de l'animal, ou même plus à droite, surtout quand le rumen est plein (**FRANDSON RD et al in BIDAULT C.E.K 1985**).

Les reins des petits ruminants sont relativement plus courts : le rein droit s'étend de la dernière côte au deuxième processus transverse lombaire (ou sous les trois premiers processus transverses), et le rein gauche du troisième au cinquième processus transverses lombaires (**BARONE R 1978**).

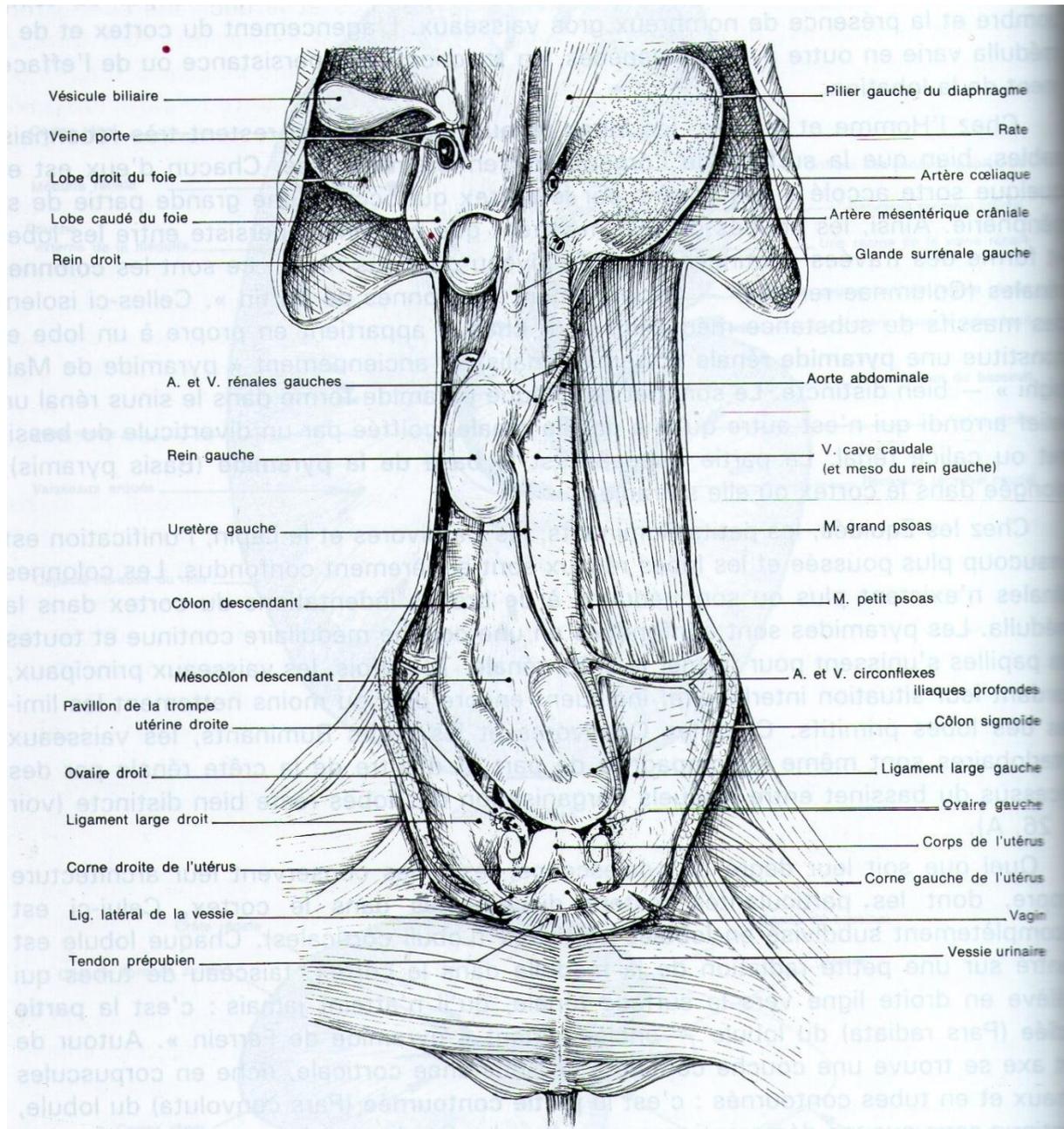


Fig. n° 01 : organe lombaires et pelviens d'une chèvre (vue ventrale, après ablation des viscères digestives) (**BARONE R 2001**).

I.3- Conformation extérieure :

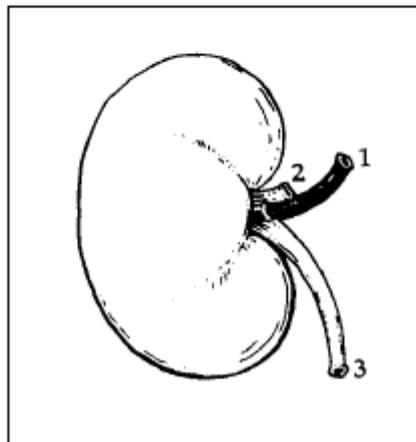
Les petits ruminants appartiennent aux espèces dites à rein lisse, ne sont pas lobés, sont tout à fait lisses en surface et profondément unifiés, régulièrement elliptiques ; ils ont la forme d'un « haricot » épais, sont convexes sur leurs deux faces et généralement arrondis aux deux extrémités (**BARONE R 1978**).

Les reins des ovins et des caprins se ressemblent beaucoup. Ils sont entourés de tissu adipeux. Leur surface est lisse. Leur teinte est brun-rougeâtre et ils sont en forme de haricot épais et

convexe sur les deux faces. La taille des reins droit et gauche est presque égale : 7-8 centimètres de long, 5 centimètres de large et 3-4 centimètres d'épaisseur. Le poids de chacun d'eux est de 120 à 150 grammes (g). Le hile, situé sur le bord médial. Une crête rénale résume les sommets de 12 à 16 pyramides chez le mouton, 10 chez la chèvre (**BARON R in MOREAU C.F.M 1981**).

Une concavité est visible sur la face médiale du rein : le hile. C'est par cette localisation que l'artère et les nerfs pénètrent dans le rein, et que la veine, les vaisseaux lymphatiques et l'uretère en ressortent (**FRANDSON RD et al BIDAULT C.E.K 1985**).

Le rein est entouré d'un tissu conjonctif fibreux formant la capsule (**WOLFE DF et al in BIDAULT C.E.K 1985**). Celle-ci est mince et blanchâtre et se réfléchit dans le sinus rénal par le hile. En dehors de toute inflammation, la capsule rénale est facile à séparer du tissu sous jacent, sauf peut être au niveau du hile, où elle se mélange avec la paroi de l'uretère [88]. Elle devient adhérente à ces tissus en cas d'inflammation chronique (**BARONE R in BIDAULT C.E.K 1985**)



1. artère rénale; 2. veine rénale; 3. uretère

Fig. n° 02 : Conformation extérieure des reins des petites ruminants (d'après **MOREAU C.F.M 1981**).

Les reins des petits ruminants sont quasiment symétriques. Ils présentent une surface lisse et une absence de lobation. Ils ressemblent à des haricots épais et courts, de forme bombée. Leurs dimensions sont 7 à 8 cm de long pour 5 cm de large et 3 à 4 cm d'épaisseur. Ils pèsent entre 120 et 150 grammes chacun (**BARONE R in BIDAULT C.E.K 1985**). Le cousin adipeux qui les entoure les protège des pressions de déformation (**DYCE KM et al in BIDAULT C.E.K 1985**).

I. 4-Conformation intérieure :

L'uretère prend son origine dans le bassinnet. Le bassinnet est contenu dans une cavité : le sinus rénal. Cette cavité contient également les vaisseaux et nerfs du rein, le tout emballé dans un conjonctif lâche (**BARONE R 1978**).

Le bassinnet reçoit l'urine des tubules collecteurs. (**FRANDSON RD et al in BIDAULT C.E.K 1985**).

La partie du rein entourant le bassinnet est la médulla. Elle a un aspect strié du fait de la présence des nombreux tubes collecteurs et anses de Henlé orientés radialement (**REECE WO in BIDAULT C.E.K 1985**).

Chez les petits ruminants, les lobes rénaux sont fusionnés et ainsi les papilles sont regroupées en un sillon longitudinal unique : la crête rénale. On compte 12 à 16 pyramides chez le mouton, 10 chez la chèvre (**BARONE R 1978**).

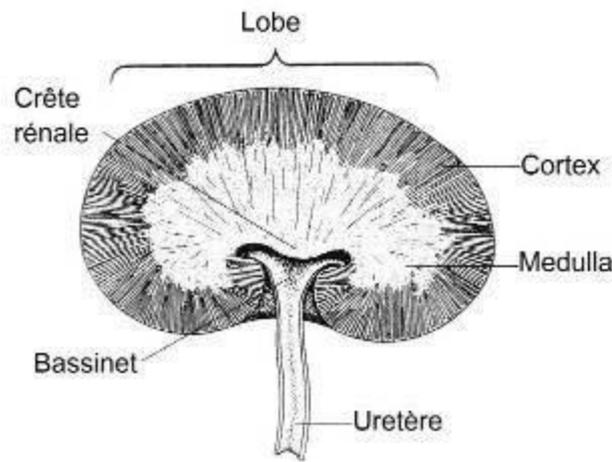


Fig. n° 03 : Schéma de coupe longitudinale sagittale de rein de petit ruminant (**d'après FRANDSON RD et al in BIDAULT C.E.K 1985**)

Le cortex est subdivisé en lobules. La pars radiata du lobule est la partie en prolongement d'une radiation médullaire dans le cortex. Elle est aussi appelée Pyramide de Ferrein. Autour de cet axe se trouve la pars convoluta, qui contient les corpuscules rénaux et les tubes contournés. Les parties contournées adjacentes forment le labyrinthe rénal. La couche sous capsulaire est formée de tubes flexueux : c'est le cortex corticis (**BARONE R 1978**).



Fig. n° 04 : la différence entre différents reins (photo prise par *J.M.C. H.Q.A.*, inspection vétérinaire)

I. 5-Ultrastructure :

I. 5-1- Néphron :

Est l'unité fonctionnelle des reins. Les cellules rénales tubulaires sont très actives et responsables de nombreuses réabsorptions et excréations (LORIN 2009).

a- Corpuscule rénale (cortex) :

Appelé aussi corpuscule de Malpighi, est constitué d'un glomérule artériel enveloppé d'une capsule creuse (origine du néphron) (CARVALHO *et al* 2009).

Le glomérule est une structure globuleuse composée d'un réseau capillaire issu d'une artériole. La capsule glomérulaire (anciennement « capsule de Bowman ») couvre la surface des capillaires et forme avec eux un filtre entre la lumière du capillaire et lumière capsulaire qui marque le début du tubule du néphron. Environ 20% du plasma sanguin afférent est ultrafiltré par le glomérule vers la lumière capsulaire (BARONE R 1978).

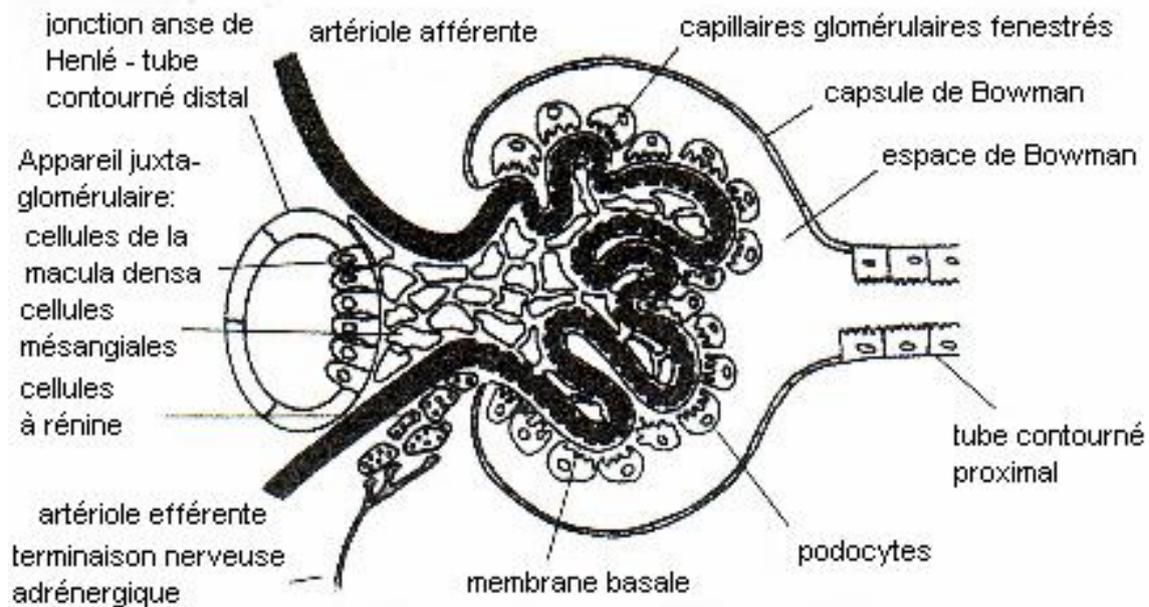


Fig. n° 05 : Le corpuscule de Malpighi et l'appareil juxtaglomérulaire. (D'après KOUSHANPOUR *et al* in MACHEBOEUF A.M 1981)

b- Tubule de néphron :

Ce tube est formé successivement du tubule contourné proximal (TCP), de l'anse du néphron (ou « anse de Henlé »), et du tubule contourné distale (TCD).

b-1- Tube proximal :

Il se compose du tube contourné proximal et de la branche descendante large de l'anse de Henlé. Ce segment est le plus large et le plus long qui chemine uniquement au sein de cortex. Les trois quarts de l'ultrfiltrat sont réabsorbés dans cette partie. Les néphrocytes présents au sein de cette division possèdent une bordure en brosse apicale. En microscopie électronique, la bordure en brosse apparaît sous forme d'une bordure de hautes microvillosités. Cette structure augmente considérablement la surface membranaire apicale de la cellule et joue un rôle fondamental dans les phénomènes d'absorption (**COWGILL ET LANGSTON 2011**).

b-2- Anse de Henlé :

Cet élément du néphron est surtout responsable de la création d'un gradient de pression osmotique cortico-médullaire qui en association avec les segments distaux du tube urinaire (tube contourné distal et tube collecteur), va permettre l'élimination d'urines soit hypertoniques, soit hypotoniques, en fonction de la charge hydrique de l'organisme (**DADOUNE 1990**)

La réalisation de ce gradient est possible grâce à une différence de perméabilité à l'eau et au Na⁺ entre les branches descendantes et ascendantes. Au niveau de la branche descendante grêle, l'eau et le sodium diffusent librement. La branche ascendante large est imperméable à l'eau, mais possède, en revanche, une pompe à sodium qui réabsorbe l'ion Na⁺ pour l'excréter de façon active dans le milieu interstitiel. Ces différences de perméabilités sont dues à l'existence d'une classe particulière de protéines intra-membranaire, les aquaporines (AQP), qui constituent de véritables canaux à eau. Il existe au moins quatre classes d'aquaporines, AQP1 est exprimée à niveau très élevé dans les cellules du tube contourné proximal et de la branche descendante de l'anse de Henlé, alors que les AQP2, 3 et 4 sont exprimées principalement dans les cellules des tube collecteurs. Par contre, les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé sont dépourvues d'aquaporines (**DADOUNE 1990**). En remontant dans la branche large de l'anse de Henlé, l'urine devient donc de plus en plus hypotonique, alors que le milieu interstitiel est globalement hypertonique en raison de sa surcharge en sodium (**DADOUNE 1990**).

Il se crée donc un gradient très important entre l'urine de la partie inférieure de l'anse qui, perméable, se place à l'osmolarité du milieu interstitiel (1200 mOsm/l) et l'urine arrivant dans le tube distale qui possède une osmolarité basse (100 mOsm/l) du fait de sa déplétion en

sodium sans élimination concomitante d'eau (**DADOUNE 1990**).

b-3- Tube distal :

Il comprend le tube contourné distal et la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Histologiquement, le tube distal est délimité par des cellules cubiques qui possèdent des replis membranaires baso-latéraux et des mitochondries associées à ces replis mais ne possèdent pas de bordures en brosse.

Ce tube est impliqué dans la réabsorption des ions, transportés par des pompes concentrées dans les membranes baso-latérales. Bien que morphologiquement uniforme, le tube distal possède trois parties fonctionnelles différentes :

- La branche épaisse de l'anse de Henlé résorbe activement le sodium et les ions chlorures mais pas l'eau et concentre donc les ions dans le milieu interstitiel de la médullaire.
- La macula densa est en contact avec le pôle vasculaire du corpuscule rénal après l'entrée du tube distal dans le cortex. La macula densa semble être le chémorécepteur ionique de l'appareil juxtaglomérulaire.
- Le tube contourné distal résorbe activement les ions sodium sous l'effet de l'aldostérone (**CROSS et MERCER 1993**).

c- Complexe juxtaglomérulaire :

En contact avec le tube droit distal et les artérioles du corpuscule rénales, cette formation participe à la régulation de la pression sanguine. Les cellules qui la composent sont capables de détecter une ischémie rénale ou une baisse de la pression sanguine, et de sécréter la rénine. Son action fait intervenir l'angiotensine (**BARONE R 1978**).

Ce complexe est formé de trois parties : les cellules juxtaglomérulaires, La macula densa et les cellules mésangiales extraglomérulaires (**CROSS et MERCER 1993**).

Les cellules juxtaglomérulaires sont des cellules musculaires lisses modifiées de la paroi de l'artériole afférente d'où proviennent les capillaires glomérulaires. Elles sont d'abord des cellules endocrines, elles produisent une enzyme, la rénine, conservée dans des granules. L'exocytose de ces granules répond à une baisse de la concentration en sels, ou une baisse de la pression sanguine (**CROSS et MERCER 1993**).

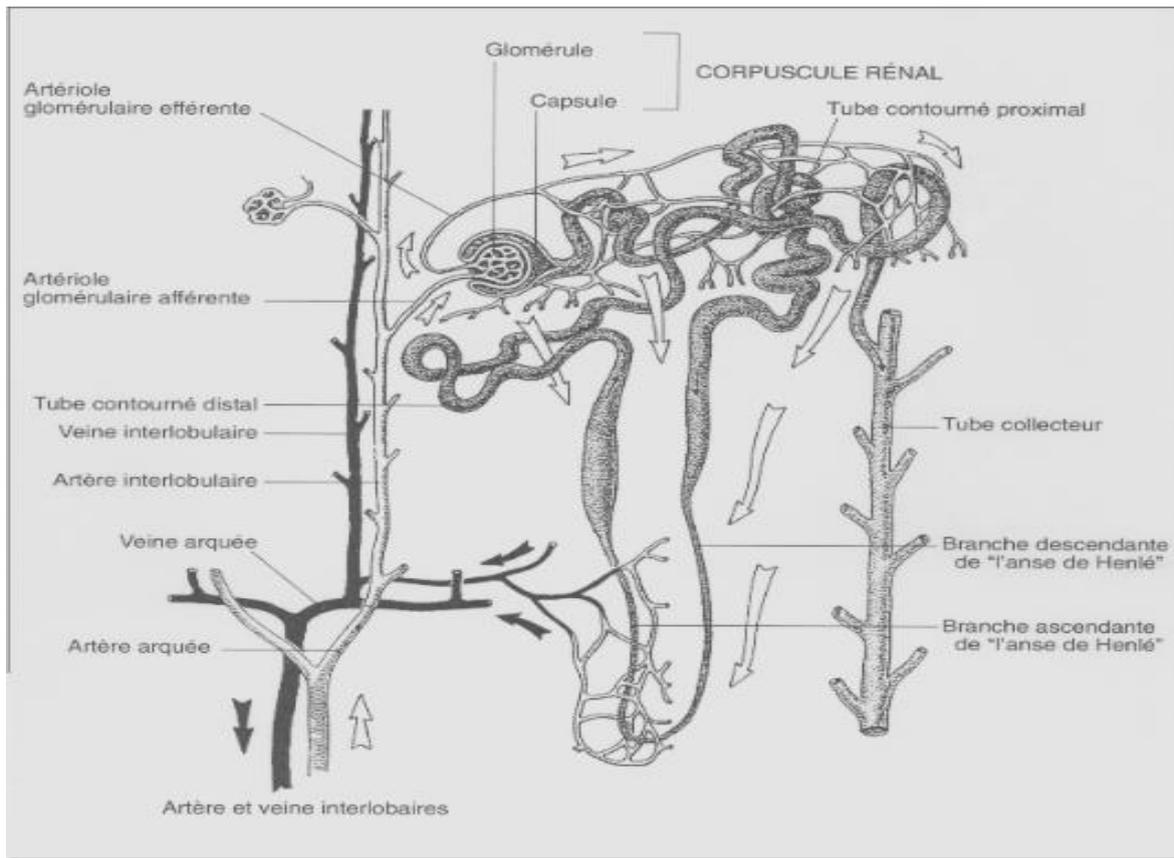


Fig. n° 06: Schéma de la vascularisation du néphron ((D'après **BRAUN et al in MACHEBOEUF A.M 1981**).

I. 5-2- Tube collecteur :

Le tube d'union est en continuité avec un tube arqué (ou tube collecteur cortical) qui s'incurve en profondeur dans la partie radiée du cortex. Les tubes arqués fusionnent, et une vingtaine de ces tubes donnent un tube collecteur médullaire. Le tube collecteur traverse la médulla jusqu'à sa couche interne, où il fusionne avec d'autres tubes droits pour donner le conduit papillaire, qui s'abouche à la papille (**BARONE R 2001**).

Histologiquement, le tube collecteur est délimité par un épithélium cubique simple, aux jonctions bien définies et dépourvu de bordure en brosse (**CROSS et MERCER 1993**).

L'hormone antidiurétique (ADH) augmente la perméabilité des tubes collecteurs, l'eau est attirée dans l'interstitium par la pression osmotique, ce qui concentre l'urine. L'ADH agit aussi sur le tube collecteur dans le cortex en augmentant sa perméabilité à l'eau. Cette action, combinée à celle de l'aldostérone qui augmente la réabsorption du sodium, permet de conserver le sodium et d'ajuster le volume intravasculaire (**CROSS et MERCER 1993**).

I. 5-3- Sinus rénal:

Il est au centre du rein, de forme allongée et s'ouvre par le hile. Il loge le bassinot et les principaux vaisseaux et nerfs. Le bassinot, qui représente la première portion des voies

urinaires (**BARONE R 2001**).

I. 6- Vascularisation et innervation :

La vascularisation rénale est très développée. A chaque systole cardiaque, environ 25% du sang chassé dans l'aorte traverse les reins (**BARONE R 2001**).

L'artère rénale provenant de l'aorte entre dans le rein par le hile et se divise successivement pour donner entre autres les artérioles glomérulaires afférentes, qui entrent dans la composition des corpuscules rénaux. Les artérioles efférentes forment le réseau capillaire pérیتubulaire, dont la partie médullaire forme les vaisseaux droits, ou vasa recta. Le retour veineux est assuré par un système richement anastomosé, contrairement au réseau artériel. Les vaisseaux lymphatiques issus du rein rejoignent les nœuds lymphatiques rénaux et lombo-aortiques (**BARONE R 2001**).

Proche des vaisseaux, on identifie un plexus rénal. Les nerfs qui le constituent, appartenant aux systèmes sympathique et parasympathique, sont sensitifs ou vasomoteurs. Les tubes rénaux ne semblent pas recevoir d'innervation propre (**BARONE R 2001**).

a- Vascularisation artério-veineuse :

Le sang arrive au rein par l'artère rénale qui se divise en branches antérieure et postérieure. Celle-ci naissent des artères interlobaires qui montent dans les colonnes de Bertin. Au niveau de la base des pyramides de Malpighi naissent les artères arciformes, parallèles à la capsule rénale à partir desquelles se détachent, à angle droit, des artères interlobaires qui parcourent la corticale entre les pyramides de Ferrein (**DADOUNE 1990**).

Les artères interlobaires représentent les branches d'origine des artères glomérulaires afférentes, qui se résolvent en un système capillaire porte glomélaire. La destinée de l'artère efférentes du glomérule diffère selon la position du corpuscule dans la corticale (**DADOUNE 1990**).

Dans les corpuscules profonds, juxtamédullaires, l'artère efférente donne naissance aux éléments artériels des vaisseaux droit (vasa recta), qui suivent un trajet rectiligne plongeant dans médullaire en relation étroite avec les éléments des néphrons. Ce système joue un rôle majeur dans le maintien d'une osmolarité élevée dans le tissu interstitiel médullaire (**DADOUNE 1990**).

Dans les corpuscules du cortex moyen, l'artère efférente se résout en un réseau capillaire pérیتubulaire drainé une veine corticale profonde. Dans les corpuscules superficiels, le réseau capillaire pérیتubulaire est drainé par des veines étoilées. Le retour veineux est assuré par des veines interlobulaires qui naissent du système de veines étoilées et qui drainent les veines droites et les veines corticales profondes. Les veines interlobulaires jettent en suite dans des

veines arciformes, puis le sang veineux suit un trajet parallèle à celui des artères vers les veines rénales (**DADOUNE 1990**).

✓ **Vaisseaux lymphatiques :**

Les vaisseaux lymphatiques superficiels drainent le péritoine, la capsule adipeuse, la capsule fibreuse et la partie adjacente du cortex vers les nœuds lymphatiques rénaux, lombo-aortiques, parfois cœliaques voire iliaques médiaux ou latéraux. Les vaisseaux lymphatiques profonds drainent le parenchyme via le hile vers les nœuds lymphatiques rénaux et lombo-aortiques (**BARONE R 1978**). Les nœuds lymphatiques sont ensuite drainés par le tronc lymphatique lombaire.

b- Innervation :

L'innervation rénale concerne les vaisseaux sanguins et les tubules rénaux. Elle est principalement assurée par les systèmes sympathique, surtout issus du plexus cœliaque. Quelques nerfs splanchniques et hypogastriques semblent y participer. Les nerfs suivent l'artère et la veine rénale en échangeant des fibres et formant le plexus rénal, qui pénètre dans le rein par le hile. Les neurones sont surtout adrénérgiques vaso-moteurs, et concernent en particulier les artères (**BARONE 1978**).

II- Histologie rénale :

A – STRUCTURE GENERALE

1- LE REIN :

L'examen à l'œil nu ou à la loupe d'une coupe sagittale médiane d'un rein permet de reconnaître aisément trois parties principales. La périphérie de l'organe est entourée par une capsule conjonctive qui se continue au niveau Du hile avec le tissu conjonctif entourant les calices et le bassinnet.

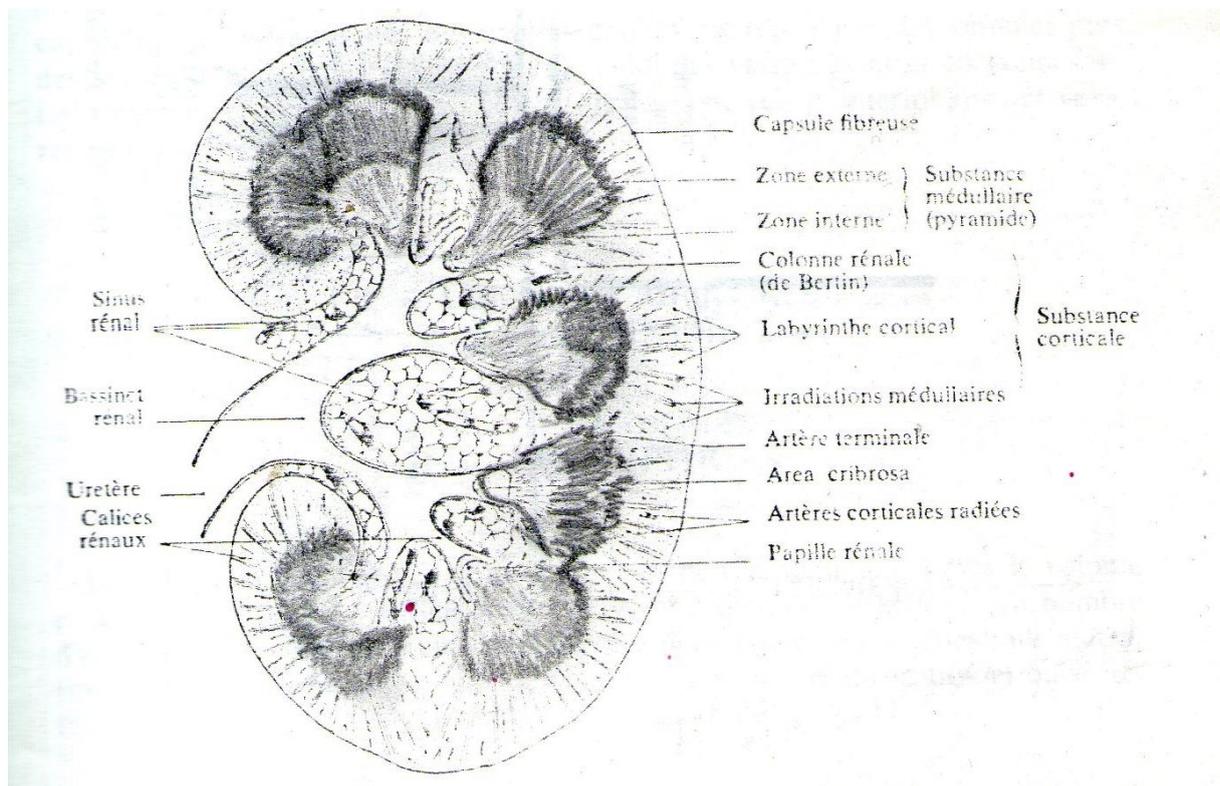


Fig.n°07 : Dessin schématique d'une coupe d'un rein (grandeur naturelle)(D'après **BUCHER.O 1973**).

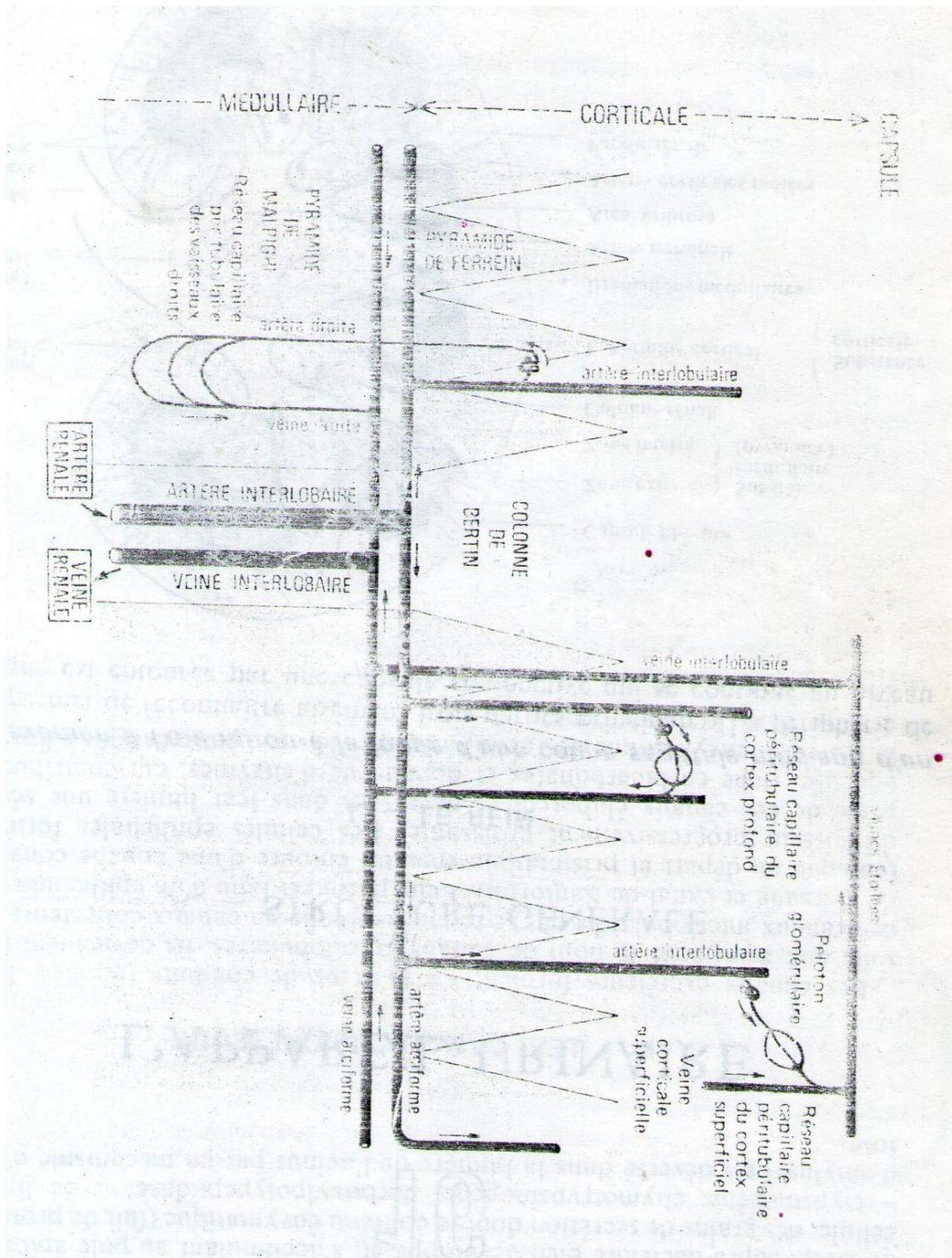


Fig. n°08 : La vascularisation rénale.

La médullaire, située profondément, est constituée par une dizaine de pyramides de Malpighi : chacune d'elles présente un sommet, criblé par les orifices des canaux papillaires et faisant saillie dans la cavité du calice correspondant, et une base, hérissée de nombreuses petites pyramides effilés pointant vers la convexité du rein (pyramides du Ferrein). La corticale, correspondant au reste du parenchyme rénal, est située en périphérie et entre les pyramides de Malpighi (colonnes de Bertin).

Médullaire et corticale sont constituées par l'ensemble des néphrons et du tissu interstitiel du rein.

Au microscope, les diverses portions des néphrons sont enrobées par un tissu conjonctivo-vasculaire interstitiel contenant de nombreux vaisseaux sanguins, quelques lymphatiques et des nerfs végétatifs à destinée vaso-motrice. Les artères interlobulaires, branches de l'artère rénale, montent dans les colonnes de Bertin et, arrivées au niveau de la base des pyramides de Malpighi, se divisent en artères arciformes non anastomosées entre elles. De ces dernières se détachent les artères interlobulaires qui montent perpendiculairement à la surface du rein, entre les pyramides de Ferrein. Des artères interlobulaires naissent les artéioles glomérulaires afférentes qui s'épanouissent en un bouquet capillaire dans le glomérule et dont le sang est ensuite repris par les artéioles glomérulaires efférentes. Celles-ci donnent ensuite le réseau capillaire péritybulaire.

Les artéioles glomérulaires efférentes des néphrons juxta médullaires émettent une branche qui descend irriguer la médullaire (artères droites). Le sang provenant des réseaux capillaires péritybulaire de la corticale et des réseaux capillaires médullaires nés des artères droites est repris par des veinules puis des veines dont le trajet est satellite de celui des vaisseaux artériels (veines interlobulaires et veines droites, veines arciformes, veines interlobaires et veine rénale). **(POIRIER. J et al 1974)**

2 - LES VOIES URINAIRES

Selon le tableau n° 01 on a :

A- LE NEPHRON :

La formation de l'urine, dont le but est de maintenir constants le volume et la composition du milieu intérieur, a lieu dans les néphrons (au nombre d'environ 1 000 000 par rein) et comporte deux étapes essentielles : ultrafiltration du plasma sanguin au niveau du glomérule, puis réabsorption et /ou sécrétion de certaines substances au niveau du tubule. **(Poirier. J et al 1974)**

TABLEAU N° 01 : Histologie des voies urinaires

Voies urinaires	Muqueuse		Musculeuse	Adventice
	Epithélium	Chorion		
-Bassinet	Pseudo-stratifié, polymorphe (de type « urinaire »)	Tissu conjonctivo-vasculaire dépourvu de glandes.	Cellules musculaires lisses en deux couches : -longitudinale, interne ; -circulaire, externe. (+ une troisième couche longitudinale externe dans le tiers inférieur de l'uretère).	Tissu conjonctif

TABLEAU N°02 : Les différents segments du néphron.

Néphron	Glomérule		
	Tubule	Tube proximale	-tube contourné proximal -branche descendante large de l'anse de Henlé
Anse grêle de Henlé		-branche descendante grêle de l'anse de Henlé -branche ascendante grêle de l'anse de Henlé	
Tube distal		-branche ascendante large de l'anse de Henlé -tube contourné distal -canal d'union	
Tube collecteur		(se terminant par le canal papillaire débouchant au sommet des pyramides de Malpighi)	

1- NIVEAU DE FILTRATION : LE GLOMERULE

***Le peloton capillaire :**

L'artère glomérulaire afférente aborde le glomérule par un pôle vasculaire et se résout en 5 ou 6 artérioles qui donnent naissance à une vingtaine d'anses capillaires. Celles-ci sont finalement reprises par l'artère glomérulaire efférente qui quitte le glomérule au niveau de son pôle vasculaire. Ces anses capillaires sont constituées par trois types d'éléments : les cellules endothéliales des capillaires, la lame basale et les cellules mésangiales. Aplaties et jointives les cellules endothéliales des capillaires sont percées de pores parfois munis d'un diaphragme. La lame basale, en continuité avec celle de l'endothélium des artères afférente et efférente du glomérule, est continue et entoure l'endothélium capillaire, mais a la particularité de se comporter au niveau d'une anse capillaire à la façon d'un méso dont les deux feuillets seraient accolés. Les cellules mésangiales, situées à l'intérieur du « méso » constitué par la lame basale, siègent entre les cellules endothéliales des capillaires de l'anse. (POIRIER. J et *al* 1974)

***La chambre de filtration est limitée par la capsule de Bowman :**

Ses deux feuillets, pariétal et viscéral, se réfléchissent l'un dans l'autre au niveau du pôle vasculaire du glomérule. Le feuillet pariétal, fait d'un épithélium pavimenteux simple reposant sur une lame basale vers l'extérieur, se continue avec l'épithélium du début du tube contourné proximal. Le feuillet viscéral est fait d'une couche discontinue de cellules *podocytes*. Les podocytes émettent de nombreux prolongements cytoplasmiques d'où se détachent une multitude de prolongements plus fins (« pieds des podocytes ») qui s'appliquent, en s'intriquant les uns avec les autres, sur la face externe de la lame basale des capillaires. (POIRIER. J et *al* 1974)

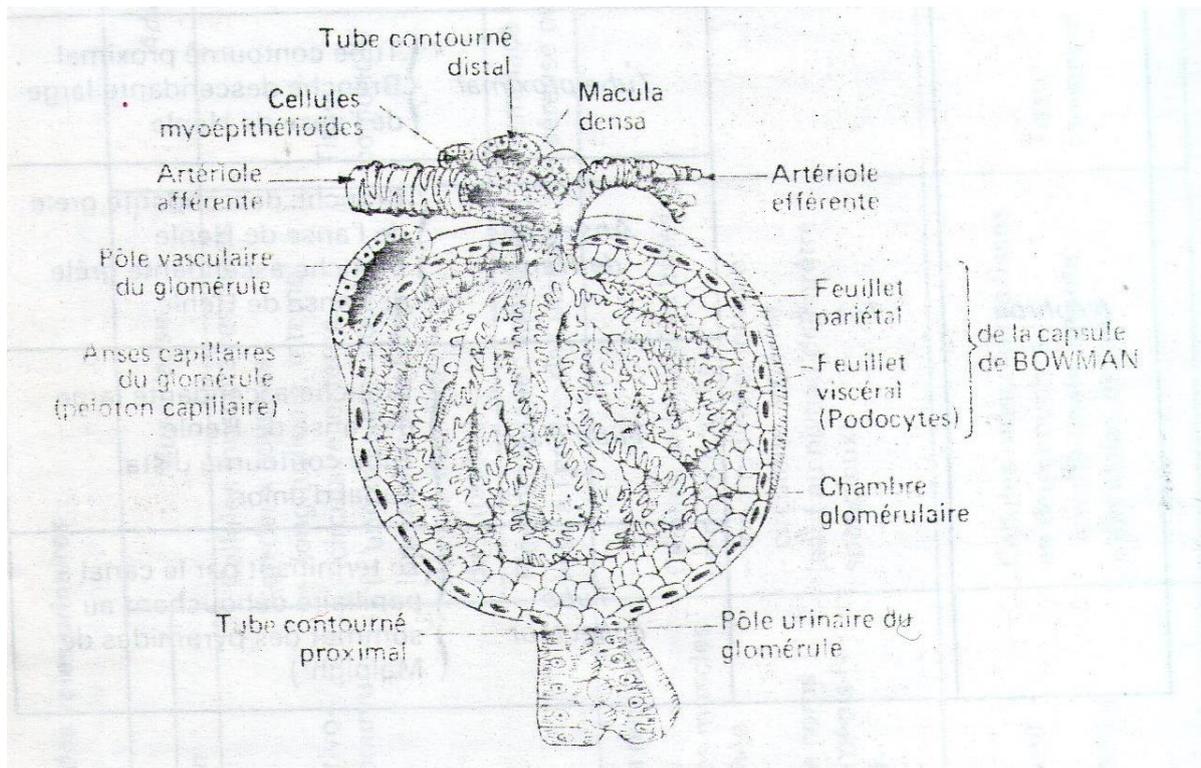


Fig. n°09 : Représentation tridimensionnelle schématique d'un glomérule de Malpighi coupé en deux. (Redessiné d'après BI.COM et FAWCETT.1968)

***La barrière de filtration :**

L'urine primitive se trouvant dans la chambre de filtration résulte d'une ultrafiltration plasmatique qui se fait à travers une barrière comprenant :

- 1°- l'endothélium capillaire fenêtré, par diffusion et/ou passage à travers les pores
- 2°- la lame basale glomérulaire, tamis assez grossier ne s'opposant qu'au passage de très grosses molécules, et surtout
- 3°- la membrane réunissant les pieds des podocytes, tamis plus fin s'opposant au passage des molécules plus petites.

Cette filtration passive dans laquelle les cellules n'interviennent pas de façon active, laisse passer l'eau, les substances dissoutes (glucose, urée, acide urique, créatinine, phosphates, électrolytes) et les petites molécules protéiques de poids moléculaire inférieur à 70 000. (Poirier. J et al 1974)

2 – NIVEAU DE REABSORPTION –SECRETION : LE TUBULE

a) **Le Tube Proximal :**

Le tube proximal est constitué par un épithélium prismatique simple reposant sur sa lame basale. Les cellules qui le composent sont caractérisées par les très nombreuses microvillosités allongées qui forment une bordure en brosse à leur pole apical, les profonds replis de la membrane (**POIRIER. J et al 1974**)

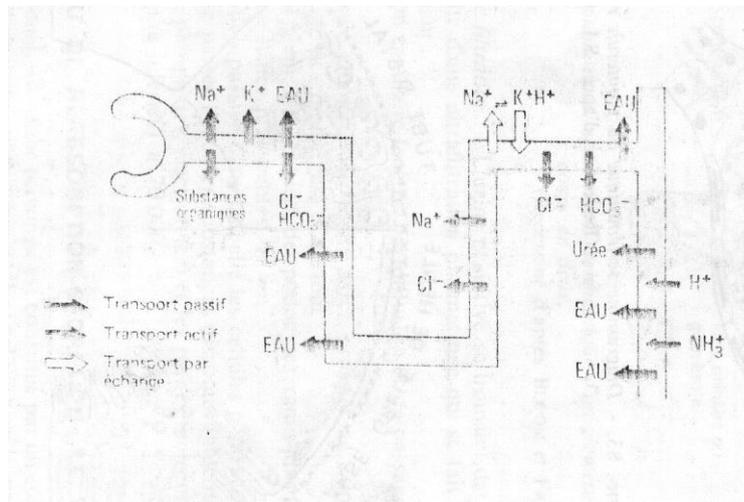
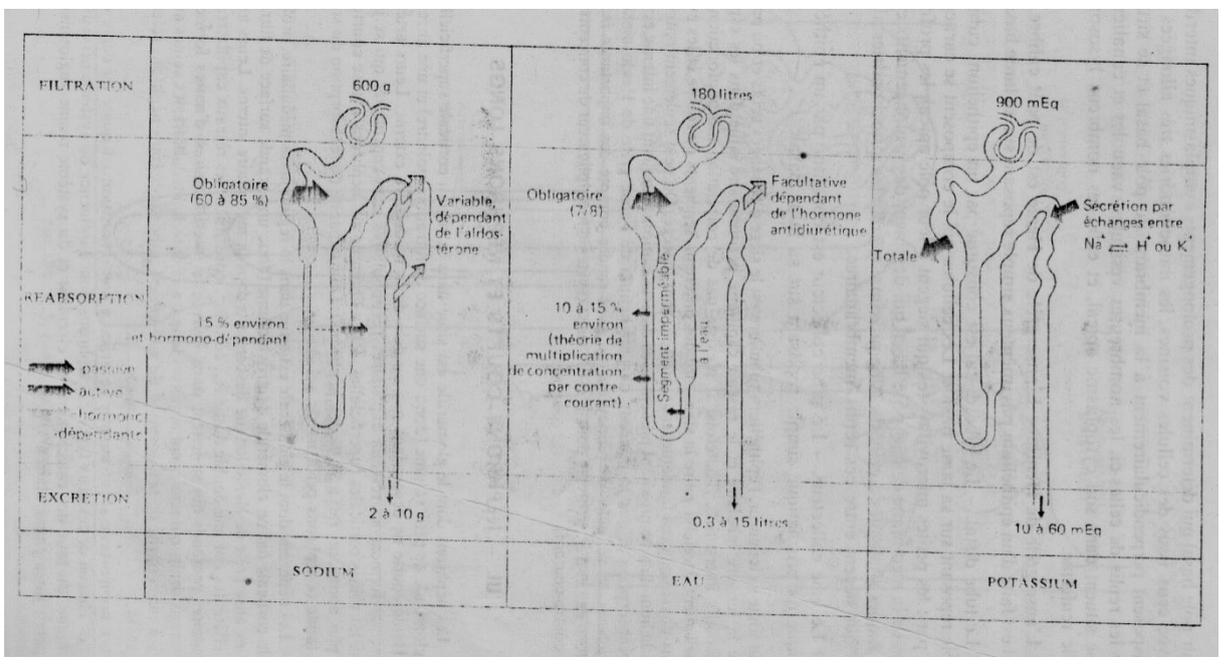


Fig.n°10 :Les échanges hydro-électrolytiques au niveau du néphron.

(Redessine. D'après **LEGRAIN.M** in *Traité. de biologie clinique.*Maloin.Paris. 1971.)



De leur pole basal qui déterminent des prolongements cytoplasmiques interdigités avec ceux des cellules voisines, les mitochondries très allongées qui se disposent

perpendiculairement à la membrane du pôle basal et se situent entre les replis de celles-ci, les nombreuses vésicules, vacuoles et canalicules qui se situent dans son cytoplasme apical, et enfin les nombreux lysosomes qu'elle renferme. **(POIRIER. J et al 1974)**

b) L'anse grêle de Henlé

L'anse grêle de Henlé est de petit calibre. Sa paroi est faite d'un épithélium pavimenteux simple reposant sur sa lame basale.

c) Le tube distal :

Le tube distal est constitué par un épithélium cubique simple reposant sur sa lame basale. Les cellules qui le composent se caractérisent par : les petites microvillosités qui siègent à leur pôle apical, les profonds replis de la membrane de leur pôle basal qui dessinent des prolongements cytoplasmiques analogues à ceux du tube proximal et enfin les mitochondries allongées qui siègent entre ces replis membranaires. **(POIRIER. J et al 1974)**

d) Le tube collecteur :

Le tube collecteur est constitué par un épithélium ou prismatic simple reposant sur sa lame basale. Sur toute sa longueur, l'épithélium tubulaire est le siège d'échanges actifs et/ou passifs entre la lumière tubulaire et le réseau capillaire péri-tubulaire situé dans les espaces conjonctifs interstitiels. Toutefois, il n'existe pas de corrélation morpho fonctionnelle actuellement décelable entre la structure des différents segments du tubule et les événements physiologiques fondamentaux dont ils sont le siège. On peut seulement noter que l'épithélium du tube proximal présente des différenciations évoquant une intense activité de réabsorption que la minceur de l'épithélium de l'anse grêle de Henlé ainsi que sa richesse en vésicules de pinocytose peuvent rendre compte des importants mouvements d'eau et d'électrolytes dont il est le siège (système multiplicateur de concentration par contre-courant. **(POIRIER. J et al 1974)**

3– NEPHRONS COURTS ET NEPHRONS LONGS

Le néphron dont le glomérule est situé dans la région corticale superficielle ont un glomérule de petit volume (donc une surface de filtration moindre) et une anse grêle de Henlé courte ne descendant pas au-delà de la médullaire externe. Leurs artérioles efférentes ferment les réseaux capillaires péritubulaires sous-capsulaires qui se jettent dans les veines corticales superficielles. Chez l'homme ces néphrons à anse courte sont les plus abondants (80 à 90 % des néphrons). Leur capacité de réabsorption du sodium est faible (« néphrons perdeurs de sel »). **(POIRIER. J et al 1974)**

Les néphrons dont le glomérule est situé dans la région juxta-médullaire, profonde, de la corticole ont un glomérule de gros volume (donc une grande surface de filtration) et une anse grêle de Henlé longue descendant dans la médullaire interne. Leurs artérioles efférentes ont une double destinée : les veines interlobulaires, d'autres forment les vaisseaux droits qui rejoignent après un long trajet dans la médullaire, les veines arciformes. Leur capacité de réabsorption du sodium est importante (ou « néphrons rétenteurs de sel »). **(POIRIER. J et al 1974)**

L'homéostasie serait maintenue grâce à une répartition adéquate du degré d'activité de chacun de ces deux types de néphrons, sous l'influence du système nerveux sympathique, du taux des catécholamines circulant et du système rénine (v. appareil juxtaglomérulaire). **(POIRIER. J et al 1974)**

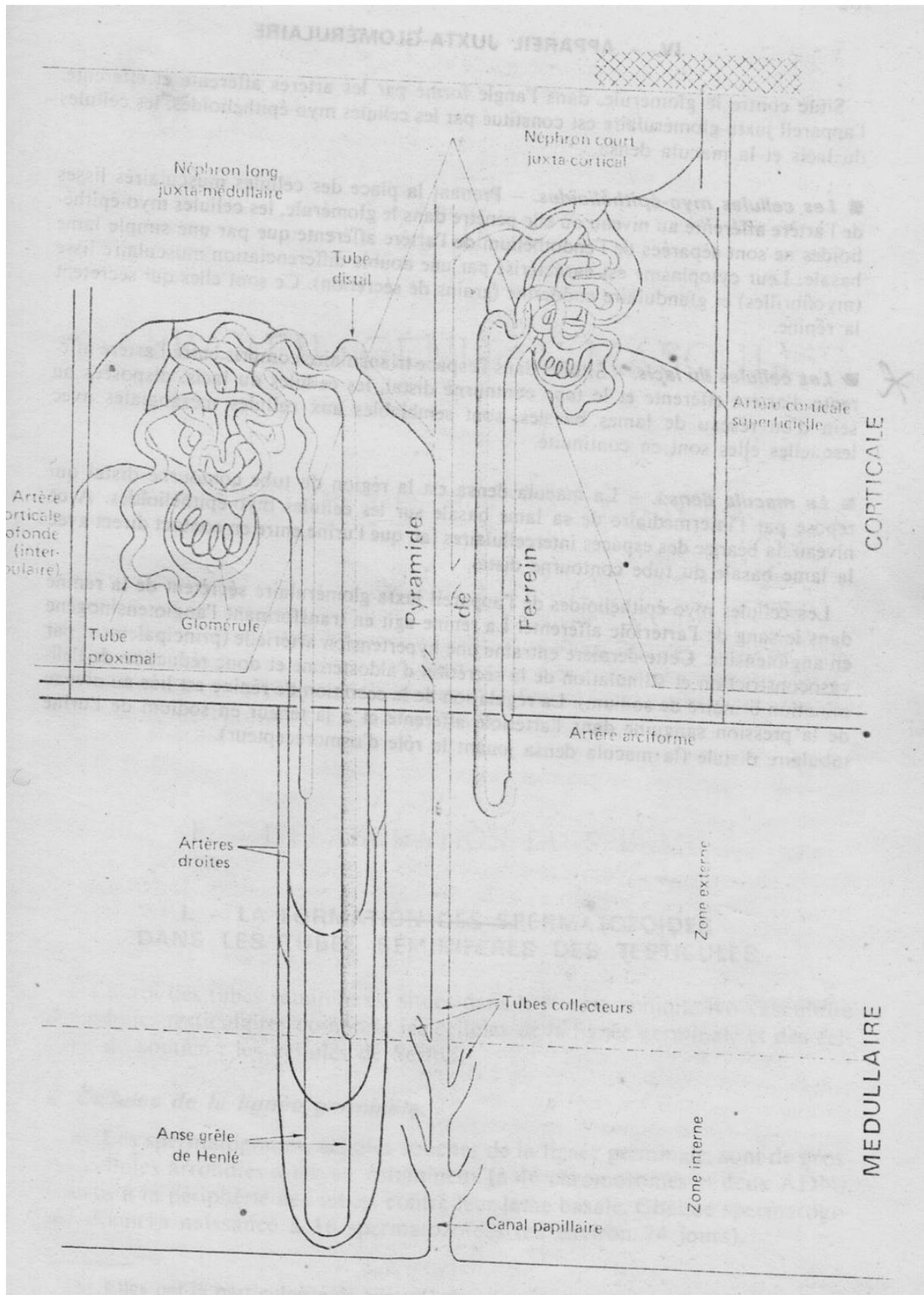


Fig. n° 11 : Schéma du néphron.

4- APPAREIL JUXTA-GLOMERULAIRE

Situé contre le glomérule, dans l'angle formé par les artères afférente et efférente, l'appareil juxtaglomérulaire est constitué par les cellules myo-épithélioïdes, les cellules du lacis et la muscula densa. **(POIRIER. J et al 1974)**

***les cellules myo-épithélioïdes :**

Prenant la place des cellules musculaires lisses de l'artère afférente au niveau où elle pénètre dans le glomérule, les cellules musculaires lisses de l'artère afférente au niveau où elle pénètre dans le glomérule, les cellules myo-épithélioïdes ne sont séparées de l'endothélium de l'artère afférente que par une simple lame basale. Leur cytoplasme est caractérisé par une double différenciation musculaire lisse (myofibrilles) et glandulaire endocrine (grains de sécrétion). Ce sont elles qui sécrètent la rénine. **(POIRIER. J et al 1974)**

***les cellules du lacis :**

Situées dans l'espace triangulaire compris entre l'artère afférente, l'artère efférente et le tube contourné distal, les cellules du lacis, disposées au sein d'un réseau de lames basales, sont semblables aux cellules mésangiales avec lesquelles elles sont en continuité. **(POIRIER. J et al 1974)**

***la muscula densa :**

La muscula densa est la région du tube contourné distal qui repose par l'intermédiaire de sa lame basale sur les cellules myo-épithélioïdes. A ce niveau, la béance des espaces intercellulaires fait que l'urine entre en contact direct avec la lame basale du tube contourné distal. **(POIRIER. J et al 1974)**

Les cellules myo-épithélioïdes de l'appareil juxtaglomérulaire sécrètent de la rénine dans le sang de l'artériole afférente. La rénine agit en transformant l'angiotensinogène en angiotensine. Cette dernière entraîne une hypertension artérielle (principalement par vasoconstriction et stimulation de la sécrétion d'aldostérone et donc réduction de l'élimination urinaire de sodium). La régulation de la sécrétion de rénine est liée au niveau de la pression sanguine dans l'artériole afférente et à la teneur en sodium de l'urine tubulaire distale (la muscula densa jouant le rôle d'osmorécepteur). **(POIRIER. J et al 1974)**

D - LES SURRENALES

I- LA CORTICO-SURRENALE

***Les éléments constitutifs de la cortico-surrénale :** (celles glandulaires, capillaires fenêtrés et réseau conjonctif) se disposent en trois zones d'aspect différent superposées concentriquement de la superficie vers la profondeur : la zone glomulérée où les cellules se groupent en amas plus ou moins arrondis , la zone fasciculée , la plus épaisse , où les cellules

se disposent en longs cordons perpendiculaires à la surface et la zone réticulée où les cellules forment un réseau de cordons anastomosés. (POIRIER. J et al 1974)

***Les cellules glandulaires sécrètent dans le sang des hormones cortico-surrénaliennes :**

Celles-ci ont pour point commun d'être des stéroïdes, ce qui explique que, malgré quelques différences de détail, les cellules des différentes zones aient des caractéristiques morphologiques fondamentales communes, celles des cellules sécrétrices de stéroïdes (réticulum endoplasmique lisse très développé, nombreuses mitochondries à crêtes tubulaires, liposomes et amas pigmentaires de lipofuscine).

La localisation cytotogique des multiples enzymes permettant la biosynthèse de ces hormones est assez bien connue : les mitochondries contiennent les enzymes permettant la rupture de la chaîne latérale du cholestérol (conduisant à la 5 prégnénolone) ainsi que la B-hydroxylase et la 18-aldolase permettant les derniers stades de la synthèse de la corticostérone et de l'aldostérone tandis que le réticulum endoplasmique lisse contient les enzymes de la biosynthèse du cholestérol à partir de l'acétate ainsi que de très nombreux enzymes permettant la synthèse de la progestérone, de androgènes et des produits intermédiaires conduisant au cortisol. (POIRIER. J et al 1974)

***En définitive :**

L'aldostérone est sécrétée par les cellules de la zone glomérulée qui sont les seules à renfermer de la 18-aldolase (enzyme permettant de passer de la corticostérone à l'aldostérone) ;

- les glucocorticoïdes (cortisol et cortisone) ainsi que les androgènes surrénaux (principalement la déhydroépiandrostérone) sont sécrétés par les cellules des zones fasciculée et réticulée sans qu'il soit actuellement possible de dire plus précisément s'il existe une spécialisation de telles ou telles cellules de ces deux zones dans la synthèse de tel ou tel de ces deux groupes d'hormones. (POIRIER. J et al 1974)

***L'importance de la sécrétion et de l'excrétion dépend de stimuli nerveux :**

Apportés par les axones cholinergiques des protoneurones sympathiques qui viennent faire synapse sur la membrane des cellules glandulaires. Les glucocorticoïdes interviennent aussi dans cette régulation puisqu'ils sont indispensables à l'activité de la phényl-éthanolamine –N-méthyl-transférase permettant la méthylation de la noradrénaline en adrénaline. L'importance de ce contrôle hormonal est bien mise en évidence par les modalités particulières de vascularisation de la médullo-surrénale : celle-ci est en effet irriguée par du sang qui pour sa plus grande part provient du réseau capillaire qui a traversé la corticosurrénale et qui vient donc de recevoir les hormones corticosurrénaliennes. (POIRIER. J et al 1974)

E- L'ÉPIPHYSE

Appendue à la partie postérieure du troisième ventricule, l'épiphyse (ou glande pinéale) est faite de cellules glandulaires (ou pinéaloctes), de cellules gliales de type astrocytaire et de capillaires sanguins entouré d'un espace périvasculaire contenant quelques fibres collagènes. De nombreux axones sympathiques, venus des ganglions cervicaux supérieurs, viennent faire synapse sur les cellules glandulaires.

Les pinéaloctes synthétisent et excrètent dans le sang une hormone : la mélatonine, visible au microscope électronique sous forme de grains de sécrétion arrondis à centre dense.

La synthèse de la mélatonine est assurée à partir de la sérotonine (elle-même synthétisée par les pinéaloctes à partir du tryptophane puisé dans le sang), grâce à une enzyme spécifique, la 5 HIOMT (5 hydroxy-indole-O- méthyltransférase). Cette synthèse de mélatonine est soumise à une régulation photique : l'obscurité l'augmente, la lumière la diminue. On admet que les messages lumineux sont transmis par les axones des ganglions sympathiques cervicaux supérieurs : la noradrénaline libérée par leurs terminaisons agirait, par l'intermédiaire de l'AMP-cyclique, sur le degré d'activité de la 5.H.I.O.M.T. des pinéaloctes et donc sur le taux de synthèse de la mélatonine.

On sait que la mélatonine exerce un effet puissant sur la rétraction des mélanophores cutanés des amphibiens et que d'autre part elle est capable de freiner la fonction gonadique, mais son rôle physiologique exact chez l'homme est inconnu. (POIRIER. J *et al* 1974)

F – LES ILOTS DE LANGERHANS DU PANCREAS :

Les îlots de Langerhans sont de petits amas cellulaires tunnélisés par un très abondant réseau de capillaires sanguins fenêtrés.

Sur les préparations histologiques ordinaires, ils apparaissent comme de petites plages arrondies, claires, disposées sans ordre et en nombre variable à l'intérieur des lobules pancréatiques. (POIRIER. J *et al* 1974).

III. Notions de physiologie urinaire

La fonction des reins est souvent réduite à l'excrétion de métabolites. Leur autre fonction, et non la moindre, est la régulation du volume et de la composition du liquide extracellulaire. Il est dit que la composition du fluide extracellulaire est n'est pas due à ce que la bouche ingère mais à ce que le rein retient (REECE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985).

III. 1) Production de l'urine :

La production de l'urine fait intervenir trois mécanismes principaux, qui concernent chacun un élément anatomique précis : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire sélective et la sécrétion tubulaire sélective.

III. 1. a) Filtration glomérulaire:

- **Caractéristiques :**

Le flux sanguin passe par le glomérule rénal grâce au réseau capillaire précédemment Détaillé (**FRANDSON RD et al 2003 in Bidault C.E.K. 1985**) Une grande quantité de filtrat est alors formée dans la lumière de la capsule de Bowman (Figure22, étape 1). Ce filtrat a une composition voisine du plasma sanguin : seuls les lipides, les albumines et les protéines de haut poids moléculaire sont arrêtés par ce filtre (**BARONE R .1978**).

Les barrières physiques qui permettent ce rôle de filtre sont : l'**endothélium** des capillaires du glomérule, la **partie interne de la capsule de Bowman** et la **membrane basale** entre ces deux assises cellulaires (**BARONE R .1978**).

Les capillaires glomérulaires sont structurellement conçus pour maximiser les flux massifs de liquide : ils sont **fenêtrés**. En comparaison des capillaires d'autres zones du corps, les cellules endothéliales contiennent de nombreux pores, de manière à ce que la perméabilité soit cent fois plus importante qu'au niveau de tout autre endothélium (**AKERS RM et al 2008 in Bidault C.E.K 1985**).

La membrane basale longeant les cellules endothéliales contient du collagène et de nombreuses glycoprotéines **chargées négativement** (protéoglycanes, laminine, fibronectine, entactine). Les surfaces de l'endothélium vasculaire et de l'épithélium de la capsule semblent également recouvertes de résidus de glycoprotéines chargées négativement. Ainsi, la forme cationique d'une substance passe plus facilement la barrière que la forme neutre, elle-même passant plus facilement que la forme anionique. Cela repousse l'albumine et la plupart des autres protéines sériques (**AKERS RM et al 2008 in Bidault C.E.K 1985**).

Les **podocytes** de la partie interne de la capsule de Bowman couvrent la surface externe de la membrane basale (**AKERS RM et al 2008 in Bidault C.E.K 1985**). Les cytopodes des podocytes déterminent des pores dans la membrane basale, à la manière d'un peigne, à travers

lesquels le filtrat s'écoule. Le filtre glomérulaire agit ainsi plutôt comme un tamis : toutes les molécules de poids moléculaire supérieur à 65 000 Daltons, ou de diamètre moléculaire supérieur à 4 nm sont retenues, les autres (moins de 2 nm de diamètre) passent au travers [307]. Les cellules sanguines sont trop volumineuses pour passer, et seulement une faible proportion des protéines plasmatiques est capable de traverser la barrière (**AKERS RM et al 2008 in Bidault C.E.K 1985**).

La forme et la déformabilité des molécules influence également leur capacité à être filtrées (**VERLANDR JW 2002 in Bidault C.E.K 1985**)

La plupart des autres constituants sanguins (glucose, acides aminés, urée, créatinine, sodium, potassium, chlore, acide hydrochlorique) passent à travers le filtre et leur concentration dans le filtrat est semblable à leur concentration plasmatique (**AKERS RM et al 2008 in Bidault C.E.K 1985**).

Les forces qui déterminent les mouvements de fluides à travers la barrière de filtration glomérulaire sont les mêmes qui régissent les mouvements de fluides au niveau des capillaires d'une manière générale : il s'agit de la différence entre les pressions hydrostatique et oncotique entre les capillaires et la capsule de Bowman. La pression de filtration effective (P_f : pression d'ultrafiltration) est donc la résultante de la différence entre la pression hydrostatique des capillaires glomérulaires (P_{HC}) avec la pression oncotique capillaire (P_{OC}) et la pression hydrostatique dans la lumière de la capsule de Bowman (P_{HU}) (**VERLANDR JW 2002 in Bidault C.E.K 1985**) :

$$P_f = P_{HC} - (P_{OC} + P_{HU})$$

AKERS et **DENBOW** (**AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985**), estiment ainsi que malgré une pression hydrostatique proche de 55mmHg au niveau de l'artériole afférente, la pression de filtration effective n'est que de 10mmHg au niveau du glomérule.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est exprimé en millilitres de filtrat glomérulaire produit par minute et par kilogramme de poids vif. Il correspond au produit de la pression d'ultrafiltration par le coefficient d'ultrafiltration K_f , qui représente lui-même une combinaison de la perméabilité de la barrière de filtration et de sa surface :

$$DFG = P_f \times K_f$$

(**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**)

Le DFG est étroitement dépendant du débit sanguin rénal (DSR). Ainsi, le DFG peut être modifié en faisant varier le diamètre des artérioles afférente et efférente. La dilatation de

l'artériole afférente augmente le débit sanguin vers le glomérule, qui à son tour augmente la pression hydrostatique capillaire et donc le potentiel de filtration. Une vasoconstriction de l'artériole efférente augmente la pression hydrostatique glomérulaire. Malgré la réduction du DSR due à la réduction de l'écoulement du sang à cause de la constriction de l'artériole efférente, le DFG est maintenu (**RECEE WO2009 in Bidault C.E.K1985**).

Chez les mammifères, le DFG et le DSR sont stables chez des animaux correctement hydratés, malgré quelques variations mineures et de courte durée de la pression artérielle. Cette stabilité est maintenue grâce à des mécanismes intrinsèques au rein : c'est l'**autorégulation rénale**, assurée par la **réponse myogénique** (vasoconstriction de l'artériole afférente en cas d'augmentation de la pression trans-murale) et le **feed-back tubulo-glomérulaire** (système rénine–angiotensine–aldostérone) (voir III. 3. c). Une importante déshydratation ou une hémorragie sévère entraînent une baisse de pression au-delà des limites de l'autorégulation, ce qui conduit à une vasoconstriction des vaisseaux pré-glomérulaires, en particulier les artérioles afférentes. La baisse de la pression artérielle et la vasoconstriction sanguine peuvent diminuer le débit de filtration jusqu'à l'insuffisance rénale, qui est alors qualifiée de pré-rénale (**FRANDSON RD et al 2003 in Bidault C.E.K 1985**).

Chez les mammifères le DFG est environ égal à cent fois le débit urinaire, soit environ 3 à 5 ml par kilogramme de poids vif par minute. Ce débit important permet d'éliminer rapidement les déchets ou les substances toxiques qui passent la barrière sans être réabsorbés ensuite (**FRANDSONRD et al 2003 in Bidault C.E.K 1985**).

- Méthodes de mesure :

Le DFG est le paramètre rénal le plus important à évaluer. Sa mesure repose sur la notion de clairance, c'est-à-dire la vitesse à laquelle une substance est éliminée du plasma. Ainsi, en définissant C_X la clairance d'une substance X, c'est-à-dire le volume de plasma nettoyé de la substance X par unité de temps, U_X la concentration urinaire en substance X, V le volume d'urine divisé par la durée de la collecte, et P_X la concentration plasmatique moyenne en substance X pendant la durée de la collecte, on obtient :

$$C_X = \frac{U_X \times V}{P_X}$$

Est un polysaccharide exogène filtré par le glomérule mais qui n'est ni réabsorbé, ni sécrété (Figure 12). Il est métaboliquement inerte. Sa clairance lors de son administration intraveineuse est donc égale au DFG. En clinique, on utilise la clairance de la créatinine endogène, substance filtrée mais ni réabsorbée, ni sécrétée dans la plupart des espèces. Le test nécessite de recueillir les urines de l'animal sur 24 heures, et de mesurer la concentration en créatinine sur l'ensemble, ainsi que la créatinémie moyenne (valeur de milieu de test ou moyenne du début et de la fin) (**RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985**). En pratique, cette méthode n'est pas vraiment réalisable chez les ruminants.

Anderson et Mixner (**ANDERSON RR et al 1960 in Bidault C.E.K 1985**) ont proposé une méthode pratique de mesure de la clairance de l'inuline. Cette méthode ne nécessite pas de prélever de l'urine. Il suffit de déterminer la concentration plasmatique en inuline 45 minutes et 105 minutes après une injection intraveineuse unique d'inuline. La clairance de l'inuline s'obtient par un calcul de régression exponentielle à partir de la demi-vie biologique de l'inuline.

L'acide hippurique est filtré par le glomérule puis sécrété dans le liquide tubulaire, de manière à ce que la totalité de la dose qui entre dans le rein se retrouve dans l'urine émise. La mesure de l'acide hippurique peut donc servir à mesurer le DSR (**AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Le glucose et les acides aminés sont réabsorbés en quasi-totalité dans le tube contourné proximal. L'inuline ou l'acide hippurique sont au contraire sécrétés dans la lumière du néphron, et peuvent servir à mesurer l'activité rénale.

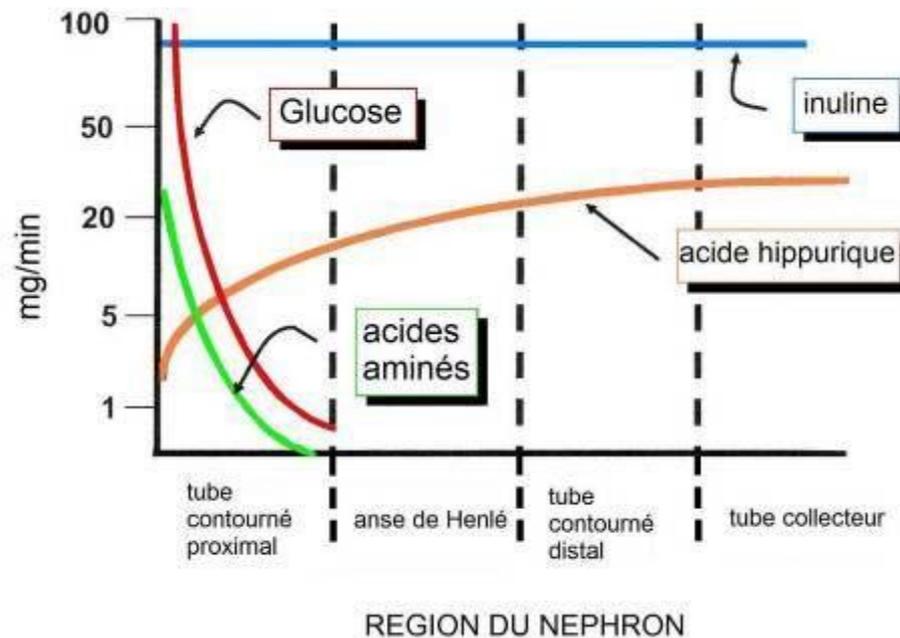


Fig. n°12 : Flux de certaines substances le long du néphron (d'après (AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985)).

III. 1. b) Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire correspond au passage d'une substance filtrée à travers l'épithélium tubulaire de la lumière du tubule vers le liquide interstitiel puis vers les capillaires péritubulaire (RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985).

* Caractéristiques :

Le tube contourné proximal est le plus long des tubes urinaires (FRANDSONRD et al 2003 in BIDAULT C.E.K 1985).

Ses cellules épithéliales sont cubiques, contiennent de nombreuses mitochondries et un réticulum endoplasmique abondant. Leur membrane luminale porte des microvillosités, formant une bordure en brosse (AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985).

La grande longueur du tube combinée à la bordure en brosse offre une large zone de contact avec le contenu tubulaire. La richesse en organites permet une forte production d'ATP, qui est principalement utilisée dans les transports actifs de substances (pour leur réabsorption) contre leur gradient. L'ATP est utilisée directement dans le transfert d'ions, ou indirectement, par création d'un gradient de concentration. De nombreux transports ont lieu à travers la membrane des cellules épithéliales. Il peut s'agir de co-transports, de symports ou d'antiports. Différentes ATPases sont donc nécessaires (AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985).

Les jonctions cellulaires entre les cellules épithéliales laissent également passer certaines substances du filtrat (passage paracellulaire). Les substances passent du liquide tubulaire à travers la **zonula occludens**, une structure hautement perméable qui attache les cellules du tube proximal les unes aux autres et forme la frontière entre les domaines membranaires apicaux et basolatéraux (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**). Elle est composée de protéines de la famille des claudines, notamment la claudine-16 (**OKADA Ket al 2005 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Les transports de substances à travers la zonula occludens se font par diffusion simple ou par entraînement par le flux d'eau. Les substances arrivent dans l'espace intercellulaire latéral, qui communique librement avec le liquide interstitiel. Les échanges de substances ont lieu avec les capillaires du réseau péri-tubulaire. La pression oncotique dans ces capillaires est élevée (du fait de leur origine à l'artériole efférente) et la pression hydrostatique est basse, favorisant la captation des substances et de l'eau. Ainsi, le tube proximal est celui de tous les segments du tube du néphron qui réalise le plus d'échanges : au moins 60% de la plupart des substances filtrées sont réabsorbées avant que le liquide tubulaire ne quitte le tube proximal (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**) (Figure 22, étape 2).

En situation normale, la totalité du glucose sanguin et des acides aminés sont réabsorbés dans le tube contourné proximal (Figure 12) (**AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985**). Ces réabsorptions se font au moyen de transports actifs secondaires utilisant un co-transporteur lié au sodium (Figure 13). Les phosphates, les sulfates et les anions inorganiques utilisent ce même mode de transport. Le gradient de concentration créé par le transport actif secondaire permet à ces substances de diffuser ensuite à travers la membrane basolatérale vers le sang (**VERLANDR JW 2002 in Bidault C.E.K 1985**). Les substances qui, comme le glucose, ont besoin d'un transporteur spécifique pour être réabsorbées sont limitées dans la quantité qui peut être réabsorbée : c'est le maximum tubulaire ou transport maximum. Le **seuil rénal** est le niveau vasculaire à partir duquel la concentration du filtrat issu du glomérule excède le maximum tubulaire (**BARONE R 1978**).

Le sodium est transporté de la lumière tubulaire vers le liquide interstitiel créant ainsi un gradient électrique, avec la lumière tubulaire électro-négative. Selon **RECEE WO 2009 in Bidault C.E.K 1985**, le chlore diffuse facilement à travers les membranes cellulaires et suit le sodium de la lumière tubulaire vers le sang, diminuant le gradient électrique à travers l'épithélium. Le gradient électrique est alors faible en regard de l'intensité de la réabsorption du sodium. Selon **VERLANDER JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**, le passage du chlore est paracellulaire.

La conformation de la protéine de transport permet la réception de sodium et de glucose à partir de la lumière. Les changements de conformation du transporteur permettent le passage du sodium et du glucose dans le cytoplasme de la cellule épithéliale. Une fois libéré, le transporteur reprend sa conformation initiale pour pouvoir charger à nouveau du sodium et du glucose. Le sodium libéré dans le cytoplasme de la cellule épithéliale tubulaire est transporté activement par une pompe Na/K ATPase à travers les membranes basales et latérales dans l'espace interstitiel et diffuse ensuite vers les capillaires sanguins. Le glucose suit le même chemin mais est transporté passivement. Les acides aminés (aa) sont co-transportés avec le sodium comme le glucose. Le chlore diffuse de la lumière tubulaire vers la circulation sanguine à travers la zonula occludens dans les espaces intercellulaires latéraux, dans le sens de son gradient électrochimique.

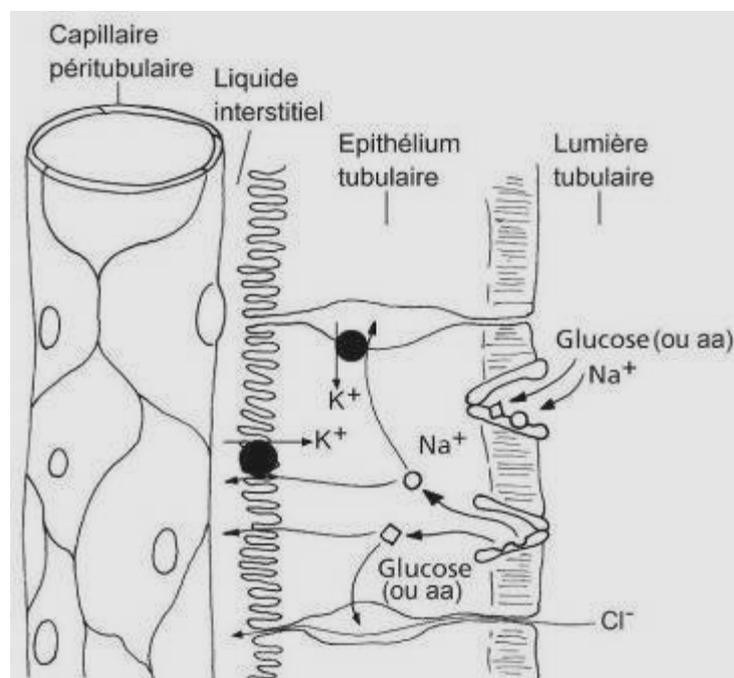


Fig. n°13 : Schéma du transport du sodium de la lumière tubulaire vers les cellules tubulaires épithéliales et son co-transport avec le glucose (ou les acides aminés). D'après RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985,

Le tube proximal est responsable de la réabsorption des peptides et des protéines de faible poids moléculaire filtrés. Une grande partie des peptides filtrés est dégradée en acides aminés par les peptidases présentes dans la bordure en brosse du tube proximal et est réabsorbée par le co-transport avec le sodium précédemment exposé. Des petits peptides sont eux-mêmes transportés à travers la membrane apicale par un co-transport avec un proton, sous l'influence du gradient de protons du liquide tubulaire vers le sang .

Les protéines faible poids moléculaire filtrées, comme l'insuline, le glucagon, et la parathormone sont capturées dans le liquide tubulaire proximal vers les cellules épithéliales par un processus d'endocytose médiée par des transporteurs le long de la membrane apicale. Les protéines sont ensuite libérées dans des lysosomes par les vésicules d'endocytose. Les enzymes protéolytiques lysosomales dégradent les protéines. Les acides aminés qui en résultent sont transportés dans le liquide interstitiel puis vers le sang (Figure 14) (VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985).

Les protéines filtrées se lient à leurs récepteurs dans la membrane de puits tapissés (CP) dans la membrane plasmatique apicale. Les puits s'invaginent et forment des vésicules d'endocytose (EV) qui transportent les protéines vers le système d'endosome-lysosome (E-L), à partir duquel les protéines réabsorbées et leurs produits de dégradation retournent dans la circulation sanguine.

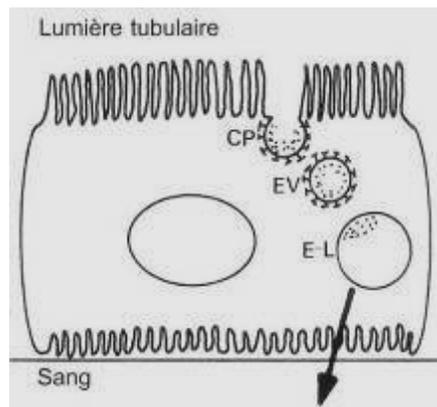


Fig. n°14 : Schéma de l'endocytose des protéines filtrées médiée par des récepteurs dans le tube proximal (d'après (VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985)).

Les ions bicarbonates sont les principales bases du plasma et des liquides extracellulaires. Normalement, le tube proximal réabsorbe 65% (**RECEE WO 2009 in Bidault C.E.K 1985**), 60 à 85% (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**) voire 85 à 90% (**BARONE R 1978**). Des ions bicarbonates du filtrat initial pour maintenir cet apport en base. Le transport des ions bicarbonates de la lumière tubulaire vers les cellules épithéliales nécessite leur conversion en dioxyde de carbone et eau sous l'influence de l'anhydrase carbonique de la membrane plasmique apicale. Cette réaction nécessite un ion hydrogène supplémentaire apporté par antiport avec le sodium depuis l'intérieur de la cellule épithéliale. Une fois le transport vers la cellule du dioxyde de carbone et de l'eau effectué, l'anhydrase carbonique cytoplasmique reconvertit le tout en ions bicarbonates et hydrogène, et les ions bicarbonates peuvent quitter la cellule via un antiport avec le sodium ou le chlore pour rejoindre la circulation sanguine. La pompe Na^+/K^+ ATPase maintient le gradient de sodium nécessaire à tous ces transports (Figure 15) (**BARONE R 1978**).

Le sodium, les bicarbonates, le glucose, les acides aminés ainsi que de nombreux solutés et l'eau sont massivement réabsorbés, ce qui provoque une augmentation de la concentration du liquide tubulaire en chlore. Cela crée un gradient de concentration entre la lumière tubulaire et le sang. De plus, le sodium est davantage réabsorbé par rapport aux anions, entraînant un mouvement important de charges positives vers le sang. Le gradient électrochimique est donc en faveur de la réabsorption du chlore dans le début du tube proximal. Le chlore diffuse par passage paracellulaire (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Au niveau distal du tube proximal, le liquide tubulaire est pauvre en substances nécessaires pour la réabsorption de sodium. La pompe Na^+/K^+ ATPase continue de faire sortir le sodium de la cellule vers le milieu interstitiel. Le sodium est donc réabsorbé sous la forme de chlorure de sodium et par passage paracellulaire passif de sodium. Le chlore emporte avec lui le sodium par attraction électrostatique lorsqu'il descend son gradient chimique (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Le potassium et le calcium sont présents en faibles concentrations dans la lumière tubulaire et sont réabsorbés passivement en fin de tube proximal. Un transport actif (minoritaire) est également possible (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

La réabsorption active de sodium entraîne la sécrétion de protons par l'échangeur Na^+/H^+ de la membrane plasmatique apicale. Dans la lumière tubulaire, les protons sécrétés et les bicarbonates filtrés forment de l'eau et du dioxyde de carbone sous l'influence de l'anhydrase carbonique associée à la membrane apicale. Le dioxyde de carbone diffuse immédiatement à travers la membrane apicale dans la cellule et se combine avec l'eau intracellulaire pour former un proton et un ion bicarbonate. Ce processus est catalysé par l'anhydrase carbonique cytoplasmique. Le proton est sécrété dans la lumière tubulaire, et l'ion bicarbonate est transporté vers la circulation sanguine par un antiport avec le sodium ou éventuellement le chlore.

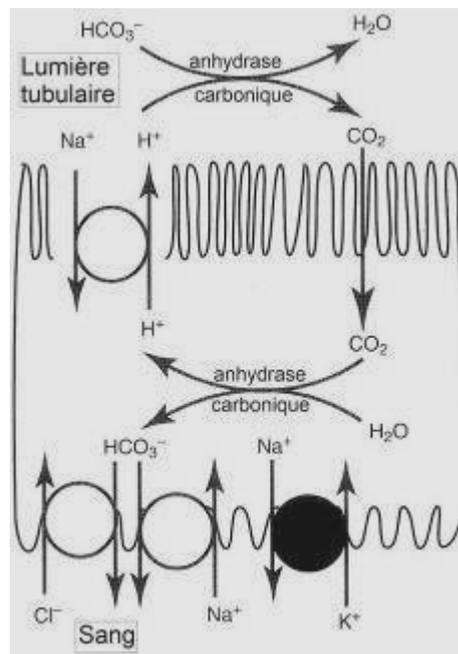


Fig. n°15 : Schéma de la réabsorption des bicarbonates et de la sécrétion de protons dans le tube proximal (d'après (VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985)).

Le sodium et le chlore sont les deux principaux électrolytes du filtrat initial, et sont réabsorbés à 65% (RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985) voire 70-75% (BARONE R 1978), par les cellules épithéliales. Une partie variable des phosphates est également réabsorbée (BARONE R 1978).

La réabsorption importante de solutés dilue le liquide tubulaire, ce qui permet la réabsorption d'eau selon le gradient créé. L'épithélium tubulaire est très perméable à l'eau et la bordure en brosse des cellules leur confère une large surface d'absorption. Ainsi, plus de 60% (65% (RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985)) de l'eau filtrée est réabsorbée dans le tube proximal (VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985).

La sortie d'eau du tubule augmente la concentration de certaines substances très diffusibles, notamment l'urée. Ces substances migrent de la lumière tubulaire vers le liquide interstitiel par diffusion simple (**RECEE WO 2009 in Bidault C.E.K 1985**). Ainsi, 40% de l'urée du filtrat sont réabsorbés. A l'inverse, c'est à ce niveau que sont sécrétés la créatinine et l'acide urique (**BARONER 1978**)

III. 1. c) Sécrétion tubulaire :

Une autre fonction importante du tube proximal est le retrait d'une grande variété d'ions organiques du sang vers la lumière tubulaire. Cet ensemble d'ions organiques comprend à la fois les déchets endogènes et les médicaments ou toxines exogènes (**FRANDSONR D et al 2003 in BIDAULT C.E.K 1985**). Ces substances sont souvent liées à des protéines dans le plasma, c'est pourquoi elles sont rarement filtrées par le glomérule. Ainsi, le tube proximal joue un rôle vital dans l'évacuation de ces substances à partir du sang. Le mécanisme de sécrétion implique une capture de ces substances dans le sang vers la cellule tubulaire, suivie de son extraction dans le liquide tubulaire, médiée par un transporteur (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Les composés endogènes ainsi excrétés sont les sels biliaires, les oxalates, l'urate, la créatinine, les prostaglandines, l'épinéphrine et les hippurates. Les substances exogènes concernées sont les antibiotiques (par exemple pénicilline G et triméthoprime), les diurétiques (chlorothiazide, furosémide), les analgésiques morphiniques, et le paraquat (herbicide puissant) (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Les applications de cette sécrétion tubulaire sont multiples. Tout d'abord, elle permet de mesurer dans l'urine la concentration hormones ou autre substances exogènes comme le reflet de la concentration sanguine. La sécrétion tubulaire de l'acide hippurique exogène est utilisée pour évaluer le débit sanguin rénal (Figure 12). La sécrétion tubulaire de certains antibiotiques est importante pour déterminer quel antibiotique peut atteindre une concentration suffisamment élevée dans l'urine pour traiter une infection du tractus urinaire. De même, la sécrétion par le tube proximal des diurétiques comme le furosémide augmente la livraison de ces médicaments à leur site d'action dans la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Enfin, il faut tenir compte de cette sécrétion tubulaire dans le dosage de certains médicaments chez des patients dont la fonction rénale est affectée (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

III. 2) Concentration et dilution de l'urine :

Pour maintenir l'équilibre hydroélectrolytique face aux variations des apports en eau, le rein doit être capable de concentrer ou de diluer l'urine par rapport au plasma. Trois facteurs clés interviennent dans la détermination de la concentration de l'urine produite. Tout d'abord, la présence d'un gradient osmotique créé et maintenu dans les tissus qui entourent les néphrons juxtaglomérulaires, dont les anses de Henlé plongent depuis le cortex rénal profondément dans la médulla. Deuxièmement, le liquide tubulaire est progressivement dilué lorsqu'il passe de l'anse de Henlé dans le tube contourné distal. Enfin, la perméabilité à l'eau des cellules des tubes collecteurs peut être directement régulée par l'action de l'hormone antidiurétique (ADH) (**AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985**).

III. 2. a) Réabsorption du chlorure de sodium et de l'eau dans l'anse de Henlé: le système à contre-courant

La branche descendante de l'anse de Henlé est perméable à l'eau mais relativement peu perméable aux ions et particules. Lors du passage de l'urine dans la branche descendante, l'eau est absorbée vers le milieu interstitiel du fait du gradient de pression osmotique entre la lumière tubulaire et le liquide interstitiel médullaire (Figure 22, étape 3) (**FRANDSON R.D et al 2003 in BIDAULT C.E.K 1985**).

La branche ascendante qui lui succède est relativement imperméable à l'eau et possède une partie large qui est le site d'une réabsorption importante de chlorure de sodium (Figure 22, étape 4). Cette partie large est constituée de cellules hautes, riches en mitochondries et en excroissances de la membrane basolatérale, reflétant ses grandes capacités de transports actifs (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

La réabsorption de chlorure de sodium nécessite un transporteur membranaire qui co- transporte du sodium, du chlore et du potassium de la lumière tubulaire vers le milieu intracellulaire. C'est ce co-transporteur qui est inhibé par les **diurétiques de l'anse** comme le **furosémide**. Ce transport est lié au sodium par l'intermédiaire de la pompe Na-K ATPase située du côté opposé de la cellule et qui maintient une faible concentration en sodium dans la cellule, permettant au co-transport avec le sodium de s'effectuer (Figure 16). De ces échanges cellulaires il résulte une diminution de la pression osmotique tubulaire et un ajout continu de chlorure de sodium dans le milieu interstitiel médullaire (**FRANDSON R D et al 2003 in BIDAULT C.E.K 1985**). Le tube distal est également le lieu de réabsorption du calcium et du magnésium. Plus de 90% des sels filtrés ont été

réabsorbés à la sortie du tube distal (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**). En plus du chlorure de sodium, l'urée contribue aussi à la concentration élevée en solutés du liquide interstitiel de la médulla rénale. La présence d'urée est rendue possible par un mécanisme de recirculation entre les tubes collecteurs et l'anse de Henlé : l'urée diffuse depuis les tubes collecteurs de la médulla interne vers le liquide interstitiel, puis vers la lumière de la partie grêle de la branche ascendante de l'anse de Henlé. La diffusion se fait selon le gradient osmotique de l'urée grâce à la perméabilité de ces segments du néphron à cette substance. Une fois que l'urée est entrée dans l'anse de Henlé, elle ne sort de la lumière tubulaire qu'au niveau des tubes collecteurs, sous le contrôle de l'hormone antidiurétique (**RECEE WO 2009 in Bidault C.E.K 1985**).

Le sodium est activement réabsorbé par la pompe Na^+/K^+ ATPase basolatérale. Le sodium, le potassium et le chlore entrent dans la cellule depuis le fluide luminal par un co-transport actif secondaire. Le chlore traverse la membrane basolatérale par un canal chlore grâce à son gradient de concentration. Le potassium sort de la cellule par des canaux potassium apicaux et basolatéraux. Un gradient osmotique entre la lumière tubulaire et le sang existe pour les cations dans ce segment, qui conduit à la réabsorption de sodium, potassium, calcium et magnésium par un passage intercellulaire sélectif.

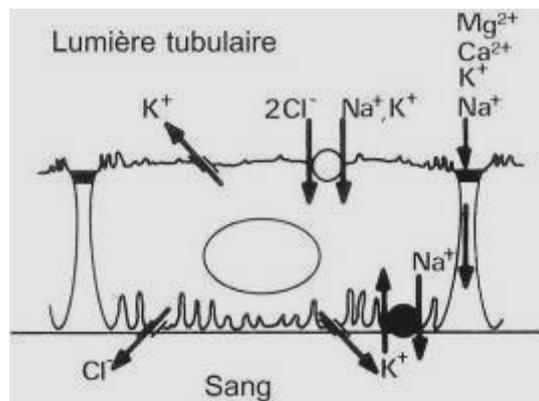


Fig. n°16 : Schéma des fonctions de transport dans la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé (d'après (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**)).

Les deux branches de l'anse de Henlé sont topographiquement très proches. Ainsi, c'est la sortie de chlorure de sodium au niveau de la branche ascendante qui permet l'augmentation de la pression osmotique du liquide interstitiel à l'origine de la sortie d'eau de la branche descendante. C'est la capacité à rendre le milieu interstitiel hypertonique qui est responsable de la capacité à produire une urine hypertonique. La fuite d'éléments à partir de la branche ascendante génère un milieu tubulaire hypotonique, et c'est donc de même cette capacité à faire sortir les ions du tube dans cette branche qui est responsable de la capacité à produire une urine hypotonique (**BARONE R 1978**).

Le système créé par les deux branches de l'anse de Henlé est un **système multiplicateur à contre-courant (RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985)**, car il dépend de mouvements de fluides et solutés dans des sens opposés, dans des tubes proches l'un de l'autre et possédant des propriétés de perméabilité différentes (**RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985**) (Figure 17). Les vaisseaux droits constituent un **système d'échangeurs à contre-courant**, c'est-à-dire que les transports entre le sang entrant et le sang sortant sont entièrement passifs (**RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985**). L'artériole droite (descendante) absorbe le chlorure de sodium extrait de la branche ascendante de l'anse, tandis que la veinule droite (ascendante) absorbe l'eau extraite de la branche descendante. A la jonction entre les deux vaisseaux, le plasma est hypertonique. Sa pression osmotique est redevenue normale à l'abouchement entre veinule droite et veine arquée (**BARONE R 1978**). Les vaisseaux assurent un rôle crucial pour maintenir le gradient osmotique dans le milieu interstitiel. Ainsi, si les anses de Henlé étaient accompagnées de vaisseaux ordinaires parallèles, le gradient osmotique médullaire serait vite dissipé par réabsorption du sodium et de l'eau. Le système de vaisseaux à contre-courant minimise les variations de concentrations en solutés dans le milieu interstitiel (**AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Les valeurs indiquées (en milliosmoles par kilogramme d'eau) sont théoriques et correspondent à celles rencontrées chez des humains lors de faible prise de boisson. Les nombres seuls représentent l'osmolarité totale. Les nombres attribués à l'urée ou au NaCl représentent la contribution de chacun à l'osmolarité totale. Le transport du NaCl et de l'urée au niveau de la partie grêle de la branche ascendante de l'anse de Henlé se fait par diffusion simple. Le transport actif du sodium dans la branche ascendante large est couplé au chlore. Les canaux à eau (et à urée) dans le tube collecteur sont ouverts : il s'agit ici d'un processus de concentration sous l'effet de l'ADH.

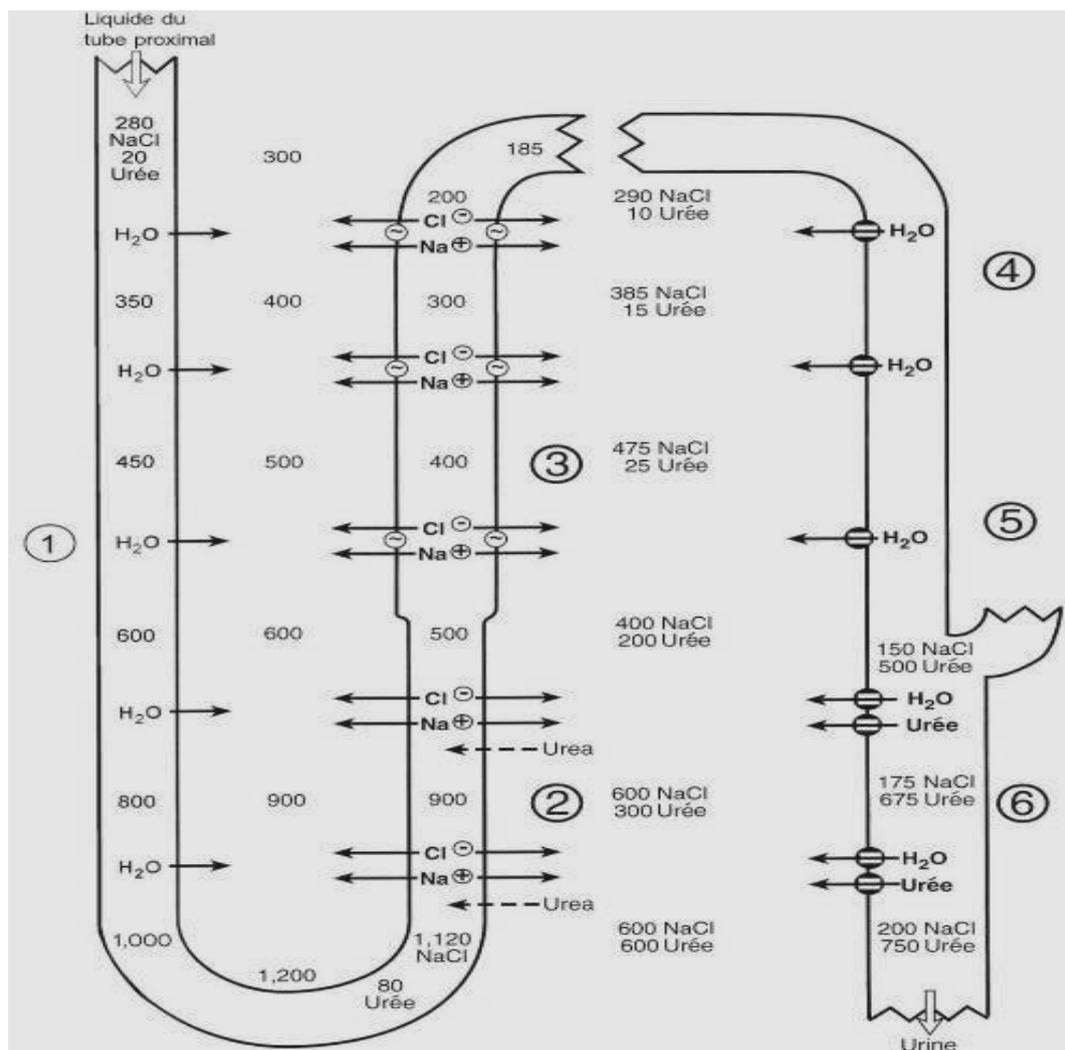


Fig. n°17 : Système à contre-courant dans l'anse de Henlé (d'après (RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985).

- 1 : Branche descendante de l'anse de Henlé ;
- 2 : Branche ascendante fine de l'anse de Henlé ;
- 3 : Branche ascendante large de l'anse de Henlé ;

4 : Tube collecteur cortical ;

5 : Tube collecteur médullaire externe ;

6 : Tube collecteur médullaire interne.

Entre l'anse de Henlé et le tube collecteur, le tube contourné distal et le tube d'union permettent la réabsorption d'eau, de sodium et d'urée (Figure 22, étapes 6 et 7) (**BARONE R 1978**). En effet, le tube contourné distal et le tube d'union contiennent un co-transporteur au chlorure de sodium et un canal sodium dans la membrane apicale, qui permettent le transport du sodium depuis la lumière tubulaire grâce au gradient chimique du sodium généré par la pompe Na^+/K^+ ATPase basolatérale. Le chlore sort vers le liquide interstitiel par un canal basolatéral, suivant le gradient électrique. Le co-transporteur apical au chlorure de sodium est inhibé par les **diurétiques thiazidiques**. Le tube contourné distal et la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé sont imperméables à l'eau. La réabsorption intense de solutés sans réabsorption concomitante d'eau en fait des segments de dilution. L'eau peut être légèrement réabsorbée dans le tube d'union (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

III. 2. b) Echanges du tube collecteur et hormone antidiurétique :

Le tube collecteur est composé de cellules principales et de cellules intercalées. Les cellules principales sont responsables de la réabsorption de chlorure de sodium. Leur membrane basolatérale est très développée et contient des pompes Na^+/K^+ ATPase, qui, comme dans les autres segments, expulsent le sodium de la cellule. Le sodium est absorbé via des canaux sodium sur la membrane apicale, suivant son gradient électrochimique. Le chlore est absorbé par passage paracellulaire suivant le gradient électrique formé. Le potassium pompé vers la cellule sort selon son gradient par des canaux potassium. Il sort normalement davantage du côté luminal que du côté basolatéral du fait de la perméabilité supérieure des canaux et de l'électronégativité du contenu luminal. Les cellules intercalées sont capables de réabsorber le potassium. Celui-ci est échangé contre un proton, sécrété dans l'urine, pour l'acidifier (Figure 18) (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Le tube collecteur de la médulla interne réabsorbe activement le chlorure de sodium, mais sa contribution la plus importante à l'hypertonie médullaire est due à la réabsorption d'urée (Figure 17). La perméabilité à l'urée est réalisée par un transport passif médié par un transporteur. Ce transport est sensible à l'action de l'hormone antidiurétique (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Deux moyens existent pour transporter activement les protons à travers la membrane apicale : la pompe à protons électrogénique H^+ ATPase, et la pompe électriquement neutre H^+/K^+ ATPase. La formation intracellulaire de protons et bicarbonates à partir de dioxyde de carbone et eau est catalysé par l'anhydrase carbonique. La membrane basolatérale contient un échangeur Cl^-/HCO_3^- qui permet la réabsorption de bicarbonates.

L'hormone antidiurétique (ADH), ou vasopressine, agit sur les tubes collecteurs (Figure 22, étapes 8, 9 et 10), mais aussi sur les tubes contournés distaux et sur le tube d'union (**BARONE R 1978**). Elle est produite par la neurohypophyse. Ses cellules cibles au niveau du tube collecteur sont les cellules principales. En l'absence de cette hormone, la membrane luminale de ces cellules est relativement imperméable à l'eau. L'ADH stimule l'insertion de canaux à eau (aquaporines) dans les membranes cellulaires pour augmenter leur perméabilité à l'eau (**FRANDSONR D et al 2003 in BIDAULT C.E.K 1985**).

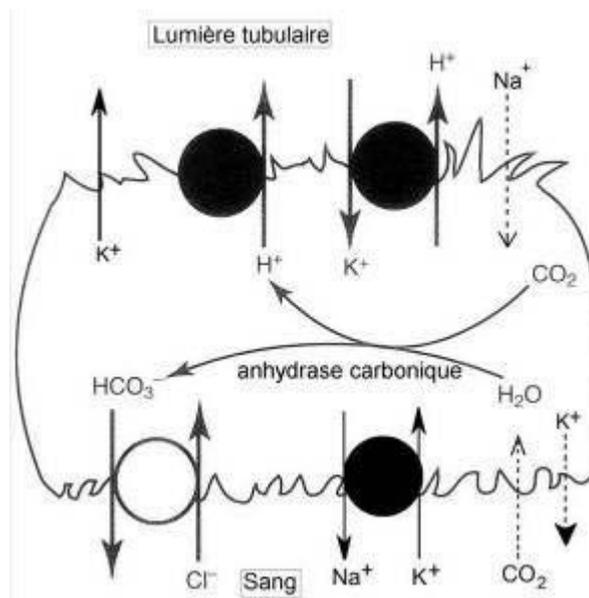


Fig. n°18 : Schéma de la sécrétion de protons et de la réabsorption de bicarbonates dans les cellules intercalées sécrétrices d'acide (cellules A) du tube collecteur (d'après **(AKERS RM et al 2008 in Bidault C.E.K 1985)**)

Le tube collecteur commence dans le cortex et traverse ensuite la médulla, où le milieu interstitiel est hypertonique à cause des échanges de l'anse de Henlé. De plus, suite à ces mêmes échanges, l'urine qui arrive au début du tube collecteur est hypotonique. Ainsi, la présence d'ADH permet des échanges d'eau par gradient osmotique entre milieu luminal et milieu interstitiel, aboutissant à une urine concentrée et en volume réduit, tandis que l'absence d'ADH engendre l'excrétion d'un grand volume d'une urine hypotonique **(AKERS RM et al 2008 in Bidault C.E.K 1985)**. La réabsorption ou l'excrétion de l'eau dans cette partie du néphron est souvent qualifiée de facultative, car sans ADH, la réabsorption n'a pas lieu. Ceci contraste avec les autres parties du néphron, dans lesquelles les cellules sont en permanence perméables à l'eau, et la réabsorption d'eau est alors qualifiée d'obligatoire, puisque lorsque le sodium est réabsorbé, l'eau est « obligée » de suivre **(AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985)**.

La sécrétion de l'ADH par l'hypophyse est régulée par la pression osmotique du liquide extracellulaire. En effet, des **osmorécepteurs** sont présents au niveau de l'hypothalamus. Ils enregistrent les variations de l'osmolarité du liquide interstitiel **(AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985)**, surtout concernant le sodium **(RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985)**.

Une augmentation de cette osmolarité entraîne la libération d'ADH par l'hypophyse

qui provoque la réabsorption d'eau dans les tubes collecteurs. Une urine concentrée est émise en faible volume. L'augmentation de l'eau dans le milieu interstitiel et l'élimination de particules osmotiques par l'urine diminue la pression osmotique du milieu extracellulaire, agissant comme un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ADH. De même la réduction de l'osmolarité du milieu extracellulaire inhibe la libération d'ADH, engendrant la production d'un grand volume d'urine, et permettant ainsi d'éliminer toute eau en excès dans l'organisme (**AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985**). La sécrétion d'ADH est capable de répondre à des variations de l'osmolarité plasmatique de 2%, dans un sens ou dans l'autre (**RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985**).

La sécrétion d'ADH est également influencée par d'autres facteurs : par exemple un environnement froid inhibe la sécrétion d'ADH, augmentant la production d'urine et la prise de boisson (**RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985**).

III. 3) Echanges ioniques et leur régulation :

III. 3. a) Réabsorption du calcium et sa régulation :

Le rein réabsorbe la majorité du calcium filtré et contribue de façon significative à l'équilibre systémique de cet ion. Environ 65% du calcium filtré est réabsorbé dans le tube proximal, par un passage paracellulaire passif majoritairement, sous l'influence du gradient électrochimique. Environ 20% du calcium filtré est réabsorbé dans la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Un transport passif paracellulaire intervient alors conjointement avec un transport actif transcellulaire. Le tube contourné distal et le tube d'union réabsorbent ensemble 10% du calcium filtré, par un transport actif transcellulaire. La membrane plasmique basolatérale contient des pompes Ca^{2+} -ATPase qui expulsent le calcium de la cellule vers le milieu interstitiel. Un antiport $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ permet également la sortie de calcium. L'entrée du calcium à partir de la lumière tubulaire se fait par des canaux calcium, et le cation est ensuite lié à une protéine pour son transport intracellulaire, la calbinding. Enfin, 1 à 2% du calcium est réabsorbé dans le tube collecteur (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

La régulation de la réabsorption du calcium intervient au niveau du tube contourné distal, du tube d'union et de la partie corticale de la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. La **parathormone** active la réabsorption de calcium en cas d'hypocalcémie on **RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985**, en stimulant l'activité du canal calcium de la membrane apicale (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**). Dans le tube contourné distal, elle augmente la perméabilité au chlore et crée ainsi un gradient électrique en faveur de la réabsorption du calcium (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**) . Elle stimule l'excrétion de phosphore on (**RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Le **1 α -25-dihydroxycholécalférol** est converti en vitamine D3 active au niveau du tube contourné proximal. Cette conversion est stimulée par la parathormone. La vitamine D3 agit sur les cellules du tube distal en augmentant la concentration intracellulaire en calbinding, ce qui accroît la réabsorption de calcium (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**). Elle augmente l'absorption de calcium au niveau de l'intestin (**RECEE WO 2009 in Bidault C.E.K 1985**).La **calcitonine** augmente la réabsorption de calcium en hyperpolarisant les cellules épithéliales tubulaires. Elle

stimule la synthèse de vitamine D3 et inhibe la réabsorption des phosphates **(VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985)**.

III. 3. b) Réabsorption de sodium, sécrétion de potassium et aldostérone :

L'absorption du sodium et la sécrétion du potassium par le tube contourné distal et par le tube collecteur est sous le contrôle hormonal de l'aldostérone.

L'aldostérone est produite par le cortex surrénalien. Ses cellules cibles sont les cellules principales du tube collecteur **(FRANDSONR D et al 2003 in BIDAULT C.E.K 1985)**.

Elle active la réabsorption de sodium pour maintenir son équilibre. Elle stimule au contraire l'élimination du potassium par sécrétion par les cellules principales **(RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985)**. C'est la principale voie d'excrétion du potassium dans l'urine **(FRANDSONRD et al 2003 in BIDAULT C.E.K 1985)**. La réabsorption du sodium entraîne la réabsorption d'eau pour corriger une baisse de volume sanguin **(VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985)**.

La membrane plasmique basale contient de nombreuses pompes Na^+/K^+ ATPase. Le transport actif de sodium par cette pompe conduit à la diffusion passive du sodium depuis la lumière tubulaire vers la cellule par un canal sodium dans la membrane apicale. Un canal potassium dans la membrane apicale permet la sortie de potassium dans la lumière tubulaire par diffusion passive. L'aldostérone accroît l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase et augmente la perméabilité de la membrane apicale au sodium et au potassium. Cela augmente la réabsorption de sodium et la sécrétion de potassium.

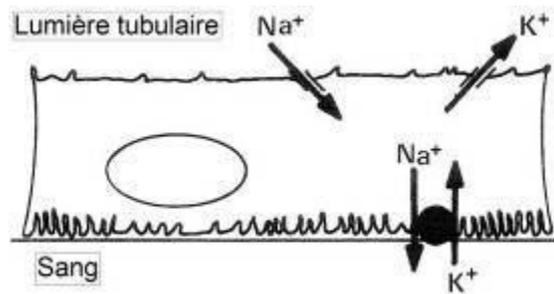


Fig. n°19 : Schéma des transports dans la cellule principale du tube collecteur (d'après **(VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985)**).

En tant qu'hormone stéroïde, l'aldostérone diffuse à travers la membrane de ses cellules-cibles et se lie à son récepteur dans le cytoplasme. Le complexe hormone-récepteur activé migre vers le noyau pour activer la transcription de gènes spécifiques. Les protéines nouvellement synthétisées sont responsables des effets de l'aldostérone. Trois mécanismes ont été proposés pour expliquer la réabsorption de sodium sous l'effet de l'aldostérone. L'hypothèse de la pompe à sodium suggère que la pompe Na^+/K^+ de la membrane basolatérale soit simplement stimulée. L'hypothèse métabolique propose que l'aldostérone augmente la production d'ATP, probablement par l'oxydation accrue d'acides gras, ce qui rendrait l'ATP plus disponible pour activer les pompes Na^+/K^+ membranaires. La troisième hypothèse suppose que l'aldostérone augmente la synthèse de canaux à sodium qui sont insérés dans la membrane apicale des cellules (**AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985**).

La libération de l'aldostérone est contrôlée par deux mécanismes. En ce qui concerne la régulation de l'équilibre du potassium, cet ion est capable de stimuler directement la sécrétion d'aldostérone par une augmentation de sa concentration plasmatique. La régulation de la sécrétion de l'aldostérone pour le maintien de l'équilibre du sodium est plus complexe et fait intervenir le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA). Lorsqu'une baisse de la concentration en sodium est enregistrée, cela active le système rénine-angiotensine et l'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone (**FRANDSON RD et al 2003 in BIDAULT C.E.K 1985**).

III. 3. c) Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Le système rénine-angiotensine participe à l'autorégulation du débit sanguin rénal par le **feed-back tubulo-glomérulaire** réalisé par l'**appareil juxtaglomérulaire** (**COMBRISSEON H 2006 in BIDAULT C.E.K 1985**). La rénine est une enzyme sécrétée par les cellules mésangiales extraglomérulaires granuleuses de l'appareil juxtaglomérulaire en réponse à une diminution de la pression sanguine, à une stimulation sympathique et/ou à de très faibles concentrations en sodium dans le liquide du tube contourné distal (Figure 20) (**AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Ainsi, les cellules de la macula densa, en fonction de la concentration en chlorure de sodium et de l'osmolarité du liquide tubulaire, libèrent de l'ATP ou de l'adénosine qui inhibent la sécrétion de rénine, de la prostaglandine E₂ (PGE₂) qui active la sécrétion de rénine, ou du monoxyde d'azote, qui intervient surtout pour des valeurs très élevées de concentration en chlorure de sodium et atténue le feed-back tubulo-glomérulaire (**TIRET L et al 2006 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Les cellules de la macula densa peuvent également répondre directement à une diminution de la concentration en chlorure de sodium dans le tube droit distal en diminuant la résistance de l'artériole afférente au débit sanguin, ce qui restaure la pression hydrostatique glomérulaire et maintient le DFG (**RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985**).

La rénine agit pour restaurer la pression sanguine de deux façons (Figure 20). Tout d'abord, elle induit la conversion de l'angiotensinogène (en provenance du foie) en angiotensine I, qui est convertie en angiotensine II par l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine. L'angiotensine II provoque une vasoconstriction généralisée des capillaires de l'organisme (et notamment de l'artériole efférente (**RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985**)). Cela réduit le flux sanguin à travers de nombreux capillaires, ce qui augmente le retour veineux vers le cœur. Le volume ainsi augmenté induit un débit cardiaque supérieur, et donc une augmentation de la pression sanguine. De plus, l'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien (ce qui ne fait pas partie de l'autorégulation rénale (**RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985**)). L'aldostérone stimule la réabsorption de sodium par le tube contourné distal. Cela entraîne une réabsorption accrue d'eau. L'eau passe dans les capillaires donc dans la

circulation sanguine, ce qui contribue à augmenter la pression sanguine. Enfin, l'angiotensine II stimule la sécrétion d'hormone antidiurétique (AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985), qui augmente la réabsorption d'eau et d'urée.

En outre, la sensation de soif conduit les animaux à augmenter leur prise de boisson (AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985).

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ; ADH : Hormone antidiurétique

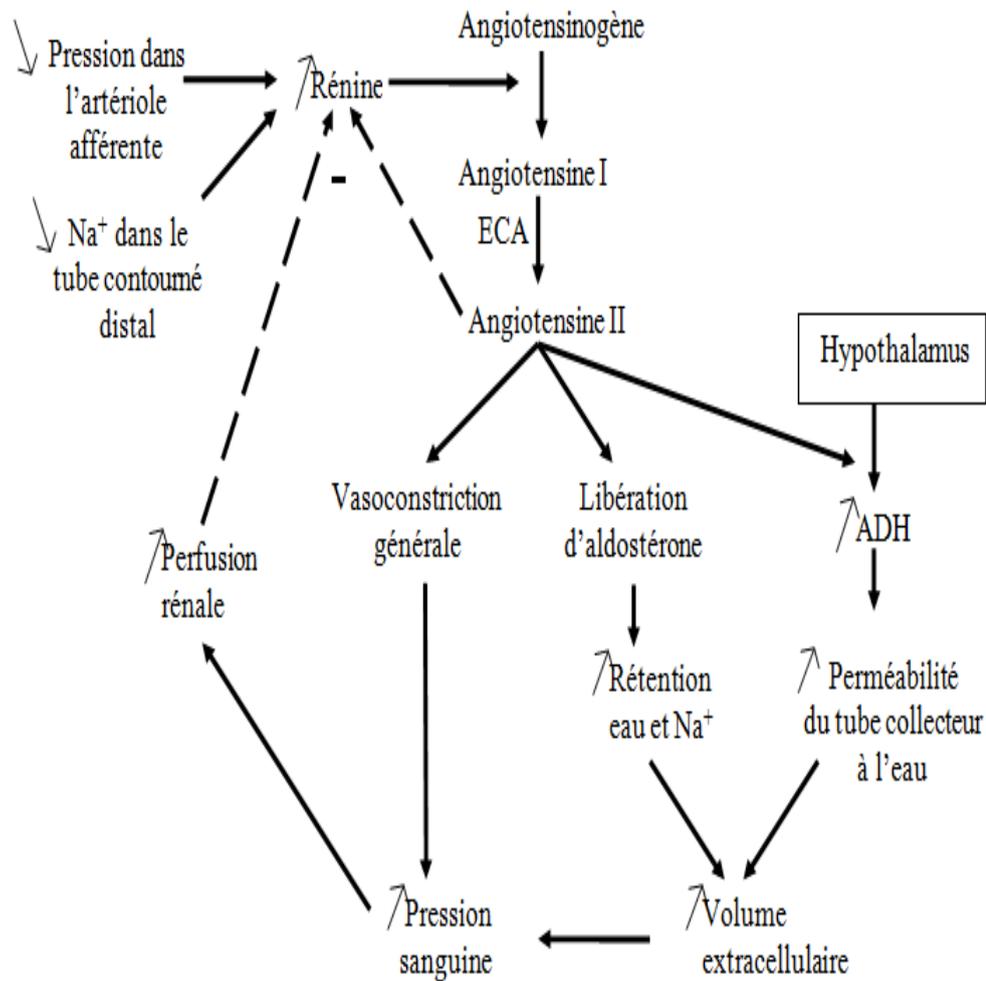


Fig. n°20 : Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone (d'après AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985).

Un système de régulation permet à la pression sanguine de ne pas atteindre des valeurs extrêmes. Tout d'abord une autorégulation existe, qui est exercée par l'augmentation de la perfusion rénale et des niveaux élevés d'angiotensine II, qui inhibent la sécrétion de rénine. De plus, le Facteur Atrial Natriurétique (FAN) est sécrété par les cellules des atriums cardiaques lors d'augmentation de la pression sanguine veineuse. Le FAN augmente la production d'urine et l'excrétion de sodium en inhibant la libération d'ADH et de rénine, et par conséquent la sécrétion d'aldostérone par les surrénales (AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985). D'autre part, une augmentation de la concentration en angiotensine II provoque la synthèse et la libération d'au moins deux prostaglandines vasodilatatrices rénales : la prostaglandine E₂ et la prostaglandine I₂. Ces deux facteurs permettent de maintenir la résistance vasculaire des vaisseaux rénaux dans des valeurs proches des valeurs usuelles (VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985).

III. 3. d) Echanges d'ions hydrogène et acidification de l'urine :

Le pH urinaire des ruminants varie entre 6 et 9, et peut atteindre des valeurs extrêmes lors d'acidose ou d'alcalose (VERLANDR JW 2002 in Bidault C.E.K 1985). Le tube proximal est responsable de la réabsorption de la majorité des bicarbonates filtrés (80 à 90%), mais aussi de la plus grande partie de la sécrétion d'acide dans la lumière tubulaire. Cependant le pH du liquide tubulaire n'est que peu modifié à la sortie du tube proximal. C'est le tube collecteur qui est responsable du contrôle de l'excrétion d'acide et de l'ajustement final du pH urinaire (VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985).

La majorité des protons est sécrétée par trois transporteurs : un échangeur Na^+/H^+ , une pompe H^+ -ATPase et une pompe H^+/K^+ ATPase. Les transports sont donc actifs ou actifs secondaires (**VERLANDR JW 2002 in La majorité des protons est sécrétée par trois transporteurs : un échangeur Na^+/H^+ , une pompe H^+ -ATPase et une pompe H^+/K^+ ATPase. Les transports sont donc actifs ou actifs secondaires (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985).****

L'acidification de l'urine est en partie réalisée grâce au transport actif des ions hydrogènes vers la lumière du tube collecteur par les cellules intercalées sécrétrices d'acide (cellules de type A) (Figure 18). Ce système peut générer une différence jusqu'à trois unités de pH entre le plasma et l'urine. Les ions hydrogènes sont produits dans la cellule intercalée par hydratation d'une molécule de dioxyde de carbone sous l'influence de l'anhydrase carbonique. Cela crée un ion hydrogène d'une part et un ion bicarbonate d'autre part. L'ion hydrogène est sécrété dans la lumière tubulaire tandis que l'ion bicarbonate est sécrété dans le milieu interstitiel de l'autre côté de la cellule, à partir duquel il diffuse vers le plasma (**AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985**). La sécrétion d'ions hydrogènes est régulée par la concentration en dioxyde de carbone et bicarbonates dans le plasma et les liquides extracellulaires. Si la concentration en dioxyde de carbone augmente ou si celle en bicarbonates diminue (acidose métabolique), la sécrétion tubulaire d'ions hydrogène accélère et l'urine est de plus en plus acide (**FRANDSON RD et al 2003 in BIDAULT C.E.K 1985**). La présence de substances tampons intratubulaires permet de réduire la concentration en ions hydrogènes libres dans l'urine et ainsi d'éviter que le pH urinaire n'atteigne des valeurs trop basses. C'est notamment le rôle des ions phosphates et de l'ammoniac. Les ions phosphates sont présents dans le filtrat glomérulaire, tandis que l'ammoniac est sécrété dans l'urine par le tube collecteur. L'ion phosphate HPO_4^{2-} se combine à l'hydrogène pour donner un ion H_2PO_4^- et l'ammoniac NH_3 capte un ion hydrogène pour donner un ion ammonium NH_4^+ (**AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985**). Le tube collecteur est capable d'une sécrétion nette de bicarbonates en réponse à une alcalose. Cette fonction est dévolue au tube collecteur cortical et au tube d'union. Elle est assurée par les cellules intercalées de type B. Ces cellules sont dotées d'un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ apical. Elles sont ainsi le reflet des cellules sécrétrices d'acide, en réabsorbant activement les protons et en échangeant des Cl^- du fluide tubulaire avec les bicarbonates intracellulaires (Figure 21) (**VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Ces cellules contiennent des pompes H^+ -ATPases dans la membrane plasmatique basolatérale et sont riches en anhydrase carbonique. Un échangeur Cl^-/HCO_3^- est présent dans la membrane apicale.

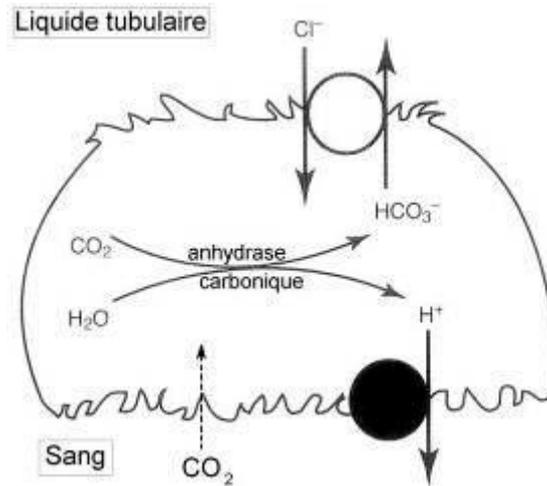


Fig. n°21 : Schéma(hypothétique) de la sécrétion des bicarbonates (et réabsorption de Protons) dans les cellules intercalées de type B du tube collecteur cortical (d'après (AKERS RM et al 2008 in BIDAULT C.E.K 1985)

Les échanges d'ions bicarbonates et hydrogènes et la présence de tampons urinaires permettent aux reins d'assurer un rôle clé dans la régulation de l'équilibre acido-basique de l'organisme, en conjonction avec les poumons (**FRANDSON RD et al 2003 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Les flèches indiquent le sens de déplacement du fluide tubulaire. Les numéros correspondent à l'ordre de succession des séquences de transformation du fluide tubulaire.

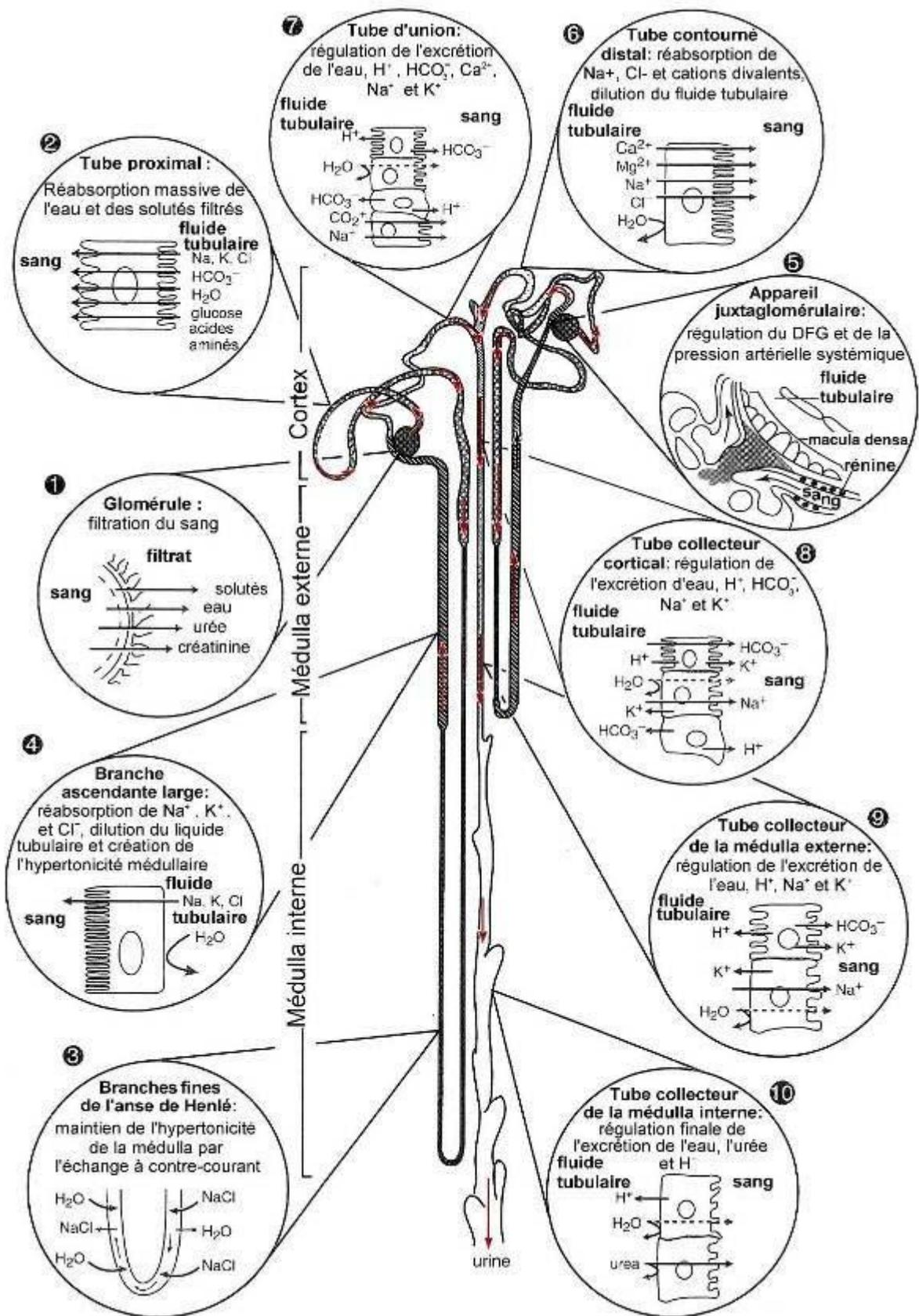


Fig. n° 22 : Schéma résumant les fonctions des différentes parties du néphron et du tube collecteur (d'après (VERLANDR JW 2002 in BIDAULT C.E.K 1985))

III. 4) Production d'érythropoïétine :

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone produite en réponse aux besoins des tissus en oxygène, qui stimule la production de nouveaux érythrocytes par son action sur la moelle osseuse. Le rein est le site majeur de production d'EPO chez les mammifères adultes. L'EPO est produite par les cellules interstitielles péri-tubulaires, localisées dans le cortex profond et la médulla superficielle. Le foie produit une petite partie de l'EPO chez l'adulte, c'est le site majeur de sa production chez les fœtus (**RECEE WO 2009 in BIDAULT C.E.K 1985**).

Chapitre II

Lesions du rein des petits ruminants

DEUXIEME PARTIE : LESIONS DU REIN DES PETITS RUMINANTS**I. Les maladies du rein :****I.1. Anomalies du développement (aplasie rénale, hypoplasie et dysplasie) :****I.1.1. L'aplasie rénale (agénésie) :**

Est l'échec du développement d'un ou des deux reins, de sorte qu'il n'y a aucun tissu rénal reconnaissable présent. Dans ces cas, l'uretère peut être présent ou absent. S'il est présent, l'extrémité crânienne de l'uretère se présente comme une poche aveugle. L'aplasie unilatérale est compatible avec la vie, à condition que l'autre rein soit normal. L'aplasie unilatérale peut passer inaperçue pendant la vie et être reconnue à l'autopsie. L'aplasie bilatérale est évidemment incompatible avec la vie et se produit sporadiquement. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

I.1.2. L'hypoplasie rénale :

Désigne un développement incomplet des reins, de sorte que les néphrons sont moins nombreux que la normale à la naissance.

L'hypoplasie peut être unilatérale ou bilatérale; c'est rare, et il est difficile de diagnostiquer des cas subtils à la nécropsie ou au microscope, l'hypoplasie est cliniquement silencieuse. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

I.1.3. La dysplasie rénale :

Est une anomalie de l'organisation structurale altérée résultant d'une différenciation anormale et de la présence de structures qui ne sont normalement pas présentes dans la néphrogenèse. La dysplasie rénale kystique a été décrite chez le mouton et est héréditaire en tant que caractère autosomique dominant. La dysplasie rénale est rare et, comme l'hypoplasie rénale, elle doit être différenciée de la fibrose rénale et de la néphropathie juvénile progressive. Les changements dysplasiques peuvent être unilatéraux ou bilatéraux et peuvent impliquer une grande partie des reins affectés ou se produire seulement comme des lésions focales. Les reins dysplasiques peuvent être petits, difformes ou les deux.

Au microscope, cinq caractéristiques principales de la dysplasie sont décrites comme suit:

- 1- différenciation asynchrone des néphrons inappropriée pour l'âge des agrégats animaux de petits glomérules hyper cellulaires dans le cortex.
- 2- persistance du mésenchyme primitif de telle sorte que le tissu conjonctif interstitiel a un aspect myxomateux.
- 3- persistance des canaux métanéphriques.
- 4- épithélium tubulaire atypique (adénomatoïde).

5- la présence du tissu cartilagineux et / ou osseux.

La fibrose interstitielle, les kystes rénaux et quelques glomérules hyper cellulaires hypertrophiés (hypertrophie compensatrice) sont des changements observés secondairement aux changements dysplasiques primaires. Le nombre de néphrons, de lobules et de calices est normal. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

I.2.Reins ectopiques et fusionnés :

Les reins ectopiques sont mal placés à cause de la migration anormale durant le développement fœtal. Les localisations de type ectopique comprennent souvent la cavité pelvienne ou la position inguinale. Bien que les reins ectopiques soient habituellement structurellement et fonctionnellement normaux, la malposition des uretères les prédispose à l'obstruction, ce qui entraîne une hydronephrose secondaire. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

I.3.Les kystes rénaux :

Les kystes rénaux sont des distensions sphériques, à parois minces, de taille variable principalement des tubules rénaux corticaux ou médullaires et sont remplis de liquide clair et aqueux. Les kystes rénaux congénitaux peuvent être présents en tant qu'entité primaire ou en cas de dysplasie rénale. La pathogenèse des kystes rénaux primaires n'est pas entièrement comprise. Les kystes proviennent probablement de segments normaux ou non-kystiques du néphron, le plus souvent les tubules rénaux, les canaux collecteurs et l'espace de Bowman (urinifères). Bien que des mécanismes génétiques puissent être impliqués dans la pathogenèse des kystes rénaux, des expériences avec des produits chimiques toxiques indiquent qu'une prédisposition génétique n'est pas requise.

Quatre mécanismes de formation du kyste rénal sont considérés comme plausibles :

- 1- l'obstruction des néphrons peut causer une augmentation de la pression luminale et une dilatation secondaire.
- 2- une modification de la matrice extracellulaire et des interactions cellule-matrice aboutit à des membranes basales tubulaires affaiblies permettant la dilatation sacculaire des tubules
- 3- hyperplasie épithéliale tubulaire focale avec production de nouvelles membranes basales, augmentation de la sécrétion tubulaire et augmentation de la pression intra tubulaire entraînant le développement de tubules dilatés.
- 4- la dédifférenciation des cellules épithéliales tubulaires entraîne une perte de polarité des cellules avec une disposition anormale des cellules dans les tubules, une

absorption réduite des liquides tubulaires, une augmentation de la pression intra tubulaire et une dilatation des tubules.

Ces mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs, et plusieurs mécanismes travaillent souvent de concert pour créer des kystes rénaux. Les kystes varient en taille d'à peine visible à plusieurs centimètres de diamètre. Les kystes sont généralement sphériques, délimités par une mince paroi de tissu conjonctif fibreux bordée d'épithélium aplati, et sont remplis de liquide aqueux clair. Les sources de liquide sont le filtrat glomérulaire, les sécrétions transépithéliales ou les deux. Vu de la surface rénale, la paroi du kyste est gris pâle, lisse et translucide. Les kystes peuvent apparaître n'importe où le long du néphron et être situés dans le cortex ou la moelle. Les reins peuvent avoir des kystes simples ou multiples. Certains kystes ne provoquent aucune altération de la fonction rénale et sont donc considérés comme des découvertes fortuites. Kystes rénaux acquis peuvent survenir à la suite de la fibrose interstitielle rénale ou d'autres maladies rénales qui provoquent une obstruction intra tubulaire. Ces kystes sont généralement petits (1 à 2 mm de diamètre) et se produisent principalement dans le cortex.

Les reins polykystiques ont de nombreux kystes qui impliquent de nombreux néphrons. Les reins polykystiques congénitaux sont sporadiques chez de nombreuses espèces, mais peuvent être hérités comme une lésion autosomique dominante chez les agneaux et peuvent être hérités avec les maladies biliaires kystiques chez les terriers blancs de Cairn et West Highland. La lésion, appelée polykystose rénale (PKD), Bien que moins bien caractérisée chez les animaux que chez les humains, cette condition héréditaire autosomique dominante, à forte pénétrance héréditaire, serait liée à des mutations dans un ou plusieurs gènes (PKD-1 et / ou PKD-2) et à une altération des protéines apparentées, principalement la poly cystine-1 et la poly cystine-2. La manifestation des kystes tubulaires survient après la mutation des deux allèles de ces gènes, dont le premier est une mutation de la lignée germinale, et le second est somatique. La poly cystine-1 est une protéine associée à la membrane cellulaire avec un grand domaine extracellulaire. La poly cystine-1, le produit de PKD-1, est impliquée dans les voies normales de prolifération cellulaire et d'apoptose. Bien que les mécanismes exacts de la formation de kystes ne soient pas connus, les mutations de la poly cystine-1 permettent aux cellules d'entrer dans une voie de différenciation qui entraîne la formation de tubules ou qui devient sensible à l'apoptose. De plus, on sait que la poly cystine-1 est importante à la fois dans l'adhésion cellulaire et dans la signalisation cellulaire, car c'est un composant essentiel des desmosomes. La perte de polycystine-1 de son emplacement basolatéral peut modifier les

voies critiques contrôlant la tubulogenèse normale, contribuant ainsi à la formation de kystes. De même, la poly cystine-2 fonctionne principalement comme un canal calcique de membrane plasmique localisé. Une étude plus approfondie de ces protéines mutées nous permettra de rétrécir la voie mécaniste de l'hérédité, et potentiellement extrapoler aux lésions kystiques congénitales acquises et sporadiques documentées. (**M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007**)

II. Les maladies glomérulaires :

Toutes les fonctions du glomérule sont les suivantes :

- 1- Ultrafiltration du plasma.
- 2- Régulation de la pression sanguine.
- 3- Régulation du débit sanguin péri-tubulaire.
- 4- Régulation du métabolisme tubulaire.
- 5- Elimination des macromolécules circulantes.

Ceux-ci sont affectés par des processus qui ciblent cette structure dans la maladie. Les dommages à la barrière de filtration glomérulaire peuvent résulter de plusieurs causes et produire une variété de signes cliniques. La principale découverte clinique de la maladie glomérulaire est la fuite de diverses protéines de faible poids moléculaire (petites molécules), comme l'albumine, dans le filtrat glomérulaire. En conséquence, de grandes quantités d'albumine surchargent les capacités de réabsorption des protéines de l'épithélium tubulaire contourné proximal à tel point que le filtrat glomérulaire riche en protéines s'accumule dans la lumière tubulaire dilatée de manière variable et que la protéine apparaît ensuite dans l'urine. Dans une telle maladie, les cellules tubulaires proximales ont souvent des corps intracytoplasmiques éosinophiles microscopiques appelés gouttelettes hyalines, qui représentent des accumulations de protéines intracytoplasmiques absorbées à partir du filtrat. Les maladies rénales qui entraînent une protéinurie sont appelées néphropathies protéiques-losing. La néphropathie à base de protéines est l'une des nombreuses causes d'hypoprotéinémie sévère chez les animaux. Une perte de protéines rénales sévère et prolongée entraîne une hypoprotéinémie, une diminution de la pression osmotique colloïdale (oncotique) plasmatique et une perte de l'antithrombine III. Le syndrome néphrétique est en outre caractérisé par un œdème généralisé, une ascite, un épanchement pleural et une hypercholestérolémie.

Les mécanismes physiopathologiques de la lésion glomérulaire causée par des agressions infectieuses ou chimiques ont été résumés par trois théories :

1. Hypothèse de néphron intacte.
2. Hypothèse d'hyperfiltration.
3. La théorie du dépôt complexe.

L'hypothèse de néphron intacte propose que les dommages à toute partie du néphron affectent la fonction du néphron entier. Cela se voit lorsque les dommages glomérulaires interfèrent avec le débit sanguin péri-tubulaire et entraîne une diminution de la résorption ou de la sécrétion tubulaire. Tous les dommages causés par les néphrons ne sont pas irréversibles, mais les néphrons ne sont pas capables de régénération et les résultats varient donc d'une hypertrophie à l'autre.

Contrairement à l'hypothèse du néphron intact, l'hypothèse de l'hyperfiltration permet d'expliquer la nature progressive de la maladie glomérulaire. L'hyperfiltration glomérulaire est le résultat de l'augmentation de la pression hydrostatique qui endommage les capillaires glomérulaires délicats et, en cas d'hypertension prolongée, produit un effet délétère sur le glomérule, aboutissant finalement à une glomérulosclérose. Une augmentation des protéines alimentaires peut produire une augmentation transitoire p, une hyperfiltration glomérulaire et, si elle persiste, peut entraîner une glomérulosclérose.

La théorie du dépôt complexe est dérivée du fait que les glomérules sont le principal site d'élimination des macromolécules (principalement du complexe immun) de la circulation. Les complexes peuvent être déposés dans des endroits subépithéliaux, sous-endothéliaux ou mésangiaux. Ces complexes immuns sont capables de déclencher une séquence d'événements inflammatoires dont les suivants:

1. Recrutement et localisation des cellules inflammatoires sur le site.
2. Libération de médiateurs inflammatoires et d'enzymes.
3. Destruction des structures glomérulaires
4. Autre compromis de la fonction néphron
5. Dommages continus par une hyperfiltration transglomérulaire altérée et des changements de perfusion entre les populations de néphrons

Différentes formes de glomérulonéphrite, y compris bactérienne, virale, chimique, et immuno-médiation sera discuté dans la section suivante. (**M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007**)

II.1.Glomerulite suppurative (néphrite embolique) :

La glomérulite suppurée, que l'on peut également qualifier de néphrite embolique aiguë, est le résultat d'une bactériémie, dans laquelle les bactéries se logent dans les glomérules aléatoires et dans une moindre mesure dans les capillaires interstitiels et provoquent la formation de foyers multiples d'inflammation (microabcès). Le cortex rénal.

La néphrite embolique est fréquente chez des ovins et caprins infectés par siopathiae ou des moutons et des caprins infectés par *Corynebacterium pseudotuberculosis*. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

II.2.Glomérulite virale :

La glomérulite, causée par une atteinte virale directe du glomérule, survient dans les maladies virales systémiques aiguës, Les lésions sont légères, généralement transitoires, et résultent de la réplication virale dans l'endothélium capillaire. La glomérulonéphrite virale aiguë produit les lésions macroscopiques suivantes:

1. Les reins sont souvent légèrement enflés.
 2. La surface capsulaire rénale est lisse.
 3. Les reins sont de couleur normale ou pâle.
 4. Les glomérules sont visibles en rouge sur la surface de coupe du cortex.
- Les inclusions de chaque maladie sont similaires et sont généralement grandes, basophiles à magenta, et soit remplissent le noyau ou sont séparés de la membrane nucléaire par un halo clair. En cas de glomérulite virale, les lésions comprennent des hémorragies endothéliales et une nécrose de l'endothélium. Sur le plan clinique, les animaux sont systématiquement atteints d'une infection virale, mais les signes glomérulaires sont spécifiquement ceux d'une protéinurie transitoire. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

II.3.Glomerulonephrite chimique :

Bien que beaucoup moins fréquente que les formes immunomédiées de la glomérulonéphrite, la maladie glomérulaire induite chimiquement survient de diverses manières. Les produits chimiques induisent typiquement une lésion glomérulaire par l'un des éléments suivants:

1. Blessure directe aux cellules épithéliales glomérulaires
2. Blessure directe aux cellules endothéliales du glomérule
3. Débit sanguin rénal altéré.

4. Induction de réactions immunologiques et de réponses inflammatoires, pouvant survenir suite à :

- a) Incorporation de médicaments dans des complexes immuns
- b) La formation et le dépôt ciblé de complexes antigène-anticorps
- c) La formation d'anticorps antinucléaires
- d) La formation d'anticorps membranaires antibasement dans la touffe glomérulaire.

L'aminonucléoside de puromycine, l'adriamycine et les antagonistes des récepteurs de l'histamine induisent tous une protéinurie en endommageant de manière ciblée les cellules épithéliales glomérulaires. Le médicament immunosuppresseur, la cyclosporine A, modifie la perfusion rénale et finalement le taux de filtration glomérulaire en endommageant les cellules endothéliales glomérulaires. Des exemples de substances étrangères capables de produire des complexes immuns comprennent le sérum hyperimmun injectable, l'or et la pénicillamine. Le procainamide et l'hydralazine entraînent la production d'anticorps antinucléaires, et l'exposition professionnelle aux solvants hydrocarbonés peut créer des anticorps anti-membrane. Souvent, les lésions induites par les médicaments entraînent une perte irréversible du néphron et une hypertrophie cellulaire et fonctionnelle compensatrice des autres néphrons. La perte physique continue des néphrons met en place un cycle pour une augmentation de l'hypertension glomérulaire et de l'hyperfiltration, ce qui entraîne une glomérulosclérose, une fibrose interstitielle à perte progressive de néphrons. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

II.4.Glomerulonephrite immune-médiée :

La glomérulonephrite résulte le plus souvent de mécanismes à médiation immunitaire, le plus souvent après le dépôt de complexes immuns solubles dans les glomérules et moins fréquemment après la formation d'anticorps dirigés contre des antigènes dans la membrane basale glomérulaire. Les anticorps dirigés contre la membrane basale (maladie de la membrane antibasementaire) se lient et endommagent le glomérule par la fixation du complément et l'infiltration de leucocytes qui en résulte. Pour confirmer le diagnostic de la maladie de la membrane antibasementaire, l'immunoglobuline (Ig) et le complément (C3) doivent être démontrés dans les glomérules. Les anticorps doivent être élués des reins et se lier aux membranes basales glomérulaires normales des espèces appropriées.

La glomérulonephrite à complexe immunitaire survient en association avec des infections persistantes, ou d'autres maladies caractérisées par une antigénémie prolongée qui favorise la formation de complexes immuns solubles.

La glomérulonéphrite à complexes immuns est associée à des infections virales spécifiques, les infections bactériennes chroniques, telles que le pyomètre ou la pyodermite; le parasitisme chronique, tel que la dirofilariose; maladie auto-immune, et néoplasie (tableau no 03). En plus du rôle des infections persistantes. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

Tableau no 03: les maladies à glomérulonéphrite à complexes immuns

Les chevaux	anémie infectieuse équine <i>Streptococcus</i> sp.
Bétail	diarrhée virale bovine trypanosomiase
Mouton	hypocomplémentémie héréditaire chez les agneaux de Landrace finlandais
Les cochons	Le choléra du porc Peste porcine africaine
Les chiens	hépatite canine infectieuse. Hépatite chronique. Maladies bactériennes chroniques. endométrite (pyomètre). pyodermie. prostatite. dirofilariose. borréliose (maladie de Lyme). le lupus érythémateux disséminé. polyartérite. autoummune hémolytique anémie. polyarthrite à médiation immunitaire. néoplasie-mastocytome. carence héréditaire en C3.
Les chats	infection par le virus de la leucémie féline péritonite infectieuse féline. virus de l'immunodéficiencia féline poly artérite progressive néoplasie glomérulonéphrite membranaire progressive

La glomérulonéphrite à complexes immuns est initiée par la formation de complexes immuns solubles (complexes antigène-anticorps) en présence d'une équivalence antigène-anticorps ou d'un léger excès d'antigène, qui font alors ce qui suit:

- 1- déposer sélectivement dans les capillaires glomérulaires.
- 2- stimuler la fixation du complément avec formation de C3a, C5a et C567, qui sont chimiotactiques pour les neutrophiles.
- 3- endommager la membrane basale par la libération de neutrophiles des protéinases, des métabolites de l'acide arachidonique (tels que le thromboxane) et des oxydants, en particulier des radicaux libres dérivés de l'oxygène et du peroxyde d'hydrogène.

- 4- continuer à endommager les glomérules par la libération de molécules biologiquement actives à partir des infiltrations monocytaires dans les derniers stades de l'inflammation (fig. no 23, A).

Bien que les complexes immuns circulants puissent contribuer à ce processus, la liaison des anticorps aux antigènes glomérulaires endogènes ou aux antigènes non spécifiques piégés est plus fréquente. L'action directe de C5b-C9 sur les composants glomérulaires entraîne l'activation des cellules épithéliales glomérulaires et des cellules mésangiales pour produire des médiateurs dommageables, tels que les oxydants et les protéases.

De nombreux facteurs spécifiques déterminent l'étendue du dépôt de complexes immuns solubles dans les parois des capillaires glomérulaires. Ceux-ci comprennent la persistance de quantités appropriées de complexes immuns dans la circulation, la perméabilité glomérulaire, la taille et la charge moléculaire des complexes solubles, et la force de la liaison entre l'antigène et l'anticorps (avidité). Les complexes petits ou ibériques sont les plus dommageables, parce que les grands complexes sont retirés de la circulation par la phagocytose par les cellules du système monocyte-macrophage dans le foie et la rate. Une augmentation de la perméabilité vasculaire locale glomérulaire est nécessaire pour que les immunocomplexes quittent la microcirculation et se déposent dans le glomérule. Ce processus est généralement facilité par la libération d'amine vasoactive à partir de mastocytes, de basophiles ou de plaquettes (fig. No 23, A). Les mastocytes ou les basophiles libèrent des amines vasoactives à la suite de l'interaction des complexes immuns avec des IgE antigéniques à la surface de ces cellules, par stimulation des mastocytes ou des basophiles par des protéines cationiques libérées par les neutrophiles ou par l'activité anaphylatoxine de C3a et C5a. Le facteur d'activation des plaquettes (PAF) est libéré par les mastocytes, les basophiles ou les macrophages stimulés par le complexe immun et provoque la libération par les plaquettes d'amines vasoactives.

Localisation des complexes dans les différents niveaux de la membrane basale ou dans les localisations sous-épithéliales dépendent de leur charge moléculaire et de leur avidité.

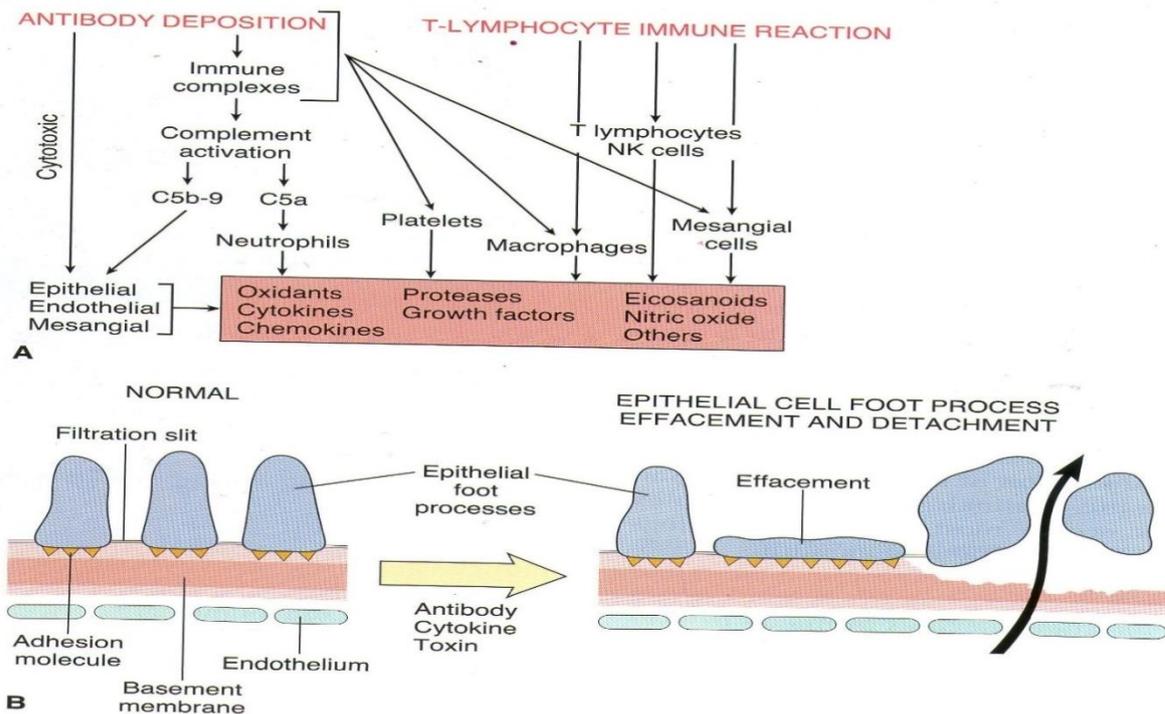


Fig. n° 23 : diagramme schématisé des médiateurs de la lésion glomérulaire immunitaire et de la lésion des cellules épithéliales. A, médiateurs de la lésion glomérulaire immunitaire. B, lésion des cellules épithéliales. La séquence postulée est une conséquence des anticorps dirigés contre les antigènes des cellules épithéliales, avec des toxines, des cytokines ou d'autres facteurs responsables de lésions et de décollement des cellules épithéliales, entraînant une fuite de protéines à travers la membrane basale glomérulaire défectueuse. Kumar V. Abbas AK, Fausto N: *Maladie à base pathologique de Robbins et Cotran, Ed. 7, Philadelphie, 2005, Sunders*

Une fois que de petits complexes immuns solubles se sont déposés à l'intérieur de la paroi capillaire, la boîte devient considérablement élargie à la suite d'interactions de complexes immuns avec des anticorps libres, des antigènes libres, des composants du complément ou d'autres complexes immuns.

Après le dépôt du complexe immunitaire, une lésion glomérulaire peut également survenir à la suite de l'agrégation des plaquettes et de l'activation de Hageman facteur, ce qui entraîne la formation de thrombus de fibrine qui produisent une ischémie glomérulaire. De plus, les lésions des cellules épithéliales glomérulaires et de la matrice extracellulaire peuvent résulter directement du complexe d'attaque de la membrane terminale de la cascade du complément activé (C5 à C9). Cela peut entraîner un détachement épithélial (provoquant une protéinurie) et un épaississement de la membrane basale glomérulaire après la régulation à la hausse des récepteurs des cellules épithéliales pour le facteur de croissance transformant (fig. no 23, B). Les réponses cytotoxiques à médiation cellulaire (des lymphocytes T sensibilisés) aux

antigènes ou complexes glomérulaires peuvent exacerber les lésions rénales. Les complexes eux-mêmes peuvent moduler la réponse immunitaire par interaction avec les récepteurs de diverses cellules.

Enfin, si l'exposition du gloméulus aux immuno-complexes est de courte durée, comme dans une infection transitoire, les complexes immuns glomérulaires seront phagocytés par les macrophages ou les cellules mésangiales et éliminés, et les lésions glomérulaires et les signes cliniques pourront disparaître. Inversement, l'exposition continue des glomérules à des complexes immuns solubles tels que les infections virales persistantes peut entraîner une lésion glomérulaire progressive avec lésions sévères et manifestations cliniques de la maladie glomérulaire. .

Au niveau ultra structural, les complexes immuns situés dans la membrane basale glomérulaire ou dans un site sous-épithélial apparaissent comme des corps denses aux électrons (fig. no 24). Les complexes qui sont peu solubles, assez grands ou d'une grande avidité pénètrent souvent dans le mésangium, où ils peuvent être hémocytisés par les macrophages. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

Progression du dépôt immuno-complexe glomérulaire :

Dépôt affecté par:

1. Des quantités appropriées de complexes immuns dans la circulation
2. Perméabilité glomérulaire
3. La taille et la charge moléculaire des complexes solubles
4. La force de la liaison entre l'antigène et la perméabilité antiboby glomérulaire affectée par:
 1. Libération d'amines vasoactives des mastocytes, des basophiles ou des plaquettes
 - a) Les complexes immunitaires interagissent avec l'immunoglobuline E spécifique de l'antigène à la surface des mastocytes ou des basophiles
 - b) Les protéines cationiques des neutrophiles stimulent la libération d'amines vasoactives des mastocytes et des basophiles
 - c) C3a et C5a provoquent la libération d'amines vasoactives
 - d) les plaquettes libèrent des amines vasoactives après la libération du facteur d'activation plaquettaire des mastocytes stimulés par le complexe immun, des basophiles; et les macrophages. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

Progression glomérulaire affectée par:

1. Agrégation des plaquettes, activation du facteur Hageman, formation de thrombus de fibrine et ischémie glomérulaire
2. Le complexe actif terminal de la membrane de la cascade du complément activé endommage les cellules épithéliales glomérulaires et la matrice extracellulaire entraînant le décollement des cellules épithéliales et l'épaississement de la membrane basale
3. Les réponses cytotoxiques à médiation cellulaire

Les lymphocytes T sensibilisés aux antigènes ou complexes glomérulaires peuvent exacerber les lésions rénales, apparaissent ultra structurellement sous forme de dépôts granulaires denses dans le stroma mésangial ou dans les macrophages.

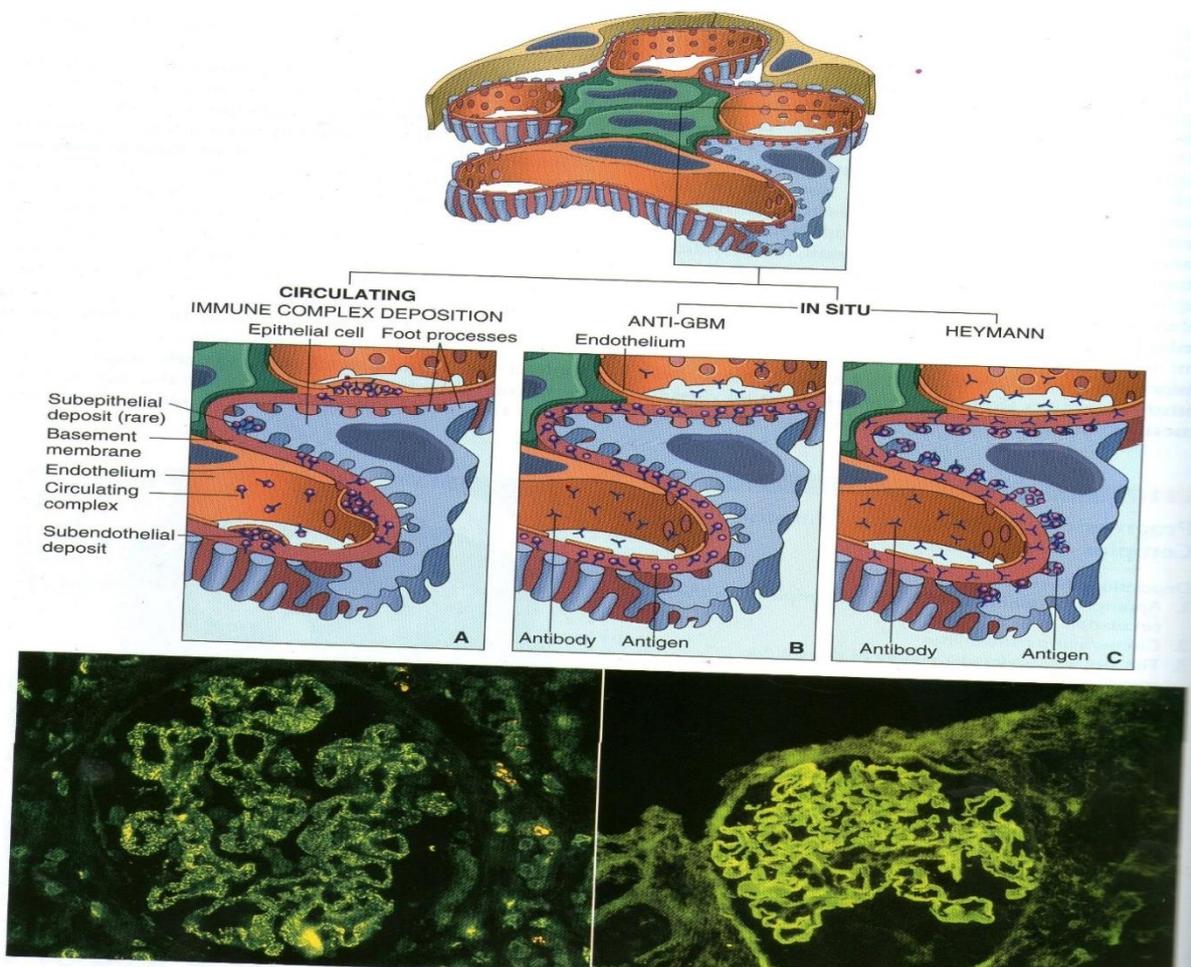


Fig. n° 24: schémas de la lésion glomérulaire induite par un anticorps. Une lésion glomérulaire à médiation par un anticorps peut résulter soit du dépôt de complexes immuns circulants (A), soit de la formation de complexes in situ (B et C). La maladie de la membrane basale anti-glomérulaire (anti-GBM) (B) ou les dépôts anti tubulaires (C) sont caractérisés par des profils d'immunofluorescence linéaire, alors que les lésions provoquées par les complexes immuns révèlent des motifs granulaires. D et E, Deux schémas de dépôt des immuno-complexes observés par microscopie à immunofluorescence: granulaires, caractéristiques de la néphrite complexe circulante et in situ (D); et linéaire, caractéristique de la maladie anti-GBM classique (E). (Un creux E., de Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins et Cotran pathologie base de la maladie, Ed 7, Philadelphie, 2005, Saunders).

D'autres changements ultra structuraux couramment observés sont la perte ou l'effacement des processus du pied des cellules épithéliales viscérales, la vacuolisation cytoplasmique, la rétraction et le détachement de l'épithélium viscéral, et les infiltrats de neutrophiles et de monocytes dans le mésangium.

Un diagnostic de la glomérulonéphrite à médiation immunitaire peut être réalisé par immunofluorescence ou démonstration immunohistochimique de l'immunoglobuline et des composants du complément.

Il est important de se rappeler que les dépôts fluorescents indiquent la présence d'immunoglobuline ou de complément, mais n'indiquent pas spécifiquement la présence d'une maladie. De plus, l'immunofluorescence peut être négative lorsque tous les sites de liaison réactifs sont occupés, ce qui complique le diagnostic de cette affection.

Le diagnostic de la glomérulonéphrite immune-complexe réalisée ne peut être confirmé qu'en démontrant que les anticorps issus des complexes immuns, élués des glomérules, ne sont pas capables de se lier aux éléments glomérulaires normaux et représentent donc le dépôt de complexes circulants réalisés. Une fois cela fait, la situation idéale serait d'identifier l'antigène responsable des complexes immuns. Ce processus est accompli en éluant des anticorps à partir de glomérules disséminés et en essayant d'identifier leur spécificité pour les antigènes suspectés. Dans la plupart des cas de glomérulonéphrite à complexes immuns, l'antigène causal spécifique échappe habituellement à la détermination. La mise en évidence de dépôts denses aux électrons dans des localisations mésangiales, subépithéliales ou sous-endothéliales par microscopie électronique est également favorable au diagnostic de la glomérulonéphrite à médiation immunitaire. Les lésions macroscopiques aiguës de la glomérulonéphrite à complexes immuns sont généralement subtiles. Les reins sont souvent légèrement enflés, ont une surface capsulaire lisse, sont de couleur normale ou pâles et ont des glomérules visibles sur la surface de coupe du cortex. Si les lésions ne se résorbent pas mais deviennent subaiguës à chroniques, le cortex rénal devient quelque peu rétréci et la surface capsulaire présente une fine granularité généralisée. Sur la surface coupée, le cortex peut être aminci et granuleux, et les glomérules peuvent apparaître comme des points gris clair. Avec le temps, des cicatrices plus sévères peuvent se développer dans tout le cortex (voir Fibrose rénale).

Au microscope, la glomérulonéphrite immuno-complexe a plusieurs formes histopathologiques. Bien que diverses classifications de la glomérulonéphrite aient été publiées, la classification simple suivante est bien comprise par les pathologistes vétérinaires

Les lésions des glomérules peuvent être décrites comme prolifératives, membraneuses ou membranoprolifératives (figures no 25 et 26). Les lésions glomérulaires peuvent être réparties de façon diffuse, lorsque la plupart des glomérules sont impliqués; focal, quand seulement une certaine proportion de glomérule sont impliqués; globalement, quand une touffe glomérulaire entière est impliquée; et segmentairement, quand seulement une partie de la touffe glomérulaire est affectée. La plupart des lésions de la glomérulonéphrite à complexes immuns sont diffuses, mais au sein d'un glomérule atteint, les lésions peuvent être globales ou segmentaires.

Les détails microscopiques de chaque type de maladie glomérulaire sont décrits dans la section suivante. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

II.4.A. Glomérulonéphrite proliférative :

La glomérulonéphrite proliférative est une forme de maladie glomérulaire complexe immunitaire caractérisée par une cellularité accrue des touffes glomérulaires causée par la prolifération des cellules endothéliales, épithéliales et mésangiales glomérulaires et un afflux de neutrophiles et d'autres leucocytes et implique à la fois les boucles capillaires et le mésangium.

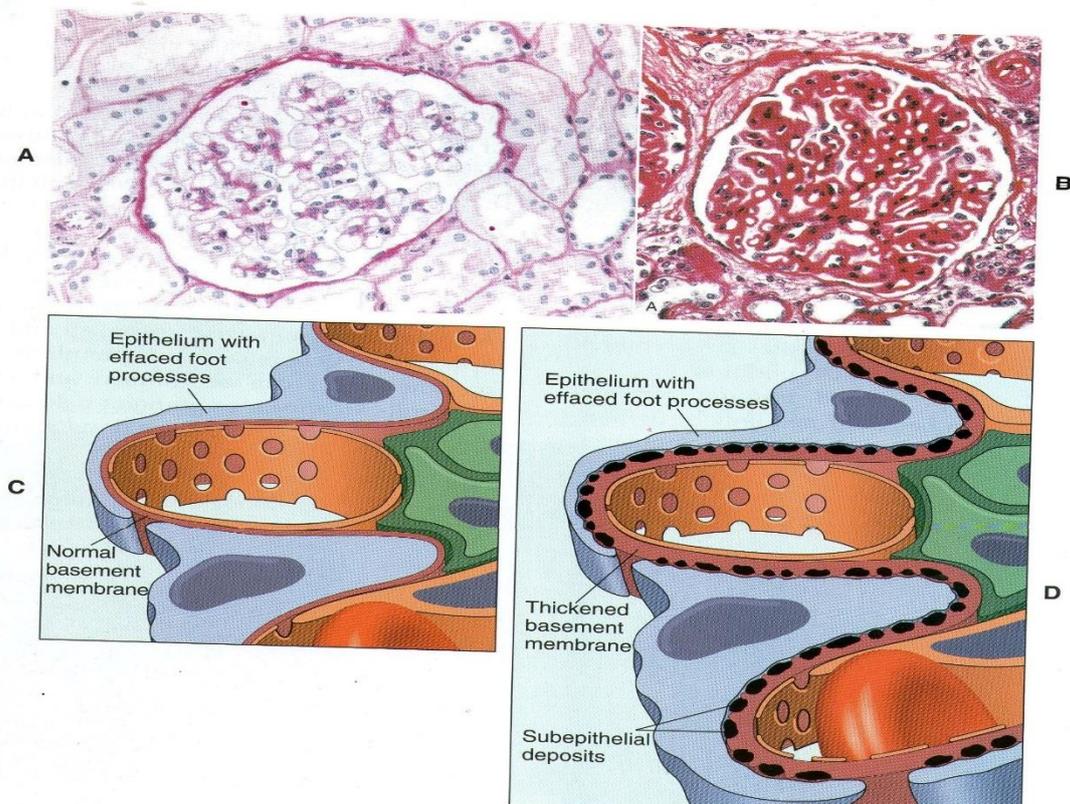


Fig. no 25: Schéma de la néphrose lupique (A et C) et de la glomérulonéphrite membraneuse (B et D). A, néphrose lupique de, le glomérule apparaît normal avec une fine membrane basale. Réaction PAS. C, néphrose lupique. Perte diffuse des processus de pied des cellules épithéliales viscérales. D, La glomérulonéphrite membraneuse est caractérisée par des dépôts sous-épithéliaux qui, par microscopie électronique à transmission, sont denses aux électrons et par la perte des processus du pied. (A à D, de Cotran RS, Rennke H, Kumar V: le rein et son système de collecte, ed 7, Philadelphie, 2002, Saunders.)

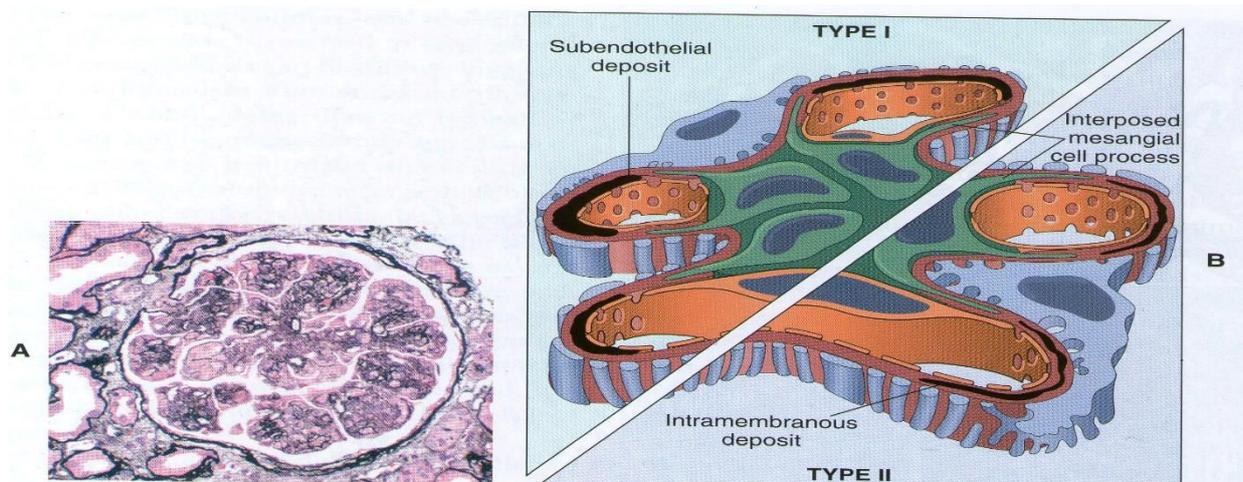


Fig.no 26: glomérulonéphrite membranoproliférative, glomérule, rein. A, notez l'augmentation de la matrice mésangiale et des membranes basales épaissies et à division focale (noir coloré). Les glomérules sont également infiltrés par les leucocytes (non visibles ici). Coloration de réticulum d'argent. B, représentation schématique des modèles dans les deux types de glomérulonéphrite membranoproliférative. Dans le type I, il y a des dépôts sous-endothéliaux; le type II est caractérisé par des dépôts denses intra membranaires (maladie des dépôts denses). Dans les deux cas, l'interposition mésangiale donne l'apparence de membranes de sous-sol divisées lorsqu'elles sont vues au microscope optique. (A et B, de Cotran RS, Rennke H, Kumar V: le rein et son système de collecte, ed 7, Philadelphie, 2002, Saunders).

II.4.B. Glomérulonéphrite membranaire :

La glomérulonéphrite membraneuse est caractérisée par un épaississement de la membrane basale capillaire glomérulaire diffuse à cause de la présence de dépôts d'immunoglobulines sous-épithéliales, comme changement prédominant (figures, No 25 et 26). Ces dépôts sont séparés par des saillies de la matrice de la membrane basale glomérulaire qui finissent par en composer ces dépôts. Après le retrait du matériau déposé, des cavités sont laissées dans la membrane nasale glomérulaire et plus tard celles-ci se remplissent d'un matériau membranaire sous-jacent glomérulaire, ce qui entraîne un changement sclérotique dans la touffe glomérulaire. Ceci est caractérisé par un dépôt accru de matériau (acide périodique-Schiff) positif et une moindre quantité de fibrose. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

II.4.C. Glomerulonephrite membranoproliférative:

La glomérulonéphrite membranoproliférative (mésangioproliférative, mésangiocapillaire) est caractérisée par une hypercellularité à la suite de la prolifération des cellules glomérulaires et de l'épaississement de la membrane basale capillaire et du mésangium (figures, no 25 et

26). La microscopie optique ne parvient pas à détecter les différences envisagées par immunofluorescence et microscopie électronique. Ce dernier permet une sous-catégorisation de la glomérulonéphrite membranoproliférative en type I et type II (figures, no 25). Le type I est caractérisé par la présence de dépôts sous-endothéliaux et d'un patron granulaire suite au dépôt de C3, se formant en dépôt irrégulier à l'intérieur de l'espace sous-endothélial et de la lamina densa. Apparaît de la maladie de type II d'être une forme de maladie auto-immune, mais sa pathogenèse n'est pas claire. Plusieurs autres changements dans le glomérule et la capsule de Bowman accompagnent habituellement les lésions discutées précédemment. Ces changements comprennent des adhérences entre les cellules épithéliales de la touffe glomérulaire et la capsule de Bowman (synéchies, synéchies au singulier), l'hypertrophie et l'hyperplasie de l'épithélium pariétal, revêtement de la capsule de Bowman, dépôt de fibrinogène et de thrombus fibrineux dans les capillaires glomérulaires, secondaires ou à la suite de l'atteinte glomérulaire, et tubules rénaux dilatés remplis de liquide protéinique homogène. Une augmentation de la matrice mésangiale est souvent également présente. Si les dommages sont légers et la cause est éliminée, les glomérules peuvent guérir sans évidence ou avec des lésions résiduelles minimales. Cependant, si la lésion est sévère et prolongée, des modifications subaiguës à chroniques glomérulaires se développent. La capsule de Bowman peut devenir épaissie, hyalinisée et redoublée. Dans les cas graves, la prolifération de l'épithélium pariétal, dans l'afflux de monocytes, et le dépôt de fibrine peuvent se produire dans la capsule de Bowman, entraînant la formation d'une lésion hémicirculaire, hypercellulaire, intra glomérulaire appelée croissant glomérulaire. Le croissant glomérulaire peut également subir une fibrose, et si les capsules de Bowman se multiplient, la fibrose glomérulaire peut devenir continue avec la fibrose interstitielle. La fibrose interstitielle et péri glomérulaire, foci des lymphocytes interstitiels, et les cellules plasmatiques et la glomérulosclérose peuvent être présents dans la glomérulonéphrite chronique. (**M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007**)

II.5.Glomérulosclérose :

Dans la glomérulonéphrite chronique, les glomérules sévèrement rétrécis rétrécissent et se hyalinisent en raison d'une augmentation à la fois du tissu conjonctif fibreux et de l'atrix mésangiale et d'une perte des capillaires glomérulaires.

Ces glomérules sont hypocellulaires et essentiellement non fonctionnels. Ce processus est appelé glomérulosclérose. La glomérulosclérose peut être diffuse, impliquant tous les glomérules, ou multifocale. De plus, la glomérulosclérose peut impliquer une touffe glomérulaire entière (globale) ou un épaississement hyalinisé nodulaire ou segmentaire dans

les glomérules affectés. Parce que les tubulus reçoivent leur apport sanguin du vasa recta, dérivé de l'artériole efférente glomérulaire, la glomérulosclérose réduit le flux sanguin à travers les vasa recta, diminuant ainsi l'oxygène pour l'épithélium tubulaire et l'aplatissement de l'épithélium tubulaire restant. En outre, la protéinurie chronique accompagne souvent la glomérulosclérose et a été signalée comme stimulant la perte des cellules épithéliales tubulaires par apoptose.

De nombreux facteurs sont associés et accélèrent la glomérulosclérose. Ces facteurs sont les suivants:

1. Protéines sans restriction dans l'alimentation
2. Augmentation de la pression capillaire glomérulaire dans les glomérules fonctionnels
3. Cytokines
4. Facteurs de croissance dérivés des plaquettes

Ces facteurs ont les effets suivants:

1. Modifier les composants cellulaires des touffes glomérulaires fonctionnelles
2. Provoquer l'hypertension et l'hyperfiltration transglomérulaire avec des dommages résultants à l'endothélium
3. Activer les cellules mésangiales pour proliférer
4. Augmenter la production de matrice mésangiale
5. Accélérer la perte de cellules épithéliales viscérales, ce qui permet synéchies (c'est-à-dire des adhérences entre les couches épithéliales viscérales et pariétales dans le glomérule) pour former la glomérulosclérose n'est pas seulement le stade terminal de la glomérulonéphrite mais peut également se développer dans toute maladie chronique dans laquelle des néphrons sont endommagés ou perdent leur fonction néphronique. Une glomérulosclérose multifocale légère de cause inconnue est souvent une découverte fortuite chez les animaux âgés. Une glomérulosclérose a été signalée occasionnellement chez des animaux souffrant d'hypertension et de diabète sucré. Dans ces cas, une glycoprotéine éosinophile globale ou nodulaire (matière hyaline) est disposée dans le mésangium glomérulaire. (**M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007**).

II.6. Amylose glomérulaire :

L'amyloïde, une protéine fibrillaire insoluble avec une conformation de feuille plissée B, est produite après une protéolyse incomplète de plusieurs protéines amyloïdogéniques solubles. Les dépôts amyloïdes chez les patients atteints de myélomes à plasmocytes ou d'autres dyscrasies à lymphocytes **B** (appelés amylose **AL**) sont composés de fragments de chaînes

légères (**L**) d'immunoglobulines. Chez les animaux domestiques, l'amylose spontanée est généralement un exemple de ce qu'on appelle l'amylose réactive (amylose **AA**). Cette forme de la maladie est souvent associée à des maladies inflammatoires chroniques; les dépôts amyloïdes sont composés de fragments d'une protéine réactive de phase aiguë de sérum appelée protéine associée à l'amyloïde sérique (**SAA**). Les fibrilles amyloïdes provenant de l'une ou l'autre source sont déposées dans le tissu avec une glycoprotéine appelée composant **P** amyloïde.

Les glomérules sont les sites rénaux les plus communs pour le dépôt d'amyloïde dans la plupart des espèces animales domestiques, L'amylose rénale survient fréquemment en association avec d'autres maladies, en particulier les maladies inflammatoires chroniques ou néoplasiques. Cependant, L'amyloïdose glomérulaire est respectable pour de nombreux cas de néphropathie perdant des protéines chez les animaux présentant une protéinurie et une urémie notables. il peut, comme la glomérulonéphrite à complexes immuns, entraîner le syndrome néphrotique.

L'amylose glomérulaire de longue date entraîne une diminution du flux sanguin rénal à travers les glomérules et les vasa recta. Une telle perfusion vasculaire rénale réduite peut entraîner une atrophie tubulaire rénale, une dégénérescence, une fibrose diffuse et, dans les cas graves, une nécrose papillaire rénale. L'amyloïdose médullaire est généralement asymptomatique à moins qu'il ne s'agisse d'une nécrose papillaire.

Les reins atteints d'amylose glomérulaire sont souvent hypertrophiés, pâles et de consistance accrue, et présentent une surface capsulaire lisse à finement granulaire. Le glomérule chargé d'amyloïde peut être visible macroscopiquement sous forme de petits points translucides sur la capsule. De même, la surface de coupe du cortex peut avoir un aspect finement granuleux. Le traitement des reins avec une solution d'iode, telle que l'iode de Lugol, dans de nombreux cas, entraîne une coloration rouge-brun du glomérule, qui devient violette lorsqu'il est exposé à l'acide sulfurique dilué. Cette technique fournit un diagnostic préventif rapide de l'amylose rénale. L'amylose médullaire n'est généralement pas reconnaissable. Au microscope, l'amyloïde glomérulaire est déposée à la fois dans le mésangium et dans les localisations sous-endothéliales. L'amyloïde est relativement acellulaire et peut s'accumuler segmentairement dans les touffes glomérulaires ; ainsi une partie de l'architecture glomérulaire normale est remplacée par éosinophile, homogène à légèrement fibrillaire, matériau. Lorsque l'amyloïdose touche l'ensemble de la touffe glomérulaire, le glomérule est agrandi, la lumière capillaire est oblitérée et la touffe peut apparaître comme une grande sphère hyaline hypo cellulaire et éosinophile. L'amyloïde peut être présent dans les

membranes basales des tubules rénaux, et ces membranes sont hyalinisées et épaissies. En outre, en cas de présence possible dans les tubules rénaux, qui sont habituellement très dilatés, ont un épithélium atrophique variable et contiennent des moulées protéiniques et cellulaires. L'amyloïde est confirmée au microscope par coloration au colorant rouge Congo. Lorsqu'on regarde la lumière polarisée, l'amyloïde a une biréfringence verte. La perte de coloration au rouge Congo après traitement d'une section de rein affectée avec du permanganate de potassium suggère que l'amyloïde est AA-amyloïde (c'est-à-dire d'origine protéique de phase aiguë). (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

III. Maladies des tubules et interstitium :

III.1. Azotemia et uremia :

Les dosages des concentrations plasmatiques ou sériques d'urée, de créatinine et des déchets azotés du catabolisme protéinique sont couramment utilisés comme indices de diminution de la fonction rénale. L'augmentation intravasculaire de ces déchets azotés est appelée azotémie. Une insuffisance rénale peut entraîner ce qui suit:

1. Accumulation intravasculaire d'autres déchets métaboliques, tels que les guanidines, les acides phénoliques et les alcools de masse moléculaire élevée (exemple: myoinositol)
2. pH sanguin réduit (acidose métabolique)
3. Altérations des concentrations d'ions plasmatiques, en particulier de potassium, de calcium et de phosphate.
4. Hypertension Le résultat de l'insuffisance rénale est une toxicose appelée urémie.

L'urémie peut donc être définie comme un syndrome associé à des lésions multi systémiques et à des signes cliniques en raison d'une insuffisance rénale. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

Tableau no 04 : lésions et mécanismes

Lésion	mécanisme
Œdème pulmonaire	augmentation de la perméabilité vasculaire
Péricardite fibrineuse	augmentation de la perméabilité vasculaire
Ulcéreuse et hémorragique Gastrite	la sécrétion d'ammoniac et nécrose vasculaire
Ulcéreux et nécrotique Stomatite	Sécrétion d'ammoniaque dans la salive et nécrose vasculaire
Thrombose auriculaire et aortique	lésions endothéliales et sous-endothéliales
Anémie hypoplasique	Fragilité érythrocytaire accrue et absence d'érythropoïétine Production dans le rein
Minéralisation des tissus mous	Altération du métabolisme calcium-phosphore (estomac, Poumons, plèvre, reins
Ostéodystrophie fibreuse	Modification du métabolisme du calcium et du phosphore
Hyperplasie parathyroïdienne	Modification du métabolisme du calcium et du phosphore

Les lésions non rénales d'urémie identifiées cliniquement ou à l'autopsie sont des indicateurs utiles de la maladie rénale (tableau, no 04). La sévérité des lésions non rénales de l'urémie dépend de la durée pendant laquelle l'animal a survécu à l'état urémique. Par conséquent, dans l'insuffisance rénale aiguë, les lésions non rénales sont peu nombreuses, alors que dans l'insuffisance rénale chronique, de nombreuses lésions peuvent être présentes. En général, l'insuffisance rénale de nombreuses lésions peuvent être présentes. Typiquement, les lésions peuvent être attribuées à l'un des éléments suivants:

1. Dégénérescence endothéliale et nécrose, entraînant une vascularité avec thrombose secondaire et infarctus dans divers tissus.
2. Lésion causale de l'épithélium de la cavité buccale et de l'estomac secondaire à la production de fortes concentrations d'ammoniac suite à la scission d'une urée salivaire ou gastrique par des bactéries

Les lésions systématiques de l'urémie sont les suivantes:

1. Stomatite ulcéreuse et nécrotique caractérisée par une muqueuse adhérente brune, malodorante et mucoïde; les ulcères sont le plus souvent présents sur la face inférieure de la langue

2. Péricardite fibrineuse caractérisée par de fines dépôts de fibrine granulaire sur l'épicaarde (péricarde viscéral).
3. Œdème pulmonaire diffus. Dans ce dernier cas, les alvéoles contiennent un liquide riche en fibrine et souvent un infiltrat bénin de macrophages et de neutrophiles. Cette lésion est appelée pneumonie urémique. . Ces lésions résultent d'une augmentation de la perméabilité vasculaire due à la vascularité associée.
4. Mucuartérite caractérisée macroscopiquement par des plaques rugueuses finement granulées

Chez l'animal urémique, la dégénérescence sous-endothéliale focale peut se produire dans l'endocarde auriculaire gauche et moins fréquemment dans la surface endothéliale de l'aorte proximale et du tronc pulmonaire. La muco-artérite associée à la perte de l'antithrombine III anticoagulante par fuite glomérulaire favorise la formation de gros thrombus muraux sur ces sites.

L'insuffisance rénale chronique entraîne souvent des altérations hématologiques et biochimiques. Dans le rein malade, la production d'érythropoïétine, un stimulant de la maturation érythropoïétique, est réduite et contribue à l'anémie non régénérative, tout comme la fragilité érythrocytaire accrue associée à l'urémie. La plupart des animaux atteints d'insuffisance rénale ont une hyperphosphatémie et des taux de calcium faibles à normaux, Les altérations du métabolisme du calcium-phosphore dans l'urine urémique sont une caractéristique de l'insuffisance rénale chronique et résultent d'un ensemble complexe d'événements décrits ci-dessous:

1. lorsque le taux de filtration glomérulaire est réduit de façon chronique à moins de 25% de la normale, le phosphore n'est plus correctement sécrété par les reins et les résultats de l'hyperphosphatémie.
2. En raison des interactions de masse entre le calcium sérique et le phosphore, la concentration de calcium ionisé dans le sérum est réduite à la suite de la précipitation du calcium et du phosphore
3. Le calcium réduit en sérum ionisé stimule la sécrétion d'hormone parathyroïdienne, provoquant la libération de calcium à partir des réserves de calcium facilement mobilisables dans l'os et de la résorption osseuse ostéoclastique
4. Ces modifications du métabolisme calcium-phosphore sont rendues plus sévères par la capacité réduite des reins malades à hydroxyler le 25-hydroxycholécalférol en 1,25-dihydroxycholécalférol (calcitriol) plus actif, entraînant une diminution de l'absorption intestinale du calcium.

5. La production de calcitriol est encore inhibée par l'hyperphosphatémie

6. En outre, le calcitriol supprime normalement la sécrétion d'hormone parathyroïdienne; par conséquent, la production réduite de calcitriol augmente encore la sécrétion d'hormone parathyroïdienne. Avec le temps, ces événements mènent à l'hyperplasie des cellules principales parathyroïdiennes (hyperparathyroïdie secondaire rénale), à l'ostéodystrophie fibreuse (ostéodystrophie rénale) et à la calcification des tissus mous

1. On pense en outre que l'hyperparathyroïdie secondaire rénale perpétue et améliore la maladie rénale en stimulant la néphrocalcinoïse, processus par lequel l'épithélium tubulaire rénal est endommagé par une augmentation du calcium intercellulaire. Le calcium est précipité dans les mitochondries et dans les membranes basales tubulaires

2. La calcification des tissus mous associée à l'urémie se produit dans de nombreux sites et représente à la fois une calcification dystrophique et métastatique.

Les animaux qui meurent d'insuffisance rénale aiguë le font souvent en raison de la cardiotoxicité de l'élévation du potassium sérique, de l'acidose métabolique; et / ou œdème pulmonaire. L'hyperkaliémie résulte de la diminution de la filtration, de la diminution de la sécrétion tubulaire et de la diminution du transport du sodium tubulaire. La lyse cellulaire et le déplacement extracellulaire du fluide I, environnements acides contribuent également à l'augmentation des concentrations sériques de potassium. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

III.2. Insuffisance rénale aiguë :

Lorsque la capacité fonctionnelle rénale est brusquement altérée (perte de 75%), de sorte que les reins ne parviennent pas à remplir leurs fonctions métaboliques et endocriniennes normales, une insuffisance rénale aiguë peut s'ensuivre. Il est important de se rappeler que le glomérule, les tubules, les canaux collecteurs et l'apport de sang capillaire dans chaque néphron sont étroitement liés, à la fois anatomiquement et fonctionnellement. Les altérations de la structure ou de la fonction tubulaire influencent la structure et la fonction glomérulaires et vice versa. Par exemple, la nécrose ou l'atrophie des tubules rénaux entraîne une perte de fonction des néphrons affectés et une atrophie secondaire du glomérule. De plus, étant donné que la plus grande partie de l'apport capillaire sanguin vers les tubules se fait par les capillaires post-glomérulaires, une réduction du débit sanguin glomérulaire réduit par conséquent l'apport sanguin aux tubules.

L'insuffisance rénale aiguë peut être causée par une perfusion pré rénale (perfusion rénale compromise), intra rénale (fonction rénale compromise) ou post rénale (obstruction des voies

urinaires). Les facteurs pré rénaux comprennent un débit sanguin rénal réduit, qu'il soit secondaire à un collapsus circulatoire (choc, hypo volémie sévère) ou une obstruction locale de l'apport vasculaire (thrombus ou logement d'embolie).

Les facteurs pré-rénaux et intra rénaux sont les plus responsables des épisodes d'insuffisance rénale aiguë, l'azotémie pré rénale et les lésions tubulaires ischémiques étant en fait un continuum. La maladie intra rénale peut cibler les tubules par trois mécanismes principaux:

1. Maladie ascendante, telle que la pyélonéphrite
2. Métabolites toxiques infraliminaux
3. Ischémie La maladie obstructive post-rénale sera discutée dans la section des voies urinaires inférieures. L'insuffisance rénale aiguë survient lorsque le rein ne parvient pas à excréter déchets et à l'homéostasie liquide et électrolytique maintien. Les quatre principales altérations pathologiques dans l'insuffisance rénale aiguë sont les suivantes:

1. Diminution de l'ultrafiltration
2. Obstruction intratubulaire
3. Fluide retour fuite
4. Vasoconstriction intra rénale

Ceux-ci peuvent se produire suite à de nombreuses insultes, notamment:

1. Diminution de la perfusion rénale
2. Diminution de la filtration glomérulaire
3. Dommages tubulaires ischémiques
4. Dommages tubulaires toxiques
5. Dommages obstructifs rénaux obstructifs
6. Inflammation tubulo-interstitielle, œdème ou fibrose. **(M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)**

III.3. Nécrose tubulaire aiguë :

La nécrose tubulaire aiguë est la cause la plus importante d'insuffisance rénale aiguë. Dégénérescence tubulaire aiguë et nécrose, Souvent appelée néphrose, néphrose néphron inférieure; La néphrose tubulaire, la dysfonction tubulaire ou la nécrose corticale aiguë sont principalement le résultat d'une atteinte néphrotoxique des cellules épithéliales tubulaires rénales ou d'une ischémie.

Les néphrotoxines endommagent préférentiellement les reins parce que 20% à 25% du débit cardiaque vont au rein et à cause de la concentration de la toxine ou de ses métabolites

dans les lumières tubulaires rénales. Les néphrotoxines peuvent directement endommager les cellules épithéliales rénales, en particulier celles des tubules contournés proximaux. Après leur conversion intracellulaire en métabolites réactifs. De plus, les métabolites réactifs dans le filtrat tubulaire ou, plus rarement, dans les capillaires inters tubulaires peuvent provoquer une nécrose épithéliale tubulaire rénale après réabsorption ou diffusion, respectivement. De plus, plusieurs de ces métabolites peuvent indirectement stimuler la vasoconstriction et l'ischémie, ce qui compromet d'avantage la fonction rénale. Dans l'ischémie associée aux néphrotoxines, l'un des premiers événements dans les lésions des cellules tubulaires rénales est un transport d'ions altéré à la surface luminale. Ce processus entraîne une diminution de l'absorption de sodium et une augmentation des ions sodium dans les lumières des tubules distaux, ce qui stimule le mécanisme de la rénine angiotensine, provoquant une vasoconstriction et un débit sanguin réduit entraînant une ischémie et une lésion des cellules tubulaires. Les néphrotoxines n'endommagent généralement pas les membranes basales tubulaires, et ainsi la régénération (réparation) des tubules peut se produire de manière rapide et rapide. La membrane basale intacte agit comme un échafaudage sur lequel les cellules épithéliales régénératrices peuvent glisser. Exposition à une variété de néphrotoxines, soit du système vasculaire (y compris certains produits chimiques [glycoaldéhyde, acide glycolique et acide glyoxylique] ou des métabolites excessifs, tels que glycogène ou graisse) ou de la lumière tubulaire (y compris certains antibiotiques [aminoglycosides], pigments [hémoglobine], métaux [plomb] ou produits chimiques [oxalate de calcium induit par l'éthylène glycol cristaux]), provoquent une dégénérescence des cellules suivie d'une nécrose et d'un glissement dans la lumière tubulaire. La mort cellulaire résulte d'une production réduite d'adénosine triphosphate (ATP), qui est au cœur de nombreux désordres métaboliques secondaires, y compris l'afflux d'ions calcium, l'épuisement des purines, l'acidose métabolique et la production de radicaux oxygène. L'augmentation du calcium intracellulaire est associée à des changements dégénératifs dans les cellules tubulaires rénales, les cellules musculaires lisses et les cellules mésangiales. Les radicaux oxygénés activent la phospholipase, ce qui augmente ensuite la perméabilité membranaire. Parce que la respiration mitochondriale est perturbée, d'autres dommages à la membrane cellulaire se produisent.

Une perfusion rénale notablement réduite, quelle qu'en soit la cause, peut entraîner une nécrose tubulaire. Une hypotension sévère associée à un choc entraîne une vasoconstriction pré-glomérulaire et une filtration glomérulaire réduite. L'ischémie rénale qui en résulte peut entraîner une lésion et un dysfonctionnement des cellules tubulaires sublétales ou provoquer

une mort cellulaire par nécrose ou apoptose. Après des insultes moins graves et dans différentes parties du tubule rénal, l'apoptose peut se produire au lieu de la nécrose.

La voie apoptotique peut être déclenchée par ce qui suit:

1. Liaison des ligands à la superfamily du facteur de nécrose tumorale (TNF)
2. La carence des facteurs de croissance cellulaire
3. Déséquilibre entre les oncogènes pro-apoptotiques et anti-apoptotiques
4. Altération d'autres médiateurs des voies de signalisation apoptotiques, tels que les métabolites réactifs de l'oxygène, les caspases et les céramides.

L'épithélium tubulaire proximal a une bordure microvillositaire qui amplifie l'absorption.

la surface et les complexes jonctionnels cellulaires qui polarisent structurellement la cellule de sorte que les phospholipides membranaires et les protéines spécialisées restent dans les domaines appropriés. L'intégrité de ces structures cellulaires est essentielle à l'absorption et à la sécrétion. Les changements structuraux précoces à la suite d'une agression ischémique comprennent la formation de bulles apicales, la perte de la bordure en brosse, la perte de polarité cellulaire, la perturbation des jonctions serrées et l'effondrement des cellules, entraînant la formation intratubulaire de moules (figures, no 35).

Les dommages au cytosquelette cellulaire modifient la polarité cellulaire, les interactions entre cellules et les interactions de la matrice cellulaire. Initialement, les dommages ischémiques modifient la polarité cellulaire en perturbant la terminaison et en désassemblant les noyaux d'actine microvillaires. Ceci est suivi par la conversion de l'actine G en actine F et sa redistribution du composant cellulaire apical pour former des agrégats diffus dans tout le cytoplasme (figures, no 29 et 30). Les cellules sont attachées les unes aux autres par des complexes jonctionnels, des jonctions serrées et des jonctions adhérentes, et à la matrice extracellulaire par des intégrins. Plusieurs mécanismes contribuent à la perturbation de la jonction serrée, qui se manifeste par une altération de la perméabilité cellulaire et de la polarité cellulaire. Les mécanismes impliqués comprennent la redistribution des lipides membranaires et des protéines, telles que $\text{Na} + \text{K}^{\circ}$ -ATPase, sur la membrane apicale suite à l'altération du cytosquelette d'actine et la redistribution des intégrins à la surface cellulaire apicale, de sorte qu'une desquamation cellulaire se produit. Le premier entraîne une manipulation du sodium dérangé par la cellule tubulaire proximale.

Les animaux atteints de nécrose tubulaire sévère ont des fonctions fonctionnelles accompagnantes, d'origine vasculaire, tubulaire et / ou glomérulaire. Les dérangements vasculaires comprennent les suivants:

1. Restriction artériolaire afférente

2. Dilatation artériolaire efférente

3. Perte d'autorégulation du flux sanguin rénal L'ischémie prolongée peut produire une réponse paradoxale du système autorégulateur, où une augmentation de la résistance capillaire glomérulaire due à la stase du liquide tubulaire entraîne l'activation de la vasoconstriction artériolaire afférente. La diminution de la production ou de la réponse aux facteurs vasodilatateurs, tels que la prostaglandine et le peptide atrial Natriurétique, contribuent également. Vasoconstriction artériole afférente, les fuites de liquide et l'obstruction tubulaire sont responsables

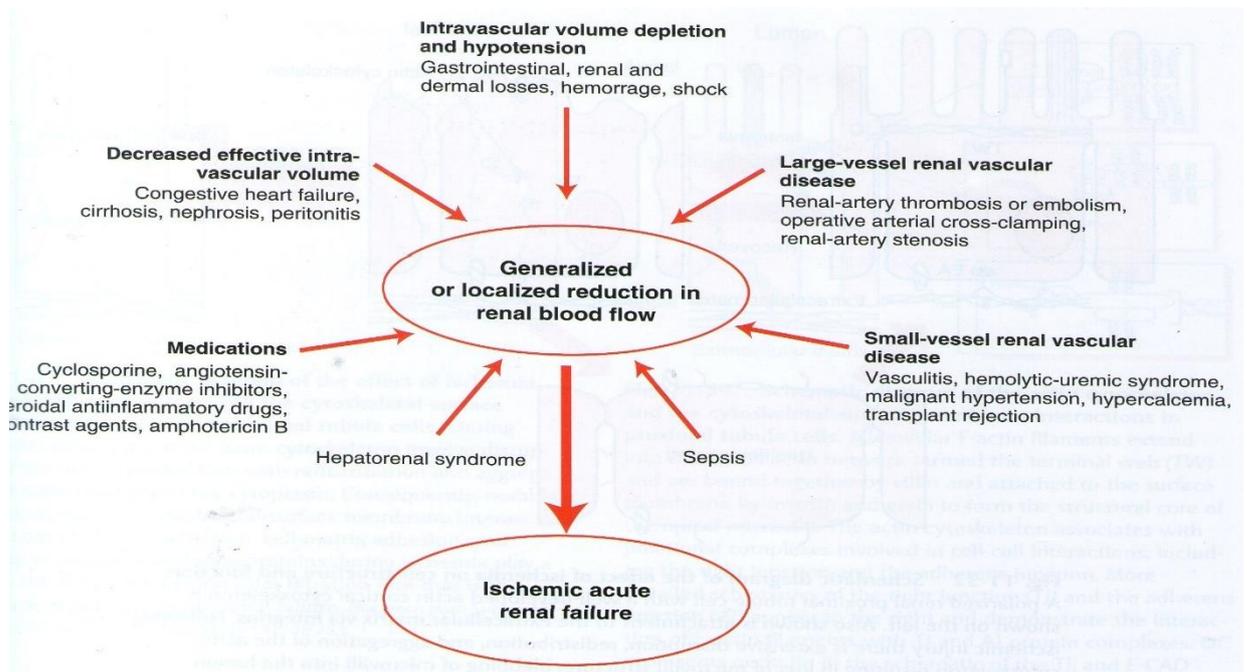


fig.no 27: schéma de l'insuffisance rénale ischémique. Un large éventail de conditions cliniques peut entraîner une réduction généralisée ou localisée du débit sanguin rénal, augmentant ainsi la probabilité d'échec ischémique aigu du rebond. La condition la plus fréquente menant à l'insuffisance rénale aiguë ischémique est une azotémie pré rénale sévère et prolongée. L'ischémie rénale et l'insuffisance rénale aiguë sont souvent le résultat d'une combinaison de facteurs. (Redessiné de Thadhani R, Pacual M, JV Bonventre: *N Engl J Med* 334 (22): 1448-1460 -, 1996)

d'une diminution du débit de filtration glomérulaire (GFR) (fig. no 31). (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

La rétroaction tubulo glomérulaire est le mécanisme par lequel le DFG correspond à la charge de soluté et aux caractéristiques de manipulation des solutés des tubules. En raison de la modification de la manipulation du sodium, des niveaux accrus atteignent la macula densa et l'activation du système rénine-angiotensine se produit. Ceci est suivi d'une vasoconstriction intra rénale; affectant particulièrement les néphrons corticaux externes, et entraîne une

diminution du flux sanguin glomérulaire, une diminution de la filtration et une réduction de la formation d'urine. La demande métabolique tubulaire est simultanément réduite. L'écoulement des liquides tubulaires peut être négligeable en raison du gonflement des cellules épithéliales tubulaires rénales et de la formation tubulaire, et il peut y avoir une fuite secondaire du filtrat glomérulaire, soit par perte de l'intégrité des jonctions serrées, soit par une distribution altérée des **B1** intégrins. Glissement cellulaire et résultat d'obstruction tubulaire. Le fluide présent dans l'interstitium augmente encore la pression intratubulaire et le compromis des capillaires inters tubulaires. Un cercle vicieux s'ensuit.

Dans l'insulte aux tubules rénaux n'est pas létale et est retiré, certaines formes de nécrose tubulaire aiguë sont réversibles, certaines formes de nécrose tubulaire aiguë sont réversibles. Le succès de la régénération réparatrice est affecté par plusieurs variables dont la sévérité de la nécrose:

1. La perte de cellule unique (apoptotique) de la muqueuse épithéliale tubulaire est traitée efficacement par des cellules épithéliales tubulaires viables adjacentes qui, par division mitotique, remplissent l'espace épithélial. Les cellules qui sont perdues dans la lumière pour former des moulages cellulaires dans les lumières des tubules rénaux (fig. no 32).
2. Une perte généralisée plus sévère des cellules de la muqueuse épithéliale tubulaire est réparée par la prolifération des cellules épithéliales viables restantes sur une membrane basale tubulaire intacte pour former une basse cubique plutôt qu'une muqueuse épithéliale cylindrique mature. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

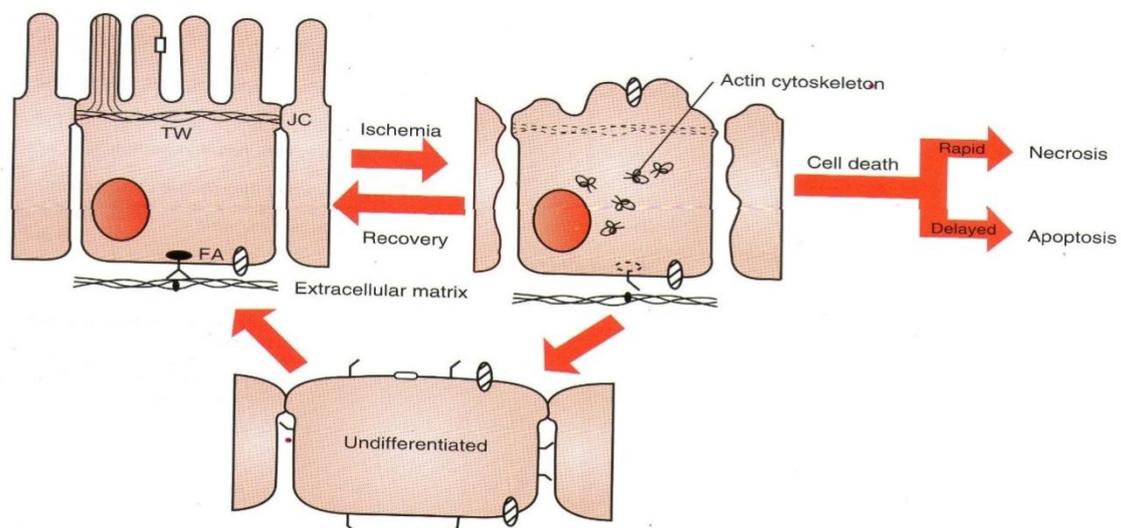


Fig. no 28: Schéma de l'effet de l'ischémie sur la structure et la fonction des cellules.

Une cellule de tubule proximale rénale polarisée avec un cytosquelette cortical d'actine bien développé est montrée sur la gauche. L'attachement à la matrice extracellulaire par des intégrines est également montré. Après une lésion ischémique, il y a rupture, redistribution et agrégation du

cytosquelette d'actine, entraînant la perte de la structure des microvillosités, des microvillosités dans la lumière, le détachement des cellules de la matrice extracellulaire et l'ouverture du complexe jonctionnel (JC). Les cellules tubulaires peuvent subir une réparation primaire et se rétablir directement dans une cellule épithéliale polarisée. Les cellules peuvent également passer par une phase indifférenciée suivie d'une redifférenciation, ou les cellules peuvent mourir rapidement soit par nécrose ou d'une manière beaucoup plus lente programmée appelée apoptose. La réparation cellulaire implique une récupération directe. Le pourcentage de cellules revenant à un état indifférencié ou mourant dépend de la gravité de la lésion et de la localisation dans le rein. AF, Adhésions focales, TW, réseau terminal, (Redressé de Molitoris BA, Mars J: Am J Med 106: 583-592, 1999).

Cela apparaît comme un tubule proximal extatique. La restitution de la fonction rénale aboutit finalement, malgré la présence d'un petit épithélium cuboïde de remplacement, qui n'est pas identique à la cellule de revêtement tubulaire (avec des microvillosités) présente avant la lésion. Le mécanisme exact de ce retour à la fonction n'est pas entièrement connu. Le principal déterminant de cette capacité de régénération est la viabilité des membranes basales tubulaires, qui sont conservées de manière plus cohérente à la suite d'insultes toxiques plutôt que ischémiques.

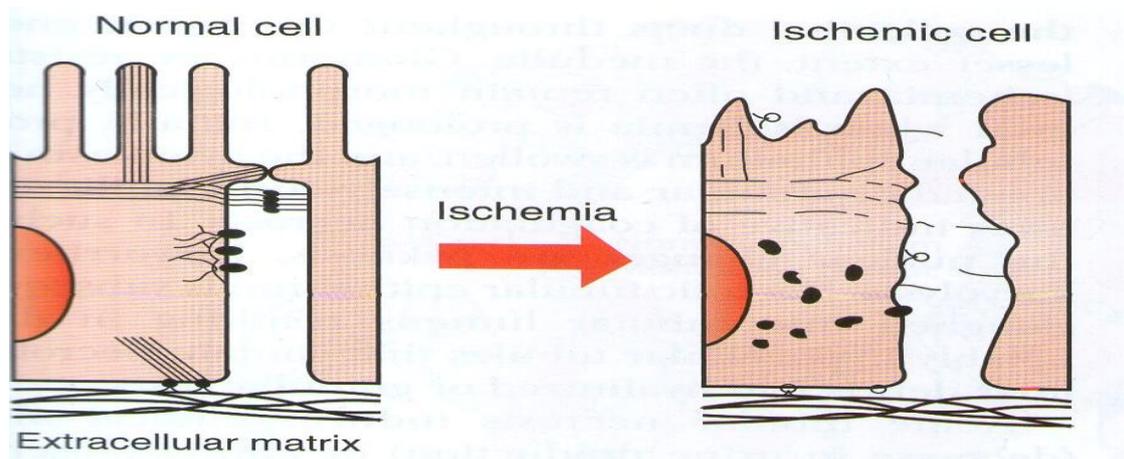
Parce que le processus de régénération dépend de nombreux facteurs pour son succès, les choses vont souvent mal. Les exemples incluent à suivre:

1. La perte focale de l'échafaudage de la membrane basale permet l'apparition d'un défaut de renflement où la population régénérative de cellules épithéliales tubulaires proliférantes se coalescent pour former des cellules syncytiales bien différenciées (cellules géantes) à certains niveaux du tubule.
2. Les cellules épithéliales régénératives ne parviennent pas à retrouver tous les aspects structuraux cytoplasmiques des cellules épithéliales cylindriques originales (par exemple, les microvillosités et les enzymes luminales) en raison d'un défaut de différenciation complète, et donc de leur fonction peut être affectée.
3. En cas de perte excessive de l'épithélium tubulaire, le potentiel de régénération est perdu et la réparation se fait par fibrose de remplacement et cicatrisation.
4. La reperfusion est nécessaire pour la viabilité cellulaire après ischémie, mais une lésion de reperfusion survient lorsque les cellules endothéliales activées produisent des médiateurs pro-inflammatoires tels que des espèces réactives de l'oxygène, des enzymes protéolytiques et des cytokines, qui entraînent une lésion rénale supplémentaire.

Des preuves récentes indiquent que le facteur de croissance épidermique sécrété par les tubules distaux convolutés médie le processus de réparation tubulaire. La séquence des événements dans la régénération tubulaire après nécrose a été bien documentée dans des systèmes de modèles expérimentaux utilisant chlorure mercurique chez la souris, le rat et le

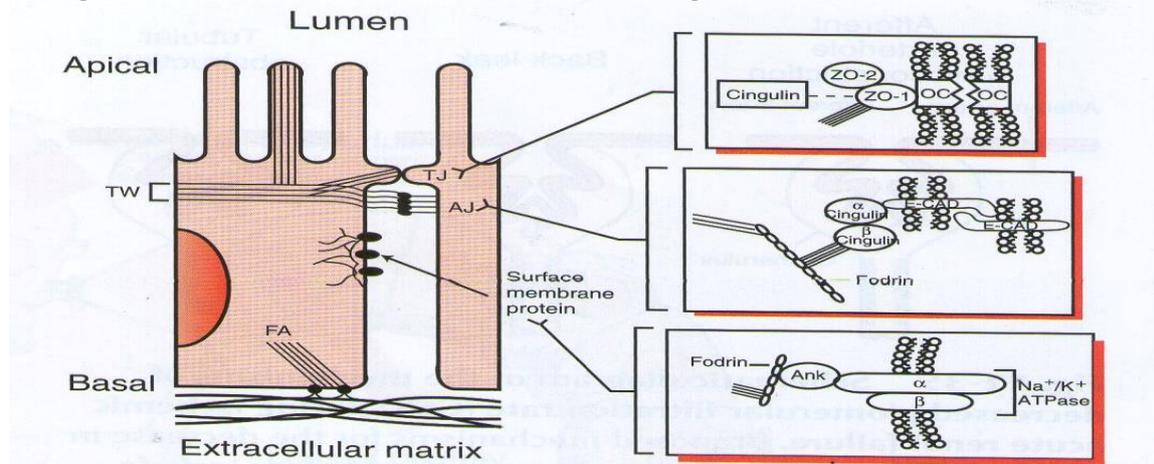
lapin. Dans ce système, la preuve morphologique de la régénération des tubules contournés proximaux est observée dans les 3 jours après une dose toxique. À ce moment, les membranes basales sont partiellement recouvertes de cellules épithéliales de faible cuboïde à aplaties et allongées qui sont plus basophiles que la normale en raison des concentrations accrues de ribosomes cytoplasmiques et de protéines productrices de réticulum endoplasmique rugueux à réparer. Les noyaux sont hyper chromatiques et des figures mitotiques sont présentes. Les tubules de régénération ne fonctionnent pas normalement parce qu'ils manquent à la fois d'une bordure en brosse et d'une fonction de membrane tubulaire normale, ce qui est cliniquement évident en tant que polyurie. L'épithélium tubulaire d'apparence normale réapparaît ensuite entre 7 et 14 jours après l'exposition à la toxine. La structure rénale normale sans preuve résiduelle de dommages tubulaires est restaurée entre 21 et 56 jours après l'exposition à la néphrotoxine. Des périodes similaires pour la régénération tubulaire ont été décrites par des biopsies rénales séquentielles de patients humains naturellement exposés au mercure inorganique et dans des systèmes expérimentaux utilisant d'autres néphrotoxine.

L'alternative à la régénération est la perte tubulaire, qui peut survenir suite à une insulte ischémique ou à l'exposition à un nombre limité de néphrotoxine. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)



***Fig. no 29:** diagramme schématique de l'effet de l'ischémie sur le cytosquelette d'actine et les interactions de la membrane du cytosquelette à la surface dans les cellules tubulaires proximales. Au cours de l'ischémie, les altérations du cytosquelette d'actine impliquent une perturbation du cytosquelette d'actine avec redistribution et agrégation de l'actine dans tout le cytoplasme. Par conséquent, des altérations notables se produisent dans les interactions de la membrane cytosquelettique de surface. La perte d'adhésion cellule-cellule, l'adhésion cellule-matrice et la polarité des protéines membranaires de surface au cours de l'ischémie jouent un rôle dans la

diminution du taux de filtration glomérulaire qui est la caractéristique de l'insuffisance rénale aiguë ischémique. (Redessiné de Sutton TA, Molitoris BA: *Sem Nephrol* 15 (5): 490-497, 1998.)



***Fig.no 30:** Diagramme schématique du cytosquelette d'actine et des interactions de la membrane de surface du cytosquelette dans les cellules tubulaires proximales. Les filaments microvillaires d'actine *F* s'étendent dans le réseau d'actine apicale appelé bande terminale (TW) et sont liés ensemble par la villine et attachés à la membrane de surface par la myosine et l'ézrine pour former le noyau structural des microvillosités apicales. Le cytosquelette d'actine s'associe aux complexes jonctionnels impliqués dans les interactions cellule-cellule, y compris la jonction serrée et la jonction adhérente. Des schémas plus détaillés de la jonction serrée (7) et de la jonction adhérente (A) apparaissent à droite et démontrent l'interaction des filaments de F-actine avec les complexes de protéines TJ et TJ. OC représente occlusion dans le schéma de la TJ, et E-CAD représente E-cadhérine dans le schéma de l'AJ. Le réseau d'actine corticale s'associe à des protéines membranaires de surface, telles que l'adénosinetriphosphatase sodium-potassium, ce qui est démontré par le schéma détaillé en bas à droite. Ank représente ankyrin dans ce schéma. Enfin, le cytosquelette d'actine s'associe aux structures impliquées dans les interactions cellule-matrice, y compris les adhérences focales (FA). Les filaments d'actine-F (fibres de stress) éventuellement groupés par la myosine II s'associent à un complexe protéique aux sites où les intégrines se lient à la matrice extracellulaire. (Redessiné de Sutton TA, Molitoris BA: *Sem Nephrol* 18 (5): 490-497, 1998)

L'ultime résultat est une fibrose de remplacement / cicatrisation. Ceci est vu le plus souvent si:

1. La toxine n'est pas enlevée,
2. La membrane basale ne reste pas intacte.
3. L'épithélium tubulaire adéquat ne survit pas à la dose toxique pour permettre une réparation complète.

Une lésion histologique caractérisée d'une nécrose tubulaire ischémique est une perturbation de Membranes basales tubulaires, appelées tubulorrhaxis (fig. no 33). La réparation tubulaire de ces reins est imparfaite car les cellules épithéliales en régénération n'ont pas leur échafaudage normal. Les tubules qui restent dans un site affecté sont non fonctionnels, peuvent être dilatés et tapissés par l'épithélium aplati, ou sont atrophiques, apparaissant rétrécis avec une lumière effondrée bordée d'un épithélium aplati.

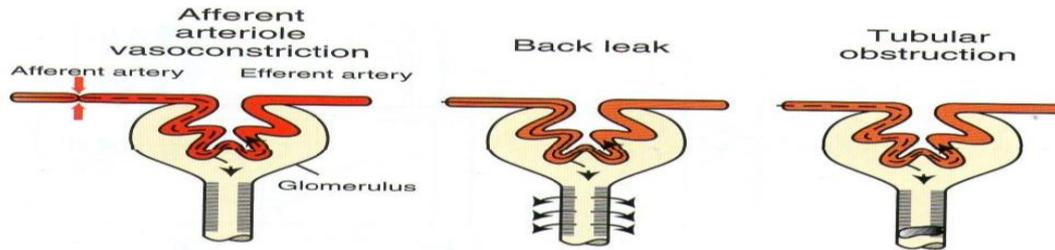


Fig. no 31: diagramme schématique des mécanismes de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) au cours de l'insuffisance rénale aiguë ischémique. Les mécanismes proposés pour la diminution du TFG qui survient au cours de l'insuffisance rénale aiguë ischémique comprennent la vasoconstriction artériolaire afférente, la fuite arrière du filtrat glomérulaire et l'obstruction tubulaire. Ces trois mécanismes se rapportent aux altérations induites par l'ischémie dans les cellules tubulaires proximales. La manipulation du tubule proximal détraqué du sodium conduit à une distribution élevée de sodium à la macula densa, ce qui à son tour provoque une vasoconstriction artériolaire afférente par rétroaction tubuloglomérulaire. La vasoconstriction artériolaire afférente réduit la pression capillaire glomérulaire et donc la GF. L'altération de l'adhésion cellule-cellule entraîne une jonction serrée ouverte qui conduit à une augmentation de la perméabilité paracellulaire et à une fuite subséquente du filtrat glomérulaire de la lumière tubulaire dans l'espace extracellulaire et finalement dans le courant sanguin. Une adhérence cellule-matrice perturbée et une adhésion cellulaire anormale conduisent à une formation de fonte cellulaire, qui obstrue la lumière tubulaire et provoque une pression tubulaire accrue entraînant une diminution ou une absence de DFG. (Redessiné à Sutton TA, Molitoris BA: *Sem Nephrol* 18 (5): 490-497, 1998).

Ainsi, l'absence de cicatrisation par régénération entraîne une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle.

En autopsie macroscopique, la reconnaissance de la nécrose tubulaire aiguë est souvent difficile. Néanmoins, initialement le cortex est enflé, acajou pâle à beige et avec un peu surface translucide lisse, amincie, capsulaire. La surface de coupe du cortex rénal est bombée et excessivement humide; les stries sont coupées ou accoutuées par des stries blanches opaques orientées radialement. La moelle est soit pâle ou congestionné de façon diffuse.

L'aspect microscopique des reins avec la nécrose tubulaire aiguë peut varier, selon ce qui suit:

1. La gravité de la blessure
2. La durée de l'exposition à l'agent nuisible
3. Le temps écoulé entre la blessure et le décès. Initialement, la nécrose tubulaire est distribuée au hasard dans le néphron.

Les tubules alvéolés sont les plus gravement touchés. L'ischémie prolongée peut produire une nécrose de l'épithélium des tubules contournés proximal et distal, des boucles de Henlé et des canaux collecteurs à travers le cortex et, dans une moindre mesure, la médullaire. Les glomérules sont résistants à l'ischémie et restent souvent morphologiquement normaux, même lorsque l'ischémie est prolongée. Initialement, l'épithélium tubulaire proximal est enflé, et le

cytoplasme est vacuolé ou granuleux et intensément éosinophile, toutes les caractéristiques indicatives de la nécrose de la coagulation. Dans de telles cellules, les changements nucléaires sont pyknosis, karyorrhexis, ou karyolisis. L'épithélium tubulaire nécrotique est ensuite délavé dans les lumières tubulaires, ce qui se traduit par des tubules dilatés, notamment hypocellulaires, qui contiennent des débris cellulaires nécrotiques et des moulages hyalinisés ou granulaires.

La nécrose tubulaire aiguë induit une oligurie clinique (diminution de la production d'urine) ou une anurie (absence de production d'urine) par un ou plusieurs mécanismes. Ces mécanismes comprennent les suivants:

1. Fuite d'ultrafiltrat tubulaire des tubules endommagés à travers les membranes basales rompues dans l'interstitium rénal.
2. obstruction intratubulaire résultant de l'épithélium nécrotique décollé Ce dernier mécanisme est moins bien accepté, mais les deux mécanismes entraînent une diminution Taux de filtration glomérulaire.

Le reste de cette section traitera des processus pathologiques spécifiques qui produisent une nécrose tubulaire aiguë et comprend les éléments suivants:

- Pigments - Hémoglobine / myoglobine - Bile / bilirubine
- Métaux lourds
- Antibiotiques
 - Aminoglycosides
 - Oxytétracycline
 - Amphotéricine B
 - Sulfonamides – Moninsin
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Toxines fongiques
- Toxines végétales
- Antigél (éthylène glycol)
- Vitamines
- Hydrocarbures
- Toxines bactériennes

Un ensemble d'événements menant à la nécrose tubulaire ischémique se produit fréquemment dans les reins hypo perfusés compliqués par l'hémoglobinurie ou la myoglobinurie. L'hémoglobinurie accompagne les épisodes d'hémoglobinémie observés à la suite d'une hémolyse intravasculaire sévère :

- Toxicité chronique pour le cuivre chez les ovins

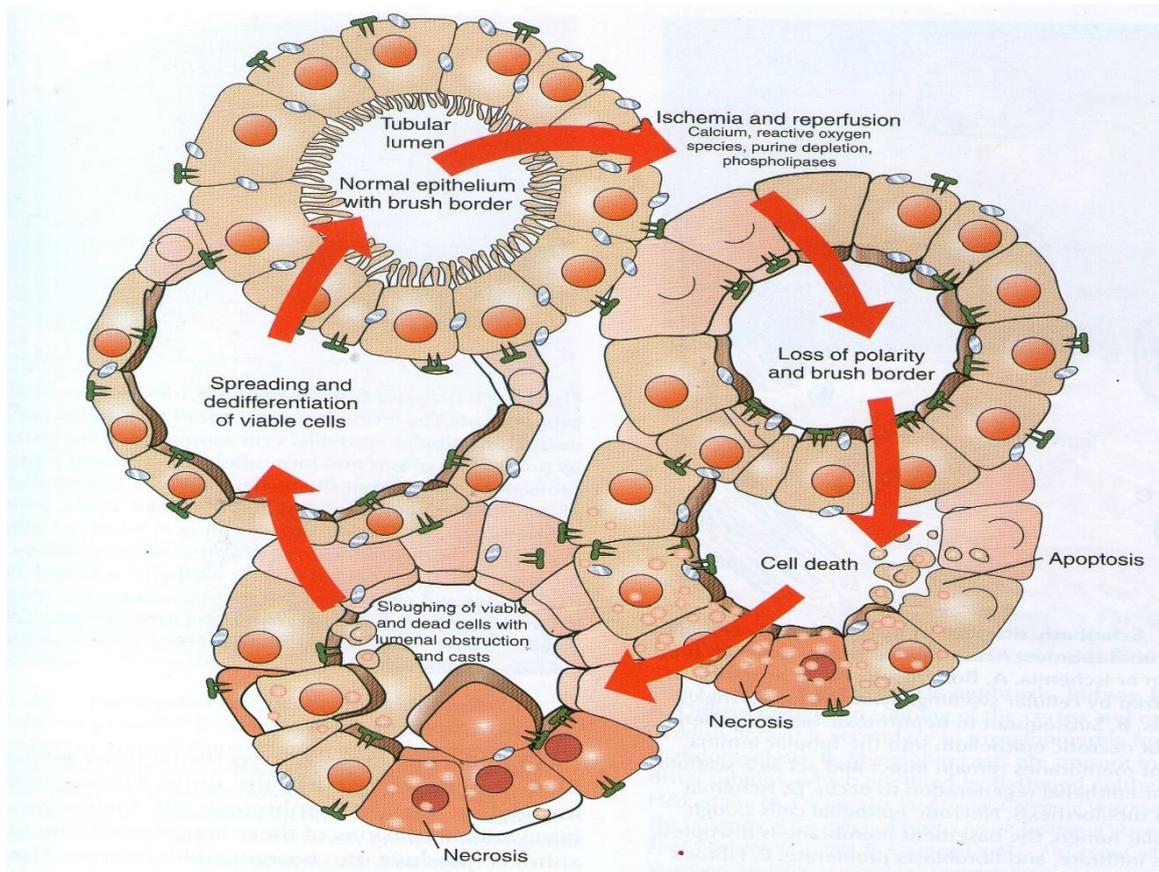


Fig. no 32: Schéma des effets de l'ischémie et de la reperfusion. Après l'ischémie et la reperfusion, des canules morphologiques apparaissent dans les tubules proximaux, incluant la perte de la frontière brushienne, la perte de polarité et la redistribution des intégrines et de l'adénosinetriphosphatase sodique-potassique à la surface apicale. Le calcium, les espèces réactives de l'oxygène, la déplétion en purine et les phospholipases jouent probablement un rôle dans ces changements de morphologie et de polarité et dans la mort cellulaire subséquente qui résulte de la nécrose et de l'apoptose. Il y a une desquamation de cellules viables et non viables dans la lumière tubulaire, entraînant la formation de plâtres et l'obstruction luminale et contribuant à la réduction du taux de filtration glomérulaire. Le rein gravement endommagé peut complètement restaurer sa structure et sa fonction. L'étalement et la dédifférenciation des cellules viables se produisent pendant la récupération de l'insuffisance rénale aiguë ischémique, qui reproduit les aspects d'un épithélium tubulaire normal. (Redessiné de Thadhani R, Pascual M, JV Bonventre: *N Angleterre J Med* 334 (22): 1448-1460, 1996. Couleur de Molitoris BA, Finn WF, éditeurs: *Insuffisance rénale aiguë: un compagnon de Brenner et le rein du recteur*, Philadelphie, 2001, Saunders)

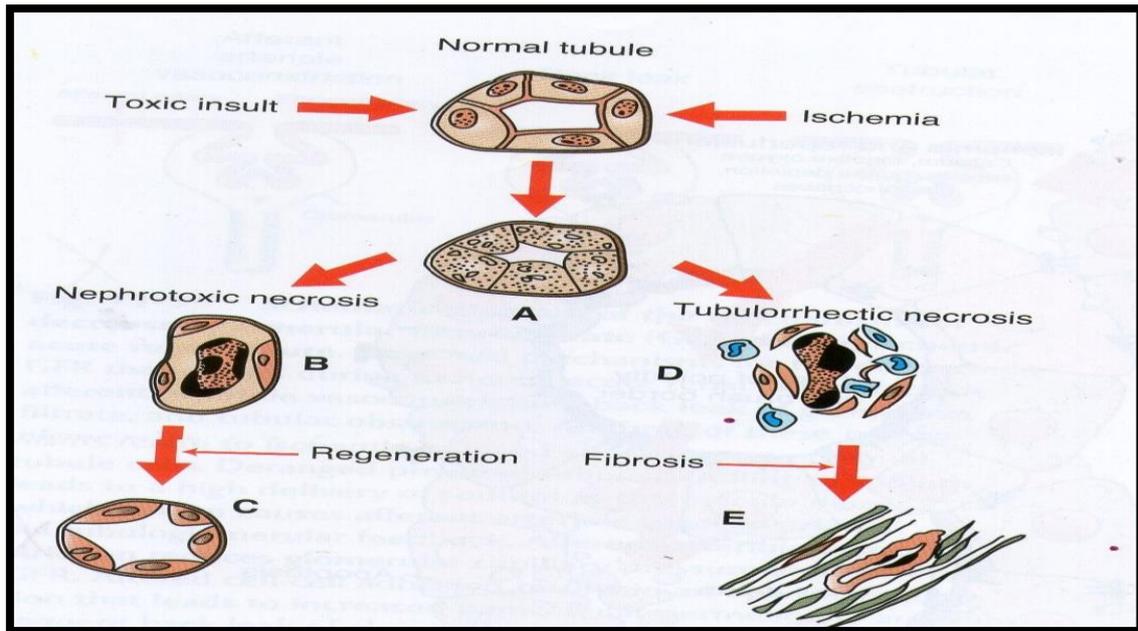


Fig. no 33 : Schéma de la nécrose tubulaire aiguë, tubules proximaux rénaux. La nécrose tubulaire aiguë résulte d'une néphrotoxine ou d'une ischémie. A, les deux insultes provoquent une nécrose aiguë caractérisée par un gonflement cellulaire, une pycnose, une caryorrhexie et une caryolyse. B, à la suite d'une nécrose néphrotoxique, il se produit un effondrement de l'épithélium nécrotique dans la lumière tubulaire. Les membranes basales restent intactes comme échafaudage pour la régénération épithéliale tubulaire (C). D, l'ischémie peut entraîner une tubulorrhexie. Les cellules épithéliales nécrotiques s'introduisent dans le lumen tubulaire, la membrane basale est perturbée, les macrophages s'infiltrent et les fibroblastes prolifèrent. E, fibrose avec des résultats d'atrophie tubulaire.

-La myoglobinurie accompagne la rhabdomyolyse aiguë, comme cela se produit dans toute nécrose musculaire extrême :

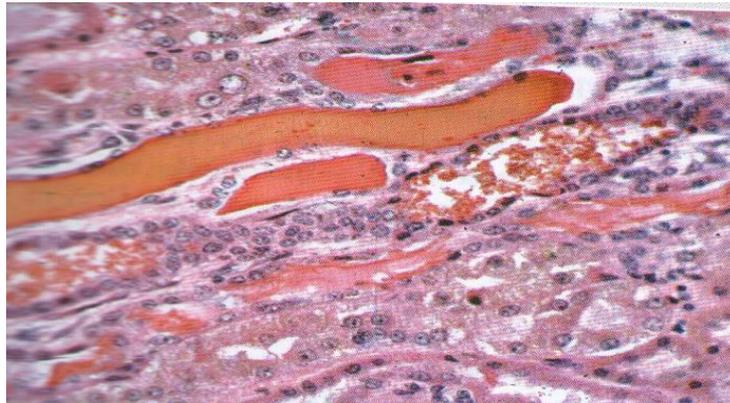
-Traumatisme direct sévère au muscle (c'est-à-dire, accident de la route)

Dans les maladies, les concentrations sériques d'hémoglobine ou de myoglobine sont augmentées.

Ces produits passent dans le filtrat glomérulaire, produisant des concentrations intraluminales fortement augmentées qui provoquent une néphrose hémoglobinurique ou une néphrose myoglobinurique. L'hémoglobine s'attache à un transporteur d'haptoglobine pour le transport, mais ce dernier est trop gros pour passer à travers le glomérule. L'hémoglobine I n'est pas excrétée dans l'urine jusqu'à épuisement des réserves de la molécule porteuse et l'hémoglobine devient libre dans le plasma. La myoglobine n'utilise pas de protéine porteuse pour le transport, et parce que c'est une petite molécule, l'excès passe à travers le filtre glomérulaire et sont excrétés dans l'urine. L'hémoglobine et la myoglobine ne sont pas néphrotoxiques en elles-mêmes, et les perfusions intraveineuses de ces composés dans des animaux sains ne produisent aucune lésion reconnaissable. Cependant, de grandes concentrations

d'hémoglobine ou de myoglobine dans le filtrat glomérulaire peuvent augmenter la nécrose tubulaire résultant de l'ischémie rénale. Dans certaines des maladies décrites précédemment (par exemple, la toxicité chronique du cuivre chez le mouton, les animaux atteints ont souvent une insuffisance rénale. Ischémie secondaire à un choc hypovolémique d'anémie sévère. L'hémoglobinurie et la myoglobinurie peuvent avoir un effet délétère additif sur l'épithélium tubulaire déjà soumis à une nécrose ischémique. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

Dans l'autopsie, les cortex rénaux des animaux atteints d'hémoglobinurie sévère ou de myoglobinurie sont colorés de façon diffuse de rouge-brun à bleu-noir et présentent des hématomes intratubulaires ou de myoglobine. Ces moules d'hémoglobine apparaissent sous la forme d'un pointillé rouge de la surface externe et continuent dans le cortex sous la forme de stries rouge foncé orientées radialement. La médullaire est rouge foncé ou présente des stries irrégulières. Classiquement, les reins de moutons présentant une toxicité chronique au cuivre sont diffus, uniformes et remarquables bleu-noir et décrit comme "bleu de bronze".



***Fig. no 34:-** moutons. Plusieurs tubules distaux contiennent des hémoglobines hyalines et macroscopiquement granulaires qui sont apparues à la suite d'une hémolyse intravasculaire (hémoglobinémie) due à une intoxication chronique au cuivre. Coloration H & E. (A, avec l'aimable autorisation du Dr A. Confer, Collège de Médecine Vétérinaire, Université d'État d'Oklahoma B, Courtoisie du Dr A.R. Doster, Université du Nebraska et Noé Arkide, Collège de Médecine Vétérinaire, Université de Géorgie).

En outre, des concentrations sériques accrues de bilirubine, comme chez les jeunes agneaux, ayant des mécanismes de conjugaison hépatique immatures, peuvent être associées à un gonflement cellulaire, à une dégénérescence et à une pigmentation brun vert des cellules épithéliales tubulaires proximales. Le terme cholémie néphrotique a été appliqué à cette lésion; Cependant, sa signification est douteuse. La nécrose tubulaire aiguë, associée à une bilirubinémie sévère appelée syndrome hépatorénal, n'est probablement pas due à la rétention d'acide biliaire ou de bilirubine mais à une ischémie d'origine pré rénale, comme la constriction des vaisseaux rénaux liée au choc ou à la catécholamine. La nécrose tubulaire néphrotoxique

est causée par plusieurs classes de composés naturels ou synthétiques (tableau no 05). L'arsenic inorganique et certains métaux lourds, y compris le mercure inorganique, le plomb, le cadmium et le thallium, sont des néphrotoxines. Les sources courantes de métaux lourds pour l'exposition par voie orale comprennent les herbicides (arsenic), les vieilles peintures (plomb), les piles (plomb), les composants automobiles (plomb), les distillats de pétrole impurs et autres contaminants environnementaux. La nécrose tubulaire aiguë est due à :

1. Dommages aux membranes des cellules épithéliales tubulaires contournées proximales

Tableau no 05 : Néphrotoxines communes des animaux domestiques

MÉTAUX LOURDS	Mercurure Conduire Arsenic Cadmium Thallium
AGENTS ANTIBACTÉRIENS ET ANTIFONGIQUES	Aminoglycosides: Gentamicine Néomycine Kanamycine Streptomycine Terramycine Tétracyclines Amphotéricine B
AGENTS DE PROMOTION DE LA CROISSANCE	Monensin
ANTIINFLAMMATOIRES NON STÉRÉOÏDIENS	Aspirine Phénylbutazone Carprofène Flunixin Ibuprofène Naproxène
MYCOTOXINES	Ochratoxine A Citrinin LES PLANTES Amarante (<i>Amaranthus retroflexus</i>) Chênes (<i>Quercus</i> sp.) Isotropis Arbre de bois jaune (<i>Terminalia oblongata</i>) OXALATES Ethylene Glycol (antigel) Halogeton (<i>Halogeton glomeratus</i>) Greasewood (<i>Sarcobatus vermiculatus</i>) Rhubarbe (<i>Rumex rhaponticum</i>) Oseille, quai (<i>Rumex</i> sp.)
VITAMINE D	Suppléments de vitamine D Rodenticides contenant du calciférol Cestrum diurnum Colanum sp. Tristum sp.
COMPOSÉS ANTINEOPLASIQUES	Cisplatine

2. Dommages mitochondriaux causés par ces toxines ; les dommages sont souvent liés à l'interaction de ces métaux avec des groupes de protéines sulfhydriles. (**M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007**)

Dans la toxicose au mercure, les ions mercuriques pénètrent dans les cellules tubulaires proximales à la fois du côté luminal ; parce que les ions sont présents dans le filtrat glomérulaire, et du côté péritubulaire, où les ions mercuriques diffusent à partir du sang capillaire, traversent l'interstitium et la membrane basale tubulaire, et pénètrent dans l'épithélium tubulaire. Les ions mercuriques se concentrent dans le réticulum endoplasmique rugueux et provoquent des changements tubulaires précoces qui incluent la perte de la bordure en brosse et la dispersion des ribosomes. Ces changements sont suivis par un gonflement mitochondrial et la mort cellulaire. Récemment, on a signalé que le cadmium provoquait la mort cellulaire dans les tubules proximaux par apoptose.

Le métal spécifique impliqué dans une lésion tubulaire toxique ne peut pas être identifié par les lésions rénales seules. L'exception est la toxicité du plomb, dans laquelle les cellules endothéliales et épithéliales des glomérules et des tubules affectés, respectivement, ont parfois des inclusions intranucléaires acido-résistantes composées de complexes plomb-protéine (fig. no 35).

Certains agents pharmaceutiques sont néphrotoxiques et provoquent une nécrose tubulaire aiguë lorsqu'ils sont administrés trop fréquemment à des doses excessives. Le cisplatine, agent chimio thérapeutique anticancéreux contenant du platine, provoque une nécrose tubulaire par :

1. Dommages tubulaires directs
2. Réduire le flux sanguin rénal via la vasoconstriction médiée par le mécanisme rénine-angiotensine

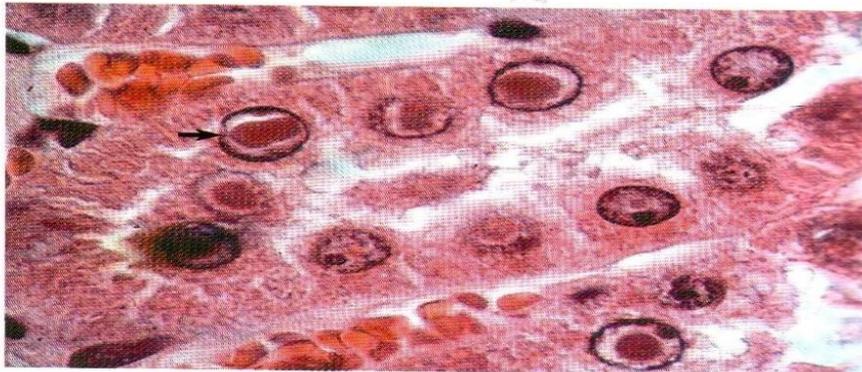


Fig. no 35: Néphrose, toxicose au plomb, rein, cortex, rat. Les corps d'inclusion intranucléaires à (Acid Fast) (flèche) présents dans l'épithélium tubulaire contourné proximal permettent de diagnostiquer l'empoisonnement par le plomb. Coloration Acido-alcool-Résistant avec contre-coloration H & E. (Avec la permission du Dr J. King, Collège de médecine vétérinaire, Université

Cornell.)

Les antimicrobiens à base d'aminoglycosides, tels que la gentamicine, la néomycine, la kanamycine, la terramycine, l'amikacine et la streptomycine sont néphrotoxiques au moyen de l'un des mécanismes décrits plus loin. La toxicité rénale relative varie entre les différents médicaments aminoglycosides et le cortex corrénal. La néomycine, qui est hautement néphrotoxique, se concentre dans la plus grande mesure dans le cortex rénal ; la streptomycine, dernière néphrotoxique, ne se concentre pas sensiblement dans le cortex rénal. Bien que la gentamicine soit intermédiaire dans sa néphrotoxicité entre celle de la néomycine et celle de la streptomycine, les dommages tubulaires causés par la gentamicine se produisent avec une certaine fréquence, car c'est un médicament couramment utilisé en médecine vétérinaire.

La sensibilité des espèces animales aux effets néphrotoxiques de ces médicaments est variable et est liée aux différences de susceptibilité des tubules rénaux et aux différences dans le taux d'excrétion ou d'inactivation du médicament parmi les espèces animales. Les aminoglycosides se concentrent dans les lysosomes et leurs effets toxiques surviennent après la libération de grandes concentrations de médicaments à partir de ces organites. Niveaux toxiques Des aminoglycosides:

1. Devenir concentré dans les lysosomes
2. Par la suite s'échapper des lysosomes pour s'accumuler dans le cytoplasme
3. Après le transport de la membrane cellulaire tubulaire par l'inhibition de l'ATPase sodium-potassium, provoquant un influx intracellulaire d'hydrogène, d'ions sodium et d'eau
4. Inhiber l'activité phospholipase de sorte que les phospholipides s'accumulent de manière intracellulaire
5. Après la fonction mitochondriale
6. Inhiber la synthèse des protéines

Ces changements biochimiques sont responsables du gonflement aigu des tubules proximaux cellules épithéliales, gonflement mitochondrial, rupture des lysosomes, dilatation du réticulum endoplasmique, excrétion de la bordure en brosse et mort cellulaire.

L'oxytétracycline est parfois néphrotoxique il est connu que de grandes concentrations d'antibiotiques de la famille des tétracyclines peuvent inhiber la synthèse des protéines chez les mammifères. L'insuffisance rénale survient dans la toxicose oxytétracycline et est probablement le résultat de l'obstruction tubulaire causée par l'épithélium tubulaire nécrotique desquamé.

L'amphotéricine B, un antibiotique polyénique antifongique, est néphrotoxique par la rupture directe des membranes cellulaires ; cette lésion de la membrane interfère avec les interactions normales cholestérol-lipides et entraîne une perte d'ions potassium, une accumulation d'ions hydrogène intracellulaires, un gonflement cellulaire aigu et une nécrose. Ces changements rénaux ne se limitent pas aux cas de surdosage du médicament, mais peuvent survenir chez les animaux ayant reçu la dose thérapeutique recommandée.

Nécrose tubulaire induite par le sulfonamide, une entité commune dans les années

passées, se produit rarement aujourd'hui parce que les sulfonamides utilisés actuellement ont une plus grande solubilité que ceux utilisés dans le passé. Les sulfonamides produisent la nécrose des cellules épithéliales tubulaires le plus facilement chez les animaux déshydratés. Les cristaux se forment dans les tubules et la nécrose est causée par une toxicité directe sur l'épithélium tubulaire rénal et par des dommages mécaniques. Des dépôts cristallins jaunes granulaires fins peuvent être observés macroscopiquement dans les tubules médullaires des animaux atteints, mais les dépôts cristallins sont dissous pendant la fixation dans des fixateurs aqueux, tels que 10% de formol neutre tamponné, et pendant le traitement des coupes histologiques.

La dégénérescence tubulaire rénale ou la nécrose peuvent également être le résultat d'un transport ionique altéré dans les cellules épithéliales tubulaires rénales et probablement du transport réduit des protéines membranaires du cytosol à la membrane cellulaire.

Les Ruminants développent une nécrose tubulaire après l'ingestion de feuilles, de bourgeons ou de glands de chênes et d'arbustes (*Quercus* sp.). Les substances toxiques sont des métabolites des tanins; Cependant, le mécanisme des dommages tubulaires est inconnu.

L'œdème péri rénal est une lésion commune, et les cavités corporelles contiennent des quantités excessives d'un liquide clair. Les reins présentent une nécrose tubulaire aiguë et, dans les cas chroniques, sont fibrotiques, brun clair, de taille réduite avec des cortex pâles amincis et présentent une surface finement piquée ou alvéolée.

La nécrose tubulaire induite par l'oxalate se produit également chez les moutons après l'ingestion de quantités toxiques d'oxalates qui s'accumulent dans des plantes de divers genres, tels que *Halogeton*, *Sarcobatus*, *Rheum* et *Rumex*. Après absorption de ces oxalates de l'intestin, des dépôts d'oxalate de calcium se forment et se précipitent dans les parois des vaisseaux et dans les tubules rénaux, où ils provoquent une obstruction et une nécrose des cellules épithéliales. La maladie dans l'intoxication à l'oxalate se produit non seulement à cause d'une maladie rénale, mais aussi à cause d'un dysfonctionnement neuromusculaire, résultat de l'hypocalcémie produite par la chélation du calcium sérique par les oxalates.

Récemment, une néphrose induite par l'oxalate a été décrite chez des épagneuls tibétains atteints d'hyperoxalurie héréditaire.

Il a été rapporté que le condensat de gaz naturel, un mélange complexe de composés d'hydrocarbures, provoque une néphrose aiguë chez les moutons exposés. Le mécanisme de néphrotoxicité n'a pas été identifié, mais il n'est pas causé par des contaminants métalliques lourds.

Des toxines bactériennes, telles que l'exotoxine epsilon, produites après une prolifération entérique notable de *Clostridium perfringens* de type D chez les petits ruminants, peuvent donner lieu à des lésions rénales bilatérales macroscopiquement reconnaissables appelées «rein pulpeux» (fig. no 36, A). La texture pulpeuse du rein est due à une dégénérescence épithéliale tubulaire aiguë et / ou à une nécrose et à un œdème interstitiel et à une hémorragie (fig. no 36, B). (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

III.4. Lésions accidentelles des tubules rénaux :

Le pigment peut être présent dans les tubules rénaux. L'origine du pigment hémosidérine provient très probablement de la dégradation de l'hémoglobine résorbée du filtrat glomérulaire par l'épithélium tubulaire proximal.

Les reins cloisonnés, qui se rencontrent chez les chèvres, sont le résultat de l'épaississement de la membrane tubulaire à la suite de dépôts de ferritine et d'hémosidérine. Macroscopiquement, ces reins ont une décoloration diffuse, intense, noire ou brune du cortex (fig.no 37). La moelle est épargnée. Bien que cette lésion soit frappante, la fonction rénale est normale.

Parmi les causes de modifications tubulaires accidentelles :

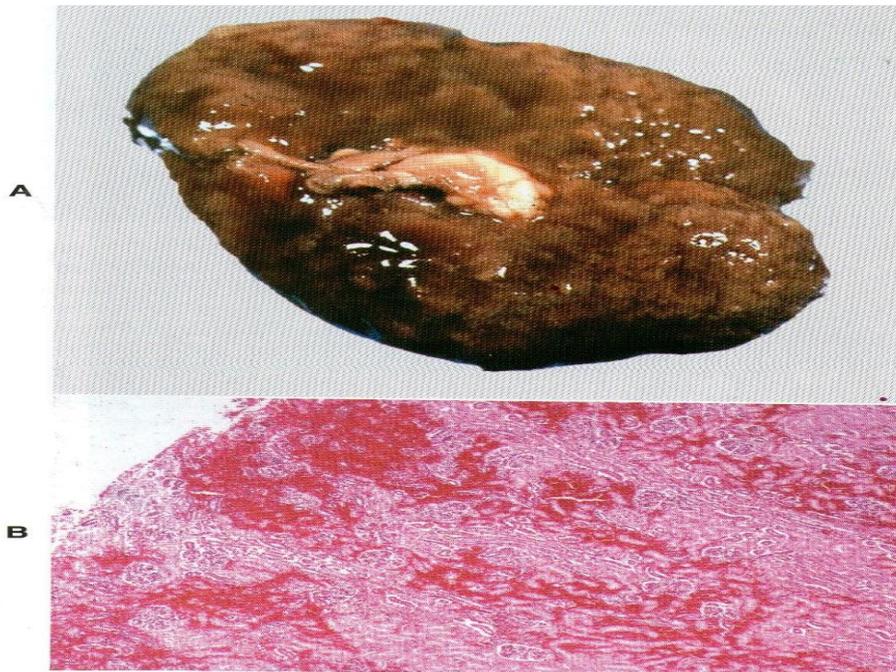
-Vacuolisation de l'épithélium tubulaire rénal dans les maladies de surcharge lysosomales, telles que la sphingomyélinose féline et la gangliosidose GM1 ovine. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

III.5. Néphrite tubulo-interstitielle :

L'infection bactérienne du bassinet avec extension tubulo-interstitielle est appelée pyélonéphrite. En raison des différences dans la pathogénie, la distribution des lésions, et L'apparence microscopique, la pyélonéphrite est considérée comme une entité distincte de la néphrite interstitielle et est discutée plus tard.

Alors que l'inflammation interstitielle, montée contre les veines, les artères, les lymphatiques ou les tissus conjonctifs, semble être la lésion primaire, elle est traditionnellement appelée néphrite interstitielle et peut être infectieuse ou non infectieuse et aiguë, subaiguë ou chronique dans sa durée. La néphrite interstitielle est traditionnellement associée à un infiltrat lymphoplasmocytaire ; cependant, d'autres types de leucocytes peuvent également être présents. Dans beaucoup de ces maladies, les infiltrats de cellules inflammatoires ne sont visibles qu'au microscope, ne sont pas associés à une insuffisance

rénale et sont généralement sans conséquence. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)



***Fig. no 36:** Maladie du rein pulpeux, toxine de *Clostridium perfringens* type D, rein, agneau. A, l'exotoxine epsilon d'une surcroissance entérique de *clostridium perfringens* type D provoque des reins mous, gonflés et pâles ; appelé «reins pulpeux». B, la nature pulpeuse molle du rein est le résultat d'une dégénérescence aiguë des cellules épithéliales tubulaires et / ou d'une nécrose, d'un œdème interstitiel et d'une hémorragie. Coloration H & E.



***Fig. no 37:** Rein Cloisonné, section dorsale, chèvre. Le cortex est diffusément noir ; la médullaire n'est pas affectée.

Lorsque l'interstitium rénal est le siège d'infiltrats inflammatoires interstitiels modérés à sévères, brillants, interstitiels et de fibrose, l'insuffisance rénale peut arriver.

Plus récemment, le terme néphrite tubulo-interstitielle a été utilisé pour caractériser un groupe de maladies inflammatoires impliquant l'interstitium et les tubules. La maladie tubulo-interstitielle aiguë comprend un groupe de processus, à savoir une nécrose tubulaire aiguë, une nécrose corticale rénale bilatérale, une nécrose papillaire et une néphrite interstitielle aiguë. La néphrite tubulo-interstitielle peut résulter de septicémies bactériennes ou virales, dans lesquelles ces agents infectieux infectent d'abord les tubules rénaux, puis provoquent une réponse inflammatoire dans l'interstitium (tableau no 06). La néphrite tubulo-interstitielle aiguë est caractérisée par la présence de cellules inflammatoires (principalement des neutrophiles) dans l'interstitium et peut résulter de toxicoses ou d'une infection aiguë avec des agents tels que *leptospira*, l'adénovirus ou les *herpesvirus*. mais l'atrophie des segments tubulaires est une caractéristique importante de ce syndrome avec une infiltration cellulaire mononucléaire, une fibrose corticale et médullaire, des degrés variables d'atrophie tubulaire et glomérulaire et / ou de sclérose, et une fonction néphron compromise. Trois théories sur la cause de la néphrite tubulo-interstitielle chronique sont: (1) néphrite interstitielle aiguë focale évolue dans la forme chronique: (2) il est produit comme une manifestation secondaire de la glomérulonéphrite chronique (GN) ou chronique pyélonéphrite; ou (3) il est produit à la suite d'une lésion à médiation immunitaire des tubules rénaux et de l'interstitium (**M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007**)

.Tableau no 06 : Causes de la néphrite interstitiel

LES CHEVAUX	Artérite virale équine
BÉTAIL	Septicémie à <i>Escherichia coli</i> , «rein tacheté de blanc» <i>Leptospira interrogans</i> sérovars canicola Fièvre catarrhale maligne
MOUTON	Sheppox
LES COCHONS	<i>Leptospira interrogans</i> sérovars pomona Syndrome reproducteur et respiratoire porcin
CHIENS	<i>Leptospira interrogans</i> sérovars canicola, icterohaemorrhagiae et autres Virus de l'hépatite infectieuse canine, phase de récupération <i>Theileria parva</i>

La pathogenèse de la leptospirose est discutée en tant qu'exemple de néphrite tubulo-interstitielle bactérienne aiguë, dont les causes les mieux comprises comprennent les sérovars de *Leptospira interrogans*:

Des sérotypes, tels que grippotyphosa et Bratislava, ont également été associés à la leptospirose rénale chez plusieurs espèces animales.

Suite à l'exposition à l'organisme, la leptospirémie survient et ensuite les organismes:

1. Localiser dans les capillaires interstitiels rénaux
2. Migrer à Travers l'endothélium vasculaire
3. Persister dans les espaces interstitiels
4. Migrer via les jonctions intracellulaires latérales des cellules épithéliales tubulaires pour atteindre la lumière tubulaire rénale
5. Associer avec des microvillosités épithéliales
6. Persister dans les phagosomes de l'épithélium des tubules contournés proximal et distal.
7. induit la dégénérescence des cellules épithéliales tubulaires et la nécrose est le résultat d'effets toxiques directs des leptospires ou de la réaction inflammatoire interstitielle qui l'accompagne.

Bien que les neutrophiles puissent être présents dans la lumière tubulaire, la lésion chronique prédominante se trouve dans l'interstitium, qui s'infiltré avec les monocytes, les macrophages, les lymphocytes et les plasmocytes.

À l'heure actuelle, le rôle des mécanismes à médiation immunitaire dans la néphrite tubulo-interstitielle chez les animaux domestiques n'est pas clair.

Les lésions macroscopiques de néphrite tubulo-interstitielle peuvent être classées comme aiguës, suivies ou chroniques; la néphrite tubulo-interstitielle chronique est discutée plus en détail plus tard (voir Fibrose rénale).

Dans la néphrite tubulo-interstitielle diffuse, les reins peuvent être gonflés et bronzés avec une marbrure grise aléatoire de la surface capsulaire. La surface de coupe se gonfle; des infiltrats gris de tailles et d'intensités variables obscurcissent l'architecture corticale striée radialement normale. Ces lésions rénales se manifestent habituellement par des foyers gris coalescents particulièrement intenses dans le cortex interne. Les lésions focales de la néphrite tubulo-interstitielle sont moins étendues et composées de zones grises plus discrètes dans le cortex et la médullaire externe.

Au microscope, des agrégats de lymphocytes, de plasmocytes, de monocytes et moins de neutrophiles sont dispersés de manière aléatoire ou intensément localisés dans toute l'interstitium œdémateux. Les cellules épithéliales tubulaires dans les zones gravement enflammées peuvent être dégénérées, nécrotiques ou les deux, et une perte tubulaire profonde est habituellement accompagnée d'une fibrose de remplacement éventuelle. (**M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007**).

III.6. Néphrite granulomateuse :

La néphrite granulomateuse est une maladie tubulo-interstitielle qui accompagne souvent les maladies systémiques chroniques caractérisées par de multiples granulomes dans divers organes. Chez les animaux domestiques, la néphrite granulomateuse a été associée à une variété d'agents infectieux, y compris les virus, les bactéries (mycobactéries), les champignons (*Aspergillus* sp.) et les parasites.

Cependant, la formation de granulomes macroscopiquement visibles, répartis au hasard dans les reins, mais surtout dans le cortex, est commune à chacun d'entre eux. La néphrite granulomateuse est également provoquée par une variété d'agents infectieux induisant un granulome comprenant des champignons tels qu'*Aspergillus* sp. Phycomycètes, ou *Histoplasma capsulatum*; des algues telles que *Prototheca* sp, des rickettsies ; des protozoaires tels que *Encephalitozoon caniculi*; et des bactéries. De petits foyers granulomateux gris-blanc (2 à 5 mm) ou plus gros (jusqu'à 10 cm de diamètre) peuvent être dispersés au hasard dans les reins des animaux atteints de néphrite granulomateuse. Ces foyers sont blancs à bronzés, secs et granuleux et peuvent avoir des centres caséifiés calcifiés. Au microscope, les lésions sont caractérisées par des foyers centraux de nécrose entourés.

De macrophages épithélioïdes, de minéraux variables et de cellules géantes contenant des bactéries acido-résistantes. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

IV. Maladies du pelvis rénal :

IV.1. Pyélonéphrite :

Bien que la pyélite se rapporte à l'inflammation du bassin rénal, la pyélonéphrite est une inflammation du bassin rénal et du parenchyme rénal et constitue un excellent exemple de maladie tubulo-interstitielle suppurative.

Chaque maladie prend généralement la forme d'une extension d'une infection bactérienne affectant les voies urinaires inférieures qui monte les uretères vers les reins et provoque une infection du bassin et de la médullaire interne (fig. no 38). Rarement, la pyélonéphrite peut résulter d'infections bactériennes descendantes, dans lesquelles une infection bactérienne des reins se produit par voie hématogène, c'est-à-dire une néphrite embolique. En pathologie humaine, le terme pyélonéphrite est utilisé pour inclure à la fois les infections ascendantes et descendantes. Cependant, l'infection ascendante est de loin la cause la plus fréquente de pyélonéphrite chez les animaux. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

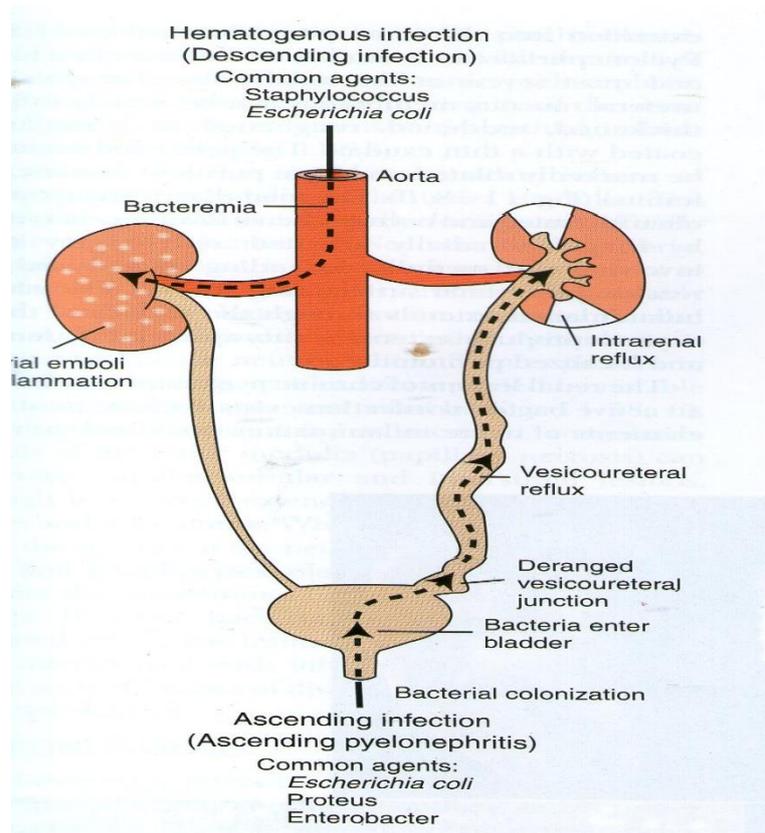


Fig. no 38: Schéma des voies d'infection rénale. L'infection hématogène résulte d'une bactériémie. Plus commun est l'infection ascendante, qui résulte d'une combinaison de l'infection de la vessie urinaire, le reflux vésico-urétéral, et le reflux intrarenal.

La pathogénèse de la pyélonéphrite ascendante dépend du reflux anormal de l'urine contaminée par les bactéries du tractus inférieur vers le bassin rénal et des canaux collecteurs (reflux vésico-urétéral). Normalement, un petit reflux vésico-urétéral se produit pendant la miction. Reflux vésico-urétéral se produit plus facilement lorsque la pression augmente dans la vessie, comme avec l'obstruction de l'urètre. Infection bactérienne des voies urinaires inférieures peut améliorer le reflux vésico-urétéral par plusieurs autres mécanismes:

1. Lorsque la paroi de la vessie est enflammée (cystite), la compétence normale de la valvule vésico-urétérale peut être compromise, ce qui permet à l'urine de mieux refluer.
2. L'endotoxine, libérée des bactéries gram-négatives infectant l'urètre et la vessie, peut inhiber l'infection normale de l'urètre et de la vessie, peut inhiber le péristaltisme urétéral normal et augmenter le reflux.

Les voies urinaires ont un certain nombre de caractéristiques de protection en place pour aider à prévenir la colonisation bactérienne et ceux-ci comprennent ce qui suit:

1. Mucoprotéines dans la muqueuse urothéliale interdisant l'adhérence bactérienne
2. Abaissement des cellules urothéliales superficielles pour minimiser la colonisation

superficielle

3. Métaplasie des cellules caliciformes

4. Phagocytose par les cellules urothéliales de la muqueuse superficielle Les bactéries qui colonisent le bassin peuvent facilement infecter la médullaire interne. Le bulbe est très sensible aux infections bactériennes pour les raisons suivantes:

1. Son mauvais approvisionnement en sang

2. Sa grande osmolarité interstitielle ou osmolarité qui inhibe la fonction des neutrophiles

3. Sa grande concentration d'ammoniac qui inhibe l'activation du complément Ainsi, les bactéries peuvent infecter et remonter les canaux collecteurs, provoquer une nécrose épithéliale tubulaire et l'hémorragie, et incitent une réponse inflammatoire notable. L'infection bactérienne peut progressivement monter dans les tubules et l'interstitium jusqu'à ce que les lésions inflammatoires s'étendent du pelvis à la capsule. La pyélonéphrite chronique peut résulter d'une infection superposée à des conditions entraînant une maladie obstructive récidivante ou un reflux (néphropathie par reflux). Les infections récurrentes entraînent des épisodes récurrents d'inflammation qui entraînent des cicatrices.

Comme la plupart des cas de poly néphrite sont des infections ascendantes et que les femelles sont plus sensibles aux infections des voies urinaires inférieures, la pyélonéphrite survient plus fréquemment chez les femelles. *Escherichia coli*, en particulier les souches uropathogènes qui produisent des facteurs de virulence tels que la x-hémolysine, les adhérences et le phosphore, est l'une des causes les plus fréquentes de maladie des voies urinaires inférieures et de pyélonéphrite. *Proteus sp.* *Klebsiella sp.* *staphylococcus sp.* *Streptococcus sp.* et *pseudomonas aeruginosa* sont également des causes fréquentes d'infection des voies urinaires inférieures et de pyélonéphrite chez toutes les espèces.

Un diagnostic grossier de pyélonéphrite est accompli en reconnaissant l'existence de l'inflammation pelvienne avec extension dans le parenchyme rénal. La pyélonéphrite peut être unilatérale, mais elle est souvent bilatérale et très grave au niveau des pôles rénaux. Les muqueuses pelviennes et urétérales peuvent être enflammées, chatouillées, rougies, rugueuses ou granuleuses, et recouvertes d'exsudats minces. Le bassin et les uretères peuvent être nettement dilatés et ont des exsudats purulents souvent ulcérés et nécrosés. L'atteinte rénale est remarquable par des stries irrégulières, orientées radialement, rouges ou grises, qui s'étendent vers la surface rénale et qui atteignent souvent la surface rénale.

Parfois, l'inflammation s'étend à travers la surface des reins pour produire une inflammation sous-capsulaire étendue et une péritonite localisée.

Les lésions rénales de la pyélonéphrite chronique, dans lesquelles existe une infection bactérienne active, comprennent la plupart des éléments de l'inflammation aiguë décrits antérieurement et une nécrose étendue de la moelle, une fibrose inégale dans la médullaire externe et le cortex, et des quantités variables d'exsudats inflammatoires pelviens. La pyélonéphrite chronique produit souvent une déformation macroscopiquement visible du parenchyme rénal en raison d'une inflammation interstitielle et d'une cicatrisation importantes.

Au microscope, les lésions aiguës les plus sévères de la pyélonéphrite se trouvent généralement dans la médullaire interne. L'épithélium de transition est habituellement nécrotique ou desquamé de manière focale ou diffuse. Les débris nécrotiques, la fibrine, les neutrophiles et les colonies bactériennes peuvent adhérer à la surface dénudée. Les tubules médullaires sont considérablement dilatés, et leur lumina contient des neutrophiles et des colonies bactériennes. Focalement, l'épithélium tubulaire est nécrotique. Un infiltrat neutrophile intense, présent dans l'interstitium rénal, peut être accompagné d'hémorragies interstitielles notables et d'œdèmes. en cas d'obstruction du canal rectal, la nécrose coagulative de la médullaire interne (nécrose papillaire) peut être sévère. Des lésions tubulaires et interstitielles similaires, bien que moins sévères, s'étendent radialement dans les tubules corticaux et l'interstitium. Lorsque les lésions deviennent subaiguës, la gravité des infiltrats neutrophiles diminue et les lymphocytes, les plasmocytes et les monocytes s'infiltrant dans l'interstitium. Les lésions chroniques ont une fibrose sévère. Si une infection bactérienne active persiste ou n'est pas traitée, une nécrose infiltrée intense et une fibrose peuvent être observées. Toutes les étapes de la progression de la maladie peuvent survenir dans un seul rein. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

IV.2. Hydronéphrose :

L'hydronéphrose fait référence à la dilatation du bassin rénal en raison de l'obstruction de l'écoulement urinaire et est principalement causée par une augmentation lente ou intermittente de la pression pelvienne. Les augmentations brusques de la pression, telles que celles associées à la ligature chirurgicale accidentelle d'un uretère, entraînent le plus souvent une diminution du taux d'infiltration dans le rein affecté et une moindre propension à développer une hydronéphrose.

L'obstruction conduisant à l'hydronéphrose peut occasionnellement être causée par une malformation congénitale de l'uretère, de la jonction vésico-urétérale ou de l'urètre ou par des

reins congénitalement mal positionnés avec une torsion secondaire de l'uretère. Les causes les plus fréquentes de l'hydronéphrose sont les suivantes:

1. Blocage urétral dû aux calculs urinaires (voir Tractus urinaire inférieur)
2. L'inflammation chronique
3. Néoplasie urétérale ou urétrale
4. Troubles fonctionnels neurogènes

L'hydronéphrose survient chez tous les animaux domestiques. L'hydronéphrose peut être unilatérale (urétérale) ou bilatérale (les deux uretères, le trigone de la vessie, ou l'urètre).

Unilatéral :

L'hydronéphrose est causée par l'obstruction des urètres n'importe où sur toute sa longueur ou à son entrée dans la vessie. L'hydronéphrose bilatérale peut être causée par une obstruction de l'urètre, une obstruction urétérale bilatérale ou des lésions étendues de la vessie centrées sur le trigone. Lorsque l'hydronéphrose est unilatérale, l'élargissement pelvien du rein peut devenir important, voire kystique, avant que la lésion ne soit reconnue cliniquement. Si le processus obstructif provoque un blocage partiel ou intermittent, l'hydronéphrose bilatérale peut devenir notable en raison de la production continue d'urine et de la mise en commun complète et bilatérale, la mort due à l'urémie survient avant que l'élargissement du bassin ne devienne important.

Lorsque l'augmentation de la pression intra-pelvienne est importante et soutenue, il se produit:

1. La pression intratubulaire est augmentée et entraîne une dilatation tubulaire rénale microscopique
2. Les glomérules restent fonctionnels, et même avec une obstruction complète, la filtration glomérulaire ne s'arrête pas complètement et dépasse rapidement les voies de réabsorption tubulaire.
3. Une grande partie du filtrat glomérulaire diffuse dans l'interstitium, où il est initialement éliminé par les vaisseaux et les veines lymphatiques
4. Au fur et à mesure que la pression intra pelvienne augmente, les vaisseaux interstitiels s'effondrent et le débit sanguin rénal diminue, entraînant une hypoxie, une atrophie tubulaire et, si l'augmentation de la pression est maintenue, une fibrose interstitielle.
5. Les glomérules ont une apparence morphologique relativement normale pendant une période prolongée, mais ils finissent par devenir atrophiques et sclérosés. Les changements précoces de l'hydronéphrose comprennent la dilatation du bassin et des calices et l'émoussement de la crête rénale et des papilles (fig. no 39). Lorsque la dilatation pelvienne

est progressive, la silhouette rénale est plus large et plus arrondie que la normale, et le cortex et la moelle sont progressivement amincis. L'obstruction vasculaire interstitielle de la compression produit un front expansif de l'ischémie médullaire et de l'ischémie corticale et une nécrose. La dilatation pelvienne continue entraîne la perte de tubules par dégénérescence et atrophie, suivie par la condensation du tissu conjonctif interstitiel et la fibrose du parenchyme rénal. Dans sa forme la plus avancée, le rein hydro néphrotique est un sac à paroi mince (2 à 3 mm d'épaisseur) rempli de liquide. Ce sac est tapissé d'un épithélium de transition aplati, qui est épargné pendant le développement de la lésion. De temps en temps, un rein sévèrement hydro néphrotique devient contaminé par des bactéries et le sac à paroi mince devient rempli de pus au lieu d'urine. Cette lésion, appelée pyonephrose, est probablement causée par la présence de bactéries transmissibles par le sang dans un rein hydro néphrotique. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

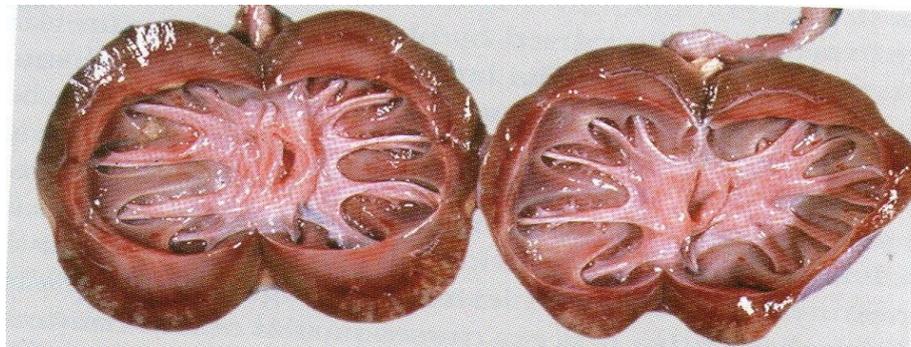


Fig. no 39: *Hydronephrose, rein, section dorsale. Un mouton. Le bassin de chaque rein est nettement dilaté.*

V. Fibrose rénale (scarring) :

La fibrose rénale est le remplacement du parenchyme rénal, y compris les tubules, les glomérules et l'interstitium avec du tissu conjonctif fibreux mature. Cela peut arriver comme un événement primaire, mais plus fréquemment est une manifestation de la phase de guérison de la lésion tubulaire ou glomérulaire préexistante. C'est le point final commun de tous les stades réparateurs et des résultats lorsque les conditions ne sont pas propices à la guérison de l'épithélium tubulaire par régénération. La régénération des néphrons dans son ensemble n'est pas possible. La fibrose rénale suit de nombreuses lésions rénales, y compris l'inflammation primaire des glomérules (glomérulonéphrite), des tubules ou du tissu interstitiel (néphrite tubulo-rétrostale) et la nécrose des tubules rénaux. Sa gravité est habituellement parallèle à l'intensité de la maladie rénale primaire. Les mécanismes par lequel la fibrose est induite sont

liés à la destruction et à la perte des composants du néphron par des processus inflammatoires ou moins communément non inflammatoires.

La fibrose rénale est fréquemment observée après un certain nombre d'insultes rénales et comprend:

1. Infarctus
2. Glomérulonéphrite / amylose
3. Maladie tubulo-interstitielle / maladies pelviennes chroniques

Sans une attention particulière au motif de la fibrose résultante, de tels reins peuvent être indifféremment appelés reins au stade terminal; cependant, la fibrose suit généralement un profil caractéristique de la lésion antécédente et sera décrite ensuite pour la maladie glomérulaire, la nécrose tubulaire rénale et la maladie tubulo-interstitielle.

La distribution de la fibrose secondaire à la maladie glomérulaire est diffuse et principalement corticale. Ceci est dû au fait que la plupart des maladies glomérulaires primaires impliquent tous les glomérules dans tout le cortex rénal et aboutissent finalement à une glomérulosclérose d'une certaine importance. De plus, parce que le flux sanguin à travers les capillaires glomérulaires est réduit dans la glomulonéphrite chronique et l'amylose, le profil de la fibrose interstitielle est diffus. Une protéinurie prolongée peut également augmenter l'apoptose des cellules épithéliales tubulaires, conduisant à une atrophie tubulaire et à une fibrose interstitielle. Comme tous les composants du néphron sont interdépendants, la fibrose glomérulaire et la perte de fonction entraînent finalement une atrophie secondaire des tubules corticaux et médullaires et une fibrose de l'interstitium cortical et, dans une moindre mesure, de l'interstitium médullaire.

Une fibrose diffuse avec un motif finement granulaire peut survenir à la suite d'une nécrose étendue de l'épithélium tubulaire rénal (nécrose tubulaire aiguë).

La perte de la continuité de la membrane basale empêche la régénération des cellules épithéliales tubulaires ordonnée et ceci peut être suivi d'une fibrose interstitielle. Des études expérimentales récentes ont démontré qu'après une lésion grave des cellules épithéliales tubulaires induites par les néphrotoxines, les cellules restantes subissent une apoptose accélérée entraînant une atrophie tubulaire, une prolifération de fibroblastes interstitiels et une fibrose éventuelle.

Différents modèles plus grossiers de la fibrose rénale se produisent lorsque la lésion primaire est moins uniformément répartie dans les reins. La fibrose secondaire à l'inflammation tubulo-interstitielle de la pyélonéphrite suit le stade de la maladie aiguë (ciblant les pôles rénaux) et

se traduit par une cicatrisation irrégulière et irrégulière qui est perçue comme des régions profondément enfoncées sur la surface capsulaire rénale et des régions linéaires s'étendant à travers le cortex. et la moelle au bassin.

La cicatrisation qui suit l'obstruction vasculaire embolique ou thrombotique et l'infarctus est liée à plusieurs variables, y compris la taille de la zone ischémique causée par un compromis vasculaire. L'ischémie résultant de l'obstruction d'artérioles relativement grandes provoque de vastes zones de nécrose coagulative. La guérison se traduit par de grandes cicatrices en forme de coin profondément enfoncées qui impliquent principalement le cortex, mais peuvent s'étendre dans la médullaire. L'obstruction des artérioles plus petites se traduit par de plus petites zones de nécrose coagulative plus superficielle qui guérit sous forme de piqûres de petit diamètre dans la surface rénale, qui correspondent à des cicatrices linéaires blanches pâles sur la surface coupée.

Spécifiquement, la fibrose rénale peut se manifester sous une multitude de formes macroscopiquement reconnaissables comme décrit précédemment. Généralement, les reins fibrotiques sont reconnus macroscopiquement par la consistance pâle, bronzée à blanche, rétrécie, piquée et ferme avec des adhérences excessives de la capsule au cortex sous-jacent. La fibrose peut être diffuse et finement pointillée avec un capitonnage ponctuel et une granularité sur la surface capsulaire, ou elle peut être plus grossière comme le montrent les dépressions profondes et irrégulières de la surface capsulaire dans une distribution diffuse, multifocale ou inégale. En plus de ces changements de la surface capsulaire, la surface de coupe du cortex est amincie sous les dépressions de la surface capsulaire, et ces zones fibrotiques sont bronzées par rapport au parenchyme plus normal.

Au microscope, la fibrose rénale est caractérisée par une augmentation du tissu conjonctif interstitiel et la disparition des tubules rénaux. Les tubules restants sont habituellement atrophiques et ont un diamètre luminal réduit ou peuvent apparaître dilatés parce qu'ils sont tapissés d'un épithélium aplati, produisant un diamètre luminal élargi. Une membrane basale hyalinisée épaissie et un revêtement d'épithélium aplati (squameux ou bas cubique) sont également caractéristiques. Plusieurs kystes acquis peuvent être présents dans tout le cortex et la moelle et peuvent être le résultat de capsules de Bowman dilatées et de touffes glomérulaires atrophiques associées ou de néphrons dont les tubules ont des segments comprimés par le tissu conjonctif. Même dans les lésions fibrotiques qui ne sont pas le résultat d'une maladie infectieuse ou d'une inflammation, on peut voir des foyers de lymphocytes et de plasmocytes dispersés de manière aléatoire dans l'interstitium. Dans les zones de fibrose interstitielle sévère, la glomérulosclérose (stade terminal des glomérules

isolés) est fréquente. La calcification des vaisseaux, des membranes basales tubulaires, des capsules de Bowman et de l'épithélium tubulaire dégénéré est fréquente dans les reins fibrotiques en raison des altérations du métabolisme calcium-phosphore associées à l'insuffisance rénale chronique. La fibrose rénale et la maladie rénale chronique sont les processus pathologiques rénaux les plus fréquemment reconnus chez les animaux domestiques matures ou vieillissants,

Lorsque la fibrose rénale et la perte de néphrons sont sévères, ces lésions peuvent se manifester cliniquement comme une insuffisance rénale chronique et une urémie. L'une des expressions les plus courantes de cette maladie chronique est l'incapacité d'un animal à concentrer l'urine, ce qui entraîne une miction fréquente (polyurie) de l'urine diluée (isosthénie). La polyurie s'accompagne d'une déshydratation et d'une consommation excessive d'eau (polydipsie). L'anémie hypoplasique survient à la suite de l'échec de la synthèse et de la sécrétion de l'érythropoïétine par les reins. L'ostéodystrophie fibreuse peut se développer en raison d'un métabolisme anormal du calcium et du phosphore et d'une hyperparathyroïdie secondaire rénale. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

VI. Perturbations circulatoires :

VI.1. Hyperémie et congestion :

L'hyperémie se réfère à une augmentation du flux sanguin artériel, et la congestion est une augmentation de la concentration de sang veineux dans le système vasculaire du rein. L'hyperémie rénale est un processus actif habituellement secondaire à une inflammation rénale aiguë. La congestion rénale peut être:

1. Physiologique
2. Passif
3. Secondaire à un choc hypovolémique
4. Secondaire à l'insuffisance cardiaque
5. Hypostatique Les reins hyperhémiques sont plus rouges que la normale, peuvent être sensiblement enflés et suintent sang de la surface de coupe.

Les reins congestionnés sont violet foncé et suintent le sang de la surface de coupe en raison de l'accumulation de sang non oxygéné dans le système veineux rénal. À l'autopsie, la congestion hypostatique rénale unilatérale est présente chez les animaux qui meurent dans un décubitus latéral, à la suite de quoi la force de gravité tire le sang non clivé vers le bas. Au microscope, les vaisseaux artériels et veineux sont distendus avec du sang, et s'il y a eu

suffisamment de temps pour que le sang coagule, du sérum et des globules sanguins peuvent être présents. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

VI.2. Hémorragie et thrombose :

L'hémorragie se produit lorsque les globules rouges s'étendent au-delà des parois des vaisseaux. Les hémorragies intra rénales importantes peuvent résulter d'un traumatisme direct, d'une biopsie rénale et de discordances hémorragiques systémiques, comme une déficience en facteur VIII. Les hémorragies corticales sous-capsulaires et rénales se produisent en association avec des maladies septicémiques, des vascularités, des nécroses vasculaires, des thrombo-embolies et une coagulation intravasculaire disséminée (DIC).

L'endocardite valvulaire prédispose aux lésions thromboemboliques rénales chez toutes les espèces. Lorsque la DIC provoque une thrombose généralisée dans les capillaires glomérulaires, les artères interlobulaires et les artéioles afférentes, des résultats d'infarctus corticaux étendus et sont désignés comme nécrose corticale rénale. Cette lésion ne doit pas être confondue avec l'ischémie aiguë nécrose tubulaire discutée dans ce chapitre (voir Nécrose Tubulaire).

La nécrose corticale rénale partielle ou complète est habituellement une lésion bilatérale qui survient chez toutes les espèces animales, en particulier en association avec des septicémies à Gram négatif ou des endotoxémies, et est liée à ce qui suit:

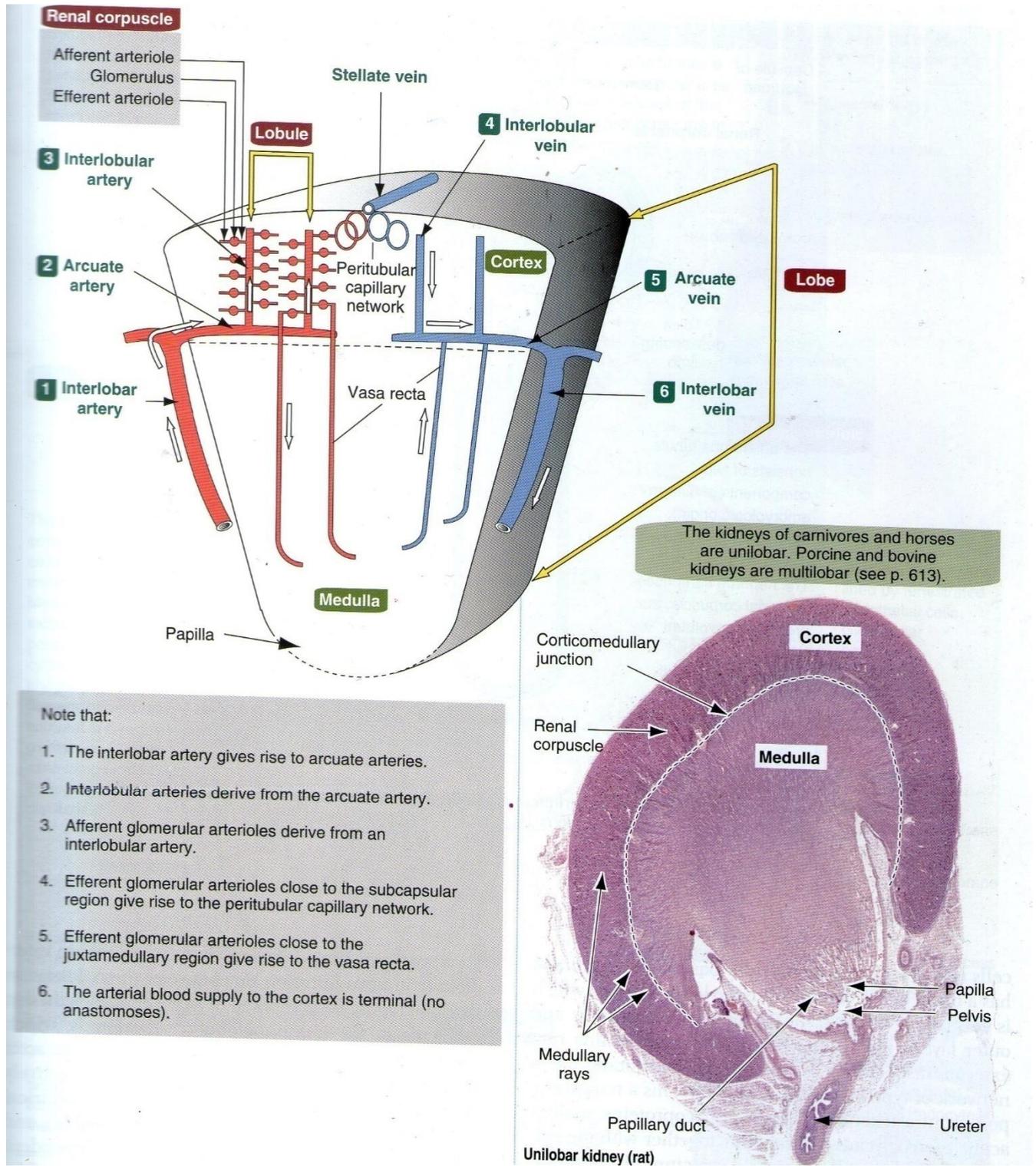
1. Dommages endothéliaux induits par les endotoxines
2. Activation du mécanisme de coagulation extrinsèque
3. Thrombose capillaire généralisée

La lésion peut être induite expérimentalement chez l'animal par deux injections d'endotoxines 24 Heures d'intervalle et est une manifestation de la réaction généralisée de Schatzman.

La micro thrombose résultante des vaisseaux dans tout le cortex rénal entraîne une ischémie étendue et des zones petites et grandes de nécrose et d'hémorragie de la coagulation. Le cortex rénal peut être diffus pâle avec une zone d'hyperémie séparant le cortex nécrotique de la moelle viable, ou plus souvent le cortex est une mosaïque de grandes zones hémorragiques irrégulières, ressemblant à des infarctus hémorragiques entrecoupés de grandes zones jaune-gris ressemblant à des infarctus pâles. Le tissu nécrotique peut impliquer toute la largeur du cortex ou seulement la partie externe. Thrombi sont démontrables dans le système vasculaire rénal. Les infarctus rénaux sont des zones de nécrose coagulative qui résultent de l'ischémie locale de l'occlusion vasculaire et sont généralement dues à une thromboembolie secondaire à une endocardite valvulaire; l'endartérite due à des maladies

parasitaires, telles que les vers du cœur ou les strongles; thrombose murale (plaque athérosclérotique); embolie aseptique (embolie néoplasique). En raison du volume sanguin circulant élevé (20% à 25% du débit cardiaque) par le rein, les infarctus rénaux des thromboembolies secondaires à l'embolie de l'endocardite valvulaire mitrale ou aortique ou de l'endocardite murale sont fréquents chez de nombreuses espèces, thrombose associée à une cardiomyopathie. Rarement, les embolies peuvent obstruer l'artère rénale, provoquant un infarctus du rein entier. Parfois, les embolies occluent les artères interlobaires, provoquant l'infarctus de segments variables du cortex et de la moelle. Le plus souvent, les embolies obstruent de nombreux vaisseaux plus petits (par exemple, les artères interlobulaires), provoquant de multiples infarctus plus petits impliquant seulement le cortex rénal. En général, l'infarctus rénal survient à cause d'une thrombose résultant d'une lésion endothéliale associée à une maladie vasculaire ou à un collapsus cardiovasculaire et à un choc.

Les infarctus sont souvent en forme de coin dans une section transversale du rein, avec la base contre la surface corticale et l'apex pointant vers la médullaire, se conformant à une zone de parenchyme cortical fournie par l'artère interlobulaire obstruée. Les infarctus peuvent concerner uniquement le cortex ou le cortex et la moelle en fonction de la taille du vaisseau occlus et du site d'obstruction. Par exemple, la thrombose d'une artère arquée, qui alimente à la fois le cortex et la moelle, aboutirait à un infarctus touchant le cortex et s'étendant à mi-chemin dans la médullaire (fig. no 40). La thrombose d'une artère interlobulaire corticale, qui fournit principalement le cortex, entraînerait un infarctus du cortex seulement. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)



(Figure : no 40). Schéma de la vascularisation du rein. (de Kierszebaum AL: *Histologie et biologie cellulaire: une introduction à la pathologie*, St Louis, 2002, Mosby).

Bien que moins courantes, une nécrose rénale hypoxique due à une occlusion veineuse et / ou à un infarctus sont parfois observées et elles conservent leur aspect hémorragique plus longtemps que les infarctus résultant de l'occlusion artérielle en raison du flux sanguin artériel continu dans la région.

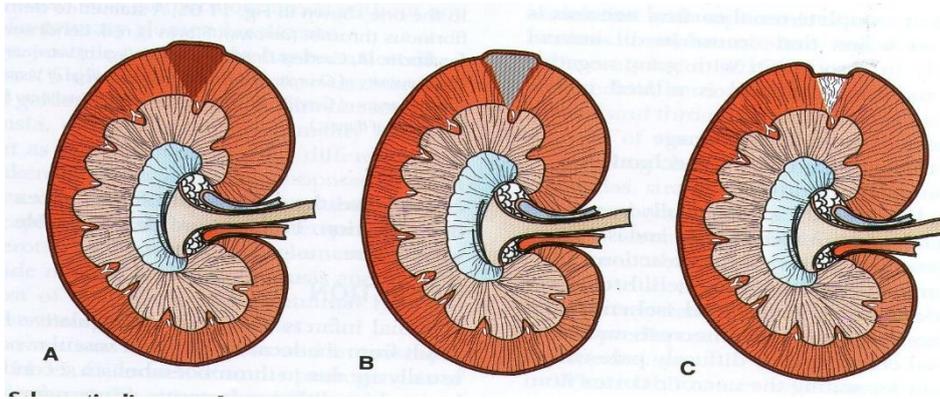


Fig. n° 41: Schéma de l'infarctus rénal. La progression normale des infarctus rénaux est décrite. A et B, infarctus rénaux aigus. Initialement, les infarctus rénaux sont enflés et hémorragiques (A). En 2 à 3 jours, les infarctus deviennent pâles (B), entourés d'une zone d'hyperémie et d'hémorragie. C, les infarctus chroniques sont pâles, rétrécis et fibreux, entraînant une distorsion et une dépression du contour rénal.

Au microscope, dans un infarctus aigu, les néphrons (y compris les tubules, les glomérules et l'interstitium) dans la zone centrale de l'infarctus deviennent néphrotiques. A la périphérie de l'infarctus, seuls les tubules proximaux, en raison de leur taux métabolique élevé, sont nécrotiques; les glomérules ont tendance à être épargnés. Après quelques jours, la marge de la zone nécrotique contient un infiltrat inflammatoire constitué en grande partie de neutrophiles et moins macrophages et lymphocytes. Les capillaires adjacents à la zone nécrotique sont notamment engorgés de sang. La guérison de la zone lésée se produit par la lyse et la phagocytose du tissu nécrosé et le remplacement par le tissu conjonctif fibreux, qui mûrit en une cicatrice discrète. Les cicatrices vont de linéaire à large en fonction de la taille de l'infarctus aigu. Les infarctus septiques sont initialement hémorragiques, mais en raison de la présence de pyogène

Les bactéries, le tissu nécrotique subit une nécrose liquéfiante et les infarctus peuvent éventuellement se développer en abcès et finalement en cicatrices substantielles. Les infarctus septiques ne parviennent souvent pas à respecter un schéma de distribution uniquement cortical ou médullaire en raison de l'inflammation locale étendue qu'ils génèrent. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

VI.3. Papillaire (crête médullaire) :

La nécrose des papilles rénales, ou leur contrepartie, la crête médullaire, est une réponse de la médullaire interne à l'ischémie. La nécrose papillaire peut être une lésion primaire ou secondaire. La nécrose papillaire se présente comme une maladie primaire chez les animaux traités avec des analgésiques anti-inflammatoires non stéroïdiens et est analogue à la néphropathie analgésique chez l'homme.

Les médicaments associés à la nécrose papillaire sont parfois appelés "papillotoxines". Les cellules interstitielles médullaires sont les principales cibles des papillotoxines. Ces cellules jouent un rôle clé dans la synthèse des prostaglandines, des facteurs anti hypertensifs et de la matrice des glycosaminoglycanes de l'interstitium médullaire. Les dommages aux cellules interstitielles diminuent la synthèse des prostaglandines, ce qui réduit le flux sanguin normal et provoque une ischémie, augmente le transport tubulaire et modifie la matrice interstitielle; l'effet net est des changements dégénératifs dans les cellules épithéliales tubulaires dans la médullaire interne. En plus de son inhibition de la biosynthèse des prostaglandines, l'acétaminophène cause également des dommages oxydatifs directs à l'épithélium tubulaire médullaire après la liaison covalente aux cellules, ce qui augmente encore la nécrose des papilles rénales. La nécrose papillaire secondaire résulte des éléments suivants:

A. Réduction du flux sanguin dans le vasa recta

1. Les lésions glomérulaires limitant le flux sanguin-amyloïde, hyalinisation
2. Compression des vasa recta - dans la moelle.

Une Fibrose interstitielle principalement dans la médullaire externe, secondaire à l'ischémie (voir plus loin la discussion)

-Pyélite - inflammation tubulaire et interstitielle ascendante, œdème et fibrose

B. Compression de la papille rénale par des facteurs externes au rein

1. Pression intra pelvienne secondaire à:
 - a. Calculs pelviens
 - b. Obstruction des voies urinaires inférieures
 - c. Refluxvésico-urétéral.

La médulle externe et les cellules de l'épaisse boucle ascendante de Henlé particulier sont les moins bien perfusés de toutes les zones des reins. C'est parce que la médulla a peu de perfusion directe; au lieu de cela, la majeure partie de l'apport sanguin médullaire provient du cortex, à travers les vasa recta. En raison de ce flux sanguin limité, en plus de la forte demande cellulaire médullaire métabolique, toute lésion ou processus pathologique qui réduit

d'avantage le flux sanguin médullaire peut provoquer une nécrose ischémique (infarctus) des papilles. De plus, la forte demande métabolique pour le transport cellulaire et le maintien d'un gradient ionique pour augmenter la concentration urinaire rend cette zone particulièrement vulnérable. Ceci est le plus évident après une lésion tubulaire ischémique où des cellules épithéliales endothéliales et tubulaires gonflées, conjointement avec l'adhésion des neutrophiles dans un petit vaisseau, bouleversent l'équilibre de l'oxygénation et la demande énergétique des cellules tubulaires médullaires externes. Le débit sanguin médullaire est finalement équilibré par des niveaux de vasodilatateurs, tels qu'une prostaglandine, l'oxyde nitrique et l'adénosine, et des vasoconstricteurs, tels que l'endothéline et l'angiotensine II.

Typiquement, les lésions aiguës sont des zones irrégulières, décolorées de la médullaire interne nécrotique nettement délimitées à partir du tissu médullaire survivant. Le tissu affecté, qui subit une nécrose de la coagulation, est jaune-gris, vert ou rose. Avec le temps, les tissus nécrotiques deviennent friables, résultant en un fragment de tissu détaché, friable et décoloré dans le bassin. La moelle interne restante est habituellement rétrécie et atténuée. Le cortex sus-jacent peut être quelque peu rétréci en raison de l'atrophie de certains des néphrons causée par le blocage des tubules secondaires aux changements médullaires chroniques. De petits fragments de tissu médullaire nécrotique glissé passent inconséquemment dans l'uretère. Cependant, de gros morceaux de tissu peuvent s'écouler et obstruer l'uretère, provoquer une hydronéphrose, ou former un nidus pour la précipitation des minéraux, entraînant la formation de calculs pelviens ou urétéraux. La nécrose papillaire est habituellement une découverte fortuite à l'autopsie et entraîne rarement des lésions rénales progressives et un échec. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

VII. Néoplasie :

La prévalence des néoplasmes rénaux primaires chez les animaux domestiques est inférieure à 1% des néoplasmes totaux rapportés. Ils sont généralement unilatéraux et peuvent être d'origine épithéliale.

VII.1. Tumeurs épithéliales :

Les adénomes rénaux sont des néoplasmes épithéliaux bénins et rares constitués de cellules épithéliales corticales rénales en prolifération. Il s'agit de découvertes fortuites à la nécropsie et elles apparaissent généralement sous la forme d'une petite masse (1 à 3 cm), blanche à jaune, solitaire, bien circonscrite, non encapsulée dans le cortex. Au microscope, les adénomes sont composés de feuilles solides, de tubules ou de proliférations papillaires de cellules épithéliales cuboïdes de taille uniforme, ayant un cytoplasme granulaire éosinophile

et de petits noyaux ronds à ovales. Les figures mitotiques, la nécrose et la fibrose sont rares. Ces tumeurs accidentelles sont cliniquement asymptomatiques.

Les oncocytomes sont des tumeurs épithéliales bénignes rares qui peuvent survenir dans divers tissus. Macroscopiquement, les oncocytomes rénaux sont des masses bronzées, homogènes, bien encapsulées, composées d'oncocytes. Histologiquement, ils sont composés de grandes cellules rondes granuleuses éosinophiles avec des noyaux arrondis condensés. Ultra structurellement, ils sont caractérisés par de nombreuses mitochondries cytoplasmiques proéminentes. Leur origine dans le rein est supposée être formée par les cellules intercalées des canaux collecteurs. Ces tumeurs sont cliniquement asymptomatiques. Les carcinomes rénaux sont les néoplasmes rénaux primaires les plus fréquents. Les causes spécifiques des adénocarcinomes rénaux chez les êtres humains sont bien déterminées par rapport à celles des espèces animales, mais plusieurs mécanismes ont été prouvés dans des maladies animales naturelles ou des modèles expérimentaux. Ceux-ci incluent les suivants :

- Les carcinogènes chimiques - ceux-ci ont été postulés pour être causatifs et exercent typiquement leur influence néoplasique par des dommages directs d'ADN ou l'inhibition de la synthèse d'ADN ou répare.

Ces néoplasmes sont généralement de grande taille (jusqu'à 20 cm de diamètre), sphériques à ovales, et raffermer. Ils sont souvent jaune pâles et contiennent des zones sombres d'hémorragie et de nécrose ainsi que des foyers de dégénérescence kystique. Les masses occupent et oblitèrent généralement un pôle du rein et se développent par expansion en comprimant le tissu rénal normal adjacent. Les types histologiques comprennent papillaire, tubulaire et solide, les variants solides étant les plus mal différenciés. Les métastases dans les poumons, les ganglions lymphatiques, le foie et les surrénales sont fréquentes. Le carcinome de Renan a été associé à des affections paranéoplasiques, par polyglobulie. Ceci est dû à la surexpression concomitante de l'érythropoïétine, qui augmente la moelle osseuse et la production de globules rouges.

Les papillomes à cellules transitionnelles et les carcinomes à cellules transitionnelles sont présents dans le bassin rénal et les voies urinaires inférieures et, lorsqu'ils sont volumineux, peuvent obstruer le flux urinaire. De tels carcinomes peuvent envahir le rein et ont généralement un mauvais pronostic. Les caractéristiques morphologiques des néoplasmes à cellules transitionnelles

Les néoplasmes épithéliaux sont de loin les plus courants impliquant le système urinaire et sont classés comme papillomes à cellules transitionnelles, carcinomes à cellules

transitionnelles, carcinomes à cellules squameuses, adénocarcinomes et carcinomes indifférenciés.

1. Les papillomes ont une apparence papillifère ou pédiculée. Au microscope, ils ont un motif de croissance papillaire constitué de plusieurs noyaux fibreux papillifères couverts par un épithélium de transition bien différencié.
2. Les carcinomes sont des nodules focaux, des nodules surélevés ou un épaissement diffus de la paroi urinaire, plus commun dans la région du trigone de la vessie.

Les carcinomes à cellules transitionnelles sont composés d'un épithélium transitionnel pléomorphe à anaplasique.

Les cellules transitionnelles néoplasiques recouvrent la surface de la muqueuse sous forme de couches irrégulières, envahissent facilement la lamina propria sous forme de nids solides et d'acini et se trouvent dans les vaisseaux lymphatiques des couches sous-muqueuses et musculaires.

3. Les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes non classés Probablement provenir de l'épithélium de transition. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

VII.2. Tumeurs mesenchymales :

Occasionnellement, les fibromes, les fibrosarcomes ou les hémangiosarcomes proviennent des reins. Les sarcomes rénaux primaires sont rares. Au microscope, et les hémangiosarcomes, les cellules fusiformes néoplasiques sont disposées dans des faisceaux d'entrelacement solides et des spirales ou comme des canaux variables bordés par l'endothélium néoplasique. Le pléomorphisme cellulaire et le taux mitotique sont relativement faibles. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

VII.3. Tumeurs métastatiques :

Les carcinomes et les sarcomes (tumeurs métastatiques) apparaissant dans d'autres organes peuvent métastaser vers les reins et sont caractéristiquement composés de nodules multiples dispersés aléatoirement, impliquant généralement les deux reins. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

VIII. Maladies obstructives :

VIII.1. Lithiases Urinaires :

Calculs urinaires (urolithes) sont des concrétions formées n'importe où dans le système de collecte urinaire, et bien que certains proviennent clairement des voies urinaires inférieures ou des calculs microscopiques dans les tubules collecteurs rénaux, le point de développement de

la plupart n'est pas connu. Les urolithes sont généralement présents dans l'uretère, suivis de toute partie des voies urinaires inférieures et moins fréquemment dans le bassin rénal. Les maladies provoquées par les urolithes sont parmi les problèmes urinaires les plus importants des animaux domestiques, en particulier les moutons.

Les calculs sont des agrégats macroscopiquement visibles de solutés urinaires précipités, principalement minéraux mélangés à des protéines urinaires et à des débris protéiniques. Les calculs sont typiquement des sphères dures ou des ovoïdes, avec un nid central, entouré de lamines concentriques («pierre»), d'une coquille externe et de cristaux de surface. De nombreux calculs contiennent des quantités significatives de "contaminants", tels que les oxalates de calcium dans les calculs de "silice"; quelques-uns sont relativement purs. Les calculs de la vessie peuvent être simples ou multiples, de taille variable (2 mm à 10 mm), et sont parfois composés d'une substance fine, semblable à du sable, qui cause l'urine trouble. Les calculs peuvent avoir des surfaces lisses ou rugueuses ; et peut être solide, mou ou friable. Les calculs varient en couleur selon leur composition; cependant, la couleur est variable parmi les calculs même de la même composition. Les calculs peuvent être blancs à gris (par exemple, struvite et oxalate), jaunes (par exemple, urate, cystine, benzocoumarine et xanthine), ou bruns (par exemple silice, urate et xanthine), en fonction de leur composition.

De petits calculs peuvent être annulés dans l'urine, mais typiquement les calculs provoquent une obstruction urinaire. Chez les béliers et les brebis, le processus urétral (appendice vermiforme) est le site le plus commun (fig. no 42, A); les calculs sont généralement volumineux et situés dans le bassin rénal ou la vessie urinaire.



Fig. no 42: Urolithiase, urètre pénien. Un mouton. Plusieurs calculs sont présents dans l'urètre pénien (flèche) et le processus urétral (appendice vermiforme).

Les facteurs qui sont importants dans la prédisposition à la formation de tartre ou dans la précipitation de la maladie sont les suivants:

1. Calcul des précurseurs dans l'urine en quantité suffisante pour être précipitée. .
2. La substance peut être traitée anormalement par le rein (défauts héréditaires), comme avec la cystine ou la xanthine.
3. Des niveaux anormalement élevés d'une substance sont rencontrés dans l'alimentation, tels que :
 - a. Acide silicique dans les pâturages naturels
 - b. phosphate dans les produits de Milo ou de sorgho (struvites)
 - c. Oxalate dans les plantes à accumulation d'oxalate (oxalates)
4. Des niveaux anormalement bas d'une substance sont rencontrés dans l'alimentation, tels que les suivants :

Vitamine A (preuve équivoque que la carence en vitamine A peut produire un changement métaplasique dans l'épithélium des voies urinaires qui crée un nid de formation de tartre suite à l'effondrement de l'épithélium)

Indépendamment du type de calcul, certains facteurs sont plus ou moins importants dans la formation du calcul ; ce sont les suivants:

1. pH urinaire, en termes de son optimum pour la précipitation des solutés (oxalates à pH acide et struvites et carbonates à pH alcalin)
2. Réduction de la consommation d'eau, en fonction du degré de concentration de l'urine et de la sursaturation minérale
3. Obstruction
4. Anomalies structurelles du système urinaire inférieur
5. corps étrangers (suture, brin d'herbe, cathéter, aiguille), ou un conglomérat de colonies bactériennes, épithélium exfolié, ou leucocytes, qui peuvent servir de nidus pour la précipitation des constituants minéraux
6. Médicaments excrétés dans l'urine, qui peuvent agir comme un nid pour la formation de tartre (par exemple, sulfamides et tétracyclines)

La sursaturation de l'urine par rapport aux composants des sels formant des pierres est le précurseur essentiel de l'initiation de la formation d'urolithes (nucléation).

La sursaturation peut être dans la gamme instable où la précipitation se produit spontanément (nucléation homogène) ou la gamme métastable où la précipitation se produit par épitaxie (un type de cristal se développe sur la surface d'un autre type, la nucléation hétérogène).

Bien qu'on pensait auparavant que les protéines urinaires telles que l'uromucoïde, qui constituent 5% à 20% ou plus de certains calculs, étaient des initiateurs prééminents de la formation des cristaux dans la gamme métastable, on pense maintenant que dans de nombreux cas, la co-précipitation des protéines et des minéraux se produisent ou que les protéines sont absorbées sur les cristaux formés. Il est possible que des cristaux d'un sel, pour lesquels l'urine est sursaturée dans la gamme instable, provoquent l'induction de cristaux d'un autre sel pour lequel la sursaturation est apparemment stable. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary , 2007)

VIII.2. Calculs de silice :

Les calculs de silice (75% de dioxyde de silice) sont très fréquents chez les ruminants au pâturage. Certaines graminées contiennent jusqu'à 4% à 5% de silice; la plus grande partie de la silice est insoluble sauf celle qui se trouve dans la sève cellulaire (acide silicique non polymérisé). Après absorption, la silice est renvoyée dans l'intestin dans les sécrétions digestives; moins de 1% de silice alimentaire est excrété dans l'urine et jusqu'à 60% est résorbé du filtrat. Cependant, lorsque la production d'urine est très faible, la concentration d'excrétion d'acide silicique dans l'urine peut atteindre cinq fois le niveau de saturation. La précipitation de la solution nécessite d'autres substances dans l'urine. Les calculs de silice sont des calculs durs, blancs à brun foncé, radio-opaques, souvent stratifiés, de grand diamètre et sont une cause majeure d'obstruction des voies urinaires. La formation de calcul est réduite à des niveaux subcliniques en ajoutant du chlorure de sodium à la ration, en acidifiant le régime alimentaire ou en réduisant le rapport calcium / phosphore alimentaire. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

VIII.3. Calculs de Struvite :

La struvite est un phosphate de magnésium et d'ammonium hexahydraté ($Mg NH_4PO_4 \cdot 6H_2O$), anciennement dénommé "phosphate triple". Les calculs de struvite sont importants chez les ruminants. Les femelles sont plus souvent touchées en raison de l'association fréquente de ces calculs (calculs d'infection) avec les infections des voies urinaires inférieures. Les uréases bactériennes peuvent induire une sursaturation de l'urine avec la struvite en augmentant le pH urinaire, ce qui diminue la solubilité de la struvite et augmente la l'ionisation du phosphate trivalent, les deux favorisant la formation de tartre. Une forte incidence de calculs de struvite chez les schnauzers miniatifs peut être liée à une susceptibilité familiale aux infections des voies urinaires. Les pierres de struvite sont blanches ou grises, radio-opaques, calcaires, généralement lisses et facilement cassables. Ils peuvent

être simples et grands, ou nombreux et comme du sable. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

VIII.4. Calculs d'Oxalate:

Les calculs d'oxalate se présentent sous la forme d'oxalates de calcium, de whewellite (oxalate de calcium monohydraté) et de weddellite (calcium-oxalate déshydraté). Leur développement n'est pas bien compris, mais l'hyper calciurie et l'hyperoxalurie sont impliquées. L'acide oxalique est synthétisé à partir d'acide glyoxylique et ascorbique, et les oxalates peuvent être ingérés dans certains aliments et certaines plantes. Le magnésium et le citrate alimentaires inhibent la formation d'urotides d'oxalate de calcium en formant des complexes intestinaux solubles avec l'oxalate et le calcium. Les calculs d'oxalate sont durs, lourds, blancs ou jaunes, et sont généralement couverts d'épines déchiquetées, bien que certaines soient lisses. Ils ont tendance à être de grosses pierres solitaires dans la vessie.

Chez les ruminants, l'exposition à des plantes contenant de l'oxalate prédispose ces animaux à l'oxalate, à la néphrose et à la mort inattendue, et n'entraîne donc que rarement des calculs urinaires d'oxalate dans les voies urinaires inférieures. Les principaux symptômes chez les ruminants sont les suivants :

1. Chélation du calcium pour produire une hypocalcémie
2. Calcification des parois des vaisseaux dans tout le corps, prédisposant à un infarctus vasculaire étendu et à une hémorragie
3. Calcification des tubules rénaux. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007)

VIII.5. L'acide urique et calculs d'urate :

L'acide urique est un métabolite du métabolisme des purines. Ces calculs contiennent soit de l'urate d'ammonium avec un peu d'acide urique et du phosphate ou de l'urate de sodium. Les facteurs prédisposant à la formation d'urolithes sont les suivants:

1. Hyper uricémie
2. Hyperammoniémie
3. Hyperurcosurie
4. Hyperammonurie
5. Acidurie

VIII.6. Calculs de Xanthine :

La xanthine est un autre métabolite des purines. Il apparaît rarement dans l'urine parce que normalement il est dégradé par la xanthine oxydase en acide urique, chez les moutons était lié de façon circonstancielle à une déficience en molybdène dans les pâturages non améliorés; Le molybdène est un composant de l'enzyme xanthine oxydase. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007).

VIII.7. Calculs de Cystine :

Beaucoup de calculs de cystine sont constitués de cystine pure; d'autres peuvent également contenir de l'oxalate de calcium, de la struvite, de la brushite (hydrogénophosphate de calcium déshydraté) et des urates complexes. À la nécropsie, les animaux qui sont morts d'obstruction urinaire ont considérablement distendu, des turgis, ou des vessies rompues et des uretères dilatés et des bassins rénaux. La paroi de la vessie est mince et a souvent une muqueuse aux ecchymoses transmurales ou aux hémorragies diffuses. Lorsque l'urine est libérée de la vessie, soit à la suite d'une rupture ou d'une incision chirurgicale ou nécropsique, la paroi de la vessie est flasque, la muqueuse est souvent ulcérée et l'urine contient des caillots sanguins. L'ulcération de la muqueuse, l'hémorragie localisée de la lamina propria et la nécrose de la muqueuse sont habituellement présentes dans l'uretère, la vessie ou l'urètre, adjacentes à un calcul obstructif. Si la vessie se rompt, des caillots sanguins et de la fibrine se trouvent sur le site de la rupture et, dans certains cas, il existe une péritonite aiguë, localisée, chimique (induite par l'urine).

Au microscope, l'inflammation et l'hémorragie sont présentes dans les voies urinaires inférieures. Les lésions sont les plus graves dans les cas où l'obstruction est complète. La muqueuse est généralement ulcérée, et les zones de l'épithélium de transition hyperplasique sont entrecoupées de cellules caliciformes. La lamina propria est habituellement infiltrée de cellules inflammatoires. Les neutrophiles sont présents au niveau des foyers d'ulcération et les lymphocytes et les plasmocytes s'infiltrent de manière périvasculaire ou uniforme dans toute la lamina propria. L'hémorragie est transmurale, mais elle est plus évidente dans la muqueuse et peut causer la séparation des faisceaux musculaires lisses. La dégénérescence et la nécrose du muscle lisse se produisent dans les cas graves. L'urolithiase peut provoquer une obstruction urinaire ou une lésion traumatique de la muqueuse de la vessie. (M. Donald Mc Gavin - James F. Zachary, 2007).

BIBLIOGRAPHIE

- 1-**AKERS.RM, DENBOW.DM** 2008, Urinary system, Anatomy and physiology of domestic animals, Ames: Blackwell Publishing, 2008, 413-434.
- 3-**ANDERSON.RR, MIXNER.JP** 1960 in **BIDAULT C.E.K** 1985, Inulin renal clearance in dairy cattle, J. Dairy. Sci, 1960, **43**(10), 1476-1479.
- 5-**BARONE R**, Tome quatrième : Splanchnologie, fœtus et ses annexes. Laboratoire d'anatomie, Ecole Nationale Vétérinaire, Lyon, édition VIGOT, 2001, pp19, p 871.
- 6-**BARONE R**, Tome troisième : Splanchnologie, fœtus et ses annexes, Laboratoire d'anatomie, Ecole Nationale Vétérinaire, Lyon, 1978, pp1-88.
- 7-**BI.COM** et **FAWCETT.1968**)
- 8-**BRAUN** et *al* in **MACHEBOEUF A.M** 1981)
- 9-**BUCHER.O** 1973
- 10-**CAROLINE, ELISA, KARINE BIDAULT**, Urologie et néphrologie des ruminants, thèse pour le doctorat vétérinaire, pp 23, p 289
- 11-**CARVALHO.FS** et **BAGETTI FILHO HJS, HENRY RW, PEREIRA-SAMPAIO MA**. The bovine kidney as an experimental model in urology: external gross anatomy, Cells Tissues Organs, 2009, 190, 53-58
- 12-**CONFER.A**, Collège de Médecine Vétérinaire, Université d'État d'Oklahoma B, Courtoisie du Dr A.R. Doster, Université du Nebraska et Noé Arkide, Collège de Médecine Vétérinaire, Université de Géorgie
- 13-**COTRAN RS, RENNKE H, KUMAR V**: le rein et son système de collecte, ed 7, Philadelphie, 2002, Saunders
- 14-**COWGILL** et **LANGSTON** 2011
- 15-**CROSS** et **MERCER** 1993
- 16-**DADOUNE** 1990
- 17-**FRANDSON.RD** et *al* in **BIDAULT C.E.K** 1985
- 18- **KING.J**, Collège de médecine vétérinaire, Université Cornell.
- 19-**KIERSZEBAUM.AL**: Histologie et biologie cellulaire: une introduction à la pathologie, St Louis, 2002, Mosby
- 20-**KOUSHANPOUR** et *al* in **MACHEBOEUF A.M** 1981)
- 21-**KUMAR.V, ABBAS.AK, FAUSTO N**: Maladie à base pathologique de Robbins et Cotran, Ed. 7, Philadelphie, 2005, Sunders
- 22-**LEGRAIN.M** 1971, Traité de biologie clinique, Maloine.Paris. 1971
- 23-**LORIN** 2009.

- 24- **M. DONALD MC GAVIN - JAMES F. ZACHARY**, pathologic basis of veterinary disease édition 4, (2007), 1374 pages, pages 613 à 709.
- 25-**MACHEBOEUF A.M** 1981, contribution de la thérapie cellulaire a la réparation du tissu rénal, sur un modèle ovin d'ischémie reperfusion, thèse pour le doctorat vétérinaire, université de Beaumont (Puy-de-Dôme), 89 pages, page 13.
- 26-**MOLITORIS BA, MARS J, AM J MED** 106: 583-592, 1999
- 27-**MOREAU C.F.M**, traitements des urolithiases chez les petits ruminants, thèse pour le doctorat vétérinaire, école nationale vétérinaire D'ALFORT, 1981, p121, pp7
- 28-**PARODI A.L** et **WYERS M**, Tome II : Anatomie pathologique spéciale, lésions de l'appareil urinaire, Chaire d'Histologie et d'Anatomie pathologie (professeur Tisseur), 1996, pp 1, p 96.
- 29-**REECE.WO 2009**, the urinary system, Functional anatomy and physiology of domestic animals, 4th edition. Ames: Wiley-Blackwell, 2009, 312-358p
- 30-**ROSENBERGER.G**, examen clinique des bovins, Maisons-Alfort: Point vétérinaire, vol 01, France, 1979.
- 31-**SUTTON.TA,MOLITORIS.BA**, Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure, Sem Nephrol 18 (5): 490-497, 1998).
- 32-**THADHANI R, PASCUAL.M, JV BONVENTRE: N ANGLETERRE J MED** Insuffisance rénale aiguë: un compagnon de Brenner et le rein du recteur Couleur de Molitoris BA, Finn WF, édition Philadelphie WB Saunders Company 2001, 334 (22): 1448-1460, 1996.
- 33-**VERLANDR.JW 2002**, renal physiology, CUNNINGHAM JG, editor, Textbook of veterinary physiology, 429-466,3rd edition Philadelphia: WB Saunders Company, 2002.