

Répercussions hémodynamiques rénales de la surcharge salée aiguë isotonique chez le chien

JACQUES FRIBORG, ROGER MOUSSEAU, MICHÈLE G. BRUNETTE et SERGE CARRIÈRE
avec la collaboration technique de FRANÇOIS ROCHFORT et DENIS DUCHESNEAU

*Service de Néphrologie, Département de Médecine, Hôpital Maisonneuve, Université de Montréal,
Montréal, Canada*

Intrarenal hemodynamic changes during acute isotonic saline loading in the dog. ^{85}Kr autoradiograms, perfusions of silastic and injections of thioflavine S labelled red blood cells (R.B.C.) have been used to study the intrarenal hemodynamic changes induced in the dog by an acute isotonic expansion of the extracellular fluid volume. The silastic injected specimens showed a generalized vasodilatation, without however, any change of the diameter of the glomerular tufts. As the ratio of the number of labelled R.B.C. of the superficial glomeruli to the number of the R.B.C. of the juxtamedullary glomeruli has decreased, we can conclude that the relative juxtamedullary glomerular capillary volume has increased. The autoradiographs showed that the velocity of the blood flow increased in the superficial cortex and the vasa recta and decreases in the juxtamedullary cortical region. This slowing seems to be due to the marked dilatation of the capillary bed of the latter region. It is then concluded that the natriuresis could be linked mainly to changes of peritubular factors induced by the vasodilatation which is itself more marked in the juxtamedullary cortex.

Répercussions hémodynamiques rénales de la surcharge salée aiguë isotonique chez le chien. Les changements hémodynamiques intrarénaux ont été étudiés chez des chiens soumis à une surcharge salée isotonique aiguë, à l'aide d'autoradiographies au Kr^{85} , de perfusion de silastic et d'injections de globules rouges marqués à la Thioflavine S. La surcharge a entraîné une vasodilatation rénale généralisée (moules au silastic). Le décompte des globules rouges marqués par glomérule montra une diminution de leur nombre dans les glomérules superficiels par rapport aux glomérules juxtamedullaires. Ceci traduit une augmentation relative du volume capillaire glomérulaire juxtamedullaire. Par ailleurs, la vitesse du flux sanguin (autoradiographies) a augmenté dans le cortex superficiel, les vasa recta et diminué dans la région juxtamedullaire. Une dilatation excessive du lit capillaire de cette dernière semble expliquer le ralentissement de son flux sanguin. Le diamètre des floculi glomérulaires n'a pas changé sous l'effet de la surcharge. La natriurèse peut ainsi être reliée principalement à la baisse de réabsorption tubulaire secondaire aux changements des facteurs périrénaux induits par la vasodilatation, elle-même maximale au niveau du cortex interne.

Le mécanisme intime de la natriurèse au cours de la surcharge salée aiguë n'est pas encore entièrement élucidé. Certes, depuis les travaux de De Wardener et al [1], de Mills et al [2], l'augmentation de l'excrétion urinaire du sodium a été reliée à une baisse de réabsorption tubulaire. Aussi, de nombreux travaux ont-ils, par la suite, singularisé l'importance de facteurs humoraux [3] et de facteurs physiques périrénaux [4–10] comme médiateurs de cette baisse de la fonction tubulaire.

Plus récemment toutefois, l'intérêt s'est tourné vers les changements hémodynamiques intrarénaux. On a suggéré, d'une part, que la redistribution du flux sanguin rénal au cours de la surcharge salée isotonique pourrait modifier l'équilibre normal de la filtration glomérulaire entre les différents types de néphrons dont les capacités de réabsorption du sodium [11–13] seraient différentes. Une élévation relative de filtration glomérulaire au niveau des néphrons superficiels de faible capacité de réabsorption expliquerait la natriurèse observée dans cette condition. D'autre part, une vasodilatation au niveau des plexus périrénaux du cortex externe ou du cortex interne pourrait aussi modifier l'équilibre des facteurs physiques périrénaux [6, 7] et être impliquée dans la production de la natriurèse.

Malheureusement les résultats des travaux rapportés dans la littérature sont assez contradictoires quant aux répercussions hémodynamiques intrarénales de la surcharge salée, variant aussi bien avec l'espèce animale étudiée qu'avec les méthodes utilisées. Ainsi, chez le chien, lors d'une surcharge salée isotonique aiguë, Jones et Herd [14] et Munck et al [15] à l'aide du $^{85}\text{krypton}$ ont trouvé une augmentation du flux cortical superficiel. Par contre, ils aboutissent à des résultats divergents pour le flux cortical juxtamedullaire qui serait diminué selon le premier groupe et augmenté selon le deuxième. Stein et al [16] étudiant la vitesse de disparition régionale de l'hydrogène à l'aide

d'électrodes de platine implantées dans le rein ont également démontré dans ces conditions une augmentation importante du flux cortical externe. Par contre, Blantz et al [17] par la méthode d'injection intravasculaire de microsphères radioactives ont démontré que le flux cortical superficiel demeurait stable lors de la surcharge salée aiguë alors que le flux cortical interne augmentait de façon significative.

Chez le rat, Wallin et al [18] utilisant des anticorps anti-membrane basale glomérulaire pour mesurer le flux plasmatic rénal et des microsphères radioactives pour apprécier le flux sanguin ont conclu que l'expansion aiguë du volume extracellulaire aboutissait à une redistribution du flux plasmatic vers les néphrons profonds alors que le flux sanguin était redistribué vers le cortex superficiel.

Quant aux répercussions de la surcharge salée aiguë sur la filtration glomérulaire chez le chien, contrairement aux conclusions initiales [16] qui semblent être dues à un artifice technique lors de la recollection du fluide tubulaire, il a été démontré par microponction [19] que la surcharge salée isotonique ne produisait pas de redistribution de la filtration glomérulaire. Ces résultats ont d'ailleurs été confirmés par Carrière et al à l'aide du ferrocyanure [20].

Parallèlement, chez le rat, de Rouffignac et Bonvalet (communication personnelle) n'ont démontré aucune redistribution de la filtration glomérulaire lors d'une surcharge salée aiguë. Ces résultats diffèrent des observations de Jamison [21], de Herrera-Acosta et al [22] qui dans des conditions semblables ont noté une redistribution de la filtration glomérulaire vers les néphrons superficiels. Par contre, lors de la surcharge salée chronique chez le rat, Coehlo et al [23], de Rouffignac et al [24] et Horster et al [25] ont démontré une redistribution de la filtration glomérulaire vers les néphrons superficiels bien que leurs conclusions diffèrent sur la filtration au niveau des néphrons juxtamedullaires.

Ces divergences d'opinions nous ont incités à réévaluer les modifications hémodynamiques intrarénales produites par la surcharge salée aiguë chez le chien. Pour suppléer l'insuffisance individuelle des méthodes nous avons choisi d'utiliser au cours de ces expériences la méthode au ⁸⁵krypton pour apprécier la vitesse du flux sanguin dans les différents compartiments intrarénaux et de combiner celle-ci à l'appréciation du volume intra-vasculaire régional par la méthode de perfusion intravasculaire rénale de silastic et l'injection intravasculaire de globules rouges marqués à la Thioflavine S.

Méthodes

Des chiens pesant entre 20 et 30 kg, privés de boisson et de nourriture durant environ les 16 heures précédant l'expérience ont été anesthésiés au Pentobarbital à raison de 30 mg/kg avec administration de doses supplémentaires au

besoin, au cours de l'expérience. Les uretères furent d'abord cannulés par une incision abdominale supra-pubienne afin de recueillir l'urine servant à mesurer, pour chaque rein, le volume urinaire, l'excrétion du sodium et les différentes clearances. La pression artérielle fut enregistrée continuellement au cours des expériences à l'aide d'un cathéter inséré dans une artère fémorale. Des cathéters en polyvinyl ont été introduits dans les deux artères rénales par lombotomie comme il a été précédemment décrit [26]. La veine rénale gauche fut cathétérisée de la même façon pour mesurer l'extraction du PAH, tout en ayant pris soin de ligaturer auparavant la veine spermatique ou ovarienne. Les animaux furent alors répartis en trois groupes.

Dans un premier groupe de neuf animaux, une fois la préparation chirurgicale terminée, des doses de charge de PAH et de créatinine furent injectées suivies d'une perfusion d'entretien de PAH et de créatinine dissous dans du soluté salé isotonique, à raison de 2 ml/minute. Après une période d'équilibration de 40 à 60 minutes, les urines furent recueillies au cours de quatre périodes témoins de 15 minutes pour la mesure des clearances. Au milieu de chacune de ces périodes, du sang fut prélevé dans l'artère fémorale et la veine rénale. Aussitôt prélevés, les échantillons de sang furent centrifugés à 4° C et le plasma décanté pour éviter la diffusion du PAH des globules rouges vers le plasma.

A la suite de ces quatre périodes de contrôle, l'animal fut surchargé en liquide à l'aide d'une solution contenant par litre 145 mEq de sodium, 4,5 mEq de potassium, 129 mEq de chlore et 20 mEq de bicarbonate de sodium à raison de 3 ml/kg/min pendant 30 minutes [6, 7]. A la suite de cette surcharge initiale, la perfusion fut ajustée minute après minute afin de remplacer les pertes urinaires. Trente minutes plus tard, soit 60 minutes après le début de la surcharge, les urines furent à nouveau recueillies au cours de quatre autres périodes de 15 minutes pour l'évaluation des clearances et de l'extraction du PAH. A la fin de l'expérience du ⁸⁵krypton fut injecté dans les artères rénales et à des temps prédéterminés les reins de six de ces neuf chiens furent prélevés et préparés pour autoradiographies comme il a été décrit par Thorburn et al [27]. Par ailleurs, des autoradiographies supplémentaires ont été réalisées chez deux animaux préparés de la même façon et soumis à une surcharge salée identique mais dont seul le débit urinaire fut mesuré pour apprécier leur réponse à la surcharge saline.

Dans un deuxième groupe, les changements hémodynamiques intrarénaux furent étudiés par la perfusion intravasculaire rénale de silastic chez deux chiens témoins et chez trois autres de même taille, soumis à une surcharge saline identique à celle du 1er groupe. Du silastic fut perfusé dans l'aorte au niveau des deux artères rénales à l'aide d'un cathéter introduit par l'artère fémorale. Immédiatement avant le début de la perfusion, l'aorte fut clampée au-dessus et au-dessous des artères rénales, l'extrémité du cathéter demeurant libre entre les deux ligatures. Le silastic

fut perfusé pendant 4 à 5 minutes à une pression égale à celle de l'animal au cours de l'expérience. Les reins laissés en place pendant 20 minutes furent ensuite prélevés et préparés comme il a été décrit par Birtch et al [12]. Une fois les tissus clarifiés, le plus grand diamètre des floculi glomérulaires de six reins expérimentaux fut comparé à l'aide d'un micromètre à celui des quatre reins témoins. A cette fin, trois tranches de tissu provenant de régions différentes de chaque rein furent prélevées et le diamètre de cinq glomérules superficiels et de cinq glomérules juxtamédullaires de trois zones triangulaires, à l'opposé l'une de l'autre, dans chaque tranche fut évalué. De cette façon, nous croyons que les quarante-cinq glomérules superficiels et les quarante-cinq glomérules juxtamédullaires ainsi mesurés sont représentatifs de l'ensemble du rein. Les diamètres des floculi glomérulaires furent comparés par un test de «t» de Student sur valeurs non appariées; le diamètre moyen des floculi glomérulaires d'une zone étant toujours comparé au diamètre moyen des floculi glomérulaires de la même zone.

Dans le troisième groupe comprenant six animaux témoins et 6 animaux soumis à une surcharge salée aiguë, les changements hémodynamiques intrarénaux furent évalués par l'injection intravasculaire de globules rouges marqués à la thioflavine S suivant une méthode décrite par Moffat [28]. Du sang prélevé chez un chien est centrifugé et les globules rouges sont recueillis puis lavés six fois avec du soluté salé isotonique et placés dans un mélange fixateur d'acétate de formaldéhyde de Ca (Lilly, 1954) et conservés à 4° C. Après 24 heures, le mélange est centrifugé, les globules rouges récupérés et lavés trois fois dans du soluté salé isotonique puis placés dans une solution saturée de thioflavine S pendant au moins 24 heures. Avant usage, la solution est centrifugée, les globules rouges recueillis et la solution reconstituée avec du soluté salé isotonique. Vingt-cinq ml de cette solution sont injectés par la veine fémorale et après une période d'équilibre de vingt secondes, les pédicules rénaux sont ligaturés, les reins prélevés et congelés immédiatement. Un total de neuf reins contrôles et neuf reins expérimentaux furent étudiés. Cinq tranches sont ensuite découpées dans chaque rein et de chacune d'elles une section de tissu contenant cortex, médullaire et papille est prélevée. Les cinq spécimens sont alors placés dans du formaldéhyde à 5% pendant au moins 48 heures. Chaque section est ensuite découpée à froid pour fournir cinq coupes de 25 μ d'épaisseur montées entre lame et lamelle sur une gouttelette de glycérine.

Les coupes sont par la suite examinées au microscope à lumière ultra-violet. Sur chaque lame le nombre total de globules rouges fluorescents par glomérule fut évalué en comptant la totalité des globules rouges tant en surface qu'en profondeur du glomérule. Un total de cinq glomérules superficiels et cinq glomérules profonds furent évalués par lame. Le rapport du nombre de globules rouges des glomérules superficiels sur celui des glomérules juxtamédullaires fut déterminé pour chacune des coupes.

Le sodium plasmatique et urinaire fut déterminé à l'aide d'un photomètre à flamme; le PAH et la créatinine par un autoanalyseur Technicon comme il a été précédemment décrit [29].

Résultats

Le Tableau I consigne les résultats de la pression artérielle et des clearances mesurées chez neuf chiens au cours des périodes témoins et durant la surcharge salée isoto-

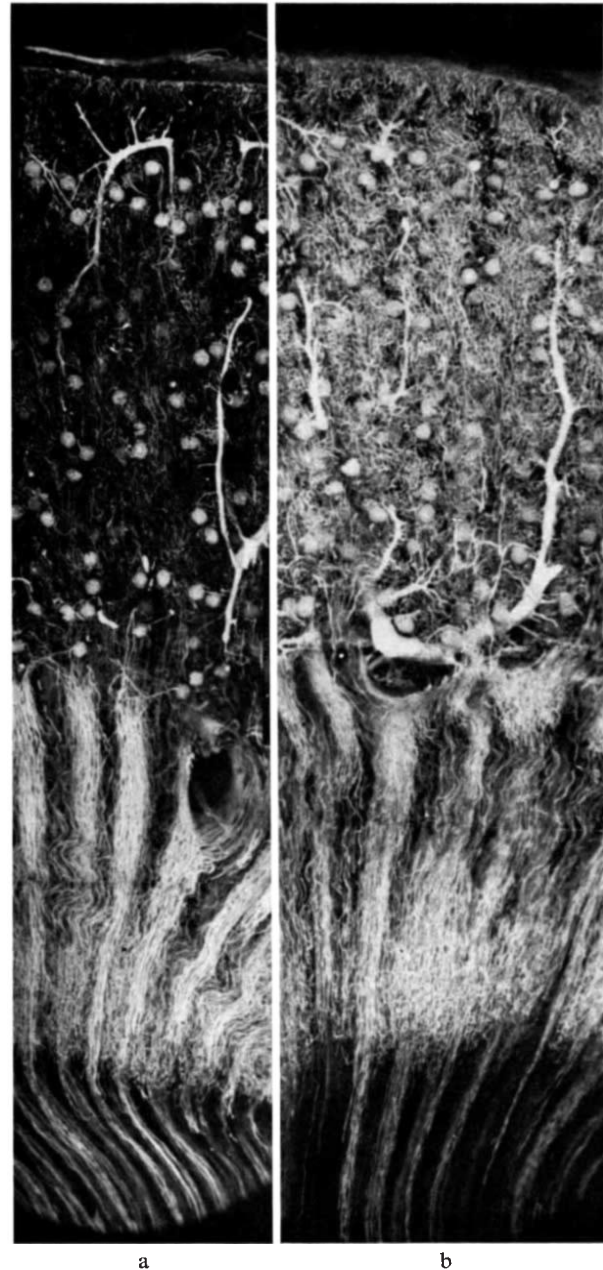


Fig. 1. Spécimens de reins perfusés avec du silastic. En comparaison avec un chien normal (a), chez l'animal surchargé (b), on note une vasodilatation généralisée, intéressant tout le cortex et toute la médullaire externe du rein.

Tableau 1. Comparaison des valeurs moyennes de la pression artérielle et des clearances de neuf chiens avant et pendant une surcharge salée isotonique aiguë

Chien	Période	P_{TA} mm de Hg	V ml/min		C_{creat} ml/min		C_{PAH} ml/min		C_{Na}/C_{creat} %		E_{PAH} %
			G	D	G	D	G	D	G	D	
1	C ^a	125	0.30	0.45	25	34	76	95	1.00	1.35	64
	S ^b	140	8.60	9.40	34	40	97	120	17.76	17.06	58
2	C	125	0.17	0.40	38	36	88	82	0.18	0.60	
	S	130	1.01	2.05	41	42	99	106	3.29	4.90	
3	C	130	0.62	0.20	57	52	156	157	1.29	0.54	82
	S	130	2.62	0.82	63	55	193	180	4.93	2.10	76
4	C	140	0.34	0.21	32	39	131	106	0.30	0.28	72
	S	140	5.18	3.60	39	49	122	135	4.57	6.95	57
5	C	125	0.19	0.18	39	46	105	117	0.32	0.18	73
	S	125	0.97	0.76	30	42	83	119	0.78	0.59	42
6	C	130	0.10	0.10	35	37	110	147	0.05	0.03	74
	S	130	2.8	2.10	63	57	262	214	5.23	4.20	74
7	C	140	0.17	0.19	36	35	107	112	0.06	0.11	79
	S	110	1.20	1.00	52	47	142	133	1.06	0.71	77
8	C	150	0.34	0.39	38	35	110	103	1.26	1.44	82
	S	145	6.28	5.82	38	37	182	190	11.00	10.40	66
9	C	110	0.51	0.32	35	33	129	133	1.43	0.98	73
	S	140	6.70	6.33	38	36	113	160	10.50	10.60	56

Test de t sur valeurs appariées

$P=NS$

$P<0.001$

$P<0.005$

$P<0.02$

$P<0.001$

$P<0.02$

^a contrôle.

^b surcharge.

G rein gauche.

D rein droit.

nique. Chaque valeur représente la moyenne des résultats observés au cours de quatre périodes consécutives de 15 minutes chacune. Pour chacun des animaux, les valeurs obtenues pour le rein gauche et pour le rein droit en période contrôle et en période expérimentale ont été comparées entre elles par un test de «t», sur valeurs appariées. Nous notons tout d'abord, qu'au cours de la surcharge salée, la pression artérielle n'a pas varié de façon significative. Par contre, le débit urinaire, la filtration glomérulaire (C_{creat}) le flux plasmatique rénal efficace (C_{PAH}) et la fraction excrétée du sodium filtré (C_{Na}/C_{creat}) ont tous augmenté de façon significative à des degrés variables alors que l'extraction du PAH (E_{PAH}) a diminué de façon significative.

Les photographies des moules de silastic présentées dans la Fig. 1 démontrent que, comparativement aux conditions normales (Fig. 1a), la surcharge salée provoque une vasodilatation importante (Fig. 1b). En effet, bien que des mesures quantitatives soient impossibles, il est bien évident que le remplissage du lit vasculaire par le silastic est plus marqué dans toutes les régions du rein y compris le cortex interne, la région de la médullaire externe et principalement au niveau des plexus périrénaux entre les vasa recta. On remarque également que les lits capillaires glomérulaires paraissent beaucoup plus remplis par le silastic pendant la surcharge salée.

Le Tableau 2 rassemble les mensurations des flocculi glomérulaires obtenues chez des animaux normaux com-

parativement à celles qui ont été observées lors de la surcharge salée aiguë. Ce tableau démontre tout d'abord, que lorsque le diamètre moyen de 180 touffes glomérulaires superficielles de quatre reins provenant d'animaux normaux est comparé à 270 structures semblables provenant de six reins d'animaux en surcharge salée aucune différence significative n'est observée (183 ± 1.5 contre $181 \pm 1.1 \mu$). De la même façon, le diamètre des flocculi glomérulaires de 180 néphrons juxtamedullaires provenant de deux reins d'animaux normaux a été évalué à $195 \pm 1.6 \mu$, ce qui n'est pas

Tableau 2. Comparaison des valeurs moyennes des diamètres des flocculi glomérulaires superficiels et juxtamedullaires de chiens normaux et de chiens soumis à une surcharge salée isotonique aiguë

	Flocculi Glomérulaires superficiels		Flocculi glomérulaires juxta- médullaires
Chiens normaux	183 ± 1.5^a $N=180$ $P=NS^c$	$P<0.001^b$	195 ± 1.6 $N=180$ $P=NS^c$
Chiens surchargés	181 ± 1.1 $N=270$	$P<0.001^b$	195 ± 1.2 $N=270$

^a SEM.

^b test de t sur valeurs appariées.

^c test de t sur valeurs non appariées.

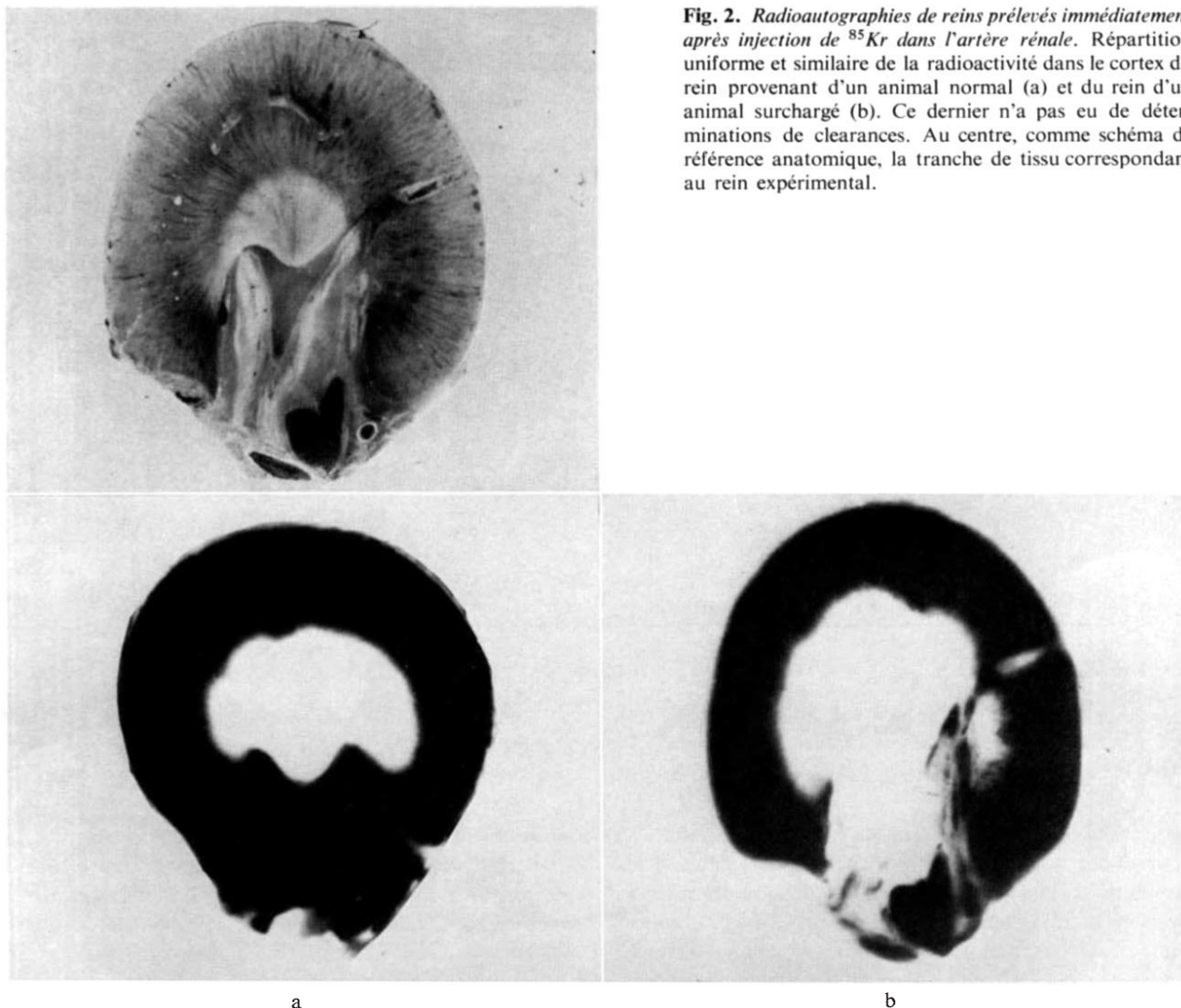


Fig. 2. Radioautographies de reins prélevés immédiatement après injection de ^{85}Kr dans l'artère rénale. Répartition uniforme et similaire de la radioactivité dans le cortex du rein provenant d'un animal normal (a) et du rein d'un animal surchargé (b). Ce dernier n'a pas eu de déterminations de clearances. Au centre, comme schéma de référence anatomique, la tranche de tissu correspondant au rein expérimental.

différent de la valeur observée pour 270 floculi provenant de six reins d'animaux sous surcharge salée aiguë (195 ± 1.2). Ce tableau démontre aussi que le diamètre des touffes glomérulaires juxtamédullaires est plus grand que celui des touffes glomérulaires superficielles provenant d'une même zone lorsque celles-ci sont comparées à l'aide d'un test de «t» sur valeurs appariées. Cette différence existe aussi bien chez les animaux normaux que chez les animaux en surcharge salée aiguë.

Dans le Tableau 3 sont présentés les rapports moyens du nombre de globules rouges marqués à la Thioflavine S contenus dans les glomérules superficiels comparativement aux glomérules juxtamédullaires de 115 coupes comprenant chacune cinq glomérules superficiels et cinq glomérules juxtamédullaires. Le rapport observé chez des animaux normaux (0.97 ± 0.01) s'abaisse de façon significative ($P < 0.001$) lors de la surcharge salée isotonique (0.80 ± 0.01).

Sur les Figs. 2 à 7, sont illustrées des radioautographies de reins prélevés à différents intervalles après l'injection de krypton dans l'artère rénale chez des chiens normaux et

chez des chiens surchargés en soluté salé isotonique. Les radioautographies de reins prélevés immédiatement après l'injection de $^{85}\text{krypton}$ dans l'artère rénale démontrent que

Tableau 3. Comparaison du rapport moyen du nombre de globules rouges contenus dans les glomérules superficiels et juxtamédullaires de chiens normaux et de chiens soumis à une surcharge salée isotonique aiguë

	Glomérules superficiels Glomérules juxtamédullaires
Chiens normaux	0.97 ± 0.01^a $N=115$ $P < 0.001^b$
Chiens surchargés	0.80 ± 0.01 $N=133$

N nombre de biopsies dans lesquelles les globules rouges de cinq glomérules superficiels et cinq glomérules juxtamédullaires ont été comptés.

^a SEM.

^b test de t sur valeurs non appariées.

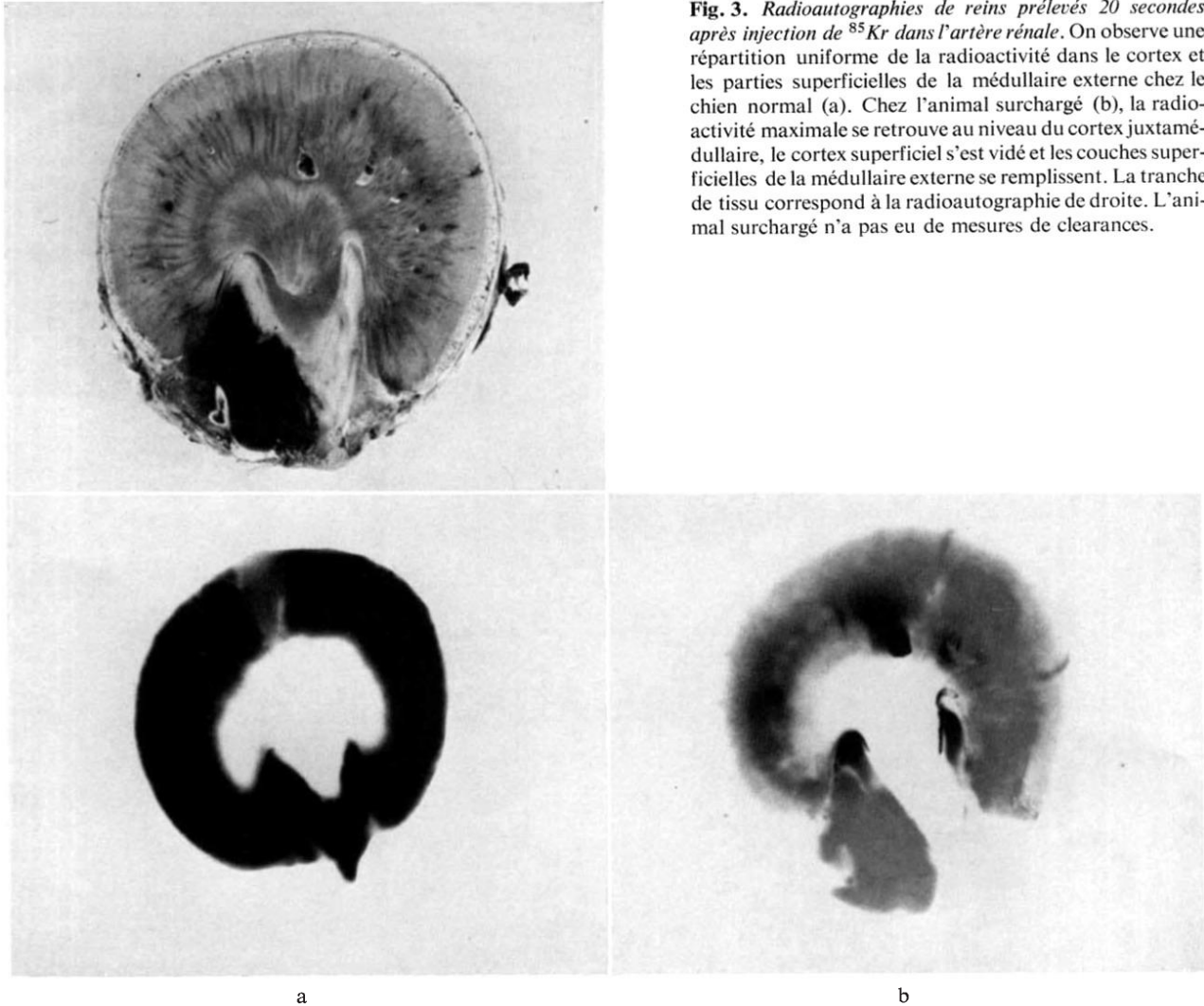


Fig. 3. Radioautographies de reins prélevés 20 secondes après injection de ^{85}Kr dans l'artère rénale. On observe une répartition uniforme de la radioactivité dans le cortex et les parties superficielles de la médullaire externe chez le chien normal (a). Chez l'animal surchargé (b), la radioactivité maximale se retrouve au niveau du cortex juxtamédullaire, le cortex superficiel s'est vidé et les couches superficielles de la médullaire externe se remplissent. La tranche de tissu correspond à la radioautographie de droite. L'animal surchargé n'a pas eu de mesures de clearances.

la radioactivité est distribuée de façon homogène et comparable dans le cortex d'un rein normal (Fig. 2a) et d'un rein provenant d'un animal en surcharge salée isotonique (Fig. 2b). Dans une condition comme dans l'autre, il n'y a pas de radioactivité dans la médullaire externe.

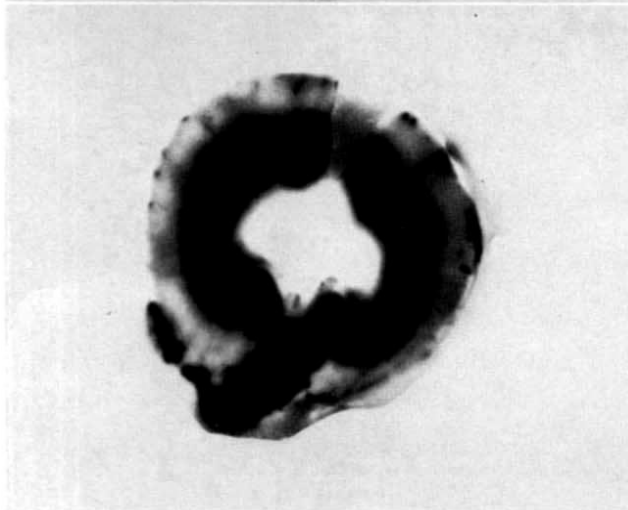
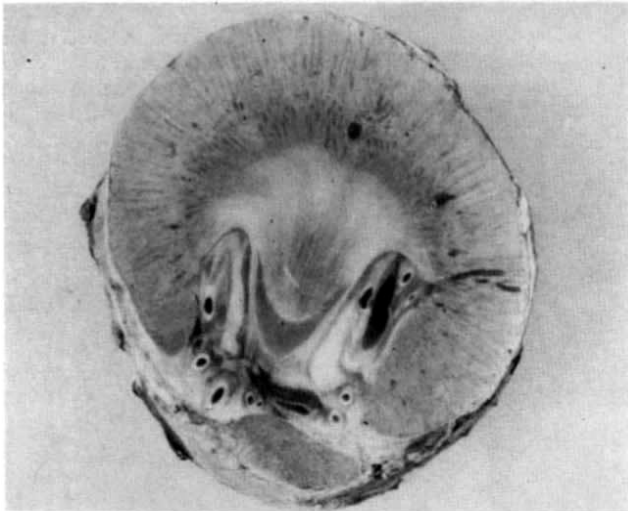
La Fig. 3a démontre que lorsqu'un rein est prélevé 20 secondes après l'injection de $^{85}\text{krypton}$ dans des conditions normales, la radioactivité est distribuée de façon uniforme dans le cortex externe et juxtamédullaire et dans la partie superficielle de la médullaire externe. Par contre, dans le rein expérimental prélevé au même temps (Fig. 3b) la radioactivité maximale se retrouve au niveau du cortex juxtamédullaire, la vitesse de disparition du krypton ayant été plus rapide au niveau du cortex superficiel. La radioactivité se retrouve maintenant plus profondément au niveau de la médullaire externe.

Une minute après l'injection de krypton dans l'artère rénale, les radioautographies de reins normaux présentent ordinairement peu de radioactivité au niveau du cortex ainsi qu'il est démontré sur la radioautographie de la Fig. 4a. La radioactivité est alors concentrée au niveau de

la médullaire externe. Sous surcharge salée, (Fig. 4b) nous notons qu'à ce moment la radioactivité est concentrée de façon maximale au niveau du cortex juxtamédullaire alors que le cortex externe est débarrassé d'une grande partie de sa radioactivité. Nous retrouvons la radioactivité au niveau de la médullaire externe et également dans la médullaire interne.

Deux minutes après l'injection de krypton, la radioactivité est normalement distribuée (Fig. 5a) au niveau de la médullaire externe et de la partie supérieure de la médullaire interne. Sous surcharge salée (Fig. 5b) une bonne partie de la radioactivité a disparu des parties les plus superficielles de la médullaire externe et ce qui persiste de radioactivité dans le rein est distribuée de façon sensiblement uniforme entre les parties profondes de la médullaire externe et la médullaire interne.

Sur les radioautographies de reins normaux prélevés 5 minutes après l'injection de krypton (Fig. 6a), la concentration maximale de radioactivité se retrouve au niveau de la médullaire interne et des parties profondes de la médullaire externe, les parties les plus superficielles de la



a

b

Fig. 4. Radioautographies de reins prélevés 60 secondes après injection de ^{85}Kr dans l'artère rénale. Dans un rein témoin (a), la radioactivité est concentrée au niveau de la médullaire externe. Chez l'animal surchargé (b), la radioactivité est encore présente dans le cortex juxtamédullaire, se retrouve dans la médullaire externe et atteint déjà la médullaire interne. La tranche de tissu correspond à la radioautographie du rein expérimental, rein droit du chien No 7 sur le tableau I. La radioautographie 4b a été surexposée pour faire ressortir le contraste entre le cortex superficiel et le cortex juxtamédullaire, ce qui explique la teinte grisâtre du cortex superficiel.

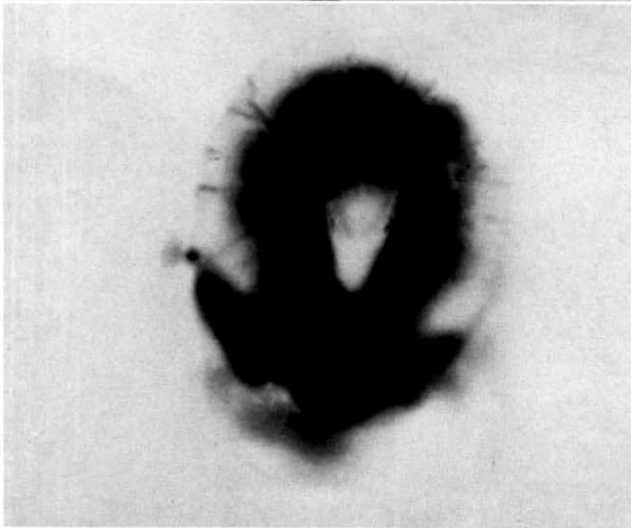
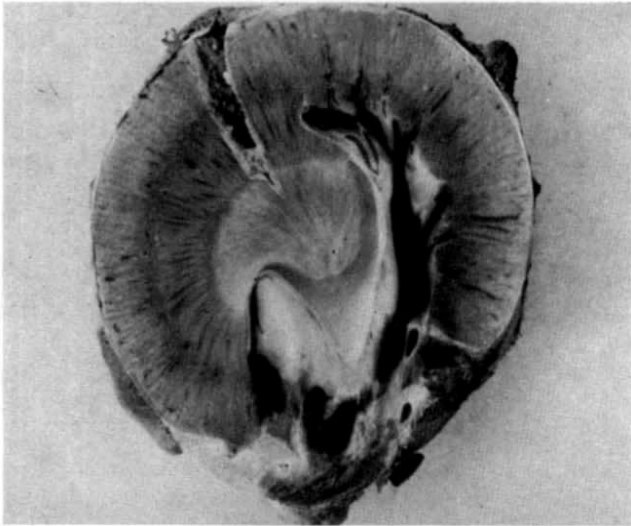
médullaire externe contenant beaucoup moins de radioactivité. Par comparaison, lors de la surcharge salée (Fig. 6b) la radioactivité se retrouve presque exclusivement au niveau de la médullaire interne et évidemment de la graisse périrénale et périhilaire.

Dix minutes après l'injection de krypton, alors que la radioactivité normalement se retrouve au niveau de la médullaire interne et de la papille (Fig. 7a), dans les reins expérimentaux nous ne retrouvons la radioactivité qu'au niveau de la graisse (Fig. 7b).

Discussion

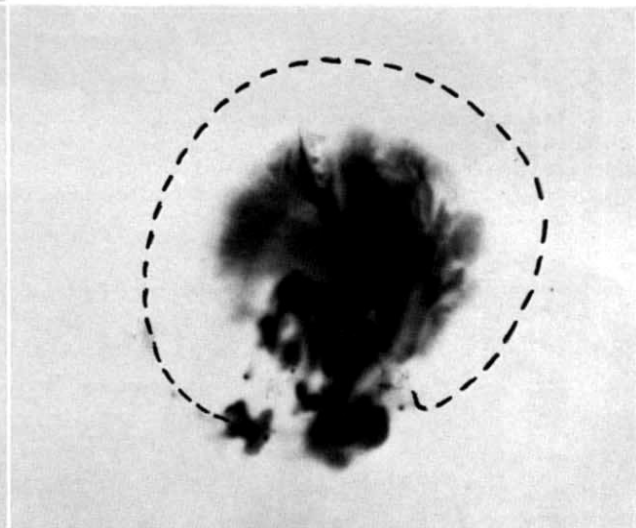
Dans l'ensemble, nos résultats de clearances ne diffèrent pas de ceux rapportés dans la littérature [6, 7, 15]. Au cours de ces expériences, la surcharge salée aiguë a provoqué une augmentation significative du débit urinaire, de la C_{PAH} , de la C_{creat} et de la fraction excrétée du sodium filtré de même qu'une diminution significative de l'extraction du PAH sans changement de la pression artérielle.

L'augmentation de la C_{PAH} sans changement de la pression artérielle signe une diminution de la résistance vasculaire rénale. La vasodilatation qui en résulte est objectivée par les moules au silastic (Fig. 1b). Cette vasodilatation est généralisée à tout le rein, intéressant les couches superficielle et juxtamédullaire du cortex, la médullaire externe et en certains endroits elle paraît plus particulièrement marquée au niveau des plexus joignant les vasa recta. Le lit capillaire glomérulaire participe également à cette vasodilatation, comme semble en témoigner l'aspect plus rempli des floculi glomérulaires sur les moules au silastic (Fig. 1b). Il est alors surprenant que, malgré cette vasodilatation capillaire, le diamètre des floculi glomérulaires n'ait pas changé de façon significative. Une dilatation des anses capillaires déjà perméables se serait probablement traduite par un accroissement du diamètre des floculi glomérulaires puisque, pour une augmentation donnée du diamètre d'un vaisseau, la surface de section, donc le volume, s'accroît d'autant plus que le diamètre initial est plus grand. L'ouverture de nouvelles anses capillaires dans les espaces virtuels intercapillaires, tout en rendant compte



a

Fig. 5. Radioautographies de reins prélevés 120 secondes après injection de ^{85}Kr dans l'artère rénale. Chez le chien normal (a), la radioactivité est présente dans la médulla externe et les couches superficielles de la médulla interne. Chez l'animal surchargé (b), le cortex juxtamédullaire s'est maintenant vidé et la radioactivité est concentrée dans les couches profondes de la médulla externe et de la médulla interne. La tranche de tissu correspond à la radioautographie de droite, rein gauche du chien No 8 sur le tableau I.



b

de l'augmentation du volume capillaire glomérulaire expliquerait mieux l'absence de changement décelable du diamètre des floculi glomérulaires. Barger [30] a d'ailleurs démontré récemment par des injections de silastic, la variabilité du nombre des anses capillaires perméables au niveau du glomérule et suggéré que ceci pouvait être un facteur contrôlant la filtration glomérulaire en modifiant la surface de filtration.

Sous l'effet de la surcharge, la diminution du rapport du nombre de globules rouges des glomérules superficiels comparativement à celui des glomérules juxtamédullaires d'une même région, traduit une augmentation relative du volume capillaire glomérulaire juxtamédullaire à moins d'un changement local de l'hématocrite. Selon Pappenheimer et Kinter [31], par suite d'un phénomène de «skimming» au niveau des artères interlobulaires, l'hématocrite du cortex externe et celui du cortex interne seraient respectivement supérieur et inférieur à celui du sang périphérique. Comme la surcharge saline entraîne une augmentation du nombre de globules rouges dans les glomérules juxtamédullaires par rapport aux glomérules superficiels, nous

pouvons exclure le «skimming» comme facteur responsable de cette nouvelle répartition des globules aux deux populations de néphrons.

La vitesse du flux sanguin a changé sous l'effet de la surcharge. Au niveau du cortex, il semble se délimiter deux zones bien distinctes: d'une part, une zone corticale externe, superficielle où la vitesse du flux sanguin a considérablement augmenté, d'autre part une zone corticale profonde, juxtamédullaire où la vitesse du flux sanguin a diminué. En effet, les radioautographies comparatives de reins témoins et de reins expérimentaux prélevés 20 secondes après l'injection de ^{85}Kr démontrent que la partie superficielle du cortex du rein expérimental s'est vidée de toute radioactivité alors que la radioactivité disparaît plus lentement du cortex externe du rein témoin. Par contre, le cortex juxtamédullaire du rein expérimental ne se lave de sa radioactivité que 2 minutes après l'injection de ^{85}Kr , alors que dans le rein témoin cette zone n'est déjà plus radioactive 1 minute après l'injection de ^{85}Kr . Au niveau de la médulla externe et interne, la vitesse de disparition du ^{85}Kr a considérablement augmenté. Il est certain que dans

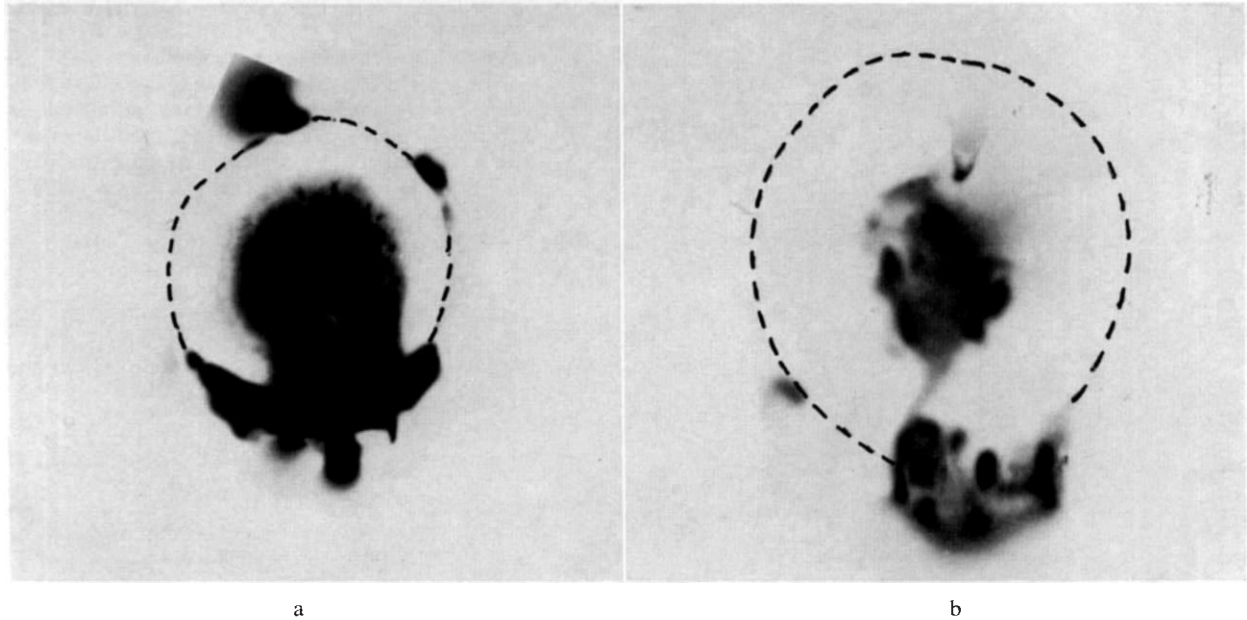


Fig. 6. Radioautographies de reins prélevés 5 minutes après injection de ^{85}Kr dans l'artère rénale. Chez le chien normal (a), la radioactivité a disparu des parties superficielles de la médulla externe et se retrouve uniquement dans les couches profondes et dans la médulla interne. Chez l'animal surchargé (b), le ^{85}Kr ne se retrouve qu'au niveau de la médulla interne et de la graisse périrénale et péripyélique: la radioautographie provient du rein gauche du chien No 2 sur le tableau I.

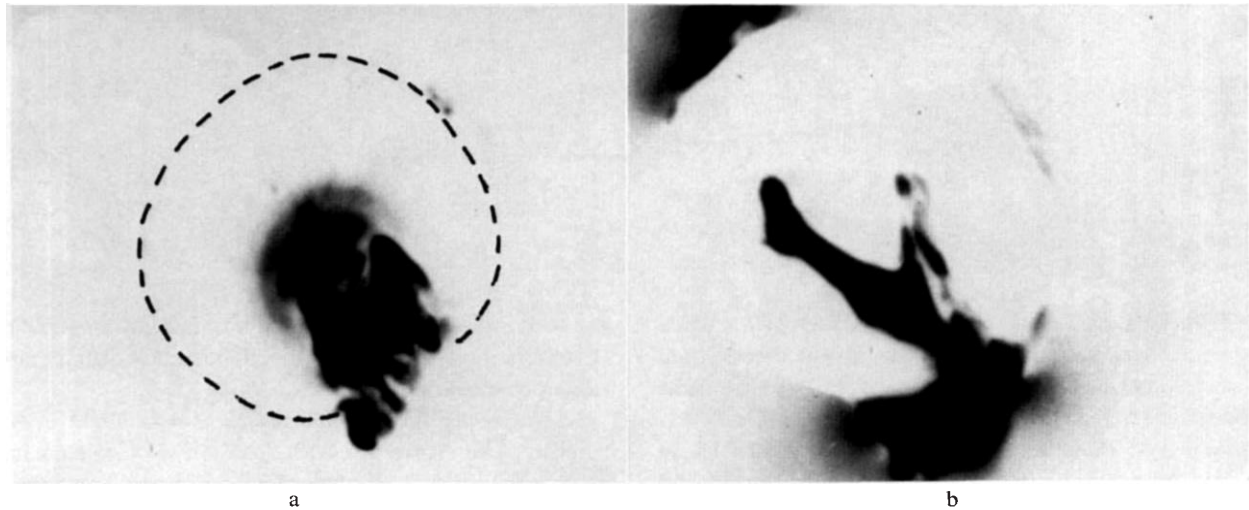


Fig. 7. Radioautographies de reins prélevés 10 minutes après injection de ^{85}Kr dans l'artère rénale. Chez le chien normal (a), la radioactivité se retrouve dans la médulla interne et la papille. Chez un animal surchargé (b), le ^{85}Kr est présent seulement au niveau de la graisse péripyélique et périrénale: le rein droit du chien No 1 a été utilisé pour la radioautographie.

cette région, le débit urinaire élevé sous surcharge saline contribue grandement à l'éluion de la radioactivité des tissus. Cependant, nous n'échappons pas à la conclusion que le flux médullaire s'est réellement accéléré. En effet Birtch et al [12] avec le furosémide et l'acide éthacrynique, deux puissants diurétiques, a obtenu une diminution du flux médullaire. L'augmentation du débit urinaire n'est donc pas le seul facteur à incriminer dans l'accélération du lavage de la radioactivité dans la médulla, puisque les mêmes changements hémodynamiques auraient dû être observés

avec les diurétiques, et avec la surcharge salée. D'ailleurs Jamison and Lacy [21] a pu constater de visu, lors d'expériences de microponction chez le rat, cette accélération du flux médullaire lors de la surcharge salée aiguë.

Nous pouvons ainsi entrevoir le tableau complexe des changements hémodynamiques induits par la surcharge salée. Le cortex externe associe un temps de transit accéléré à une vasodilatation régionale. Cette combinaison signe une augmentation absolue du flux sanguin total au niveau de cette région. Ces résultats, d'ailleurs, corroborent les

travaux de Jones et Herd [14] et de Munck, de Bono et Mills [15] qui ont trouvé des résultats comparables lors de la surcharge salée. La médullaire également, associe un temps de transit accéléré à une vasodilatation régionale et présente elle aussi un flux sanguin total augmenté. Dans le cortex juxtamédullaire, la vitesse du flux sanguin a diminué dans les capillaires péritubulaires, comme l'avaient déjà suggéré Jones et Herd [14]. Par ailleurs, on y retrouve une vasodilatation importante aussi bien au niveau des plexus péritubulaires que des capillaires glomérulaires. Comme les méthodes utilisées dans ces expériences ne se prêtent pas à des évaluations quantitatives du volume intravasculaire, il n'est pas possible d'apprécier en valeur absolue la combinaison de la vasodilatation et du flux ralenti dans cette région. Par contre, avec la baisse de résistance vasculaire induite par la vasodilatation, ce lit capillaire n'offre pas plus de résistance au flux sanguin post glomérulaire que les vasa recta et devrait donc avoir un flux également augmenté. Ceci est tout à fait compatible avec les études de Blantz et al [17], Munck et al [15] qui ont retrouvé dans ces conditions chez le chien une augmentation du flux sanguin cortical juxtamédullaire total. Le ralentissement du flux sanguin retrouvé dans ces expériences serait alors secondaire à une vasodilatation excessive du lit capillaire régional.

L'augmentation du flux médullaire va de pair avec la baisse de l'extraction du PAH qui, selon Reubi [32] Pilkington et al [33], traduirait une augmentation du flux non cortical. Certains auteurs [34] ont suggéré également que l'accélération du flux cortical diminuerait le temps de contact du PAH avec les sites sécréteurs du tubule proximal, diminuant à elle seule, l'extraction du PAH.

Il est intéressant d'évaluer le mécanisme de la natriurèse à la lumière des changements hémodynamiques que nous avons décrits. L'augmentation du flux sanguin rénal produite par nombre de substances vasodilatatrices [35—43] est ordinairement accompagnée d'une natriurèse importante. Earley et Friedler [6, 7] ont suggéré que la vasodilatation produite par la surcharge saline entraînait des modifications de la pression hydrostatique et oncotique des capillaires péritubulaires qui diminueraient la réabsorption proximale du sodium. De nombreux travaux sont venus corroborer cette hypothèse soulignant l'importance des facteurs physiques péritubulaires sur la réabsorption proximale du sodium. La natriurèse induite par la surcharge salée aiguë pourrait être ainsi reliée principalement à la vasodilatation rénale elle-même maximale au niveau des plexus péritubulaires de néphrons juxtamédullaires dont la réabsorption de Na est élevée. Cette hypothèse a d'ailleurs récemment été émise chez le rat par Baines [44] qui a suggéré que l'engorgement de l'interstitium et des vaisseaux péritubulaires plus marqué au niveau du cortex interne pouvait diminuer la réabsorption de l'eau, du sodium et du glucose dans cette région, en comprimant les tubules proximaux juxtamédullaires.

Remerciements

Ce travail bénéficie d'octrois du Conseil des Recherches Médicales du Canada et de la Fondation des Maladies du Cœur du Québec. Nous voulons aussi remercier Monsieur Claude Lanoix pour les dosages biochimiques, Monsieur Giovanni d'Angelo pour ses précieux conseils sur l'usage du microscope à lumière ultraviolette, Madame Marie-Paul Bédard pour la préparation des biopsies rénales, le personnel du service de photographie de l'Hôpital Maison-neuve pour les illustrations et finalement Madame Lise Barsalou pour le travail de secrétariat qu'a nécessité la présentation de ce travail.

Reprint requests to Dr. Serge Carrière, Département de Médecine, Hôpital Maison-neuve, 5415 Boulevard de l'Assomption, Montréal 410, Canada.

References

1. DE WARDENER HE, MILLS IH, CLAPHAM WF, HAYTER CJ: Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin Sci* 21:249-258, 1961
2. MILLS IH, DE WARDENER HE, HAYTER CJ, CLAPHAM WF: Studies on the afferent mechanism of the sodium chloride diuresis which follows intravenous saline in the dog. *Clin Sci* 21:259-264, 1961
3. RECTOR FC JR, MARTINEZ-MALDONADO M, KURTZMAN NA, SELLMAN JC, OERTHER F, SELDIN DW: Demonstration of a humoral inhibitor of proximal tubular reabsorption during expansion of extracellular volume with isotonic saline. *J Clin Invest* 47:761-773, 1968
4. BANK N, KOCH KM, AYNEDJIAN HS, ARAS M: Effects of changes in renal perfusion pressure on the suppression of proximal tubular sodium reabsorption due to saline loading. *J Clin Invest* 48:271-283, 1969
5. EARLEY LE, FRIEDLER RM: The effects of combined renal vasodilatation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium. *J Clin Invest* 45:542-551, 1966
6. EARLEY LE, FRIEDLER RM: Changes in renal blood flow and possibly the intrarenal distribution of blood during the natriuresis accompanying saline loading in the dog. *J Clin Invest* 44:929-941, 1965
7. EARLEY LE, FRIEDLER RM: Studies on the mechanism of natriuresis accompanying increased renal blood flow and its role in the renal response to extracellular volume expansion. *J Clin Invest* 44:1857-1865, 1965
8. BRENNER BM, FALCHUK KH, KEINOWITZ RI, BERLINER RW: The relationship between peritubular capillary protein concentration and fluid reabsorption by the renal proximal tubule. *J Clin Invest* 48:1519-1531, 1969
9. LEWY JE, WINDHAGER EE: Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney. *Am J Physiol* 214:943-954, 1968
10. SPITZER A, WINDHAGER EE: Effect of peritubular oncotic changes on proximal tubular fluid reabsorption. *Am J Physiol* 218:1188-1193, 1970

11. BARGER AC: Renal hemodynamic factors in congestive heart failure. *Ann NY Acad Sci* 139:276-284, 1966
12. BIRTCH AG, ZAKHEIM RM, JONES LG, BARGER AC: Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid. *Circ Res* 21:869-878, 1967
13. GOODYER AVN, JAEGER CA: Renal response to non shocking hemorrhage. *Am J Physiol* 180:69-74, 1955
14. JONES LG, HERD JA: Intrarenal distribution of blood flow during saline diuresis (abstract). *Fed Proc* 29:298, 1970
15. MUNCK O, DE BONO E, MILLS IH: Distribution of blood flow in the renal cortex during saline loading. *Clin Sci* 38:699-712, 1970
16. STEIN JR, BARTON LJ, MANDIN H, LACKNER LH, RECTOR FC JR, SELDIN DW: Effect of extra cellular volume expansion (VE) on proximal tubular sodium reabsorption and distribution of renal blood flow (RBF) and glomerular filtrate (GFR) in the dog (abstract). *Clin Res* 17:449, 1969
17. BLANTZ RC, KATZ MA, RECTOR FC JR, SELDIN DW: Measurement of intrarenal blood flow. II. Effect of saline diuresis in the dog. *Am J Physiol* 220:1914-1920, 1971
18. WALLIN GD, BLANTZ RC, KATZ MA, ANDREUCCI VW, RECTOR FC JR, SELDIN DW: Effect of saline diuresis on intrarenal blood flow in the rat. *Am J Physiol* 221:1297-1304, 1971
19. MANDIN H, ISRAELIT AH, RECTOR FC JR, SELDIN DW: Effect of saline infusion on intrarenal distribution of glomerular filtrate and proximal reabsorption in the dog. *J Clin Invest* 50:514-522, 1971
20. CARRIERE S, BOULET P, BRUNETTE MG: Isotonic saline loading and intrarenal distribution of single nephron glomerular filtration rate (SNGFR) in dogs (abstract). *Clin Res* 19:807, 1972
21. JAMISON RL, LACY FB: Effect of saline infusion on superficial and juxtamedullary nephrons in the rat. *Am J Physiol* 221:690-697, 1971
22. HERRERA-ACOSTA J, RECTOR FC JR, SELDIN DW: The influence of extracellular volume on nephron GFR and proximal reabsorption in the rat (abstract). Third Annual Meeting, *Am Soc Nephrol*, Washington, D.C., 1969, p. 27
23. COELHO JB, STELLA SR, HUCHIEN KC, BRADLEY SE: Glomerular filtration rate in superficial and juxtamedullary nephrons during salt loading and hemorrhagic hypotension (abstract). *Clin Res* 18:496, 1970
24. DE ROUFFIGNAC C., BONVALET JP: Etude chez le rat des variations du débit individuel de filtration glomérulaire des néphrons superficiels et profonds en fonction de l'apport sodé. *Pflügers Arch* 317:141-156, 1970
25. HORSTER M, THURAU K: Micropuncture studies on the filtration rate of single superficial and juxtamedullary glomeruli in the rat kidney. *Pflügers Arch ges Physiol* 301:162-181, 1968
26. HERD JA, BARGER AC: Simplified technique for chronic catheterization of blood vessels. *J Appl Physiol* 19:791-792, 1964
27. THORBURN GD, KOPALD HH, HERD JA, HOLLENBERG M, O'MORCHOE CCC, BARGER AC: Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined with Krypton⁸⁵ in the unanesthetized dog. *Circ Res* 13:290-307, 1963
28. MOFFAT DB: The distribution of red blood cells in the renal cortex. *Clin Sci* 28:125-130, 1965
29. CARRIERE S, FRIBORG J: Vasodilators, intrarenal blood flow and natriuresis in the dog. *Am J Physiol* 221:92-98, 1971
30. BARGER AC, HERD JA: The renal circulation. *New Engl J Med* 284:482-490, 1971
31. PAPPENHEIMER JR, KINTER WB: Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney and its significance for renal hemodynamics. *Am J Physiol* 185:377, 1956
32. REUBI F: Objections à la théorie de la séparation intrarénale des hématies et du plasma. *Helv Med Acta* 25:516-523, 1958
33. PILKINGTON LA, BINDER RN, DE HAAS JCM, PITTS RF: Intrarenal distribution of blood flow. *Am J Physiol* 208:1107-1113, 1965
34. VELASQUEZ MT, NOTARGIACOMO AV, COHN JN: Dependency of PAH extraction on renal cortical plasma transit time. *Fed Proc* 29:397, 1970
35. GOMBOS EA, LEE TH: Renal functional response to pyrogen induced renal hyperemia (abstract). *Clin Res* 13:306, 1965
36. HARVEY RB: Effects of acetylcholine infused into the renal artery of dogs. *Am J Physiol* 211:487-492, 1966
37. MEYER MB, GOLDBERG LI: Natriuretic effect of papaverine. *Fed Proc* 24:258, 1965
38. PINTER GG, O'MORCHOE CCC, SIKAND RS: Effect of acetylcholine on urinary electrolyte excretion. *Am J Physiol* 207:979-982, 1964
39. VANDER AJ: Direct effects of prostaglandin on renal function and renin release in anesthetized dog. *Am J Physiol* 214:218-221, 1968
40. VANDER AJ: Effects of acetylcholine, atropine and physostigmine on renal function in the dog. *Am J Physiol* 206:492-498, 1964
41. WEBSTER ME, GILMORE JP: Influence of kallidin-10 on renal function. *Am J Physiol* 206:714-718, 1964
42. WILLIAMS RL, PEARSON JE JR, CARTER MK: The saluretic effects of arecoline hydrochloride infused into the left renal artery of dogs. *J Pharmacol Exptl Therap* 147:32-39, 1965
43. WILLIS LR, LUDENS JH, HOOK JB, WILLIAMSON HE: Mechanism of natriuretic action of bradykinin. *Am J Physiol* 217:1-7, 1969
44. BAINES AD: Effect of extracellular fluid volume expansion on maximum glucose reabsorption rate and glomerular tubular balance in single rat nephrons. *J Clin Invest* 50:2414-2425, 1971