

Régénération du rein après levée d'une occlusion de l'uretère chez le rat

MARIANNE E. HUGUENIN, GILBERT T. THIEL, FELIX P. BRUNNER, JOACHIM TORHORST, EDWARD W. FLÜCKIGER and HEINRICH WIRZ

Département de Médecine, Institut de Zoologie de l'Université de Bâle, J. R. Geigy S.A., Bâle, Suisse

Régénération du rein après levée d'une occlusion de l'uretère chez le rat. Nous avons étudié la régénération morphologique et fonctionnelle du rein, chez le rat, après occlusion complète d'un uretère pendant 2 à 35 jours et néphrectomie contralatérale. Un ou deux jours après la réouverture de l'occlusion, la fonction était minimale: clearance de l'ortho-iodohippurate comprise entre 1/5 et 1/20 des valeurs des contrôles et taux sanguin d'urée compris entre 61 et 404 mg/100 ml. La régénération, qui atteint son maximum pendant les deux premières semaines après la réouverture de l'uretère était telle que, après une occlusion de 2 et 7 jours, ces deux paramètres étaient presque normalisés et qu'après une occlusion de 14 à 35 jours, ils étaient de 1.00 à 0.32 ml/min.100 g (contrôles: 1.93) pour la clearance de l'hippurate et de 90 à 200 mg/100 ml pour l'urée. La perte irréversible de la fonction est liée au nombre croissant de tubules atrophiés. Cette atrophie atteint d'abord les parois latérales de la papille et les parois latérales du cortex, près du hile, puis gagne les pôles et progresse de manière concentrique vers le centre de la courbure extérieure. Dans les parties atrophiées histologiquement, le passage tubulaire du vert lissamine est absent alors que les glomérules sont encore perfusés. Au centre de la courbure externe, les lésions du cortex sont réversibles. Pendant l'occlusion, cette région est très hétérogène: le passage du vert lissamine, visible seulement dans 10-50% des tubules, est fortement ralenti. 5-7 semaines après la réouverture, 90-100% des tubules de cette région présentent un passage du vert lissamine normal. L'amélioration considérable de la fonction rénale pendant les 5-7 semaines de régénération n'est pas accompagnée par une augmentation du poids frais du rein. Les résultats tendent à montrer que la régénération, après réouverture d'une occlusion de longue durée, provient d'une amélioration fonctionnelle homogène des néphrons situés au centre de la courbure externe et qui n'ont pas subi d'atrophie irréversible décelable histologiquement. La zone capable de régénérer décroît, lorsque la durée de l'occlusion augmente.

Recovery of kidney after release of ureteral occlusion in the rat. Morphological and functional recovery of the kidney after release of complete ureteral occlusion of one ureter for 2 to 35 days and contralateral nephrectomy was studied in the rat. One to two days after release of the obstruction, function was minimal as judged by an ortho-iodohippurate clearance of 1/5 to 1/20 of control values and a blood urea value of 61 to 404 mg/100 ml. Regeneration always reached a maximum within two

weeks after release of the obstruction with hippurate clearance and blood urea returning closely or completely to normal after an occlusion time of 2 to 7 days; after 14 to 35 days' occlusion the hippurate clearance reached 1.00 to 0.32 ml/min/100 g (controls, 1.93 ml/min/100 g) and the blood urea, 90 to 200 mg/100 ml. The irreversible loss of kidney function was correlated with the increase in atrophied renal tissue. This atrophy began circularly along the peripheral parts of the papilla and around the hilar region of the cortex, then progressed to the poles and finally approached the center of the renal convexity in a concentric fashion. Tubular passage of lissamine green was absent with the glomeruli still being perfused in the subsequently histologically proven atrophied zones. Function of the non-atrophied central parts of the still obstructed kidney seemed heterogeneous: lissamine green passage could be observed in 10 to 50% of the proximal surface tubules only and was quite slow. Five to seven weeks after release of the obstruction, however, this area showed the lissamine green passage times having returned to normal in 90 to 100% of the tubules. The concomitant dramatic improvement of renal function was not accompanied by an increase in fresh kidney weight. The results indicate that regeneration after release of prolonged ureteral occlusion corresponds to functional recovery of nonatrophied nephrons located in the central core of the kidney which extends to the central cortical convexity. The larger the duration of the occlusion, the smaller the area which is capable of regenerating.

La clinique [1, 2] et l'expérimentation [3-11] ont montré que la fonction rénale peut régénérer après une occlusion de l'uretère, même de longue durée. Cette régénération fonctionnelle du rein après occlusion est favorisée par la néphrectomie contralatérale [5, 7, 9] et par l'absence de germes infectieux [12, 13].

L'ampleur de la régénération après différentes durées d'occlusion varie selon les auteurs et l'on ignore encore quelle est la durée d'occlusion maximale après laquelle la réouverture de l'uretère permet une régénération suffisante à la survie de l'animal, même après néphrectomie contralatérale. On ignore également si, au niveau des tubules, la régénération fonctionnelle correspond à une remise en activité partielle de beaucoup de néphrons ou, au contraire, comme

cela a été postulé [14, 15] dans d'autres cas d'insuffisance rénale, à une régénération totale (ou une hypertrophie) d'un petit nombre seulement de tubules.

Seuls les travaux de Kerr [8, 9] montrent l'amélioration de la fonction rénale lorsque la régénération a atteint son maximum, mais ils ne nous donnent aucune indication sur les tubules individuels. Les autres auteurs qui ont étudié la fonction rénale totale ou tubulaire après levée d'une occlusion chronique de l'uretère se sont intéressés seulement à la phase qui suit directement la réouverture de l'uretère [10, 16-18]. Or il faut plusieurs jours ou plusieurs semaines pour que la fonction atteigne son maximum après la levée de l'occlusion [8, 9]. La phase post-obstructive après une occlusion aiguë [19-21] a aussi été étudiée, mais elle présente des conditions hémodynamiques différentes de celle qui suit une occlusion chronique [22]. C'est pourquoi il nous a semblé important d'étudier la fonction rénale après levée d'une occlusion de l'uretère de longue durée lorsque cette fonction a atteint son maximum, et d'observer, *in vivo*, ce qui se passe au niveau des tubules, individuellement. D'une part, nous avons observé la répartition de l'activité des tubules superficiels, et d'autre part, nous avons déterminé le "pouvoir maximal de régénération" de la fonction rénale totale après levée d'une occlusion de 2 à 35 jours, en mesurant cette fonction avant la régénération et après que celle-ci a atteint son maximum (5 à 7 semaines après la levée de l'occlusion). Finalement, nous avons examiné quelle est la corrélation entre l'aspect fonctionnel et l'aspect morphologique de la régénération après une occlusion de l'uretère.

Méthode

Les résultats de cette étude portent sur plus de 200 rats SIV 50 (Ivanovas, Sprague-Dawley) pesant 180 à 250 g au début de l'expérience. Les animaux disposaient à volonté d'eau et de nourriture standard NAFAG 185. Les rats, divisés en quatre groupes, ont subi les opérations suivantes, sous narcose au pentobarbiturique (50 mg/kg): *Groupe 1.* Contrôles néphrectomisés unilatéralement pendant 2, 7, 14, 21 et 35 jours, après quoi les examens suivants ont été effectués: poids et histologie des reins, temps de passage du vert lissamine, taux sanguin d'urée, clearance de l'ortho-iodohippurate. *Groupes 2 et 3.* Mesure de la fonction rénale avant la régénération. *Groupe 2.* Ligature de l'uretère gauche pendant 2, 7, 14, 21 et 35 jours après quoi les examens suivants ont été effectués: poids et histologie des reins, temps de passage du vert lissamine. *Groupe 3.* Ligature de l'uretère gauche pendant 2, 7, 14, 21 et 35 jours et néphrectomie con-

tralatérale le jour de la réouverture de l'uretère. La clearance de l'ortho-iodohippurate a été mesurée le lendemain et le taux sanguin d'urée le surlendemain de cette double opération. Chez les rats qui ont subi une occlusion de l'uretère pendant deux jours, nous avons mesuré également, 5 à 7 semaines après la double opération, tous les paramètres mentionnés pour le groupe 4. *Groupe 4.* Ligature de l'uretère gauche pendant 7, 14, 21 et 35 jours, néphrectomie contralatérale 7 jours plus tard (pour une occlusion de 7 jours) ou 14 jours plus tard (pour une occlusion de 14, 21 et 35 jours). Les examens suivants ont été effectués 3 à 7 semaines après la néphrectomie, c'est-à-dire après la régénération: poids et histologie des reins, temps de passage du vert lissamine, taux sanguin d'urée, clearance de l'ortho-iodohippurate.

La néphrectomie contralatérale avait pour but de stimuler la régénération et de permettre de mesurer la fonction du rein expérimental seul par les méthodes du taux sanguin d'urée et de la clearance de l'ortho-iodohippurate. Si la néphrectomie a été différée dans le groupe 4, c'était pour permettre au rein expérimental de récupérer déjà partiellement sa fonction avant d'avoir à assumer à lui seul la fonction excrétrice pour tout l'organisme, diminuant ainsi la mortalité.

C'est essentiellement pour des raisons pratiques que la fonction rénale avant la régénération a été mesurée dans deux groupes différents (groupes 2 et 3). L'occlusion a été provoquée en ligaturant l'uretère dans sa partie médiane par 3 nœuds, et la réouverture a été effectuée en sectionnant l'uretère de part et d'autre de la ligature, puis en introduisant dans l'uretère une canule de polyéthylène cônica (diamètre des extrémités: 0.3 et 1 mm), l'extrémité large dans la partie proximale, dilatée par suite de l'occlusion. Le péristaltisme persiste tout le long de l'uretère. Nous avons procédé à un examen bactériologique de l'urine prélevée dans l'uretère à la réouverture de celui-ci, ou dans le bassinnet à la fin de la période de régénération. Les rats infectés ont été exclus (32 rats sur 138, soit 23%).

Etudes morphologiques. A la fin de chaque expérience, les reins ont été rapidement prélevés, le bassinnet incisé pour permettre l'écoulement de l'urine qui s'y était accumulée, puis séché à l'aide d'un tampon d'ouate. Les reins ainsi traités ont été pesés et fixés au formol puis préparés pour des coupes histologiques, colorées au bleu chromotropaniline.

Etudes fonctionnelles. L'urée sanguine a été mesurée par une méthode standard dans des échantillons de 0.5 ml de sang prélevé dans le plexus rétro-orbital, sous légère narcose à l'éther. Le flux plasmatique rénal effectif a été déterminé par la méthode de la clearance de l'ortho-iodohippurate ¹²⁵I selon Blaufox,

Guttman et Merrill [23]: nous avons mesuré, pendant la première heure après l'injection d'une dose unique d'ortho-iodohippurate ^{125}I , la courbe de disparition de l'activité plasmatique par comptage externe sur le cou de l'animal. Nous avons choisi cette méthode premièrement parce qu'elle a l'avantage de pouvoir être répétée plusieurs fois sur le même animal, et secondement parce que, dans l'hydronéphrose, l'augmentation de l'espace mort due à la dilatation du bassinnet rend très difficile une détermination exacte de la clearance par une méthode nécessitant des collections d'urine.

Mesures du temps de passage: à la fin de l'expérience, nous avons anesthésié les rats (50 mg/kg de pentobarbiturique), ouvert l'abdomen et repoussé les intestins de côté pour observer les tubules corticaux *in vivo*, et mesuré le temps de passage proximal, selon Steinhausen [24]. Ce temps a été déterminé comme le temps écoulé entre l'apparition du colorant dans le premier, et son apparition dans le dernier segment proximal visibles en surface dans le même champ, après injection rapide, dans la veine fémorale, de 0.025 ml/100 g de vert lissamine 10%. La température de l'animal et celle de l'huile baignant le rein ont été maintenues à 37°C avec deux thermostats séparés. Nous avons mesuré la pression artérielle à l'aide d'un Statham Transducer et d'un manomètre électronique. Les animaux dont la pression était inférieure à 80 mm Hg ont été exclus de cette étude.

Résultats

Poids des reins. Le Tableau 1 montre que le poids du parenchyme diminue lorsque la durée de l'occlusion augmente, et que ce poids n'augmente pas pendant la période de régénération si l'occlusion a duré plus de 2 jours.

Histologie. 1. Après occlusion de l'uretère (sans régénération): Après 2 jours d'occlusion, le bassinnet est dilaté, ainsi que les canaux collecteurs, sauf dans la zone périphérique de la papille. Ces modifications

s'accroissent lorsque l'occlusion est prolongée (Fig. 1).

Après une semaine d'occlusion, les canaux collecteurs de la zone périphérique de la papille sont atrophiés, sans sclérose interstitielle. La médulla interne s'amincit et la papille se raccourcit.

Si l'occlusion a duré 2 semaines, il y a, en plus, de petites infiltrations focales de lymphocytes et de plasmocytes entre les tubules corticaux et médullaires. Ceux-ci ne sont pas détruits. De même qu'après une occlusion de plus courte durée, les tubules contournés proximaux sont fermés (sauf dans la partie centrale du rein où certains sont dilatés), et la médulla externe n'est pas atrophiée (Fig. 2A). Il n'y a jamais d'œdème interstitiel visible. Après 3 semaines d'occlusion, le bassinnet est fortement dilaté et le parenchyme cortical, près du bassinnet, ainsi que la zone périphérique de la papille sont atrophiés, leur lumière est fermée et leurs cellules épithéliales sont aplaties. Ces modifications sont plus marquées qu'après 2 semaines. A cause de l'atrophie tubulaire, les glomérules apparaissent en surface. Ces caractères persistent après la régénération (Fig. 3A). Dans la partie centrale du rein, les canaux collecteurs corticaux et médullaires sont très dilatés et contiennent parfois des polynucléaires et des globules rouges; dans cette région, une partie des tubules proximaux sont dilatés, les autres atrophiés. Après 5 semaines d'occlusion, le tissu interstitiel de la région papillaire est, en plus des modifications observées dans le groupe précédent, envahi par du tissu conjonctif fibreux. L'atrophie de la papille est maintenant diffuse et on voit apparaître une atrophie de la médullaire externe.

Les capillaires glomérulaires sont toujours ouverts. On ne trouve pas de glomérules hyalinisés. Les artères et les artérioles ne montrent pas de changement pathologique. Dans les zones d'atrophie tubulaire et de sclérose de la papille, le nombre des capillaires intertubulaires est diminué. On ne trouve pas de vaisseau lymphatique dilaté.

2. Après occlusion et réouverture de l'uretère (après régénération, groupe 4): La différence essentielle avec

Tableau 1. Poids des reins^a

Durée de l'occlusion	2 jours	7 jours	14 jours	21 jours	35 jours
Avant la réouverture	0.51 ± 0.08	0.54 ± 0.06	0.49 ± 0.09	0.35 ± 0.04	0.30 ± 0.09
5-7 semaines après la réouverture	0.67 ± 0.12	0.57 ± 0.06	0.48 ± 0.10	0.40 ± 0.09	0.28 ± 0.12
	21 ^b	7 ^c	11 ^c	7 ^c	5 ^c

^a Moyennes des poids des reins (g/100 g de poids corporel), vidés du contenu du bassinnet, avant (groupe 2) et après (groupe 4) la réouverture de l'uretère, ± SD avec nb. de mesures.

^{b,c} Différence entre le poids des reins avant et après la réouverture de l'uretère significative (b: $P < 0.001$) ou non significative (c: $P > 0.10$).

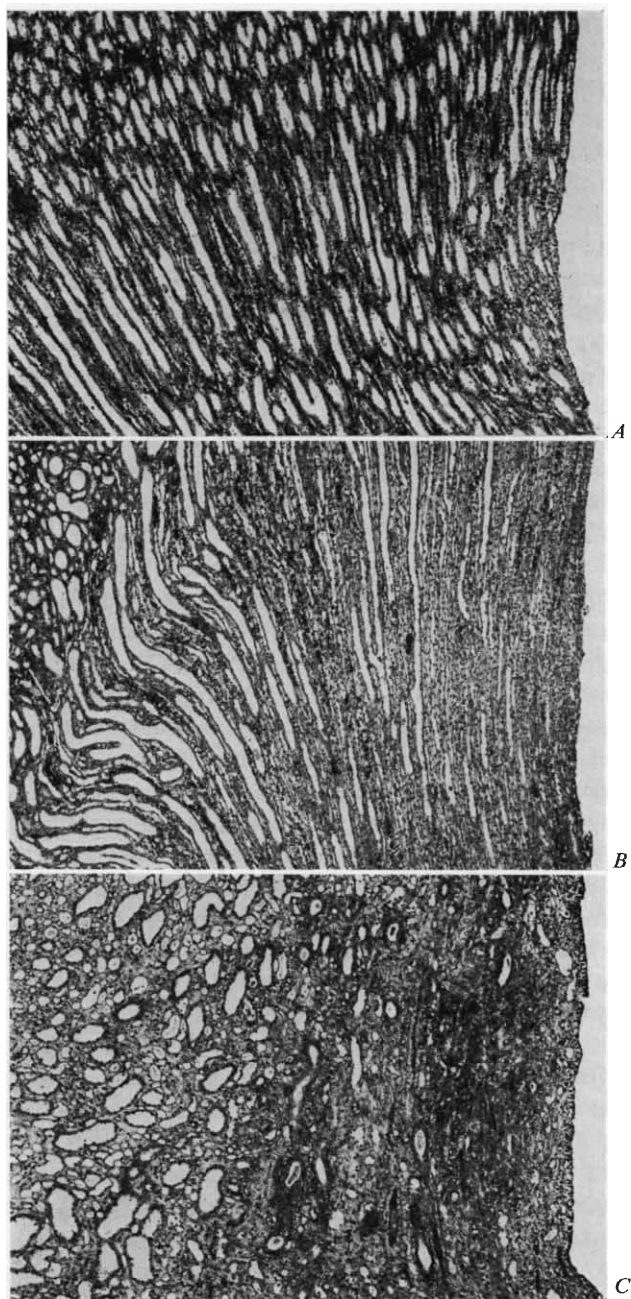


Fig. 1. Coupes de la papille. Bassinet à droite. A, Contrôle. B, Occlusion 2 jours pas de réouverture. Atrophie des canaux collecteurs périphériques, dilatation des canaux collecteurs centraux. C, Occlusion 3 semaines, réouverture 4 semaines. Atrophie des canaux collecteurs périphériques et, en plus, sclérose du tissu interstitiel papillaire, dilatation des canaux collecteurs centraux. (Bleu chromotrope-aniline, $\times 70$).

les reins sans régénération est la dilatation diffuse des tubules proximaux contournés, quelle que soit la durée de l'occlusion, et l'élargissement de leurs lumières (Fig. 2B et 3A).

Si l'occlusion a duré 2 jours, la régénération est telle que l'aspect histologique du rein est presque

normal. Seuls quelques canaux collecteurs, situés aux pôles des reins, sont dilatés. Lorsque la durée de l'occlusion augmente, certaines des lésions histologiques deviennent irréversibles. Les canaux collecteurs de la partie centrale du rein et de la papille restent dilatés. D'autre part, la plupart des tubules proximaux et distaux sont dilatés en comparaison des contrôles non traités et des reins sans réouverture (Fig. 2 et 3). Les anses de Henle sont ouvertes. Si l'occlusion dure plus d'une semaine, le parenchyme reste atrophie autour du hile et la zone atrophie s'étend aux pôles si l'occlusion dure plus longtemps (Fig. 3A).

Après 5 semaines d'occlusion, nous pouvons observer l'apparition de tissu fibreux entre les tubules de la papille, qui persiste après la période de régénération. Les glomérules sont toujours bien préservés.

Lorsque la durée de l'occlusion augmente, l'atrophie irréversible du parenchyme cortical progresse vers les parties centrales et la papille subit une importante atrophie diffuse (en plus de l'atrophie de la partie périphérique) (Fig. 1C).

La dilatation du bassinnet qui s'est formée pendant l'occlusion ne régresse que très peu après 5-7 semaines de régénération.

En résumé, lorsque la durée de l'occlusion augmente, apparaît une atrophie irréversible croissante des tubules rénaux, qui atteint d'abord les néphrons de la région du hile et s'étend à ceux de la partie centrale du rein. Cette atrophie atteint aussi bien le cortex et la médullaire que la papille, surtout à sa périphérie.

Observation des tubules corticaux après injection de vert lissamine. Chez les contrôles néphrectomisés unilatéralement (groupe 1), le temps de passage proximal est de 13 ± 4 sec (43 mesures), quelle que soit la durée après la néphrectomie.

1. Occlusion unilatérale de l'uretère (avant la régénération, groupe 2): Après 2 jours d'occlusion, une partie des tubules sont fermés, les autres sont dilatés ou normaux. La moitié des tubules, au maximum, se colorent après injection de vert lissamine. Le temps de passage est nettement prolongé et très peu uniforme d'un tubule à l'autre, on ne peut généralement pas distinguer le passage proximal du passage distal, et, par conséquent, on ne peut pas donner de valeurs pour le passage proximal. A partir d'une semaine d'occlusion, on distingue deux zones: a) Zone périhilaire qui, si l'occlusion a duré 3-5 semaines, gagne les pôles (Fig. 4). Dans cette zone, dont nous avons déjà décrit l'atrophie visible sur les coupes histologiques, seuls 1-2% des tubules se colorent avec le vert lissamine et le temps de passage est supérieur à une minute. Par contre, beaucoup de glomérules, qui

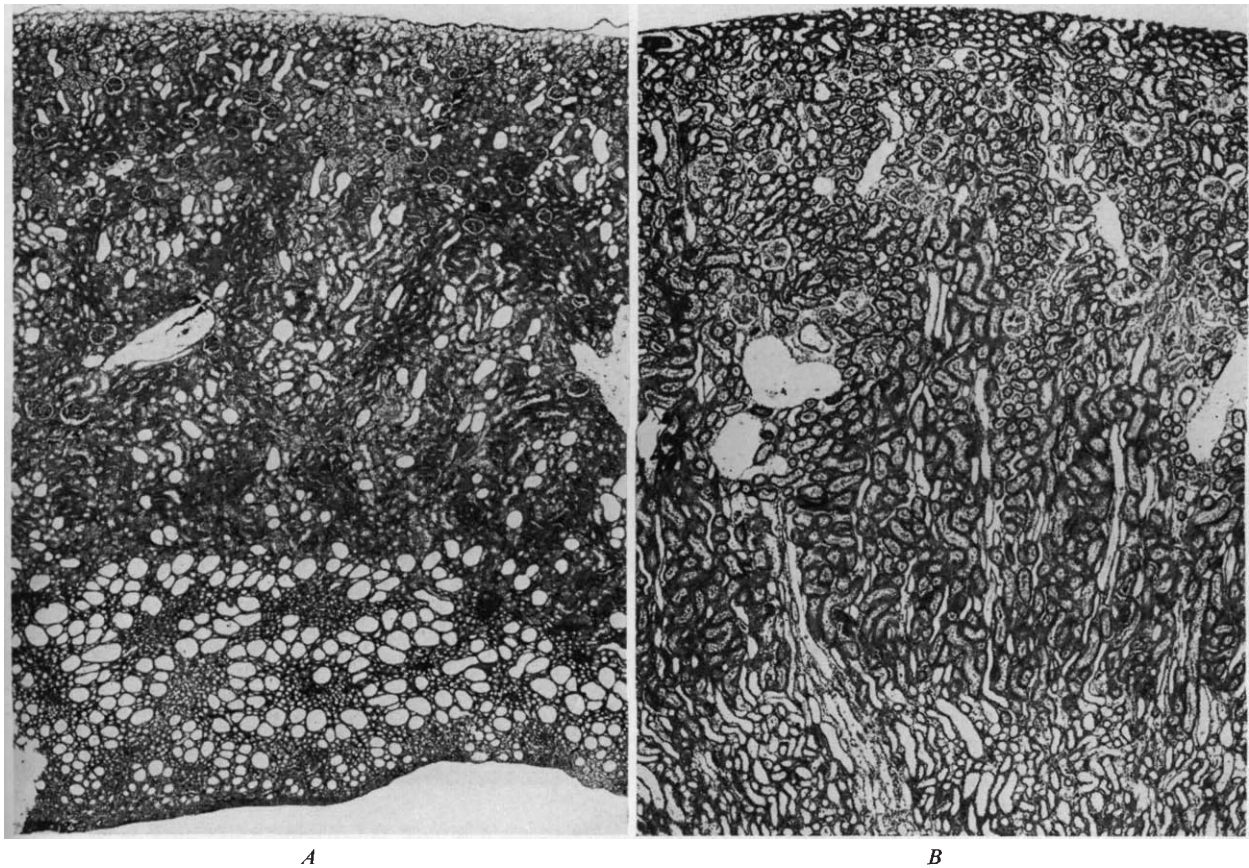


Fig. 2. Coupes de reins. *A*, après 7 jours d'occlusion (groupe 2). Tubules proximaux et distaux fermés, canaux collecteurs dilatés. *B*, après 7 jours d'occlusion et 8 semaines de régénération (groupe 4). Les tubules proximaux et distaux et les canaux collecteurs sont dilatés. (Bleu chromotrope-aniline, $\times 24$).

deviennent visibles en surface, sont bien perfusés et se colorent intensivement avec le vert lissamine. *b*) Le reste du rein (centre de la courbe externe). Approximativement 10–40% des tubules se colorent, et sont en général dilatés, comme le montre aussi l'histologie. Le flux est visible pendant environ une minute, puis s'estompe lentement. Cette région est de plus en plus petite quand l'occlusion a duré plus longtemps et se réduit à une vingtaine de tubules situés au centre de la courbure externe du rein après 5 semaines d'occlusion.

2. Occlusion et réouverture de l'uretère gauche, ablation différée du rein droit (après la régénération, groupe 4): Après 2 jours d'occlusion, la régénération est telle que le rein présente de nouveau un aspect et des temps de passage presque normaux (Fig. 5). Dans quelques cas seulement, le temps de passage est légèrement prolongé et les tubules sont un peu dilatés.

A partir d'une semaine d'occlusion, on distingue, encore après régénération fonctionnelle maximale, les zones décrites avant la réouverture (Fig. 6). *a*) La zone périhilaire et (à partir de 2 semaines) les pôles présentent presque le même aspect qu'avant la

régénération: absence totale de tubules colorés par le vert lissamine. *b*) Le reste du rein (centre de la courbure externe) a subi une régénération fonctionnelle importante: 90–100% des tubules se colorent avec le vert lissamine et le temps de passage proximal est normal ou très légèrement prolongé (Fig. 5). Plus l'occlusion a duré longtemps, plus cette zone est petite (Fig. 6), mais le temps de passage dans cette zone ne dépend pas de la durée de l'occlusion (Fig. 5). Entre les zones 1 et 2, il y a une petite zone intermédiaire où environ 50% des tubules se colorent avec le vert lissamine, où le temps de passage est très élevé et où beaucoup de tubules sont dilatés ou fermés.

Taux sanguin d'urée. Les résultats figurent au Tableau 2. Dans le groupe 3 (néphrectomie le jour de la réouverture de l'uretère contralatéral), les rats ne survivent pas et le taux sanguin d'urée ne redevient pas normal si l'occlusion a duré plus de 2 jours ou une semaine. Pour une occlusion de longue durée, il faut différer la néphrectomie pour permettre au rein expérimental de régénérer partiellement avant d'avoir à assumer à lui seul la fonction excrétrice pour tout

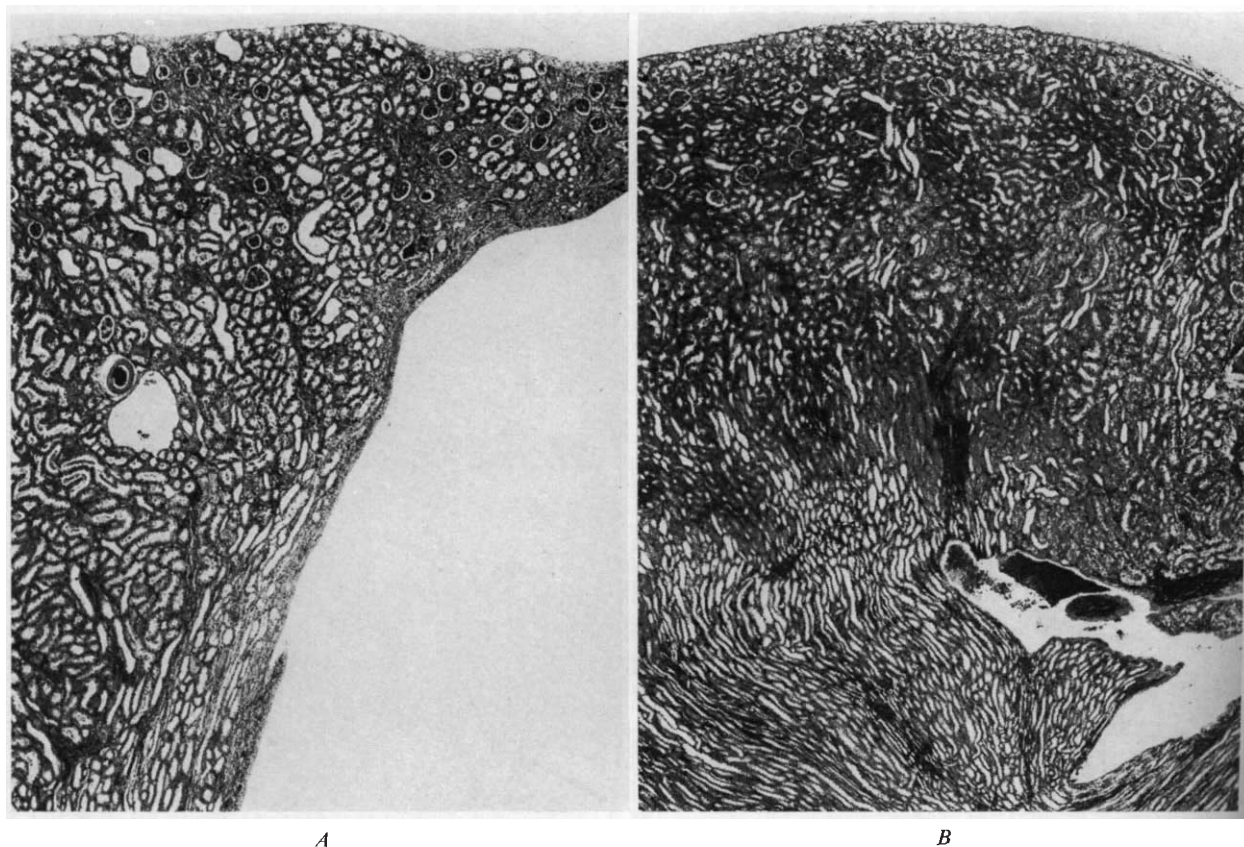


Fig. 3. Coupes de reins. *A*, après 14 jours d'occlusion et 7 semaines de régénération (groupe 4). Les tubules proximaux et distaux et les canaux collecteurs sont dilatés; atrophie tubulaire avancée dans la région du hile. *B*, contrôle non traité (groupe 1). (Bleu chromotrope-aniline, $\times 24$.)

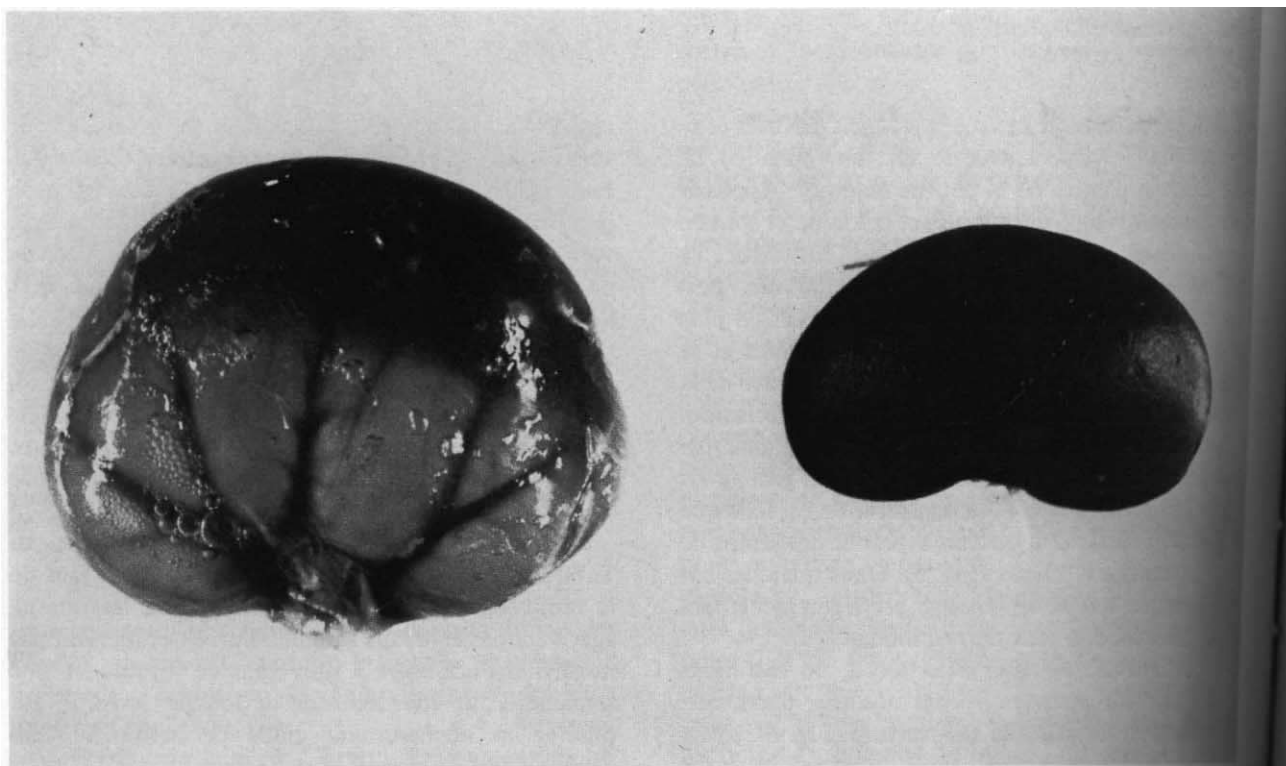


Fig. 4. Rein intact après 5 semaines d'occlusion et 8 semaines de régénération, et contrôle.

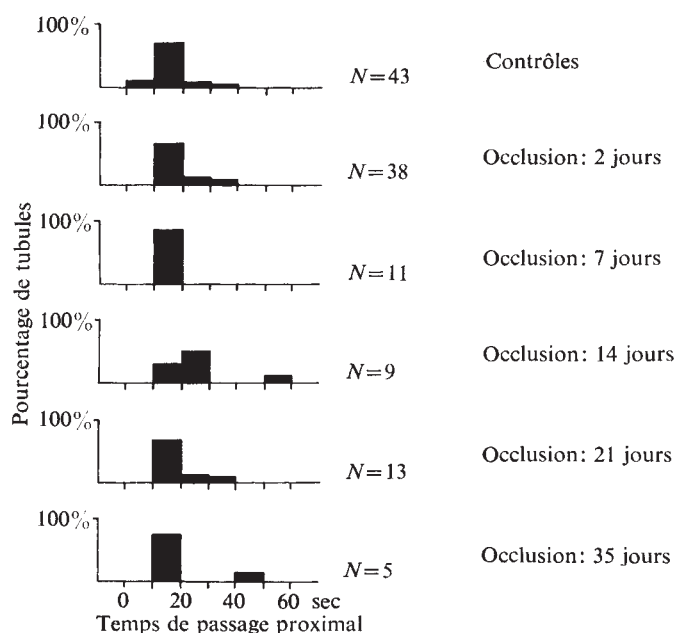


Fig. 5. Temps de passage proximal du vert lissamine chez les rats des groupes 1 (contrôles néphrectomisés unilatéralement) et 4 (occlusion gauche pendant 2-35 jours, réouverture et néphrectomie contralatérale différée).

l'organisme. Dans ces conditions, le taux d'urée se stabilise plus rapidement que la clearance de l'hippuran à savoir au plus tard une semaine après la néphrectomie, et prend des valeurs dont la hauteur dépend de

la durée de l'occlusion. Ce niveau est très stable pour un même rat mais peut varier beaucoup d'un rat à l'autre, à l'intérieur du même groupe.

Clearance de l'ortho-iodohippurate. La clearance mesurée avant la régénération (le lendemain de la réouverture de l'uretère avec néphrectomie contralatérale simultanée, groupe 3) atteint des valeurs significativement plus basses que celles des contrôles ($P < 0.001$) (groupe 1) et qui figurent au Tableau 3 (colonne a).

Après 3 semaines de régénération au plus (groupe 4), la clearance se stabilise à des valeurs indiquées au tableau 3 (colonne b). Les valeurs obtenues après la régénération (groupe 4) sont toutes significativement plus élevées que celles obtenues avant la régénération ($P < 0.001$) (groupe 3). La clearance, après 2 et 7 jours d'occlusion, puis régénération, n'est pas significativement différente de celle des contrôles ($P > 0.10$).

L'évolution de la fonction rénale pendant la régénération (mesurée par la clearance de l'hippurate) est représentée pour les groupes 1, 3 et 4 à la Fig. 7.

Les résultats des mesures de l'urée sanguine et de la clearance de l'hippurate montrent: a) la forte réduction de la fonction rénale un jour après la réouverture de l'uretère (avant la régénération) avec néphrectomie contralatérale simultanée (groupe 3). La fonction est d'autant plus faible que l'occlusion a duré plus longtemps: b) l'amélioration incontestable de la fonction pendant les trois premières semaines de régénération,

Durée de l'occlusion

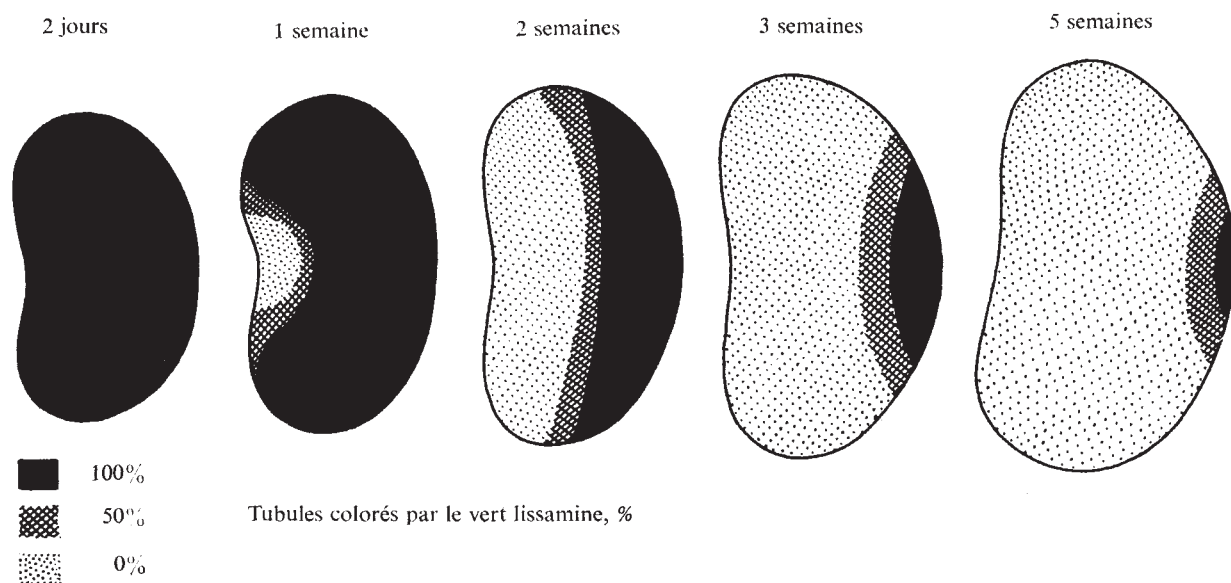


Fig. 6. Aspect schématique du rein après injection de vert lissamine, lorsque la régénération a atteint son maximum (groupes 3: occlusion 2 jours, et 4: occlusion 7-35 jours).

Tableau 2. Taux sanguin d'urée^a

Durée de l'occlusion	Durée entre la néphrectomie et la mesure de l'urée					
	2 jours ^b	2 jours	4 jours	7 jours	21 jours	35 jours
Contrôles	—	34 ± 4	34 ± 3	34 ± 5	36 ± 6	40 ± 4
2 jours ^b	61 ± 19	16	40 ± 15	39 ± 10	52 ± 18	44 ± 13
7 jours	328 ± 78	48 ± 0	40 ± 0	60 ± 10	59 ± 12	49 ± 6
14 jours	444 ± 51	92 ± 39	91 ± 46	81 ± 25	92 ± 43	103 ± 25
21 jours	388 ± 83	187 ± 70	234 ± 96	162 ± 83	145 ± 49	127 ± 28
35 jours	404 ± 50	208 ± 73	248 ± 11	218 ± 114	187 ± 68	206 ± 93

^a Moyennes en mg/100 ml, ± SD et nombre de mesures.

^b Néphrectomie le jour de la réouverture de l'uretère (groupe 3). Pour les autres rats, néphrectomie 7–14 jours après la réouverture (groupe 4).

pour tous les groupes (groupe 4): c) l'importance des dégâts irréversibles dus à l'occlusion (après la régénération) qui augmente parallèlement à la durée de celle-ci. Si la réouverture a lieu après 5 semaines d'occlusion, la moitié environ des animaux ne survivent pas à la néphrectomie contralatérale, même si celle-ci a lieu 2 semaines après la réouverture de l'uretère.

Discussion

Bien que, au cours de ces dernières années, une série d'expériences aient été entreprises sur l'hydronephrose aiguë et chronique chez le rat, entre autres à l'aide de microponctions, le pouvoir de régénération du rein après occlusion de l'uretère reste mal connu,

car les mesures ont toutes été effectuées seulement pendant l'obstruction ou pendant les quelques heures qui ont suivi la levée de l'obstacle à l'écoulement urinaire [16–18, 25]. Par contre, aucune étude n'existe jusqu'à maintenant, à notre connaissance, chez le rat, à un stade plus tardif après la réouverture de l'uretère, c'est à dire pendant une phase qui nous renseigne sur le comportement du rein lorsqu'il a atteint le maximum de la régénération. C'est pourquoi, dans ce travail, nous avons examiné principalement le comportement après occlusion unilatérale chronique et

Tableau 3. Clearance avant (a) et après (b) régénération maximale

Durée de l'occlusion	Clearance de l'ortho-iodohippurate ^c , ml/min/100 g	
	a	b
Contrôles	1.54 ± 0.17 (8)	1.93 ± 0.37 (8)
2 jours	0.33 ± 0.29 (7)	1.81 ± 0.56 (11)
7 jours	0.27 ± 0.20 (7)	1.76 ± 0.31 (9)
14 jours	0.13 ± 0.03 (6)	1.00 ± 0.41 (9)
21 jours	0.12 ± 0.03 (6)	0.47 ± 0.16 (8)
35 jours	0.07 ± 0.02 (6)	0.32 ± 0.17 (6)

^a Clearance de l'ortho-iodohippurate un jour après réouverture de l'uretère et néphrectomie contralatérale (groupe 3).

^b Clearance de l'ortho-iodohippurate après 3 semaines de régénération (groupe 4).

^c Moyenne ± SD et (\bar{X}) = (nombre de mesures).

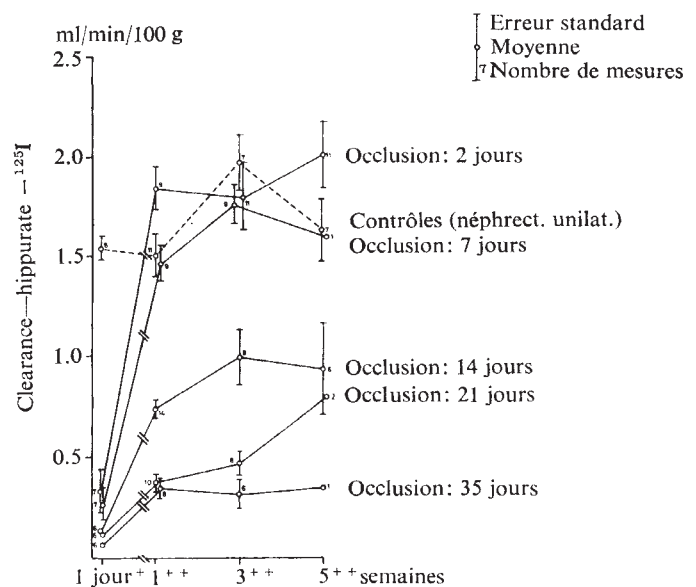


Fig. 7. Clearance de l'hippurate-¹²⁵I avant (groupe 3) et après (groupe 4) régénération d'une occlusion de l'uretère.

réouverture de l'uretère, suivie d'une longue phase de régénération. Après une occlusion de très longue durée (jusqu'à 5 semaines), nous observons une réduction massive de la fonction. Puisque la fonction rénale s'améliore nettement pendant les 2 semaines qui suivent la réouverture, il paraît opportun de distinguer une composante *irréversible* et une composante *réversible* de la perte de la fonction.

Une occlusion de 2 jours n'entraîne pas de *perte irréversible de la fonction* (Tabl. 2 et 3). Après 7 jours d'occlusion, seule la clearance de l'hippurate se normalise complètement, tandis que les valeurs de l'urée restent légèrement supérieures à la norme. Après une occlusion de 2 semaines ou plus, on peut observer une perte de fonction irréversible évidente, et d'autant plus marquée que l'occlusion a duré plus longtemps. Il semble que cette irréversibilité soit due à une augmentation des lésions morphologiques permanentes, c'est à dire à un nombre croissant de néphrons irréversiblement atrophiés. L'atrophie tubulaire progressive est caractérisée par le fait qu'elle n'est pas répartie régulièrement dans tout le parenchyme, mais qu'elle apparaît selon un schéma toujours pareil. En effet, les premiers néphrons atteints sont ceux dont l'anse de Henlé et les canaux collecteurs forment les parties latérales de la papille. Ainsi l'atrophie gagne d'abord les parties qui forment les parois latérales du bassinet, puis s'étend lentement aux pôles et converge vers les néphrons de la région centrale. Histologiquement, on observe une atrophie de la papille progressant radialement de l'extérieur vers l'intérieur et s'étendant jusqu'au cortex rénal subcapsulaire. On peut également remarquer cela sur les figures histologiques des études de Wilson (Fig. 1 chez 18) après occlusion partielle chronique de l'uretère chez le rat.

Les observations fonctionnelles après injection de vert lissamine sont parfaitement en accord avec cette progression de l'atrophie histologique. Au stade de régénération maximale après la réouverture, on observe, lorsque la durée de l'occlusion augmente, une réduction de la zone centrale encore fonctionnelle, tandis que les tubules des tissus rénaux périphériques ne se colorent plus après injection de vert lissamine (Fig. 6). Toutefois les glomérules sont encore perfusés.

Le mécanisme pathogénétique de cette progression de l'atrophie n'est pas clair. On a souvent invoqué une répartition inégale de la pression dans le rein hydronéphrotique [20, 21], c'est à dire une résistance inégale des différentes parties à l'augmentation de la pression. Mais comme déjà 24 heures après occlusion unilatérale de l'uretère plusieurs auteurs [16, 17] ont trouvé une pression nettement inférieure à la norme

dans les tubules proximaux et distaux, il semble peu vraisemblable qu'une atrophie tubulaire progressive résulte d'une augmentation pathologique de la pression intratubulaire. Nous aimerions proposer une autre hypothèse. Pendant l'occlusion unilatérale de l'uretère qui dure jusqu'à 5 semaines, le bassinet grossit et tend peu à peu vers une forme sphérique. Même avec une pression légèrement élevée ou normale dans le bassinet, la tension de la paroi augmente proportionnellement au diamètre du bassinet sphérique. Cette déformation du bassinet entraîne une extension et un aplatissement de la papille, et les tubules latéraux sont endommagés plus par l'extension tangentielle progressive que par la petite pression axiale. L'atrophie serait provoquée bien moins par la pression que par l'extension. C'est pourquoi les canaux collecteurs et les anses de Henlé situés au centre de la papille, verticalement par rapport à la tension latérale, restent le plus longtemps intacts. Wilson désigne par "most consistant histologic feature" l'amincissement de la médullaire dont les structures parallèles se désorganisent et disparaissent [18]. Mais chez nos rats, la zone extérieure de la médullaire externe reste longtemps épargnée par l'atrophie.

Nous avons trouvé, déjà après 7 jours d'occlusion, en plus de l'atrophie périphérique décrite, une atrophie diffuse de la papille, médullaire interne. Comme les anses de Henle des néphrons superficiels ne vont que jusqu'à la zone extérieure de la médullaire externe, tandis que celles des néphrons juxtamedullaires atteignent la papille [26], on peut penser, vu les données histologiques, que la fonction des néphrons situés en profondeur est plus fortement perturbée que celle des néphrons superficiels. Nous examinerons plus loin une série d'observations qui parlent pour un tel phénomène [16, 18].

Nous entendons par *perte réversible de la fonction*, la part de perte totale de la fonction qui régénère à fin de la phase post-obstructive, pour autant que cette période soit suffisamment longue et que la régénération soit stimulée par une néphrectomie contralatérale. L'importance de cette perte de fonction réversible ainsi que l'étendue de la régénération fonctionnelle possible après ligature de l'uretère semblent être conditionnées par le nombre de néphrons qui n'ont pas subi d'atrophie irréversible. L'importance de la régénération fonctionnelle est considérable.

Après 2-5 semaines d'occlusion unilatérale, la régénération maximale est telle que la concentration sanguine d'urée atteint environ la moitié de la valeur mesurée après la réouverture, et la clearance de l'hippurate présente une amélioration de 5 à 8 fois. La rapidité de cette régénération, c'est à dire le temps nécessaire pour atteindre le maximum de la régénéra-

tion fonctionnelle, n'a pas pu être mesuré exactement. Lorsque l'occlusion dure plus de 7 jours, il faut attendre quelques jours avant d'enlever l'autre rein, si l'on veut que les animaux survivent plus de 2 ou 3 jours à l'opération. Dans ces conditions, la concentration sanguine de l'urée a atteint le plateau de la régénération fonctionnelle maximale 2 jours déjà après la néphrectomie. Nous devons donc nous limiter à dire que l'essentiel de la régénération fonctionnelle a lieu pendant les 2 premières semaines après la levée de l'occlusion de l'uretère. Bien que nous supposions que la néphrectomie contralatérale stimule la régénération fonctionnelle [8, 9], il est probable que le rein occlus soit aussi capable d'une régénération considérable après réouverture, même sans néphrectomie contralatérale. C'est du moins ce qui apparaît si l'on compare les valeurs de l'urée sanguine chez les rats néphrectomisés au moment de la réouverture (Tabl. 2, colonne 2 jours b) avec celles de ceux chez qui la néphrectomie a été différée (Tabl. 2, colonne 2 jours). Une régénération fonctionnelle, sans néphrectomie contralatérale, a aussi été décrite chez l'homme et chez le chien après occlusion unilatérale chronique de l'uretère [8, 9, 26]. L'observation *in vivo* des tubules superficiels après injection de vert lissamine permet de tirer quelques conclusions sur la façon dont le rein se rétablit de la perte de fonction réversible après réouverture d'une occlusion de longue durée de l'uretère. Déjà avant la réouverture, on peut distinguer dans la partie centrale, en surface, une région bien délimitée dans laquelle environ 10 à 40% des tubules se colorent incontestablement après injection de vert lissamine, même si le flux est très lent. La voie par laquelle l'urine filtrée quitte le rein n'est pas connue. Certains auteurs font intervenir un mécanisme de réabsorption pyélo-veineux [28, 29], pyélotubulaire [28, 30] ou pyélo-lymphatique [30, 32]. Ce phénomène prend une importance particulière en clinique, lors de l'injection de substances radio-actives (hippurate, technetium), pour l'étude de la fonction rénale lors d'une occlusion de l'uretère. Plus l'occlusion a duré longtemps, plus cette région partiellement active est petite. Cinq semaines après réouverture de l'uretère et néphrectomie contralatérale, cette même région offre un tout autre aspect. 90–100% de tous les néphrons présentent un flux intratubulaire. Le temps de passage linéaire proximal n'est en général plus différent des valeurs mesurées chez les contrôles. Puisque les tubules apparaissent maintenant légèrement dilatés, on peut admettre que le flux intratubulaire est normal ou même élevé. L'hétérogénéité fonctionnelle des tubules qui était évidente pendant l'occlusion a presque complètement disparu lorsque la régénération a atteint son maximum. Seule une petite région, située entre la

zone fonctionnelle et la zone atrophiée dépourvue de flux intratubulaire, présente une certaine hétérogénéité (Fig. 6). Nous n'avons pas étudié le comportement des tubules superficiels immédiatement après la réouverture de l'uretère, c'est à dire à un stade où la régénération n'a certainement pas atteint son maximum. C'est pourquoi nous ne pouvons déterminer ni le moment ni la vitesse de la disparition de l'hétérogénéité présente avant la réouverture de l'obstruction, disparition qui est presque complète lorsque la régénération a atteint son maximum. Les seules observations faites dans les premières heures après la réouverture sont celles de Wilson, dans un modèle légèrement différent, et que nous ne pouvons pas comparer au nôtre. Cet auteur a trouvé, après réouverture d'une obstruction chronique partielle, une augmentation visible de la population de néphrons qui participent à la filtration.

Les microponctions effectuées par Jaenike [17] et Yarger, Aynedjian et Bank [16] ont donné des résultats pareils chez le rat après 24 heures d'occlusion unilatérale de l'uretère. La pression intratubulaire proximale est basse, les tubules ont un lumen rétréci ou fermé, la pression des artérioles efférentes est abaissée et la pression de filtration glomérulaire est réduite. L'hypothèse d'une vasoconstriction préglomérulaire [16, 25] est celle qui permet le mieux de rendre compte à la fois de ces résultats et de la diminution de la circulation rénale totale constatée dans les mêmes conditions chez le chien [10]. L'observation du passage du vert lissamine à la surface du rein chez nos rats pendant l'occlusion (groupe 2) pourrait bien être expliquée par un mécanisme semblable.

Quels sont maintenant les mécanismes responsables de la régénération après la réouverture? Il est vraisemblable que plusieurs facteurs soient en cause, et qu'ils s'influencent même réciproquement. Le plus important pourrait être l'amélioration de la circulation. Des mesures directes de la circulation rénale totale chez le chien ont montré, après une occlusion unilatérale de l'uretère pendant 5 semaines, une augmentation de ce paramètre de 68% et une diminution de la résistance vasculaire (calculée) de 57% [10]. Cette augmentation a lieu déjà dans les 2 heures qui suivent la levée de la ligature. Bien que de telles mesures directes de la circulation n'aient pas été faites chez le rat après une occlusion de longue durée, il est vraisemblable qu'une augmentation de la circulation se produise ici aussi, probablement à la suite d'un rétablissement du tonus préglomérulaire.

Le fait que la clearance de l'hippurate, dans nos expériences, augmente de 5 à 8 fois pendant la régénération, ne nous renseigne que peu sur la circulation. En effet, l'extraction du PAH est fortement

réduite déjà après une brève occlusion ou une augmentation de la pression de l'uretère [21, 25], raison pour laquelle la clearance du PAH, dans ces conditions, est plus fortement réduite que la circulation sanguine [21]. Parmi les différentes causes invoquées pour expliquer cette réduction de l'extraction du PAH [21, 25], les plus probables nous semblent être: 1) une réduction de la capacité sécrétrice des épithéliums endommagés, 2) une réduction de la sécrétion due à l'absence ou à la réduction de flux tubulaire [33]. C'est pourquoi il semble probable qu'en partie au moins, l'augmentation de la clearance de l'hippurate soit due à la seule amélioration de la capacité sécrétrice des cellules tubulaires épithéliales et à la normalisation du flux tubulaire.

Il reste encore à éclaircir le rôle que joue l'altération des néphrons situés en profondeur et la modification de la répartition de la circulation intrarénale. Yarger et al [16] et Wilson [18] sont arrivés à la conclusion que, juste après la levée de l'occlusion, la filtration glomérulaire est plus fortement réduite en profondeur. Comme les anses de Henle de ces néphrons se prolongent jusque dans la région papillaire, on pourrait admettre qu'ils sont plus fortement influencés par l'atrophie papillaire observée. Mais puisque l'atrophie de la papille est tout à fait irréversible, on peut difficilement s'attendre à une régénération fonctionnelle dans cette région. Certains ont trouvé des valeurs élevées pour la circulation des zones les plus profondes du cortex et de la médulla [19, 34], mais dans le cas de la réouverture d'une occlusion de 24 heures, Jaenike n'a pas pu démontrer de redistribution intrarénale importante de la circulation [25]. Il nous semble donc impossible de déterminer pour le moment si une éventuelle répartition pathologique de la circulation intrarénale joue aussi un rôle pendant la régénération.

De plus, il faut encore mentionner que la régénération structurelle des épithéliums tubulaires pourrait aussi participer à l'amélioration fonctionnelle. Une telle régénération structurelle des cellules épithéliales ne semble en tous cas pas être liée à une hypertrophie morphologique importante. En effet, ni l'histologie, ni une augmentation du poids du rein pendant les 5 semaines de régénération ne permettent de postuler une telle hypertrophie. Puisque l'histologie montre que les lumières des tubules sont nettement plus larges au terme de la régénération (groupe 4) qu'à la fin de la période d'occlusion (groupe 2) (Fig. 2 et 3), l'absence d'augmentation du poids rénal parle d'autant plus contre une hypertrophie importante de la masse des cellules épithéliales. Pour pouvoir l'affirmer avec certitude, il serait toutefois nécessaire d'entreprendre des études morphométriques et de déterminer le poids sec des reins.

Finalement, il faut mentionner que la régénération fonctionnelle des cellules épithéliales tubulaires pourrait aussi être partiellement responsable de l'amélioration de la perfusion glomérulaire et de la filtration, par l'intermédiaire d'un mécanisme de feed-back tubuloglomérulaire hypothétique. Plusieurs auteurs [16, 17, 25] ont observé un défaut du transport du sodium au niveau du tubule distal à la suite d'une obstruction de l'uretère pendant 24 heures ou plus chez le rat. L'existence d'un tel feed-back [35] couplé au transport du sodium est envisagée dans la pathogenèse de l'insuffisance rénale aiguë [36], et pourrait être considérée comme l'une des causes de la réduction initiale de la filtration.

L'énumération des divers mécanismes qui pourraient être impliqués dans la régénération fonctionnelle observée ne doit pas nous cacher le fait que nous ne connaissons pas encore le ou les médiateurs propres responsables de modifications hémodynamiques pendant et après l'obstruction.

Acknowledgments

Ce travail a bénéficié du soutien du Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Crédit No. 5320.3).

Reprint requests to Dr. Marianne Huguenin, Department of Physiology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55901, U.S.A.

References

1. EARLAM RJ: Recovery of renal function after prolonged ureteric obstruction. *Br J Urol* 39:58-62, 1967
2. KAIRIS Z: Die Entleerungsstörungen der oberen Harnwege tiré de, *Encyclopédie d'urologie*, édité par ALKEN CE, DIX VW, WEYRAUCH HM, WILBOLZ E, Berlin, Springer-Verlag, 1962, vol. VIII, pp. 1-92
3. GÖMÖRI PE, TAKACSY-NAGY L: Glomerular filtration and reversibility in experimental hydronephrosis. *Urol Int* 10: 385-394, 1960
4. GOVAN DE: Experimental hydronephrosis. *J Urol* 85:432-452, 1961
5. HINMAN F: Experimental hydronephrosis: Significance of compensatory hypertrophy and disuse atrophy to repair. *JAMA* 80:315-319, 1923
6. HINMAN F, BUTLER OW: Repair in hydronephrosis with reference particularly to early and late changes after relief of brief obstructions when opposite kidney is not disturbed. *JAMA* 81:2021-2033, 1923
7. JOELSON JJ, BECK CS, MORITZ AR: Renal counterbalance. *Arch Surg* 19:673-711, 1929
8. KERR WS: Effects of complete ureteral obstruction for one week on kidney function. *J Appl Physiol* 6:762-772, 1954
9. KERR WS: Effects of complete ureteral obstruction in dogs on kidney function. *Am J Physiol* 184:521-526, 1956
10. MURPHY GP, SCOTT WW: The renal hemodynamic response to acute and chronic ureteral occlusion. *J Urol* 95: 636-657, 1966

11. PRIDGEN WR, WOODHEAD DM, YOUNGER RK: Alterations in renal function produced by ureteral obstruction. *JAMA* 178:563-564, 1961
12. NICOLAÏ CH: Role of chronic pyelonephritis in production of hydronephrosis. *J Urol* 92:347-350, 1964
13. SHOPFNER CE: Nonobstructive hydronephrosis and hydroureter. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 98:172-180, 1966
14. PLATT R: Structural and functional adaptation in renal failure. *Br Med J* 1:1372-1377, 1952
15. BRICKER NS: The functional capacity of persisting nephrons in experimentally induced chronic Bright's disease. *J Lab Clin Med* 50:796-797, 1957
16. YARGER WE, AYNEDJIAN HS, BANK N: A micropuncture study of postobstructive diuresis in the rat. *J Clin Invest* 51:625-637, 1972
17. JAENIKE JR: The renal response to ureteral obstruction: A model for the study of factors which influence glomerular filtration pressure. *J Lab Clin Med* 76:373-382, 1970
18. WILSON DR: Micropuncture study of chronic obstructive nephropathy before and after release of obstruction. *Kidney Int* 2:119-130, 1972
19. SUKI WN, GUTHRIE AG, MARTINEZ-MALDONADO M, EKNOYAN G: Effects of ureteral pressure elevation on renal hemodynamics and urine concentration. *Am J Physiol* 220:38-43, 1971
20. NAVAR LG, BAER PG: Renal autoregulatory and glomerular filtration responses to graded ureteral obstruction. *Nephron* 7:301-316, 1970
21. SELKURT EE: Effect of ureteral blockade on renal blood-flow and urinary concentrating ability. *Am J Physiol* 205:286-292, 1963
22. SUKI W, EKNOYAN G, RECTOR FC, SELDIN DW: Patterns of nephron perfusion in acute and chronic hydronephrosis. *J Clin Invest* 45:122-131, 1966
23. BLAUFox MD, GUTTMAN RD, MERRILL JP: Measurement of renal function in the rat with single injection clearance. *Am J Physiol* 212:629-632, 1967
24. STEINHAUSEN M: Eine Methode zur Differenzierung proximaler und distaler Tubuli der Nierenrinde von Ratten in vivo und ihre Anwendung zur Bestimmung tubulärer Strömungsgeschwindigkeit. *Pflügers Arch ges Physiol* 277:23-35, 1963
25. JAENIKE JR: The renal function defect of postobstructive nephropathy: The effects of bilateral ureteral obstruction in the rat. *J Clin Invest* 51:2999-3006, 1972
26. KRIZ W: Der architektonische und funktionelle Aufbau der Rattenniere. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 82:495-636, 1967
27. BETTER OS, ARIEFF AI, MASSRY SG, KLEEMAN CR, MAXWELL MH: Studies on renal function after relief of complete unilateral obstruction of three months' duration in man. *Am J Med* 54:234-240, 1973
28. MORISON DM: Routes of absorption in hydronephrosis. *Br J Urol* 1:30-45, 1929
29. LEE-BROWN RK: The circulatory changes in progressive hydronephrosis. *J Urol* 12:1-17, 1924
30. FORGACS I: Absorption of clearance substance from the renal pelvis. *Acta Physiol Hung suppl.* 26:41, 1965
31. RODRIGUEZ OS: Experimental hydronephrosis: Effect of ureteral participation. *J Urol* 84:704, 1960
32. TORMENE A, MILLINI R, ZANGRANDO O: The role of the lymphatic system of the kidney in the physiopathology of ureteral obstruction. *Urol Int* 16:341-352, 1963
33. DEETJEN P, SONNENBERG H: Der tubuläre Transport von p-Aminohippursäure. *Pflügers Arch ges Physiol* 285:35-44, 1965
34. BAY WH, STEIN JH, RECTOR JB, OSGOOD RW, FERRIS TF: Redistribution of renal cortical blood flow during elevated ureteral pressure. *Am J Physiol* 222:33-37, 1972
35. SCHNERMANN J, WRIGHT FS, DAVIS JM, VON STACKELBERG W, GRILL G: Regulation of superficial nephron filtration rate by tubulo-glomerular feedback. *Pflügers Arch* 318:147-175, 1970
36. SCHNERMANN J, NAGEL W, THURAU K: Die frühdistale Natriumkonzentration in Rattennieren nach renaler Ischämie und hämorrhagischer Hypotension. *Pflügers Arch ges Physiol* 287:296-310, 1966