

Le volume de distribution rénal de quelques indicateurs (indocyanine, EDTA-51 et 24Na) chez l'homme normal et chez l'anurique

Autor(en): **Reubi, F.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **27 (1971)**

PDF erstellt am: **26.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307882>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Le volume de distribution rénal de quelques indicateurs (indocyanine, EDTA-⁵¹Cr et ²⁴Na) chez l'homme normal et chez l'anurique

F. REUBI

Les méthodes de dilution d'un indicateur, imaginées par STEWART [18] et HAMILTON [7], ont été largement utilisées ces dernières années pour la mesure du débit cardiaque et du flux sanguin de certains organes. La technique la plus courante consiste à injecter rapidement dans un vaisseau un indicateur à distribution intravasculaire, comme l'indocyanine, le bleu d'Evans (T-1824) ou l'albumine marquée à l'¹³¹I, puis à déterminer la courbe de concentration de l'indicateur en aval du lieu d'injection, grâce au prélèvement continu de sang. Pour la mesure du débit cardiaque, l'injection se fait dans l'oreillette droite à l'aide d'une fine sonde de polyéthylène introduite depuis le pli du coude. Le prélèvement se fait dans une artère périphérique. Pour la mesure du flux sanguin rénal, on injecte l'indicateur dans l'artère rénale au moyen d'une sonde de Seldinger, introduite par voie transcutanée depuis l'artère fémorale, et on prélève le sang dans la veine rénale, cathétérisée depuis la veine fémorale selon la même technique [13, 14].

Il est évident que la quantité d'indicateur déposée dans le vaisseau à l'endroit de l'injection va se déplacer avec le courant sanguin et se diluer proportionnellement à la quantité de sang qui circule. En outre, la vitesse de circulation n'étant pas la même au centre et à la périphérie de la lumière vasculaire, l'onde de concentration va s'étaler progressivement. A l'endroit du prélèvement, cette onde de concentration a la forme d'une courbe à segment ascendant rapide et à décroissance exponentielle. Avant même la fin du tracé, on voit en général apparaître une seconde courbe, qui correspond à la recirculation de l'indicateur dans l'organisme. L'artifice le plus courant utilisé pour séparer les deux courbes est d'extrapoler la première comme une fonction exponentielle [7]. On a aussi proposé de la traiter comme une courbe de distribution logarithmique-normale [19, 20], mais ce procédé n'offre pas d'avantage certain [23].

L'analyse de la concentration de l'indicateur peut se faire soit dans des échantillons prélevés chaque seconde, soit grâce à l'enregistrement continu

au moyen d'un densitomètre ou d'un compteur à scintillation. La condition est que le débit du prélèvement, assuré à l'aide d'une pompe, soit exactement connu.

Connaissant la quantité d'indicateur injectée I , la concentration moyenne du sang prélevé c et la durée du passage de l'onde de concentration t , on peut calculer le flux sanguin F par la formule d'HAMILTON [7]:

$$F = \frac{60 \cdot I}{c \cdot t}$$

En pratique, il est commode d'étalonner l'appareil selon la technique de SPARLING [17] en injectant une petite quantité d'indicateur directement dans la tubulure pendant qu'on prélève du sang du malade. Si f est le débit de la pompe, i la quantité d'indicateur servant à l'étalonnage, S la surface délimitée par la courbe expérimentale et s celle de la courbe d'étalonnage, on peut poser

$$F = \frac{I \cdot f \cdot s}{i \cdot S}$$

Outre le flux sanguin, on peut, connaissant le temps exact de l'injection, calculer les temps de circulation de l'indicateur (temps d'apparition et temps moyen de passage), mais seulement à condition de soustraire une valeur correspondant au retard dû à la tubulure reliant le vaisseau au densitomètre ou au compteur à scintillation. *Le temps moyen de passage MMT* est donné par la formule

$$MTT = \frac{\Sigma(c \cdot t)}{\Sigma(c)}$$

où $\Sigma(c \cdot t)$ correspond à la somme des produits des concentrations par les temps en secondes comptés depuis l'injection, et $\Sigma(c)$ à la somme des concentrations. Le procédé le plus pratique pour déterminer le MMT est de reporter la courbe sur papier fort, la découper et la mettre en équilibre sur une lame de couteau. On ajoutera au temps correspondant au point d'équilibre le temps d'apparition diminué du retard dû à la tubulure.

Il est évident que si une quantité de sang donnée circule dans un petit volume, elle circulera plus vite que si elle est distribuée dans un grand volume. C'est le raisonnement qui est à la base de la mesure du *volume de distribution*. La théorie en a été faite entre autres par ZIERLER [23]. La commenter ici nous entraînerait trop loin. Qu'il nous suffise de mentionner les conditions requises pour que la grandeur calculée ait un sens: le flux et le volume doivent être constants, l'indicateur doit être réparti uniformément dans tout le volume de distribution, il ne doit pas y avoir dans le système de zones de stagnation. Comme nous le verrons plus loin, ces conditions, généralement remplies dans le cas des indicateurs intravasculaires, ne le sont pas toutes dans celui des indicateurs extravasculaires. Il se peut alors qu'il existe des différences de concentrations à l'intérieur du système et que le volume calculé soit virtuel, c'est-à-dire généralement trop grand.

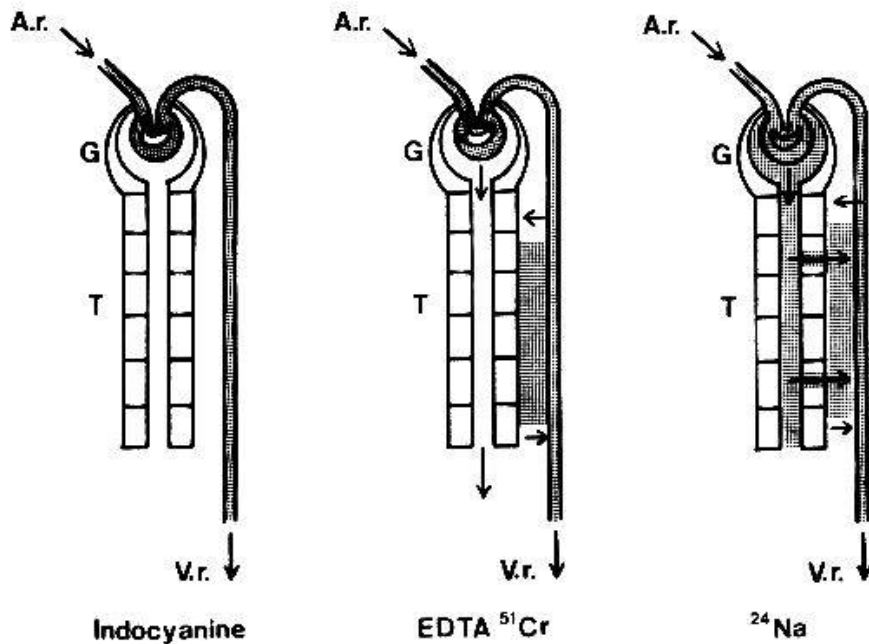


Fig. 1. Représentation schématique des volumes rénaux de distribution de l'indocyanine (volume vasculaire), de l'EDTA-⁵¹Cr (volume vasculaire plus espaces interstitiels) et du ²⁴Na (volume vasculaire plus espaces interstitiels plus lumières tubulaires plus structures cellulaires affectées à la réabsorption du sodium).

Quelles que soient les réserves qui s'imposent, l'intérêt de ces mesures est certain. Le volume de distribution est donné par la simple formule

$$VD \text{ (ml)} = \frac{F \text{ (ml/min)} \cdot MTT \text{ (sec)}}{60}$$

Volume vasculaire rénal. – Le volume de distribution rénal d'un indicateur intravasculaire correspond par définition au volume vasculaire. Nous le déterminons par l'indocyanine (Fig. 1), qui nous sert également à mesurer le débit sanguin. Selon la position des sondes, ce volume comprend, en plus des vaisseaux intrarénaux, une portion variable de l'artère et de la veine rénales. C'est d'autre part un volume mesuré in vivo, probablement supérieur au volume post mortem. Enfin il est possible qu'une faible fraction de l'indocyanine circule dans le compartiment extravasculaire.

Les dimensions du compartiment vasculaire dépendent dans une large mesure de la façon dont on détermine le MMT de l'indocyanine, c'est-à-dire de la forme que l'on donne au dernier segment du tracé des concentrations (Fig. 2 et 3). On sait que la circulation médullaire est sensiblement plus lente que la corticale et il est à peu près certain que, si la courbe de décroissance est simplement extrapolée comme une fonction exponentielle, on exclut du calcul la fraction la plus lente du flux médullaire, correspondant peut-être à 5-10% du flux total. Il serait plus juste de soustraire de l'onde principale l'onde de recirculation. Pour des raisons pratiques, celle-ci ne peut toutefois être mesurée qu'en fin d'expérience, car elle nécessite le déplacement de l'une des sondes dans le vaisseau controlatéral, si l'on ne veut pas mettre d'emblée 3 sondes en place; en outre, ce procédé n'est valable

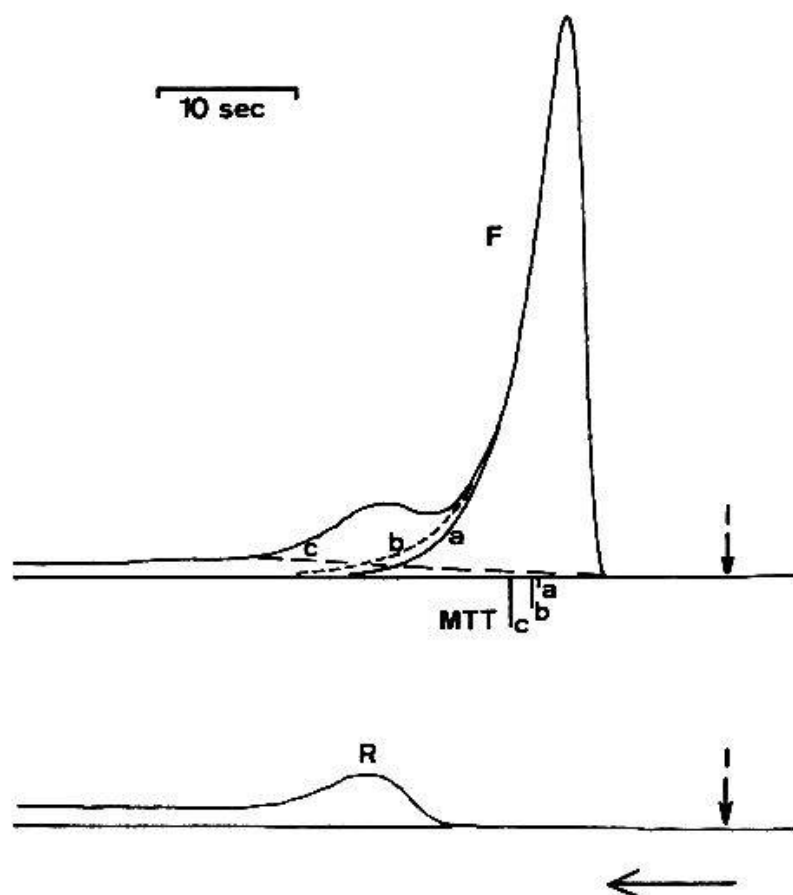


Fig. 2. Courbe de dilution rénale de l'indocyanine (F) et onde de recirculation (R) mesurée dans la veine rénale controlatérale chez un sujet normal. Le temps moyen de passage MTT dépend du type de construction adopté pour éliminer l'onde de recirculation: a, extrapolation exponentielle; b, onde R retranchée de l'onde F; c, ligne de base oblique.

que si le flux ne se modifie pas entretemps et s'il est égal dans les deux reins. Lorsque nous avons pu corriger nos courbes expérimentales par ce procédé, le MTT obtenu était généralement de 0,3–1,5 sec plus long que celui donné par l'extrapolation exponentielle, la différence étant d'autant plus marquée que le MTT était plus court.

Lorsqu'en 1962 nous avons adapté la technique de STEWART-HAMILTON à la mesure du flux sanguin rénal, le densitomètre dont nous disposions (Norman dye assembly, Honeywell) ne nous permettait pas, à cause d'un amortissement excessif, de mesurer à part la très petite onde de recirculation [13, 14]. Nous avons mesuré nos courbes de concentration à partir d'une ligne de base oblique reliant le début de l'onde primaire à la fin de l'onde de recirculation, ou, dans les cas où celle-ci n'était pas visible, à la fin de la décroissance rapide de la courbe (Fig. 2 et 3). Lorsque les courbes sont relativement larges, le MTT obtenu par ce procédé diffère peu de celui donné par les deux autres. Lorsque les courbes sont effilées, avec une onde de recirculation bien visible, le MTT peut être d'1,0–1,5 sec plus long que celui donné par la soustraction de l'onde de recirculation.

D'autre part, la façon dont on mesure la courbe n'est pas sans influence

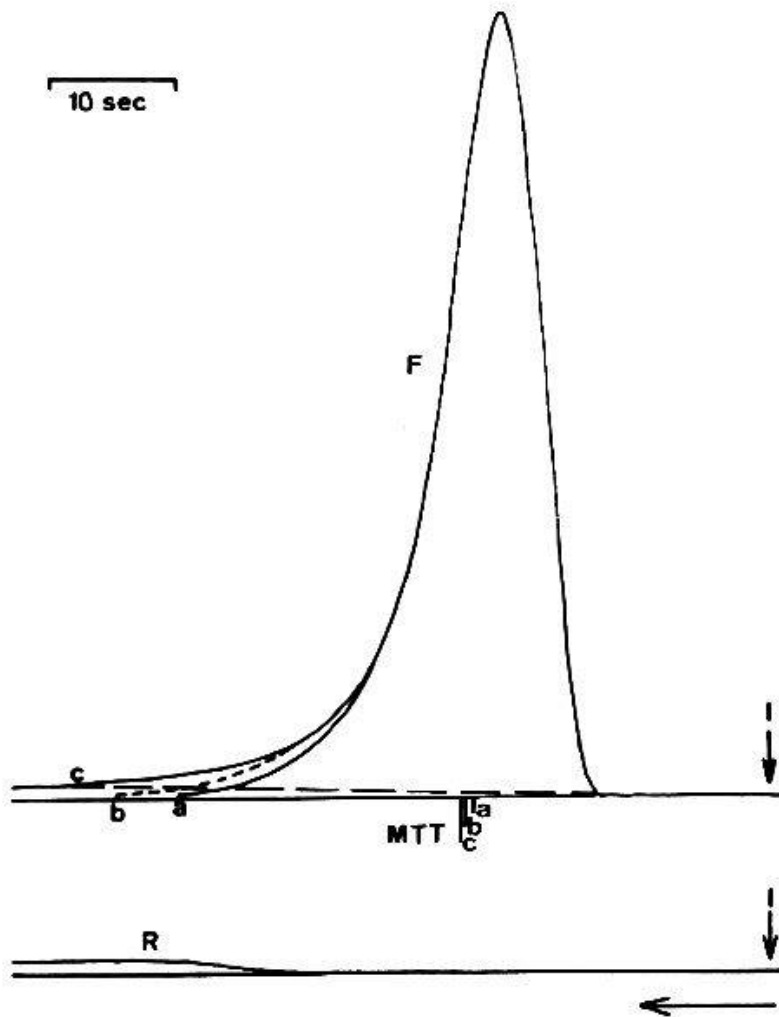


Fig. 3. Courbe de dilution rénale de l'indocyanine et onde de recirculation dans un cas de néphrite chronique. Mêmes symboles que Fig. 2.

sur la détermination du flux sanguin rénal. La surface délimitée par la courbe exponentielle est d'environ 10-15% inférieure à celle que donne le tracé original avec base oblique, ce qui élève la valeur du flux sanguin rénal d'autant.

Si les conditions mentionnées plus haut sont remplies, la technique de mesure la plus valable est probablement celle qui consiste à soustraire de l'onde primaire l'onde de recirculation. Lorsque le MTT est relativement long, les trois techniques sont à peu près équivalentes. Lorsqu'il est court, la construction exponentielle donne des valeurs trop faibles, la courbe originale avec base oblique des valeurs trop élevées; dans le premier cas, la mesure néglige une fraction du flux médullaire, dans le second elle inclut une fraction de l'onde de recirculation; le premier procédé nous paraît cependant aujourd'hui préférable au second, car il donne des valeurs de volume vasculaire plus en accord avec les résultats obtenus chez l'animal ou par des techniques de perfusion in vitro. Pour la comparaison du volume vasculaire avec les volumes de distribution d'autres indicateurs, nous avons par conséquent adopté la construction exponentielle. Les valeurs obtenues

Tableau 1
Volume vasculaire rénal (cortical?) chez l'homme et le chien normaux

Auteur	H=homme C=chien	Unité de référence	Flux sanguin rénal (cortical?) ml/min	MTT* sec	Volume vas- culaire rénal (cortical?) ml
CHINARD [2]	C	100 g	360	3,4	20,5
BAKER [1]	C	100 g	-	-	32
EISNER [5]	C	100 g	174	3,5	12
LADEFOGED et PEDERSEN [9]	H	100 g	455	5,2	46
MUNCK et coll. [10]	H	100 g	540	5,5	50
EFFROS et coll. [4]	H	un rein	441	4,7	35
Série person- nelle (8 cas)	H	un rein	582 (414-756)	4,3 (3,3-5,9)	42 (23-60,5)

* Indocyanine, bleu d'Evans, albumine-¹³¹I ou hématies marquées.

chez 8 sujets normaux sont consignées au Tableau 1, avec celles publiées par d'autres auteurs.

Volume de distribution rénal de l'inuline et d'autres indicateurs de la filtration glomérulaire. - Si l'on injecte en même temps que l'indocyanine de l'inuline marquée dans l'artère rénale, l'inuline se répartit tout d'abord dans le compartiment vasculaire; mais à la différence de l'indocyanine, elle diffuse également dans les espaces interstitiels; en outre, une fraction est filtrée par les glomérules, mais n'étant pas réabsorbée par les tubes, ne réapparaît pas dans la veine rénale. Le trajet intratubulaire ne contribue donc pas à allonger le MTT. Le volume de distribution de l'inuline est égal à la somme du volume vasculaire et de l'espace de diffusion interstitiel (Fig. 1).

Le volume de distribution de l'inuline peut être déterminé par l'analyse chimique fractionnée du sang prélevé dans la veine rénale. Il est plus élégant de substituer à l'inuline un indicateur radioactif; l'activité peut être alors mesurée de façon continue et enregistrée sous forme d'une courbe. Nous avons utilisé l'EDTA-⁵¹Cr, dont VORBURGER a montré que la clearance était en moyenne égale aux 93% de celle de l'inuline, avec une très faible dispersion [21]. Un cristal de détection construit spécialement pour cet usage par la maison Packard a été intercalé sur la tubulure quelques centimètres en amont du densitomètre, ce qui correspondait à un décalage de 0,5 sec entre les deux courbes enregistrées simultanément. Les courbes

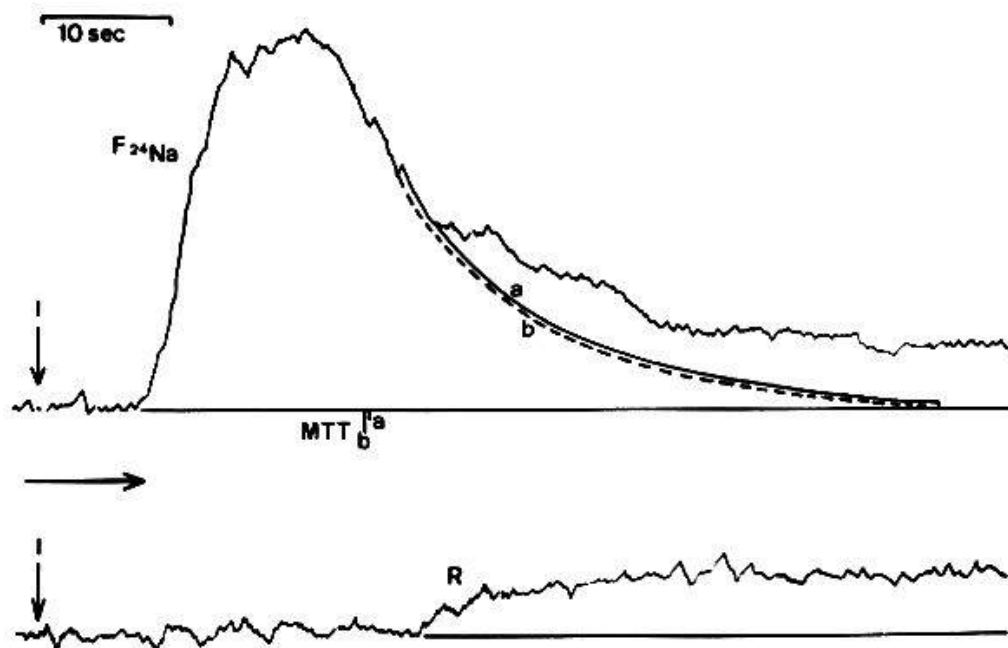


Fig. 4. Courbe de dilution rénale du ^{24}Na (F) et onde de recirculation (R) chez un sujet normal. L'extrapolation exponentielle (a) et la soustraction de l'onde de recirculation (b) donnent ici des temps moyens de passage pratiquement identiques.

d'EDTA- ^{51}Cr obtenues ont été analysées par extrapolation exponentielle (Fig. 4) et étalonnées comme celles de l'indocyanine par la technique de SPARLING [17]. Le MTT mesuré a été multiplié par le flux donné par l'indocyanine pour obtenir le volume de distribution:

$$\text{VD}_{\text{EDTA-}^{51}\text{Cr}} = \frac{F(\text{Indo}) \cdot \text{MTT}(\text{EDTA-}^{51}\text{Cr})}{60}$$

Si l'on calcule le flux sur la base des surfaces correspondant à l'EDTA- ^{51}Cr , on obtient une valeur plus élevée qu'avec l'indocyanine, puisque la fraction filtrée de l'EDTA- ^{51}Cr échappe à l'analyse. Par comparaison, on peut alors calculer le taux de récupération de l'EDTA- ^{51}Cr , en admettant que celui de l'indocyanine soit de 1,0:

$$\text{Taux de récupération (EDTA-}^{51}\text{Cr}) = \frac{F_{\text{INDO}}}{F_{\text{EDTA-}^{51}\text{Cr}}}$$

L'expression $1 - \frac{F_{\text{INDO}}}{F_{\text{EDTA-}^{51}\text{Cr}}}$ correspond donc à l'extraction rénale de l'EDTA- ^{51}Cr rapportée au sang complet. Sur cette base on peut, en tenant compte de l'hématocrite Hc, calculer la clearance plasmatique de l'EDTA- ^{51}Cr , égale aux 93% de la filtration glomérulaire:

$$C_{\text{EDTA-}^{51}\text{Cr}} = F_{\text{Indo}} \cdot \left(1 - \frac{F_{\text{INDO}}}{F_{\text{EDTA-}^{51}\text{Cr}}}\right) \cdot (1 - \text{Hc})$$

Comme il est peu probable que dans le cas d'un indicateur partiellement extravasculaire toutes les conditions pour le calcul d'un volume de distribution réel soient remplies (en particulier il est douteux que la répartition soit homogène), le VD de l'EDTA- ^{51}Cr est une grandeur virtuelle. Elle a néanmoins une signification incontestable pour l'évaluation des dimensions

du compartiment rénal extracellulaire. Les valeurs normales obtenues pour l'inuline par divers auteurs et pour l'EDTA-⁵¹Cr par nous-mêmes sont consignées au Tableau 2.

Volume de distribution rénal du sodium. – Le sodium injecté dans l'artère rénale se répartit dans le compartiment vasculaire et dans les espaces interstitiels. Une fraction est également filtrée par les glomérules, mais à la différence de l'inuline, elle est réabsorbée rapidement par les tubes et réapparaît en grande partie dans le sang veineux rénal, contribuant à allonger le MTT. Des microponctions pratiquées chez le chien ont en effet montré que plus de 90% du sodium étaient réabsorbés en moins d'une minute, 50% en 17–18 sec déjà [22]. C'est dire que le VD du Na comprend une partie du système tubulaire en plus du compartiment vasculaire et des espaces interstitiels (Fig. 1). On peut présumer que le VD tubulaire inclut les lumières contenant l'urine et les structures cellulaires assumant la réabsorption. Il est aussi possible que l'espace interstitiel de diffusion du sodium soit plus étendu que celui de l'EDTA-⁵¹Cr, puisque, dans l'ensemble de l'organisme, le VD du sodium atteint 30% du poids du corps, alors que celui de l'inuline ne dépasse pas 19% [6]. Il se pourrait cependant que l'EDTA-⁵¹Cr diffuse plus rapidement que l'inuline. Ce point devra encore être éclairci.

Il est évident que le VD du sodium ne peut être mesuré qu'à l'aide d'un indicateur radioactif. Nous avons utilisé le ²⁴Na, dont la demi-vie de 15 h est encore tolérable. Les courbes ont été mesurées et étalonnées comme celle de l'EDTA-⁵¹Cr (Fig. 4). Le taux de récupération du ²⁴Na a été généralement quelque peu inférieur à l'unité, en moyenne de 0,95. Ce phénomène s'explique par l'existence d'une fraction non réabsorbée et par la séquestration temporaire d'une fraction de ²⁴Na à réabsorption lente. Le volume de distribution a été calculé par la formule usuelle:

$$VD_{^{24}\text{Na}} = \frac{F(\text{Indo}) \cdot \text{MTT} (^{24}\text{Na})}{60}$$

Nos valeurs obtenues chez 8 individus normaux sont consignées au Tableau 2.

Il est évident qu'ici moins encore que dans le cas de l'EDTA-⁵¹Cr les conditions idéales pour le calcul d'un VD réel ne sont remplies. L'inclusion du Na transporté par l'urine est de nature à prolonger indûment le MTT et à donner un VD excessivement élevé. Néanmoins, la différence entre les VD de l'EDTA-⁵¹Cr et du ²⁴Na doit permettre d'évaluer grossièrement la part qui revient au système tubulaire dans la répartition intrarénale du ²⁴Na.

Volume de distribution de l'eau tritiée. – L'eau tritiée est considérée comme un indicateur de l'eau totale. Injectée dans l'artère rénale, il est probable qu'elle se répartit rapidement dans l'ensemble des compartiments intra- et extracellulaire et que son volume de distribution correspond – avec les réserves d'usage – à celui de l'eau totale du rein. Il peut donc être utilisé comme une mesure de la masse du parenchyme rénal.

Nous ne l'avons pas déterminé personnellement. EFFROS et coll. [4]

Tableau 2
 Volume rénal de distribution de l'inuline (ou EDTA-⁵¹Cr) et du ²⁴Na chez l'homme et le chien normaux

Auteur	H = homme C = chien	Unité de référence	Flux sanguin rénal ml/min	Inuline ou EDTA- ⁵¹ Cr		²⁴ Na	
				MTT sec	VDR ml	MTT sec	VDR ml
CHINARD [2]	C	100 g	360	6,8	40,5	-	-
EISNER [5]	C	100 g	174	6,0	20	11,1	38
EFFROS [4]	H	un rein	441	9,6	72	-	-
Série personnelle, 8 cas	H	un rein	582 (414-756)	9,6 (6,0-12,6)	92 (53-143)	14,4 (9,7-17,8)	139 (87-206)

ont obtenu chez 5 sujets normaux un VD moyen de 152 ml, le rapport VD_{THO}/VD_{T-1824} étant de 4,52.

Intérêt de ces mesures pour la pathogénie du rein du choc. – Le rein du choc est une forme d'anurie aiguë relevant de diverses étiologies, telles que choc hémorragique, traumatique, opératoire, posttransfusionnel ou infectieux. Le mécanisme de l'anurie n'est pas encore élucidé [12]. Les reins, dont le poids est augmenté en moyenne de 30%, présentent histologiquement une dilatation et une turgescence des tubes, parfois de petites nécroses, ainsi qu'un peu d'œdème interstitiel. Ces lésions paraissent insuffisantes pour expliquer l'anurie. D'autre part, même si le choc cardiovasculaire réduit le débit sanguin rénal, les valeurs mesurées lorsque l'anurie persiste après normalisation tensionnelle atteignent 30-60% de la normale [8, 10, 14]. Il paraît donc douteux, à moins d'admettre que l'ischémie affecte exclusivement la corticale ou que le spasme afférentiel s'accompagne d'un relâchement de l'artériole efférente, que ce trouble circulatoire suffise à abolir la filtration glomérulaire. Au contraire, il serait possible que le filtrat glomérulaire, formé en quantités réduites, fût réabsorbé in toto au cours du trajet tubulaire [12]. Rappelons que ce mécanisme a été démontré, il y a 40 ans déjà, par RICHARDS chez la grenouille intoxiquée par le bichlorure de mercure [15].

Il nous a semblé que la mesure simultanée des volumes de distribution de l'indocyanine, de l'EDTA-⁵¹Cr et du ²⁴Na permettrait peut-être de répondre à cette question. En effet, si une vasoconstriction afférentielle, associée à une vasodilatation efférentielle, provoque le tarissement de la filtration glomérulaire, il est probable que le volume vasculaire ne sera pas sensiblement réduit, mais que le MTT de l'indocyanine sera allongé en proportion de la réduction du flux. Le VD de l'EDTA-⁵¹Cr ne sera pas modifié sensiblement, mais son taux de récupération deviendra voisin de 1,0. Le VD du ²⁴Na sera diminué de sa composante tubulaire, puisque filtration et réabsorption seront abolies. Le rapport $VD_{24Na}/VD_{EDTA-51Cr}$ s'abaissera.

Au contraire, si une lésion tubulaire permet la réabsorption passive de toute l'urine primitive, il est probable que le VD de l'EDTA-⁵¹Cr, filtré puis réabsorbé, s'accroîtra et tendra à s'égaliser au VD du ²⁴Na, qui dans ces conditions ne sera pas modifié. Si la lésion tubulaire s'accompagne d'un œdème interstitiel, les VD de l'EDTA-⁵¹Cr et du ²⁴Na s'accroîtront dans une même proportion. Enfin, une désorganisation complète des structures tubulaires, comme dans le cas d'une nécrose étendue, serait compatible avec des échanges bidirectionnels de l'EDTA-⁵¹Cr et du ²⁴Na, ces phénomènes tendant aussi à égaliser les VD.

Les seules expériences de ce type faites jusqu'à ce jour l'ont été par EISNER et coll. [5] chez le chien intoxiqué par le nitrate d'uranium. Chez ces animaux, le flux sanguin rénal et le volume vasculaire étaient abaissés à 60-65% de la normale, le VD de l'inuline augmenté de 50% et le VD du ²⁴Na diminué de 13%; le rapport VD_{Na}/VD_{In} , qui était de 1,83 chez le chien normal, était abaissé à 1,06 chez les animaux intoxiqués. Ces auteurs

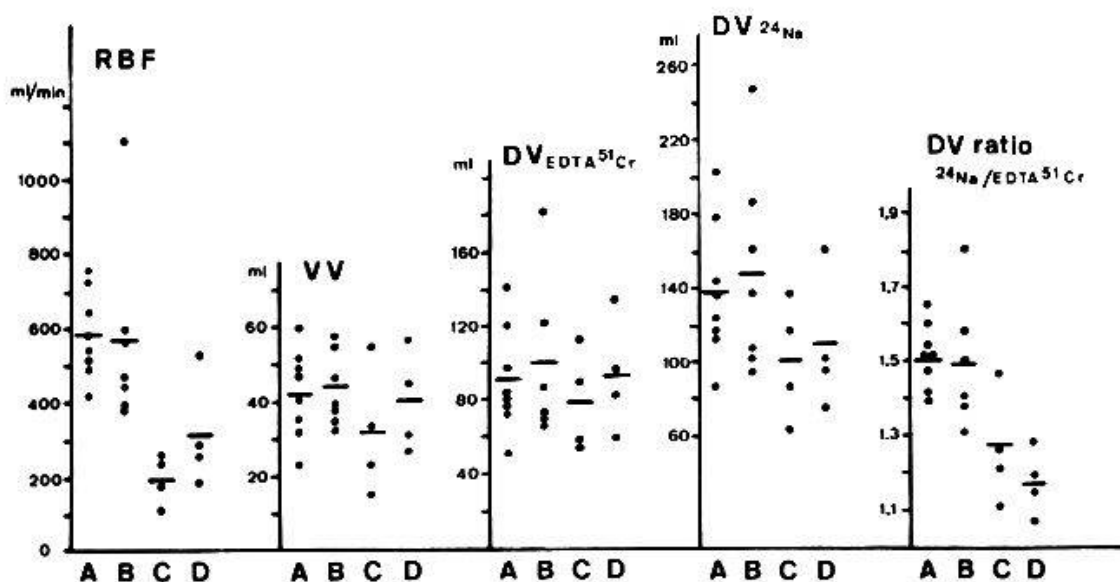


Fig. 5. Flux sanguin rénal (RBF), volume vasculaire (VV), volume de distribution (DV) de l'EDTA-⁵¹Cr et du ²⁴Na et rapport de ces deux derniers chez des sujets normaux (A), des néphropathies non azotémiques (B), des insuffisances rénales chroniques (C) et 4 cas de rein du choc au stade anurique (D). Chez les 4 anuriques, le flux sanguin rénal, le volume de distribution du ²⁴Na et le rapport ²⁴Na/EDTA-⁵¹Cr sont abaissés.

en concluent que ce type d'anurie est dû à une diffusion rétrograde du filtrat.

Comme il est avéré que les lésions tubulaires du rein du choc sont infiniment moins sévères que celles des néphropathies toxiques, les résultats d'EISNER et coll. ne peuvent pas être simplement transposés à la pathogénie du rein du choc de l'homme. Du reste, nos résultats préliminaires ne semblent pas confirmer ceux d'EISNER. J'aimerais les commenter brièvement (Fig. 5).

Dans nos expériences¹, nous avons commencé par enregistrer 3 ou 4 paires de courbes après injection d'un mélange d'indocyanine et d'EDTA-⁵¹Cr. Nous avons ensuite étalonné nos deux appareils à 4-6 reprises avec la même solution. Puis nous avons enregistré 3-4 paires de courbes après l'injection d'un mélange d'indocyanine et de ²⁴Na et procédé à un nouvel étalonnage. Quand le temps et l'état du malade le permettaient, nous avons encore mesuré l'onde de recirculation, après avoir injecté la solution dans l'artère rénale controlatérale. Les valeurs de flux ont été calculées séparément pour les deux séries. Comme, à peu d'exceptions près, elles n'avaient pas varié de façon significative, nous avons pris la moyenne des deux séries pour l'indocyanine et rapporté à cette moyenne les valeurs obtenues pour l'EDTA-⁵¹Cr et le ²⁴Na.

Après avoir examiné 8 sujets normaux (Tabl. 1 et 2), il nous a paru indispensable de mesurer les VD des trois indicateurs chez des malades atteints de néphropathies chroniques, avec ou sans insuffisance rénale, pour avoir des éléments de comparaison. Les glomérulonéphrites chroniques sans

¹ Effectuées en collaboration avec C. VORBURGER et avec l'assistance de H.-U. FUNK, F. MESSERLI, R. SANER et J. TUCKMAN.

azotémie ne se distinguent guère des sujets normaux. Les néphropathies chroniques avec insuffisance rénale présentent une réduction marquée du FSR, un allongement du MTT de l'indocyanine et une réduction discrète du volume vasculaire. Le volume de distribution de l'EDTA-⁵¹Cr est quelque peu diminué, celui du ²⁴Na l'est davantage, de sorte que leur rapport ²⁴Na/EDTA-⁵¹Cr est abaissé. La comparaison avec la surface des ombres rénales, planimétrée sur une radiographie sans préparation ou une tomographie, indique que la diminution de VD_{24Na} est parallèle à celle de la surface, tandis que celle de VD_{EDTA-51Cr} est moins accusée. Ce phénomène s'explique vraisemblablement par la sclérose de l'organe et le remplacement d'une partie des tubes par du tissu fibreux, où l'EDTA-⁵¹Cr diffuse librement, d'où accroissement relatif de son volume de distribution (Tab. 3).

4 cas d'anurie aiguë consécutive à un choc traumatique ou opératoire ont pu être examinés les premiers jours après le tarissement de la formation de l'urine. Chez 2 d'entre eux, le flux sanguin rénal est réduit d'environ 50%, chez le troisième de $\frac{2}{3}$, chez le quatrième, il est subnormal. Le MTT est allongé, le VV et le VD de l'EDTA-⁵¹Cr sont en moyenne normaux. Par contre le VD du ²⁴Na est en moyenne diminué, ce qui se traduit par l'abaissement du rapport des VD_{24Na}/EDTA-⁵¹Cr.

Un de nos cas a été réexaminé au stade polyurique, alors que sa filtration glomérulaire était encore réduite à 37 ml/min. A ce stade, le FSR est subnormal, le MTT de l'indocyanine est encore allongé, le VV est augmenté. Le VD de l'EDTA-⁵¹Cr et du ²⁴Na sont augmentés plus que le VV, en particulier celui de l'EDTA-⁵¹Cr. Le rapport VD_{24Na}/VD_{EDTA-51Cr} est encore quelque peu diminué.

Ce petit nombre de cas ne nous permet pas encore de trancher. Mais le comportement des 4 anuriques aigus suggère plutôt l'exclusion fonctionnelle du système tubulaire que sa participation à une réabsorption pathologique d'EDTA-⁵¹Cr. Nos constatations, qui diffèrent passablement des observations faites par EISNER et coll. [5] chez le chien intoxiqué par le nitrate d'uranium, seraient en accord avec la théorie d'une suppression de la filtration. Mais si la filtration est abolie alors que la circulation rénale n'est diminuée que de 50%, il faut admettre que s'il existe une vasoconstriction afférentielle généralisée, elle doit être assortie d'une vasodilatation postglomérulaire. En accord avec cette hypothèse serait le fait que le volume vasculaire était en moyenne peu réduit dans nos 4 observations. Si cette hypothèse devait s'avérer correcte, elle signifierait que la perturbation hémodynamique responsable de l'anurie aiguë est d'un type extrêmement particulier.

Celui de nos cas qui a été l'objet d'un second examen au stade polyurique montre comme particularité intéressante un flux subnormal, un MTT allongé et par conséquent un VV augmenté. Qu'il existe encore à ce stade une vasodilatation efférentielle est suggéré par les résultats des clearances d'EDTA-⁵¹Cr et de PAH mesurées quelques jours plus tard: filtration glomérulaire 37 ml/min, clearance du PAH 230 ml/min, fraction filtrée abaissée à 0,12. Même si l'on veut admettre qu'une réabsorption partielle de l'EDTA-

Tableau 3

Volumes rénaux de distribution de l'indocyanine, de l'EDTA-⁵¹Cr et du ²⁴Na dans diverses néphropathies et dans le rein du choc (moyennes des groupes, rapportées à un rein)

Diagnostic Nombre de cas	FSR ml/min	Indocyanine		EDTA- ⁵¹ Cr		²⁴ Na		Rapports		
		MTT sec	VD ml	MTT sec	VD ml	MTT sec	VD ml	EDTA/ Indo	Na/Indo	Na/EDTA
Sujets normaux (8)	582 (414-756)	4,3 (3,3-5,9)	42 (23-60,6)	9,6 (6-12,6)	92 (53-143)	14,4 (9,7-17,8)	139 (87-206)	2,20 (1,54-3,25)	3,35 (2,49-4,9)	1,51 (1,4-1,66)
Glomérulonéphrite aiguë (2)	849	3,5	48	8,6	127	12,0	176	2,51	3,50	1,40
Glomérulonéphrite chronique sans azotémie (3)	444	5,3	40	11,5	87	17,0	130	2,01	2,95	1,47
Insuffisance rénale chronique (4)	195	9,2	32	24,8	79	31,2	102	2,46	3,18	1,28
Rein du choc (anurie) (4)	308	8,4	40	19,9	94	23,2	111	2,35	2,78	1,18
Rein du choc (polyurie) (1)	505	7,8	65	19,5	163	25,2	212	2,50	3,25	1,28

^{51}Cr continue à diminuer la filtration apparente, une lésion tubulaire devrait compromettre plus encore la sécrétion du PAH, de sorte que l'abaissement de la fraction filtrée (que nous avons déjà observé précédemment dans l'anurie [11], comme aussi d'autres auteurs [3, 16]) résulte plus vraisemblablement d'une vasodilatation efférentielle. Notons en outre qu'au stade polyurique, les VD de l'EDTA- ^{51}Cr et du ^{24}Na sont augmentés: ceci pourrait refléter un œdème interstitiel; à ce stade, les ombres rénales étaient en effet radiologiquement agrandies.

Sans que le problème du mécanisme de l'anurie soit entièrement élucidé, l'étude des volumes rénaux de distribution de divers indicateurs nous paraît donner des renseignements précieux sur la nature des phénomènes impliqués.

Résumé

Les méthodes de dilution de divers indicateurs appliquées au rein de l'homme permettent de mesurer le flux sanguin et le volume vasculaire, ainsi que d'estimer le compartiment extracellulaire et la portion du système tubulaire impliquée dans le transport du sodium. Dans ce dessein, nous avons utilisé l'indocyanine, l'EDTA- ^{51}Cr et le ^{24}Na . Chez les sujets normaux, les volumes de distribution de ces trois indicateurs sont en moyenne de 42, 92 et 139 ml. Des résultats préliminaires obtenus dans l'anurie aiguë sont compatibles avec la théorie d'une abolition de la filtration glomérulaire, car le ^{24}Na paraît ne plus avoir accès au système tubulaire. Une vasoconstriction afférentielle associée à un relâchement de l'artériole efférente expliquerait la contradiction apparente entre un flux sanguin peu abaissé et une filtration abolie.

Zusammenfassung

Mit Hilfe von Indikatorverdünnungsmethoden ist es beim Menschen möglich, die Nierendurchblutung und das renale Gefäßvolumen zu bestimmen sowie den renalen extrazellulären Raum und den natriumtransportierenden Anteil des Tubulussystems approximativ zu erfassen. Zu diesem Zweck haben wir Indozyanin, EDTA- ^{51}Cr und ^{24}Na verwendet. Beim Normalen betragen die Verteilungsvolumina dieser drei Indikatoren 42 bzw. 92 und 139 ml. Vorläufige Ergebnisse bei der Schockniere weisen auf ein Aufhören der glomerulären Filtration hin, da das Verteilungsvolumen von ^{24}Na abnimmt. Da jedoch bei dieser Affektion die Nierendurchblutung wenig reduziert ist, lässt sich diese scheinbare Diskrepanz nur durch eine Kombination von präglomerulärer Vasokonstriktion und postglomerulärer Vasodilatation erklären.

Riassunto

Grazie al metodo di diluizione dell'indicatore è possibile di determinare nell'uomo l'irrorazione sanguigna e il volume dei vasi renali, come pure di stimare approssimativamente lo spazio renale extracellulare e la frazione del sistema tubolare addetta al trasporto del sodio. Ci siamo serviti a questo

scopo di indocianina, Cr⁵¹-EDTA et Na²⁴. In un soggetto normale, i volumi di distribuzione di questi tre indicatori sono dell'ordine di 42, rispettivamente 92 e 139 ml. Risultati preliminari ottenuti studiando il rene dopo shock parlano per una cessazione della filtrazione glomerulare in seguito a diminuzione del volume di distribuzione del Na²⁴. Dato però che nel caso di questa affezione l'irrorazione sanguigna del rene diminuisce di poco, questa discrepanza apparente può essere spiegata soltanto dalla combinazione di una vasocostrizione preglomerulare e vasodilatazione postglomerulare.

Summary

Indicator dilution methods applied to the human kidney make it possible to measure the renal blood flow and the vascular volume, and to estimate the extracellular volume and the portion of the tubular system involved in sodium transport. In normal subjects we found for indocyanine an average distribution volume of 42 ml, for EDTA-⁵¹Cr 92 ml and for ²⁴Na 139 ml. Preliminary results in acute anuria are consistent with the hypothesis of a suppressed filtration, as ²⁴Na seems to have no longer access to the tubules. The apparent discrepancy between the only moderate reduction of the renal blood flow and the suppression of the glomerular filtration could be explained if we assume that not only an afferent vasoconstriction but also a pronounced postglomerular vasodilation take place.

1. BAKER C. H.: Relationship between renal vascular volume and blood flow resistance. *Amer. J. Physiol.* 219, 1337 (1970).
2. CHINARD F. P., ENNS T., GORESKY C. A. et coll.: Renal transit time and distribution volumes of T-1824, creatinine and water (in dogs). *Amer. J. Physiol.* 209, 243 (1965).
3. CORCORAN A. C., TAYLOR R. D. et PAGE I. H.: Acute toxic nephrosis. *J. Amer. med. Ass.* 123, 81 (1943).
4. EFFROS R. M., LOWENSTEIN J., BALDWIN D. S. et coll.: Vascular and extravascular volumes of the kidney of man. *Circulat. Res.* 20, 162 (1967).
5. EISNER G. M., SLOTKOFF L. M. et LILIENFIELD L.: Distribution volumes in the dog kidney during anuria produced by uranium nitrate. *Amer. J. Physiol.* 214, 929 (1968).
6. GAUDINO M. et LEVITT M. F.: Inulin space as a measure of extracellular fluid. *Amer. J. Physiol.* 157, 387 (1949).
7. HAMILTON W. F., MOORE J. W., KINSMAN M. et coll.: Determination of the circulation time, of the mean velocity of blood flow through the heart and lungs, of the cardiac output and an approximation of the amount of blood actively circulating. *Amer. J. Physiol.* 85, 377 (1928).
8. HOLLENBERG N. K., EPSTEIN M., ROSEN S. M., BASCH R. I., OKEN D. E. et MERRILL J. P.: Acute oliguric renal failure in man: evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine (Baltimore)* 47, 455 (1968).
9. LADEFOGED J. et PEDERSEN F.: Renal blood flow, circulation times and vascular volume in normal man measured by the intraarterial injection external counting technique. *Acta physiol. scand.* 69, 220 (1967).
10. MUNCK O., LADEFOGED J. et PEDERSEN F.: Distribution of blood flow in the kidney in acute renal failure, in: *Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens* (U. GESSLER, éd.). Thieme, Stuttgart 1971.

11. REUBI F.: Clearance tests in clinical medicine. Thomas, Springfield 1963.
12. REUBI F.: Nierenkrankheiten, 2e éd. Huber, Berne 1970.
13. REUBI F. C., GOSSWEILER N. et GÜRTLER R.: A dye dilution method of measuring renal blood flow in man, with special reference to the anuric subject. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* *111*, 760 (1962).
14. REUBI F. C., GOSSWEILER N. et GÜRTLER R.: Renal circulation in man studied by means of a dye-dilution method. *Circulation* *33*, 426 (1966).
15. RICHARDS A. N.: Direct observations of change in function of the renal tubule caused by certain poisons. *Trans. Ass. Amer. Phycns* *44*, 64 (1929).
16. SIROTA J. H.: Carbon tetrachloride poisoning in man. *J. clin. Invest.* *28*, 1412 (1949).
17. SPARLING C. M.: Registratie en kwantitatieve interpretatie van kleurstofverduunningscurves verkregen door reflectiemeting in rood of infrarood licht. Van Gorcum & Co., Groningen 1961.
18. STEWART G. N.: Output of heart in dogs. *Amer. J. Physiol.* *57*, 27 (1921).
19. STOW R. W. et HETZEL P. S.: An empirical formula for indicator-dilution curves as obtained in human beings. *J. appl. Physiol.* *7*, 161 (1954).
20. TAKEUCHI J., ISHIKAWA I., INASAKA T. et coll.: Intrarenal distribution of blood flow in man. *Circulation* *42*, 347 (1970).
21. VORBURGER C., RIEDWYL H. et REUBI F.: Vergleichende Studien zwischen den renalen Clearances von Na-Cr₂⁵¹Cr-äthylendiamintetraacetat, Inulin und Natriumthiosulfat beim Menschen. *Klin. Wschr.* *47*, 415 (1969).
22. WRIGHT F. S., HOWARD S. S., KNOX F. G. et coll.: Measurement of sodium reabsorption by proximal tubule of the dog. *Amer. J. Physiol.* *217*, 199 (1969).
23. ZIERLER K. L.: Circulation times and the theory of indicator-dilution methods for determining blood flow and volume, in: *Handbook of Physiology, Section 2, Circulation, Vol. 1*, p. 585. Amer. Physiol. Soc., Washington 1962.

Adresse de l'auteur: Prof. F. Reubi, Directeur de la Policlinique universitaire de médecine, Freiburgstrasse 3, CH-3003 Berne.