

# Effet de l'ablation partielle ou totale du tissu rénal sur l'hypertension rénovasculaire chez le rat<sup>1</sup>

L'élévation de pression artérielle (PA) qui apparaît après constriction partielle de l'artère rénale chez l'animal d'expérience n'a pas encore trouvé d'explication satisfaisante. Ceci tient en partie aux controverses qui persistent sur certains faits expérimentaux repris ici, notamment le maintien ou la disparition de l'hypertension (HTA) lors de l'excision du rein manipulé (dit rein «ischémique»).

Ce travail porte sur 270 rats mâles, de type Wistar, répartis en deux groupes; dans le premier, nous appliquons sur l'artère rénale droite une pince qui limite son calibre à 0,2 mm; dans le second, nous pratiquons en outre une néphrectomie controlatérale. La pression artérielle est ensuite mesurée à intervalles réguliers par une méthode pléthysmographique sous narcose à l'éther<sup>2</sup>; si nous considérons comme hypertendus les animaux dont la pression artérielle moyenne égale ou dépasse 150 mm Hg (valeur normale:  $107,5 \pm 2,5$  mm;  $n = 65$ ), nous constatons que l'hypertension apparaît plus rapidement et affecte une plus forte proportion d'animaux si l'on ajoute une néphrectomie controlatérale à la constriction de l'artère rénale; dans ce groupe en effet, 40% des animaux sont hypertendus 3 semaines après l'opération (contre 12% dans le groupe avec constriction seule), 80% après 7 semaines (respectivement 40%).

L'hypertension artérielle observée dans ces deux types d'hypertension rénale est-elle due à la disparition d'une fonction rénale qui empêche normalement un système presseur extrarénal de se manifester ou à la libération par le rein ischémique d'une substance pressive?

Dans l'hypertension déclenchée par la constriction d'une artère rénale sans opération controlatérale, la libération d'une substance pressive paraît d'emblée plus probable si l'on considère que la néphrectomie unilatérale (chez le rat et d'autres espèces) ne provoque pas d'élévation de pression alors qu'elle supprime bien plus clairement toute fonction rénale que la constriction artérielle. On s'attend donc à ce que l'excision du rein ischémique soit suivie de la normalisation de la PA par arrêt de la production de l'agent presseur supposé. C'est en effet ce qu'on observe chez ces rats (Tableau I): l'ablation du rein ischémique, 1 à 3 semaines après l'apparition de l'HTA, entraîne après 6 h déjà une normalisation de la PA mesurée par cannulation carotidienne sous narcose au pentobarbital (valeur de la PA normale mesurée par cette méthode:  $120,1 \pm 2,7$  mm Hg/ $n = 37$ )<sup>3</sup>. Dans un groupe de 7 rats, on a mesuré par voie sanglante l'évolu-

tion de la PA de manière continue pendant les 2 h suivant l'opération; la baisse de PA est considérable durant ce laps de temps (Tableau I).

Dans le même modèle expérimental, la néphrectomie bilatérale n'induit pas une normalisation complète de la PA au bout de 24 h lorsqu'elle est pratiquée 1 à 3 semaines après l'apparition de l'HTA (Tableau I); toute production d'un facteur presseur par le rein étant évidemment éliminée, il faut admettre que son effet persiste plus longtemps en l'absence du rein controlatéral; celui-ci serait donc capable de neutraliser l'effet de la substance pressive. Un tel rôle semble confirmé par l'évolution de la PA chez des rats porteurs d'un rein ischémique qui, en dépit de la constriction d'une artère rénale, ne sont pas devenus hypertendus au bout de 8 à 10 semaines. L'ablation du rein controlatéral chez ces animaux entraîne une augmentation nette de la PA (Tableau II).

Chez les rats hypertendus depuis 1 à 3 semaines à la suite de la constriction d'une artère rénale, l'ablation du rein controlatéral provoque également une augmentation de la PA (Tableau II); celle-ci tombe, si l'on enlève 5 jours plus tard le rein ischémique, à une valeur qui ne se distingue pas significativement de la valeur normale après 24 h (Tableau II), ce qui indique que, dans certaines circonstances, la présence d'un rein intact n'est pas nécessaire à la normalisation de la PA.

Les faits rapportés jusqu'ici sont en accord avec l'hypothèse de la libération par le rein ischémique d'une substance pressive. On serait tenté d'admettre que celle-ci s'identifie à la rénine, parce que l'activité plasmatique de cette enzyme est augmentée dans ce type d'hypertension expérimentale<sup>4</sup>, et parce qu'en outre la présence d'un

<sup>1</sup> Ce travail bénéficie du soutien financier du Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (crédit No. 5315) et d'un crédit de recherche de Robapharm SA, Bâle.

<sup>2</sup> F. B. BYROM et C. WILSON, J. Physiol. 93, 301 (1938).

<sup>3</sup> Les PA normales du rat mesurées par la méthode pléthysmographique et par voie sanglante diffèrent quelque peu; si par contre on mesure des PA élevées, la différence entre les deux méthodes disparaît, ce qui justifie la comparaison directe entre les valeurs qu'elles fournissent (mesure parallèle de la PA par les deux méthodes chez 37 rats hypertendus: méthode pléthysmographique  $166,7 \pm 3,5$  mm Hg, voie sanglante  $165,4 \pm 5,2$  mm Hg).

<sup>4</sup> G. SCHAECHTELIN, D. REGOLI et F. GROSS, Am. J. Physiol. 206, 1361 (1964).

Tableau I. Evolution de la pression artérielle (PA) chez le rat porteur d'une constriction partielle de l'artère rénale sans néphrectomie controlatérale après a) excision du rein ischémique, b) excision simultanée des deux reins

Opération	PA avant opération (mm Hg)		PA après opération (mm Hg)				
	Méthode pléthysmographique, narcose éther	Voie sanglante, narcose pentobarbital	Voie sanglante, 30 min	narcose pentobarbital 60 min	120 min	6 h	24 h
Excision du rein ischémique		$167,1 \pm 2,9$ $n = 7$	$151,4 \pm 6,4$	$142,1 \pm 10,3$	$138,6 \pm 8,5$		
	$164,5 \pm 5,1$ $n = 10$					$120,0 \pm 10,2$	
	$159,5 \pm 2,5$ $n = 11$						$111,8 \pm 4,7$
Excision simultanée des deux reins	$158,3 \pm 4,0$ $n = 6$					$151,5 \pm 4,1$	
	$167,0 \pm 5,9$ $n = 10$						$145,5 \pm 6,5$

rein accélère l'inactivation de la rénine par rapport à l'état anéphrique<sup>5</sup>. Un argument contre cette interprétation est cependant le fait que la demi-vie de la rénine, chez le rat, n'est que de 20 à 25 min<sup>5</sup>.

Chez le rat hypertendu par constriction artérielle plus néphrectomie controlatérale, la PA ne manifeste aucune baisse 6 h et 24 h après l'excision du rein ischémique effectuée 1 à 3 semaines après l'apparition de l'HTA (Tableau IIIa): la chute qui apparaît après 36 h pourrait être due surtout au mauvais état des rats consécutif à l'urémie. La baisse enregistrée après une heure doit être attribuée à un mécanisme non spécifique (choc opératoire), puisque l'enregistrement continu par voie sanglante de la PA dans les 2 h qui suivent la néphrectomie ou une opération simulée montre qu'il n'y a pas de différence significative entre ces deux groupes (Tableau IIIb). Ce maintien de l'HTA après excision du rein ischémique confirme certaines données publiées<sup>6,7</sup>.

Tableau II. Evolution de la pression artérielle (PA) chez le rat porteur d'une constriction partielle de l'artère rénale sans néphrectomie controlatérale après excision du rein intact, suivie 5 jours plus tard de l'excision du rein ischémique

PA avant excision du rein intact; méthode pléthysmographique, narcose à l'éther	PA après excision du rein intact; méthode pléthysmographique, narcose à l'éther		PA 24 h après excision seconde du rein ischémique; voie sanglante, narcose pentobarbital
	24 h	5 jours	
115,9 ± 2,8 n = 28 (rats non hypertendus)	119,3 ± 2,6	143,6 ± 3,6	
162,8 ± 4,3 n = 16 (rats hypertendus)	167,5 ± 5,6	173,0 ± 6,4	130,0 ± 6,5

Tableau III. Evolution de la pression artérielle (PA), chez le rat porteur d'une constriction partielle de l'artère rénale avec néphrectomie contro-latérale, après excision du rein ischémique ou opération simulée

a) Mesure discontinue de la PA

Opération	PA avant opération; méthode pléthysmographique narcose éther	PA après opération Voie sanglante, narcose pentobarbital			
		1 h	6 h	24 h	36 h
Excision du rein ischémique	168,0 ± 5,2 n = 10	146,0 ± 14,3			
	162,0 ± 3,35 n = 10		161,2 ± 6,4		
	170,9 ± 5,0 n = 17			168,8 ± 5,5	
	167,9 ± 3,2 n = 12				142,1 ± 7,1

b) Mesure continue de la PA

Opération	PA avant opération; voie sanglante, narcose pentobarbital	PA après opération Voie sanglante, narcose pentobarbital			
		5 min	30 min	60 min	120 min
Opération simulée	178,1 ± 8,7 n = 8	162,5 ± 8,7	170,0 ± 10,8	158,8 ± 12,1	179,0 ± 13,7
Excision du rein ischémique	185,4 ± 6,8 n = 14	176,9 ± 5,9	173,1 ± 6,2	171,4 ± 8,4	173,0 ± 8,1

Si ce type d'hypertension était du à une substance pressive rénale, la persistance de son effet, 24 h après l'arrêt de sa production (dans certains cas 36 h et plus) serait surprenante, mais pourrait être expliquée par une demi-vie très longue ou par un mécanisme d'action indirect.

On ne peut déceler aucune substance pressive dans le sang des rats hypertendus après excision du rein ischémique par la méthode des circulations croisées<sup>5</sup>, ce qui n'exclut naturellement pas un facteur presseur agissant d'une manière différée.

Il se pourrait, d'autre part, que l'HTA soit due non pas à la libération d'une substance hypertensive, mais à la disparition d'une fonction rénale assurant le maintien d'une PA normale, en éliminant une substance hypertensive d'origine extrarénale. Il est difficile de concilier l'une et l'autre de ces deux explications avec le fait qu'aucune substance hypertensive n'a pu être mise en évidence dans le sang de rats porteurs d'une hypertension de ce type par la circulation croisée avec un rat néphrectomié.

*Summary.* Arterial hypertension, elicited in the rat by partial renal artery constriction, appears faster and affects more animals when the controlateral kidney is removed simultaneously. Excision of the 'ischemic' kidney after hypertension of 1 to 3 weeks duration is not followed by any fall of blood pressure during the first 24 h. If the arterial constriction is not accompanied by controlateral nephrectomy, hypertension disappears after removal of the 'ischemic' kidney, diminishes after bilateral nephrectomy and is increased by excision of the 'untouched' kidney.

J. F. LIARD

Université de Lausanne, Institut de Pharmacologie,  
1005 Lausanne (Suisse), 29 mai 1969.

<sup>5</sup> L. HAEFELI, communication personnelle (1969).  
<sup>6</sup> M. A. FLOYER, Clin. Sci. 10, 405 (1951).  
<sup>7</sup> R. H. HEPTINSTALL, Lab. Invest. 14, 2150 (1965).