

A PROPOS DU RYTHME FONCTIONNEL CELLULAIRE DANS LES REINS

O. BUCHER

(Reçu le 20. juin 1960)

Pour bien des auteurs, la conception selon laquelle — dans un rein qui n'est pas trop chargé — une partie seulement des néphrons travaillerait en même temps, a perdu son caractère d'hypothèse. Mais s'agit-il vraiment d'une notion dûment acquise?

A la base de cette théorie se trouvent des observations épiscopiques sur des reins de grenouilles vivantes. A. N. RICHARDS et C. F. SCHMIDT (1924) avaient constaté une certaine intermittence dans la circulation glomérulaire. Selon ces chercheurs, les glomérules qui sont traversés par le sang et qui, en conséquence, fonctionnent à un moment donné, ne représenteraient qu'une fraction du nombre total des glomérules. Des indications analogues, après injection de fluorescéine à des grenouilles également, ont été publiées par PH. ELLINGER et A. HIRT (1929, 1930). Ensuite, malgré des avis opposés (cf. H. L. WHITE, 1939, par exemple), ces observations ont petit à petit été généralisées, ainsi, entre autres, par C. CHAMPY (1947): «Le fonctionnement des tubes rénaux ne paraît pas synchrone. Normalement 50—60% seulement des glomérules paraissent déployés et bien gonflés de sang; les autres ont leur peloton vasculaire ratatiné».

A première vue, les expériences avec des colorants vitaux électronégatifs, comme le bleu trypan, semblaient confirmer l'hypothèse en question, puisque l'on peut voir dans une préparation, au moins au début de l'essai, une partie des coupes des segments initiaux fortement colorée, une autre partie qui l'est faiblement ou éventuellement pas du tout. Cependant, grâce à l'isolation des néphrons, on a appris que ceux-ci ont tous fonctionné, mais que l'athrocytose commence dans la partie proximale du segment pour s'étendre lentement plus loin — et dans tous les néphrons parallèlement — si l'élimination du colorant par l'urine se prolonge (W. VON MÖLLENDORFF, 1930, et autres). Les résultats de la coloration vitale n'appuient donc pas, contrairement à ce qu'avait pensé R. HEIDENHAIN en 1874 déjà, la conception d'un fonctionnement alternant, mais montrent plutôt que tous les néphrons travaillent uniformément. On pourrait éventuellement objecter à cela que l'injection d'un colorant vital

provoque aussi une certaine diurèse qui, elle, serait la cause d'une activation temporaire de tous les néphrons (W. VON MÖLLENDORFF 1941).

De temps à autre, depuis bientôt un siècle, ont paru des publications qui affirment l'existence d'anastomoses artério-veineuses dans les reins. Les travaux de R. SPANNER (1937, 1938) surtout ont eu un grand retentissement. Se fondant sur des préparations avec injection des vaisseaux, cet auteur avait décrit des anastomoses dans le sinus rénal, dans la région corticale (entre les artères et les veines corticales radiées), et dans la capsule rénale. La présence de telles anastomoses artério-veineuses, par la suite beaucoup plus souvent contestée que confirmée (pour la littérature cf. H. W. SMITH 1951 et M. CLARA 1956), cadrerait bien avec l'interprétation de l'appareil juxtaglomérulaire comme dispositif réglant l'irrigation sanguine du glomérule et l'ultrafiltration glomérulaire (cf. par exemple N. GOORMAGHTIGH 1937, W. VON MÖLLENDORFF 1941, H. BECHER 1949. O. BUCHER et E. ZIMMERMANN 1960) ainsi qu'avec la conception de l'activité intermittente des néphrons. Néanmoins, selon l'opinion actuelle des experts, l'existence d'anastomoses artério-veineuses dans les reins n'est pas irréfutablement prouvée (M. CLARA 1956, A. VON KÜGELGEN, K. J. OTTO, B. KUHLO und W. KUHLO 1959) ou, s'il y en avait, elles ne seraient que de moindre signification. Les résultats de la clearance démontrent que le 8% du sang rénal au maximum peut atteindre directement le système veineux sans passage glomérulaire, et dans ce 8% est compris le sang traversant les vaisseaux des capsules fibreuse et adipeuse du rein, du sinus rénal ainsi que du bassinnet (H. W. SMITH 1951).

Prenant en considération les faits que nous venons de résumer, très succinctement il est vrai, on n'est donc pas étonné que l'un des plus éminents spécialistes de la physiologie rénale, H. W. SMITH (1951 et 1957), ait abandonné la théorie de l'intermittence fonctionnelle des néphrons, précisant que tous les néphrons travaillent simultanément et uniformément, bien que ce ne soit pas nécessairement à leur rendement maximal (voir aussi D. D. THOMPSON et collaborateurs 1951 ainsi que B. OCHWADT 1959).

*

Nous sommes arrivés à la même conclusion, mais pour de toutes autres raisons (cf. aussi O. BUCHER 1960). En effet, lors de nos *recherches caryométriques*, nous avons constaté que, dans les segments initiaux (tubes contournés proximaux) et dans les segments intermédiaires (tubes contournés distaux), les différences des tailles nucléaires étaient sensiblement plus grandes *entre les diverses cellules* des néphrons envisagés qu'*entre les différents néphrons*. De toute une série d'expérience (voir thèse J.-A. ANTONIOLI 1960), nous avons pris, à titre d'exemple, quelques résultats obtenus des reins de 4 rats afin d'illustrer notre observation (tableau 1). Pour mettre en relief la dispersion

Tableau 1

Dispersion (intervalle de variation et variance) des tailles nucléaires de néphrons donnés ainsi que des tailles nucléaires moyennes de néphrons différents. Segments initiaux et intermédiaires de reins de rats; 2 animaux témoins (numéros 5 et 6) et 2 animaux soumis à une diurèse expérimentale (numéros 11 et 12)

Partie des néphrons	Essai (et numéro de l'animal)	Tailles nucléaires dans néphrons donnés				Tailles nucléaires moyennes de néphrons différents				Taille nucléaire moyenne ⁴⁾		Nombre des noyaux évalués N	
		intervalle de variation ¹⁾		variance ²⁾ s ²		intervalle de variation ²⁾		variance ³⁾ s ²		\bar{x}			
Segments initiaux	témoin	(5)	36,7)	37,0	221,3)	221,9	24,0)	20,4	133,7)	93,2	132,5)	131,5	100
		(6)	37,3)		222,5)		16,9)		52,7)		130,5)		100
	diurèse	(11)	29,5)	27,9	167,0)	151,7	34,5)	30,9	188,8)	153,5	140,0)	139,7	100
		(12)	26,3)		136,5)		27,3)		118,2)		139,4)		100
Segments intermédiaires	témoin	(5)	31,1)	33,0	186,3)	217,3	13,4)	11,9	37,7)	30,2	108,7)	108,0	100
		(6)	35,0)		248,4)		10,4)		25,6)		107,4)		100
	diurèse	(11)	23,5)	24,0	101,7)	98,6	21,0)	19,0	97,9)	76,6	118,5)	117,4	100
		(12)	24,5)		95,5)		17,0)		55,3)		116,3)		100

1. Chaque chiffre représente la moyenne de respectivement 20 et 40 néphrons pour chacun desquels on a mesuré 5 noyaux dans la même coupe du segment indiqué.
2. Chaque chiffre est la moyenne de respectivement 4 et 8 groupes de 5 néphrons.
3. Chaque chiffre indique, pour les segments en question, la variance des tailles nucléaires moyennes de respectivement 20 et 40 néphrons.
4. La taille nucléaire moyenne est indiquée en mm², les noyaux ayant été dessinés à un agrandissement linéaire de 2300 fois et ensuite planimétrés.

des tailles nucléaires, nous avons calculé l'intervalle de variation et la variance pour chaque animal et pour les deux tubes urinaires en question.

La caractéristique la plus simple pour exprimer la dispersion est l'intervalle de variation, c'est-à-dire la différence entre les valeurs extrêmes de la variable étudiée (en l'occurrence la grandeur nucléaire). L'intervalle de variation présente cependant l'inconvénient de se baser uniquement sur les valeurs extrêmes qui, pour une raison ou une autre, peuvent une fois être exceptionnelles voire accidentelles. C'est pourquoi nous avons aussi calculé la variance s^2 selon la formule:

$$s^2 = \frac{\sum (f \cdot x^2) - \bar{x} \cdot \sum (f \cdot x)}{N - 1}$$

dans laquelle f représente la fréquence et x les tailles nucléaires mesurées dont \bar{x} est la moyenne arithmétique; N indique le nombre des mesure individuelles considérées. Ajoutons encore que, en tirant la racine carrée de la variance s^2 , on arrivera à un autre paramètre, appelé écart-type.

Or, le tableau 1 nous démontre nettement que l'on trouve une dispersion des tailles nucléaires beaucoup plus grande en les comparant dans un tube donné qu'en faisant la comparaison entre des néphrons différents. Cette constatation parle contre la conception d'un fonctionnement intermittent d'une certaine importance des néphrons. En revanche, la variation considérable des grandeurs nucléaires au sein des néphrons fait penser à un rythme fonctionnel de leurs cellules; des observations morphologiques, sur lesquelles nous reviendrons tout à l'heure, nous semblent également appuyer cette nouvelle hypothèse de travail.

Si la variation volumétrique des noyaux dans les segments initiaux et intermédiaires est due au fait que leurs cellules ne travaillent pas simultanément et uniformément dans un rein, dont on ne demande pas un plein rendement, il faudra admettre que la dispersion des tailles nucléaires sera réduite dans l'organe surchargé, où une mise en train de toutes les cellules est nécessaire. Un coup d'oeil sur le tableau 1 nous confirme que cela est effectivement le cas: dans les reins soumis à une diurèse expérimentale, l'intervalle de variation et la variance des grandeurs nucléaires dans les néphrons étudiés ont diminué de façon significative par rapport aux reins des animaux témoins.

La diurèse a été provoquée par des injections sous-cutanées de solution de Tyrode sans glucose, diluée dans le rapport de 1 à 3. Les animaux en question ont reçu quatre injections entre 9 et 17 heures et ont été tués, comme les animaux témoins, à 18 heures; le total de la solution saline injectée équivalait à 10% du poids corporel. Pour avoir de plus amples détails sur ces essais, on lira la thèse de J.-A. ANTONIOLI.

Il n'est pas surprenant de constater un agrandissement de la taille nucléaire moyenne (gonflement nucléaire fonctionnel) dans les segments initiaux et intermédiaires des reins surchargés (cf. O. BUCHER et CL. GAILLOUD 1958). Par contre, nous avons été frappés par le fait que la dispersion des grandeurs nucléaires moyennes des divers néphrons y est augmentée. A propos de ce résultat plutôt inattendu, que nous aimerions encore vérifier par des expériences à plus grande échelle, nous n'oserions encore tenter une interprétation.

En outre, nous sommes convaincus que le rythme fonctionnel cellulaire est fortement influencé par un rythme diurne, — problème qui est actuellement aussi en voie d'étude dans notre institut.

*

Les études morphologiques et histochimiques des tubes rénaux produisent également des résultats qui parlent en faveur de la thèse d'un rythme fonctionnel cellulaire. Aussi, dans des préparations ordinaires colorées à l'hématoxyline-éosine ou à l'azan, trouve-t-on souvent, dans les mêmes coupes de tubes,

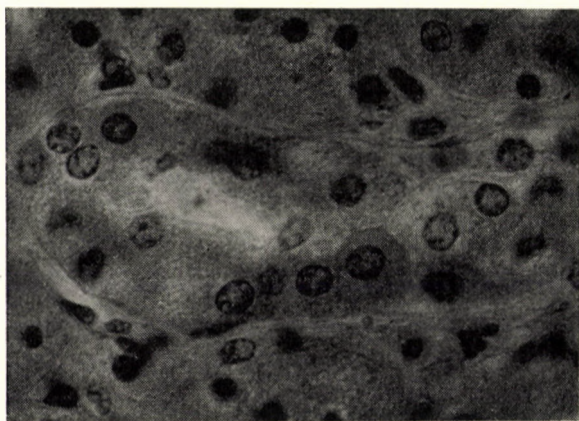


Fig. 1. Segment initial (partie contournée) d'un rein humain. Cellules d'aspect inégal représentant des stades fonctionnels différents. Fixation: «Susa» d'après Heidenhain, 10 μ , coloration: hématoxyline-éosine

des cellules d'aspect différent, par exemple quant à la structure et à la coloration du cytoplasme, comme le montre la figure 1 (rein humain). Des observations analogues se font sur des reins qui ont été soumis à toutes sortes de réactions histochimiques.

R. BACHMANN et U. BÖLKE (1955), qui ont avant tout travaillé sur des cobayes et avec la réaction au PAS (acide périodique-Schiff), ont également vu des images de comportement alternatif des cellules épithéliales dans les mêmes coupes de segments initiaux. Les différences structurales en question concernent la bordure en brosse et les granulations PAS-positives du corps cellulaire, et ces auteurs pensent avoir affaire à des stades fonctionnels différents. Nous partageons cette opinion, qui correspond à nos propres constatations, et nous ne pensons pas qu'il soit justifié de distinguer un ou plusieurs types cellulaires dans une même coupe d'un segment donné.

En revanche, nous savons naturellement qu'un segment initial, par exemple, peut être subdivisé en plusieurs portions de différenciation cellulaire spécifique, comme cela a déjà été avancé par W. VON MÖLLENDORFF (1930) et confirmé par bien des travaux histochimiques (cf. F. S. SJÖSTRAND 1944, J. B. LONGLEY et E. R. FISCHER 1954, P. VAN WETTER 1955, G. MÜLLER 1956, et autres). Aussi peut-on trouver, dans la substance corticale du rein, des coupes de segments initiaux d'aspect inégal, sans que ce fait ait la moindre corrélation avec une activité intermittente des néphrons.

Nous sommes en train de compléter nos travaux sur le rein par des recherches faites au microscope électronique dont nous relaterons les résultats ultérieurement. Toutefois, nous pouvons mentionner dès maintenant que les photographies prises au microscope électronique montrent de temps en temps des différences structurales notables entre des parties comparables de cellules voisines, le plus souvent des différences de densité de la structure protoplasmique.

Dans une publication, qui traite en premier lieu du pancréas du cobaye et de la névroglie médullaire de la souris blanche, mais qui mentionne également, entre autres organes, les tubes contournés proximaux du rein humain, E. WÜSTENFELD (1955) a insisté sur un certain dimorphisme nucléaire, une partie des noyaux étant plus claire, une partie plus foncée. D'après cet auteur, dans un organe «au repos», les noyaux sombres sont plus grands et se trouvent plus fréquemment que les noyaux clairs, tandis que, lors d'une stimulation fonctionnelle, la taille et le pourcentage des noyaux clairs augmentent et finissent par dépasser ceux des noyaux foncés. Les différences de coloration des noyaux seraient donc en rapport avec l'état fonctionnel des cellules.

A ce point de vue, nous avons également étudié quelques reins humains ainsi qu'un grand nombre de reins animaux (rats et souris), en partie surchargés expérimentalement. Toutefois, en ce qui concerne cet organe, nous n'avons pas eu de résultat concluants, permettant de confirmer l'opinion de WÜSTENFELD à propos des noyaux foncés. Dans les segments surchargés des néphrons, les noyaux sont bel et bien agrandis; cependant, dans tous les reins, les noyaux foncés sont rares à condition que l'organe ait été fixé immédiatement après la mort (cf. O. BUCHER 1959).

En revanche, nous avons constaté dans le comportement des nucléoles des variations qui pourraient fort bien être en relation avec le rythme fonctionnel cellulaire, mais cette question n'a pas encore été examinée systématiquement.

Résumé

L'auteur discute l'hypothèse de l'intermittence de l'irrigation glomérulaire et du travail intermittent des néphrons. Il ne croit pas que cette conception soit suffisamment étayée par des faits dûment acquis. Des recherches caryométriques ainsi que des études morphologiques et histochimiques font plutôt penser à un certain rythme fonctionnel des cellules au sein des néphrons. De plus, il existe sans doute aussi un rythme diurne.

BIBLIOGRAPHIE

- I. ANTONIOLI, J.—A.: (1960) Recherches caryométriques sur l'histophysiologie du rein. II. Le comportement des segments initiaux et intermédiaires du rein de rat lors de surcharge hydrique (Thèse de doctorat, Lausanne 1959). *Biol. lat.* 13, 369—388. — 2. BACHMANN, R., und BÖLKE, U.: (1955) Die mit Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion darstellbaren Strukturen der Niere von Meerschweinchen und Kaninchen (speziell Sphäroidkörperchen). *Z. Zellforsch.* 42, 423—438. — 3. BECHER, H.: (1949) Die gestaltlichen Grundlagen der Strombahnsteuerung am Gefässpol der Malpighischen Körperchen in der menschlichen Niere. *Aerzt. Forsch.* 3, 351—367. — 4. BUCHER, O.: (1959) Karyometrische Untersuchungen an menschlichen Nieren sowie einige allgemeine Bemerkungen über Kernmessungen an Nieren. *Z. mikr.-anat. Forsch.* 65, 180—199. — 5. BUCHER, O.: (1960) Beitrag zu den karyometrischen Untersuchungen an Nieren. *Z. mikr.-anat. Forsch.* 66 (sous presse). — 6. BUCHER, O., und GAILLOUD, CL.: (1958) Zum Verhalten der Zellkerne bei verschiedenen Funktionszuständen der Nierenkanälchen. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 14, 254—272. — 7. BUCHER, O., et ZIMMERMANN, E.: (1960) A propos de la macula densa du rein. *Acta anat.* 42, 352—371. — 8. CHAMPY, C.: (1947) Histologie de l'appareil urinaire. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 18000 B. — 9. CLARA, M.: (1956) Die arterio-venösen Anastomosen. Springer, Wien. — 10. ELLINGER, PH., und HIRT, A.: (1929, 1930) Mikroskopische Untersuchungen an lebenden Organen. II. und III. Zur Funktion der Froschniere. *Arch. exper. Path.* 145, 193—210, und 150, 285—297. — 11. GOORMAGHTIGH, N.: (1937) L'appareil neuro-myo-artériel juxtaglomérulaire du rein; ses réactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinifère. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 124, 293—296. — 12. HEIDENHAIN, R.: (1874) Mikroskopische Beiträge zur Anatomie und Physiologie der Nieren. *Arch. mikr. Anat.* 10, 1—50. — 13. LONGLEY, J. B., and FISHER, E. R.: (1954) Alkaline phosphatase and the Periodic Acid Schiff reaction in the proximal tubule of the vertebrate kidney. *Anat. Rec.* 120, 1—21. — 14. MÖLLENDORFF, W. VON: (1930) Der Exkretionsapparat. II. Die Niere. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen* VII/1. — 15. MÖLLENDORFF, W. VON: (1941) Ueber lokale Arbeitsregulatoren in der Niere des Menschen. *Jahreskurse Aerzt. Fortbildung* 32, XII/37—44. — 16. MÜLLER, G.: (1956) Die mit der Hale-PAS-Reaktion nachweisbare Differenzierung des Nephrons. *Acta histochem.* 2, 279—285. — 17. RICHARDS, A. N., and SCHMIDT, C. F.: (1924) A description of the glomerular circulation in the frog's kidney and observations concerning the action of adrenalin and various other substances upon it. *Am. J. Physiol.* 71, 178—208. — 18. SJÖSTRAND, F. S.: (1944) Ueber die Eigenfluoreszenz tierischer Gewebe mit besonderer Berücksichtigung der Säugetierniere. *Acta anat., Suppl.* 1, 1—163. — 19. SPANNER, R.: (1937) Der Abkürzungskreislauf der menschlichen Niere; Beitrag zur Kenntnis der Leistungs-zweiteilung ihres Gefässsystems. *Klin. Wschr.* 16, 1421—1423. — 20. SPANNER, R.: (1938) Ueber Gefässkurzschlüsse in der Niere. *Anat. Anz.* 85, Erg.—Bd., 81—90. — 21. SMITH, H. W.: (1951) *The kidney*. Oxford University Press, New York. — 22. SMITH, H. W.: (1957) *Principles of renal physiology*. Oxford University Press, New York. — 23. WETTER, P. VAN: (1955) Différenciation de trois zones dans le tube contourné du rein de la souris mâle par la réaction de Gomori pour la phosphatase alcaline. *Ann. Endocrinol.* 16, 386—389. — 24. WHITE, H. L.: (1939) Observations indicating absence of glomerular intermittence in normal dogs and rabbits. *Am. J. Physiol.* 128, 159—168. — 25. WÜSTENFELD, E.: (1955) Variationsstatistische Untersuchungen über bemerkenswerte Grössenunterschiede «heller» und «dunkler» Zellkerne. *Z. Zellforsch.* 41, 361—371. — 26. KÜGELGEN, A. VON, OTTO, K. J., KUHLO, B., und KUHLO, W.: (1959) Die Gefässarchitektur der Niere. G. Thieme, Stuttgart. — 27. OCHWADT, B.: (1959) Nierendurchblutung und Diurese. In »Diurese und Diuretica«. Springer, Berlin. — 28. THOMPSON, D. D. BARRETT, M. J. and PITTS, R. F.: (1951) Significance of Glomerular Perfusion in Relation to Variability of Filtration Rate. *Am. J. Physiol.* 167, 546—552.

О ФУНКЦИОНАЛЬНОМ КЛЕТОЧНОМ РИТМЕ В ПОЧКАХ

О. БУХЕР

Обсуждается гипотеза о переменном протекании крови через клубочки и о рабочем ритме нефронов. По мнению автора это воззрение недостаточно подкрепляется неопровержимыми фактами. Кариометрические, как и морфологические и гистохимические исследования указывают скорее на определенный клеточный ритм функции в рамках нефронов. Впрочем, несомненно существует также суточный ритм.

ÜBER DEN ZELLULÄREN ARBEITSRHYTHMUS IN DEN NIEREN

O. BUCHER

Der Verfasser diskutiert die Hypothese der abwechslungsweisen Durchströmung der Glomeruli und des Arbeitsrhythmus der Nephrene. Er glaubt nicht, daß diese Auffassung durch unumstößliche Tatsachen genügend gesichert ist. Karyometrische sowie morphologische und histochemische Untersuchungen lassen eher an einen gewissen zellulären Funktionsrhythmus im Rahmen der Nephrene denken. Im übrigen besteht zweifellos auch ein 24-Stunden Rhythmus.

Prof. Dr. Otto BUCHER, Rue du Bugnon 9, Lausanne, Suisse