22.

1967

Rb 86

REVUE ROUMAINE DE PHYSIOLOGIE

TIRAGE À PART

TOME 4 1967 N° 3

ÉDITIONS DE L'ACADÉMIE DE LA RÉPUBLIQUE SOCIALISTE DE ROUMANIE

REV. ROUM. PHYSIOL., 1967, 4, 3, 195–203

L'IRRIGATION DE CERTAINS ORGANES ENDOCRINES ET NON ENDOCRINES APRÈS L'EFFORT PHYSIQUE ET SOUS L'EFFET PHARMACOLOGIQUE *

par P. DEREVENCO, VERA DEREVENCO, Z. URAY et T. HOLAN

612.766.1

Chez des rats soumis à un effort par la nage et/ou à l'effet pharmacologique de certaines drogues (atropine — 1 mg/100 g du poids corporel ; chlorpromazine — 3 mg/kg i.m. ; hexaméthonium — 1 mg/100 g i.m.) on a déterminé, à l'aide du procédé de la répartition du Rb^{86}, l'irrigation relative de la surrénale, de la thyroïde, de l'hypophyse, du myocarde, du muscle strié, du rein et du foie. Les résultats obtenus après l'administration des substances démontrent que la réactivité vasculaire diffère beaucoup d'un organe à l'autre. Parmi les variations les plus évidentes, on décrit la vasoconstriction thyroïdienne et rénale. L'effort par la nage réduit l'irrigation de ces organes tout comme celle du foie et produit un accroissement de l'irrigation du muscle.

Dans des travaux précédents nous avons étudié les effets de l'effort physique sous l'influence de certaines drogues neurotropes ; ainsi nous avons décrit une technique pour provoquer un stress neurohumoral complexe [7], les modifications hormonales et métaboliques dans ces conditions [8] [9] et les relations entre le facteur parhmacologique et le niveau d'activité de l'organisme [6]. Un de ces travaux [8] contenait aussi des informations sur l'irrigation de la surrénale et de la thyroïde après l'effort et sur le rapport entre l'irrigation et l'incorporation du radiophosphore par ces tissus : ainsi l'irrigation de la surrénale restait invariable tandis que l'irrigation de la thyroïde devenait moindre ; d'autre part l'incorporation du radiophosphore dans la surrénale, qui constitue un indice de l'activité endocrinienne, n'était pas directement dépendante de l'irrigation de cette glande, surtout chez les rats en repos. Pour mieux préciser le facteur circulatoire pendant un stress neurohumoral et pour obtenir des données nécessaires à l'étude de la corrélation entre l'irrigation et d'autres modifications, dont l'incorporation du radiophosphore, nous nous sommes proposé de mesurer plus en détail l'irrigation des principaux organes endo-

* Reçu le 23 mars 1967

criniens qui sécrètent des stress-hormones et aussi l'irrigation de certains viscères chez des animaux soumis aux sollicitations. Le même modèle expérimental permettait d'étudier les effets pharmacologiques dans les conditions d'activité et de vérifier les observations précédentes concernant la modification de ces effets après l'effort physique.

Dans ce but on devait utiliser une méthode qui elle même ne constitue pas un stress important, méthode qui serait applicable à des animaux non narcotisés et qui pourrait simultanément fournir des informations sur la circulation de plusieurs organes et tissus. De tels procédés ne sont pas nombreux [18].

L'irrigation peut être déterminée soit par la méthode des thermosondes, soit avec des radioisotopes. La méthode thermo-électrique, actuellement en progrès dans plusieurs laboratoires [16] [18] est suffisamment sensible mais pour mesurer simultanément l'irrigation de plusieurs organes il est nécessaire de posséder un appareillage complexe et de faire des standardisation répétées.

Pour ce motif nous avons préféré le procédé basé sur la répartition des isotopes radioactifs en appliquant la technique de Sapirstein [28] avec du Rb^{86}, dans une variante simplifiée.

TECHNIQUE

Pour les expériences on a utilisé 70 rats d'un poids de 140–200 g, non sélectionnés, qui furent divisés dans les lots suivants :

I. Des témoins en repos, injectés avec du NaCl 9%.

II. Des rats soumis à un effort par la nage, pendant 60–90 minutes. La température de l'eau était de 30 ± 1°C. Pour réaliser un effort plus intense on surchargeait les animaux d'un poids qui constituait 5–6% du poids corporel.

III. Des rats auxquels on injectait de l'atropine (1 mg/100 g du poids corporel, i.m.).

IV. Des rats injectés à l'atropine et soumis à l'effort physique.

V. Des animaux auxquels on injectait de la chlorpromazine (Largactil) en dose de 3 mg/kg i.m.

VI. Des rats injectés à la chlorpromazine et soumis à l'effort.

VII. Des animaux auxquels on injectait de l'hexaméthonium (1 mg/100 g i.m.).

VIII. Des rats injectés à l'hexaméthonium et soumis à l'effort.

Les animaux étaient soumis à l'effort par la nage, à des intervalles de temps qui correspondaient à l'action maximale de ces substances et sacrifiés immédiatement après l'effort. Chez les rats témoins, en repos, on respectait les mêmes intervalles de temps. Comme nous l'avons mentionné, l'irrigation régionale a été étudiée à l'aide de la répartition du Rb^{86}, procédé élaboré par Sapirstein et appliqué par Takáts et collab. [33] [34] [35] et par d'autres auteurs [4] [5] [10] [11] [13] [19] [21] [23] [32]. Cette méthode sert aussi pour mesurer l'irrigation des glandes endocrines [14] [15] [20] [22] [30] [31] [32].

Sapirstein avait précisé qu'après l'injection du rubidium, cet élément, de même que le potassium, est distribué rapidement dans les organes et les tissus, proportionnellement à leur irrigation. Ainsi en mesurant la quantité du Rb^{86} dans les différents territoires on évalue leur perfusion (fraction d'organe) et surtout leur irrigation capillaire.

La quantité du Rb^{86} fixée dans les différents organes se maintient à un niveau stable entre 20—80 secondes après l'injection; plus tard la répartition commence à se modifier grâce à la recirculation du Rb^{86}.

Dans le procédé original de Sapirstein, les analyses sont exécutées sur des rats narcotisés, parallèlement avec la détermination du débit cardiaque.

Parce que notre but était de mesurer l'irrigation relative des organes chez le rat non narcotisé, immédiatement après l'effort, nous avons appliqué un procédé simplifié. Pratiquement l'expérience se réalise de la manière suivante : le Rb^{86} est administré par voie intra-veineuse sous forme de Rb^{86} Cl (10 microcurie en 0,5 ml de NaCl 9%0. Après 30—40 secondes l'animal est sacrifié à l'instant par une injection intra-veineuse de 0,5 ml KCl en solution saturée. Les organes sont prélevés le plus rapidement possible, pesés et mis dans une solution de KOH 20%0 jusqu'à une homogénéisation complète. Alors on mesure l'activité gamma des tissus de même que d'un échantillon de Rb^{86} témoin. Les déterminations sont faites avec un compteur à scintillation avec un cristal de INa avec puits d'un diamètre de 50 mm raccordé à un compteur électronique des rayons gamma avec sept décades.

Etant donné son passage lent par la barrière hémato-encéphalique, le Rb^{86} ne permet pas de déterminer l'irrigation du cerveau. Dans ce but on peut utiliser l'antipyrine-I^{131} [25] [29]; les conditions de travail sont analogues à celles décrites plus haut.

Les résultats concernant la répartition du Rb^{86} sont exprimés en pour - cents d'après la formule suivante :

$$\text{La fraction de l'organe (\%)} - \frac{\text{quantité du } Rb^{86} \text{ dans l'organe}}{\text{dose totale du } Rb^{86} \text{ administré.}}$$

RÉSULTATS

Les résultats concernant la répartition du Rb^{86} sont présentés dans le tableau 1. L'irrigation des différents organes, exprimée par la différence par rapport aux valeurs trouvées chez les rats témoins est illustrée dans des figures.

Parmi les organes endocrines, la thyroïde subit les variations les plus grandes, surtout dans le sens de la vasoconstriction, qui est significative, tant après la nage, qu'après l'administration de l'hexamétonium en repos.

Au niveau de l'hypophyse les modifications sont réduites.

Dans la surrénale l'irrigation décroît nettement seulement après l'administration de la chlorpromazine en repos.

En ce qui concerne les organes non endocrines, les variations les plus évidentes s'observent dans le rein, dont l'irrigation subit après l'effort et les substances stressantes une réaction vasoconstrictive.

Dans le foie l'irrigation décroît après l'effort ou la chlorpromazine et croît après l'hexaméthonium.

La perfusion du myocarde reste pratiquement inchangée. Dans le muscle strié on observe un accroissement variable de l'irrigation. La circulation plus intense provoquée par la nage est accentuée par l'atropine ou par l'hexaméthonium, mais elle est réduite par la chlorpromazine.

Si on groupe les résultats d'après l'action pharmacologique, on remarque les faits suivants :

— L'hexaméthonium (fig. 1) a des effets variables : une baisse significative de l'irrigation de la thyroïde et du rein et une hausse évidente dans

Tableau 1

Répartition du Rb^{86} dans divers organes après l'effort et l' administration des drogues

LOT		n	Surrénale %/100 mg	Thyroïde %/100 mg	Hypophyse %/100 mg	Rein %/g	Foie %/g	Myocarde %/g	Muscle strié %/g
I Repos	$\bar{X}$	17	0,20	0,35	0,20	4,5	0,47	2,9	0,34
	± ES		0,02	0,03	0,01	0,5	0,04	0,1	0,03
II Effort par la nage	$\bar{X}$	9	0,20	0,22	0,17	2,9	0,35	2,4	0,41
	± ES		0,02	0,03	0,38	0,3*	0,02*	0,2*	0,04
III Atropine	$\bar{X}$	5	0,27	0,31		1,8		2,3	0,36
	± ES		0,06	0,03		0,2+		0,1+	0,02*
IV Atropine + effort	$\bar{X}$	5	0,26	0,26		1,75		2,35	0,54
	± ES		0,04	0,01		0,14+		0,15	0,08
V Chlorpromazine	$\bar{X}$	9	0,15	0,32	0,16	2,8	0,32	2,65	0,42
	± ES		0,01	0,02+	0,02	0,3+	0,03+	0,20	0,04
VI Chlorpromazine + effort	$\bar{X}$	5	0,20	0,31	0,16	1,6	0,35	2,2	0,30
	± ES		0,02*	0,05	0,03	0,8	0,04	0,2	0,05
VII Hexaméthonium	$\bar{X}$	5	0,18	0,19	0,18	3,7	0,46	3,1	0,41
	± ES		0,01	0,01+	0,01	0,3	0,02	0,2	0,02
VIII Hexaméthonium + effort	$\bar{X}$	5	0,23	0,19	0,16	3,2	0,55	3,3	0,50
	± ES		0,02*	0,02	0,02	0,3	0,06+	0,2+	0,01*+

Obs. Les différences significatives du point de vue statistique sont marquées par les signes suivants: * – différence entre le repos et l'effort ; + – différences dans les conditions du repos (lots I, III, V, VII.) ; ++ – différences dans les conditions de l'effort (lots II, IV, VI, VIII).

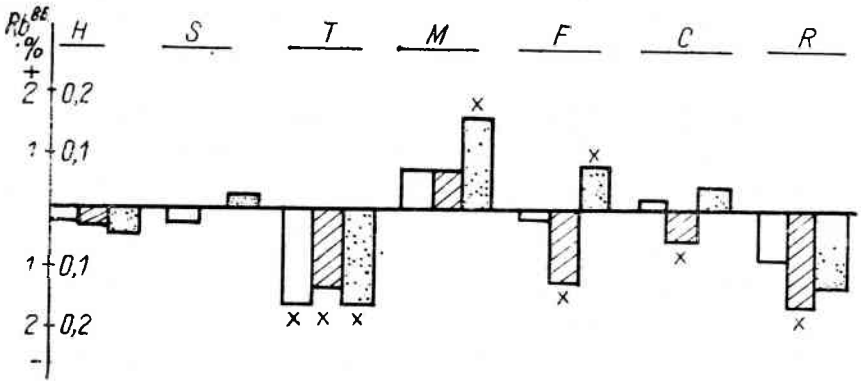

Fig. 1. — L'irrigation des organes après injection d'hexaméthonium. Les modifications en pour-cent de l'irrigation (+ ou —) sont rapportées aux valeurs obtenues chez les rats témoins, en repos (ligne horizontale). *Espaces blancs* : résultats après l'effort ; *espaces hachurés* : après l'hexaméthonium ; *espaces pointillés* : après l'haxaméthonium + effort par la nage. *H*, hypophyse ; *S*, surrénale ; *T*, thyroïde *M*, muscle strié ; *F*, foie ; *C*, myocarde ; *R*, rein.
Le signe × indique les modifications significatives du point de vue statistique.

le muscle. Dans le foie l'hexaméthonium réduit l'irrigation mais associée à l'effort cette drogue a une action inverse.

— La chlorpromazine (fig. 2) a, dans nos conditions expérimentales, des effets vasoconstrictifs sur la surrénale, le rein et le foie.

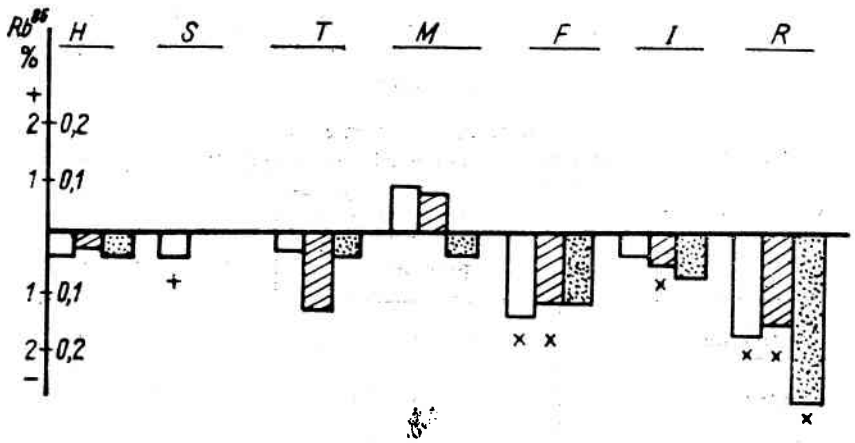

Fig. 2. — L'irrigation des organes après injection de chlorpromazine. Les mêmes explications que pour la fig. 1.

— L'atropine (fig. 3) fait accroître nettement l'irrigation de l'effort au niveau du muscle (espace pointillé) et a une faible action vasodilatatrice dans la surrénale ; dans le reste des organes étudiés l'irrigation décroît.

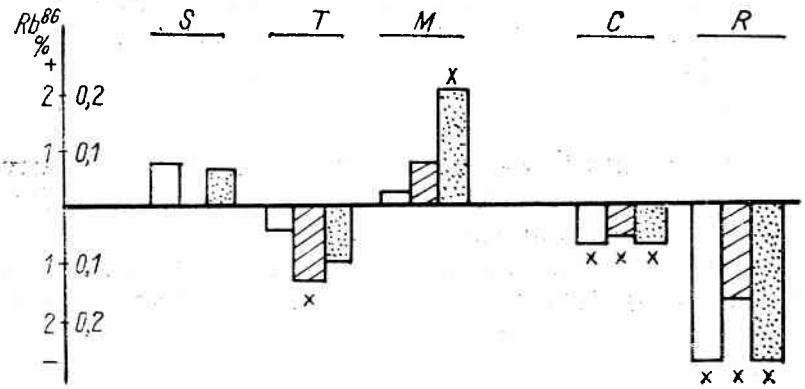

Fig. 3. — L'irrigation des organes après injection d'atropine. Les mêmes explications que pour la fig. 1.

DISCUSSIONS

1. Le procédé utilisé pour l'évaluation de l'irrigation des organes présente — même dans une variante simplifiée — l'avantage de pouvoir déterminer simultanément le niveau circulatoire de plusieurs territoires.

La comparaison de nos résultats avec les valeurs citées dans la littérature est importante, car ce fait représente un critérium de la validité

du procédé utilisé par nous. Une telle comparaison est rendue difficile par l'existence de plusieurs modalités d'exprimer les résultats. Tout de même, les valeurs comparatives présentées dans le tableau 2 montrent que nos résultats sont superposables à ceux des autres auteurs.

Tableau 2

Valeurs de l'irrigation en repos

Les résultats sont exprimés soit par la fraction de l'organe, soit sont rapportés au poids

Organe	Données bibliographiques	Données propres
Surrénale	0,09%/organe (1)	0,07%/organe
Thyroïde	0,335%/100 mg (2)	0,35%/100 mg
Myocarde	2,1%/organe (3)	2,3%/organe
Foie	0,56%/1 g (3)	0,47%/1 g
Rein	4,4%/1 g (3)	4,5%/1 g

(1) Kolthoff et coll. 1964 [20].
(2) Solomon et coll. 1963 [31].
(3) Takács L., Vajda V., 1963 [33].

Les quelques différences peuvent être expliquées par le fait que nous avons expérimenté sur des animaux sans narcose. Bien que dans ces conditions apparaissent des variations individuelles plus grandes, l'erreur standard (ES) des résultats obtenus chez les témoins ne dépasse pas 10%.

Quoique nos résultats soient exprimés en valeurs relatives, ils se disposent, en ce qui concerne l'intensité de l'irrigation des différents organes, dans le mêms ordre que les résultats obtenus par d'autres auteurs et par d'autres méthodes. Ainsi la circulation la plus intense (si celle-ci est rapportée au poids) s'observe dans le rein et la thyroïde, pendant que le foie et le muscle strié sont les moins irrigués.

En même temps la méthode de la répartition du Rb^{86} donne des résultats superposables à ceux obtenus par la méthode des thermosondes [32].

Parmi les désavantages du procédé on doit noter l'impossibilité de répéter des mesurages chez le même animal. En ce qui concerne l'exactitude des déterminations de l'irrigation de l'hypophyse, certaines réserves persistent ; tout de même les auteurs du procédé ont précisé que la barrière hémato-encéphalique ne comprend pas l'hypophyse [15]. La littérature démontre en même temps que le procédé est également applicable à l'étude répétée de l'irrigation des différents territoires vasculaires, même chez l'homme, par des mesurages externes avec des compteurs à scintillation. De telles déterminations sont signalées relativement à l'irrigation des extrémités, du rein et du myocarde [3] [11] [24].

2. L'étude de la répartition du sang circulatoire pendant l'effort n'a pas constitué l'objet principal de ce travail ; ce problème sera étudié

séparément. Tout de même, les résultats obtenus groupés dans la figure 4 nous permettent de tirer quelques conclusions sur la répartition circulatoire dans les conditions de l'effort.

Ainsi chez le rat non narcotisé, soumis au stress par la nage (effort + immersion partielle dans l'eau) on remarque une baisse de l'irrigation des viscères (foie et rein) et une hausse de l'irrigation dans le muscle

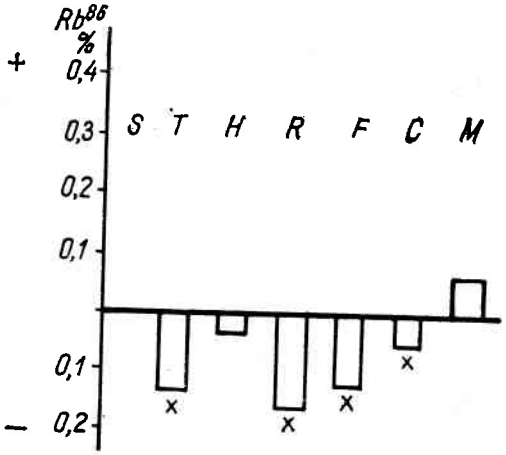

Fig. 4. — Modifications de l'irrigation après l'effort par la nage.

strié. Ce fait confirme les données classiques sur la redistribution du sang entre les viscères et les muscles pendant l'effort. L'accroissement de l'irrigation musculaire n'a pas été significatif du point de vue statistique, ce qui s'explique probablement par les différences circulatoires entre divers territoires musculaires (pour nos mesurages on a prélevé une portion des muscles de la cuisse). L'irrigation du myocarde a été trouvée abaissée chez nos rats. Les expériences préliminaires sur des rats avec entraînement physique préalable démontrent un accroissement de l'irrigation du cœur.

En ce qui concerne les données sur l'irrigation des glandes endocrines pendant le stress, elles sont peu nombreuses [12] [20] [32]; l'influence de l'effort n'a pas été étudiée du tout. Dans la thyroïde l'irrigation réduite, qui est accompagnée par une inhibition fonctionnelle de cette glande [12], est probablement caractéristique pour le stress. En ce qui concerne l'influence de l'hormone thyréotrope sur l'irrigation de la thyroïde, il existe des données contradictoires. Dans notre modèle expérimental l'effort n'a pas influencé l'irrigation de l'hypophyse, ni celle de la surrénale. L'administration de l'ACTH aux chiens intensifie l'irrigation de la surrénale [26] [32].

3. Les modifications circulatoires établies après l'administration des substances pharmacologiques démontrent que la réactivité vasculaire diffère d'un organe à l'autre. Cette observation est en accord avec les données récentes sur la structure hétérogène des centres vasomoteurs hypothalamiques et avec le fait que les impulsions sympathiques peuvent avoir des effets périphériques très variables [27].

Ainsi, la plus grande réactivité, avec une baisse significative de l'irrigation, est observée dans le rein et la thyroïde, les organes les plus irrigués — pendant que d'autres tissus, comme la surrénale, sont moins

influencés grâce à l'intervention possible des mécanismes d'autorégulation et de compensation.

Certes, un rôle important dans l'explication des réactions circulatoires régionales revient à l'action pharmacologique spécifique des substances respectives [17], y compris leur action centrale, démontrée par plusieurs auteurs, dont des physiologistes roumains [1] [2]. L'atropine, comme parasympathicolytique, inhibe les réactions compensatrices vagales ; par la suite les stimuli adrénergiques dominent, ce qui explique la vasoconstriction trouvée dans la thyroïde, le myocarde, le rein. Dans le même sens se manifeste l'action de l'hexaméthonium qui sensibilise les vaisseaux aux stimuli adrénergiques et intensifie l'action des substances vasoactives. A l'aide de ces données, devenues classiques, on peut expliquer par exemple le comportement de l'irrigation des muscles striés, surtout après l'effort : ici l'irrigation s'accroît nettement après l'atropine ou l'hexaméthonium lorsque c'est l'action vasodilatatrice de l'adrénaline endogène qui domine dans les vaisseaux des muscles. Sur le fond de la chlorpromazine l'irrigation musculaire après l'effort a un comportement contraire. L'interprétation plus complète des effets circulatoires des substances, surtout celles de la chlorpromazine, dans divers territoires — problème encore peu éclairci — nécessite des recherches spéciales de pharmacodynamie y compris des études sur la dynamique des principaux paramètres circulatoires (débit cardiaque, pression artérielle, etc.).

Deux autres aspects nécessitent aussi une analyse expérimentale plus profonde. Le premier est la corrélation entre l'irrigation et le niveau fonctionnel des organes étudiés avec des tests plus ou moins spécifiques (incorporation du radiophosphore, incorporation du I^{131} dans la thyroïde, déplétion de l'acide ascorbique surrénalien, etc.).

Le second concerne le fait que le niveau neurohumoral de l'organisme en activité modifie l'action spécifique — dans notre cas vasculaire — des substances, soit dans le sens d'une accentuation, soit d'une modération de cette action. En conséquence, l'hexaméthonium réduit au niveau de la surrénale l'irrigation de repos et intensifie la même irrigation après l'effort ; la chlorpromazine intensifie beaucoup après l'effort la baisse de la circulation rénale, pendant que la vasoconstriction de la thyroïde devient moins intense.

CONCLUSIONS

Cette étude réalisée à l'aide d'une variante simplifiée de la méthode de Sapirstein, pour mesurer l'irrigation, précise les faits suivants :

1. Le stress provoqué par la nage (effort physique + immersion partielle dans l'eau) détermine une baisse de l'irrigation du foie, du rein et de la thyroïde et une hausse de l'irrigation dans les muscles striés ; dans le myocarde et la surrénale on n'observe pas de modifications.

2. Après l'administration de substances neurotropes (chlorpromazine, atropine, hexaméthonium), les modifications les plus évidentes sont constatées dans le rein et la thyroïde ; en général les réactions vasoconstrictives dominent.

3. Dans le muscle strié, après la nage, l'atropine et l'hexaméthonium intensifient l'action vasodilatatrice ; la chlorpromazine a des effets contraires.

Institut de Recherches Médicales
de l'Académie de la République Socialiste de Roumanie
Filiale de Cluj
et
Section de Médecine Nucléaire de Cluj

BIBLIOGRAPHIE

1. Baciu I., Baciu Tr., Rusu M., St. Cerc. med. — Cluj, 1961, **12**, 199.
2. Benetato Gr., Tomuş L., Grosu L., Bubuianu E., Ştefănesco E., Uluitu M., J. Physiol. 1961, **53**, 603.
3. Blandy J.P., Sear R., Wilks R., Brit. J. Urol., 1965, **37**, 499.
4. Bullard E.W., Funkhouser G.E., Amer. J. Physiol., 1962, **203**, 266.
5. Cotăescu I., Deutsch Gh., Dreichlinger O., Julean J., Leuca V., Georgescu V., St. Cerc. Şt. med. — Timişoara, 1962, **9**, 280.
6. Derevenco P., Ticşa I., Csutak W., Derevenco V., Birzu T., Fiziol. norm. patol., 1964 **10**, 549.
7. Derevenco P., Derevenco V., Szantay J., Naturwiss. 1966, **53**, 201.
8. Derevenco P., Derevenco V., Uray Z., Szantay I., Fiziol. norm. patol., 1966, **12**, 29.
9. Derevenco V., Derevenco P., Szantay I., Uray Z., Fiziol. norm. patol., 1963, **9**, 47.
10. Deutsch G., Dreichlinger I., St. Cerc. Şt. med. — Timişoara, 1963, **10**, 59.
11. Donato L., Bartolomei G., Giordoni R., Circulation, 1964, **29**, 195.
12. Falconer I.R., J. Physiol., Lond., 1965, **177**, 214.
13. Gabel L.P., Winburg M.M., Rowe H., Grandy R.P., J. Pharmacol. exp. Ther., 1964, **146**, 117.
14. Goldman H., J. appl. Physiol., 1961, **16**, 762.
15. Goldman H., Sapirstein L.A., Amer. J. Physiol., 1958, **194**, 433.
16. Golenhofen K., Hensel H., Hildebrandt G., *Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen in Forschung und Klinik*, G. Thieme, Stuttgart, 1963.
17. Goodman L.S., Gilman A., *Bazele farmacologice ale terapeuticei*, Ed. Medicală, Bucarest, 1960.
18. Greenfield A.D.M., Whitney R.J., Mowbray J.F., Brit. med. Bull., 1963, **19**, 101.
19. Harsing L., Pelley K., Pflügers. Arch. ges. Physiol., 1965, **285**, 302.
20. Kolthoff N.J., Macchi I.A., Wyman L.C., Amer. J. Physiol., 1964, **206**, 793.
21. Kovacs K., Csernay L., David M.A., Naturwiss. 1964, **51**, 61.
22. Johansen K., Acta physiol. scand., 1961, **52**, 379.
23. Li Siao-Ju, Din Guard-Shen, Acta physiol. sinica, 1964, **27**, 103.
24. Love W.D., Amer. Heart J., 1964, **67**, 579.
25. Mandel I. (196), Amer. J. Physiol., 1963, **104**, 327.
26. Monos E., Koltay E., Kovách A.G.B., Acta physiol. hung., 1965, **28**, 139.
27. Marsak M.E., Vestn. A.M.N. SSSR, 1966, **21**, 37.
28. Sapirstein L.A., Amer. J. Physiol., 1958, **193**, 161.
29. Sapierstein L.A., Hanusek G.E., Amer. J. Physiol., 1958, **193**, 272.
30. Sapirstein L.A., Goldman H., Amer. J. Physiol., 1959, **196**, 159.
31. Solomon L.H., Prujan R.L., Tripleet K.W., Amer. J. Physiol., 1963, **205**, 549.
32. Stark E., Varga B., Acs. Zs. Papp M., Pflügers, Arch. ges. Physiol., 1965, **285**, 296.
33. Takáts L., Vajda V., Amer. J. Physiol., 1963, **204**, 301.
34. Takáts L., Acta physiol. hung., 1964, **27**, 205.
35. Takáts L., Kállay K., Karay A., Acta physiol. hung., 1964, **25**, 389.