

Zeitschrift:	Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche
Herausgeber:	Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Band:	32 (1976)
Artikel:	Modifications pharmacologiques de transports tubulaires rénaux
Autor:	Peters, G. / Arslan, Y. / Diezi, J.
DOI:	https://doi.org/10.5169/seals-308064

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Institut de Pharmacologie de l'Université de Lausanne

MODIFICATIONS PHARMACOLOGIQUES DE TRANSPORTS TUBULAIRES RENNAUX¹

G. PETERS, Y. ARSLAN, J. DIEZI et F. ROCH-RAMEL

Résumé

Les mécanismes de transport de substances à travers les parois des tubules rénaux et les possibilités d'interférence pharmacodynamiques avec ces transports sont discutés. Pour la plupart des agents pharmacodynamiques connus pour influencer les transports transtubulaires, le mécanisme d'action n'est pas encore bien connu. Un certain nombre d'agents influençant des transports transtubulaires pourrait agir en entrant en compétition avec la substance transportée. - Quelques exemples d'influences pharmacodynamiques sur des transports transtubulaires sont exposés. Chez le rat, les effets natriurétique et diurétique du furosémide s'ajoutent de façon hyperadditive à celui de l'adaptation compensatrice, c'est-à-dire de la perte du rein opposé dans les heures précédant l'administration des diurétiques. Un effet hyperadditif semblable s'observe pour les effets natriurétique et diurétique de l'adaptation compensatrice et de l'acétazolamide. Les observations indiquent que l'effet natriurétique du furosémide et celui de l'adaptation compensatrice résultent d'une inhibition de la réabsorption nette de sodium (de chlorure?) et d'eau par des mécanismes entièrement différents. D'autre part, le probénécide qui supprime la sécrétion tubulaire du furosémide est un inhibiteur compétitif de son effet natriurétique, diurétique et kaliurétique. - L'acide urique dans toutes les espèces d'animaux étudiées par microponction, microperfusion et microinjection subit un transport réabsorptif aussi bien que sécrétoire au niveau du tubule contourné proximal, tandis qu'aucun transport net n'est observé à travers les parois des tubules distaux.

1) Les travaux expérimentaux dont les résultats sont utilisés dans ce rapport ont bénéficié du soutien financier du Fonds national suisse de la recherche scientifique, crédits no 3.385-0.74 et no 3.373-0.74.

Dans les espèces d'animaux et dans les circonstances expérimentales caractérisées par une réabsorption nette globale d'acide urique, un transport réabsorptif net survient au niveau du tubule proximal contourné. Chez les espèces et races d'animaux à sécrétion globale nette d'acide urique, il y a également généralement une prédominance de transport réabsorptif au niveau du tubule proximal contourné, la sécrétion nette étant due à un processus sécrétoire dominant au niveau de la partie droite du tubule proximal. - Les mécanismes d'action et les observations en micropunction sur les sites d'action de deux agents influençant les transports transtubulaires de l'acide urique, le probénécide et l'acide pyrazinoïque, sont discutés. Il paraît probable qu'en principe les agents influençant les transports d'acide urique peuvent toujours, selon les circonstances expérimentales, inhiber les transports d'acide urique dans les deux directions. - Finalement, l'accélération considérable de l'excrétion urinaire d'acide salicylique induite par une alcalisation urinaire par perfusion intraveineuse de bicarbonate paraît être due à une augmentation de la sécrétion proximale ou à une diminution de la réabsorption proximale de cet anion, plutôt qu'à des changements des vitesses de transport en aval des tubules proximaux.

Summary

Possible mechanisms of transport of substances across renal tubular walls and of drug actions influencing these transports are discussed. The precise mechanism of action of the majority of compounds which enhance or depress transtubular transports is still unknown. Certain inhibitors of transtubular transports may be competitors of the transported substances for tubular membrane carriers. - Examples of changes in transtubular transports induced by drugs are reviewed. - In the rat, the combined natriuretic and diuretic effects of furosemide and of compensatory adaptation, i.e. removal of the contralateral kidneys a few hours before the experiments, appear to be hyperadditive. The natriuretic and diuretic effects of acetazolamide are similarly enhanced under the conditions of compensatory adaptation. The data suggest that the natriuretic and diuretic effects of compensatory adaptation, on the one hand, and the diuretic agents, on the other hand, are due to different primary effects on the tubules. - Bidirectional transports of uric acid across the walls of proximal convoluted tubules have been demonstrated in all species of animals investigated by micropuncture, microperfusion and microinjection. No net movements of uric acid occur across the wall of distal convoluted tubules. In species and under conditions of net reabsorption of uric acid by the whole kidney, the sum of the bidirectional transports across the walls of proximal convoluted tubules always results in pronounced net reabsorption. In species and races of animals charac-

rized by overall tubular secretion of uric acid, the predominant movement in proximal convoluted tubules also tends to be net reabsorption, while the net secretion providing the amounts of uric acid, above the amounts filtered, appearing in the final urine, appears to occur in the straight parts of the proximal tubules. - Possible mechanisms of action and micropuncture observations on the sites of actions of probenecid and of pyrazinoic acid, two agents which influence transtubular transports of uric acid, are discussed. The conclusion is reached that agents influencing transtubular uric acid transports probably always act on reabsorptive as well as on secretory transports and that the net result of their action on uric acid excretion may, therefore, vary in different species and under different experimental conditions. - Enhancement of the urinary excretion of salicyclic acid by infusion of bicarbonate is a well-known fact. Recent micropuncture experiments indicate that this effect is probably due to either enhanced secretion or depressed reabsorption of salicylates in proximal convoluted tubules rather than on any changes of the rate of transtubular salicylate transports in lower segments of the nephron.

Introduction

Les transports transtubulaires rénaux sont définis comme sécrétaires lorsqu'une substance est transportée du sang péri tubulaire dans le liquide de la lumière tubulaire et comme réabsorptifs lorsque des substances dissoutes dans le liquide tubulaire sont transportées dans le sang péri tubulaire. Les transports transtabulaires ainsi définis sont donc la somme de transports à travers au moins trois membranes, la membrane lumine et la membrane contre-lumine des cellules tubulaires, et la paroi capillaire qui, cependant, comporte probablement également plusieurs membranes généralement très perméables aux substances transportées (fig. 1). La vitesse de transfert d'une substance à travers chacune de ces membranes est la somme de deux flux unidirectionnels; chaque flux, à son tour, peut dépendre de la présence d'un "carrier" ou peut être simplement diffusionnel; les transports dépendant de "carriers", à leur tour, peuvent se faire contre un gradient électrochimique ("actifs") ou seulement en direction d'un gradient électrochimique ("diffusion facilitée"). Le transport transtabulaire apparent, tel qu'il peut être mesuré dans des expériences de microponction, de microperfusion, de microinjection ou de perfusion de tubules isolés, est la somme des flux isolés dans les deux directions à travers toutes les membranes concernées. La figure 1 résume quelques-unes des possibilités de combinaison de différents flux à travers les trois membranes principalement concernées pouvant être responsables d'un transport net dans la direction sécrétatoire ou dans la direction réabsorptive et indique quelques substances pour lesquelles on a des raisons de croire qu'elles sont transportées selon un des modes indiqués.

TRANSPORT ACROSS RENAL TUBULAR WALL

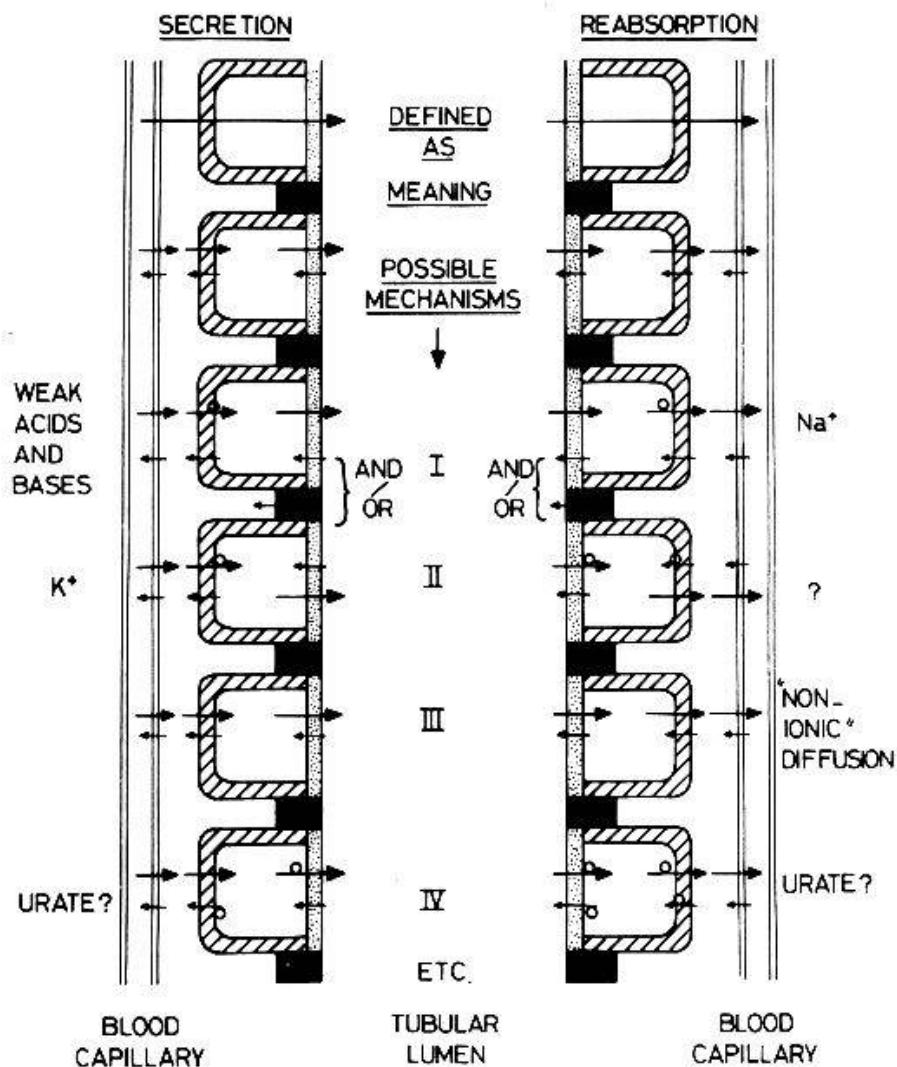


Figure 1. Représentation schématique des transports transtubulaires. Les flèches précédées d'un point (•→) désignent des transports nets; leur longueur n'indique pas la vitesse d'un transport. Les flèches ordinaires (→) indiquent des flux diffusionnels. Les flèches surmontées d'un cercle (○→) indiquent des flux dus à des transports à l'aide de "carriers" qui généralement peuvent être effectués contre un gradient électrochimique ("transports actifs").

Les transports à travers soit la membrane lumineuse, soit la membrane contre-lumineuse isolées de cellules tubulaires peuvent être étudiés selon une méthode dont quelques résultats sont rapportés par M. KINNE (1976) dans une autre contribution à ce symposium. Dans la cellule tubulaire intacte, ils ne pourraient être étudiés qu'en mesurant le flux unidirectionnel de substances vers l'intérieur ou vers l'extérieur des cellules tubulaires à travers une des deux membranes: de telles mesures ont été réalisées pour le tubule isolé d'un serpent américain (DANTZLER et BENTLEY, 1975). La majorité des conclusions actuellement acceptées au sujet du transport à travers l'une ou l'autre des deux membranes d'une cellule tubulaire a été

tirée d'expériences utilisant des tranches de tissu corticorénal ou médullaire: l'hypothèse est alors faite que les entrées et les sorties principales dans ces tranches représentent des entrées et des sorties à travers les membranes contre-luminales de cellules tubulaires. D'autres conclusions indirectes ont été tirées d'expériences basées sur la mesure de l'entrée ou de la sortie de substances d'un "pool péri tubulaire" chez l'animal intact (NOLAN et FOULKES, 1971) ou encore en admettant simplement que la membrane contre-luminale de cellules tubulaires "doit" se comporter comme des membranes entourant d'autres cellules de l'organisme.

En l'absence de données permettant directement et indirectement des conclusions sur les transports à travers les deux membranes des cellules tubulaires, on ne peut analyser un transport mesuré d'une substance qu'en traitant l'ensemble de la paroi tubulaire et capillaire comme une membrane hypothétique unique. Le transport est alors sécrétoire ou réabsorptif et peut être analysé selon différents critères. Bien qu'il soit évident que tout transport est la somme de deux flux unidirectionnels, on est surpris par le grand nombre de descriptions de transports soit-disant "unidirectionnels" dans la description desquels le flux opposé n'est pas pris en considération.

Des agents pharmacodynamiques ou toxiques peuvent influencer la vitesse de transport à travers des membranes, soit en influençant les gradients électrochimiques de la substance transportée à travers les membranes ou, pour le cas d'un transport "actif", la production ou le transfert de l'énergie nécessaire, la nature physicochimique du substrat transporté ou, finalement, les caractères de perméabilité de la membrane elle-même. Les différentes possibilités sont indiquées dans la table 1. Pour la plupart des inhibiteurs de transports transtubulaires connus, on ne peut, à l'heure actuelle, faire que des hypothèses au sujet de la nature de leurs interférences. Pour un certain nombre de processus sécrétoires au niveau du tubule proximal il y a cependant de bonnes raisons de croire que certains inhibiteurs agissent en entrant en compétition avec le substrat normal du transport pour les "carriers" requis (possibilité 3.4.4.: table 1).

Nous n'essayerons pas dans ce mémoire de discuter d'une façon générale l'ensemble des vastes connaissances actuelles accumulées au sujet de l'action de différents inhibiteurs (ou stimulants) des transports transtubulaires. Nous nous limiterons à la discussion de quelques problèmes qui ont récemment fait l'objet d'études dans nos laboratoires. Nous discuterons successivement quelques particularités de l'action d'un salidiurétique, donc d'une substance inhibant principalement les transports nets réabsorptifs de Na^+ et, peut-être, de Cl^- , les mécanismes d'action de deux inhibiteurs de transports tubulaires d'acide urique, donc d'une

Table 1. Mechanisms of rate changes of transmembrane transports by drugs

1. Driving forces

- 1.1. Changes of substrate concentration on one or both sides of a membrane
- 1.2. Changes of transmembrane P.D.
- 1.3. Uphill transports: changes of supply of energy
- 1.4. Uphill transports: changes of utilization of energy

2. Substrate

- 2.1. Changes of ionization induced by changes of pH
- 2.2. Chemical changes: metabolism or biosynthesis
- 2.3. Physicochemical changes: liposolubility
- 2.4. Physicochemical changes: molecular size
- 2.5. Physicochemical changes: binding to macromolecules

3. Membrane

- 3.1. Changes of permeability of continuous phase
- 3.2. Changes of size of aqueous pores
- 3.3. Changes of charge of aqueous pores
- 3.4. Changes in carriers
 - 3.4.1. Number
 - 3.4.2. Mobilities
 - 3.4.3. Binding properties
 - 3.4.4. Occupancy by competing substances

substance qui paraît être transportée activement dans les deux directions à travers les parois tubulaires et, finalement, des observations concernant le mécanisme de l'influence de l'alcalinisation urinaire sur l'excrétion d'un médicament.

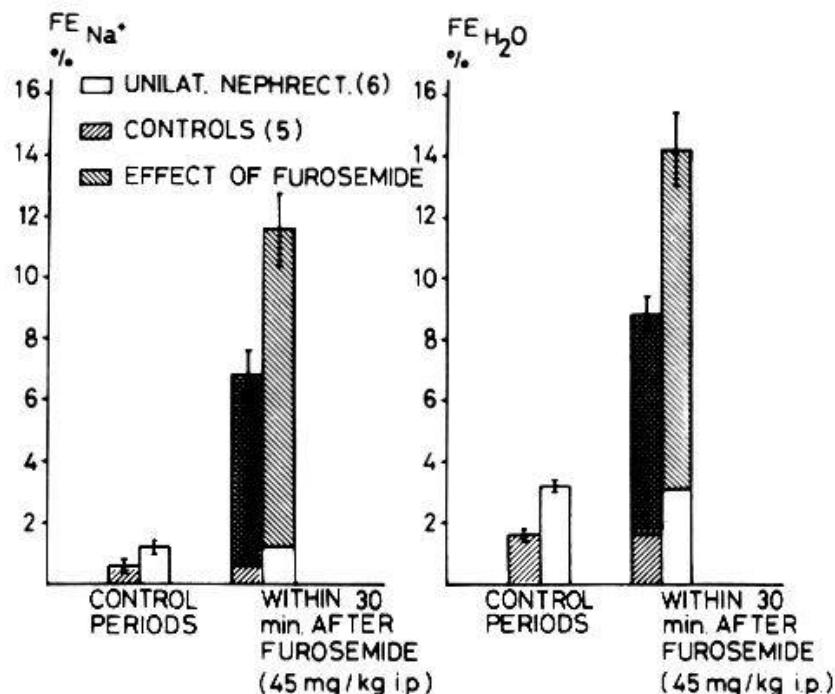
Interactions entre les effets natriurétiques du furosémide et de l'adaptation compensatrice

Le furosémide (réf. voir PETERS et ROCH-RAMEL, 1969; PETERS et al., 1972) est un agent salidiurétique très efficace qui agit probablement principalement comme inhibiteur de la réabsorption de sodium, peut-être aussi d'ions chlore. Son site d'action principal est la branche ascendante de l'anse de Henle, au moins chez le rat, chez le chien et chez le singe Cebus; il inhibe, en outre, la réabsorption hydrosodique dans le tubule contourné proximal du chien et, dans certaines circonstances particulières, aussi celui du rat. C'est un acide d'un pK_a d'environ 3,5 lié aux protéines plasmatiques à environ 80 % (BOWMAN, 1975; GAYER, 1965) qui atteint le liquide tubulaire principalement par sécrétion proximale active.

Il inhibe les transports ioniques réabsorptifs transtubulaires en agissant sur la face lumineuse plutôt que contre-lumineuse des cellules tubulaires (MORGAN et al., 1970; MENG, 1969). L'adaptation compensatrice des fonctions rénales permet à des mammifères brusquement privés des fonctions d'un rein entier le maintien d'une homéostasie hydrosaline presque parfaite. Elle a été décrite surtout chez le rat (PETERS, 1963) et le chien (DIRKS et al., 1971) et consiste en une diminution marquée de la réabsorption de sodium et d'eau dans le rein restant. Le phénomène de l'adaptation compensatrice s'étend également à l'excrétion rénale d'urée, de potassium, de chlorure et de bicarbonate dont la réabsorption diminuée est une conséquence du freinage de la réabsorption de sodium: ce fait a été prouvé pour l'urée (DIEZI, 1973). L'adaptation compensatrice de la réabsorption tubulaire de sodium paraît être due à l'action d'un médiateur encore non identifié et n'est pas la conséquence d'une rétention initiale d'eau ou de sel (DIEZI et al., 1973; PETERS et al., 1973). La diminution de la réabsorption d'eau et de sodium se manifeste au tubule proximal pour le rat (DIEZI et al., 1974; DIEZI et MICOUD, 1974 a, 1974 b) et chez le chien (DIRKS et al., 1971). Chez le rat il y a incontestablement aussi une diminution de la réabsorption au niveau de l'anse de Henle et dans le tubule distal (DIEZI et al., 1974). L'adaptation compensatrice ne peut pas être expliquée par des "facteurs physiques"; ni les pressions hydrostatiques intra- ou péritubulaires, ni la concentration de protéines péritubulaires, ni la distribution du flux sanguin rénal ou la perfusion sanguine des capillaires glomérulaires ne subissent des changements qui pourraient expliquer une diminution de la réabsorption sodique (DIEZI et MICOUD, 1974 a). Par ce fait et par d'autres particularités, la diurèse et la natriurèse de l'adaptation compensatrice se distinguent des mêmes phénomènes induits par une expansion du volume extracellulaire: dans la diurèse d'expansion, on observe des modifications considérables des "facteurs physiques" (BRENNER et al., 1971; MARTINO et EARLEY, 1967) et des augmentations de la filtration glomérulaire individuelle des néphrons à la surface du rein (BRENNER et al., 1972). Il convient d'ajouter que la diurèse d'expansion chez le rat (MARIN-GREZ, 1974), mais non pas la diurèse de l'adaptation compensatrice (MARIN-GREZ, 1975: résultats non publiés) est inhibée par des anticorps antibradycinine.

Lorsqu'on injecte à des rats en adaptation compensatrice (3 1/2 h après néphrectomie unilatérale) et "non-diurétiques" une dose supramaximale de furosémide, on observe un effet hyperadditif de la diurèse de l'adaptation compensatrice et de celle provoquée par le furosémide si on exprime l'effet diurétique par les fractions excrétées de la quantité filtrée de sodium ou d'eau (fig. 2).

En effet, en ce qui concerne le sodium, la figure 2 montre que chez le rat normal pendant les périodes de contrôle l'excrétion fractionnelle a été de 0,6 %. En adaptation compen-



INFUSION 0.05 ml/min

CONTROL PERIODS

	GFR ml/kg.min	V ml/kg.min	$U_{Na^{\star}} \cdot V$ $\mu\text{eq}/\text{kg} \cdot \text{min}$
UNILAT. NEPHRECT.	39 ± 0.3	0.13 ± 0.02	7.3 ± 1.5
CONTROL	89 ± 0.8	0.14 ± 0.02	8.4 ± 2.2

WITHIN 30 min AFTER FUROSEMIDE

UNILAT. NEPHRECT.	4.5 ± 0.4	0.63 ± 0.09	7.1 ± 1.0
CONTROL	7.8 ± 0.4	0.65 ± 0.09	7.0 ± 1.05

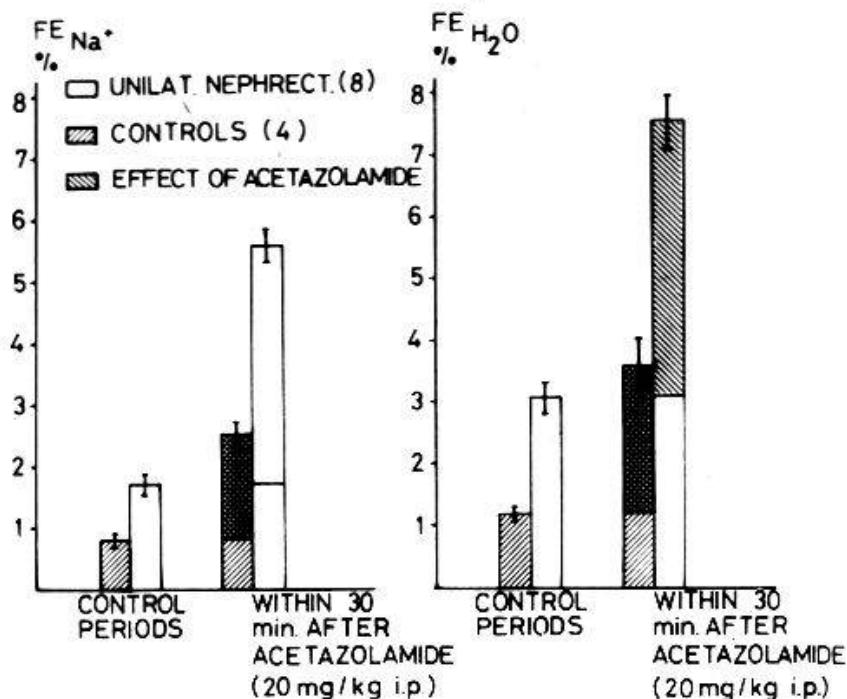
Figure 2. "Adaptation compensatrice" de l'effet natriurétique et diurétique du furosémide chez des rats non-diurétiques. 2 heures après néphrectomie unilatérale ou pseudoopération sous anesthésie à l'éther, les animaux non-anesthésiés ont été placés dans des cages de restriction et perfusés avec une solution saline isotonique par une veine de la queue pendant 1 heure. L'urine a ensuite été recueillie pendant une période de contrôle de 30 minutes. Le furosémide a ensuite été injecté par voie intrapéritonéale et l'urine récoltée pendant 30 minutes. 6 animaux témoins; 5 animaux unilatéralement néphrectomisés. Les valeurs indiquées représentent des moyennes \pm erreur moyenne de la moyenne (S.E.). FE = "fraction excrétée" de la quantité filtrée = $U/P_{Na^{\star}}$ ou P_{in} .

$$\frac{U/P_{Na^{\star}}}{U_{in}} \quad \frac{P_{in}}{U_{in}}$$

trice, elle a été de 1,2 %: l'effet d'adaptation compensatrice a donc été une augmentation de la fraction excrétée de 0,6 %. Chez des animaux témoins, le furosémide a augmenté la fraction excrétée de sodium à 6,8 %: l'effet du furosémide a donc été une augmentation de 6,2 %. Sous l'effet additif des deux influences diurétiques, la fraction excrétée de sodium

aurait dû atteindre une valeur de 7,4 %. Or, les données résumées dans la figure 2 indiquent que la fraction excrétée de sodium en adaptation compensatrice sous furosémide a été de 11,6 % et donc augmentée de 11,0 % par rapport aux périodes de contrôle des témoins non uninéphrectomiés. Des rats unilatéralement néphrectomiés 31/2 heures auparavant ont excrété sous l'influence d'une grande dose de furosémide autant d'eau et autant de sodium que les témoins non uninéphrectomiés. On pourrait résumer ces observations en disant qu'après néphrectomie unilatérale survient une "adaptation compensatrice de l'effet natriurétique et diurétique du furosémide".

Sous réserve des différences déjà citées entre la diurèse d'expansion et la diurèse de l'adaptation compensatrice, on peut comparer l'effet hyperadditif de l'adaptation compensatrice et du furosémide à l'effet hyperadditif de l'expansion extracellulaire isotonique et du furosémide observé chez le chien par KNOX (1970) qui, d'ailleurs, avait aussi trouvé qu'une diminution de la réabsorption proximale des néphrons superficiels du chien aussi grande que celle produite par l'expansion extracellulaire isotonique, mais induite par une perfusion intraveineuse d'albumine hyperoncotique, n'augmentait que très légèrement l'effet diurétique et natriurétique du furosémide (KNOX, 1970). L'effet hyperadditif de l'expansion isotonique extracellulaire et du furosémide nous l'avons retrouvé chez des rats mis en état d'expansion extracellulaire par une perfusion intraveineuse d'une solution saline isotonique à raison de 0,2 ml/min pendant une heure avant le début des périodes de contrôle. Chez ces animaux, la fraction excrétée du sodium a été, en moyenne, de 8,8 %; en comparant ces valeurs à celles représentées dans la figure 2, on peut aussi dire que l'effet de l'expansion a été une augmentation de la fraction excrétée de sodium de 8,2 %. Sous l'influence de la même grande dose de furosémide, ces animaux ont excrété, en moyenne, 19,3 % du sodium filtré: après expansion, "l'effet" du furosémide a donc été une augmentation de la fraction excrétée de sodium de 10,5 %, tandis qu'en l'absence d'expansion extracellulaire, la même dose de furosémide avait causé une augmentation de la fraction excrétée de sodium de 6,2 %. Chez des animaux unilatéralement néphrectomiés trois heures auparavant, la fraction excrétée de sodium dans les périodes de contrôle a été de 15 % et est montée, sous l'influence du furosémide, à 28 %. Chez des animaux en expansion extracellulaire, il y a donc une adaptation compensatrice de l'excration de sodium en l'absence de furosémide (excration de $94 \pm 10 \mu\text{Eq}/\text{kg} \cdot \text{min}$ chez les animaux unilatéralement néphrectomiés et de $104 \pm 9 \mu\text{Eq}/\text{kg} \cdot \text{min}$ chez les animaux témoins: différence non significative), ainsi qu'une adaptation compensatrice un peu moins complète de l'effet du furosémide (excration de sodium de $156 \pm 12 \text{ mEq}/\text{kg} \cdot \text{min}$ chez les animaux unilatéralement néphrectomiés contre $186 \pm 10 \text{ mEq}/\text{kg} \cdot \text{min}$ chez les animaux pseudo-opérés). L'effet kaliurétique du furosémide est soumis



INFUSION 0.05 ml/min

CONTROL PERIODS

	GFR ml/kg.min	\dot{V} ml/kg.min	$U_{Na^+} \cdot \dot{V}$ $\mu Eq/kg.min$
UNILAT. NEPHRECT.	4.5 ± 0.3	0.13 ± 0.02	10.4 ± 2
CONTROL	9.0 ± 0.5	0.11 ± 0.01	8.8 ± 2.4

AFTER ACETAZOLAMIDE

UNILAT. NEPHRECT.	4.1 ± 0.2	0.28 ± 0.02	29 ± 2.8
CONTROL	7.8 ± 0.6	0.28 ± 0.03	24.5 ± 4

Figure 3. Adaptation compensatrice de l'effet natriurétique et diurétique de l'acétazolamide chez le rat. Méthodes et explications comme pour la figure 2. 8 rats unilatéralement néphrectomiés; 4 témoins pseudoopérés.

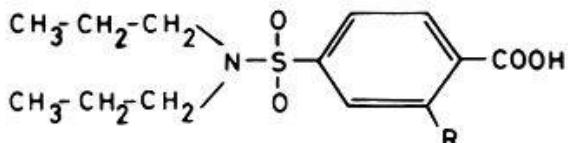
aux mêmes influences: l'excration de potassium sous l'influence du furosémide chez les animaux unilatéralement néphrectomiés a été de $11,7 \pm 1,0 \mu Eq/kg \cdot min$ chez les animaux unilatéralement néphrectomiés et de $15,5 \pm 1,1 \mu Eq/kg \cdot min$ chez les témoins pseudo-opérés. L'explication la plus simple de l'augmentation apparente de l'effet natriurétique et diurétique du furosémide dans un rein en état d'adaptation compensatrice serait évidemment d'admettre qu'agissant principalement sur la réabsorption proximale l'adaptation compensatrice ferait parvenir au site d'action principal du furosémide, dans la branche ascendante de l'anse de Henle, des quantités plus grandes d'eau et de sodium qui augmenteraient ainsi les conséquences de l'effet inhibiteur de la réabsorption de sodium (ou de chlorure?) par le furosémide.

de en cet endroit. S'il en était ainsi, l'effet d'un diurétique à action principalement proximale, tel que l'acétazolamide, ne devrait pas être augmenté en adaptation compensatrice. Or, les données consignées dans la figure 3 montrent une augmentation considérable de l'effet diurétique de l'acétazolamide chez des rats unilatéralement néphrectomiés 31/2 heures auparavant. Sous l'influence combinée de l'expansion extracellulaire, du furosémide (45 mg/kg i.p.) et de l'acétazolamide (20 mg/kg i.p.), l'excrétion fractionnelle de sodium a d'ailleurs atteint la valeur de $28 \pm 2\%$ chez des rats intacts et de $42 \pm 4\%$ chez des rats unilatéralement néphrectomiés.

Ces données indiquent que l'effet hyperadditif de l'adaptation compensatrice du furosémide ne peut pas être attribué à des sites d'action différents mais à des modes d'action différents du médiateur (hypothétique) de l'adaptation compensatrice et du furosémide ou de l'acétazolamide. D'autre part, ces observations sont en apparence contradiction avec celles d'autres chercheurs (GUIGNARD et DIRKS, 1971) qui avaient trouvé chez le chien que l'effet natriurétique observé dans un rein après ligature du pédicule du rein opposé a été supprimé sous perfusion d'acétazolamide mais non pas sous perfusion de furosémide ou d'hydrochlorthiazide et qui en avaient conclu que l'acétazolamide bloque dans le tubule proximal la réabsorption sodique dans les mêmes lieux et par le même mécanisme que le médiateur de l'adaptation compensatrice. Nos observations suggèrent que les mécanismes d'action de l'inhibition de la réabsorption sodique par l'adaptation compensatrice sont différents de ceux du furosémide et de ceux de l'acétazolamide.

Interaction entre le probénécide et le furosémide

Le probénécide (fig. 4), initialement développé comme inhibiteur de la sécrétion tubulaire et ainsi du gaspillage de la pénicilline, est un inhibiteur général du transport sécrétoire des acides organiques dans le tubule proximal. Il limite probablement le transport sécrétoire d'autres acides en entrant en compétition avec eux pour le "carrier" de ce transport. Il possède cependant aussi d'autres effets rénaux dont l'explication n'est pas toujours aussi simple que celle de l'effet inhibiteur de la sécrétion proximale d'acide. Ainsi, chez le rat, le probénécide inhibe la reprise de l'AMP cyclique circulant par le tissu rénal et ralentit ainsi l'élimination du nucléotide cyclique du courant sanguin (COULSON et al., 1974). Son effet pratiquement le plus important est cependant l'inhibition du transport réabsorptif de l'acide urique chez l'homme et chez certains autres animaux dont les particularités seront discutées plus tard. Le furosémide doit atteindre, comme nous l'avons exposé ci-dessus, la surface lumineuse des cellules tubulaires proximales et de celles de l'anse de Henle afin de pouvoir in-



PROBENECID

<u>DERIVATIVES</u>	<u>PK_a</u> (AQUEOUS)	<u>URICOSURIC POTENCIES</u>	<u>PAH INHIB</u>	<u>URINARY EXCRETION</u>
R = Cl : 2-CHLOROPROBENECID	—	~10	~1	Tm LIMITED
R = OH : 2-HYDROXYPROBENECID	2.2	~10	~2	TUBULAR
R = NO ₂ : 2 - NITROPROBENECID	1.3	~10	~1.5	SECRETION
R = H : PROBENECID	3.4	1	1	

SOURCE: BLANCHARD, MAROSKE, MAY AND WEINER:

J.PHARM. EXP. THER., 180 : 397-410, 1972

Figure 4.

hiber le transport réabsorptif de sodium et peut-être aussi celui des chlorures. Etant fortement lié aux protéines plasmatiques, le furosémide n'est filtré qu'en faible fraction au niveau glomérulaire: après administration de doses normales, sa présence à la surface lumineuse des cellules tubulaires dépend de sa sécrétion dans le tubule proximal. Ce n'est qu'en administrant des doses énormes de ce diurétique et en dépassant la capacité de liaison de l'albumine plasmatique pour ce composé qu'on peut obtenir la présence de concentrations suffisantes de furosémide dans le liquide tubulaire, même en l'absence d'une sécrétion tubulaire adéquate: ce fait est à la base de l'emploi de doses énormes de furosémide pour forcer un effet diurétique chez des malades souffrant d'insuffisance rénale.

La sécrétion tubulaire de furosémide et, par conséquent, son excretion urinaire chez le rat sont fortement inhibées par le probénécide. Ainsi, des rats ayant reçu par perfusion intraveineuse 100 mg/kg de probénécide et, ensuite, une injection intraveineuse unique de différentes doses de furosémide variant entre 0,3 et 50 mg/kg ont excrété, en moyenne, dans les 15 minutes suivantes, 11 % de la dose injectée, tandis que des témoins n'ayant pas reçu de probénécide en ont excrété 50 % (ARSLAN et DIEZI, 1974). Il n'est, par conséquent, pas surprenant que des doses suffisamment grandes de probénécide suppriment l'effet natriurétique et diurétique du furosémide, comme ceci a été montré pour une dose unique de probénécide et de furosémide chez le chien (HOOK et WILLIAMSON, 1965). Chez le rat, nous

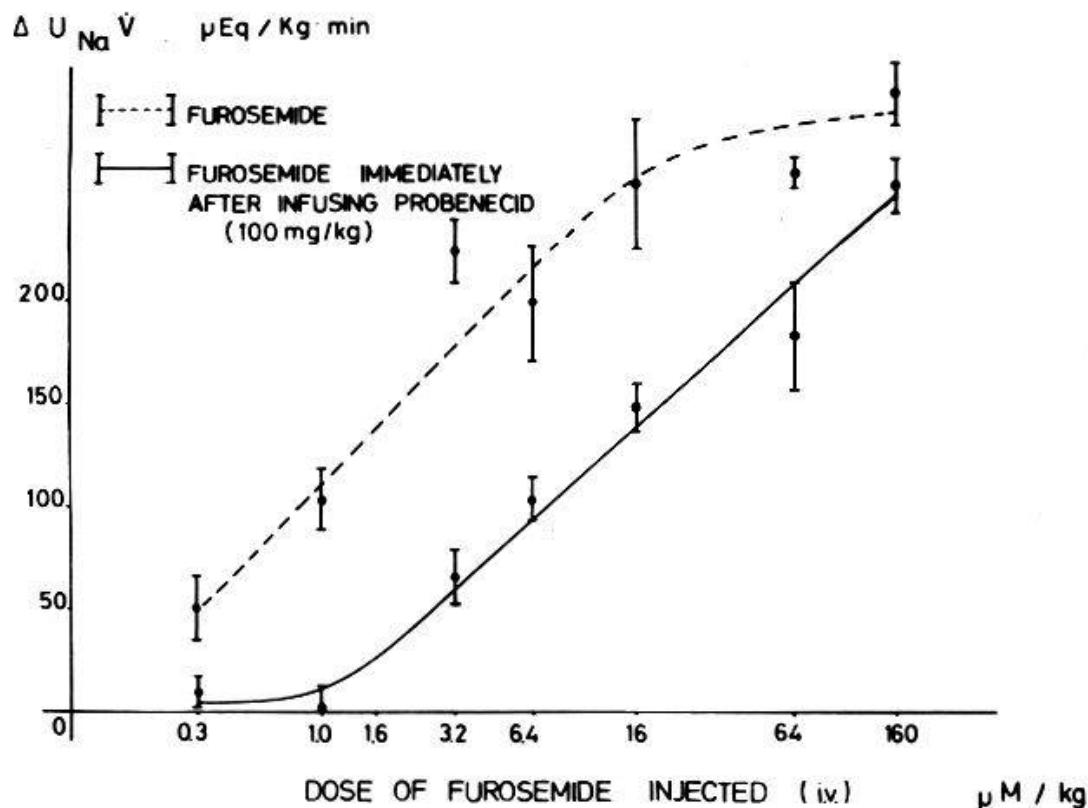


Figure 5. Diminution de la puissance natriurétique du furosémide par le probénécide chez le rat (ARSLAN et DIEZI, 1974). Les animaux expérimentaux ont reçu une perfusion intraveineuse de 1 mg/kg · min pendant 100 minutes (les témoins un volume semblable de solution saline isotonique) avant une injection intraveineuse unique de différentes doses de furosémide. Les points et crochets indiquent les moyennes \pm erreur moyenne de la moyenne (SE) de groupes de 5 à 8 rats. Les courbes log dose-réponse ont été adaptées visuellement. Les effets natriurétiques sont exprimés comme différences entre l'excrétion de sodium dans les 30 minutes suivant l'injection de furosémide de l'excrétion de sodium du même animal dans les mêmes circonstances expérimentales après une injection intraveineuse ne renfermant pas de furosémide (ΔU_{NaV}) en $\mu\text{Eq}/\text{kg} \cdot \text{min}$.

avons pu montrer que l'inhibition de l'effet natriurétique du furosémide par le probénécide est de caractère compétitif: la courbe log-dose-réponse est déplacée à droite, sans que l'effet maximal ne soit modifié (fig. 5). Une dose de 100 mg/kg de probénécide diminue la puissance natriurétique apparente du probénécide par un facteur de 10. L'effet kaliurétique secondaire du probénécide diminue dans la même proportion (fig. 6).

L'inhibition postulée compétitive de la sécrétion tubulaire de furosémide par le probénécide se reflète donc en une inhibition compétitive démontrée des effets tubulaires de furosémide. Cette constatation indique une dépendance linéaire probable de l'effet natriurétique et kaliurétique du furosémide des concentrations dans le liquide tubulaire, dépendance qui, cependant, est susceptible d'être modifiée considérablement en présence d'autres facteurs natriurétiques tels que ceux responsables de l'adaptation compensatrice ou bien encore de la diurèse d'expansion.

$\Delta U_K V \mu \text{Eq} / \text{Kg} \cdot \text{min}$

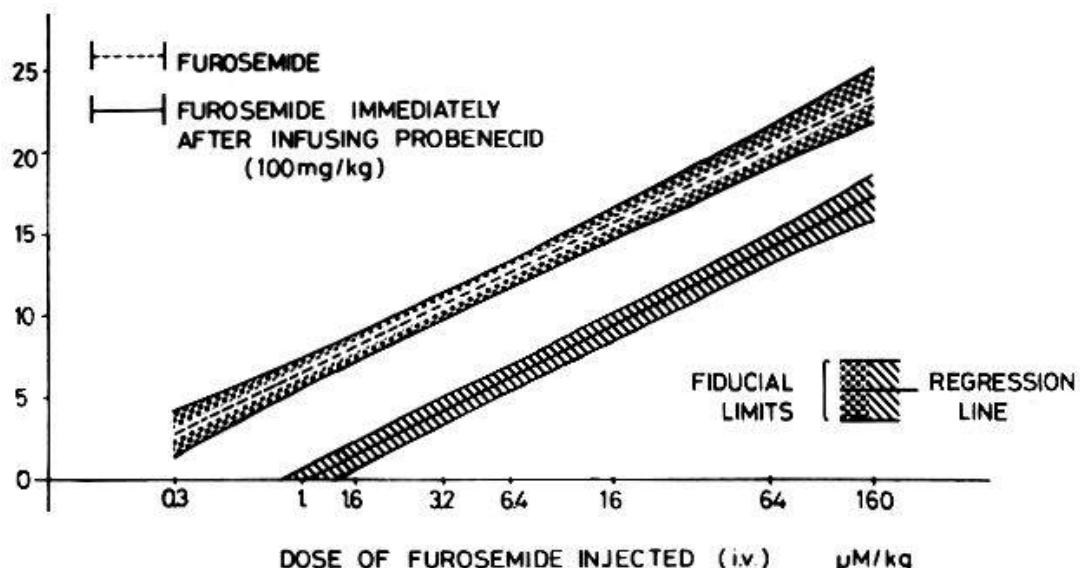


Figure 6. Diminution de l'effet kaliurétique du furosémide par une perfusion préalable de 100 mg/kg de probénécide. Conditions expérimentales et expression des résultats comme pour les données résumées dans la figure 5. Les résultats sont montrés comme droites de régression calculées avec leurs limites de confiance à $P = 0.05$.

Mécanismes de l'excrétion rénale d'acide urique chez les mammifères

Pour pouvoir décrire dans la suite l'action de deux substances influençant les transports transtubulaires d'acide urique, nous récapitulerons brièvement l'état actuel de nos connaissances sur les mécanismes de l'excrétion d'acide urique.

Ces mécanismes sont complexes. Leur interaction résulte en une sécrétion nette d'acide urique chez les reptiles et les oiseaux, c'est-à-dire les animaux uricotèles chez lesquels l'acide urique constitue le stade terminal du métabolisme, non seulement des purines, mais aussi des autres composés azotés (table 2), ainsi que d'ailleurs chez les poissons aglomérulaires (MUDGE et al., 1973). Des observations pharmacologiques et certaines observations physiologiques indiquent qu'à part le transport sécrétoire prédominant, il existe aussi des transports transtubulaires réabsorptifs d'acide urique chez les serpents (DANTZLER et al., 1975) et chez les oiseaux (MUDGE et al., 1973). Chez quelques espèces de mammifères, l'acide urique est également excrété avec une clearance urinaire plus grande que la filtration glomérulaire bien que, dans toutes ces espèces, une fraction essentielle des métabolites des bases puriniques soit excrétée sous forme d'allantoïne, produit de dégradation de l'acide urique formé en présence d'uricase ou bien encore de produits de dégradation de l'allantoïne.

Table 2. Renal excretion of urate in different vertebrates

Species	Endogenous plasma urate		$\frac{C_{urate}}{GFR}$ at near physiological PUR	maxi- mal	uri- case
	mg %	$\mu M/L$			
	1 0.017	60 1			
<u>Uricothelic secretors</u>					
Alligator	2-7	120- 415	~ 6.0		0
Snakes	~ 7	~ 410	6.8 -10.8		0
Chicken	2.3-19.5	137-1'160	2.7 -18.0		0
<u>Mammalian dominant secretors</u>					
Guinea-pig	0.7	42	2.3 - 4.1	~ 5.0	+
Dalmatian coach hound	0.6-0.8	33-48	0.6 - 2.3	~ 2.7	+
Goat	0.3-1.0	16-60	1.3 - 3.8		+
<u>Mammalian secr.-reabs.</u>					
Rabbit	0.2-0.5	12-30	0.2 -0.95	~ 1.8	+
<u>Mammalian reabsorbers</u>					
Rat	0.6-1.0	35-60	0.25-0.45	0.95	+
Non-dalmatian dog	0.2-0.4	12-24	0.15-0.30	1.2	+
Cebus albifrons	1.0-4.0	60-240	0.03-0.07	0.61	+
Chimpanzee	3.0-5.0	180-300	0.08-0.13	3.0	0
Man	3.0-7.0	180-420	0.07-0.13	~ 1.8	0

Modified from MUDGE et al. (1973): for references consult this paper

ne. Les espèces de mammifères à sécrétion dominante comprennent, entre autres, le cobaye et la chèvre, ainsi qu'une race de chiens, le chien dalmate (table 2). L'existence simultanée d'un transport réabsorptif d'acide urique a été montré chez le cobaye et chez le chien dalmate. Chez le lapin, dans des conditions physiologiques la réabsorption tubulaire d'acide urique est plus importante que la sécrétion tubulaire; dans certaines conditions expérimentales, ce rapport peut être renversé. Chez la plupart des mammifères, la clearance urinaire d'acide urique est bien inférieure à la filtration glomérulaire (table 2). Une réabsorption prédominante est observée aussi bien dans des espèces possédant une uricase principalement hépatique, telles que le rat, le chien non dalmate et les singes du Nouveau-Monde, que chez les anthropoïdes et chez l'homme qui n'excrètent les bases puriniques que sous forme d'acide urique et devraient, d'un point de vue téléologique par conséquent, avoir intérêt à excréter ce composé aussi rapidement que possible.

Table 3. Mechanism of renal uric acid excretion in the rat (normal P_{UR} 40 $\mu M/L = 0.7$ mg%)

<u>Proximal convoluted tubule</u>	<u>Pars recta and Henle's loop</u>	<u>Distal tubule</u>	<u>Collecting duct</u>	<u>Urine: Fractional excretion</u>
Predominant reabsorption at normal plasma level ¹⁾	Small reabsorption ¹⁾	No movement ⁷⁾ (Impermeable) ⁶⁾	No movement ¹⁾⁷⁾	30 % ¹⁾
Predominant secretion at high plasma level ²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾				90 % ²⁾

Proximal reabsorption independent of sodium reabsorption (microperfusion) depressed by extracellular expansion (microinjection) ⁸⁾

Proximal secretion : conflicting views about rate ¹⁾³⁾⁴⁾⁵⁾. Not inhibited by PAH, inhibited by PZA ⁹⁾

- 1) Roch-Ramel et al., 1976 a, c 2) De Rougemont et al., 1976
 3) Grager et al., 1971 4) Abramson and Levitt, 1975 5) Lang et al.,
 1972, 1973 6) Oelert et al., 1969 7) Kramp et al., 1975
 8) Weinman et al., 1975 9) Kramp and Lencir, 1975

Des études de micropunction, microperfusion et microinjection indiquent (tables 3 à 6) dans toutes les espèces de mammifères étudiées (rats, singes Cebus, lapins, chiens non dalmates et chien dalmates) la présence d'un processus de transport sécrétoire aussi bien que réabsorptif au niveau du tubule proximal contourné, avec une prédominance plus ou moins marquée du transport réabsorptif. Une sécrétion nette, au niveau du tubule proximal, ne peut être montrée pour la moyenne des tubules ponctionnés que chez le rat après élévation considérable du taux plasmatique d'urate, tandis que chez le rat à taux plasmatique plus proche des valeurs physiologiques, c'est toujours une réabsorption nette qu'on trouve au niveau du tubule contourné proximal (table 3). Les flux unidirectionnels ont été mesurés chez le rat (ROCH-RAMEL et al., 1976 a): ils sont d'un ordre de grandeur plus élevé que le transport réabsorptif net.

Table 4. Mechanism of renal uric acid excretion in *Cebus albifrons* (normal P_{UR} 90 $\mu\text{M/L}$ = 1.5 mg %)

<u>Proximal convoluted tubule</u>	<u>Pars recta and Henle's loop</u>	<u>Distal tubule</u>	<u>Collecting duct</u>	<u>Urine: Fractional excretion</u>
Predominant reabsorption ¹⁾ Secretory flux demonstrated by PZA-induced increase of net reabsorption ²⁾	Small re-absorption ¹⁾	No movement ¹⁾	Small re-absorption ¹⁾	5 % ¹⁾
Net reabsorption partially inhibited in proximal convoluted tubules, and totally suppressed in pars recta + Henle's loop and in collecting ducts by nitroprobencid ¹⁾				

1) Roch-Ramel and Weiner, 1973

2) Roch-Ramel and Weiner, 1975

La différence entre espèces de mammifères à réabsorption prédominante à travers le néphron entier et à sécrétion prédominante se manifeste principalement entre la fin du tubule contourné proximal et le début du tubule distal, c'est-à-dire dans la partie droite du tubule contourné proximal et dans l'anse de Henle. Chez le rat (tous niveaux plasmatiques), chez le singe *Cebus* et chez le chien non dalmate, on observe une faible réabsorption nette à travers ce segment tubulaire. Chez le chien dalmate, par contre, ainsi que chez le lapin, on observe une sécrétion nette marquée. Des expériences de microperfusion de segments tubulaires isolés chez le lapin ont montré que c'est probablement la partie droite du tubule proximal qui est le siège de cette sécrétion (CHONKO et al., 1975).

Le tubule contourné distal paraît être très généralement imperméable à l'acide urique et n'est le siège d'un transport net de cet anion dans aucune des espèces étudiées. Aucune différence entre la fraction non réabsorbée de l'acide urique filtré dans le liquide tubulaire des fins des tubules contournés distaux et de l'urine pelvique n'a pu être décelée chez le rat ou chez le chien: ceci peut signifier que le tube collecteur est aussi imperméable à l'acide urique que le tubule distal mais pourrait, tout aussi bien, indiquer une réabsorption d'acide urique à partir du tubule collecteur et une réabsorption d'acide urique moindre dans les néphrons juxtapamédullaires entiers par rapport aux néphrons superficiels. Une différence

Table 5. Mechanism of renal uric acid excretion in non-Dalmatian (normal P_{UR} 20 $\mu\text{M}/\text{L}$ = 0.3 mg %)

<u>Proximal convoluted tubule</u>	<u>Pars recta and Henle's loop</u>	<u>Distal tubule</u>	<u>Collecting duct</u>	<u>Urine: Fractional excretion</u>
Predominant reabsorption (at P_{UR} exp. = 170 $\mu\text{M}/\text{L}$), enhanced by PZA-inhibition of concomitant secretion	Small re-absorption	No movement	No movement	50 %

Mechanism of renal uric acid excretion in Dalmatian coach hounds (normal P_{UR} 60 $\mu\text{M}/\text{L}$ = 1 mg %)

Net reabsorption by some, net secretion by other tubules; mean value indicates small net reabsorption (at P_{UR} exp. = 180 $\mu\text{M}/\text{L}$)	Net secretion	No movement	No movement	140 %
Net reabsorption under PZA	Net secretion	No movement	No movement	95 %

(Roch-Ramel et al., 1976 b)

nette entre la fraction d'acide urique filtré non réabsorbé trouvé dans ces deux endroits n'a été observée que chez le singe Cebus (table 4) et paraît indiquer une faible réabsorption d'acide urique dans le tubule collecteur puisqu'elle disparaît sous l'influence d'un dérivé du probénécide (table 4). Cette différence, à son tour, pourrait naturellement aussi signifier que, dans cette espèce, la réabsorption d'acide urique des néphrons juxtamedullaires à travers le néphron entier est plus marquée que dans les néphrons superficiels.

Table 6. Mechanism of renal uric acid excretion in the rabbit (normal P_{UR} 20 $\mu\text{M/L}$ = 0.3 mg %)

Proximal convoluted tubule	Pars recta and Henle's loop	Distal tubule	Collecting duct	Urine: Fractional excretion
Predominant reabsorption (at exp. P_{UR} = 210 $\mu\text{M/L}$) ¹⁾	Net secretion ¹⁾	—	—	160 % ¹⁾
No secretion in isolated proximal convoluted tubules ²⁾	Secretion in isolated pars recta ²⁾		No movement in isolated ducts ²⁾	

1) Roch-Ramel et al., 1976 c

2) Chonko et al., 1975

En résumé, l'acide urique est sécrété et réabsorbé dans les tubules contournés proximaux de toutes les espèces de mammifères étudiées sous ce rapport. Dans les espèces à réabsorption nette d'acide urique à travers le néphron entier, celle-ci a lieu principalement au niveau des tubules contournés proximaux, tandis que dans les espèces à sécrétion nette d'acide urique, le site de cette sécrétion paraît être principalement la partie droite du tubule proximal.

Influence du probénécide et de ses dérivés sur l'excrétion rénale globale d'acide urique

Le probénécide, lui-même un acide excrétré avec une clearance urinaire supérieure à la filtration glomérulaire, mais pour lequel un transport réabsorptif n'a pas été prouvé, augmente l'excrétion rénale d'acide urique dans les espèces à réabsorption tubulaire prédominante (table 7), à l'exception du rat, chez lequel un effet uricosurique du probénécide n'a pu être démontré qu'à l'état non anesthésié et à des taux plasmatiques bas et proches de la valeur physiologique d'acide urique (BOUDRY, 1971), mais n'a jamais pu être démontré à l'état anesthésié dans des conditions de microponction. Chez le chien non dalmate, le probénécide est également dépourvu d'effet univoque sur l'excrétion urinaire d'acide urique.

Chez les animaux à sécrétion globale nette d'acide urique, le probénécide diminue généralement l'excrétion urinaire d'urate.

Table 7. Effects of probenecid (and its derivatives) on the renal excretion of urate

Uricosuric in: Cebus monkey, chimpanzee, man; in rats, possibly, at low PUR levels
(Boudry 1971)

"Paradoxical effect" in: man

No effect in: non-Dalmatian dog, rat

Antiuricosuric in: uricothelic secretors, guinea-pig, rabbit, Dalmatian dog

Uricosuric effect blocked by: salicylate (man)

Uricosuric effect not blocked by: hydrochlorothiazide (man), PAH (dog: does not depress
 C_{prob})

Additive uricosuric effects with: sulfinpyrazone (man)

Inhibits accumulation of urates in renal slices of all species

(modified from MUDGE et al., 1973: for references consult this publication)

L'effet uricosurique du probénécide chez l'homme est bloqué par les salicylates mais n'est bloqué ni par l'hydrochlorothiazide, ni par l'acide p-aminohippurique qui, d'ailleurs, ne diminue pas la clearance urinaire du probénécide bien que le probénécide abaisse la clearance urinaire du PAH. Chez l'homme, les effets uricosuriques du probénécide et de la sulfinpyrazone peuvent être additifs. Le probénécide, qui inhibe la sécrétion tubulaire de tous les acides organiques, tout en inhibant principalement la réabsorption de l'acide urique, inhibe aussi l'accumulation d'acide urique dans les tranches rénales *in vitro* dans toutes les circonstances dans lesquelles une telle accumulation peut être démontrée.

Chez l'homme, le probénécide est un des agents exerçant un effet "uricosurique paradoxal": à faible dose, il peut diminuer l'excrétion urinaire d'acide urique, tandis qu'il l'augmente toujours à dose plus forte. Les principaux autres agents à effet "uricosurique paradoxal" chez l'homme sont, d'une part, les salicylates et la phénylbutazone et, d'autre part, les sadiurétiques des groupes des thiazides et thiazidoïdes et des "diurétiques de l'anse" (furosémide, bumétanide et acide étacrylique). Chez le chimpanzé, un "effet uricosurique paradoxal" a aussi été démontré pour l'acide pyrazinoïque (FANELLI et WEINER, 1973) et sera discuté ultérieurement.

L'effet paradoxal des salicylates et du probénécide est habituellement expliqué par l'hypothèse que le transport sécrétoire est plus sensible à l'inhibition par ces substances que le

transport réabsorptif et que, d'autre part, lorsque les deux sont inhibés dans une espèce à prédominance réabsorptive, le résultat est une uricosurie. Dans la mesure dans laquelle les inhibiteurs sont des acides organiques qui pourraient entrer en compétition avec la sécrétion d'acide urique, cette interprétation paraît logique: en présence de faibles concentrations plasmatiques des agents inhibiteurs, il pourrait n'y avoir de compétition qu'au niveau du transport sécrétoire, tandis que de fortes concentrations plasmatiques des inhibiteurs pourraient établir des concentrations suffisantes de l'inhibiteur dans le liquide tubulaire pour bloquer également par compétition le processus réabsorptif. Le même type d'explication a aussi été proposé pour expliquer l'effet uricosurique paradoxal des salidiurétiques. Il a cependant été montré que l'action anti-uricosurique des salidiurétiques dépend moins de la présence de faibles concentrations plasmatiques que d'une diminution du volume extracellulaire. En effet, la rétention d'acide urique après administration d'un salidiurétique chez l'homme peut être supprimée ou transformée en uricosurie par des perfusions qui rétablissent un volume de liquide extracellulaire normal (STEELE et OPPENHEIMER, 1969). La démonstration que chez le rat une expansion du liquide extracellulaire diminue et une diminution du volume extracellulaire augmente la réabsorption nette d'acide urique des tubules proximaux (WEINMAN et al., 1975) soutient l'idée que l'effet d'action des diurétiques sur l'excrétion d'acide urique, au moins en ce qui concerne la phase chronique de l'administration des diurétiques, pourrait être secondaire à une diminution du volume extracellulaire. Il est évident que des variations des volumes extracellulaires ne peuvent pas être invoquées pour expliquer l'effet "uricosurique paradoxal" des salicylates et de la phénylbutazone chez l'homme ou bien celui de l'acide pyrazinoïque chez le chimpanzé.

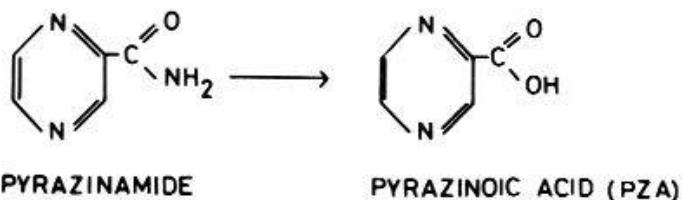
Des études de microponction ont été entreprises au sujet de l'action uricosurique du nitroprobénécide chez le singe *Cebus* (ROCH-RAMEL et WEINER, 1973, 1975). Des doses uricosuriques de nitroprobénécide dans cette espèce diminuent assez fortement l'absorption proximale et suppriment celle survenant entre la fin des tubules contournés proximaux et le début des tubules distaux ainsi que le long des tubes collecteurs.

Il est d'ailleurs intéressant de constater (fig. 4) que le 2-nitroprobénécide, le 2-hydroxyprobénécide et le 2-chlorprobénécide chez le singe *Cebus* ont à peu près dix fois la puissance uricosurique du probénécide tout en n'étant qu'une et demie à deux fois plus puissants que le probénécide comme inhibiteurs des transports sécrétoires d'acides organiques (BLANCHARD et al., 1972). On ignore si ces dérivés particulièrement fortement uricosuriques du probénécide ont aussi un effet uricosurique paradoxal chez l'homme.

Influence de l'acide pyrazinoïque sur l'excrétion rénale d'acide urique

Le pyrazinamide utilisé comme agent antituberculeux entraîne une rétention d'acide urique et une hyperuricémie. Cet effet est dû surtout à son métabolite principal, l'acide pyrazinoïque (PZA) (figure 7).

L'acide pyrazinoïque est un acide organique et, par conséquent, susceptible d'être sécrété par le système de transport sécrétoire des acides organiques des tubules proximaux. Chez le chimpanzé, sa clearance urinaire est généralement supérieure à la filtration glomérulaire (FANELLI et WEINER, 1973: figure 7); le rapport des clearances est abaissé par le probénécide, l'acide p-aminohippurique, la sulfinpyrâzone et le mersalyl, mais n'est pas influencé par le chlorothiazide, l'allopurinol et le salicylate. Le PAH qui, chez le chimpanzé, n'a pas d'influence sur l'excrétion rénale de l'acide urique, abaisse la clearance urinaire du PZA; par contre, le PZA qui abaisse la clearance urinaire d'acide urique n'a aucune influence sur la clearance du PAH. Il est difficile de concilier ces observations avec l'hypothèse que les trois anions entrent en compétition pour un même mécanisme sécrétoire. Si tel était le cas, il faudrait d'abord admettre que l'affinité du PAH pour ce mécanisme est plus grande que celle du PZA puisque le PAH déprime la sécrétion du PZA. D'autre part, l'affinité du PZA pour ce même mécanisme devrait être plus grande que celle de l'acide urique puisque le PZA diminue la sécrétion de l'acide urique. Il deviendrait dès lors difficile de comprendre pourquoi le PAH ne déprime pas notablement l'excrétion rénale de l'acide urique (FANELLI et WEINER, 1973). Deux hypothèses peuvent être proposées pour résoudre cette contradiction apparente. D'une part, il a été proposé que la sécrétion tubulaire d'acide urique est effectuée par deux mécanismes dont l'un serait le mécanisme du transport sécrétoire des acides organiques qui transporterait aussi une faible quantité d'acide urique et qui serait peu sensible à l'effet inhibiteur du PZA. L'autre mécanisme serait le mécanisme sécrétoire principal pour l'acide urique qui serait fortement inhibé par le PZA mais peu sensible à l'inhibition par le PAH (FANELLI et WEINER, 1973). Ce dernier mécanisme serait d'ailleurs aussi sensible à l'inhibition par l'acide m-hydroxybenzoïque (MAY et WEINER, 1971). L'autre hypothèse pouvant résoudre l'apparente contradiction des résultats expérimentaux serait celle que le PAH, mais non pas le PZA inhibe les transports d'acide urique dans la direction sécrétoire, aussi bien que réabsorptive, de façon telle que l'effet inhibiteur ne se manifesterait pas nécessairement par un changement des rapports des clearances de l'acide urique et de l'inuline. Un certain nombre d'observations parlent en faveur de cette hypothèse qui est, cependant, difficilement conciliable avec le fait que des transports bidirectionnels de PZA au niveau



$$\frac{C_{PZA}}{GFR} = \frac{1.0 - 2.3}{\text{CHIMPANZEE}}$$

DEPRESSED BY PROBENECID
PAH
SULFINPYRAZONE
MERSALYL

NOT DEPRESSED BY CHLOROTHIAZIDE
ALLOPURINOL
SALICYLATE

PAH : \searrow CPZA , NO EFFECT ON CUR

PZA : → CUR , NO EFFECT ON CPAH

$$\frac{C_{PZA}}{GFR} = 0.15 \pm 0.01$$

DALMATIAN DOGS

Figure 7

du tubule proximal ont été démontrés pour différentes espèces d'animaux (WEINER et PINQUER, 1972; MUDGE et al., 1968, ROCH-RAMEL et al., 1976 b) et que, dans les espèces autres que le chimpanzé et peut-être l'homme, le transport réabsorptif du PZA paraît être quantitativement plus important que celui du PAH: ainsi, le rapport des clearances du PZA et de l'inuline chez le chien non dalmate est de l'ordre de $15 \pm 1\%$ et chez le chien dalmate de l'ordre de $11 \pm 2\%$ (ROCH-RAMEL et al., 1976 b).

L'acide pyrazinoïque, administré à différentes espèces d'animaux, a un effet antiuricosurique plus "fidèle" que l'effet uricosurique du probénécide. Un effet uricosurique du PZA quelque peu douteux a été observé chez le lapin et un effet uricosurique certain a été observé avec des doses très grandes chez le chimpanzé. Il est fort possible que si des doses de même grandeur étaient administrées à d'autres espèces d'animaux, on observerait le même "effet uricosurique paradoxal" pour des doses très élevées (table 8). L'endroit de l'effet an-

Table 8. Effect of PZA (or pyrazinamide) on overall renal urate excretion

<u>Antiuricosuric in:</u>	man (1), chimpanzee (2), Cebus monkey (3), non-Dalmatian dog (4), Dalmatian dog (4), rat (only at high PUR) (5)
<u>Paradoxical effect:</u>	chimpanzee (2)
<u>No effect:</u>	rat (1), chicken (1)
<u>Uricosuric in:</u>	rabbit (1)
<u>Inhibits</u>	urate uptake into slices of rabbits and guinea pigs (1)

1. For references see Mudge et al., 1973; 2. Fanelli and Weiner, 1973; 3. Roch-Ramel and Weiner, 1975; 4. Roch-Ramel et al., 1976 b; 5. Boudry, 1971.

tiuricosurique de l'acide pyrazinoïque a été étudié chez le singe Cebus, ainsi que chez le chien non dalmate et le dalmatien. Chez le singe Cebus (ROCH-RAMEL et WEINER, 1975) la perfusion d'acide pyrazinoïque (1 mg/kg . min) n'abaisse que faiblement la fraction excrétée d'acide urique d'une valeur de contrôle de 0,06 à 0,04. L'effet est quelque peu plus marqué chez des animaux chargés d'urate chez lesquels le rapport de la clearance de l'acide urique à la filtration glomérulaire a été abaissée de 0,04 à 0,02, ainsi que chez des animaux chargés d'urate et ayant reçu du nitroprobénécide chez lesquels le rapport des clearances a été abaissé de 0,06 à 0,03. En microponction à écoulement libre chez des animaux chargés d'urate et prétraités par le probénécide, l'acide pyrazinoïque a clairement augmenté la réabsorption nette d'acide urique au niveau du tubule proximal contourné; cette augmentation de la réabsorption nette en toute probabilité reflète une dépression du transport sécrétoire: il n'y a aucune raison de supposer que l'acide pyrazinoïque puisse accélérer le transport réabsorptif bien que cette interprétation ait aussi été proposée sur base de déductions très indirectes (AMINI et al., 1959).

Dans ces expériences de microponction chez le singe Cebus, le site de l'action antiuricosurique de l'acide pyrazinoïque est donc assez clairement une inhibition de la sécrétion proximale, bien que des effets antiuricosuriques mineurs en d'autres endroits du néphron ne puissent pas être exclus avec certitude.

Chez le chien non dalmate recevant une perfusion d'acide urique afin d'élever légèrement le taux plasmatique d'urate, l'acide pyrazinoïque (0,6 mg/kg . min) n'a pas diminué significativement le rapport des clearances de l'acide urique et de l'inuline qui a été de l'ordre de 49 % (ROCH-RAMEL et al., 1976 b).

En microponction à écoulement libre, une augmentation significative de la réabsorption nette d'acide urique dans le tubule proximal contourné a cependant été découverte: la fraction non réabsorbée de l'acide urique filtré dans le tubule proximal a été abaissé en moyenne de 65 % à 58 %. Il semble donc bien que le transport sécrétoire d'acide urique dans les tubules proximaux contournés soit faiblement inhibé par l'acide pyrazinoïque chez le chien non dalmate. Cette dépression a cependant été compensée par une diminution de la réabsorption dans des sites néphroniques situés entre les tubules proximaux et les tubules distaux puisque la fraction non réabsorbée de l'acide urique filtré a été trouvée légèrement (bien que statistiquement non significativement) augmentée dans le liquide tubulaire distal.

Chez le chien dalmate (ROCH-RAMEL et al., 1976 b), les mêmes doses d'acide pyrazinoïque ont considérablement diminué la sécrétion tubulaire. L'excrétion fractionnelle d'acide urique dans l'urine finale a été abaissée d'une valeur de $1,42 \pm 0,08$ dans les périodes de contrôle à $0,98 \pm 0,09$ sous acide pyrazinoïque. En microponction à écoulement libre, il s'est avéré que cette diminution a été le résultat d'une inhibition de la sécrétion d'acide urique dans les tubules contournés proximaux, aussi bien que d'une inhibition (et non pas d'une suppression) de la sécrétion nette d'acide urique en aval du tubule contourné proximal, probablement dans la partie droite du tubule proximal. En effet, sous l'influence de l'acide pyrazinoïque, la fraction non réabsorbée d'acide urique filtré dans les tubules proximaux est tombée de $96 \pm 2\%$ à $75 \pm 3\%$ et dans les tubules distaux de $137 \pm 9\%$ à $89 \pm 7\%$: ces données indiquent qu'une addition nette d'acide urique au liquide tubulaire a encore eu lieu en présence d'acide pyrazinoïque entre la fin des tubules contournés proximaux et le début des tubules distaux.

L'acide pyrazinoïque est donc capable d'inhiber le transport sécrétoire d'acide urique dans le tubule proximal entier comprenant sa partie droite, au moins dans des espèces ou dans des races qui, telles que le dalmatien, montrent un processus sécrétoire d'acide urique dans la partie droite du tubule proximal.

En résumé, l'acide pyrazinoïque paraît être un inhibiteur assez spécifique des transports sécrétoires d'acide urique aux faibles doses: cette inhibition pourrait être de nature compétitive. Un effet uricosurique paradoxal n'a été montré qu'à des doses très élevées. Il paraît difficile d'interpréter cet effet uricosurique comme inhibition compétitive de la réabsorption.

Excrétion rénale de l'acide salicylique

L'acide salicylique, un acide relativement fort d'un pK_a de 3,0, est l'exemple classique d'un agent à effet uricosurique paradoxal chez l'homme (table 8). D'autre part, il inhibe la

sécrétion nette d'acide urique chez la poule et chez le lapin. Chez l'homme, l'effet uricosurique de larges doses de salicylate est inhibé par d'autres agents uricosuriques et, vice-versa, l'effet uricosurique du probénécide, de la sulfinpyrazone, de la phénylbutazone et de la zoxazolamine est inhibé par de fortes doses d'acide salicylique (table 8). L'acide salicylique pourrait inhiber la sécrétion de transports sécrétoires d'acide urique au niveau du tubule proximal par compétition: il a été montré chez le chien par la technique de stop flow que l'acide salicylique est sécrété au niveau du tubule proximal (WEINER et al., 1959, 1964).

D'autre part, on sait depuis fort longtemps que l'excrétion urinaire d'acide salicylique dépend dans une très large mesure du pH urinaire: chez l'homme, jusqu'à 85 % de doses thérapeutiques de salicylate peuvent être excrétées dans l'urine lorsque celle-ci est alcaline, tandis que seulement 10 à 20 % d'une dose unique sont habituellement excrétés dans une urine acide. Ces grandes variations sont souvent attribuées au phénomène de la "rediffusion non-ionique", c'est-à-dire au fait que seule la fraction non dissociée et liposoluble d'un acide (ou d'une base) peut diffuser du néphron terminal, où sa concentration peut être supérieure à la concentration plasmatique vers les vaisseaux sanguins à travers les épithéliums tubulaires. Des expériences de microponction en écoulement libre chez le rat recevant soit une perfusion intraveineuse de mannitol, soit une perfusion intraveineuse de bicarbonate (ROCH-RAMEL, WEINER et al.: expériences non publiées) indiquent qu'il existe, en effet, des transports bidirectionnels d'acide salicylique à travers les parois des tubules contournés proximaux et qu'une différence à peu près aussi grande entre les fractions non excrétées d'acide salicylique que celle trouvée dans l'urine finale ($31 \pm 3\%$ chez les animaux en alcalose due au bicarbonate contre $10,4 \pm 0,4\%$ chez les animaux non alcalotiques) est déjà présente à la fin du tubule contourné proximal. Ces observations indiquent que les changements secondaires dus à la perfusion intraveineuse de bicarbonate (alcalose métabolique, présence d'une concentration accrue de bicarbonate dans le liquide tubulaire, accélération de la réabsorption de bicarbonate, accélération de la sécrétion d'ions H^+ , élévation de la pCO_2) favorisent, au niveau du tubule proximal contourné, le transport sécrétoire d'acide salicylique par rapport au transport réabsorptif. Le mécanisme de ce changement de l'importance relative des deux transports n'a pas encore été élucidé. L'effet salicylurique d'une perfusion intraveineuse de bicarbonate paraît donc avoir lieu principalement dans des endroits du néphron bien en amont du site généralement admis de la rediffusion non-ionique.

Conclusions

Tout transport d'une substance à travers les parois tubulaires rénales est nécessairement bidirectionnel et constitue la somme d'une série de transports bidirectionnels à travers une série de membranes. Des agents pharmacodynamiques influençant le transport d'une substance à travers les parois tubulaires ne pourront avoir un effet exclusif sur le transport réabsorptif ou sur le transport sécrétoire que lorsque le mécanisme des transports dans l'une et dans l'autre de ces deux directions est fondamentalement différent. Les effets d'agents influençant exclusivement le transport net dans une direction seront additifs ou hyperadditifs après emploi de doses maximales lorsque ces agents agissent par des mécanismes différents et indépendants. Pour des agents influençant les transports transtubulaires de substances telles que l'acide urique, transporté à travers les parois tubulaires dans les deux directions par des mécanismes probablement semblables, il faut s'attendre d'emblée à ce qu'ils puissent favoriser ou défavoriser le transport dans l'une ou dans l'autre des deux directions selon les circonstances expérimentales. Cette constatation est particulièrement vraie pour des inhibiteurs des deux transports qui pourraient entrer en compétition pour des "carriers" avec la substance transportée, naturellement également dans les deux directions. D'autres acides organiques pourraient également être transportés dans les deux directions au niveau du tubule proximal.

- R.F. Abramson, M.F. Levitt: Micropuncture study of uric acid transport in rat kidney. *Am. J. Physiol.* 228: 1597 - 1605, 1975.
- F. Amini, N.L. Petrakis, W. Mandel, M. Doherty: The effect of intravenous administration of pyrazinamide on tubular reabsorption of uric acid. *Clin. Res.* 7: 76, 1959.
- Y. Arslan, J. Diezi: Suppression of the natriuretic effect and the urinary excretion of furosemide by probenecid. *Kidney International* 5: 309, 1974.
- K.C. Blanchard, D. Maroske, D.G. May, I.M. Weiner: Uricosuric potency of 2-substituted analogs of probenecid. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 180: 397 - 410, 1972.
- J.F. Boudry: L'effet d'inhibiteurs des transports transtubulaires sur l'excrétion rénale d'acide urique chez le rat. *Pflügers Arch.* 328: 279 - 291, 1971.
- R.H. Bowman: Renal secretion of (³⁵S) furosemide and its depression by albumin binding. *Am. J. Physiol.* 229: 93 - 98, 1975.
- B.M. Brenner, J.L. Troy, T.M. Daugherty: On the mechanism of inhibition in fluid reabsorption by the renal proximal tubule of the volume expanded rat. *J. Clin. Invest.* 50: 1596 - 1602, 1971.
- B.M. Brenner, J.L. Troy, T.M. Daugherty, W.M. Deen, C.R. Robertson: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. II. Plasma flow dependence of GFR. *Am. J. Physiol.* 223: 1184 - 1190, 1972.

- A.M. Chonko, C.M. Lowe, J.J. Grantham: Uric acid secretion in isolated perfused rabbit kidney tubules: comparison of proximal convoluted, proximal straight and cortical collecting segments. *Clin. Res.* 23: 358A, 1975.
- R. Coulson, R.H. Bowman, F. Roch-Ramel: The effects of nephrectomy and probenecid on in vivo clearance of adenosine-3',5'-monophosphate from rat plasma. *Life Sciences* 15: 877 - 886, 1974.
- W.H. Dantzler, S.K. Bentley: High K⁺ effects on PAH transport in isolated snake renal tubules. *Am. J. Physiol.* 229: 191 - 199, 1975.
- D. de Rougemont, M. Henchoz, F. Roch-Ramel: The renal excretion of urate at different plasma concentrations in the rat. A free-flow micropuncture study. *Am. J. Physiol.* 1976: in press.
- J. Diezi: The adaptation of renal urea excretion after unilateral nephrectomy and after overloading with urea. *Pflügers Arch.* 344: 287 - 298, 1973.
- J. Diezi, P. Michoud: SNGFR and renal cortical plasma flow during compensatory adaptation in rats. *Kidney International* 5: 309, 1974 a.
- J. Diezi, P. Michoud: Die Rolle von peritubulären Faktoren bei der Hemmung der tubulären Na- und Wasserrückresorption ("kompensatorischen Adaptation") nach Ausschaltung der kontralateralen Niere. 10. Symposium der Gesellschaft für Nephrologie, Autorreferate zu den Vorträgen. München - Deisenhofen: Dustri-Verlag, 1974 b, Pg. 1.
- J. Diezi, P. Michoud, G. Peters: Effects of unilateral nephrectomy on proximal and distal tubular fluid reabsorption in the contralateral kidney. *Proc. European Colloquium on Renal Physiology, Royaumont 1974*. Paris: Edit. INSERM, 1974, Pg. 152.
- J.H. Dirks, N.L.M. Wong, R.L. Evanson: Reduction in proximal tubule fluid reabsorption after clamping the contralateral kidney in the dog. *Clin. Res.* 19: 528, 1971.
- G.M. Fanelli, I.M. Weiner: Pyrazinoate excretion in the chimpanzee. Relation to urate disposition and the action of uricosuric drugs. *J. Clin. Invest.* 52: 1946 - 1957, 1973.
- J. Gayer: Die renale Exkretion des neuen Diureticum Furosemid. *Klin. Wschrft.* 43: 898 - 902, 1965.
- R. Greger, F. Lang, P. Deetjen: Handling of uric acid in proximal tubular fluid. I. Microanalysis of uric acid in proximal tubular fluid. *Pflügers Arch.* 324: 279 - 287, 1971.
- J.-P. Guignard, J.H. Dirks: Increased bicarbonate excretion after contralateral kidney clamping in the dog. *Clin. Res.* 19: 809, 1971.
- J.B. Hook, H.E. Williamson: Influence of probenecid and alterations in acid-base balance on the saluretic activity of furosemide. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 149: 404 - 408, 1965.
- R. Kinne: Die Membranfunktionen der Niere. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 32, 4 - 6, 1976.
- F.G. Knox: Effect of increased proximal delivery on furosemide natriuresis. *Am. J. Physiol.* 218: 819 - 823, 1970.
- R.A. Kramp, W.E. Lassiter, C.W. Gottschalk: Urate-2-¹⁴C transport in the rat nephron. *J. Clin. Invest.* 50: 35 - 48, 1971.
- R.A. Kramp, R. Lenoir: Distal permeability to urate and effects of benzofuran derivatives in the rat kidney. *Am. J. Physiol.* 228: 875 - 883, 1975.
- F. Lang, R. Greger, P. Deetjen: Handling of uric acid. II. Microperfusion studies in bidirectional transport of uric acid in the proximal tubule. *Pflügers Arch.* 335: 257 - 265, 1972.
- F. Lang, R. Greger, P. Deetjen: Handling of uric acid by the rat kidney. III. Microperfusion studies on steady state concentration of uric acid in the proximal tubule. Consideration of free-flow conditions. *Pflügers Arch.* 338: 295 - 302, 1973.
- R. Marin-Grez: The influence of antibodies against bradykinin on isotonic saline diuresis in the rat: evidence for kinin involvement in renal function. *Pflügers Arch.* 350: 231 - 239, 1974.

- J.A. Martino, L.E. Earley: Demonstration of a role of physical factors as determinants of the natriuretic response to volume expansion. *J. Clin. Invest.* 46: 1963 - 1978, 1967.
- D.G. May, I.M. Weiner: The renal mechanism for the excretion of m-hydroxybenzoic acid in Cebus monkeys: relationship to urate transport. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 176: 407 - 412, 1971.
- K. Meng: Lokalisation der renalen Wirkung von Diuretica durch intraluminale Infusion in die Henle'sche Schleife. *Arch. exp. Path. Pharmakol.* 263: 238 - 239, 1969.
- T. Morgan, N. Tadokoro, D. Martin, R.W. Berliner: Effect of furosemide on Na^+ and K^+ transport studied by microperfusion of the rat nephron. *Am. J. Physiol.* 218: 292 - 297, 1970.
- G.H. Mudge, W.O. Berndt, H. Valtin: Tubular transport of urea, glucose, phosphate, uric acid, sulfate and thiosulfate. In: J. Orloff, R.W. Berliner, Eds: *Handbook of Physiology. Section 8: Renal Physiology*. Washington, D.C.: American Physiological Society, 1973.
- G.H. Mudge, B. McAlary, W.O. Berndt: Renal transport of uric acid in the guinea pig. *Am. J. Physiol.* 214: 875 - 879, 1968.
- R.P. Nolan, E.C. Foulkes: Studies on renal urate secretion in the dog. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 179: 429 - 437, 1971.
- H. Oelert, K. Baumann, O. Gekle: Permeabilitätsuntersuchungen einiger schwacher organischer Säuren aus dem distalen Konvolut der Rattenniere. *Pflügers Arch.* 307: 178 - 189, 1969.
- G. Peters: Compensatory adaptation of renal functions in the unanesthetized rat. *Am. J. Physiol.* 205: 1042 - 1048, 1963.
- G. Peters, Y. Arslan, J. Diezi: Effet du furosémide en adaptation compensatrice des fonctions rénales dans l'état suivant une néphrectomie. In: J. Traeger, Ed.: *Proc. Internat. Symposium "Rein et Furosémide"*, Valescure, France, 1973. Paris: Laboratoires Hoechst, 1973, Pg. 27 - 32.
- G. Peters, F. Roch-Ramel: Furosemide. In: H. Herken, Ed.: *Handbook of Experimental Pharmacology*, New Series, Vol. 24: *Diuretica*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1969, Pg. 386 - 405.
- G. Peters, F. Roch-Ramel, L. Peters-Haefeli: Pharmacologie des diurétiques. *Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker*, 1972, Pg. 187 - 257. Paris: Editions Flammarion Médecine - Sciences, 1972.
- F. Roch-Ramel, D. de Rougemont, G. Peters, I.M. Weiner: Micropuncture study of urate excretion by the kidney of the rat, the Cebus monkey and the rabbit. International symposium on amino acid transport and uric acid. Innsbruck, Austria. June 16 - 18, 1975. In press: 1976 c.
- F. Roch-Ramel, F. Diezi-Chometry, D. de Rougemont, M. Tellier, J. Widmer, G. Peters: Renal excretion of uric acid in the rat. A micropuncture and microperfusion study. *Am. J. Physiol.* 1976 a: in press.
- F. Roch-Ramel, I.M. Weiner: Excretion of urate by the kidneys of Cebus monkeys: a micropuncture study. *Am. J. Physiol.* 224: 1369 - 1374, 1973.
- F. Roch-Ramel, I.M. Weiner: Inhibition of urate excretion by pyrazinoate: a micropuncture study. *Am. J. Physiol.* 229: 1604 - 1608, 1975.
- F. Roch-Ramel, N.L.M. Wong, J.H. Dirks: The renal excretion of urate in mongrel and Dalmatian dogs: a micropuncture study. *Am. J. Physiol.* 1976 b: in press.
- T.H. Steele, S. Oppenheimer: Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am. J. Med.* 47: 564 - 574, 1969.
- I.M. Weiner: Transport of weak acids and bases. In: J. Orloff, R.W. Berliner, Eds: *Handbook of Physiology. Section 8: Renal Physiology*. Washington, D.C.: American Physiological Society, 1973, Pg. 521 - 554.

- I.M. Weiner, K.C. Blanchard, G.H. Mudge: Factors influencing renal excretion of foreign organic acids. *Am. J. Physiol.* 207: 953 - 963, 1964.
- I.M. Weiner, J.P. Tinker: Pharmacology of pyrazinamide: metabolic and renal function studies related to drug-induced urate retention. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 180: 411 - 434, 1972.
- I.M. Weiner, J.A. Washington II, G.H. Mudge: Studies on the renal excretion of salicylate in the dog. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 105: 284 - 297, 1959.

Adresse de l'auteur: Prof. Dr G. Peters, Institut de Pharmacologie de l'Université de Lausanne, Rue du Bugnon 21, CH - 1011 Lausanne (Suisse)