

Vous savez que plusieurs médicaments provoquent chez certains sujets des accidents d'intolérance susceptibles d'aller jusqu'à une intoxication plus ou moins grave. Or, une partie de ces phénomènes relèvent d'une élimination rénale défectueuse. Aussi importe-il au médecin d'être fixé sur l'état du rein pour ne pas s'exposer à transformer en effets toxiques l'action thérapeutique de ces remèdes. Plusieurs fois j'ai vu des troubles de la perméabilité au bleu coïncider avec l'intolérance des rhumatisants au salicylate de soude.

D'autre part, le clinicien recherche souvent dans l'urine certains corps qui le renseignent sur l'état d'autres organes que le rein, notamment le foie. Or, l'état du rein exerce nécessairement son influence sur le passage de ces corps et lorsqu'on recherche leur présence et leur proportion dans l'urine on ne doit donc jamais perdre de vue l'état du rein. Je vous ai déjà parlé du rôle de l'élimination rénale dans la glycosurie des diabétiques; son action est la même dans la glycosurie alimentaire, que l'on recherche en clinique pour apprécier le fonctionnement du foie. Il en est de même encore pour l'urobilinurie. J'ai vu avec M. Morfaux l'urobiline injectée sous la peau à la dose de 10 centigrammes passer dans l'urine de sujets sains et ne point passer dans celle de malades dont l'élimination rénale était défectueuse (1). Il est bien vraisemblable que dans certains cas d'ictère, alors que le sang ne contient qu'une très faible proportion de pigments, l'obstacle rénal peut empêcher aussi leur passage dans l'urine, de manière à réaliser une variété d'ictère acholurique (2).

(1) Ch. ACHARD et P. MORFAUX. L'urobilinurie et la perméabilité rénale (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 28 janvier 1899). — Il faut encore tenir compte de ce fait, que le rein normal serait capable de transformer les pigments biliaires en urobiline, d'après GILBERT et HERSCHER. (*Origine rénale de l'urobiline. Soc. de Biologie*, 1902, p. 795.)

(2) En dehors de l'exploration rénale, l'épreuve du bleu de méthylène se prête, comme je l'ai dit, à des variantes nombreuses. En administrant le bleu d'une façon répétée, tous les jours à la même dose, dans le cours d'une maladie cyclique, on peut se faire une idée de la manière dont l'organisme malade retient certaines substances et dont il s'en débarrasse par décharges critiques lors de la guérison (voir p. 446).

Une curieuse application de l'épreuve du bleu a été faite par M. Chapot-Pré-

Maintenant que vous connaissez les résultats que donne en clinique l'épreuve du bleu de méthylène, il importe de préciser sa signification exacte, et pour cela il est nécessaire d'analyser les divers facteurs qui interviennent dans l'élimination.

La première condition qui doit être remplie pour que le bleu s'élimine, c'est évidemment qu'il existe dans le sang et qu'il s'y trouve en une certaine quantité : ce taux influence tout d'abord l'élimination. Puis il faut que la matière colorante parvienne au parenchyme du rein et, suivant le débit du sang dans les vaisseaux de cet organe, la quantité qu'en recevront les éléments éliminateurs sera plus ou moins grande, en sorte que l'activité de la circulation rénale exerce à son tour une influence sur la quantité qui passera dans l'urine. Ensuite le bleu doit franchir le parenchyme rénal, et il faut compter alors avec la perméabilité plus ou moins bonne de ce dernier. Enfin la matière colorante traverse avec l'urine les voies d'excrétion, et les obstacles qui peuvent se rencontrer sur leur trajet ne sont pas non plus sans retentir sur l'élimination, car la stase de l'urine peut arrêter l'osmose glomérulaire.

Voilà donc une série de facteurs qui font sentir leur action sur le résultat final de l'épreuve. Ils se ramènent, d'ailleurs, à quelques-unes des conditions générales auxquelles sont soumis les phénomènes d'osmose entre liquides, à savoir : les qualités de la membrane osmotique, la composition des liquides en présence et le renouvellement de ces liquides. Ici, dans cette élimination du bleu — qui consiste, en définitive, quelque théorie que l'on adopte au sujet du mécanisme de la sécrétion rénale, en un passage à travers diverses parois perméables de molécules dissoutes dans le plasma — la part de la composition des liquides est représentée par le taux de la matière colorante dans le sang;

vost : ayant donné du bleu de méthylène à l'un des deux sujets composant un monstre double xiphopage, cet auteur a constaté le passage de la matière colorante chez l'autre sujet et a pu comparer l'élimination chez l'un et l'autre (E. CHAPOT-PRÉVOST, *Chirurgie des téralopages*, Paris, 1901). Si, dans un cas semblable, on pratiquait l'épreuve alternativement chez les deux individus et si l'on prenait soin de doser le bleu, l'on pourrait évaluer l'importance physiologique des communications vasculaires existant entre les deux sujets.

celle du renouvellement des liquides, par l'activité de la circulation rénale et par la facilité plus ou moins grande de l'écoulement de l'urine; enfin les qualités de la membrane osmotique ne sont autre chose que l'état matériel du parenchyme rénal et des parois perméables qui s'y trouvent. Examinons successivement ces divers facteurs.

Le *taux de la matière colorante dans le sang*, si l'on adopte pour l'épreuve une dose fixe de bleu, dépend de la façon dont cette substance pénètre dans le système circulatoire et dont elle en sort, autrement dit, de son absorption et de son élimination. Mais l'absorption, lorsque le bleu est injecté sous la peau, ne paraît pas présenter de grandes différences suivant les sujets, hors le cas d'œdème très prononcé. Et l'élimination du bleu par les autres émonctoires que le rein n'est pas assez abondante (la matière colorante éliminée par la bile étant résorbée dans l'intestin) pour modifier sérieusement sa proportion dans le sang.

Enfin, le taux de la matière colorante dans le sang est encore influencé par la quantité que les tissus en peuvent retenir et qui varie sans doute suivant les états morbides sans que nous soyons encore bien à même de l'apprécier. Mais cette quantité retenue temporairement est elle-même en rapport, vraisemblablement, dans une certaine mesure, avec l'aptitude éliminatrice du rein.

L'*activité de la circulation rénale* joue un rôle beaucoup plus important. C'est d'elle que dépend surtout, d'après les expériences de Waller, le volume des urines. Si ce volume est voisin de la quantité normale ou la dépasse, l'exagération de l'activité circulatoire ne peut guère modifier le résultat de l'épreuve; car dans ce cas, c'est surtout pendant les premières heures, alors que la majeure partie du bleu s'élimine, que le taux de l'élimination pourrait s'élever au-dessus de la normale; si le parenchyme rénal est normalement perméable, il ne passe plus dans les heures suivantes que de fort petites quantités de matière colorante, en sorte que si l'on pratique le dosage au bout de 24 heures, les effets que l'exagération d'activité circulatoire pourraient produire sur le taux final de la substance éliminée sont négligeables.

Il n'en est plus de même si la circulation est ralentie. Il peut alors se faire que la substance à éliminer n'ait pas le temps de parvenir au rein en quantité assez grande pour que cet organe en ait éliminé un taux normal au bout de 24 heures. Mais il faut pour cela que l'insuffisance de l'irrigation vasculaire atteigne un haut degré, comme dans l'asystolie et certains états fébriles.

Une preuve très démonstrative de cette influence du ralentissement circulatoire sur l'élimination du bleu est fournie par les recherches de MM. Linossier et Lemoine dont je vous ai déjà parlé à diverses reprises : la station debout, qui produit un certain degré de stase dans la circulation rénale, amoindrit et ralentit l'élimination du bleu. L'activité de la circulation rénale est diminuée aussi par le bain chaud, qui détermine un afflux de sang à la périphérie; or, si l'on étudie la courbe du bleu chez un sujet à qui l'on fait prendre un bain chaud tandis qu'il est en pleine élimination, on voit qu'elle présente une petite inflexion indiquant une élimination moins active (1).

Si l'obstacle, au lieu de s'opposer à l'entrée du bleu dans le parenchyme rénal, entrave sa sortie hors des tubes urinifères et siège non plus en amont, mais en aval des parois osmotiques, la même conséquence se produit. Il ne suffit pas, en effet, pour que l'élimination ait lieu, que le sang apporte au rein la substance à éliminer et que le rein soit en état de la laisser passer; il faut encore que cette substance trouve une issue facile, que le liquide où elle est dissoute, c'est-à-dire l'urine, n'atteigne pas un degré de pression ni de concentration trop élevé qui arrêterait tout échange. Si l'on excepte les cas d'obstruction ou de compression des uretères, la *stagnation de l'urine* est due à des obstacles siégeant sur les tubes urinifères et résultant de lésions du rein dont le rôle se confond avec celui des altérations susceptibles de compromettre la perméabilité de l'organe. C'est, en effet, de l'état matériel du parenchyme que dépend essentiellement la *perméabilité rénale*, facteur dont l'influence est, sans contredit, la plus importante sur l'élimination.

(1) FILDERMAN. Le bain chaud (*Thèse de Paris*, 48 juin 1902, n° 384).

Les parois perméables, dans le rein, sont constituées par la membrane des capillaires sanguins, glomérulaires et intertubulaires, ainsi que par la membrane basale et l'épithélium des tubes contournés.

A l'état normal, ces parois sont comparables aux membranes à dialyse, c'est-à-dire qu'elles laissent passer l'eau et les substances cristalloïdes dissoutes, mais s'opposent au passage des colloïdes. Vous savez que les physiiciens distinguent trois sortes de parois perméables : outre les membranes à dialyse, il y a des membrantes filtrantes qui laissent passer non seulement l'eau et les cristalloïdes, mais aussi les colloïdes, et enfin des membranes semi-perméables qui ne se laissent traverser que par l'eau. Or, si le parenchyme rénal à l'état sain se comporte comme les dialyseurs, il peut, à l'état pathologique, se rapprocher des membranes semi-perméables ou, d'autre part, réaliser, du moins en certains points, les conditions des filtres.

Parmi les altérations diverses dont peuvent être frappées les parois perméables du rein, dans les néphrites, c'est principalement, comme vous le concevez sans peine, l'épaississement scléreux des capillaires et l'atrophie des tubes qui diminuera la perméabilité : aussi vous expliquerez-vous sans difficulté que ce soit la néphrite interstitielle, — lésion où ces altérations vasculaires et tubulaires sont les plus accentuées, — qui produise le plus habituellement l'imperméabilité rénale. Dans les néphrites diffuses, au contraire, l'épaississement des capillaires n'existe pas, du moins au début, et les tubes, quoique lésés, ne sont pas atrophiés ; aussi la perméabilité générale du rein est-elle souvent bien conservée.

Mais l'état morbide ne produit pas seulement dans les parois perméables du rein des modifications matérielles qui accroissent leur résistance aux échanges. Il peut aussi produire un effet inverse et permettre le passage de substances qui, de par leurs qualités physiques, devraient demeurer dans le sang. C'est ce qui a lieu dans l'albuminurie.

Vous savez qu'à l'état normal les albumines du plasma ne traversent pas le rein. Lorsqu'elles s'échappent par l'urine, c'est

qu'il s'est produit dans les membranes perméables des changements physiques qui les font passer de l'état de membranes à dialyse à l'état de membranes filtrantes.

C'est ce que M. Talamon a exprimé d'une façon imagée en disant qu'il y a toujours, lorsque l'albuminurie existe, un trou au parenchyme rénal. Il n'est pas besoin, d'ailleurs, pour cela d'une altération profonde : une lésion minime, très limitée, parcellaire comme on dit, et réparable, c'est-à-dire susceptible de cicatrisation, voire même une modification transitoire de forme, de volume, de constitution des éléments anatomiques formant la paroi perméable, suffit sans doute pour permettre l'issue des albumines du sang.

C'est par ces variations précisément que les membranes vivantes se distinguent des membranes inertes, dont les propriétés physiques sont à peu près uniformes dans toutes leurs parties et invariables d'un moment à l'autre. Et c'est vraisemblablement aussi en vertu de ces modifications physiques transitoires que le rein, même sain et imperméable aux albumines normales du sérum, laisse échapper les albumines étrangères à la constitution habituelle du sang, par exemple la caséine ou l'albumine d'œuf, lorsqu'on vient à les injecter sous la peau ou dans la circulation. Ce qui tend à le faire admettre, c'est que ces albumines étrangères, traversant le rein, entraînent avec elles une petite proportion d'albumines normales. Réciproquement aussi le rein qui, en raison de lésions préalables, laissait passer des albumines normales, laisse en même temps passer, en proportion plus grande et plus rapidement que l'organe sain, les albumines étrangères, comme je l'ai observé dans des expériences faites avec M. Gaillard (1).

Mais peut-être vous demandez-vous comment il se fait que les reins des albuminuriques, ayant acquis, en somme, une perméabilité exagérée pour l'albumine, n'excrètent pas en même temps une plus forte proportion des autres substances, et notamment des principes normaux, qu'à l'état sain. Car souvent

(1) Ch. ACHARD et L. GAILLARD. Expériences sur la perméabilité du rein sain ou malade à la caséine (*Soc. de Biol.*, 2 février 1901).

même, vous ne l'ignorez pas, ils exercent moins de ces principes normaux.

Rien n'est plus simple que d'expliquer cette apparente contradiction. Si le rein laisse échapper de l'albumine, c'est qu'il y a, sans doute, dans ses parois perméables, des altérations qui les transforment en filtres; mais ces altérations ne portent que sur une portion, parfois minime, des glomérules et des tubes. Si cet excès de perméabilité s'étend à une grande partie du parenchyme, s'il y a une albuminurie considérable, comme il arrive dans les néphrites diffuses et aiguës, c'est alors justement qu'il n'est pas rare d'observer en même temps une élimination excessive des substances cristalloïdes étrangères, telles que le bleu de méthylène. Si au contraire la lésion qui permet le passage de l'albumine ne porte que sur un petit nombre de territoires du rein, il passera bien en ces quelques points de l'albumine et des cristalloïdes, mais dans la majeure partie du parenchyme le passage des cristalloïdes pourra se faire très mal s'il y a une sclérose étendue; de sorte que le résultat final sera un peu d'albumine et une notable diminution des cristalloïdes dans l'urine émise.

Vous concevez donc qu'on puisse observer chez le même malade une perméabilité générale diminuée, malgré l'albuminurie.

L'expérience suivante, que j'ai faite avec M. Gaillard, vous en fournira, d'ailleurs, une démonstration péremptoire.

Chez un chien, on cautérise un des reins au thermocautère en y faisant des pointes de feu nombreuses et profondes. Il en résulte de l'albuminurie et la formation de cicatrices scléreuses. Au bout de plusieurs semaines, alors que la sclérose s'est développée dans le rein, l'on injecte sous la peau de l'animal du bleu de méthylène et dans les veines une solution de caséine. Puis on met à nu les deux uretères, on les sectionne et on y introduit des canules, de manière à recueillir séparément l'urine de chaque rein. En pratiquant sur les deux échantillons d'urine le dosage du bleu et celui de la caséine, on constate que le rein sclérosé laisse passer plus de caséine et moins de bleu que le rein sain (fig. 104).

Vous voyez donc qu'il y a lieu d'établir des différences im-

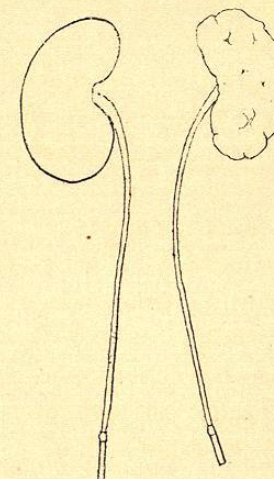
portantes entre les divers éléments qui constituent la perméabilité du rein.

A l'état normal déjà, suivant la théorie de Koranyi, la perméabilité des glomérules n'est pas la même que celle des tubes, puisque les premiers ne sont traversés que par l'eau et les chlorures, alors que les seconds le sont par tous les autres principes normaux de l'urine. Mais à l'état pathologique les différences sont plus grandes encore, puisque dans certains glomérules et dans certains tubes la perméabilité peut être accrue ou diminuée.

Lorsqu'on parle de la perméabilité rénale, on doit donc entendre, en réalité, une résultante, formée de la perméabilité partielle de chacune des parois osmotiques comprises dans l'ensemble du parenchyme.

Les modifications de la perméabilité rénale jouent dans l'élimination un rôle propre, qui ne doit pas être confondu avec celui des troubles circulatoires et excrétoires. Cette distinction a son importance, mais plutôt en théorie, à vrai dire, qu'en pratique.

En effet, lorsque l'insuffisance de l'activité circulatoire produit un déficit d'élimination, les qualités des parois osmotiques peuvent être primitivement intactes; seulement le résultat fonctionnel équivaut, en somme, à l'imperméabilité de ces parois. De même, si l'urine s'écoule mal hors des tubes du rein, le taux de l'élimination du bleu peut être amoindri, sans que la perméabilité du parenchyme soit primitivement altérée; mais le résultat fonctionnel est encore l'insuffisance de la dépuration et l'épreuve du bleu n'en donne



Pas d'albumine.	Albumine.
Caséine —	Caséine +
Bleu +	Bleu —

FIG. 104. — Perméabilité inégale du rein sain et du rein malade aux colloïdes et aux cristalloïdes.

Le rein sclérosé, dont l'urine est albumineuse, laisse passer plus de caséine et moins de bleu que le rein sain.

pas moins, dans ce cas aussi bien que dans le cas précédent, un renseignement utile sur l'ensemble de la fonction rénale.

Tout ce que je viens de vous dire vous a fait voir la signification physiologique de l'épreuve du bleu de méthylène. Il me reste à vous montrer que cette épreuve a son utilité dans la pratique, à côté des autres moyens d'exploration dont le clinicien dispose pour se renseigner sur l'état des reins.

Au nombre de ces moyens d'exploration, et au premier rang, se place la recherche des *troubles généraux et fonctionnels*.

C'est là une catégorie de symptômes extrêmement précieux en tant que signes révélateurs, susceptibles d'éveiller le soupçon d'une lésion rénale; ils ont aussi cet avantage inestimable d'être toujours à la disposition du clinicien et de ne nécessiter de sa part aucun artifice de technique. Mais il faut reconnaître que ces symptômes donnent seulement des renseignements indirects sur l'état des reins et n'indiquent pas avec précision les troubles de leurs fonctions.

En effet, les *phénomènes urémiques*, par exemple, sont dus probablement en partie, comme j'aurai l'occasion de vous le dire un peu plus loin, à l'insuffisance d'autres organes que les reins. Sans parler des grands accidents urémiques dont on ne saurait évidemment se résoudre à attendre la venue pour établir un diagnostic, les petits accidents sont bien souvent vagues et peu décisifs. Ils se confondent, du reste, en grande partie, avec ce qu'on appelle les *petits signes du brightisme*: vertiges, doigt mort, cryesthésie, démangeaisons, crampes, indurations artérielles, pollakiurie, tous symptômes souvent précoces de la néphrite interstitielle, mais ne donnant que des présomptions et relevant plutôt des troubles circulatoires concomitants que de la lésion rénale. Le *bruit de galop* de l'hypertrophie cardiaque s'observe en général à une période assez avancée déjà de la sclérose rénale; il fait parfois défaut et n'indique pas, de toute façon, l'état des fonctions des reins. Enfin les *hydropisies* manquent parfois, alors même que l'insuffisance rénale est très prononcée; leur pathogénie est d'ailleurs complexe et l'insuffisance de la dépuration urinaire n'en est pas l'unique facteur.

Une autre catégorie de renseignements cliniques est tirée de l'examen de l'urine. Il en est, parmi eux, qu'une recherche très simple permet de recueillir et d'autres qui nécessitent, au contraire, l'emploi de procédés plus ou moins compliqués.

Le *volume des urines*, fort intéressant à connaître en maintes circonstances cliniques, pour juger de la marche des maladies et de leur pronostic, est surtout en rapport, comme je vous l'ai indiqué déjà, avec l'activité de la circulation rénale. Mais il ne l'est nullement avec l'état de la dépuración, puisque la polyurie est habituelle dans la néphrite interstitielle avec imperméabilité du parenchyme.

L'*albuminurie*, dont la recherche fait partie intégrante de tout examen clinique un peu approfondi, est sans proportion, comme je vous l'ai dit plus haut, avec l'ensemble de la fonction rénale. Elle peut manquer alors qu'il existe des lésions scléreuses, profondes et étendues; elle existe, par contre, dans le cas d'altérations minimales et limitées. C'est ce qui a fait dire à M. Dieulafoy qu'elle n'était qu'un symptôme inconstant et infidèle.

Si, pendant longtemps, les cliniciens ont attribué à l'albuminurie je ne dis pas trop de valeur, mais une signification qu'elle n'a pas, c'est qu'ils ne se sont pas toujours rendu un compte exact de son mécanisme pathogénique, fort controversé, d'ailleurs. Le passage de l'albumine dans l'urine est lié, comme je vous l'ai exposé précédemment, à une modification physique des parois perméables, et particulièrement de celles des glomérules. Ce n'est pas là un phénomène spécial au rein et sans analogue dans le reste de l'économie. Toute membrane enflammée devient plus facilement perméable aux albumines; les sécrétions des glandes enflammées sont albumineuses; dans les séreuses, les épanchements phlegmasiques contiennent un plus grand nombre et une plus grande proportion de substances albuminoïdes que les hydropisies sans lésions des parois; la peau elle-même, irritée par un révulsif tel que le vésicatoire, laisse transuder un liquide albumineux.

La signification de l'albuminurie est donc surtout anatomique; elle indique une modification matérielle, parfois très limitée du