

méthode sans indiquer d'ailleurs de résultats importants obtenus avec elle. D'après ce qui précède, on voit par quel côté elle n'apparaît pas très réalisable actuellement.

D. — MESURE DE LA PERMÉABILITÉ ET DU COEFFICIENT DE SÉCRÉTION  
PAR L'ÉLIMINATION PROVOQUÉE

Telles sont à peu près les méthodes proposées pour l'examen de l'urine et du sang dans les néphrites. Toutes sont insuffisantes, car elles n'envisagent que le sang et l'urine et ne tiennent aucunement compte des rétentions dans les tissus eux-mêmes. L'explication de l'hypoconcentration et de l'hypotoxicité du sang dans certaines néphrites avec imperméabilité rénale est sans doute dans cette rétention. Il y aurait lieu d'étudier à nouveau et avec les moyens d'exploration les plus délicats la toxicité et la concentration des épanchements, des œdèmes, ainsi que la constitution chimique des tissus à l'état normal et pathologique (1).

C'est pour répondre à cette objection, pour obvier à ces difficultés, qu'a été instituée la méthode de l'élimination provoquée. Elle comprend deux procédés bien distincts : l'introduction dans l'organisme d'une substance qui doit s'éliminer en nature par les reins : c'est la recherche de la perméabilité; l'introduction d'un produit susceptible de déterminer au niveau du rein le passage de matériaux anormaux en proportion directe de l'activité de l'épithélium : c'est la recherche de la fonction sécrétoire du rein, de l'activité glandulaire.

Pour la première méthode, les substances employées sont : l'iodure de potassium, le bleu de méthylène; pour la seconde, la phloridizine.

En 1820 Hahn notait déjà que l'odeur de violette produite par l'absorption de l'essence de térébenthine n'existait pas chez les goutteux. Rayer constatait l'absence de l'odeur caractéristique due à l'ingestion d'asperges chez les brightiques, opinion confirmée par de Beauvais (1858), et étendue par lui à plusieurs substances odorantes. Charcot et Cornil signalaient l'intolérance de l'opium produite par la rétention rénale chez les néphritiques. Duckworth expérimenta l'iode, les carbonates alcalins, les sels de potasse et vit que l'élimination s'en faisait mal dans les affections du rein. Chauvel fit la même remarque avec le sulfate de quinine, les bromures, Mlle Chopin avec l'acide salicylique. Lafay vit le retard, la prolongation, la diminution de l'élimination iodée.

Mais il n'y avait, dans toutes ces expériences, que des tentatives imparfaites, ou des constatations parfois fortuites.

Il faut arriver à ces dernières années pour trouver des études complètes de la perméabilité rénale pour un corps donné.

Le composé auquel s'adressèrent Achard et Castaigne (2) est de nature chimique assez complexe mais de constatation facile dans l'urine. Il a été l'objet de nombreux travaux tant en France qu'à l'étranger, aussi peut-on, bien qu'il n'ait encore que quatre ans d'existence, l'apprécier assez exactement (3).

(1) ACHARD et LOEPER. *Soc. de biol.*, 1901.

(2) ACHARD et CASTAIGNE. *Soc. des hôp.*, avril-juin-juillet 1897; juin 1898; février 1899. — CASTAIGNE. *L'épreuve du bleu de méthylène*. Thèse de Paris, 1901.

(3) On trouvera la Bibliographie complète de la question dans CH. ACHARD. *Diagnostic de l'insuffisance rénale*. Congrès de 1900. — CH. ACHARD et J. CASTAIGNE. *L'examen clinique des fonctions rénales*. *Les actualités médicales*, 1900.

Le bleu de méthylène peut être introduit dans l'organisme par deux voies différentes : digestive ou sous-cutanée. La voie sous-cutanée est de beaucoup la plus employée et la plus précise. Voici comment il convient de l'employer.

On injecte sous la peau d'un malade, assez profondément, un centimètre cube d'une solution aqueuse stérilisée de bleu de méthylène, au 1/20, soit exactement 5 centigrammes. Au moment de l'injection, il faut avoir soin de faire uriner le malade afin de vider sa vessie, puis on recueille l'urine dans des verres séparés à des intervalles plus ou moins rapprochés, par exemple une demi-heure après l'injection, ensuite une, deux, trois heures après, enfin de six en six, de douze en douze, de vingt-quatre en vingt-quatre heures (Achard et Castaigne). Le bleu s'élimine dans les heures qui suivent l'injection sous deux aspects différents, le bleu en nature, dont la proportion varie, et un corps incolore découvert par Voisin et Hauser (1), corps qu'Erlich avait déjà rangé dans la classe des leucodérivés et que Achard et Castaigne ont appelé *chromogène*. Ce corps est en effet susceptible de reprendre une couleur bleue par oxydation sous l'influence de l'acide acétique à chaud.

Disons en passant qu'il existe un autre chromogène, celui-là fort peu stable, obtenu *in vitro*, sous l'influence des fermentations urinaires et qui remplace souvent le bleu dans les urines de plusieurs heures. La simple agitation du liquide avec l'air suffit à réaliser rapidement sa transformation. A l'origine de la méthode, Achard et Castaigne se contentaient de noter le moment d'apparition et de disparition du bleu dans l'urine et, dans leurs premiers mémoires, remarquèrent chez les individus atteints d'imperméabilité rénale un retard dans l'élimination du bleu, et une prolongation de plusieurs jours, un homme devant éliminer du bleu à l'état normal dès la première demi-heure et ne devant pas en éliminer au delà de 45 à 50 heures.

La découverte du chromogène introduisit quelques modifications à l'interprétation des résultats : des urines incolores contenaient souvent du chromogène. Aussi jugea-t-on utile de noter le moment d'apparition du chromogène, apparition précoce et précédant toujours celle du bleu. Chez les brightiques par exemple, on ne trouve souvent que du chromogène pendant les deux ou trois premières heures.

Achard et Castaigne remarquèrent aussi que les *cardiaques* éliminent normalement le bleu et que chez les *asystoliques* le taux est [assez voisin] de la normale.

Peu de temps après, Bard (2) différenciait les néphrites chroniques des néphrites aiguës. D'après cet auteur le bleu apparaît de façon plus précoce et en quelque sorte massive dans les lésions rénales aiguës où, suivant son expression, le filtre *rénal est percé*. Déjà, de ces premières communications, on pouvait conclure que l'élimination du bleu de méthylène peut être retardée dans les atrophies rénales, précoce dans les néphrites aiguës, accélérée dans sa durée ou ralentie et prolongée. La raison du retard ou de la précocité de l'élimination est assez facile à donner : dans les atrophies rénales le rein met plus de temps que normalement à laisser passer la substance introduite dans l'organisme ; dans les néphrites épithéliales aiguës, le parenchyme rénal se comporte, ainsi que l'a vu Bard, comme un filtre percé.

Certains auteurs, il est vrai (Rendu), se sont demandé si l'absorption du bleu,

(1) VOISIN et HAUSER. *Gaz. hebdom.*, mai 1897.

(2) BARD. *Gaz. hebdom.*, mai 1897. — PRUDHOMMEAU. Thèse de Paris, 1899.



au point même où l'injection avait été faite dans le tissu cellulaire, ne pouvait être ralentie dans certaines circonstances. Reichel avait déjà signalé la lenteur avec laquelle se fait l'absorption des liquides par les tissus dans les néphrites. On peut également penser que les troubles trophiques, les dermites avec lésions scléreuses profondes modifiant les échanges nutritifs doivent également ralentir la résorption du bleu. La présence d'œdèmes considérables doit entrer aussi en ligne de compte.

L'objection pourrait avoir une certaine valeur si l'on poussait l'injection dans des tissus considérablement distendus par l'œdème ou dans les cavités séreuses remplies de liquide. Mais, dans la pratique journalière, il faut éviter de pratiquer les injections expérimentales dans des tissus infiltrés, et il n'est pas habituel de se servir des cavités séreuses comme voie d'introduction du bleu dans la circulation générale.

Achard et Castaigne ne paraissent d'ailleurs pas tenir grand compte de ce facteur, ayant eu l'occasion d'injecter des membres œdématiés sans observer de retard dans l'apparition du bleu.

Lorsque le bleu est introduit par la voie digestive, sous forme de capsules, de cachets, de pilules de 0,05 centigrammes, on ne doit pas attendre de résultats aussi précis que par l'injection sous-cutanée. Il est nécessaire de tenir compte, dans une certaine mesure, de la dilution par les sucs digestifs, de l'absorption par les muqueuses plus ou moins saines, de la déperdition par les matières, enfin de l'action sans doute prédominante du foie que traverse le bleu avant d'atteindre la grande circulation (Charrin).

Il est vrai de dire que les différences ne sont pas très considérables entre les résultats obtenus par les voies digestive et sous-cutanée à l'état normal.

L'altération du tube digestif dans les entérites typhiques ou tuberculeuses peut influencer sur l'absorption du bleu et son apparition dans l'urine.

Au point de vue spécial de l'exploration des fonctions du rein, l'injection paraît donc plus rigoureuse, et l'on doit y avoir recours quand elle ne sera pas contre-indiquée par un état trop précaire de la peau et des tissus.

La *prolongation* que l'on retrouve si souvent dans les néphrites chroniques est un fait d'interprétation plus délicate. Deux hypothèses ont été émises à ce sujet : celle d'Achard et Castaigne qui mettent cette prolongation sur le compte exclusif des altérations rénales. « Le champ de la dépuratio-urinaire étant rétréci, l'élimination ne peut se terminer aussi promptement qu'à l'état physiologique, en sorte que les parties restées saines dans le parenchyme rénal continuent à excréter la matière colorante au delà des délais normaux. »

L'autre hypothèse est celle d'Albarran et Bernard <sup>(1)</sup> qui font intervenir l'hypertrophie compensatrice du parenchyme resté sain. Cette théorie va à l'encontre des faits qui nous montrent la prolongation directement proportionnelle à l'imperméabilité, et non inversement comme le feraient croire ces auteurs. De plus elle fait entrer en ligne de compte une régénération de parenchyme rénal dont l'existence n'est rien moins que démontrée. Il est possible toutefois que dans les abcès du rein, les pyélites, les néoplasmes, la fixation du bleu sur les cellules pathologiques puisse expliquer certaines prolongations constatées.

(1) ALBARRAN ET BERNARD. *Annales des mal. des organes génito-urinaires*, avril-mai 1899.

D'après Achard et Castaigne, la prolongation peut reproduire deux courbes d'élimination différentes :

- 1° Insuffisance d'élimination le 1<sup>er</sup> jour et prolongation ;
- 2° Élimination suffisante le 1<sup>er</sup> jour et prolongation.

Le pronostic, cela se conçoit aisément, est différent dans les deux variétés de cas : le premier est un type d'imperméabilité franche, le deuxième de perméabilité suffisante quoique retardée et, bien que fractionnée, presque normale.

Une nouvelle notion a été introduite par Achard et Clerc <sup>(1)</sup> dans l'élimination du bleu de méthylène : le *taux* de l'élimination obtenu par le *dosage* de la matière colorante.

Le dosage, fort ingénieux et simple, doit porter à la fois sur le *bleu éliminé en nature* et sur le *chromogène* ramené par ébullition en milieu acide à l'état de bleu, *soit sur le bleu total*. Il se fait avec une solution titrée de bleu de méthylène, suivant les règles des méthodes colorimétriques habituelles. Il serait trop long à décrire ici.

On se rend compte par le dosage de la quantité totale de bleu éliminé dans les premières 24 heures et les jours suivants. Normalement, l'homme sain élimine de 26 à 28 milligrammes le 1<sup>er</sup> jour, de 4 à 6 le 2<sup>e</sup> et des traces seulement le 3<sup>e</sup>. Le bleu éliminé au total correspond environ aux 5/5 de la dose injectée <sup>(2)</sup>.

Certains malades éliminent en bloc. Le 1<sup>er</sup> jour, 50 à 52 milligrammes, et des traces le second jour. D'autres éliminent deux jours de suite 15 à 16 milligrammes. D'autres enfin ne rendent que 7 à 8 milligrammes dans les premières vingt-quatre heures, 4 à 5 le 2<sup>e</sup>, autant le 3<sup>e</sup> et le 4<sup>e</sup>, et des traces jusqu'au 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> jour.

Le premier type se rencontre chez les *hyperperméables*, comme les néphritiques aigus, le deuxième chez les *cardiaques* très asystoliques et dans les *maladies infectieuses*, le troisième dans les *atrophies scléreuses du rein*.

Reste à examiner le rythme de l'élimination. Certains individus atteints d'ictère ou d'affections hépatiques semblent éliminer le bleu, de façon intermittente : élimination continue cyclique, élimination continue polycyclique, avec périodes de décharges, en quelque sorte ; enfin élimination intermittente et discontinue.

Chauffard, Cavasse, Castaigne <sup>(3)</sup>, qui ont observé ce fait, ont fait intervenir pour l'expliquer, l'action inhibitrice du foie malade sur la fonction rénale. Il y aurait parallélisme entre les différentes substances excrétées et la quantité de bleu de méthylène éliminée. Il s'agirait de connaître, dans ces différents cas, non seulement le rythme de l'élimination, mais aussi la quantité de bleu éliminé au total. Si cette quantité est inférieure à la normale, il semble qu'il faille incriminer aussi l'action destructrice du foie sur le bleu de méthylène. S'il n'y avait qu'inhibition rénale, il y aurait intermittence et non diminution de la quantité éliminée.

(1) ACHARD ET CLERC. *Soc. des hôp.*, février 1900.

(2) Le procédé du dosage est seul rigoureux, aussi serait-il nécessaire pour juger la valeur de la méthode de reprendre le dosage du bleu dans presque tous les états pathologiques où il a été déjà expérimenté, plus particulièrement chez les cardiaques asystoliques et les hépatiques.

(3) CHAUFFARD ET CASTAIGNE. Perméabilité rénale et ictères infectieux. *Presse méd.*, 8 juin 1898. — CHAUFFARD ET CAVASSE. *Presse méd.*, 12 mai 1898. — CHAUFFARD ET CASTAIGNE. *Bull. de Soc. des hôp.*, 22 avril 1898. — *Journal de pathol. génér.*, 1899, p. 476.



Tel est le procédé. Voyons maintenant quels résultats il a donnés dans les différentes et multiples lésions rénales où il a été appliqué.

Dans les *néphrites aiguës* il semble que l'élimination du bleu soit précoce, massive, dépassant souvent la normale.

Dans les *atrophies rénales*, au contraire, elle est retardée, diminuée, le taux est inférieur. On note la prolongation. Cette division des néphrites en deux catégories, suivant leur perméabilité au bleu, n'est pas absolue mais elle repose sur ce fait que l'imperméabilité semble proportionnelle au degré de sclérose et d'atrophie et non au degré d'altérations épithéliales du rein, comme on les observe dans les néphrites aiguës.

Le terme d'altérations épithéliales employé par les promoteurs de la méthode ne nous paraît pas d'ailleurs d'une exactitude absolue car les altérations des néphrites aiguës sont diffuses et c'est probablement à cause des nombreuses effractions glomérulaires qui s'y produisent que l'on peut expliquer le passage exagéré du bleu en pareille circonstance.

Dans les cas d'albuminurie intermittente cyclique et dans deux cas d'albuminurie orthostatique, Achard et Loeper ont noté une diminution légère de la perméabilité et la prolongation (1).

Dans la *dégénérescence amyloïde* la perméabilité au bleu est normale ou peu modifiée (2). Ce fait a une certaine importance puisque ni les qualités de l'urine ni la proportion de sérine et de globuline (Brault, Meillère et Loeper) ne sont caractéristiques ni pathognomoniques de cette affection.

Chez les cardiaques asystoliques le bleu s'élimine souvent en quantité inférieure à la normale. L'oligurie, le ralentissement de la circulation sont les causes de cette diminution du taux de l'élimination.

Aussi, pour émettre une appréciation dans ces cas complexes de lésions cardio-rénales, doit-on faire entrer en ligne de compte la quantité des urines.

Un brightique pur élimine une quantité de bleu qui n'est nullement proportionnelle au volume considérable de ses urines. L'élimination du bleu dans l'asystolie est proportionnelle au contraire à la quantité des urines rendues.

Dans les *maladies infectieuses*, le bleu est souvent éliminé en quantité insuffisante grâce à une lésion passagère du parenchyme rénal. Il est souvent, par suite de néphrite aiguë vraie, légèrement augmenté.

Dans certaines intoxications telles que l'éclampsie, Bar a toujours trouvé la perméabilité normale, ce qui lui fait dire que le rein est rarement en cause dans l'éclampsie (3).

La chirurgie urinaire, par les expériences de Bazy, Albarran et Bernard, Tuffier, Guyon (4), a bénéficié de l'épreuve du bleu de méthylène. Grâce à la cystoscopie et au cathétérisme urétéral, on a pu mettre en parallèle la perméabilité du rein sain et du rein malade, du rein tuberculeux dans lequel la perméabilité est diminuée, des néoplasmes du rein dans lesquels elle paraît peu modi-

(1) ACHARD et LOEPER. Albuminurie orthostatique. *Soc. des hôp.*, juin 1900. — GILLET. Albuminuries intermittentes. *Annales de polyclinique*, mars 1898.

(2) ACHARD et LOEPER. Le bleu dans la dégénérescence amyloïde du rein. *Soc. de biol.*, décembre 1900.

(3) BAR, MENU, MERCIER. *Soc. d'obstétrique*, mars 1898. — GUENARD. Thèse de Paris, 1898. — GOIN. Thèse de Paris, 1898. — VAN DEN VELDE. Thèse de Leyde, 1899. — P. BAR. *Soc. des hôp.*, mars 1900. — POTOCKI. *Bull. méd.*, février 1898.

(4) ALBARRAN et L. BERNARD. *Loc. cit.* — BAZY. *Revue de gynéc.*, avril 1898.

fiée, des poches de pyélonéphrose qui éliminent le bleu de façon régulière et d'autant plus faible que leur volume est plus considérable.

Dans les affections cutanées, le diabète, l'épilepsie, les résultats obtenus sont sans intérêt. Malheureusement dans la plupart de ces affections le dosage n'a pas été fait et l'on n'a que des appréciations approximatives et purement qualitatives alors que la quantité seule a de l'intérêt.

Nous parlerons peu de l'*iodure de potassium* étudié par Bard, Noé, etc. (1). Les résultats qu'il a donnés entre les mains de ces expérimentateurs ne diffèrent pas sensiblement de ceux obtenus par l'épreuve du bleu. La *fuchsine acide*, la *rosaniline* ne nous paraissent pas non plus se composer différemment et sont d'un maniement plus délicat.

L'*urobiline* injectée en nature à la dose de 0,10 centigrammes s'élimine en quantité fort différente, comme l'ont remarqué Achard et Morfaux (2) dans les néphrites et à l'état normal.

En un mot, tous les corps se comportent à peu près de même. Tels sont les procédés employés pour étudier la perméabilité rénale, c'est-à-dire le rein-filtre chargé d'éliminer une substance introduite dans la circulation sanguine et dont il doit la débarrasser. Nous avons vu comment il s'acquittait de cette tâche dans les différentes lésions rénales. Voyons maintenant quelles objections on peut faire au procédé général et au bleu en particulier.

Les unes sont tirées de la fonction rénale elle-même, les autres de la destruction du bleu dans l'organisme. Puisque l'on injecte 50 milligrammes de bleu et qu'il ne s'en élimine que 30 en moyenne, il faut que l'organisme détruise les 20 autres ou les élimine par d'autres voies. Il est donc possible d'admettre *a priori* des cas où le rapport entre le *coefficient de destruction* et le *coefficient d'élimination* pourra varier. C'est peut-être ce qui se produit dans les affections hépatiques où l'action destructrice a peut-être autant sa part dans la production des intermittences et des diminutions totales que l'inhibition hypothétique du rein.

C'est ce qui se produit également chez les cardiaques où l'élimination du bleu est proportionnelle à la rapidité de la circulation rénale et où le bleu total est fréquemment inférieur à la normale, d'où l'on peut penser que le bleu n'arrive pas en quantité suffisante dans le rein, ce qui reste étant détruit dans le sang ou dans les organes (système nerveux ou autres).

C'est encore ce qui se produit dans les maladies infectieuses où Achard et Loeper (3) ont constaté des rétentions du bleu plus ou moins prolongées.

Enfin, le fait est évident dans le cas de tumeurs malignes (leucémies) dont les éléments fixent du bleu en proportion plus ou moins considérable diminuant ainsi le bleu total éliminé (Löwit).

Peut-être l'élimination du bleu n'est-elle donc pas uniquement fonction de l'intégrité des cellules rénales.

Une autre objection a été faite par Lépine. Le rein perméable au bleu peut ne pas être perméable aux autres substances normales ou artificielles. Chaque

(1) BARD et BONNEL. *Arch. gén. de méd.*, 1898. — NOÉ. *Presse méd.*, juin 1897. — *Soc. de biol.*, février, 6 avril 1895.

(2) ACHARD et MORFAUX. L'urobilinurie et la perméabilité rénale. *Soc. de biol.*, janvier 1899, et MORFAUX. Thèse de Paris 1899.

(3) ACHARD et LOEPER. La rétention dans les tissus au cours de certains états morbides. *Soc. de biol.*, 1901.