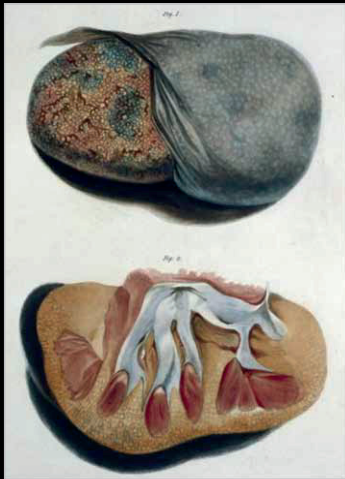


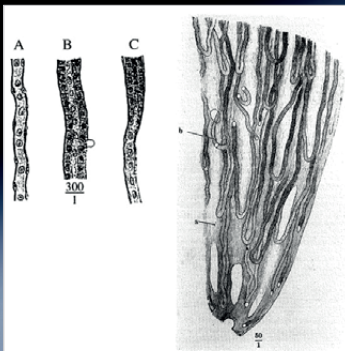
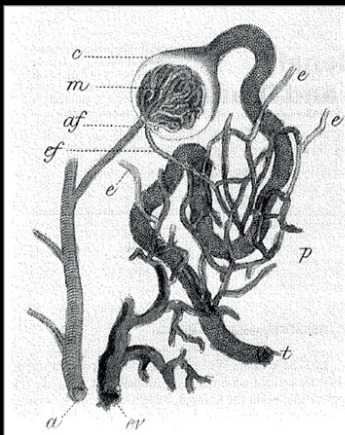
PETITE ANTHOLOGIE DE L'HISTOIRE DE LA NÉPHROLOGIE

Yves PIRSON



Préface de Christian Combe

Postface de Pierre Ronco



Revue de la Faculté de médecine et de médecine dentaire de l'UCLouvain

C2

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences
de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine
et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission

d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEAUX,
A. PASQUET.

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	J.L. MEDINA
B. BOLAND	PH. HANTSON	R. OPSOMER
Y. BOUTSEN	V. HAUFROID	D. PESTIAUX
I. COLIN	M.P. HERMANS	V. PREUMONT
E. CONSTANT	F. HOUSIAU	C. REYNAERT
CH. DAUMERIE	J. JAMART	CH. SCAVÉE
E. DE BECKER	A. KARTHEUSER	E. SOKAL
S. DE MAEGHT	P. LALOUX	P. STARKEL
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	C. SWINE
O. DEVUYST	CH. LEFEBVRE	D. TENNSTEDT
S.N. DIOP	A. LUTS	J.P. THISSEN
J. DONCKIER	D. MAITER	B. TOMBAL
A. FERRANT	J.M. MALOTEAUX	D. VANPEE
P. GIANELLO	L. MAROT	J.C. YOMBI

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	C. MINGUET	D. VANPEE
O.S. DESCAMPS	J. MORELLE	J.M. MALOTEAUX
C. HERMANS	R.J. OPSOMER	
Fr. HOUSIAU	A. PASQUET	

ÉDITION

► Louvain Medical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14 - 1200 Bruxelles
Contact : Tel. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
isabelle.istasse@uclouvain.be
ISSN : 0024-6956 / TVA BE 0445.001.455

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- Papier + site Internet : médecins 110 € ; pensionnés : 55 € ;
étudiants et macs : 55 € (TVAC)
- site Internet + app' mobile ios et Android : 95 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à
l'adresse suivante : www.louvainmedical.be

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi
qu'aux assistants de 1^{re} et 2^e année.

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ► Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63

E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine et
médecine dentaire de l'UCLouvain (Université catholique de
Louvain). Indexée dans Elsevier, Scopus.

Les informations publiées dans Louvain Médical ne peuvent
être reproduites par aucun procédé, en tout ou en partie, sans
autorisation préalable écrite de la rédaction.

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Les 4 figures de la couverture correspondent, de haut en bas,
aux figures 12, 5, 7 et 8 de la deuxième partie.

Revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire,
des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

SEPTEMBRE 2019

Avant-propos	4
Yves Pirson	
Préface	6
Christian Combe	
Petite anthologie de l'histoire de la néphrologie	7
Première partie	8
<i>De l'uroscopie à la microscopie (1666) : observer et spéculer</i>	
Deuxième partie	18
<i>Du corpuscule de malpighi (1666) au mal de Bright (1850) : décrire et corrélér</i>	
Troisième partie	29
<i>Du démembrement de l'urémie à la naissance de la néphrologie (1960) : comprendre et démontrer</i>	
Quatrième partie	40
<i>De la création d'une spécialité à son épanouissement fécond : inventer et remplacer</i>	
Postface	59
<i>Ces innovations issues de la recherche qui vont changer notre pratique de la Néphrologie</i>	
Pierre Ronco	
À propos des auteurs	62

Mon premier contact avec la néphrologie remonte à 1966. Alors en 4^{ème} année de médecine, je répondais à un appel du Professeur Jules Arcq qui recrutait des étudiants pour seconder l'infirmière chargée de surveiller la séance nocturne de « rein artificiel », une technique toute neuve mise sur pied un an plus tôt à l'hôpital St Pierre de Louvain par un jeune médecin brillant, Charles van Ypersele. Les patients recourant à ce traitement espéraient ensuite bénéficier d'une transplantation rénale, une thérapeutique elle aussi révolutionnaire, effectuée pour la première fois dans cet hôpital 3 ans plus tôt par un chirurgien débordant d'enthousiasme, Guy Alexandre. Avec d'autres pionniers en France et aux USA, ils étaient en train d'écrire une des plus belles pages de l'histoire de la médecine et de la plus jeune de ses spécialités : la néphrologie. Quand Charles van Ypersele me proposera d'entrer dans son service 8 ans plus tard, je n'hésiterai pas une seconde...

J'ai toujours aimé connaître la petite histoire des événements et des hommes qui ont fait la grande Histoire. Donc aussi celle de la médecine et des médecins. Avec une prédilection toute naturelle pour la néphrologie. J'avais été fasciné par les récits de maîtres invités dans notre Service, comme Jean Hamburger, Gabriel Richet, Jean-Pierre Grünfeld, Hugh de Wardener, Stewart Cameron... Plus tard, j'ai lu avec passion leurs articles sur l'histoire de la lithiase, du syndrome néphrotique, de la biopsie rénale, etc. Il y a 3 ans, lorsque Christian Combe m'a proposé d'exposer dans un cycle de cours qu'il coordonnait à Sciences-Pô une histoire de la néphrologie, je me suis rendu compte qu'une chronologie de notre spécialité n'existait pas en français et n'était apparue qu'à l'état d'ébauche en anglais, dans la revue *Hektoen International*. Je disposais en revanche de diverses synthèses, souvent de grande qualité, signées pour certaines par les maîtres cités plus haut. Qui plus est, bon nombre de leurs articles figuraient dans deux collections qui ne sont plus éditées aujourd'hui : les 5 numéros de l'éphémère « Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui » parus entre 1993 et 1995 et les 4 numéros spéciaux « History of Nephrology » publiés dans l'*American Journal of Nephrology* entre 1994 et 2002. D'où l'idée de valoriser ces précieuses contributions et de les replacer sur une ligne du temps afin d'en raconter le déroulé et le sens. Qu'il soit donc clair que ma composition n'est pas l'œuvre d'un historien que je ne suis pas mais plutôt l'essai d'un anthologiste.

Sera-t-il lu et sera-t-il utile aux plus jeunes, ceux pour lesquels la dialyse et la greffe remontent au millénaire précédent ? J'ose l'espérer sans en être certain. Car je perçois dans les jeunes générations – y compris les enseignants – un émoussement de l'intérêt pour l'histoire en général. L'accélération du progrès des connaissances et le culte contemporain de l'immédiateté entretenue dans les médias y sont peut-être pour quelque chose... La médecine n'échappe pas à cette érosion de la mémoire : alors que le nombre de revues médicales ne cesse de croître, on y a vu quasiment disparaître les rubriques consacrées à l'histoire de la médecine. J'ai la faiblesse de penser que, au-delà du plaisir de la connaissance du passé, l'histoire de la médecine a pourtant beaucoup à nous apprendre : ainsi, comme on le lira dans ces pages, on réalise que les plus savants se sont trompés et que les plus déterminés ont douté mais on voit aussi que les plus braves ont traversé les épreuves, ont corrigé le tir et *in fine* ont apporté leur brique à l'édification de notre connaissance du rein et de ses maladies. Oserais-je ajouter que connaître l'histoire de nos prédécesseurs en néphrologie nous rend à la fois modestes et fiers ? Modestes quand nous reconnaissons, avec Isaac Newton, que « nous sommes des nains sur les épaules de géants ». Mais aussi fiers d'appartenir à une lignée de praticiens qui, d'une part se sont souvent portés aux avant-postes de la recherche et de l'innovation et qui, d'autre part, ont cultivé une vue holistique et humaine de l'art de guérir.

Yves Pirson

À Charles van Ypersele de Strihou, qui m'a tout appris du métier de néphrologue académique.

À feus Raymond Troch et Jean-Marie Vandenbroucke, ainsi qu'à Jean-François De Plaen
qui m'ont accueilli et écolé dans son service.

À Jean-Pierre Grünfeld qui m'a inspiré dans mes choix et Françoise Mignon qui m'a soutenu dans mes responsabilités.

À mon épouse Alix pour son écoute attentive et ses précieux conseils au fil des manuscrits.

Aux patients insuffisants rénaux, dialysés et greffés qui m'ont donné tant de leçons de vie.

Au cours de l'année universitaire 2016-2017, la chaire Santé de Sciences-Pô Paris a organisé avec les associations de patients Renaloo et France Rein, et la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT) que je présidais un séminaire consacré à la Maladie Rénale Chronique - MRC¹. La conférence d'Yves Pirson sur l'histoire de la néphrologie, de la dialyse et de la transplantation rénale a été un moment formidable de ce séminaire, pour tout le public, médical ou non. Dans le recueil des actes, cette conférence a été résumée en deux petites pages, bien frustrantes pour le lecteur, et certainement pour leur auteur... Parmi ses qualités, Yves Pirson a celles de la constance et de l'ardeur au travail, la somme qu'il a réalisée après cette amorce de recherche que nous lui avons proposée est d'une lecture passionnante, pour les néphrologues bien sûr, mais aussi pour toutes les personnes intéressées par l'histoire des sciences, en l'espèce la néphrologie. La dimension historique embrassée par Yves Pirson est très large, puisqu'il part d'Hippocrate en passant par Claude-Bernard et Bright pour arriver aux créateurs contemporains de la discipline, Hamburger, Richet en France, van Ypersele en Belgique, Bricker, Bartter, Brenner et d'autres, tous réunis par la volonté de comprendre la physiologie normale, et la pathologie : la base scientifique de la néphrologie est vraiment la physiopathologie, c'est-à-dire la compréhension des mécanismes des maladies, qu'elles soient rénales, ou atteignant d'autres organes mais avec un impact sur le fonctionnement des reins. Le lecteur trouvera dans ce livre les différentes étapes historiques de la compréhension du fonctionnement des reins, de l'identification des maladies rénales, et de leurs traitements, notamment la dialyse et la transplantation rénale. Le développement de la dialyse a été lent, le concept en avait été établi tôt dans le cours du vingtième siècle, mais ce n'est qu'après la deuxième guerre mondiale que les progrès techniques ont permis son développement.

À ce jour, la dialyse est le seul traitement par un organe artificiel qui permette de vivre, malgré toutes ses contraintes ; après des débuts difficiles, le développement de la transplantation rénale est constant, par exemple avec la possibilité de greffer des personnes qui auraient été récusées quelques années auparavant. L'amélioration de la qualité de vie des personnes ayant une MRC est une des priorités que développent les professionnels de santé en néphrologie, en lien avec les associations de patients. Dans sa postface, Pierre Ronco trace des perspectives brillantes pour l'évolution de la médecine en général, et de la néphrologie en particulier, je partage son souhait d'améliorer l'accès aux traitements les plus performants (et les plus coûteux) pour les malades des pays les moins avancés. C'est une des priorités de la SFNDT, dans sa dimension "francophone", néphrologie francophone qui doit tant aux néphrologues Belges, dont Yves Pirson est un des plus brillants représentants, son Histoire de la Néphrologie en est l'illustration.

Christian Combe

¹ Le recueil des actes a été publié : "Système de santé et maladie rénale chronique : réflexions, débats et propositions". Sous la direction de Christian Baudelot et Christian Combe. Avant-propos de Didier Tabuteau. Éditions de Santé & Collection "Séminaires". Chaire Santé de Sciences Po. Paris 2018

Introduction et première partie

“

On ne pratique bien une science que si l'on en connaît l'histoire.

Auguste Comte

”

HISTORY OF THE YOUNGEST MEDICAL SPECIALTY : NEPHROLOGY

(Part 1 of 4 parts)

Nephrology was born in 1960 as a novel specialty in internal medicine, owing largely to the fresh development of dialysis and kidney transplantation. Yet, its roots are found centuries earlier.

I have chosen to honour pioneers and ideas rather than subsequent improvements of concepts and techniques, while also providing the reader with some meaningful microevents or anecdotes.

This first part runs from the earliest mentions of kidney and urinary tract diseases in Babylonian tablets and the Ebers papyrus to the discovery of the glomerulus by Malpighi.

Two giants emerge in Antiquity : Hippocrates and Galen, the fathers of clinical and experimental nephrology, respectively. In the Middle Ages, uroscopy (the visual aspect of urine) was assumed to reveal the diagnosis of any disease... It was not until the Renaissance era that early anatomists and « iatrochemists » (among them Paracelsus, Vesalius, Eustachio and Van Helmont) give a quite accurate description of the kidney as well as the first approaches to urinalysis. In 1666, the founder of microscopical anatomy, Marcello Malpighi, nicely describes the glomeruli, « hanging like apples from the blood vessels ».

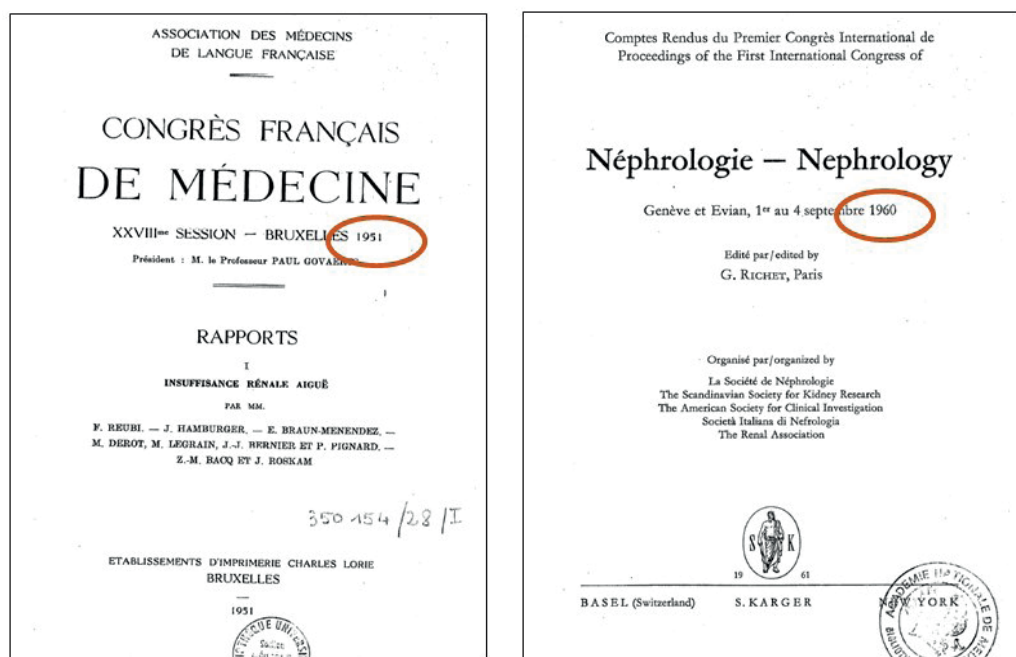
Exercer aujourd'hui la néphrologie implique, non seulement la maîtrise de la clinique des maladies rénales et des techniques de suppléance rénale, mais aussi une connaissance approfondie de l'anatomopathologie, de l'immunologie et de la génétique, tout en restant un bon interniste général et en gardant un contact étroit avec la recherche clinique et fondamentale. Cette intrication permanente entre science pointue et art de guérir fait l'originalité et l'attrait du métier de néphrologue. Ceux qui s'y destinent aujourd'hui savent-ils qu'elle est la plus jeune des disciplines médicales ? C'est en effet en septembre 1960, sur les rives du Lac Lemman, que la Société de Néphrologie/ International Society of Nephrology est portée sur les fonts baptismaux par son premier président, Jean Hamburger (fig 1b). C'est lui qui avait exhumé du Littré le mot « néphrologie » qui y sommeillait depuis le XIX^{ème} siècle.

Le terme de « néphrite » existait néanmoins depuis Hippocrate. Dans son traité des « Epidémies » où il collige pour ses élèves de petits tableaux cliniques relatifs à des patients qu'il a connus, il décrit : « A Mélibée, un jeune homme... se mit au lit. Il avait des frissonnements, des nausées, de l'insomnie ;... urines ténues, peu abondantes, incolores ; respiration par intervalles, grande et rare...

Dixième jour, il eut un délire modéré ; peau aride et tendue... Quatorzième jour, tout s'aggrava ; il eut des hallucinations. Vingtième jour, il fut saisi d'un transport ; jactition ; le malade ne rendit point d'urine. Le vingt-quatrième, il mourut. Nephritis. » (1)

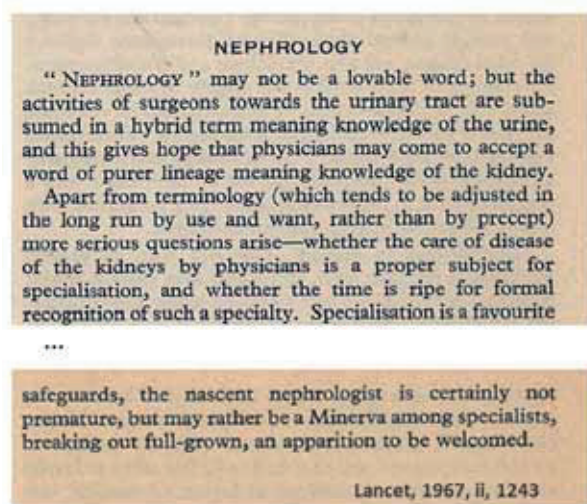
Mais le terme « néphrologie » était, lui, tellement inusité jusque-là qu'il n'apparaît même pas, par exemple, dans les Actes du congrès français de Médecine consacré à l'insuffisance rénale aigüe qui s'était tenu à Bruxelles 9 ans plus tôt (fig 1a). Et il faudra encore patienter quelques années après son acte de naissance pour que le monde académique reconnaisse la néphrologie comme spécialité à part entière, comme en témoigne l'éditorial du Lancet de 1967 dont un extrait est reproduit à la figure 2.

Figure 1



Reproduction de la page de garde des actes d'un congrès français de médecine de 1951 et du 1^{er} congrès de la Société de Néphrologie s'étant tenu en 1960

Figure 2



Reproduction d'un éditorial du Lancet, 1967, ii, 1243

Si nos pères fondateurs ont pensé que l'heure était venue, en 1960, de créer une nouvelle société, c'est parce qu'ils étaient en train, depuis peu, d'écrire une page d'histoire de la médecine avec l'invention de la dialyse et la réussite des premières transplantations rénales, sans parler de la révolution dans la connaissance des maladies rénales que venait d'apporter la biopsie rénale transcutanée, décrite

en 1951. L'épopée de la mise au point des techniques de suppléance sera le sujet principal de la quatrième partie de cette série.

Reconnaissons que le rein est resté très longtemps mystérieux. Il faut dire que sa structure et son fonctionnement sont particulièrement complexes. Il faut attendre la découverte du microscope et les observations de Malpighi en 1666 pour que l'anatomie du néphron commence à être dévoilée. Ce qui n'enlève rien par ailleurs à la qualité des observations cliniques décrites il y a bien longtemps par les pionniers de la néphrologie. Ces prémices seront résumées dans la première partie.

Au cours du siècle suivant, les progrès de la chimie conduisent à la découverte et à la mesure de la protéinurie et de l'urée, les observations de Richard Bright (1789-1858), considéré par d'aucuns comme le père de la néphrologie, établissent ensuite le lien entre œdèmes, protéinurie et urémie et la dissection des glomérules permet enfin à William Bowman (1816-1892) de comprendre la formation de l'urine. La deuxième partie sera consacrée à cette période fondatrice.

Les successeurs de Bright (notamment Pierre Rayer à Paris puis Franz Volhard à Berlin) démembrent le « mal » qui porte depuis lors son nom, pendant que, avec la rigueur expérimentale d'un Claude Bernard, Jacob Henle (1809-1885) et Carl Ludwig (1816-1895) en Allemagne, puis Thomas Addis (1881-1949) et Donald Van Slyke (1883-1971) aux USA, pour ne citer qu'eux, donnent un élan décisif à la physiologie rénale. Cette période foisonnante sera évoquée dans la troisième partie.

Au risque de laisser de côté certaines contributions, j'ai préféré, dans cette tentative de synthèse, privilégier l'apport de ceux qui ont innové et inventé ainsi que de ceux dont l'enseignement a traversé les siècles, sans boudier mon plaisir, au passage, de livrer au lecteur une anecdote, une citation ou un micro-événement qui m'ont paru porteurs de sens.

Parmi les historiens de la néphrologie, je suis immensément redevable à George Dunea de Chicago, éditeur de *Hektoen International, A Journal of Medical Humanities*, à Garabed Eknoyan de Houston et à Stewart Cameron, de Londres, qui ont signé nombre d'articles que l'on trouvera dans la liste des

références et enfin à feu Gabriel Richet (1916-2014) qui fut le maître de nombreux collègues néphrologues belges et qui a tant fait pour la « Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui » (une collection qu'il a dirigée dans les années 1990) histoire qu'il n'a eu de cesse de vouloir faire partager et aimer. Afin de contextualiser cette histoire de la néphrologie, j'ai aussi fait appel, chemin faisant, à Jean-Charles Sournia, auteur d'une « Histoire de la Médecine et des Médecins » (Larousse, 1991) richement illustrée et à Stanis Pérez dont je recommande la passionnante « Histoire des Médecins » parue en 2015 chez Perrin.

Première partie

De l'uroscopie à la microscopie (1666) : observer et spéculer

Les textes les plus anciens ayant trait à une maladie uro-néphrologique remontent à un peu plus de 2.000 ans : rédigés en écriture cunéiforme sur des tablettes d'argile, ils proviennent pour l'essentiel de la région de Babylone (actuel Irak). La plupart décrivent les différents aspects pathologiques de l'urine, classés selon la couleur et la texture. S'ensuivent les prescriptions correspondantes, les remèdes consistant en plantes ou minéraux, administrés, tantôt par la bouche, tantôt en instillation intra-urétrale, le thérapeute recommandant dans ce cas d'enivrer préalablement le malade avec du vin... (2). Ces premiers savoirs se transmettront aux peuples de la Méditerranée, dont les Grecs.

On sait que les papyrus de l'ancienne Egypte contiennent la description de nombreuses maladies. Dans le célèbre papyrus Ebers (1550 avant J-C), il est question de dysurie, de pollakiurie, de rétention urinaire et surtout d'hématurie, dont la cause la plus probable devait être la schistosomiase, qui sévissait déjà dans la vallée du Nil. Des œufs du parasite ont d'ailleurs été retrouvés dans des momies (3).

Le plus ancien objet relatif à la néphrologie semble être un ex-voto de bronze représentant un rein (fig 3) daté du XIII^{ème} siècle avant J-C, et trouvé autour d'un temple chypriote sans doute dédié à Esculape (4).

Sans surprise, c'est à Hippocrate que les historiens de notre discipline attribuent la paternité de la clinique néphrologique.

Figure 3



Réplique d'un rein en bronze, datant du XIII^{ème} siècle avant J-C, trouvé autour d'un asclépiéon à Kition (4)

Hippocrate, le père de la néphrologie clinique (460-377 avant J-C)

Nonobstant les incertitudes persistant quant à l'authenticité et à la fidélité des copies du Corpus hippocratique qui nous sont parvenues, on reste frappé de la justesse de plusieurs aphorismes relatifs aux maladies de l'appareil urinaire (malgré le fait que leur anatomie précise échappait à leur auteur). Ainsi, « la pâleur de l'urine n'est pas bonne » correspond au déficit de concentration de l'urine caractérisant l'insuffisance rénale chronique ou bien un diabète insipide ; « l'apparition brutale de sang dans l'urine est causée par la rupture d'un petit vaisseau rénal » est bien ce qui se passe dans une nécrose papillaire ; « la mousse apparaissant à la surface de l'urine indique une maladie rénale de longue durée » fait penser à une glomérulonéphrite chronique protéinurique ; « les maladies du rein et de la vessie sont difficiles à traiter chez la personne âgée » évoque le caractère irréversible de la néphroangiosclérose (5).

S'agissant d'Hippocrate, on se gausse en revanche volontiers de sa théorie des quatre humeurs (le sang, le phlegme, la bile jaune et la bile noire) dont, pour lui, l'équilibre délicat (l'« eucrasie ») assure la bonne santé et dont le déséquilibre (la « dyscrasie ») provoque la maladie. Mais le principe que cette théorie sous-tend est-il au fond si différent de ce que Claude Bernard appellera l'homéostasie de notre milieu intérieur ? Hippocrate a en tout cas eu le mérite, par rapport à ses prédécesseurs, de ne pas se contenter de proposer une pharmacopée et des remèdes, mais d'élaborer un système explicatif général de l'être humain, sans doute inspiré des philosophes-médecins qui l'avaient précédé, qui voyaient le corps humain comme un mélange des quatre éléments simples : air, eau, feu, terre.

Mais l'héritage principal du Père de la médecine aura été, nous le savons, les grands principes qui fondent notre serment : « d'abord ne pas nuire » ; « le médecin traite un malade et pas une maladie »..., la « médecine personnalisée » du XXI^{ème} siècle n'étant-elle pas, finalement, un retour aux sources avec les moyens d'aujourd'hui ?

Hippocrate laisse sans aucun doute, dans l'histoire de la néphrologie une trace plus durable que le grand Aristote qui, dans son traité sur « Les Parties des Animaux » ne craignait pas d'affirmer qu'« aucun animal à plumes, à écailles ou à carapace n'a de rein sauf les tortues de mer et de terre » et que, chez les animaux qui en possèdent, les reins ne servent qu'à venir à la rescousse de la vessie... (6).

D'Hippocrate à Galien

Le centre de gravité de la médecine grecque suit celui de la pensée, se transportant progressivement à Alexandrie et en Asie mineure. On y pratique déjà la dissection et la lithotomie. Les praticiens issus du monde hellénistique vont ensuite s'installer à Rome et leur médecine s'y impose par la force de leur raisonnement.

Sans être lui-même médecin, l'encyclopédiste Plinie l'Ancien

(23-79), dans les 4 livres de son Histoire Naturelle consacrés à la pharmacopée, cite 130 plantes ayant un effet sur l'appareil urinaire ; 30 d'entre elles sont reprises dans la liste des plantes médicinales de Plenck de 1812 et 8 figurent toujours aujourd'hui dans le compendium de l'OMS (7). Bon nombre des herbes recommandées par Plinie se retrouvent dans l'autre somme du genre, la « De Materia Medica » de son contemporain Dioscoride, le fameux médecin-botaniste grec (7).

Dans son traité sur les maladies du rein et de la vessie, Rufus d'Ephèse, qui vivait sous Trajan, décrit avec une précision digne d'Hippocrate la symptomatologie de l'abcès rénal et de l'insuffisance rénale chronique ; il recommande déjà la cure de diurèse pour prévenir la lithiase et les bains chauds pour lever la rétention urinaire (8). A la même époque, Arétée de Cappadoce est surtout connu pour sa description *princeps* du diabète : il rapporte en effet l'observation de malades qui urinaient rapidement ce qu'ils venaient de boire, comme s'ils étaient « traversés » (étymologie du mot « diabète ») par l'eau. On sait moins qu'il a aussi décrit la polyurie post-obstructive ainsi que certaines complications de l'état urémique, telles que le faciès anémique et la propension à l'AVC, et ce, 18 siècles avant Richard Bright (8) !

Tous héritiers de la méthode hippocratique, ces grecs-romains ne savaient pas qu'allait surgir parmi eux un géant, qui allait éclipser leur souvenir et marquer pour très longtemps la pensée médicale occidentale : Galien.

Galien (130-200), le premier physiologiste rénal expérimental

Né à Pergame, centre intellectuel rivalisant alors avec Alexandrie, Claude Galien commence là sa carrière comme médecin des gladiateurs avant de gagner Rome à l'âge de 32 ans. Ses talents lui valent de devenir médecin de l'empereur Marc-Aurèle. Auteur prolifique, il reprend d'Hippocrate la théorie des humeurs (fig 4) en lui apportant de nouveaux raffinements, et de la médecine hellénistique la référence constante à l'anatomie, en pratiquant lui-même des dissections et vivisections publiques d'animaux. Il en tire des enseignements solides et n'hésite pas à critiquer vertement ses prédécesseurs (9).

Afin de mettre un terme à la question controversée de l'origine de l'urine, il effectue ce qui est sans doute la première expérimentation animale connue – en l'occurrence chez le chien – qu'il rapporte au chapitre 13 du livre I de son ouvrage « Les Facultés Naturelles » (9) :

« Le protocole est le suivant. Le péritoine est ouvert en regard des uretères qui sont liés et l'animal, pansé, est libéré ; il n'urine pas. Peu après, le pansement est enlevé, la vessie apparaît vide, les uretères distendus, proches du point de rupture. Les ligatures sont alors levées ; la vessie se remplit aussitôt.

Ce résultat clairement obtenu, une ligature est posée sur le pénis avant que l'animal n'urine. Une pression est alors exercée sur la vessie ; rien ne reflue vers les

uretères et les reins. Ainsi, la preuve est apportée que les uretères s'opposent au reflux de l'urine vésicale, à l'instar de ce qui se passe chez l'animal mort. Le temps suivant consiste à supprimer la ligature posée sur le pénis et à lier à nouveau un des uretères, l'autre demeurant libre.

Peu après, l'uretère lié est distendu, alors que l'autre est à la fois souple et vide, s'évacuant dans la vessie. La section de l'uretère distendu laisse jaillir un flot d'urine comme le sang lors d'une saignée. L'autre uretère est alors totalement sectionné et un bandage externe mis en place. Quelques heures après, le bandage est enlevé : la vessie est vide tandis que l'espace compris entre l'intestin et le péritoine est rempli d'urine, comme si l'animal était atteint d'hydropisie. Celui qui aura fait cette expérience condamnera la témérité des Asclépiades. Si en outre, il réfléchit à l'absence de reflux de la vessie vers les uretères, je pense qu'il sera persuadé de la prévoyance et de l'habileté dont fait preuve la nature dans la vie animale. »

CQFD.

Figure 4



Conversation imaginaire entre Hippocrate (à gauche) et Galien. Cette miniature du XVI^{ème} siècle illustre d'une part, la filiation du savoir médical entre les deux hommes et, d'autre part, l'extraordinaire pérennité de leur enseignement à travers le temps (in : Histoire de la médecine et des médecins. J-C Sournia, Larousse, Paris, 1991)

Il applique la même rigueur de raisonnement dans ses diagnostics différentiels. Lorsqu'il s'agit, par exemple, d'un « malade qui n'a plus uriné depuis 3 jours », il distingue les signes en faveur d'un calcul, d'une tumeur ou d'une inflammation. S'il s'agit vraisemblablement d'une « pierre obstruant le col de la vessie » il propose la manœuvre suivante :

« Couchez le patient sur le dos, soulevez ses membres inférieurs, secouez-le vigoureusement pour faire retomber la pierre dans la vessie et demandez-lui d'uriner. La miction vous apporte la preuve de l'exactitude de votre diagnostic... Si la rétention d'urine persiste, secouez-le à nouveau avec une vigueur énergique. Si malgré tout la rétention se prolonge, il faut recourir à l'instrument appelé cathéter pour écarter la pierre du col de la vessie ce qui provoque en même temps un flot d'urine. »

Comme le dit Léon Fine, « Evoquer l'apport de Galien quant à l'appareil urinaire normal et pathologique révèle son exceptionnelle créativité » (9). Son prestige fut tel que son enseignement s'est imposé comme LA référence jusqu'au XVIII^{ème} siècle. Sans doute le finalisme qu'il professait (le fonctionnement du corps prouvait pour lui la perfection de la création) lui aura-t-il assuré, de surcroît, la caution de l'Eglise durant le Moyen-Age.

Il n'y aura en tout cas plus d'esprit aussi innovant que lui jusqu'à la Renaissance.

Le temps des passeurs de savoir

Paul d'Egine (625-690) est un des derniers représentants de l'école d'Alexandrie à avoir contribué au savoir néphrologique : il aura en effet été un des premiers à suggérer un lien entre la sclérose des reins et l'hydropisie. Il recommande de traiter celle-ci par des plantes diverses ayant des vertus diurétiques (10).

Avec le tournant majeur que représente en Occident la chute de l'Empire romain et la conquête arabe, les manuscrits des anciens sont traduits en arabe et préservés. Les passeurs du savoir les plus connus par la postérité sont Rhazès, Avicenne et Maimonide.

Musicien, alchimiste, mathématicien et astronome, le perse Rhazès (865-925) se tourne vers la médecine sur le tard. Son intelligence et sa finesse lui vaudront le titre de « Galien de l'Islam ». Il garde une approche toute hippocratique de ses patients ; dans sa casuistique méticuleusement décrite, on reconnaît, ici un purpura rhumatoïde, là un syndrome hépato-rénal. Il explique aussi comment différencier une crise de colique néphrétique des autres causes de douleur abdominale aiguë (11).

Rhazès introduit en outre une préoccupation nouvelle pour le médecin : la santé publique. Il ouvre en effet son hôpital aux nécessiteux et insiste sur le rôle de la médecine préventive.

Combinant comme son prédécesseur Rhazès des goûts à la fois littéraires et scientifiques, Avicenne (980-1037) est connu à Boukhara comme un jeune prodige et un travailleur infatigable. Se consacrant à la chose publique le jour et à la science la nuit, il ne lui reste que peu de temps pour la médecine. Au chapitre des maladies rénales, il contribue pour l'essentiel à peaufiner la description de l'urine normale et pathologique (11).

Parmi les éminents praticiens juifs vivant dans les terres conquises par les arabes, Maimonide (1135-1204) (fig 5) né à Cordoue, auteur de nombreux traités (tant religieux que médicaux) et médecin personnel du grand Saladin, consacre une partie de ses longs aphorismes à l'appareil urinaire. Pour lui comme pour Avicenne, l'examen approfondi de l'urine, fraîche puis sédimentée, est la clé de l'art médical (12).

L'uroscopie allait bientôt atteindre son apogée en Italie, avec l'école de Salerne.

Figure 5



Portrait de Maimonide, dont le nom est inscrit en hébreu (12)

L'exaltation de l'uroscopie

Comme on l'a vu, l'idée que l'aspect de l'urine est le miroir de l'état de santé d'un individu est vieille comme la médecine. Ce n'est pas un hasard si les successeurs d'Hippocrate et de Galien sont souvent représentés un urinal à la main, scrutant docilement un contenu censé révéler la maladie. C'est à l'école de Salerne, entre le XI^{ème} et le XIV^{ème} siècle, que les maîtres de l'uroscopie élaborent les théories les plus sophistiquées de cet art tenant véritablement de la divination (13).

Capitale d'un petit duché et siège d'un riche évêché, au carrefour des cultures arabe et latine, le petit port de Salerne (proche de Naples) héberge à cette époque l'école de médecine la plus fameuse d'Occident. Les maîtres qui s'y succèdent commettent une multitude de traités sur l'uroscopie. Un des plus célèbres est le magister Maurus. Dans son « *Regulae Urinarum* » (1250) il explique d'abord comment l'urine se forme au terme de 3 « digestions » successives : la première siège dans l'estomac (fig 6) et la deuxième dans le foie, là où sont générées les 4 humeurs chères aux anciens (fig 7) ; de là les humeurs gagnent leurs organes respectifs, laissant un « surplus » qui est l'urine, laquelle arrive dans les reins avec une partie du sang. Une filtration s'y opère à travers des « pores ». Ce n'est pas fini... La qualité de l'urine finale est affectée par la troisième digestion qui a lieu à travers la paroi des vaisseaux irrigant les différents organes.

Si cet organe est malade, l'excès d'humeur qui en résulte change la composition de l'urine et donc son aspect (fig 8). Et le magister est alors capable, en examinant attentivement sa couleur et sa densité, d'identifier l'humeur responsable, et, après sédimentation dans une « matula » (bouteille dont la taille et la forme sont rigoureusement codifiées) de localiser l'organe en cause d'après la couche paraissant pathologique (fig 9). Il ne reste plus qu'à prescrire... quand bien même l'uroscopiste n'a jamais vu le malade ! On est loin de l'anamnèse minutieuse d'Hippocrate et plus loin encore des démonstrations rigoureuses de Galien... N'empêche que le traité d'uroscopie « *De Urinis* » de Gilles de Corbeil (médecin parisien, passé par Salerne et devenu le médecin de Philippe-Auguste) restera, dans nos régions, une référence jusqu'au XVI^{ème} siècle.

Figure 6

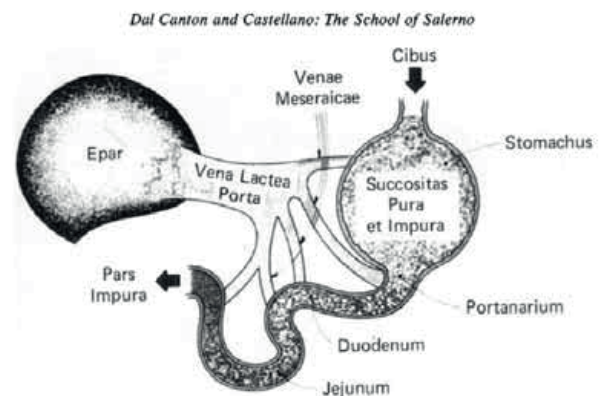


Schéma de la 1^{ère} digestion selon l'école de Salerne (13)

Malgré la naissance des premières universités européennes (Bologne 1188, Valence 1209, Oxford 1214, Paris 1215, Montpellier 1220, etc.) qui permet au savoir de s'émanciper progressivement de la tutelle conservatrice de l'Eglise, la néphrologie, à l'instar du reste de la médecine, ne connaît aucune avancée significative jusqu'à la Renaissance.

Figure 7

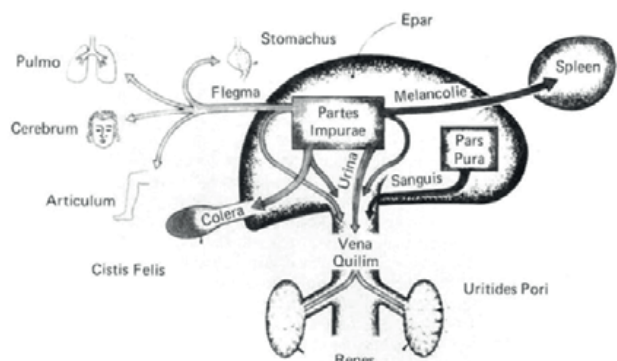


Schéma de la 2^{ème} digestion selon l'école de Salerne (13)

Figure 8

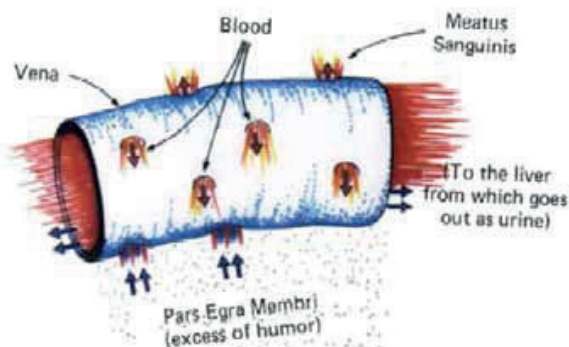
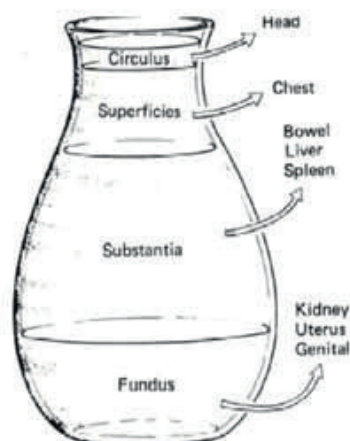


Schéma de la 3^{ème} digestion selon l'école de Salerne (13)

Figure 9



«Matula» dans laquelle l'urine est mise à sédimenter, avec les couches correspondant aux différents organes

L'apport de Paracelse, Vésale, Eustachio et Van Helmont

Quel personnage haut en couleur que ce Théophraste von Hohenheim, mieux connu sous le nom de Paracelse (1439-1541) et, avec lui, quel vent de fraîcheur sur la médecine ! Né en Suisse, il fait ses études de médecine à l'Université de Ferrare, là où s'était formé Copernic quelques années auparavant. Il parcourt l'Europe entière avant d'exercer à Strasbourg, puis à Bâle.

A cette époque, les universités de Bologne, Padoue et Ferrare remettent en question les enseignements issus de la tradition. Paracelse, qui est un contestataire dans l'âme, s'inscrit tout naturellement dans cette mouvance. A peine obtient-il la chaire de médecine à Bâle qu'il brûle devant ses étudiants des traités respectés de ses prédécesseurs... d'où son surnom

de Luther de la médecine (14). Auteur de nombreux ouvrages médicaux – un des plus féconds depuis Galien – il dénonce sans ambage les errements des uroscopistes et, dans le champ de la néphrologie, ce sont ses études sur l'hydropisie qui retiennent l'attention. Plutôt que l'inspection de l'urine, il en propose la « dissection chimique » : il la fait réagir avec du vin, du vinaigre ou de la présure, il la coagule, il la distille et même il la pèse ; surtout, il prône son évaluation quantitative plutôt que qualitative, ce qui était alors une petite révolution (10,14).

Dans le premier de ses 11 traités sur « L'origine, les causes, les signes et le traitement des différentes maladies » (1520) Paracelse décrit remarquablement l'hydropisie (qui désignait alors l'anasarque) :

« le gonflement commence au niveau des pieds et s'étend progressivement à tout le corps, entraînant une sensation d'oppression thoracique, de la courtesse d'haleine et de la toux ; il finit par noyer le souffle vital, comme un homme submergé par la vague ».

Paracelse propose ensuite un traitement dont il a pu vérifier l'efficacité autant que les effets secondaires : le mercure, sous la forme de calomel (Hg_2Cl_2).

« Le mercure écrit-il, agit en extrayant des chairs le sel qui y est dissout, tout en préservant l'intégrité de celles-ci. Le mercure est actif chez tous, mais il peut causer chez certains des vomissements et de la transpiration » (14).

Ainsi naquit le diurétique mercuriel, dont l'usage devait perdurer jusqu'au XX^{ème} siècle. Les méthodes et les observations innovantes de Paracelse lui ont valu, dans l'histoire de la médecine, un autre titre mérité, celui de père de la pharmacologie. Ce qui ne l'empêche pas, comme nombre de ses contemporains, d'être par ailleurs féru d'astrologie et d'alchimie... La saveur et les ambiguïtés du personnage ont largement inspiré Marguerite Yourcenar qui en a fait l'attachant Zénon de son « Œuvre au Noir ».

Né à Bruxelles, André Vésale (1514-64) (fig 10) est, comme chacun sait, l'auteur du célèbre « De Humani Corporis Fabrica » (1543). Au chapitre 10 du livre 5 « De Renibus » il consacre 3 pages et demi à l'anatomie et à la fonction du rein. Il se base sur les dissections humaines qu'il effectue comme professeur à Padoue et à Bologne ainsi que sur la dissection de reins de chien qu'il préfère, pour la dissection fine de l'organe, à ceux de l'homme, vu leur moindre teneur en graisse. Comme on le voit à la figure 11, il n'hésite pas à ridiculiser l'enseignement de ses prédécesseurs. Il pense quant à lui que la filtration doit s'opérer dans tout le parenchyme rénal, mais il croit que le sang est amené au rein tant par l'artère que par la veine, et, qu'après filtration, l'urine transite bien par un deuxième sinus intra-rénal avant de gagner l'uretère... Le rein fascine manifestement Vésale (« Quod incredibile artificium ut videas ») mais son fonctionnement intime garde son mystère pour l'anatomiste remarquable qu'il aura été (15,16).

Figure 10

	Andreas Vesalius	Europe - The World
	1514 born in Brussels 1526 T. Moore "Utopia" 1533-36 studied in Paris 1537 graduated in medicine Padua 1538 "Tabulae sex, Tabulae anatomicae" 1540 public anatomy Bologna 1543 "De humani Corporis Fabrica" "Epitome" (Basel) 1546 married to Anna Van Hamme 1556 nominated earl 1564 died in Zante, Greece	1438 Gutenberg makes first printing press 1477 dead of the last Burgundian duke 1492 Columbus-America / fall of Granada 1498 V. da Gama in Calicut 1517 M. Luther - Wittenberg 1536 war between Charles V and François I 1540 foundation of the "Societas Jesu" sj 1556 abdication of Charles V → Philips II
	J.B. van Helmont	
	1579 born in Brussels 1599 graduated in medicine in Leuven 1609 married to Margareta van Ranst 1634 conflict with inquisition / house arrest 1644 "Opuscula Medica Inaudita" (Köln) Died in Brussels 1648 "Ortus Medicinae" (Amsterdam) 1659 "Dageraad ofte opkomst der Geneeskunst" (Amsterdam)	1579 separation of the Netherlands 1582 Gregorian calendar 1598 abdication of Philips II 1615 G. Galilei in conflict with inquisition 1619 J. Kepler "Harmonices Mundi" 1620 F. Bacon "Novum Organum Scientiarum" 1628 W. Harvey "De Motu Cordis et Sanguinis" 1643 F. Torricelli invents mercury barometer 1648 peace treaty of Munster

De Broe ME et al. The low countries - 16th/17th century. *Am J Nephrol* 1999; 282-289

Figure 11

DVABVS presentibus figuris medicorum de urinae excolatione commentum exprimere conatus sum, ac superiori figura renem ab ipsius gibbo uersus sinum cauum' ue dissectum finxi, inferiori autem renis duntaxat media spectatur portio. Ceterum quid singulis indicetur, ipse characterum Index in hunc modum docebit.

A Vena & arteria serosum sanguinem reni offerentes.
B, B Sinus, in quem medici uenam & arteriam nuper dictas serosum sanguinem profundere docent.
C, C Sinus, in quem urina ex iam dicto sinu colaretur.
D Renis substantia orbiculatim sinus hos amplectens.
E Beatum & nugacissimum renis colatorium, seu membrana cribri modo peruia, & urinam ex sinu B indicato in sinum C insignitum una cum bile promanare sinens.
F Urinam è rene ad uesicam deferens meatus.

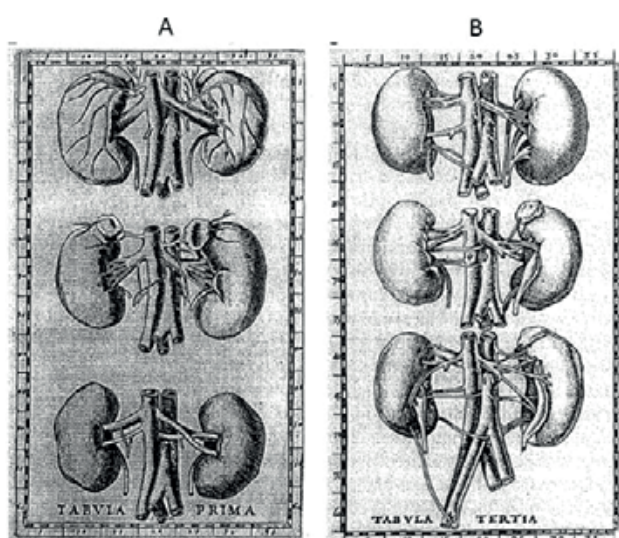


« Dans ces 2 figures, j'ai essayé de représenter le faux enseignement des médecins sur la filtration de l'urine...

- A. la veine et l'artère qui amène le sang aux reins
- B. le sinus dans lequel l'artère et la veine traversent le sang selon leur enseignement
- C. le sinus dans lequel l'urine venant du sinus précédent est filtré
- D. masse rénale circulaire englobant les sinus
- E. présentation naïve et ridicule de la fonction du rein, montrant que l'urine passe avec la bile du sinus B dans le sinus C à travers une membrane filtrante
- F. conduit amenant l'urine des reins à la vessie. »

Contemporain de Vésale, Bartolomeo Eustachio (1510 ?-74) mériterait une place d'honneur au Panthéon des morphologistes du rein. Le peu de cas qui lui a été fait par la postérité tient sans doute au fait qu'il n'avait pu, de son vivant, publier ses remarquables planches anatomiques du rein, au nombre de 7 (17). Elles furent exhumées par ses descendants et seulement éditées en 1714, à la suggestion du grand Morgagni. Les descriptions de ces planches dans son « *De Renibus Structura* », écrit lorsqu'il était professeur d'anatomie à Rome, étaient d'une telle précision que Malpighi dira de lui un siècle plus tard que « s'il avait pu combiner son talent d'anatomiste avec l'oculaire d'un microscope, il n'aurait plus rien laissé à découvrir dans le rein à ses successeurs » (17).

Figure 12

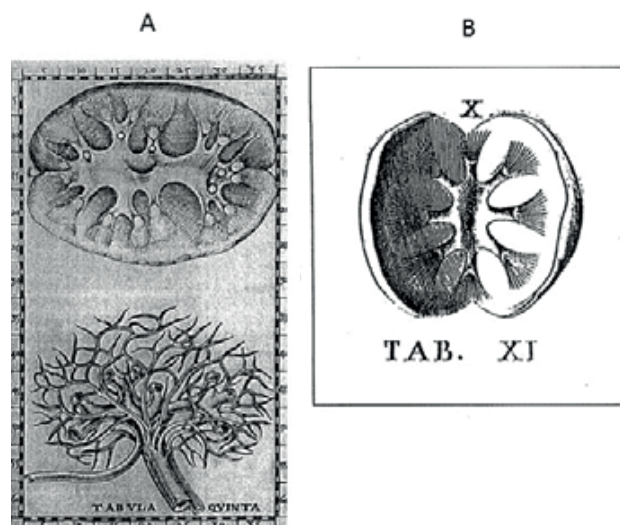


Reins dessinés par B Eustachio («*De Renibus Structura*»)
A : à noter la (première) représentation des surrénales
B : variations anatomiques de la vascularisation rénale.

La perfection de ses dessins (fig 12 et 13) saute aux yeux. Il est le premier à représenter la surrénale. Il est aussi un des premiers à s'intéresser aux variations anatomiques (fig 12) et aux organes pathologiques – il montre ainsi une ectopie rénale dans le petit bassin, des calculs des reins et des voies urinaires etc. – Il décrit par ailleurs magistralement la veine azygos, le canal thoracique et, bien sûr, la trompe qui porte aujourd'hui son nom. Sans parler, dans le rein, des tubes collecteurs et des colonnes interpapillaires qui porteront les noms, respectivement, des futurs Bellini et Bertin.

Treize ans après la mort de Vésale, Bruxelles voit naître un certain Jean-Baptiste Van Helmont (1579-1644) (fig 10). Il a, comme Vésale, donné son nom à une des tours de recherche de notre campus bruxellois. Sa contribution à la néphrologie mérite d'être mieux connue. Docteur en médecine de l'UCLouvain en 1599, il y enseigne brièvement avant de la quitter pour suivre, en Allemagne et en Italie, l'enseignement des successeurs de Paracelse – pour lequel il a une véritable vénération –, lesquels professent l'idée que

Figure 13



Reins dessinés par B Eustachio («*De Renibus Structura*»)
A : section longitudinale du rein et dissection de ses vaisseaux
B : section longitudinale montrant très bien les pyramides avec les canaux collecteurs, les papilles et les calices

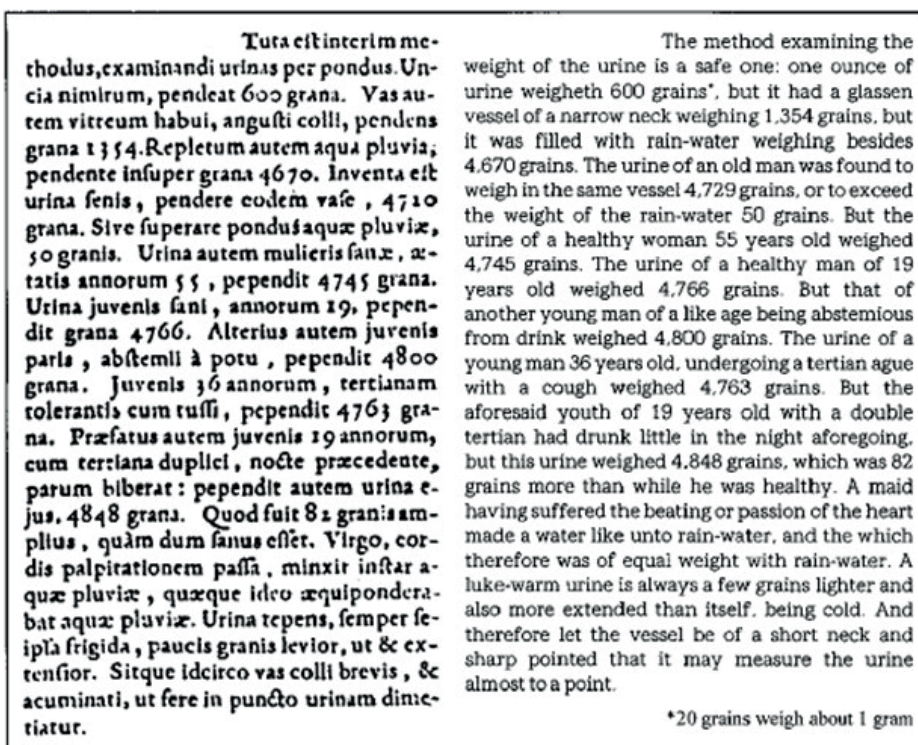
la vie et les maladies sont en définitive une affaire de chimie. Van Helmont approfondit brillamment deux sujets traités par Paracelse : l'analyse quantitative de l'urine et l'étiologie de l'anasarque.

Comme le montre le texte de la fig 14, avec sa traduction anglaise, que je dois à Marc de Broe, Van Helmont énonce l'importance de la mesure du poids spécifique de l'urine et le corréle à différentes conditions physiologiques et pathologiques, introduisant le concept du phénomène de concentration-dilution de l'urine (16).

Les prédécesseurs de Van Helmont rattachaient quasi unanimement l'anasarque à une maladie du foie. Van Helmont sera le premier à avancer que le rein malade peut en être la cause (« *ren artifex hydropsy* ») et ce, sur base d'autopsies de sujets hydropiques lui ayant révélé l'existence de reins réduits de volume et durcis (16). Sans pouvoir aller plus loin dans l'explication du fait, il a le mérite d'affirmer, bien avant Richard Bright, que les reins peuvent « initier et entretenir l'hydropisie ».

Sur ces entrefaites, William Harvey a découvert la circulation sanguine et les anatomistes italiens affinent leurs explorations : la description du glomérule est proche.

Figure 14



Extrait du «Ortus Medicinæ, Opuscula Medica Inaudita, II De Febribus, p 108, 1648»

Malpighi décrit les « corpuscules » du rein (1666)

Alors que le courant de pensée suivi par Van Helmont se définit comme « iatrochimique », une autre école, bien représentée dans les universités italiennes, se dit « iatomécanique » défendant l'idée que tous les phénomènes biologiques peuvent s'expliquer mécaniquement et être formalisés par les mathématiques. Héritier de Galilée, Alfonso Borelli adhère à ces thèses mécanicistes : mathématicien et médecin, il dispense son enseignement à Pise et Messine. On lui attribue un rôle fondateur dans l'histoire de la physiologie.

Il aura une influence déterminante sur deux anatomistes qui vont utiliser les tout premiers microscopes (fig 15) et dont le nom est bien connu des néphrologues : Bellini et Malpighi (18, 19).

Lorenzo Bellini (1643-1704) (fig 16) est un étudiant florentin surdoué, passionné autant par les mathématiques que par l'anatomie. A l'âge de 19 ans, à Pise, il publie un mémoire sur la structure et la fonction du rein (« Exercitatio anatomica de structura et usu renum », 1662) où il montre, pour la première fois, que les reins sont constitués d'une « multitude de canaux minuscules qui se réunissent dans de petits tubes déversant l'urine dans le bassin » : ces tubes, dits aujourd'hui collecteurs, portent toujours son nom.

Figure 15



Microscope primitif probablement utilisé par Malpighi (17)

Figure 16



Portrait de Lorenzo Bellini (1643-1704) (Wikipedia)

Bellini poursuivra une belle carrière de professeur à l'université de Pise. Après le rein, il s'intéressera aux papilles gustatives.

Qui ne connaît pas le nom de Malpighi ? Celui que l'on considère aujourd'hui comme le père de l'anatomie microscopique a laissé son nom à de nombreuses structures anatomiques et végétales. Marcello Malpighi naît à Bologne en 1628 (fig 17). Il étudie les belles lettres et la philosophie avant de s'engager dans la médecine.

A Pise, il se familiarise avec les nouvelles techniques des meilleurs anatomistes (coupes, colorants, etc.). Si on ajoute à ces avancées de la morphologie les découvertes récentes de William Harvey – qui est un des maîtres à penser de Malpighi – on comprendra que ce dernier avait aussi l'avantage, s'ajoutant à son génie, d'arriver au bon endroit au bon moment.

En 1659, il donne une description inédite de la structure de la rate, avec les corpuscules qui perpétuent son nom. En 1660, il fait une découverte marquante : le lit capillaire, qui était la pièce manquante dans le schéma de la circulation proposée par Harvey. Il décrit encore nombre d'autres structures dans la peau, la langue, le foie etc. mais c'est bien sûr la découverte des « minimae glandulae » du rein, publiée en 1666 (« De Renibus ») qui a fait de Malpighi un des grands noms de la néphrologie. Laissons-lui la parole pour clore ce chapitre :

« Dans tous les reins animaux ou humains que j'ai pu examiner, j'ai observé l'existence de petits corpuscules. Pour bien les voir, j'injecte un liquide noir mélangé avec de l'alcool jusqu'à ce que tout le rein gonfle et devienne noirâtre. Une fois enlevée la capsule du rein, on peut voir, déjà à l'œil nu, de petits corpuscules noirs appendus aux vaisseaux ; à la tranche de section longitudinale du rein, on observe, parmi les tubules et l'interstitium, un grand nombre de ces corpuscules, gorgés du colorant noir, accrochés comme des pommes aux vaisseaux sanguins, dessinant un bel arbre ».

On devine l'émerveillement du maître !

Figure 17



Portrait de Marcello Malpighi (18)

Références

1. Hippocrate. Epidémies, III, 17, in Stanis Perez, *Histoire des médecins*, éd. Perrin, Paris, 2015
2. Geller MJ, Cohen SL. Kidney and urinary tract disease in ancient Babylonia, with translations of the cuneiform sources. *Kidney Int* 1995; 47: 1811-1815
3. Salem ME, Eknayan G. The kidney in ancient Egyptian medicine: where does it stand? *Am J Nephrol* 1999; 19: 140-147
4. Eknayan G. Votive offerings of the kidney. *Am J Nephrol* 1995; 15: 453-454
5. Eknayan G. Origins of nephrology: Hippocrates, the father of clinical nephrology. *Am J Nephrol* 1988; 8: 498-507
6. Marandola P, Musitelli S, Jallous H, Speroni A, de Bastiani T. The Aristotelian kidney. *Am J Nephrol* 1994; 14: 302-306
7. Aliotta G, Pollio A. Useful plants in renal therapy according to Pliny the Elder. *Am J Nephrol* 1994; 14: 399-411
8. Diamandopoulos A. Twelve centuries of nephrological writings in the Graeco-Roman world of the Eastern Mediterranean (from Hippocrates to Aetius Amidanus). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 Suppl 2: 2-9
9. Fine LG et coll. Galien et le rein. *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1993; n° 2, 7-13.
10. Dunea G. History of nephrology: beginnings. *Hektoen International*, 2012.
11. Eknayan G. Arabic medicine and nephrology. *Am J Nephrol* 1994; 14: 270-278
12. Massry SG. Maimonides: physician and nephrologist. *Am J Nephrol* 1994; 14: 307-312
13. Dal Canton A, Castellano M. Theory of urine formation and uroscopic diagnosis in the Medical School of Salerno. *Kidney Int* 1988; 34: 273-277
14. Eknayan G. Historical note. On the contributions of Paracelsus to nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1388-1394
15. De Broe ME, Sacre D, Snelders ED, De Weerd DL. The Flemish anatomist Andreas Vesalius (1514-1564) and the kidney. *Am J Nephrol* 1997; 17: 252-260
16. De Broe ME, De Weerd DL, Ysebaert DK, Vercauteren SR, De Greef KE, De Broe LC. The low countries - 16th/17th century. *Am J Nephrol* 1999; 19: 282-289
17. Mezzogiorno A and Mezzogiorno V. Bartolomeo Eustachio: pioneer in morphological studies of the kidney. *Am J Nephrol* 1999; 19: 193-198
18. Ioli A, Mento G, Venniro G, Savica V, Bellinghieri G. Marcello Malpighi. 1628-1694. *Am J Nephrol* 1993; 13: 223-228
19. Fogazzi GB. The description of the renal glomeruli by Marcello Malpighi. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2191-2192

Du corpuscule de malpighi (1666) au mal de Bright (1850) : décrire et corréler

“

La vérité de demain se nourrit de l'erreur d'hier
Antoine de Saint-Exupéry

”

HISTORY OF THE YOUNGEST MEDICAL SPECIALTY : NEPHROLOGY

(Part 2 of 4 parts)

During the two centuries running from about 1650 to 1850, two scientific innovations account for key achievements in nephrology : new microscopes, which open the door to extending anatomical knowledge to physical processes, and the emergence of chemistry revealing the composition of stones as well as providing the measurement of albumin and urea levels.

Well known for the description of the glomerular capsule, William Bowman (1816-1892) also establishes, by injection techniques, the existence of glomerular filtration. Another major contributor in the morphological field is Jacob Henle (1809-1885) whose name is perpetuated by the tubular loop joining the proximal and distal parts of the nephron.

Within four decades, the composition of urinary stones is clearly defined with attendant first therapeutical implications. Albuminuria is recognized but hardly understood. Antoine Fourcroy (1755-1809) and Nicolas Vauquelin (1763-1829) call « urée » a molecule excreted by the kidney representing the end-product of nitrogenous metabolism.

This chapter ends with a vignette focused on to three leading figures of the time : Herman Boerhaave (1668-1738), the so-called Hippocrate from Leiden ; Richard Bright (1789-1858), considered by many of us as the pioneer of clinical nephrology and Pierre Rayer (1793-1867) who signs the first exhaustive textbook devoted to kidney diseases.

L'amélioration du microscope (notamment grâce à A van Leeuwenhoek) permettant désormais d'en décupler le grossissement, les successeurs de Malpighi peuvent décrire plus avant le néphron. L'examen microscopique s'applique également à l'urine, avec l'école de Paris au-devant de la scène.

Au XVIII^{ème} siècle, le goût de l'expérimentation s'amplifie. Les sciences se séparent peu à peu de la métaphysique et la médecine se laïcise de plus en plus. Ce nouvel état d'esprit trouve son expression dans le grand mouvement de l'Encyclopédie porté par D Diderot : de nombreux médecins y adhèrent (1). Dans ce contexte, c'est à l'avènement de la chimie – avec ses pionniers J Priestley et A Lavoisier – que la néphrologie doit ses progrès les plus marquants au cours des XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles.

Le premier champ d'investigation à en bénéficier est la lithiase : depuis la découverte de l'« acide lithique » (ultérieurement rebaptisé « urique ») en 1776, 40 ans vont suffire pour que la lithiase urinaire soit entièrement démembrée, comme en témoigne la parution du premier traité général qui lui est consacré (2).

L'albuminurie est découverte en 1764 et commence à être quantifiée au début du siècle suivant. Parallèlement, une autre substance « différente de toute autre matière animale » est isolée de l'urine : Antoine Fourcroy lui donne le nom d'urée (3).

La période qui nous occupe est dominée par trois figures emblématiques : Herman Boerhaave, qui fonde à Leiden l'enseignement de la médecine au chevet du malade, et au siècle suivant, les deux synthèses vivantes de la néphrologie clinique naissante que sont Richard Bright à Londres et Pierre Rayer à Paris : en corrélant à l'observation clinique minutieuse l'aspect des reins à l'autopsie, ainsi que l'examen de l'urine et bientôt du sang, ils font de la matière qui deviendra notre spécialité le fer de lance de la médecine clinique à l'entame de la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle.

Le néphron révèle ses méandres à pas comptés

Ayant étudié à Bologne sous l'autorité de Valsalva (qui eut pour maître Malpighi), Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) est considéré comme le père de l'anatomopathologie. Curieusement, il ne s'est pourtant pas intéressé, lui, à la microscopie des organes. Il a en revanche publié, en 1761, un volumineux ouvrage intitulé « Le siège et les causes des maladies démontrées par l'anatomie » (fig 1) dans lequel, en rendant compte de plus de 600 autopsies, il établit, rétrospectivement, un lien entre la symptomatologie et les lésions qu'il découvre (1,4). Ainsi, il rapporte le cas d'un ami de Valsalva, d'allure pléthorique, décédé dans un tableau d'œdème et d'apoplexie et chez lequel l'autopsie révèle deux maladies : une lithiase vésicale et une athéromatose marquée (remarquablement décrite) des carotides et des vertébrales s'accompagnant d'une cardiomégalie, deux pathologies dont avaient souffert avant lui, ajoute-t-il, son père et son grand-père (5).

C'est à un collègue de Morgagni à Bologne, Domenico Galeazzi (1686-1775), que nous devons par ailleurs la première représentation, superbe, d'un rein polykystique (fig 2), publiée en 1757 (6).

Quant à la structure intime du néphron en aval du « corpuscule » décrit par Malpighi, elle attendra le siècle suivant avant d'être dévoilée, grâce à William Bowman pour la partie proximale et à Jacob Henle pour la partie distale. Un meilleur outil et un nouveau concept serviront puissamment leurs recherches : les nouvelles lentilles permettent en effet d'atteindre le niveau cellulaire et il apparaît que tous les organes vivants sont constitués de cellules, capables de se reproduire à l'identique. C'est un botaniste allemand, Jacob Schleiden (1804-1861), qui découvre, chez les végétaux, que les noyaux des nouvelles cellules sont issus des noyaux des anciennes. Son concitoyen, le physiologiste Théodore Schwann (1810-1882) fait la même observation dans les cellules animales (7), ce qui l'amène à publier en 1839 son célèbre article « Recherches microscopiques sur la similarité de structure et de développement des cellules animales et végétales » (fig 3). Soit dit en passant, après quelques années de production scientifique (au cours desquelles il laissera par ailleurs son nom à la gaine entourant les fibres nerveuses), Schwann ne se consacrera plus qu'à l'enseignement de l'anatomie, d'abord dans notre université (1838-1848) puis à celle de Liège (1848-1878). Un pas de plus est franchi peu après par le fameux pathologiste berlinois Rudolph Virchow (1821-1902) qui, après avoir confirmé que toute cellule provient d'une autre cellule (Omnis cellula a cellula, fig 4) explique en 1858 dans son traité de pathologie cellulaire que les maladies sont causées par des altérations de la cellule (4).

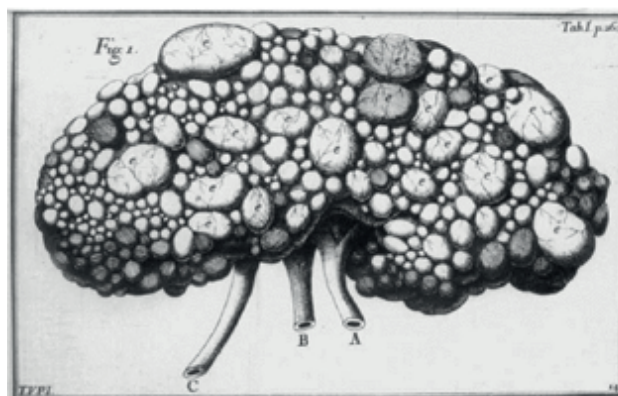
C'est avec ces nouveaux atouts que le londonien William Bowman (1816-1892) va pouvoir, près de deux siècles après Malpighi, décrire la connexion entre le glomérule et l'appareil tubulaire, et esquisser le mécanisme d'ultrafiltration du glomérule. Le jeune Bowman doit son gout des sciences à son père botaniste et son talent de dessinateur à sa mère peintre (8).

Figure 1



Portrait gravé de GB Morgagni et page-titre de la première édition de l'ouvrage cité dans le texte (5)

Figure 2



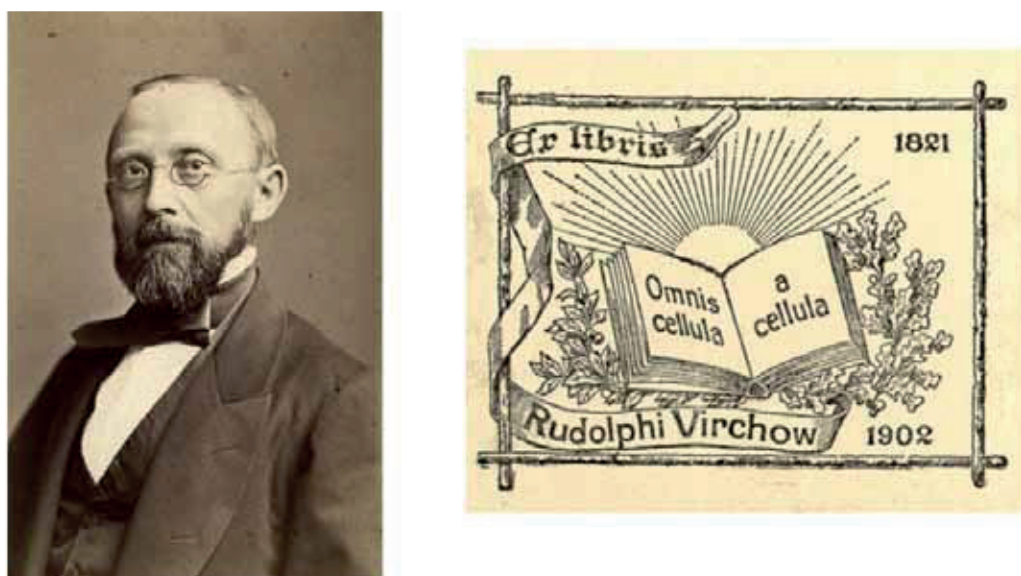
Représentation d'un rein polykystique par DG Galeazzi (6)

Figure 3



Portrait de Théodor Schwann (wikipédia) et page-titre de son livre «Recherches microscopiques sur la similarité de structure et de développement des cellules animales et végétales» (1839)

Figure 4



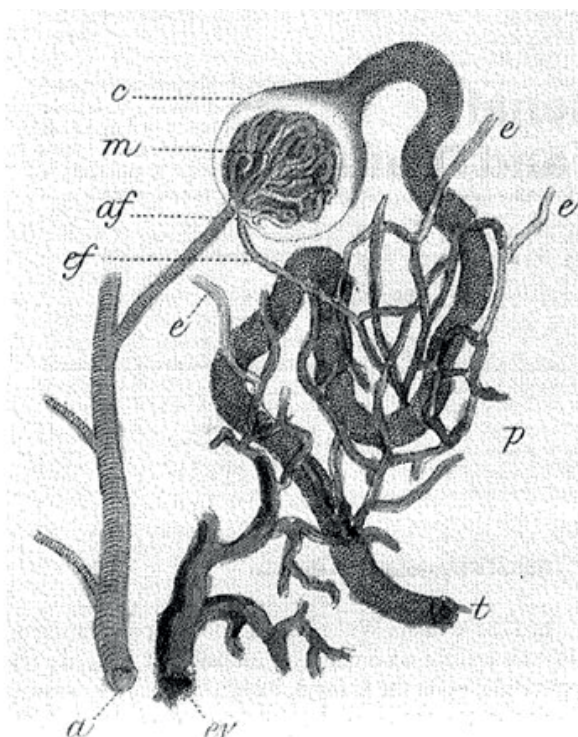
Portrait de Rudolph Virchow et formule résumant sa théorie cellulaire (wikipédia)

Son intérêt pour le rein culmine avec la description de la capsule glomérulaire qui perpétue son nom. Ses magnifiques dessins montrent très clairement le réseau des capillaires glomérulaires, l'origine de l'artériole efférente et la continuité entre la capsule et le tube proximal (fig 5). Non content de révéler la structure de l'appareil glomérulaire, il tente par diverses techniques d'injection d'en comprendre la fonction. Tout en ne rejetant pas les thèses de ses prédécesseurs qui faisaient du rein un organe essentiellement sécrétoire, il ose ajouter que :

« différentes substances, notamment des sels, passent librement du sang dans l'urine à travers les capillaires glomérulaires... ; je pense qu'il en est de même du sucre et de l'albumine, alors que les globules rouges ne peuvent, eux, les franchir que si les capillaires sont rompus » (9).

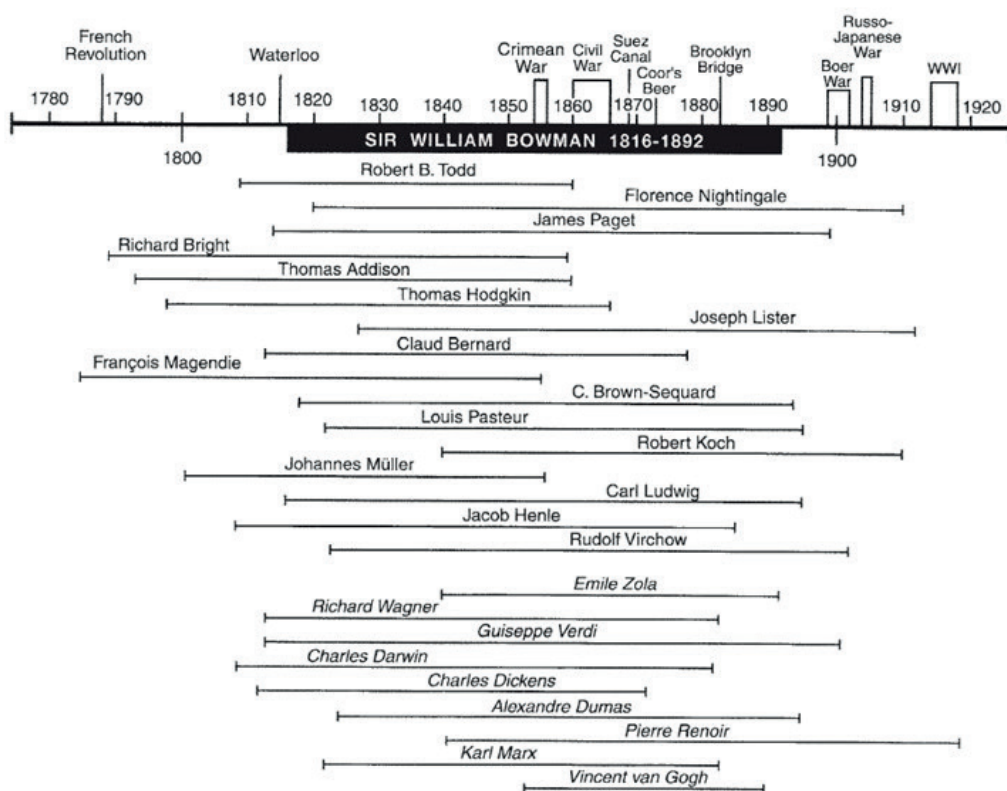
Pas étonnant que Bowman, qui va fonder en 1885 le « Journal of Physiology » soit tenu par les physiologistes britanniques comme un de leurs pionniers (8). Pour les lecteurs intéressés, une ligne du temps, que je dois à G. Eknoyan, situe William Bowman parmi ses contemporains scientifiques ou artistes (fig 6).

Figure 5



Dessin de W. Bowman représentant la partie proximale d'un néphron humain, avec l'artériole afférente (*af*), le glomérule, (*m* pour «Malpighian body»), la capsule (*c*) qui portera son nom, en continuité avec le tube (*t*) proximal, ainsi que le plexus (*p*) vasculaire entourant ce dernier, provenant de l'artériole efférente (*ef*) (7) dont l'ensemble des branches (*e*) se réunissent dans une branche veineuse (*ev*) (9)

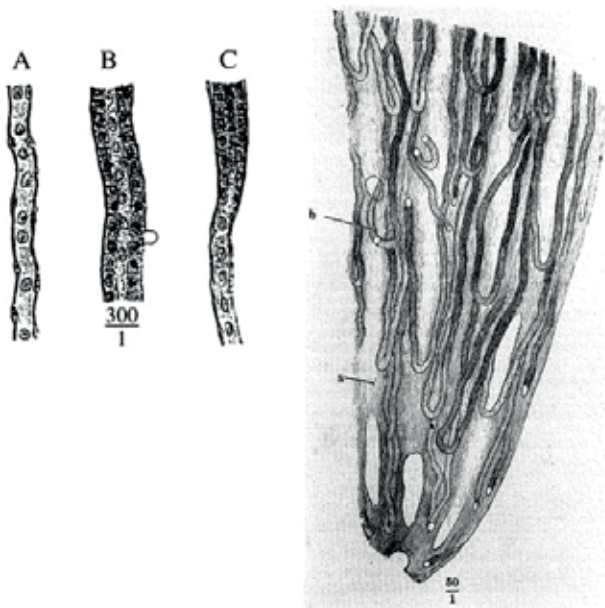
Figure 6



Ligne du temps montrant les principaux contemporains (scientifiques et artistes) de William Bowman (8)

Entre le tube proximal et le tube collecteur, il restait à débusquer le tube distal : ce sera l'œuvre de Jacob Henle (1809-1885). Ami de Théodore Schwann et devenu professeur de physiologie à Zurich, Henle aura, auparavant, apporté sa contribution à une avancée histologique majeure : la reconnaissance du tissu épithélial, qui, venant s'ajouter aux tissus conjonctif, musculaire et nerveux, ramène à 4 variétés de base, les 21 catégories proposées auparavant par X. Bichat (10). Le tube rénal n'est d'ailleurs qu'un des épithélia minutieusement observés et dessinés par Henle. Il lui attribue un rôle à la fois de sécrétion et d'absorption. Enfin et surtout, il décrit en 1862 l'anse portant son nom, qu'il reproduit méticuleusement (fig 7). Frappé de son curieux parcours en épingle à cheveux, Henle ne comprend pas pour autant sa fonction. Rien d'étonnant : il faudra encore un siècle de patientes recherches pour découvrir que cette anse crée un contre-courant multiplicateur expliquant le pouvoir de concentration de l'urine.

Figure 7



Anse tubulaires d'un rein de lapin dessinées par Jacob Henle : on voit bien des anses courtes côtoyant des anses plus longues plongeant vers la papille ; à gauche, détails d'un segment fin (A) d'un segment épais (B) et d'une zone de transition (C) d'une des anses (10)

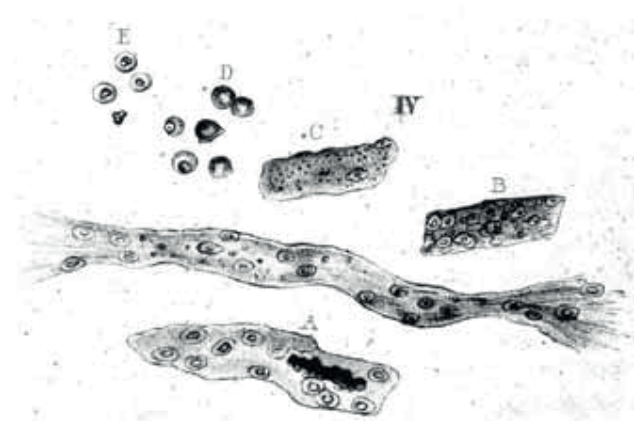
Les éléments figurés de l'urine apparaissent sous le microscope

L'on avait depuis longtemps observé des cristaux dans l'urine et suspecté qu'ils étaient à l'origine des calculs. Nous y reviendrons dans la section suivante.

Dès lors que le microscope atteint comme nous l'avons vu l'échelle cellulaire, l'examen du sédiment urinaire révèle l'existence d'éléments figurés. Et bientôt, leur caractère anormal ou excessif s'avère susceptible d'orienter le diagnostic. C'est incontestablement l'école de Paris qui donne le la dans cette matière. Pierre Rayer (1793-1867) et son jeune associé Eugène Vigla (1813-1872) soutiennent que l'examen microscopique de l'urine devrait désormais faire partie de l'investigation de tout malade atteint de néphropathie ; les éléments figurés du sédiment sont répertoriés et interprétés : ainsi, une hématurie microscopique oriente vers une « néphrite albumineuse » tandis qu'une leucocyturie abondante traduit plutôt une pyélonéphrite (11). Les auteurs expliquent comment bien préparer l'échantillon et comment utiliser le microscope, lequel est à la disposition des cliniciens à toute heure (11, 12). Vers la même époque, Alfred Donné (1801- 1878) publie un « Tableau des sédiments des urines », obtient en outre les premiers clichés des sédiments par daguerréotypie et organise enfin les premiers cours de microscopie médicale (11, 12). Toujours à Paris, Alfred Becquerel (1814-1866) fait remarquer que, chez certains patients atteints du mal de Bright, les globules rouges sont « presque toujours irréguliers, déformés, échancrés, en partie détruits » : c'est la description *princeps* de ce que nous appelons l'hématurie glomérulaire (11).

Dans le sillage de l'école française, le chimiste berlinois Johann Simon (1807-1843), collaborateur de Johann Schönlein (dont le nom reste attaché au purpura rhumatoïde), décrit avec force détails les cylindres urinaires et Julius Vogel (1814-1880) montre que ces cylindres (fig 8) correspondent aux structures intratubulaires découvertes par Jacob Henle.

Figure 8



Cylindres urinaires observés par Julius Vogel (11)

Les cliniciens anglais ne sont pas en reste, comme nous le verrons plus loin avec Richard Bright. Quelques années après le traité de Pierre Rayer, Golding Bird (1814-1854), du Guy's Hospital, publiera une remarquable synthèse des acquis de cette période, intitulée « *Urinary Deposits. Their Diagnosis, Pathology and Therapeutic Indications* » (11).

Les pierres urinaires livrent leur composition

C'est dans l'effervescence de la découverte toute récente de l'oxygène et de l'azote par Priestley et Lavoisier qu'un pharmacien suédois, William Scheele (1742-1785) s'attaque à la nature chimique de la lithiase urinaire. Il identifie dans le premier calcul qu'il analyse en 1776 un acide inconnu, riche en azote, ayant une odeur ammoniacale lorsqu'il est porté à haute température et formant un précipité rougeâtre quand il est chauffé dans de l'acide nitrique.

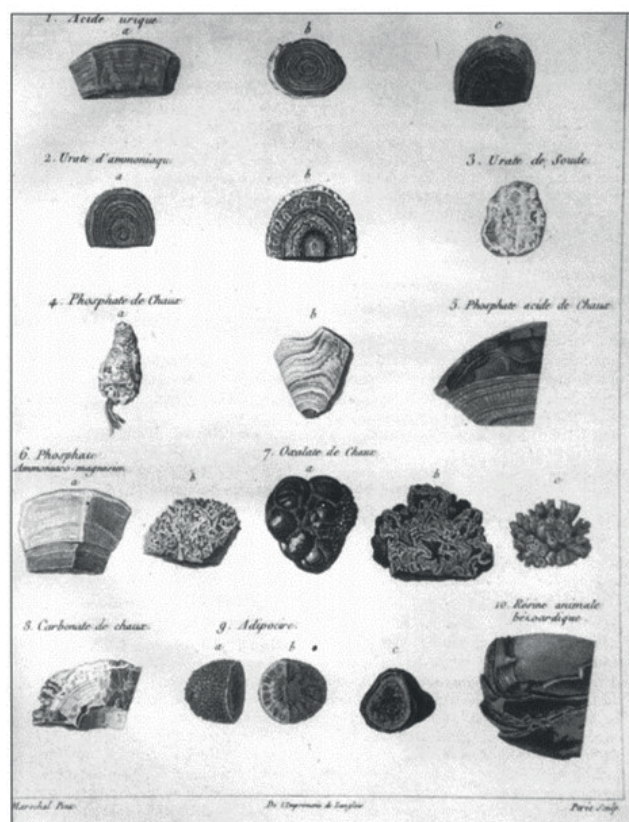
Ayant obtenu le même résultat avec d'autres calculs, il pense qu'il s'agit du constituant principal voire unique des calculs et propose de l'appeler « acide lithique » (2). Peu après, le chimiste anglais George Pearson (1751-1828) le rebaptise acide « urique » et montre qu'il n'est qu'un des composants des calculs urinaires (2). Dans leur foulée, de nombreux chimistes et médecins s'activent, surtout en France et en Angleterre, afin de décrypter au plus vite la composition des calculs.

Antoine Fourcroy (1755-1809) est l'un d'eux. Médecin réputé, autant pour ses recherches que pour son enseignement, il s'associe en 1790 à Nicolas Vauquelin (1763-1829) chimiste fameux qui dirigera la Faculté de Pharmacie de Paris. Le duo apporte une contribution majeure à la connaissance de la lithiase, d'abord en réunissant promptement plus de 700 calculs (c'est une des premières études multicentriques) et ensuite en leur appliquant les techniques d'identification les plus sophistiquées du temps. La première synthèse de leurs travaux, publiés en 1802, établit l'existence des 4 constituants majeurs des calculs : 1) l'acide urique/urate de sodium/urate d'ammonium ; 2) le phosphate de calcium ; 3) le phosphate ammoniaco-magnésien (ce dernier n'étant présent que dans l'urine « fétide ») ; 4) l'oxalate de calcium (2).

Tant Pearson que le tandem Fourcroy – Vauquelin s'attachent aussi à trouver une correspondance entre la morphologie du calcul et sa constitution chimique ; ils voient que certains dépôts sont disposés en couches concentriques, d'autres en masses juxtaposées (fig 9).

Fourcroy et Vauquelin ont en outre la curiosité d'examiner l'urine et les calculs de nombreux animaux qui peuplent le zoo du Jardin des Plantes à Paris. C'est ainsi qu'ils découvrent que l'homme est le seul mammifère à excréter de l'acide urique, propriété qu'il partage avec les oiseaux et les reptiles. Ils constatent aussi que les herbivores ne fabriquent pas les mêmes types de calculs que les carnivores (2). En visionnaire, Fourcroy veut convaincre de l'importance qu'aura désormais la chimie en médecine : en témoignent son livre « *Philosophie chimique* », la revue « *Médecine éclairée par les sciences physiques* », qu'il dédie – c'est une première –

Figure 9



Aspect macroscopique d'une variété de calculs. Planche tirée de l'ouvrage d'Antoine Fourcroy. Sur le nombre, la nature et les caractères distinctifs des différents matériaux qui forment les calculs. *Ann Museum* 1802. 1. 93-113 (2)

à l'enseignement post-gradué, et enfin son projet de bâtir à Paris un « hôpital clinico-chimique » (2).

De l'autre côté du Channel – à une époque où Marianne est en froid avec Albion – d'astucieux chimistes apportent aussi leur pierre... Ainsi William Hollaston (1766-1826), qui est un brillant chercheur – il découvre le palladium et le rhodium – est le premier à mettre en évidence de la cystine dans un calcul : c'est du même coup le premier acide aminé à être identifié. Il restera à Alexandre Marcet (1770-1822), médecin suisse installé au Guy's, à reconnaître un calcul de xanthine pour que soit complété l'inventaire chimique de la lithiase. Ainsi, 40 ans seulement après W. Scheele, Marcet peut publier « *An Essay on the Chemical History and Medical Treatment of Calculous Disorders* », qui est le premier ouvrage médical consacré à des propositions thérapeutiques fondées sur la biochimie appliquée (2).

L'albuminurie est reconnue, mais peine à être interprétée

Bien difficile pour nous qui avons appris successivement et logiquement la physiologie rénale, le mécanisme de la protéinurie puis la clinique du syndrome néphrotique, de nous imaginer combien il a été difficile, pour nos prédécesseurs du XVIII^{ème} siècle, de remonter à la source du mal qu'ils nommaient l'hydropisie. Depuis la mise en évidence du « pissement d'albumine » en 1764, il faudra deux générations de médecins (issus pour la plupart de l'école anglaise) et plus d'une fausse piste avant que Richard Bright fasse éclater la vérité. Les chausse-trappes de l'histoire de l'albuminurie nous rappellent, si besoin en était, que toute hypothèse ne reste qu'une hypothèse tant qu'elle n'a pas été vérifiée. Claude Bernard n'était pas encore advenu...

Tout commence en 1764 à Naples avec Domenico Cotugno (1736-1822), alors titulaire de la chaire d'anatomie. Il écrit :

« Je veux ici montrer que les humeurs corporelles qui ne sont pas coagulables à l'état normal le deviennent fréquemment avec une maladie. Commençons avec l'urine ». Et il décrit un soldat de 28 ans qui développe une anasarque s'aggravant de jour en jour. Il lui prescrit diverses substances diurétiques qui s'avèrent efficaces. Il en déduit que « l'énorme quantité d'urine qui s'ensuit reflète la vidange de l'eau stockée dans les œdèmes ». Or, poursuit-il, « j'ai montré précédemment que le liquide provenant des œdèmes de sujets hydropiques contient un matériel qui coagule à la chaleur ». Et de démontrer que, dans l'urine émise sous l'effet des diurétiques apparaît également, après chauffage, une masse blanchâtre « ovi albuminis persimilem », c'est-à-dire ressemblant à du blanc d'œuf. »

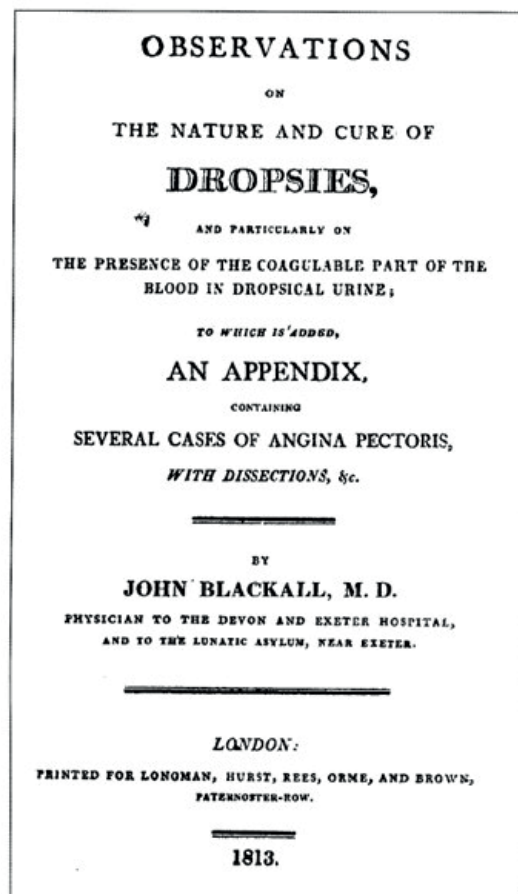
Belle démonstration de ce que l'on appelle depuis lors l'albuminurie (même si le terme ne sera couramment employé qu'au siècle suivant et que la reconnaissance de son appartenance à la « protéinurie » attendra un siècle de plus) ... si ce n'est que Cotugno considère ce signe comme favorable, puisque, pour lui, le malade évacue dans l'urine ce liquide rempli d'inflammation (13). Cette interprétation aura la vie dure, comme on va le voir.

L'Ecosais William Cruickshank (?-1811) ajoute que l'albuminurie peut également être détectée par de l'acide nitrique. Il apporte par ailleurs une précision importante : l'albuminurie n'est pas retrouvée chez les hydropiques dont la maladie est d'origine hépatique (14).

A partir d'environ 1800, certains médecins prennent dès lors l'habitude de tester l'urine des hydropiques par la chaleur, sans pour autant appréhender le mécanisme de l'albuminurie. Un petit pas de plus dans la bonne direction est fait par William Wells (1757-1815), lui aussi Ecosais et faisant carrière au St Thomas Hospital à Londres. Ayant suivi une vaste cohorte d'hydropiques albuminuriques et ayant remarqué la coexistence, chez plusieurs d'entre eux, d'une hématurie, il écrit qu'« il y a une autre partie du sang (outre

les globules rouges) que j'ai très souvent trouvée dans l'urine : « le sérum », postulant donc que l'albumine contenue dans l'urine trouve son origine dans le sang. Mais le pas suivant emprunte en revanche une impasse, puisqu'il attribue à son tour l'excrétion d'albumine à une maladie inflammatoire générale, laquelle, pour lui, rend également compte des lésions du cortex rénal qu'il a pu observer chez ses (très rares) malades autopsiés (15). Un autre clinicien renommé à Londres, John Blackall (1771-1880) consacre, en 1813, un traité entier aux états hydropisiques, en particulier « en présence de la partie coagulable du sang dans l'urine » (fig10). Il a le mérite d'en finir avec la théorie de l'anasarque, mais n'en comprend pas plus la cause que ses prédécesseurs (16). Ignoraient-ils tous les travaux de JB Van Helmont ?... Nous verrons un peu plus loin ce qui a permis à Bright et Bostock d'apporter une réponse définitive à cette longue quête étiologique.

Figure 10



Page-titre de la 1^{ère} édition du traité de John Blackhall sur l'hydropisie (16)

L'urée est découverte, synthétisée et mesurée

La découverte de l'urée s'avère être une avancée majeure, dont la portée dépasse largement le cadre de la néphrologie, car elle entraîne deux changements de paradigme : l'un médical, l'autre philosophique. En montrant que l'urée n'est qu'excrétée par le rein, puisque son taux sanguin s'élève après binéphrectomie, JL Prévost et JB Dumas fournissent le premier exemple d'une pathologie humorale, concept jusque-là délaissé au profit de la seule pathologie lésionnelle (17). Ils en sont bien conscients quand ils écrivent dans leur « Examen du sang et de son action dans divers phénomènes de la vie » que : « Dans cette nouvelle carrière que nous venons d'ouvrir, la pathologie trouvera, nous n'en doutons pas, la solution de plusieurs points difficiles ». Plus retentissante encore, en raison de son écho philosophique, est la découverte de la synthèse de l'urée par F Wöhler (1800-1882) en 1828. Légitiment fier de sa trouvaille, il écrit à son maître : « Je peux faire de l'urée sans recourir au rein, d'homme ou de chien. Le sel d'ammonium de l'acide cyanhydrique est l'urée ». Et il poursuit, réalisant la portée de sa prouesse : « Fait d'autant plus remarquable qu'il offre un exemple de la formation artificielle d'une matière organique, et même de nature animale, au moyen de principes inorganiques » (18). Un coup dur pour les tenants – encore nombreux – de la tradition « vitaliste » pour lesquels le vivant ne pouvait être réductible aux lois physico-chimiques (19).

Reprenons l'histoire de l'urée par le menu. D'abord avec deux prédécesseurs. En 1733, Herman Boerhaave (1668-1738), avec qui nous ferons plus ample connaissance plus loin, isole de l'urine, par chauffage, puis par plusieurs cycles de filtration et de redissolution, une substance huileuse, proche du sel ammoniac, qu'il appelle « sel naturel de l'urine ». Quarante ans plus tard, Hilaire-Marin Rouelle (1718-1779), démonstrateur de chimie au Jardin du Roy, trouvera à son tour dans l'urine « une substance particulièrement riche en azote » (3).

C'est au tandem Fourcroy-Vauquelin, que nous connaissons déjà, que revient la primeur de l'identification précise de cette molécule qu'ils baptisent « urée » en 1797 (3). Alors que l'on n'a encore aucune idée du cycle de l'urée, ils voient parfaitement juste en proposant que l'urée 1) est le produit final du métabolisme azoté ; 2) est la source de l'ammonium que Berthollet vient d'isoler de l'urine ; 3) est obligatoirement éliminée par le rein ; 4) se maintient, grâce à son excrétion urinaire, à une concentration stable dans le sang, lequel « prend et conserve l'équilibre de composition qui lui est nécessaire » ..., une affirmation s'avérant aussi hardie que prémonitoire, alors que le dosage de l'urée n'est pas encore mis au point et que Claude Bernard n'est pas encore né !

L'idée qu'un organe ne fasse qu'excréter une substance, sans en même temps la produire était, comme on l'a vu, assez nouvelle. Six ans après la découverte de l'urée, un, jeune médecin liégeois, Joseph-Nicolas Comhaire (1778-1837), ambitionne de tester les propositions de Fourcroy en observant l'effet de la binéphrectomie chez le chien. Il en fait son sujet de thèse. Sa conclusion principale est que « puisque les chiens ne meurent pas aussitôt après l'intervention, c'est

que le rein n'est qu'indirectement nécessaire à la vie » ... et d'évoquer déjà la possibilité d'une thérapeutique de suppléance : vue prophétique ! Son chimiste ne parvient malheureusement pas à mesurer l'urée de ses chiens, alors qu'il notait l' « odeur urineuse de diverses sécrétions » (17). A signaler que Comhaire deviendra ensuite le premier titulaire de la chaire de médecine de l'Université de Liège à sa fondation en 1817.

Venant 18 ans après notre valeureux liégeois et disposant d'une méthode de mesure de l'urée plus sensible, un autre brillant tandem allait reprendre avec plus de succès l'expérience de Comhaire : le chimiste Jean-Baptiste Dumas (1800-1884) et le médecin genevois Jean-Louis Prevost (1790-1850), comme nous venons de le voir plus haut.

A partir de 1850, la mesure du taux d'urée se simplifie. Grâce à une nouvelle méthode mise au point par Julius von Liebig et qu'il améliore, le strasbourgeois Joseph Picard (1834-1896) établit les normes du taux sanguin d'urée. Il est le premier à montrer en 1856 que le sang de la veine rénale contient deux fois moins d'urée que celui de l'artère (3).

On commence en clinique à parler d'« urémie » pour désigner le cortège de symptômes accompagnant l'insuffisance rénale. Mais pouvait-on, *stricto sensu*, parler d'« intoxication urémique » ? Non, répondent en chœur N Vauquelin et FT Frerichs, en démontrant chacun que l'injection d'urée entraîne tout au plus une diurèse osmotique.

Et au fond, nous n'en savons pas beaucoup plus aujourd'hui sur la véritable nature des toxines que nous continuons à appeler « urémiques » faute de mieux...

Les portraits qui clôturent cette deuxième partie concernent trois figures qui ont déjà été citées. Leur consacrer une vignette personnelle tient à la place insigne qu'ils ont occupée dans l'histoire de la néphrologie et de la médecine tout court. Ils avaient en commun ce que continuent à cultiver les néphrologues : une approche clinique holistique et le questionnement physiopathologique.

Herman Boerhaave (1668-1738), l'Hippocrate de Leiden

H Boerhaave a depuis sa jeunesse partagé son intérêt entre la philosophie, la chimie, la botanique et la médecine. Il a d'ailleurs laissé une œuvre plus importante en botanique et en chimie qu'en médecine. Il mérite néanmoins de rester dans nos mémoires car il aura été le véritable initiateur de l'enseignement au lit du malade et le fondateur de la médecine clinique (20). Sa compétence hors-pair et son incroyable capacité de travail vont l'amener à accepter successivement, sans renoncer à aucune, la chaire de médecine, de botanique et de chimie, soit 3 des 5 chaires que comporte la faculté de médecine de l'université de Leiden ! Convaincu de la nécessité d'apprendre la médecine au chevet des patients, il réserve une unité de 12 lits à l'Hôpital Caecilia pour y visiter les malades avec ses étudiants deux fois par semaine. Ses cours magistraux, rendus vivants par cas vécus et anecdotes, ont un succès tel qu'il faut y arriver tôt pour trouver place. Sa réputation franchissant la frontière

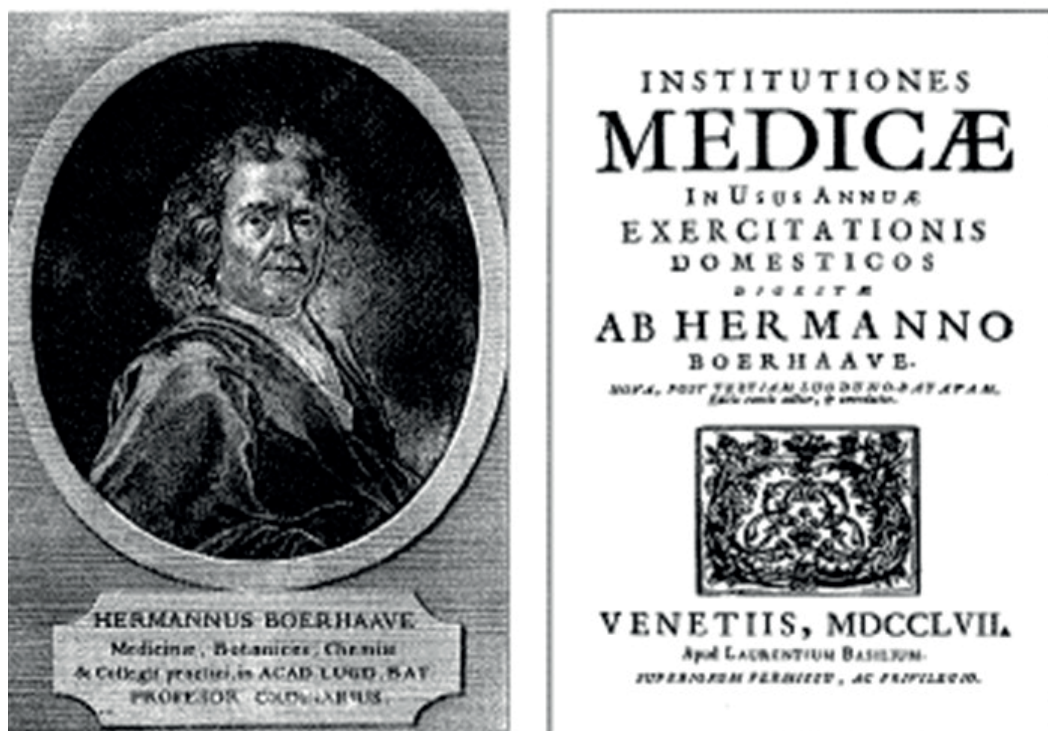
des Pays-Bas, la faculté de médecine compte bientôt près de 2000 étudiants dont 600 Anglais (à noter que tous les cours sont donnés en latin) (20). Dans notre domaine, on retiendra, outre la découverte de l'urée comme nous l'avons vu, l'attitude pleine de sagesse qu'il préconise dans son « Institutiones medicae » chez les malades atteints de lithiase vésicale (21). Bien que la lithotomie vésicale soit à cette époque passée des mains du barbier à celle du chirurgien, elle reste grevée d'une lourde morbidité (hémorragie, lésion péritonéale, infection...). Boerhaave recommande dès lors de ne s'y résoudre (et elle restera, dit-il, « un acte de foi » ...) qu'après avoir essayé, d'abord, d'expulser le calcul en recourant à l'effet combiné d'une cure de diurèse, de bains chauds, de lavements et d'exercices physiques, ensuite, en cas d'échec, de l'extraire au moyen d'une pince-cathéter vésicale bien lubrifiée. Boerhaave, sa méthode et sa pensée feront école dans le monde entier (fig 11).

Richard Bright (1789-1858), le grand pionnier de la néphrologie

Comme Boerhaave, Richard Bright a plusieurs cordes à son arc : grand voyageur, géologue, naturaliste et excellent écrivain, il trouve encore le temps d'être médecin, ... et quel médecin, puisqu'il est souvent considéré comme un des cinq plus grands cliniciens de tous les temps (22).

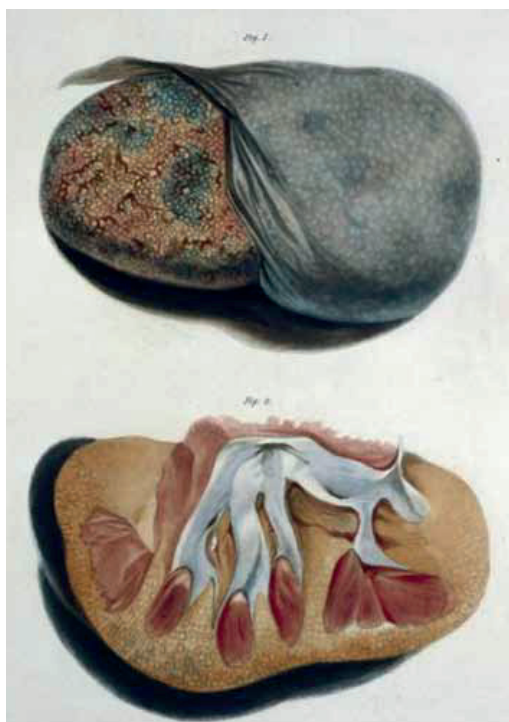
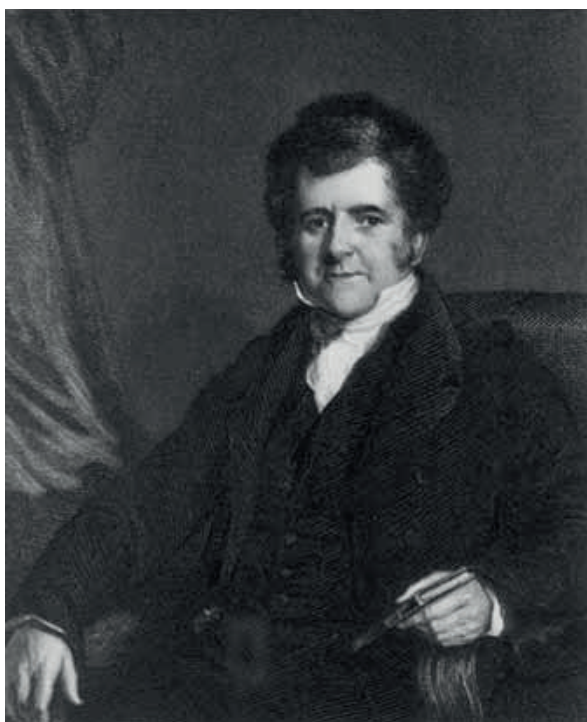
Le génie de Bright tient d'abord à sa méthode de travail : précision inégalée de l'observation clinique de ses malades au jour le jour, intégration à l'analyse d'urine et bientôt du sérum et corrélation de l'ensemble aux données de l'autopsie afin de comprendre le processus morbide. Il a en outre l'art de bien s'entourer : il recrute un excellent chimiste, John Bostock et la fine fleur des pathologistes anglais. Il conçoit enfin une unité d'un nouveau type entièrement dédiée aux malades rénaux : « Notre service comprend une section femmes de 18 lits et une section hommes de 24 lits ; une pièce entre les deux qui accueille médecins et étudiants ; et un petit laboratoire communiquant avec cette dernière ». Quand on ajoutera que les collègues de R. Bright au Guy's Hospital comptent dans leurs rangs rien moins que Thomas Addison (1793-1860) et Thomas Hodgkin (1798-1866), on comprend que toutes les conditions étaient réunies pour que s'épanouissent les talents du génie. Revenons d'abord à la minutie de ses observations : dans sa casuistique de 1827, il décrit admirablement la symptomatologie de l'urémie progressive, avec ses complications cardiovasculaires et neurologiques. Bostock complète la description clinique par la mesure de la teneur des urines et du sérum en albumine

Figure 11



Portrait de Herman Boerhaave et page-titre de son ouvrage médical principal « Institutiones Medicae » (21)

Figure 12



Portrait de Richard Bright (Wikipedia) et planche anatomique montrant une néphrite granulomateuse, tirée de son «Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy» (1827)

et en urée. Et quand le malade meurt, il est méticuleusement autopsié (fig 12). L'examen systématique des reins va permettre à Bright de trancher définitivement la question de l'origine de l'albuminurie sur laquelle avaient buté tant de prédécesseurs :

« Chez les patients décédés dans un tableau d'hydropisie avec urine coagulable, j'ai immanquablement observé des lésions rénales... La fonction du rein – à savoir l'épuration du sang – leur faisait défaut... Nous devons garder à l'esprit qu'il n'y a pas d'émonctoire de l'organisme plus indispensable que le rein ».

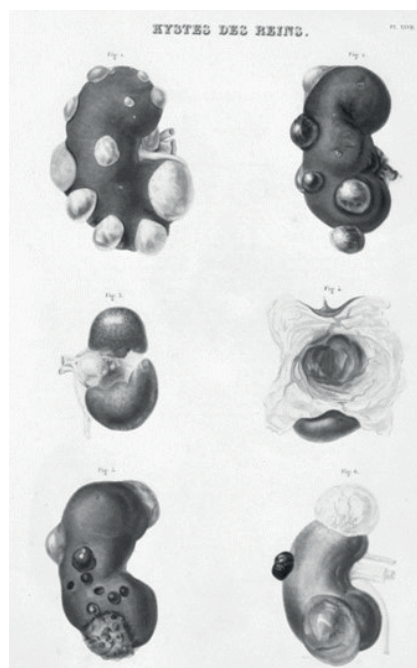
Le rein n'était plus la victime, mais le coupable ! Doté d'une belle délicatesse d'esprit et d'un grand charisme, R Bright laisse après lui une génération de successeurs talentueux, qui vont s'atteler, comme nous le verrons dans la 3^{ème} partie, à démembrer la pathologie que leur vénération leur fait nommer dès 1845 le « mal de Bright » (22).

Pierre Rayer (1793-1867), son Atlas et son fameux Traité

Figure marquante de la médecine et de la biologie (il a fondé la Société de Biologie) en France au XIX^{ème} siècle, Pierre Rayer n'a eu de cesse d'introduire le laboratoire dans la pratique

clinique : on l'a vu à propos de l'examen des urines. Notons que son intérêt scientifique ne se réduit pas à la sphère uro-néphrologique, comme en témoignent ses travaux portant sur la dermatologie, l'anatomo-pathologie et la chimie médicale (23). Mais son œuvre majeure concerne l'appareil urinaire. Il publie en effet entre 1839 et 1841 un « Traité des maladies des reins et des altérations de la sécrétion urinaire » en 3 volumes totalisant plus de 2000 pages, complété par un « Atlas du traité des maladies des reins » comprenant 60 planches en couleurs. Ce traité monumental se veut à la fois exhaustif et synthétique. Rayer y recense par exemple avec une précision remarquable toutes les affections kystiques du rein (fig 13). Il décrit et nomme l'hydronéphrose. Il donne une excellente description du rein en fer à cheval (23). A l'instar de Bright, il est persuadé que le socle de la connaissance clinique repose désormais sur un trépied : la séméiologie, l'anatomie pathologique et la biochimie. Les relations entre les deux hommes étaient d'ailleurs excellentes (23,24). Comme Bright, Rayer fut un découvreur d'hommes, « soutenant avec un intérêt plein de chaleur et de charme ceux qui étaient disposés à travailler » comme le rapporte un de ses élèves les plus connus, Edmond Littré. Parmi les autres, qu'il nous suffise de citer Charles Brown-Séquard, Jean-Martin Charcot, Marcellin Berthelot et enfin Claude Bernard... (24). Ce dernier et d'autres allaient ouvrir au progrès médical une nouvelle voie qui marquera le siècle suivant : la méthode expérimentale au service de la connaissance physiologique.

Figure 13



Portrait de Pierre Rayer (Wikipedia) et planche tirée de son « *Traité des Maladies des Reins* » montrant différents kystes rénaux (Google Scholars)

Références

1. Sournia JC. La médecine des Lumières. Ch IX, in *Histoire de la médecine et des médecins*, éd Larousse, Paris, 1991.
2. Richet G. The chemistry of urinary stones around 1800: a first in clinical chemistry. *Kidney Int* 1995; 48: 876-886
3. Richet G. Early history of uremia. *Kidney Int* 1988; 33: 1013-1015
4. Weening JJ, Jennette JC. Historical milestones in renal pathology. *Virchows Arch* 2012; 461: 3-11
5. Borsatti A, Rippa-Bonati M, Antonello A. Familial hypertension in Morgagni's De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis. *Am J Nephrol* 1994; 14: 432-435
6. Fogazzi GB. The description of polycystic kidney by Domenico Gusmano Galeazzi. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1039-1040
7. Mezzogiorno A, Mezzogiorno V, Esposito V. History of the nephron. *Am J Nephrol* 2002; 22: 213-219
8. Eknayan G. Sir William Bowman: his contributions to physiology and nephrology. *Kidney Int* 1996; 50: 2120-2128
9. Bowman W. On the structure and use of the Malpighian bodies of the kidney, with observations on the circulation through that gland. *Phil Trans Roy Soc London* 1842; 132:57-80
10. Kinne-Saffran E, Kinne RKH. Jacob Henle: the kidney and beyond. *Am J Nephrol* 1994; 14: 355-360
11. Fogazzi GB, Cameron JS. Urinary microscopy from the seventeenth century to the present day. *Kidney Int* 1996; 50: 1058-1068
12. Magiorkinis E, Diamantis A. The fascinating story of urine examination: from uroscopy to the era of microscopy and beyond. *Diagn Cytopathol* 2015; 43: 1020-1036
13. Cameron JS. Milk or albumin? The history of proteinuria before Richard Bright. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1281-1285
14. Neild GH. William Cruickshank (FRS-1802): clinical chemist. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1885 - 1889
15. George CR. William Charles Wells (1757-1815) - a nephrologist of the Scottish enlightenment. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2513-2517
16. Fine LG, English JA. John Blackall (1771-1860): failure to see the obvious in dropsical patients with coagulable urine? *Am J Nephrol* 1994; 14: 371-376
17. Richet G. Les binéphrectomies expérimentales: premier exemple d'une pathologie humorale. *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1993; 1:16-19
18. Richet G. Un physiologiste rénal méconnu: Friedrich Wöhler (1800-1882). *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1994; 3: 21-25
19. Kinne-Saffran E, Kinne RKH. Vitalism and synthesis of urea. From Friedrich Wohler to Hans A. Krebs. *Am J Nephrol* 1999; 19: 290-294
20. Lindeboom GA. Herman Boerhaave. Complete dictionary of Scientific Biography. <https://www.encyclopedia.com>
21. Antonello A, Bonfante L, Favaro S et al. Hermann Boerhaave and lithotomy: what he thought about it. *Am J Nephrol* 2002; 22: 290-294
22. Kark RM. A prospect of Richard Bright on the centenary of his death, December 16, 1958. *Am J Med* 1958; 25: 819-824
23. Androutsos G. Pierre-Francois-Olive Rayer (1793-1867): un des fondateurs de l'uro-néphrologie moderne. *Progrès en Urologie* 2001; 11: 562-565
24. Richet G. From Bright's disease to modern nephrology: Pierre Rayer's innovative method of clinical investigation. *Kidney Int* 1991; 39: 787-792

Du démembrement de l'urémie à la naissance de la néphrologie (1960) : comprendre et démontrer

“

L'une des fonctions de la science clinique est de mettre à l'épreuve la validité des conceptions physiologiques

Paul Govaerts

”

HISTORY OF THE YOUNGEST MEDICAL SPECIALTY : NEPHROLOGY

(Part 3 of 4 parts)

Between the half of the 19th and the half of the 20th centuries, Richard Bright's successors have a profound problem classifying diseases leading to uremia. The advent of immunology around the onset of the 20th century sheds new light on this issue with the identification of immune-complex and antibody mediated disorders.

It also appears that chronic uremia results in extra-renal complications which includes arterial hypertension. With the development of blood pressure monitors, it is realised that hypertension may in turn cause kidney damage.

Following the description of rhabdomyolysis-induced renal insufficiency during World War II bombings, acute renal failure is furthermore recognized as a diagnostic entity in its own right.

The most important advance during this period is the emergence of physiology. Using the experimental method advocated by Claude Bernard, scientists nicely show the kidney has a vital role in the milieu intérieur homeostasis. By the way, they formalise the concept of clearance, leading to the establishment of creatinine clearance as the standard measurement of kidney function in clinical practice.

Les successeurs de Richard Bright démembrant laborieusement les maladies responsables de l'urémie chronique puis aigüe. On assiste pendant un siècle à une valse-hésitation émaillée de querelles d'école avant que n'advienne peu avant 1960 la biopsie rénale. Celle-ci bénéficiera bientôt d'une discipline ayant vu le jour au début du XX^{ème} siècle et qui va beaucoup apporter à la connaissance néphrologique en général : l'immunologie.

Il apparaît, au cours de la période qui nous occupe, que l'urémie chronique a un retentissement extra-rénal. C'est le cas de l'hypertension artérielle, laquelle peut aussi, réciproquement, être la cause de l'urémie. L'invention du tensiomètre est, on le devine, la clé de ces observations.

Nous verrons ensuite que la notion d'insuffisance rénale aigüe (IRA) prend corps avec la description à Londres de la forme d'IRA déclenchée par l'écrasement musculaire atteignant les victimes du bombardement de la ville en 1941. L'IRA en général accèdera au statut d'entité diagnostique en 1951.

Ce sont cependant moins les cliniciens que les chercheurs qui vont défricher les terres nouvelles des connaissances médicales durant cette période ; après le règne de l'anatomie puis de la chimie, ils inaugurent une nouvelle science : la physiologie. Ils utilisent la méthode expérimentale chère à Claude Bernard. Ils montrent que, dans la remarquable homéostasie du milieu intérieur, le rein détient le rôle-titre, s'agissant tant de l'équilibre de l'eau que de celui des électrolytes. Ils formalisent le concept de clairance qui va devenir l'outil de référence incontournable de la mesure de la fonction rénale.

Classer les néphropathies s'avère bien laborieux

Les successeurs de Richard Bright font le constat d'abord de la réversibilité et de la récurrence de certaines albuminuries, contrastant avec l'évolution irréversible de certaines autres, ensuite de l'existence de deux variétés macroscopiques de pathologies rénales : les « gros reins blancs » et les « petits reins indurés », une observation qui leur suggère que, sous le vocable « mal de Bright » se cachent au moins deux familles de maladies. Tel n'est pas l'avis de l'école allemande qui voit, dans ces variétés cliniques ou morphologiques, les stades évolutifs d'une entité unique (1,2). Les pathologistes allemands n'aident pas vraiment les cliniciens à y voir plus clair, puisque l'anomalie qui prévaut pour eux siège, tantôt dans l'interstitium, tantôt dans les cellules tubulaires (2) ... Il faudra l'arrivée de nouvelles techniques de coupe et de coloration pour qu'Edwin Klebs (1834-1913) – dont la bactériologie se souvient par ailleurs avec l'espèce *Klebsiella* – attire enfin l'attention sur les lésions glomérulaires : il utilise, le premier, le terme de « glomérulonéphrite » dans son *Traité de 1872* (2). Ce qui n'empêche pas les querelles nosologiques de reprendre à Berlin autour de 1900 avec le respecté Friedrich von Müller (1858-1941) : se fondant à nouveau sur les anomalies tubulo-interstitielles, il introduit le terme de « néphrose » pour décrire les lésions non inflammatoires des tubes qu'il considère comme « dégénératives », et il les oppose aux « néphrites » qui sont pour lui des maladies inflammatoires exsudatives. Cette classification est reprise et complétée en 1914 dans un traité qui devient rapidement le Nouveau Testament de la première moitié du XIX^{ème} siècle « *Die Bright'sche Nierenkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas* » rédigé par le binôme Franz Volhard (1872-1950) le clinicien, et Theodor Fahr (1877-1945) le pathologiste (figure 1A) ; ils y reproduisent avec beaucoup de talent les trois catégories qu'ils proposent : les néphroses (qui regroupent différentes maladies censées être d'origine dégénérative) ; les néphrites (qui comprennent des lésions focales ou diffuses et qui peuvent avoir un cours aigu ou chronique) ; les néphroscléroses (les lésions portent sur les artérioles ; l'évolution peut en être bénigne ou maligne) (figure 1B) (3). Nous reviendrons sur ces dernières dans la section suivante. Mais la plupart des autorités de l'époque, y compris Volhard et Fahr, continuent à penser que, dans les néphroses, la perte d'albumine est due à une sécrétion tubulaire...

Que fallait-il pour revenir à la vue plus glomérulocentrique prônée par E Klebs ? D'abord, l'adhésion au concept du physiologiste Carl Ludwig (1816-1895) qui, comme nous verrons plus loin dans ce chapitre, démontrait l'existence d'une filtration de l'eau et des solutés plasmatiques au niveau du glomérule, suivie d'une résorption partielle du filtrat dans les tubules ; ensuite une démonstration expérimentale convaincante. Celle-ci fut l'œuvre d'un physio pathologiste bruxellois, Paul Govaerts (1889-1960) (4). Etudiant, avec ses collaborateurs férus d'anatomie comparée, la constitution des œdèmes dans diverses pathologies, il montre en 1924 (avec l'ingénieux osmomètre qu'il a conçu) que les œdèmes de la néphrose sont dus à l'abaissement de la pression

Figure 1A

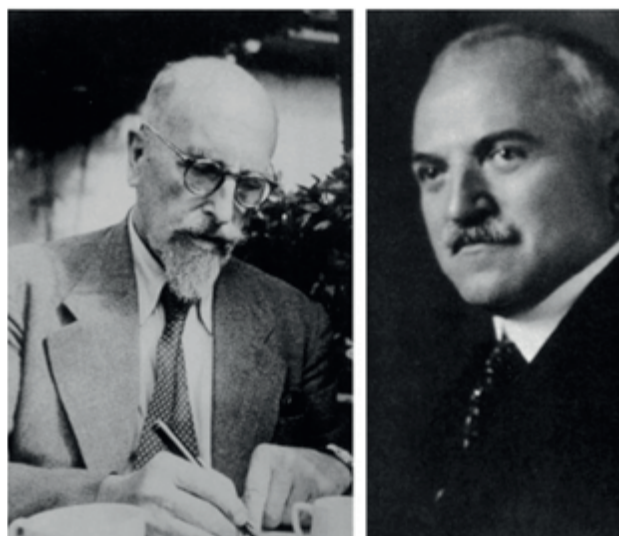


Fig. 1A. Portrait de Franz Volhard (1872-1950), le clinicien et de Theodor Fahr (1877-1945), le pathologiste (3)

Figure 1B

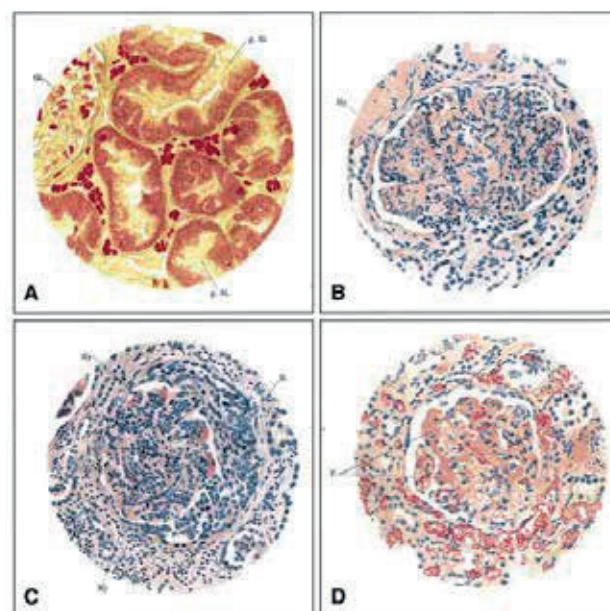


Fig. 1B. Reproductions tirées de la monographie de Volhard F and Fahr T *Die Bright'sche Nierenkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas*. J Springer, Berlin, 1914.

A. Néphrose – B. Glomérulonéphrite intra-capillaire – C. Glomérulonéphrite extra-capillaire – D. Glomérulonéphrite mixte (inflammatoire et dégénérative)

oncotique du sérum, consécutif à une hypoalbuminémie, un mécanisme parfaitement en accord avec les lois élaborées par EH Starling dès 1896 (4, 5). Les techniques de microponction mises au point dans les années '60 confirmeront définitivement, chez l'homme, les observations de l'équipe de Govaerts. A Stanford, l'Écossais Thomas Addis (1881-1949) reprend à son tour la classification de Volhard et Fahr en la basant sur l'examen du sédiment urinaire (6). Le terme générique de syndrome néphrotique n'apparaîtra que dans les années 1930 et son démembrement attendra l'avènement de la biopsie rénale (voir 4^{ème} partie).

L'immunopathologie rénale fait ses premiers pas

Comme son nom l'indique, l'immunopathologie désigne des maladies dont le mécanisme relève de processus immunologiques, c'est-à-dire ayant à voir avec la capacité de notre organisme à distinguer le soi du non-soi.

Alors que la notion d'immunologie en tant que système de protection physiologique remonte à l'Antiquité, l'idée que des maladies, en l'occurrence rénales, puissent être d'origine immunitaire, n'apparaît qu'au XX^{ème} siècle avec la découverte de l'anaphylaxie, de l'allergie puis des maladies auto-immunitaires. Plantons le décor en en revoyant brièvement l'histoire.

Les Romains avaient déjà remarqué que des personnes survivant à une épidémie de peste étaient protégées de l'épidémie suivante (ils bénéficiaient de « l'*immunitas* »). D'où l'idée, née en Chine semble-t-il, de s'exposer délibérément à une maladie (si possible une forme mineure...) afin de s'en trouver ultérieurement « immunisé ». D'où la pratique, en Angleterre, des premières « variolisations » (inoculation de vésicules de variole humaine afin d'être protégé de cette maladie), suivies de la première « vaccination » contre cette même variole (inoculation de vésicules de variole bovine ou vaccine) par A Jenner, et enfin de la fameuse vaccination (ce terme étant devenu générique) contre la rage par L Pasteur en 1855 (en utilisant de la moelle d'un lapin rabique).

Trois découvertes s'échelonnant au cours du premier quart du XX^{ème} siècle vont faire la démonstration un peu inattendue du caractère parfois délétère de certaines réactions immunitaires (7). En tâchant d'immuniser des chiens contre des toxines urticantes, Charles Richet (le grand-père de Gabriel) fait une observation inattendue : certains chiens succombent quelques minutes après avoir reçu une deuxième dose, pourtant minime, de la toxine ; cette réaction d'hypersensibilité le surprend tellement qu'il la nomme « anaphylaxie » soit l'antipode de la prophylaxie. Ses travaux lui vaudront le Prix Nobel en 1913. Quelques années plus tard, Clemens von Pirquet (1874-1949), administre à des enfants du sérum de cheval immunisé contre des bactéries pathogènes. Il constate à son tour que certains réagissent violemment aux injections. Il déduit de ses observations qu'ils se sont sensibilisés contre le sérum de cheval, baptise ce phénomène « maladie sérique » et invente le terme « d'allergie » (allos = autre ; ergos = réaction). D'autres chercheurs trouveront plus tard que la maladie sérique est

due à la formation de complexes antigènes-anticorps. Il revient enfin à Julius Donath (1870-1950) et Karl Landsteiner (1868-1943) d'identifier, dans le sérum de patients souffrant d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, des hémolysines qui s'avèrent être des anticorps dirigés contre leurs propres globules rouges : c'est la première démonstration de l'existence de maladies auto-immunitaires.

C'est dans cette mouvance que l'immunopathologie rénale fait ses premiers pas. Grâce d'une part à l'observation attentive de patients souffrant de glomérulonéphrite aiguë, et d'autre part, aux enseignements tirés de divers modèles de glomérulonéphrites expérimentales. Dans la glomérulonéphrite post-streptococcique, Thomas Addis avait déjà fait remarquer qu'il s'écoule toujours une à trois semaines entre le début de la scarlatine et l'apparition des premiers signes d'atteinte glomérulaire, alors même que la streptococcie s'est dissipée mais qu'en revanche la réponse immune est à son acmé. D'autres observateurs ajoutent que la glomérulonéphrite ne survient qu'avec certaines souches de streptocoques (qui sont dès lors qualifiées de « néphritogènes »). Deux hypothèses sont avancées pour expliquer l'atteinte rénale : soit une réaction d'hypersensibilité à certaines protéines bactériennes, soit un processus auto-immunitaire dirigé contre des constituants glomérulaires altérés par les streptocoques.

Le modèle expérimental le plus étudié est la néphrite induite par un sérum néphrotoxique, dite de Masugi. Elle est produite, chez le rat, par l'injection du sérum d'un lapin qui a été immunisé contre un extrait de rein de rat. Deux générations de chercheurs s'attèlent à identifier le mécanisme de la phase aiguë puis chronique de cette glomérulonéphrite, avec des protocoles variés et des méthodes de plus en plus ciblées. Parmi celles-ci, le marquage des anticorps circulants par un radio-isotope ainsi que leur identification dans le tissu rénal grâce à l'immunofluorescence (voir 4^{ème} partie) dans les années 1950 seront d'une très grande aide. Ces expériences mettront finalement sur la piste d'une variété rare (mais très intéressante sur le plan physiopathologique) de glomérulonéphrite : celle qui est due à des anticorps dirigés contre la membrane basale des glomérules. Le team emmené par Frank J Dixon (1920-2008) à San Diego sera, dans ce domaine, le plus fécond. C'est lui qui élucide le mécanisme de la maladie sérique et, dans la foulée, reconnaît la formation de complexes antigènes-anticorps comme étant la cause d'autres maladies demeurées jusqu'à mystérieuses, telles que le lupus érythémateux et plusieurs variétés de glomérulonéphrites chroniques. Frank J Dixon est à juste titre regardé par ses pairs comme le fondateur de l'immunopathologie rénale (7).

L'hypertension artérielle est-elle la conséquence ou la cause de l'urémie ?

A l'autopsie de certains patients albuminuriques, Richard Bright avait relevé l'existence d'une hypertrophie cardiaque. Il avait suggéré qu'elle résultait d'une « pression accrue dans la circulation, car le pouls de ses patients est souvent dur » (8, 9). Hypothèse hardie à une époque où il n'existe pas encore de tensiomètre ! Rendons-nous compte que jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, les seuls moyens de deviner l'existence d'une hypertension artérielle sont en effet, outre la résistance à la compression de l'artère radiale, la constatation d'une cardiomégalie (percussion, position du choc de pointe) et l'observation, au fond d'œil (l'ophtalmoscope avait été inventé en Allemagne en 1860) d'une « rétinite albuminurique », entendez, une rétinopathie hypertensive.

Mais le mécanisme de l'hypertension reste obscur. Penchés sur leurs oculaires, les successeurs de Bright que sont William Gull (1816-1890) et Henry Sutton (1836-1891) sont frappés par l'existence, chez les urémiques ayant un petit rein granuleux d'une hypertrophie des parois artérielles, tant dans le rein que dans d'autres organes. Ce qui les conduit à avancer qu'une « fibrose artério-capillaire généralisée » explique et l'hypertrophie cardiaque et la maladie rénale (8).

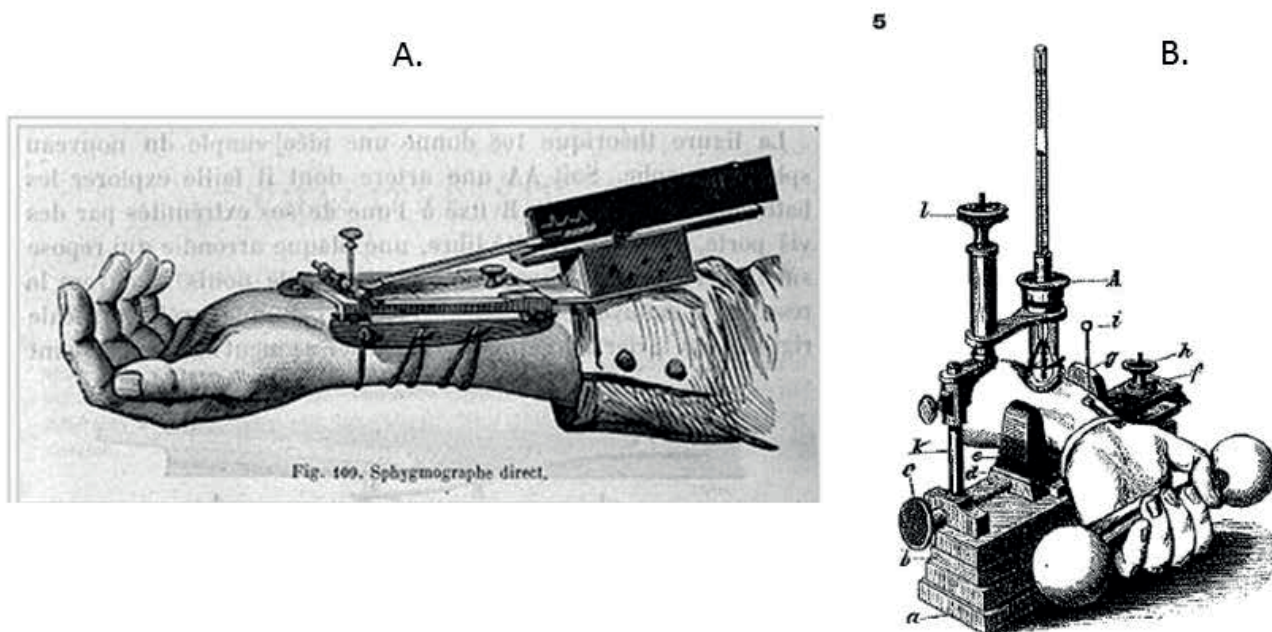
Se fondant sur des modèles animaux, l'Allemand Ludwig Traube (1818-1876) développe une conception plus physiopathologique : pour lui « l'atrophie du parenchyme rénal... agit en réduisant la quantité de liquide... prélevée du système circulatoire par l'excrétion urinaire. Il en résulte que

la pression artérielle doit s'élever », pressentant ainsi le rôle déterminant de l'hypervolémie dans la genèse de certaines hypertensions d'origine rénale (8,9). Une découverte expérimentale et une invention vont alors, au tournant du siècle, éclairer d'un jour nouveau les liens unissant lésions rénales et hypertension.

En 1898, R Tigerstedt montre que l'injection d'un extrait de rein de lapin induit chez d'autres lapins une élévation prolongée de la pression artérielle : il donne à ce principe actif, de nature inconnue, le nom de « rénine ». Ce n'est qu'en 1956 que sera identifiée la structure chimique de son substrat, « l'hypertensine » bientôt rebaptisée angiotensine (8,9).

Quant à l'invention qui conduit l'école de Bright à découvrir l'existence d'une hypertension dite « essentielle », c'est bien sûr celle du tensiomètre. Nous la devons au Bourguignon Etienne-Jules Marey (1830-1904), ingénieur né, contraint par son père à étudier la médecine. Avant lui, Jean Poiseuille (1799-1869) avait eu l'idée de mesurer directement la pression régnant dans le réseau artériel d'animaux d'expérience par un manomètre à mercure et d'autres physiologistes avaient ensuite tenté de la mesurer indirectement au niveau de l'artère radiale (9). EJ Marey améliore leur dispositif : en mesurant l'amplitude et la durée des pulsations radiales ainsi que la compressibilité de cette artère, il conçoit le premier sphygmographe (fig.2) en 1863. Le perfectionnement progressif de l'appareil, notamment par le Russe Nikolai Korotkov (1874-1920) – qui ajoute en 1905 l'utilisation d'un stéthoscope sur l'artère brachiale – permet aux cliniciens de disposer, à l'aube du XX^{ème} siècle, de l'appareil que nous connaissons ainsi que des premières normes de pression artérielle.

Figure 2



Sphygmographe inventé par EJ Marey (1830-1904) (A) et version améliorée proposée par SS von Basch (1837-1905) en 1881 (B) (8)

Dès 1879, Frederik Mahomed (1849-1884) tire parti des premiers sphymographes pour reprendre l'étude clinico-pathologique d'une série de « brightiques » suivis au Guy's Hospital. Il fait une observation capitale :

« Il n'est pas rare de voir des personnes en bonne santé apparente, sans albumine dans les urines et sans aucun signe de maladie organique, dont la pression est constamment élevée au sphymographe... L'hypertension est une condition circulatoire permanente chez quelques individus et cette anomalie appartient à une diathèse particulière. Je suis convaincu que les signes cliniques et anatomiques de l'hypertension artérielle existent souvent en dehors d'atteintes rénales discrètes quand elles ne sont pas complètement absentes ». (9).

Henry Huchard (1844-1910) à Paris, puis Franz Volhard (1872-1950) à Berlin confirment les données de Mahomed. F Volhard fait des néphroscléroses, comme on l'a vu, une catégorie spécifique, qu'il subdivise en une forme bénigne et une autre maligne. Il suggère qu'une « élastose des artérioles » de prédisposition génétique et aggravée par l'âge engendre l'hypertension, dont le rein est une des victimes (9).

Ainsi donc, il devient clair, en un bon demi-siècle, qu'une néphropathie chronique conduit souvent à une hypertension artérielle et qu'à l'inverse, une hypertension « essentielle » (peut-être due à une maladie artériolaire) peut elle-même induire des lésions rénales. Bien plus tard, on découvrira que, chez des rats spontanément hypertendus, il existe en fait une anomalie de l'excrétion du sodium qui précède l'hypertension, le rôle du rein dans l'hypertension étant prouvé par la transplantation croisée de reins entre souches hypertendues et normotendues. Et on montrera enfin il y a peu, chez l'homme, la rémission de l'hypertension artérielle essentielle après binéphrectomie et transplantation d'un rein provenant d'un donneur normo-tendu (9), nous ramenant, en fin de compte, à l'idée que l'hypertension artérielle essentielle serait elle aussi d'origine rénale. Comme quoi, il ne faut jamais jurer de rien...

L'insuffisance rénale chronique est plus qu'une maladie rénale

Le terme d'insuffisance rénale chronique (IRC) n'apparaît qu'aux alentours de 1950. Au fond, il ne fait que prendre la succession des « mal de Bright chronique », « urémie » et autres « azotémie » ... Mais ce qui a beaucoup changé depuis un demi-siècle, c'est la disponibilité pour le clinicien, nous le verrons à la fin de ce chapitre, d'une mesure précise des taux sanguins d'urée, de créatinine et des électrolytes ainsi que d'une méthode de calcul de la clairance, la clairance de la créatinine devenant l'index de référence de la fonction rénale.

Dès la fin du XIX^{ème} siècle, il apparaît que l'insuffisance rénale chronique entraîne des complications extrarénales, impliquant que le rein possède aussi une fonction endocrine.

A côté de l'hypertension artérielle traitée plus haut, il s'agit du métabolisme phospho-calcique ainsi que de l'érythropoïèse.

Des cliniciens avaient été frappés par le rachitisme atteignant des enfants atteints d'IRC : y avait-il un lien entre IRC et métabolisme phospho-calcique ? En 1905, WG Mac Callum (1874-1944) décrit l'hyperplasie des glandes parathyroïdes associée à l'IRC. Trente ans plus tard, Fuller Albright (1900-1969) attribue cette hyperparathyroïdie à la rétention des phosphates allant de pair avec l'IRC. Ce n'est que dans les dernières décennies du siècle passé que l'on s'aperçoit que cette rétention entraîne une hypocalcémie qui, à son tour, stimule la sécrétion de parathormone. Le schéma du mécanisme se complètera avec la mise en évidence du rôle du rein dans la synthèse de la vitamine D (10).

Quant à l'anémie associée à l'IRC, elle avait frappé les anciens qui avaient remarqué la pâleur des urémiques (10). L'érythropoïétine est découverte peu avant 1950. Vingt ans plus tard, la déficience de sa production par le rein en cas d'IRC, et ce, proportionnellement à la gravité de celle-ci, est clairement mise en évidence. La synthèse de l'érythropoïétine permet ensuite d'en faire le traitement parfaitement approprié de l'anémie associée à l'IRC que nous connaissons aujourd'hui (10).

L'insuffisance rénale aigüe accède au statut d'entité diagnostique

Le diagnostic différentiel d'une insuffisance rénale aigüe (IRA) est, pour nos étudiants, un grand classique de l'examen de néphrologie. Leurs examinateurs savent-ils que ce terme ne remonte qu'à 1951 (11) ?

La description de l'IRA est évidemment bien plus ancienne. Qu'on se souvienne de l'expérience de Claude Galien (voir 1^{ère} partie). Au XVIII^{ème} siècle, William Heberden (1710-1801) – qui a par ailleurs laissé son nom aux nodosités des articulations des doigts accompagnant l'arthrose – en avait décrit une forme fatale et une forme réversible. Peu avant son contemporain Richard Bright, John Abercrombie (1780-1828) en avait distingué l'origine supra-vésicale (vessie vide au cathétérisme) et infra-vésicale (vessie pleine) (12). En 1888, le pathologiste Francis Delafield (1841-1915) donne la description *princeps* de ce que nous appelons aujourd'hui la nécrose tubulaire aigüe (une des formes les plus fréquentes d'IRA, de cause toxique ou ischémique, parfaitement réversible après régénération des cellules nécrosées) :

« Les cellules tubulaires sont gonflées, leur contour devient irrégulier, elles sont infiltrées de granules et finissent par desquamer ; la lumière tubulaire se remplit de débris cellulaires, puis de nouvelles cellules apparaissent pour remplacer l'épithélium qui a desquamé » (12).

Des descriptions de cas d'IRA de causes variées paraissent durant la première moitié du XX^{ème} siècle : la « néphrite de guerre » observée en 1917 à l'autopsie et « l'anurie fatale faisant suite à une transfusion sanguine » en sont deux exemples (12).

Le concept d'IRA prend véritablement corps en 1941 avec la publication demeurée célèbre de Bywaters dans le British Medical Journal, décrivant 4 cas d'IRA suite à un écrasement musculaire au cours du bombardement de Londres : la rhabdomyolyse (étymologiquement, « destruction de muscles rayés ») sera dès lors reconnue comme cause classique d'IRA par précipitation de la myoglobine dans les tubules rénaux.

Entretemps, comme nous le verrons, les physiologistes comprennent l'hémodynamique glomérulaire. Ils étudient l'effet des substances néphrotoxiques et observent la régénération tubulaire. L'un d'eux, Jean Oliver (1889-1976) publie, en 1951, dans le Journal of Clinical Investigation, l'acte de naissance circonstancié (132 pages !) de l'IRA en tant qu'entité clinique : « The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemic nephrotoxic damage and the ischemic episode » (11). Sur base de cet article, la même année, Homer Smith consacre le terme dans son fameux traité (13).

La physiologie rénale sort des limbes et enfante de la physiopathologie

Après l'anatomie puis la chimie, la nouvelle discipline qui domine le XIX^{ème} siècle s'appelle la physiologie. Son porte-drapeau dans notre domaine, Carl Ludwig (1816-1895), la définit comme la physique et la chimie des êtres vivants, la mission du physiologiste étant de traduire les processus complexes qui régissent le vivant en relations physicochimiques (14). Le « vitalisme » est définitivement enterré. Replaçons-nous dans le contexte de l'époque.

La théorie de l'évolution avancée par Darwin et la parenté chimique de la composition des êtres vivants conduisent Claude Bernard à concevoir sa théorie du milieu intérieur, selon laquelle les ancêtres de l'homme n'avaient pu quitter l'océan qu'« en le transportant avec eux » : nos cellules baignent en effet dans un liquide dont la composition chimique rappelle l'eau de mer (10) et son maintien dans des limites étroites est, pour Claude Bernard, « la condition d'une vie libre et indépendante ». C'est « sagesse du corps », poursuivra EH Starling en démontrant, quantitativement, la constance du milieu intérieur face aux variations tant de l'apport en eau ou en aliments que de l'environnement.

En 1939, Walter Cannon synthétisera le concept en le nommant homéostasie (14). Il apparaît alors que le rein y tient un rôle majeur. Homer Smith (1895-1962), le maître à penser de nos prédécesseurs durant la première moitié du XX^{ème} siècle, proclamera dans « Le Poisson et le Philosophe » que le rein est le régulateur suprême du milieu intérieur (13). C'est l'aboutissement d'un siècle de recherche ayant mobilisé comme nous allons le voir les meilleurs médecins, pathologistes, chimistes et physiciens d'Europe et des Etats-Unis. Ils vont d'abord comprendre enfin le processus de formation de l'urine et ensuite découvrir les mécanismes assurant l'homéostasie de l'eau et des électrolytes.

Il revient à l'Allemand Carl Ludwig d'avoir démontré, en 1842,

que la production de l'urine commence par une filtration du sang à travers le glomérule.

« D'abord, nous dit-il, je n'ai jamais observé de communication directe entre capillaire glomérulaire et lumière tubulaire ; ensuite je constate, en perfusant des reins ex vivo que le glomérule ne laisse passer ni protéines, ni graisse ».

Il postule hardiment que c'est la pression intracapillaire qui doit forcer le passage du liquide plasmatique à travers la membrane glomérulaire, et ce, au prorata de son niveau ainsi que de la résistance de la membrane (figure 3). Il admet d'emblée que la filtration n'explique pas pour autant les modifications notables de composition de l'urine par rapport au plasma.

« Il doit exister, poursuit-il, en aval du glomérule, des mouvements de l'eau et des électrolytes mettant en jeu des forces osmotiques » (15)

Figure 3

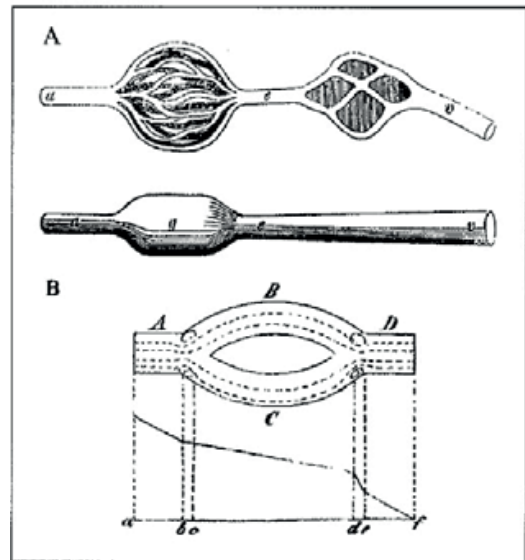


Planche de C Ludwig représentant un néphron (A) et le profil des pressions intra-capillaires (B) (16)

Il a beaucoup de mal à faire accepter, y compris dans sa propre université, sa théorie de la filtration, car elle va à l'encontre de l'idée dominante à l'époque, nous l'avons vu, de la formation de l'urine par sécrétion tubulaire (16).

Représentant fameux d'une autre grande école de physiologie, celle de l'University College London, Ernest H Starling (1866-1927) va, quelque 50 ans plus tard, cautionner et compléter le mécanisme de la filtration glomérulaire : prenant en compte la pression oncotique (c'est-à-dire la pression osmotique exercée par les protéines dans le plasma) il montre qu'il faut la soustraire de la pression hydraulique chère à C Ludwig pour obtenir la pression nette d'ultrafiltration (17). Poursuivant les travaux du maître, l'école de C Ludwig termine le travail en démontrant à l'orée du XX^{ème} siècle, l'existence des 3 composantes intervenant dans l'élaboration de l'urine : filtration, réabsorption et sécrétion (16).

Pendant ce temps en France, c'est l'investigation clinique qui est privilégiée (1). Charles Achard (1860-1944) et Jules Castaigne (1871-1951) estiment qu'« il faut inventer des méthodes d'exploration physiologique permettant d'observer les organes en action, à l'état normal et pathologique ». C'est ainsi qu'ils montrent, en 1900, que, dans l'urémie, l'excrétion de bleu de méthylène, administré par voie sous-cutanée, est retardée (et ce, proportionnellement à la sévérité de l'urémie), alors qu'elle reste normale chez les patients œdémateux et albuminuriques, mais non urémiques.

Au même moment, un clinicien berlinois, Hermann Strauss (1866-1944) fait une invention, paraissant presque triviale aujourd'hui, mais qui va ouvrir largement le champ de l'investigation au lit du malade : une aiguille creuse permettant d'obtenir, à loisir, des échantillons de sang veineux... Des études dites de bilan sont désormais possibles. Il suffit de quelques malades soigneusement étudiés pour répondre à une question physiopathologique.

A Paris, Fernand Widal (1862-1929) est immédiatement un adepte de cette méthode. Quelques années après Achard et Castaigne, il montre que, dans la néphrite sévère sans œdème, il y a une rétention d'urée et que le poids ne se modifie pas avec l'apport en sel alors que, dans ce que nous appelons aujourd'hui le syndrome néphrotique, l'apport en sel induit, réversiblement, un gain de poids et une aggravation des œdèmes, sans modification concomitante du taux sanguin d'urée (fig 4). Il en déduit que « la rétention de ce sel dans certains tissus peut y attirer une partie de l'eau de l'organisme et provoquer un œdème », hypothèse qui sera confortée par d'autres, comme nous l'avons vu avec les expériences de P Govaerts (1).

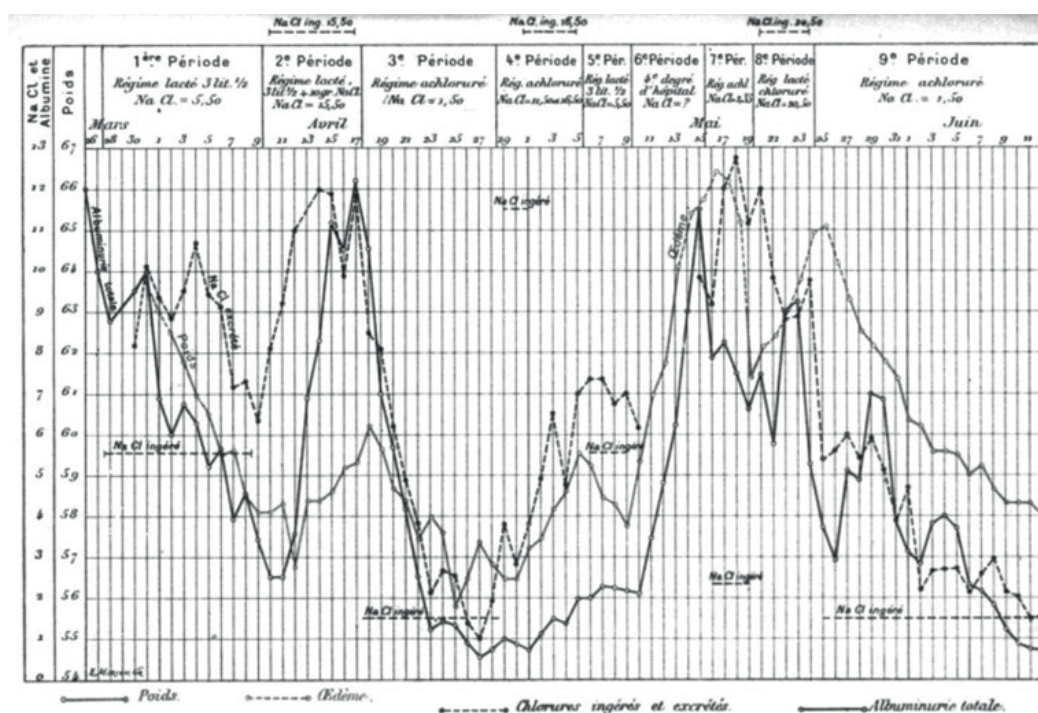
Outre-Atlantique, l'exploration méthodique du néphron se poursuit avec un succès remarquable, tenant autant à des

avancées technologiques qu'à l'ingéniosité des protagonistes. Les méthodes de microponction du glomérule apportent, dans les années '30, une confirmation éclatante de la théorie de formation de l'urine avancée par Ludwig et les siens. La technique dite du flux bloqué (par insertion d'un bouchon d'huile) permet, dès 1930, d'étudier le comportement des cellules tubulaires, segment par segment (fig 5) (14). Cette technique n'informe cependant que sur les transferts intéressant le versant luminal (ou apical) de la cellule tubulaire. Pour étudier simultanément le comportement du versant opposé (basolatéral), l'astucieux zoologiste danois Hans Ussing (1911-2000) invente, dans les années 1950, la « chambre » qui porte désormais son nom (fig 6) (14). Le perfectionnement des techniques de microdissection et de biochimie culmine, en 1960, avec l'identification du premier transporteur tubulaire, la Na-K-ATPase (14). Comme nous le verrons dans la 4^{ème} partie, l'explosion de la génétique va par la suite donner un coup d'accélérateur à la cartographie complexe des pompes et transporteurs du néphron.

C'est pourtant avec les techniques prévalant avant 1960 que sont déjà comprises d'autres fonctions importantes du néphron : le maintien de l'équilibre acido-basique, l'homéostasie de l'eau et l'autorégulation conférée par l'appareil juxtaglomérulaire. Résumons-les.

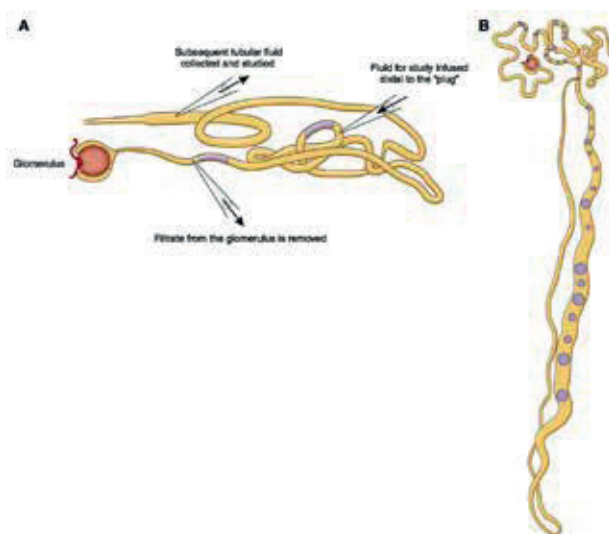
La contribution du rein à l'« équilibre acide-base » (terme créé par le fameux Henderson, celui de l'équation dont il partage la paternité avec Hasselbach) doit beaucoup à deux physiologistes américains. L'un est Robert Pitts (1908-1977) : il est le premier à montrer que l'acidification de l'urine s'opère par la sécrétion tubulaire d'ions hydrogènes et il en explique la régulation (18). L'autre est James-Lawder Gamble (1883-1959). Il crée, chemin faisant, un des jouets favoris du néphrologue confronté à un désordre électrolytique : le Gamblegram, qui applique, graphiquement, la loi de neutralité électrique de toute solution en équilibre.

Figure 4



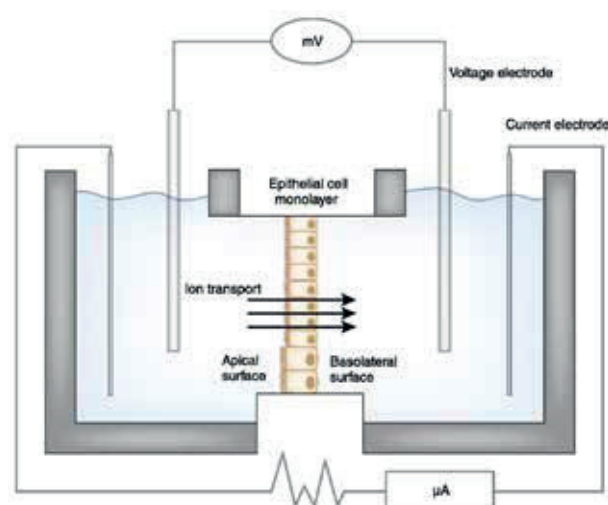
Graphique représentant l'évolution du poids, de l'albuminurie et de la natriurie d'un patient de Widal atteint de syndrome néphrotique, montrant essentiellement que la restriction sodée (p.ex 1^{ère}, 3^{ème} et 9^{ème} période) induit une perte de poids substantielle, tandis que la réplétion sodée produit l'inverse

Figure 5



Application de la technique de microponction à flux bloqué à l'étude : (A) du tube proximal d'un néphron de salamandre : une première micropipette prélève le filtrat juste en amont du premier bouchon ; pour étudier le comportement d'un segment tubulaire, on injecte un liquide de composition connue juste en aval d'un autre bouchon et on analyse les modifications intervenues dans le liquide prélevé distalement ; (B) d'un néphron de cobaye : l'insertion de différents bouchons permet d'étudier la composition du liquide tout au long de sa traversée tubulaire (14)

Figure 6



Chambre inventée par H Ussing afin de mesurer les transferts ioniques à travers une monocouche de cellules épithéliales. La chambre étant divisée en deux compartiments égaux remplis d'un liquide de composition strictement identique, tout transfert d'ions à travers une membrane polarisée telle qu'un épithélium engendre une différence de potentiel électrique ; celle-ci est mesurée par deux électrodes (« voltage electrode ») et neutralisée par un courant (« current electrode ») dont l'amplitude reflète le transfert net d'ions à travers l'épithélium (14)

Elève de E Starling, Ernest Verney (1894-1967) découvre de son côté le rôle complémentaire des osmorécepteurs carotidiens et de l'hormone antidiurétique dans l'homéostasie de l'eau. Il écrit en 1947 (17) :

« la libération de l'hormone antidiurétique est en permanence contrôlée par la concentration de NaCl qui baigne la carotide. La précision de cet ajustement est remarquable, puisqu'une variation d'1% de la pression osmotique intra-artérielle peut, via cette hormone, modifier de 1000% le débit urinaire afin de maintenir constante la pression osmotique du milieu intérieur »

Un peu plus tard, Carl Gottschalk (1922-1997) parviendra à ponctionner l'anse de Henle du hamster et à démontrer l'utilité physiologique, jusque-là inconnue, de son anatomie si singulière, à savoir l'établissement, par un système de contre-courant avec les artérioles qui la longent, d'un gradient osmotique corticomédullaire, s'avérant indispensable dans le mécanisme de concentration de l'urine (19).

Quant à l'appareil juxta-glomérulaire, nous en devons la description et la préscience du rôle à un Suisse et un Belge. A défaut de devenir peintre, Karl Zimmermann (1861-1935) opte pour la médecine et se consacre à l'histologie au sein de l'Institut d'Anatomie de Berne. Après avoir décrit

une structure non filtrante du glomérule, le mésangium, il découvre en 1929

« à la jonction de la branche ascendante de l'anse de Henle avec l'artériole afférente, un accroissement considérable du nombre des noyaux épithéliaux d'un seul côté du tube »,

structure qu'il appelle « macula densa » (20). Professeur d'anatomopathologie à l'université de Gent, l'Ostendais Nobert Goormaghtigh (1890-1960) complète l'observation de son collègue bernois en décrivant, autour de la macula densa, les cellules du « lacis » qui portent aujourd'hui son nom (fig 7) (21). Et surtout, il prédit, avec une remarquable clairvoyance, le rôle physiologique de l'appareil juxtaglomérulaire, suggérant que :

« les cellules de la macula densa agissent comme un senseur volémique, régulant automatiquement la circulation glomérulaire ».

C'est la clé du mécanisme qu'on appellera après lui le feedback tubulo-glomérulaire. C'est, comme le dit F Reubi, un des plus beaux exemples d'un concept physiologique déduit essentiellement d'observations morphologiques (20).

Figure 7

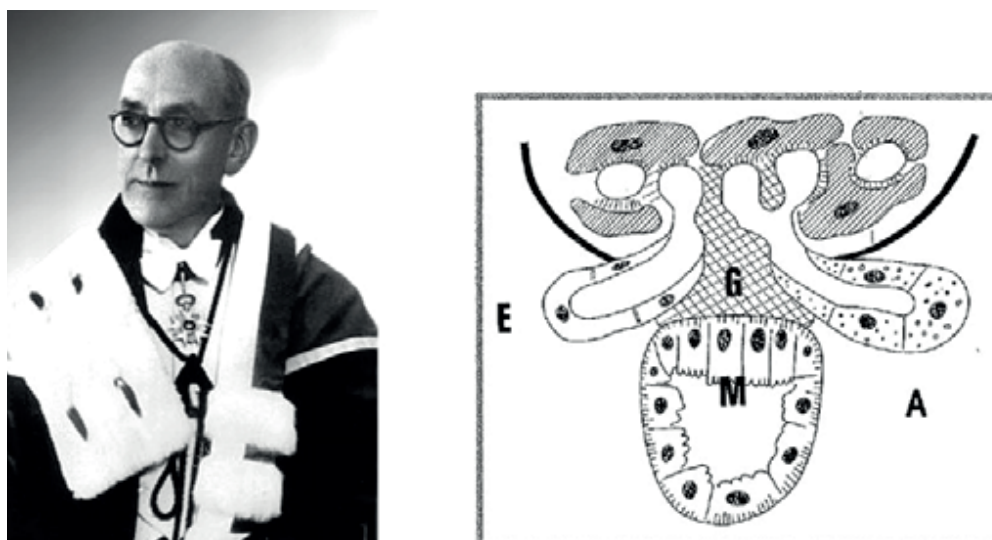


Fig. 7A. Portrait de Norbert Goormaghtigh (1890-1960) en Recteur de l'université de Gent (21)

Fig. 7B. Représentation schématique de l'appareil juxta-glomérulaire

(A : artériole afférente ; E : artériole afférente ; M : macula densa ; G : cellules de Goormaghtigh (20))

Ultime réflexion : tout le monde peut se tromper, y compris les plus respectés des maîtres en physiologie ! Ainsi, Claude Bernard avait affirmé, en 1855, que la polyurie du diabète était indépendante de la glycosurie (22). Ainsi Homer Smith a nié pendant longtemps les vues de Goormaghtigh sur le rôle de l'appareil juxtaglomérulaire (22) et n'a admis que tardivement, et avec beaucoup de réticence, la réalité de l'existence d'un contre-courant multiplicateur dans l'anse de Henle (23)...

néphropathie ainsi qu'au stade évolutif de celle-ci (fig 9) car, écrit-il en 1925 :

« ... grâce au comptage des éléments figurés de l'urine de jour en jour, de mois en mois et d'année en année, nous pouvons désormais construire un tableau de la genèse, de l'acmé et de l'évolution des lésions rénales » (24).

Les outils diagnostiques se perfectionnent

Dans la foulée des pionniers de la microscopie urinaire et de la physiologie rénale, cette période voit se perfectionner les outils de base de la clinique des maladies rénales : l'analyse de l'urine et du sang.

Inauguré par Pierre Rayer et formalisé dès 1844 par Golding Bird, l'examen du sédiment urinaire gagne en précision grâce à la fois à des optiques autorisant un plus fort grossissement, à l'utilisation de la centrifugation et à l'application de colorants spécifiques. L'Anglais Lionel Beale (1829-1906) décrit des cylindres graisseux dans l'urine de patients ayant une protéinurie sévère (fig 8) ; il rédige surtout, en 1869, un traité qui actualise celui de G Bird (24). De nombreux autres ouvrages sur le sujet sont encore publiés à la fin du XIX^{ème} siècle. Une contribution majeure de la première moitié du XX^{ème} siècle revient à Thomas Addis, dont le nom a déjà été cité. Il a le mérite de quantifier les éléments figurés du sédiment dans une collecte de 12h, le fameux « compte d'Addis », qui fera florès. Il le corrèle au type de

Figure 8



Planche tirée du traité de Lionel Beale « Kidney Disease, Urinary Deposits and Calculous Disorders » (1869) montrant des cylindres graisseux et des gouttelettes lipidiques (3)

Figure 9

	MILLIONS RED CELLS	MILLIONS LEUKOCYTES	MILLIONS CASTS	MILLIGRAMS ALBUMEN
INITIAL	100	100	1	100
	80	80	2	200
	60	60	3	300
ACTIVE HEMORRHAGIC	100	100	4	400
	80	80	5	500
	60	60	6	600
LATENT	100	100	7	700
	80	80	8	800
	60	60	9	900
TERMINAL	100	100	10	1000
	80	80	11	1100
	60	60	12	1200
DEGENERATIVE	100	100	13	1300
	80	80	14	1400
	60	60	15	1500
ARTERIOSCLEROTIC	100	100	16	1600
	80	80	17	1700
	60	60	18	1800
	MILLIONS RED CELLS	MILLIONS LEUKOCYTES	MILLIONS CASTS	MILLIGRAMS ALBUMEN

Tableau extrait de l'article de Thomas Addis « A clinical classification of Bright's disease », montrant le compte des éléments figurés et l'ampleur de l'albuminurie en fonction du type et du stade évolutif des néphropathies (6)

Quant à l'étude de la fonction rénale, l'apport des physiologistes américains est déterminant. La difficulté d'évaluer avec précision le rôle du rein dans l'épuration de différentes substances en se basant sur leur concentration dans le sang et dans l'urine est à la base de la réflexion conduisant à proposer le concept de clearance (francisé en clairance) : on peut la définir, au sens large, comme le volume de sang totalement épuré d'une substance en un temps donné. Comme on le voit souvent dans l'histoire des sciences, un concept novateur ne s'improvise pas : il capitalise sur une masse critique de données, il tire parti d'un progrès technologique et il est finalement cristallisé par un esprit clairvoyant et visionnaire. C'est le cas de l'utilisation de la clairance en néphrologie.

L'essence du concept revient sans doute à un élève de C Ludwig, Adolf Fick (1829-1901), docteur en médecine et en mathématique. Le « principe » attaché à son nom établit la relation entre le flux et le gradient de concentration d'une espèce chimique diluée. C'est ainsi qu'il propose, dès 1870, de calculer le débit cardiaque en rapportant la consommation d'oxygène à la différence artérioveineuse en

oxygène (16). Un demi-siècle plus tard, l'Américain Donald Van Slyke (1883-1971) applique la notion de clairance à la filtration glomérulaire. Dans le même temps, il aura, avec son collègue John P Peters (1887-1955) considérablement amélioré les techniques d'analyse de l'urée, de la créatinine et des électrolytes (25). John Peters introduit notamment, en clinique, le photomètre à flamme qui mesure désormais en quelques minutes et avec une grande précision la concentration de sodium et de potassium. L'école danoise propose d'utiliser la clairance de la créatinine endogène comme mesure du taux de filtration glomérulaire. Homer W Smith sélectionne ensuite l'inuline, substance exogène, comme l'index le plus précis de la filtration glomérulaire, car l'inuline est exclusivement filtrée, sans être ni sécrétée par le tubule comme l'est la créatinine ni résorbée. Il introduira aussi la clairance de l'acide para-aminohippurique (PAH) comme marqueur du débit sanguin rénal. HW Smith restera en tout cas dans l'histoire de la néphrologie comme le grand zéléateur du concept de clairance. Et chacun sait que malgré sa relative imperfection la clairance de la créatinine est devenue la référence universelle des cliniciens pour l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (ou GFR en français) (13).

A la fin du XIX^{ème} siècle une tout autre découverte va marquer d'une pierre blanche l'histoire de la médecine et compléter du même coup l'arsenal diagnostique de l'uro-néphrologie : les rayons X. C'est à Berlin, à la suite de Wilhelm Röntgen, que sont mis au point, vers 1920, les premiers produits de contraste qui permettront de visualiser le rein et les voies urinaires (26). C'est l'observation d'un rehaussement de l'image radiologique de l'appareil urinaire chez des patients recevant de la pyridine iodée à titre de médicament anti-syphilitique qui met sur la piste de l'utilisation de produits de contraste iodés. Le premier à être commercialisé (par la firme Schering) s'appellera « l'Uro-Sélectan » (26). Une autre avancée technologique dans le domaine de l'imagerie est la construction, dès les années 1920, des premiers ordinateurs : ils ouvriront la voie à la tomographie informatisée du rein. Viendra ensuite après la deuxième guerre, l'exploitation des ultrasons, complétée par le recours à l'effet Doppler, avec toutes les applications médicales que nous connaissons aujourd'hui.

En somme, avec le comptage des éléments figurés de l'urine, le dosage aisé des électrolytes sanguins, la clairance de la créatinine et le développement de l'imagerie de l'appareil urinaire, les praticiens rejoignant en 1960 les fondateurs de notre spécialité ont désormais à leur disposition des outils cliniques venant de gagner considérablement en précision.

Références

1. Richet G. Edema and uremia from 1827 to 1905: the first faltering steps of renal pathophysiology. *Kidney Int* 1993;43:1385-1396.
2. Cameron JS, Hicks J. The origins and development of the concept of a "nephrotic syndrome". *Am J Nephrol* 2002;22:240-247.
3. Fogazzi GB, Ritz E. Novel classification of glomerulonephritis in the monograph of Franz Volhard and Theodor Fahr. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2965-2967.
4. Toussaint C. Contribution of Paul Govaerts (1889-1960) to the understanding of oedema and proteinuria. The essential role of physiological knowledge in clinical medicine. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1391-1395.
5. Lambert P.P. L'albuminurie : tube ou glomérule ? *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1994;2:3-6.
6. Peitzman SJ. Thomas Addis (1881-1949): mixing patients, rats, and politics. *Kidney Int* 1990;37:833-840.
7. Glasscock RJ. The emergence of the discipline of renal immunopathology. *Am J Nephrol* 2002;22:248-253.
8. Harlos J, Heidland A. Hypertension as cause and consequence of renal disease in the 19th century. *Am J Nephrol* 1994;14:436-442.
9. de Wardener H.E. Hypertension artérielle et artéroles rénales de Bright à aujourd'hui. *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1994;4:15-21.
10. George CR. Development of the idea of chronic renal failure. *Am J Nephrol* 2002;22:231-239.
11. Oliver J, MacDowell M, Tracy A. The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J Clin Invest* 1951;30:1307-1439.
12. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol* 2002;22:225-230.
13. Gottschalk CW. Homer William Smith: a remembrance. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1984-1987.
14. Hoenig MP, Zeidel ML. Homeostasis, the milieu interieur, and the wisdom of the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1272-1281.
15. Hierholzer K. Carl Ludwig, Jacob Henle, Hermann Helmholtz, Emil DuBois-Reymond and the scientific development of nephrology in Germany. *Am J Nephrol* 1994;14:344-354.
16. Hierholzer K, Ullrich KJ. History of renal physiology in Germany during the 19th century. *Am J Nephrol* 1999;19:243-256.
17. Fine LG. British contributions to renal physiology: of dynasties and diuresis. *Am J Nephrol* 1999;19:257-265.
18. Giebisch G. The scientific achievements of R.F. Pitts and V. du Vigneaud. *Am J Nephrol* 2002;22:186-191.
19. Cameron JS. Carl Gottschalk - physiologist, bibliophile and historian of nephrology. *Am J Nephrol* 1999;19:235-242.
20. Reubi F. Karl Wilhelm Zimmerman (1861-1935). Le mésangium et l'appareil juxta-glomérulaire. *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1994;4:4-8.
21. Eknoyan G, Rubens R, Lameire N. The juxtaglomerular apparatus of Norbert Goormaghtigh-a critical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3876-3881.
22. Richet GC. Osmotic diuresis before Homer W Smith: a winding path to renal physiology. *Kidney Int* 1994;45:1241-1252.
23. Gottschalk CW. History of the urinary concentrating mechanism. *Kidney Int* 1987;31:507-511.
24. Fogazzi GB, Cameron JS. Urinary microscopy from the seventeenth century to the present day. *Kidney Int* 1996;50:1058-1068.
25. Epstein FH. John P. Peters and nephrology. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1113-1119.
26. Hierholzer K, Hierholzer J. The discovery of renal contrast media in Berlin. *Am J Nephrol* 2002;22:295-299.

De la création d'une spécialité à son épanouissement fécond : inventer et remplacer

“ *Qu'elle serait belle et utile à écrire l'histoire de la part du coeur dans les progrès de la science* ”
Louis Pasteur

HISTORY OF THE YOUNGEST MEDICAL SPECIALTY : NEPHROLOGY

(Part 4 of 4 parts)

Nephrology as a full-blown specialty was born in the middle of the 20th century with the advent of kidney replacement therapy.

As regards knowledge of kidney diseases, decisive steps forward were introduction of percutaneous kidney biopsy (with examination by immunofluorescence staining and electron microscopy), as well as investigation of individual nephron function by micropuncture and more recently molecular biology techniques.

As regards therapy, nephrology benefited the tremendous development of pharmacology with the advent of diuretics, hypotensive agents and immunosuppressive drugs. But the revolution of the time was actually the invention of hemodialysis and peritoneal dialysis as well as the first success of kidney transplantation, allowing a rapidly growing number of patients worldwide to survive renal insufficiency for decades.

Access to renal replacement therapy gave rise to novel ethical issues, which has been the foundation of medical bioethics.

En aout 2017 s'éteignait le Docteur Robin Eady, professeur de dermatologie à Londres. Avec 24 ans de dialyse et 30 ans de greffe rénale, il détenait le record de survie par traitement de suppléance rénale. L'évocation de son parcours médical récapitule autant l'état encore embryonnaire de la clinique néphrologique au début des années 1960 que le demi-siècle d'or des inventeurs des thérapeutiques de suppléance qui suivra. Leur mise en œuvre allait d'emblée susciter – nous terminerons par là – un questionnement éthique.

Robin Eady a 9 ans lorsqu'un examen scolaire révèle l'existence d'une protéinurie. Un bilan effectué à l'adolescence met en évidence une insuffisance rénale chronique dont la cause ne sera pas étiquetée. La biopsie rénale – nous commencerons par là – venait seulement d'advenir et on ne connaissait pas encore les traitements qu'on appellera néphroprotecteurs. Robin est soumis à un régime hypoprotéique sévère qui l'affaiblit. Il reçoit des hypotenseurs ganglioplégiques – les seuls disponibles à l'époque – qu'il tolère très mal. Il est contraint de renoncer à ses études de médecine. Il se sent temporairement un peu moins exténué lorsqu'on le transfuse. Ses jours sont comptés, il le sait. Tout comme ses parents, qui ont déjà perdu accidentellement un premier enfant. C'est alors que sa mère tombe, chez sa coiffeuse, sur un article du bien nommé Life Magazine relatant l'invention, aux USA, d'un « rein artificiel » qui permet à des patients comme Robin de survivre à l'insuffisance rénale. Mais c'est à Seattle, bien loin de l'Angleterre. Qu'à cela ne tienne, les Eady font monter Robin dans un avion. Son état est tellement grave que l'équipage est déjà heureux de le voir arriver vivant à destination. Le comité chargé par Belding Scribner, l'inventeur de cette technique, de sélectionner les candidats au rein artificiel lui donne le feu vert. C'est ainsi qu'il devient un des premiers patients à recevoir ce nouveau traitement. Il commence à revivre. Et c'est le miracle !

Remis sur pied, il déménage plus tard au Canada où il devient à la fois patient et technicien d'un nouveau centre de dialyse. Il rentre à Londres dès qu'un centre similaire ouvre ses portes. Il y reprend ses études de médecine et épouse une infirmière du centre. Avec son aide, il se dialyse par la suite à domicile. Ce traitement ne l'empêchera pas de visiter 15 pays en étant l'hôte de 30 centres de dialyse. En 1987, il bénéficie d'une greffe rénale. Grâce aux médicaments immunosuppresseurs récemment mis au point, (ils participent comme nous le verrons au prodigieux essor de la pharmacologie) il tolère parfaitement son greffon jusqu'à son décès à l'âge de 76 ans. Communicateur enthousiaste, il a narré son aventure dans de nombreuses réunions de néphrologie et d'associations de patients.

L'heureux avènement de la biopsie rénale

Si le clinicien des années 1950 dispose déjà d'analyses fines de la fonction rénale, il n'a en revanche qu'une idée vague, si ce n'est confuse, nous l'avons vu, de la typologie des néphropathies : en ce qui concerne notamment les glomérulopathies, il en est quasi réduit à utiliser une classification basée sur la seule clinique : glomérulonéphrite aiguë ou chronique et syndrome néphrotique (défini par une protéinurie supérieure à 3g/24h et une hypoalbuminémie) (1).

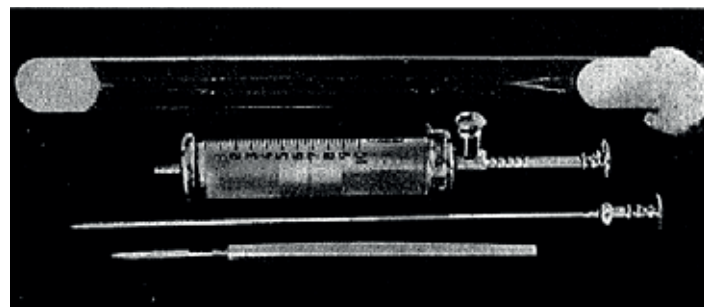
Cette impasse nosologique trouve son issue dans la mise au point entre 1950 et 1960 de la biopsie rénale. Nous en devons la technique à un duo scandinave ainsi qu'à l'équipe de Kark à Chicago. Par une heureuse coïncidence, son avènement survient au moment où l'anatomie pathologique est bouleversée par l'introduction de deux techniques nouvelles : la microscopie électronique, qui va dévoiler la structure fine du néphron et l'immunofluorescence : fille aînée de l'immunopathologie, elle permet désormais d'identifier les dépôts d'anticorps et de fractions du complément, faisant dès lors de la biopsie rénale l'outil par excellence de l'étude pathogénique des néphropathies (1,2). A l'hôpital Necker, l'équipe de Renée Habib devient un des leaders de cette nouvelle branche de notre spécialité : la néphropathologie (2).

Notons que le mot « biopsie » (littéralement « voir le vivant ») remonte à 1895. Il nous vient du dermatologue français Ernest Besnier (1831-1909) (qui, avec Boeck et Schaumann, donnera son nom à la maladie que nous appelons maintenant la sarcoïdose) : sur base de l'examen microscopique d'échantillons de peau, il recommande de recourir à pareil examen pour « confirmer ou au contraire, invalider un diagnostic ». En 1928, paraît en Italie le premier traité consacré à cette nouvelle technique : « La biopsia degli organi interni (contributo anatomo-clinico) » (3). Dix ans plus tard, Poul Iversen (1889-1966), un interniste de Copenhague, publie un article fondateur dans lequel il décrit une technique de biopsie transcutanée du foie par aspiration à l'aiguille : il l'a pratiquée avec succès et sécurité chez 160 patients (3). Le rein, plus profond et plus vascularisé – donc plus à risque de saignement – se prête moins bien à cette procédure : les rares

cliniciens désireux d'obtenir une biopsie rénale préfèrent recourir à un prélèvement chirurgical sous contrôle de la vue (3). Nils Alwall (1904-1984), l'ingénieur suédois qui conçoit, nous le verrons, un des premiers reins artificiels ainsi qu'un des premiers shunts artério-veineux, se risque, en 1944, à appliquer au rein la technique de P Iversen. Mais échaudé par le décès d'un de ses patients, il va y renoncer rapidement et définitivement. C'est P Iversen lui-même, avec son collègue Claus Brun (1914-2014) (un des pionniers de notre spécialité) qui montrera, en 1951, dans un article désormais historique, le succès et l'absence de complication, chez 6 patients, de la ponction-biopsie du rein à l'aide de l'aiguille qu'ils utilisent pour le foie (fig 1A) (3). Le duo étend rapidement son expérience à une série de plus de 100 patients. Leur procédé ne permet toutefois de ramener un échantillon de tissu rénal que dans un cas sur deux. Parmi les nombreux praticiens qui leur rendent visite afin de se lancer sur leurs traces, Robert Kark (1910-2002) va améliorer la technique sur plusieurs points : le rein est repéré par une fine aiguille qui se mobilise avec la respiration, l'aiguille à biopsie tranche le fragment de tissu rénal plutôt que de l'aspirer et enfin le patient n'est plus assis mais en décubitus ventral, sur un boudin abdominal (fig 1B). Le succès est au rendez-vous avec 48 biopsies réussies sur 50 (3). La technique de Chicago se répand à travers le monde. Robert Kark convainc de l'utilité clinique de la biopsie rénale : dans ses mains, elle amène, écrit-il, à modifier l'attitude thérapeutique dans plus de 50% des cas (3). De quoi tempérer quelque peu les critiques des détracteurs de la technique, encore nombreux à l'époque...

1961 est l'année de consécration de la biopsie rénale. Deux internistes de Padoue publient le premier atlas entièrement consacré à la biopsie rénale (la *Biopsia Renale Transcutanea*). Et surtout, la CIBA Foundation organise à Londres le premier grand symposium dédié à la technique : les 28 plus grands experts en pathologie rénale (cliniciens et anatomopathologistes) y sont présents, les résultats de 5120 biopsies pratiquées dans 15 centres à travers le monde sont synthétisés et des entités histologiques sont définies et classifiées : ainsi, Renée Habib (1924-2009) et Jean Hamburger (1909-1992) y démembreront le syndrome néphrotique dit primitif (2).

Figure 1A



Aiguille à biopsie par aspiration, conçue pour le foie, puis utilisée pour le rein par Nils Alwall et Poul Iversen (3)

Figure 1B



Aiguille à biopsie de Vim-Silvermann, modifiée par R Kark : le fragment est non plus aspiré mais tranché et sectionné avant d'être retiré avec l'aiguille ; vue de la canule, du trocart et de l'aiguille bifide dont les deux lames au bord tranchant présentent sur leur face interne une cannelure longitudinale (A & B) (3)

Jean Hamburger, parlons-en. Il avait pressenti l'importance de l'histologie rénale en fondant en France dès 1948 le Club de Pathologie Rénale ; il est rejoint en 1950 par la Renal Association britannique puis en 1957 par la Società Italiana di Nefrologia. En 1960, Hamburger intègrera ce club dans la Société de Néphrologie / International Society of Nephrology qu'il vient de créer. Au congrès inaugural de la Société à Genève, l'école de Necker montre comment la microscopie électronique – elle est animée par Paul Michielsen qui fonda le service de néphrologie de la Katholiek Universiteit Leuven – permet d'aller plus avant dans la connaissance intime du néphron (1). Toujours à Necker, Jean Berger et Nicole Hinglais décrivent en 1968 la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (4). En 1970, Renée Habib rapporte les résultats collectés dans une série de 600 enfants atteints de glomérulopathie : elle y établit des corrélations entre les lésions et la clinique. Grâce à des biopsies itératives, elle est en outre bientôt à même de proposer pour la première fois un schéma évolutif des maladies glomérulaires (2). Le groupe de Robert Kark n'est pas en reste avec un collectif de plus de 500 biopsies faisant l'objet de publications en rafale (3). Le premier traité en anglais entièrement dévolu à l'anatomopathologie rénale est écrit par Robert Heptinstall en 1966. Avec ses 7 éditions successives, le Heptinstall fait toujours autorité de nos jours.

Un demi-siècle aura donc suffi pour faire de la biopsie rénale un des outils majeurs de notre spécialité. La confrontation anatomo-clinique est devenue un moment fort de tout service académique de néphrologie. Celles de l'Hôpital Tenon, inaugurées et animées par Gabriel Richet (1916-2014) et ses collaborateurs, puis par son successeur Pierre Ronco (1951), ont acquis une notoriété qui ne se dément pas.

L'accélération de l'exploration fonctionnelle du néphron

Au mitan du XX^{ème} siècle, les physiologistes du néphron connaissaient, nous l'avons vu, les facteurs principaux de la filtration glomérulaire et ils apprenaient patiemment la fonction de réabsorption et de sécrétion de chaque segment du néphron. Durant le demi-siècle suivant, ils vont peaufiner leurs acquis grâce d'abord aux techniques de microdissection et de microperfusion et ensuite à un changement d'échelle révolutionnaire dans l'approche du fonctionnement cellulaire : la biologie moléculaire, illuminée par la génétique.

Nous allons voir comment la compréhension de l'adaptation de la filtration glomérulaire à la raréfaction néphronique a conditionné la mise en place de ce que nous appelons aujourd'hui le traitement néphroprotecteur. Puis, à l'aide de deux exemples, le diabète insipide et le syndrome de Bartter, nous mesurerons l'immense progrès que la génétique a permis d'accomplir dans l'élucidation du fonctionnement normal et pathologique de chacune des sections du dédale tubulaire.

Différents modèles animaux allant de la souris au primate permettent, dans les années 1970, de mesurer avec une grande précision le profil de la pression nette d'ultrafiltration tout au long du glomérule (5). Ces études sont effectuées par Barry Brenner (1937) à San Francisco.

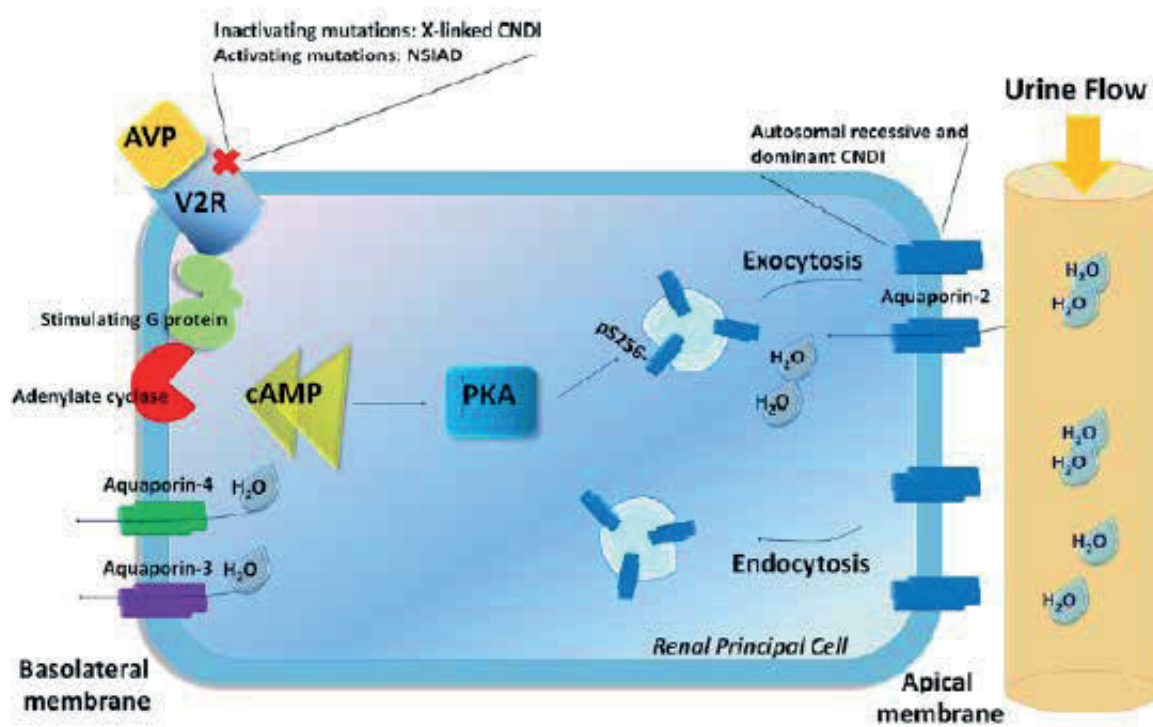
C'est encore lui qui résout la question qui taraudait les physiologistes du glomérule : comment ce filtre pouvait-il être si perméable à divers solutés et si imperméable aux protéines plasmatiques, y compris l'albumine dont la taille était pourtant inférieure au diamètre des pores de la membrane de filtration ? B Brenner découvre un déterminant insoupçonné de la filtration glomérulaire : la charge électrique. La membrane glomérulaire étant électronégative, comme l'albumine, elle lui oppose une répulsion qui explique parfaitement sa sélectivité (6). Durant la deuxième partie de sa carrière à Boston, B Brenner introduit un autre concept majeur qui permettra de comprendre le mécanisme de la progression inexorable de l'insuffisance rénale chronique : l'hyperperfusion des néphrons demeurants épargnés par la maladie rénale. Il s'appuie sur une démonstration antérieure de Neal Bricker (1927-2015) de l'Université de Washington. Chez un rat amputé des 4/5 de sa masse rénale, N Bricker avait en effet constaté que les néphrons restants s'adaptent remarquablement pour maintenir l'homéostasie : ils s'hypertrophient et augmentent leur pression de filtration ainsi que leur pouvoir de réabsorption tubulaire. Salulaire dans un premier temps, cette adaptation se paie au prix fort dans un deuxième temps, car l'hypertension intraglomérulaire ainsi que divers médiateurs qui sont activés par cet ajustement (dont les acteurs du système rénine-angiotensine intrarénal, dont il sera question plus bas), vont, à terme, entraîner des lésions de sclérose glomérulaire et de fibrose tubulo-interstitielle. La progression de l'insuffisance rénale paraît inéluctable dès lors que la fonction est amputée de plus de 75%, quelle que soit la maladie rénale qui en est responsable. B Brenner élabore ce mécanisme et en tire des propositions thérapeutiques de première importance qui seront détaillées plus loin.

Durant le dernier quart de siècle, différents constituants du filtre glomérulaire seront révélés par l'identification des gènes – et donc des protéines dont ils commandent la fabrication – responsables des syndromes néphrotiques héréditaires ; le premier sera le gène de la néphrine, dont l'absence ou le déficit entraîne le syndrome néphrotique finlandais (7) ; d'autres constituants vont suivre, complétant notre connaissance du mécano du filtre glomérulaire. L'élucidation des autres fonctions du néphron bénéficie de la même évolution des outils d'exploration. Le dévoilement des causes du diabète insipide en est une belle illustration.

Alors que les urines de la plupart des diabétiques goutent le sucré « comme du miel » (« *diabetes mellitus* »), celles d'une minorité d'entre eux sont insipides (« *diabetes insipidus* ») notait déjà Thomas Willis (1621-1675), professeur de « Philosophie naturelle » à Oxford en 1670. Le caractère familial de certains diabètes insipides est décrit deux siècles plus tard. Au début du XX^{ème} siècle, deux observations privilégiées orientent vers une origine cérébrale. La maladie s'est en effet brutalement déclenchée dans un cas chez un survivant d'un suicide par balle dans la tête et dans l'autre, à la suite de métastases cérébrales d'un cancer du sein (8). Or, les physiologistes qui s'intéressent au cerveau sont en train de découvrir qu'un organe minuscule situé à la base du crâne, l'hypophyse, est le siège de la production de plusieurs hormones, certains lui décernant déjà le titre

de chef d'orchestre des organes endocrines (8). Et voici qu'en 1913 deux d'entre eux montrent qu'un extrait de la partie postérieure de l'hypophyse corrige le diabète insipide ! Comme cet extrait se révèle en outre doté d'un puissant effet vasoconstricteur, on nomme cette substance tantôt « hormone antidiurétique (ADH in English) », tantôt vasopressine, dénominations que nous avons gardées. Elle sera purifiée et commercialisée en 1927. Conclusion à l'époque : cette maladie est un désordre hypophysaire. Et c'est à nouveau quelques observations cliniques surprenantes qui rebattent les cartes. Entre 1935 et 1947, des cliniciens allemands et scandinaves constatent en effet que certains diabètes insipides, souvent de forme sévère, ne répondent pas à l'injection d'ADH-vasopressine. Postulant qu'il s'agit d'une variété d'origine rénale, ils l'appellent « diabète insipide néphrogénique », qu'ils distinguent donc de la forme hypophysaire ou « centrale ». Autre caractéristique de la forme néphrogénique familiale : une forte prépondérance masculine, faisant suspecter une transmission par le chromosome X. L'existence de l'entité est définitivement confirmée en 1992 par l'identification du gène responsable (de la plupart) des formes néphrogéniques : ce gène code pour le récepteur de l'ADH-vasopressine situé sur le versant basocellulaire du tube collecteur et il est effectivement localisé sur le chromosome X (fig 2) (9).

Figure 2



Cellule du tube collecteur. Lorsque l'ADH-vasopressine (AVP) se lie à son récepteur (V2R) sur le versant basolatéral, l'activation en chaîne d'une voie qui passe par l'AMP cyclique (cAMP) et la Protein Kinase A (PKA) conduit à l'insertion, sur le versant luminal, de l'aquaporine-2, permettant ainsi la réabsorption de molécules d'eau et, partant, la concentration de l'urine. Cette voie est entravée par une mutation inactivatrice du gène, soit du V2R (maladie liée à X), soit de l'aquaporine-2 (maladie autosomique, récessive ou dominante), rendant compte d'un diabète insipide néphrogénique (9)

La dernière pièce du puzzle est placée l'année suivante sur le versant luminal du tube collecteur : c'est l'aquaporine-2, un canal à eau qui est inséré sur ce versant en réponse à l'activation du récepteur de l'ADH-vasopressine. La mutation du gène qui code pour l'aquaporine-2 rend bien compte des formes néphrogéniques plus rares dont la transmission n'est pas liée à X (fig 2). Un prix Nobel de chimie récompensera deux acteurs majeurs de cette saga : Vincent du Vigneau (1901-1955) pour la synthèse de l'ADH-vasopressine et Peter Agre (1949) pour la découverte des aquaporines (on sait aujourd'hui que ces molécules forment une vaste famille, répandue dans le monde végétal et animal).

Tout aussi instructif est le feuilleton du décryptage du syndrome de Bartter. Dans sa description *princeps* de 1962, l'Américain Frédéric Bartter (1914-1983) rapporte le cas de deux garçons qui présentent une polyuro-polydipsie et souffrent de crampes ; ils ont une fuite urinaire massive de potassium et de chlore ainsi qu'un taux très élevé d'angiotensine dans le sérum et d'aldostérone dans l'urine. Rien d'étonnant à ce que l'endocrinologue Bartter pose un diagnostic d'hyperaldostéronisme et ordonne une surrénalectomie totale. Déconvenue de taille : dans le tissu surrénalien, point d'adénome mais bien une hyperplasie diffuse. Et le tableau clinique s'avère inchangé après l'intervention... Reste la primauté de la description : elle justifie la mention de « nouveau syndrome » dans l'intitulé

de l'article et fera passer son premier signataire à la postérité (10) ! D'autres cas sont reconnus ailleurs, mais les auteurs se perdent en conjectures quant à l'étiologie.

Certains pensent toucher au but après avoir décelé chez les patients atteints un taux très élevé de prostaglandine et une réponse partielle de la symptomatologie à un antiprostaglandine, mais on s'aperçoit bien vite que, à l'instar de l'hyperaldostéronisme, l'hyperprostaglandinémie n'est qu'une anomalie secondaire. Mais secondaire à quoi ? Comme pour ajouter à la confusion, Gitelman décrit, quatre ans après Bartter, un syndrome apparenté quoiqu'un peu différent (la calciurie y est basse, alors qu'elle est normale ou élevée dans le syndrome de Bartter). D'aucuns pensent alors que les malades de Gitelman ont une forme moins sévère de la même maladie. Alors que les cliniciens tournent en rond, les physiologistes, qui maîtrisent de mieux en mieux les techniques de microperfusion tubulaire, identifient dans les années 1970 un transporteur couplant la réabsorption de sodium et de chlore et l'excrétion de potassium ; ils le situent dans la partie ascendante de l'anse de Henle. Et après la découverte du furosemide, un puissant diurétique (fig 3) qui inhibe ce transporteur, les cliniciens sont frappés de constater que les patients qui en reçoivent une dose élevée (ou en abusent, parfois subrepticement) développent un tableau ressemblant furieusement à un syndrome de Bartter... « Vous étiez enfin sur la bonne piste », leur

Figure 3

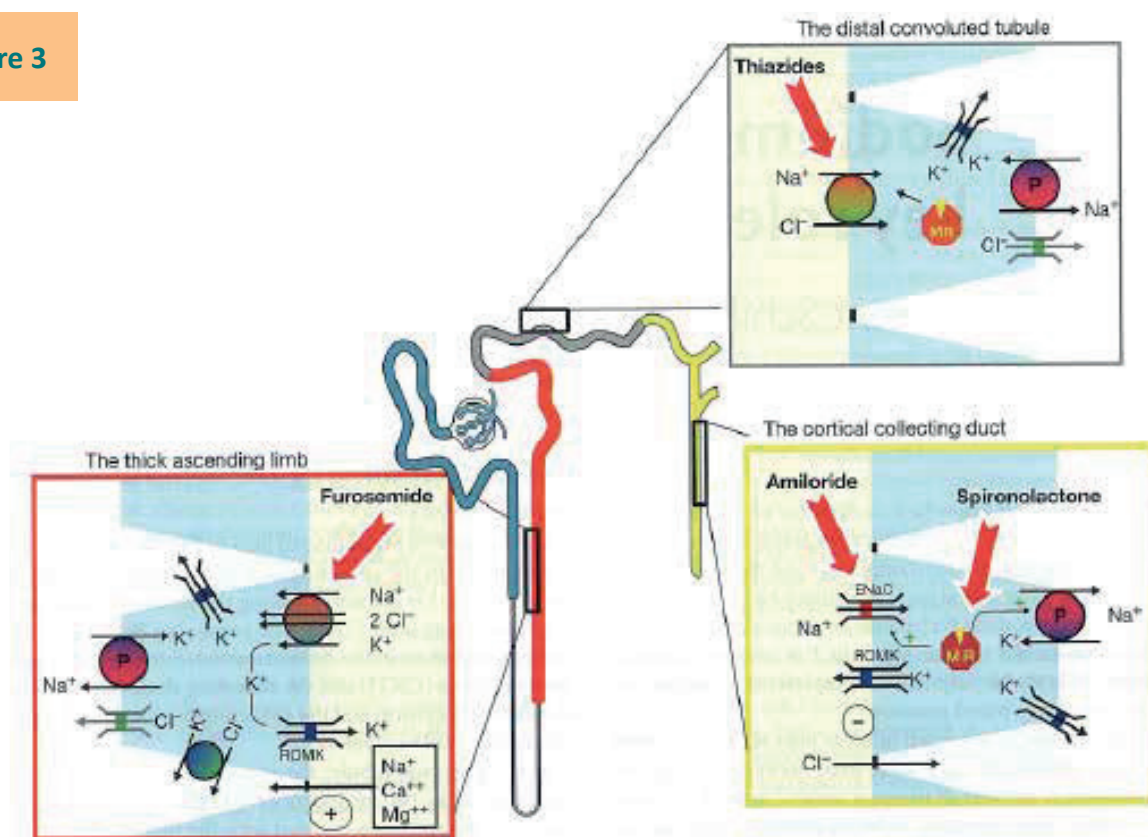


Schéma des mécanismes de transport du Na^+ dans la partie ascendante épaisse de l'anse (rouge) dans le tube contourné distal (gris) et le tube collecteur (jaune). On distingue des transporteurs et canaux opérant dans chacune des sections avec, en regard, des diurétiques (furosemide, thiazides et amiloride / spironolactone) capables de les inhiber (schéma emprunté à L. Schild. Sodium transport and balance : a key role for the distal nephron. In : *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4th edition, Oxford University Press 2016).

disent les généticiens dans les années 1990. Car, en moins de 10 ans, ceux-ci peuvent savourer leur triomphe : ils ont décortiqué le transport compliqué des électrolytes dans la partie ascendante épaisse de l'anse de Henle, ils ont fait coller les quatre variétés cliniques de syndrome de Bartter à des mutations affectant les gènes de quatre des transporteurs ou canaux opérant à ce niveau (fig 4) et enfin, ils ont trouvé ailleurs, sur un segment plus distal du tubule, un autre transporteur qui explique le syndrome – désormais distinct – décrit par Gitelman. Rideau.

Le formidable essor de la pharmacologie

L'insuffisant rénal qui s'injecte de l'érythropoïétine (la fameuse EPO), l'hypertendu qui prend chaque matin un comprimé combinant un diurétique et un (voire deux) hypotenseur(s) ou le greffé qui fait renouveler sa prescription d'anti-rejet réalisent-ils qu'aucun de ces médicaments n'existait avant 1950 ? Qu'auparavant, leur médecin se serait contenté de recommander un régime alimentaire, parfois assorti d'une potion de son cru (doctement appelée « prescription magistrale ») ?

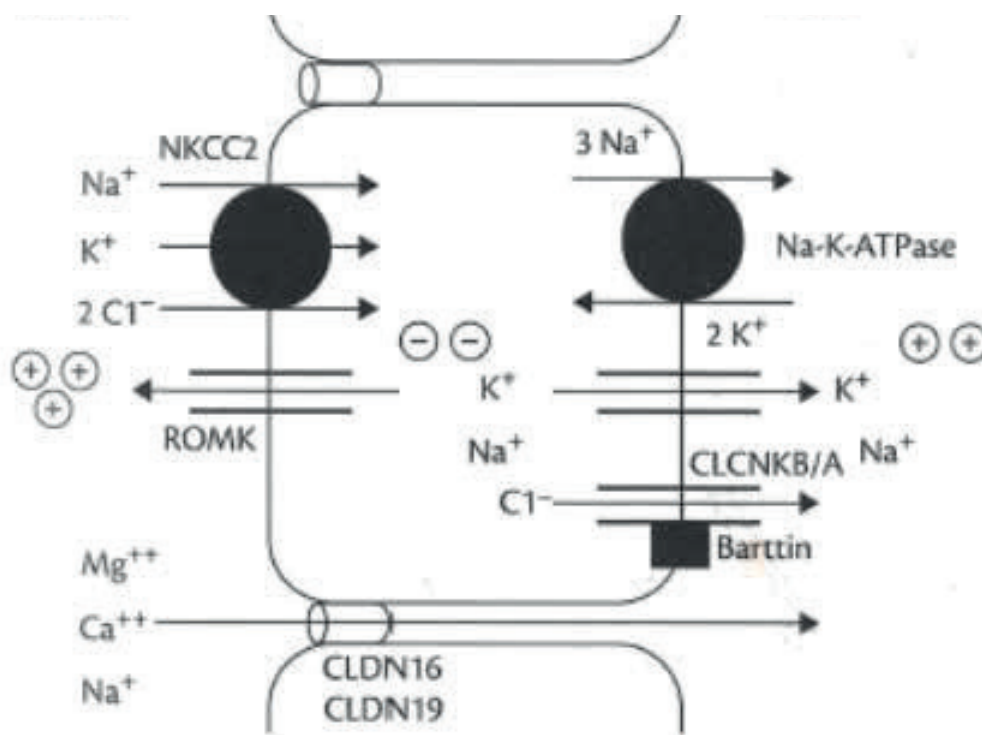
Reconnaissons qu'avant l'ère du médicament, la restriction alimentaire en protéines en vue de ralentir la progression de l'insuffisance rénale avait une base rationnelle et qu'il

avait été démontré que la restriction sodée avait pour effet d'abaisser la pression artérielle.

Mais c'est aux médicaments issus de la recherche que les patients traités aujourd'hui par les néphrologues doivent une bonne partie de l'amélioration de leur espérance autant que de leur qualité de vie. Un bon demi-siècle de développement de la pharmacopée aura vu advenir diurétiques, hypotenseurs et autres immunosuppresseurs qui ont vraiment changé la donne.

Le bien-fondé d'une réduction de l'apport en protéines chez l'urémique était discuté depuis la fin du XIX^{ème} siècle par plusieurs ténors que nous avons déjà croisés dans la troisième partie (11). Sur base de leur expérience clinique, L Beale puis F Volhard recommandent déjà un régime pauvre en protéines afin d'abaisser le taux d'urée et d'améliorer les symptômes associés à l'urémie. Fin des années 1950, les manipulations diététiques effectuées au laboratoire dans la néphrite expérimentale de Masugi renforcent leur conviction : les animaux recevant une alimentation contenant 40% de protéines ont une progression bien plus rapide de l'insuffisance rénale que ceux dont le régime ne comporte que 5% de protéines (11). Mais les cliniciens réalisent à quel point ce régime est difficile à suivre par leurs patients. Et les nutritionnistes attirent leur attention sur les risques de carences et de malnutrition associés à une restriction sévère en protéines. Les très influents [John Peters](#) et [Donald Van Slyke](#) sont des plus sceptiques quant à la pertinence du régime hypoprotéique...

Figure 4



Cellule de la partie épaisse de l'anse ascendante de Henle, avec la représentation des transporteurs et canaux opérant le transfert complexe des électrolytes aux pôles luminal et basocellulaire. Les mutations affectant les gènes de NKCC2, ROMK, CLCNKB et de Barttin rendent compte des variétés 1, 2, 3 et 4 du syndrome de Bartter, respectivement (Bockenhauer D and Kleta R Approach to the patient with salt-wasting tubulopathies. In : *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4th ed. Oxford University Press 2016).

Comme bien souvent dans le mouvement pendulaire de la valeur d'une thérapeutique nouvelle, *in medio stat virtus* : John Merrill (1917-1984) (considéré comme le père de la néphrologie clinique américaine ; nous en reparlerons à propos des traitements de suppléance) estime qu'une restriction modérée en protéines (0,6 g prot./kg) a le mérite d'atténuer la symptomatologie tout en évitant les carences et moyennant un apport calorique suffisant. Un peu plus tard, avec l'entrée en scène des médicaments inhibant le système rénine-angiotensine (voir plus bas) la restriction protéique ne fera plus que de la figuration.

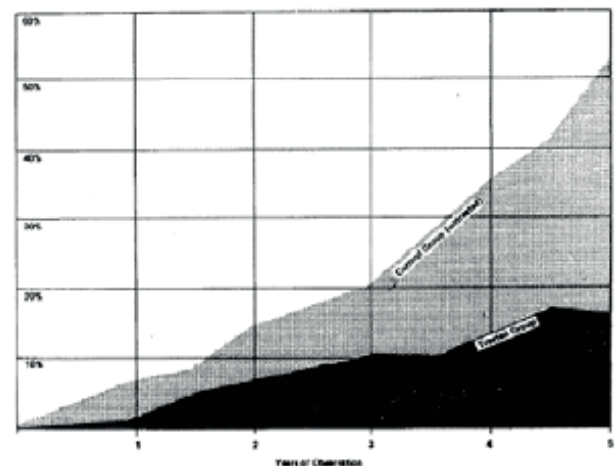
Une autre mesure diététique faisant consensus au début du XX^{ème} siècle est la restriction sodée en cas d'hypertension artérielle et/ou d'œdèmes. L'évidence est là : la soustraction du liquide extra-cellulaire qu'entraîne cette restriction fait bien baisser la pression artérielle. Mais sans arriver, loin de là, à la normaliser quand l'hypertension est sévère. Or, en 1950, l'accident vasculaire cérébral et l'insuffisance cardiaque continuent à faire des ravages. L'histoire se souvient de l'AVC fatal du Président Roosevelt 2 mois après la conférence de Yalta (durant laquelle sa pression artérielle avait été mesurée à 220/120...). Les seuls médicaments susceptibles d'avoir un effet hypotenseur étaient alors quelques substances ayant un pouvoir diurétique : les dérivés mercuriels, connus depuis Paracelse, passablement toxiques, les diurétiques osmotiques et un nouveau venu, l'acétazolamide : leur effet hypotenseur s'avérait cependant modeste (12). Une nouvelle piste est défrichée entre les deux guerres avec la démonstration que la sympathectomie a un puissant effet hypotenseur. Plusieurs médicaments ganglioplégiques (réalisant en quelque sorte une sympatholyse chimique) sont testés après la deuxième guerre. Ils s'avèrent efficaces mais sont très mal supportés... Arrive alors en 1949 le premier hypotenseur agissant comme vasodilatateur artériolaire direct, l'hydralazine – le seul de cette époque qui ait traversé l'épreuve du temps.

La grande innovation sera la découverte du premier diurétique thiazide en 1957. Nouveauté pour les cliniciens : il s'avère aussi efficace qu'un régime désodé strict tout en étant bien plus acceptable ; il est en outre bien toléré et il renforce l'effet hypotenseur des vasodilatateurs. Innovation aussi quant à sa conception : c'est un des premiers médicaments issus d'une recherche pharmacologiquement ciblée. On savait qu'une variété de sulfamide, utilisée depuis le début du XX^{ème} siècle pour ses vertus antibactériennes, avait un faible pouvoir diurétique. Par modifications successives de sa formule chimique, Karl H Beyer (1914-1996) réussit à synthétiser un premier dérivé, – le chlorothiazide –, qui, combinant l'activité de l'acétazolamide et des diurétiques mercuriels, entraîne une excrétion de 5 à 10% de la charge filtrée en sodium et en chlore (14). On découvrira bien plus tard que les diurétiques thiazides inhibent un transporteur Na⁺Cl⁻ dont la mutation rend compte du syndrome de Gitelman (fig 3). La chlorthalidone et l'indapamide que nous utilisons toujours sont les héritiers du chlorothiazide (14). A la même époque, la recherche sur les minéralocorticoïdes conduit à la mise au point d'un inhibiteur de l'aldostérone, – la spironolactone –, qui échange au niveau du tube collecteur une (faible) excrétion sodée contre du potassium (fig 3). Viendra ensuite l'amiloride qui agit directement sur le même transporteur sodique (fig 3).

Deux autres classes d'anti-hypertenseurs voient le jour au début des années 1960 : les hypotenseurs centraux avec la méthyl-dopa (toujours d'actualité) et les bloqueurs des récepteurs β de l'adrénaline avec le propranolol qui vaudra à son découvreur, James Black (1924-2010) le Prix Nobel de Médecine en 1988.

En dépit de l'élargissement de la gamme d'hypotenseurs et de l'amélioration continue de leur profil efficacité-tolérance, nombre de praticiens des années 1960 ne sont pas convaincus du bien-fondé de ce traitement... Jusqu'à ce que soit publié en 1967 le premier essai de la Veterans Administration démontrant que le traitement de l'hypertension sévère réduit drastiquement le risque de complications cardiovasculaires à 5 ans (fig 5) !

Figure 5



Incidence à 5 ans de la morbidité cardio-vasculaire dans le groupe traité (18%) contre le groupe placebo (55%) dans l'essai de la Veterans Administration conduit chez des patients ayant une pression artérielle diastolique de 95-109 mmHg (13)

Le scepticisme n'est désormais plus de mise. L'arsenal thérapeutique va encore s'enrichir de deux nouvelles armes, parmi lesquelles le furosemide (fig 3) et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

Avec le furosemide, diurétique agissant cette fois au niveau de l'anse de Henle, la natriurèse est nettement plus abondante qu'avec les thiazides. Ce puissant diurétique a gardé toute sa place dans notre pratique.

Bien après l'identification de la rénine (voir plus haut) Léonard T Skeggs (1918-2002) identifie le substrat de cette dernière, puis le décapeptide qui en résulte et enfin l'enzyme qui le convertit ensuite en octapeptide : le schéma du désormais célèbre système rénine-angiotensine est ainsi complété, son rôle majeur dans le maintien de la pression artérielle est

précisé et la recherche de médicaments visant à l'inhiber est enclenchée : et voici venir, d'abord les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, puis les antagonistes du récepteur de l'octapeptide (ou sartan). Outre leur puissant effet hypotenseur systémique, ces médicaments révèlent une propriété unique : ils abaissent la pression intraglomérulaire et ils réduisent la protéinurie, ce qui fait d'eux les meilleurs protecteurs de la fonction rénale amoindrie ou défaillante, se substituant avantageusement aux régimes hypoprotéiques !

La profonde métamorphose de la pharmacopée touche d'autres domaines dont bénéficie la néphrologie. La mise au point au début des années 1950 de la prednisone, un dérivé de la cortisone dotée d'une puissante activité anti-inflammatoire et immunodépressive, trouve une de ses premières applications en transplantation rénale (voir plus loin) ainsi que dans plusieurs pathologies auto-immunitaires affectant le rein. Puis arrivent les immunosuppresseurs proprement dits, avec comme têtes de pont, la cyclophosphamide et l'azathioprine. C'est aussi en transplantation rénale que sera utilisé le premier anticorps monoclonal, dirigé en l'occurrence contre les lymphocytes T.

La pharmacologie vient aussi au secours de deux hormones produites par le rein dont les dialysés restaient démunis : la vitamine D et l'érythropoïétine ou EPO. Premier médicament issu de la technique de l'ADN recombinant (insertion du gène d'intérêt dans un ADN bactérien) l'EPO est la molécule phare du génie génétique naissant des années 1980. Là encore, la néphrologie était aux avant-postes.

L'invention de l'hémodialyse

Trois millions de personnes vivent aujourd'hui dans le monde grâce à la dialyse (les 3/4 en hémodialyse, les autres en dialyse péritonéale). Presque banalisée dans nos pays, l'hémodialyse ne date pourtant que d'une bonne cinquantaine d'années.

C'est en 1945 que, pour la première fois, une vie est sauvée par l'hémodialyse. Une quinzaine d'années plus tard, à la faveur de multiples améliorations techniques, le traitement devient efficace, sûr et praticable au long cours.

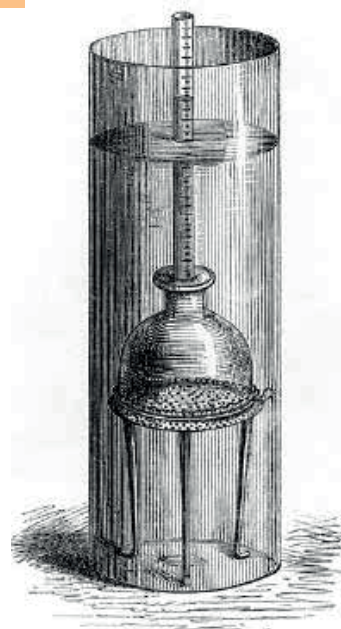
Le principe de la dialyse repose sur les transferts d'eau et de solutés entre le sang du patient d'une part, et une solution (le « dialysat ») – de composition proche de celle du plasma normal –, d'autre part, à travers une membrane semi-perméable. Chez un patient urémique, cet échange permet la soustraction d'eau, l'extraction des produits de déchet du métabolisme ainsi que l'ajustement de la concentration en électrolytes du plasma à celle du dialysat. L'hémodialyse, ou dialyse extra-corporelle, utilise une membrane artificielle, tandis que la dialyse péritonéale (traitée à la section suivante), ou dialyse intra-corporelle, tire parti de la membrane péritonéale du patient.

La paternité du concept revient comme nous allons le voir à Thomas Graham. Puis viennent les inventeurs des premiers appareils qu'on appelle aussitôt des « reins artificiels » ; ils sont testés chez l'animal de laboratoire par John Abel puis prudemment essayés chez l'homme par Georg Haas dès 1924. L'après-guerre voit les premières applications cliniques

de la technique, inaugurant une période qu'on pourrait appeler les 20 glorieuses de l'hémodialyse. Comme nous allons le voir, elles auront convoqué chez les protagonistes, non seulement une créativité exceptionnelle et une large ouverture à d'autres disciplines, mais aussi une ténacité et une résilience peu communes.

Les prémices du concept remontent au 18^{ème} siècle (15). L'abbé Jean-Antoine Nollet (1700-1770), le plus brillant physicien de son temps, est le premier à rapporter la « curieuse propriété » d'une vessie de porc ou d'un parchemin végétal séparant de l'eau pure d'un côté et une solution alcoolique de l'autre : il observe que le niveau de cette dernière se met à augmenter... L'explication est fournie 80 ans plus tard par le médecin Henri Dutrochet (1776-1847) qui décrit parfaitement le phénomène observé par l'abbé. Il lui donne un nom : l'osmose (du grec *osmos* : force) ; il distingue deux mouvements, l'un rapide, l'exosmose qui est celui de l'eau vers la solution alcoolique et l'autre, plus lent, qui est celui des solutés en sens inverse. Il prédit que cette force doit gouverner nombre de transferts à travers les parois cellulaires. De l'autre côté de la Manche et une génération plus tard, le chimiste Thomas Graham (1805-1869), Ecossais travaillant à Londres, reproduit les expériences de Dutrochet et construit un osmomètre (fig 6). Il considère la pression osmotique comme « la transformation d'une attraction chimique en une force mécanique ». Sa contribution la plus intéressante pour nous, datant de 1861, s'intitule « la diffusion des liquides appliquée à l'analyse » : il montre

Figure 6

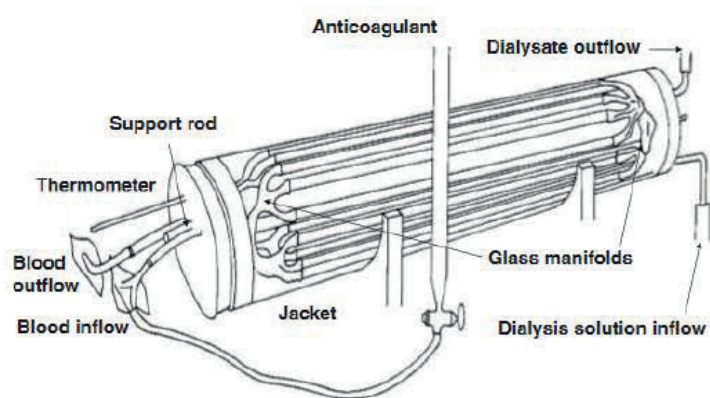


L'osmomètre de T Graham. Le récipient en forme de cloche est rempli de la solution à tester. Il est fermé par une membrane semi-perméable posée sur une plaque métallique perforée. Il est immergé dans un cylindre rempli d'eau. Le transfert d'eau dans la cloche fait monter le niveau dans le tube gradué surmontant la cloche, au prorata de la « force osmotique » ainsi quantifiée (16).

que la propriété d'une membrane semi-perméable est de laisser passer des substances de petite taille, que l'on peut purifier par cristallisation (les « cristalloïdes ») et de retenir les composés plus volumineux, non cristallisables (les « colloïdes », par analogie avec la colle) tels que l'amidon ou l'albumine. « Je propose, déclare-t-il devant la Royal Society, le terme de « dialyse » (littéralement : délier/ séparer) pour nommer cette méthode ». Et voilà comment on passe à la postérité... (16).

Outre-Atlantique et un demi-siècle plus tard, un physiologiste d'origine allemande, John Abel (1859-1938), a l'idée d'utiliser la méthode de T Graham pour purifier du sang vicié, *ex vivo*, en recourant à une circulation extracorporelle. Celle-ci est rendue possible par la découverte en 1884 d'une substance anticoagulante sécrétée par la sangsue (*Hirudo medicinalis*), l'hirudine. La membrane semi-perméable qui a alors cours est le collodion (nitrocellulose conservée dans un mélange éther-alcool) (17). Pour mener à bien son projet, J Abel peut compter sur un physiologiste et un biochimiste qui ont en prime un vrai talent d'ingénieur : le trio fabrique en 1913 une petite merveille que les journalistes du London Times s'empressent d'appeler un « rein artificiel », quand bien même la démonstration de J Abel a consisté à mettre en évidence la capacité de l'appareil à débarrasser le sang d'un chien d'un toxique exogène (15). Mais l'extrapolation était prémonitoire, on en convient. Le lecteur néphrologue ne manquera pas d'être épaté par la ressemblance du prototype d'Abel avec les dialyseurs à fibres creuses que nous utilisons aujourd'hui ! (fig. 7).

Figure 7



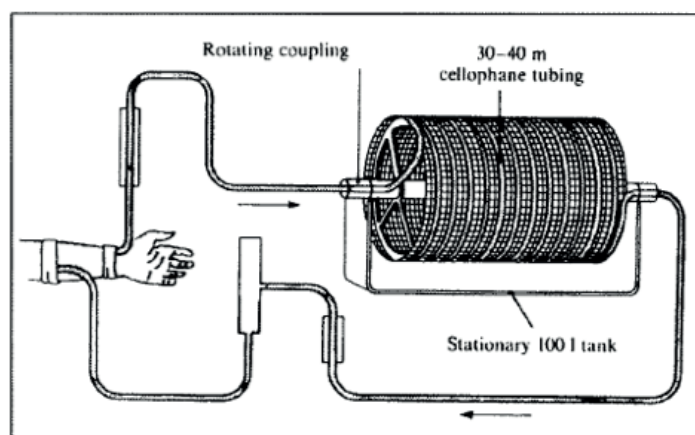
Dialyseur de J Abel. Le sang artificiel anticoagulé avec de l'hirudine se distribue dans les tubes de collodion d'un diamètre de 6 à 8 mm et d'une longueur de 40 cm. L'échange s'effectue à travers la membrane avec le liquide de dialyse (du sérum salé) qui baigne le cylindre de verre. Le sang est restitué dans la veine de l'animal. La pression artérielle sert de pompe naturelle au circuit (17)

Un autre Allemand, le médecin Georg Haas (1886-1971) qui s'est formé comme J Abel à la Mecque des techniques de perfusion qu'est alors Strasbourg, est crédité de la première application du rein artificiel d'Abel à un humain en 1924. Pour avoir accès au sang du patient, il canule l'artère radiale et la veine cubitale. La séance ne dure que 15 minutes. Chez les quelques patients suivants, les séances passent à 30 minutes mais la toxicité de l'hirudine et la difficulté de préparation et de stérilisation du collodion le font renoncer. Ces deux problèmes vont heureusement être résolus peu après.

Le plus sérieux concernait l'hirudine car elle est mal tolérée et peu stable. Des chercheurs américains travaillant sur la coagulation découvrent une autre substance, d'origine humaine, s'avérant aussi anticoagulante que l'hirudine sans avoir ses inconvénients ; comme elle est isolée initialement du foie, ils l'appellent héparine... Elle se substitue rapidement à l'hirudine. G Haas l'utilise chez trois patients et, en allongeant les séances, il montre que la dialyse réduit clairement le taux sanguin d'urée. Mais il est rapidement la cible de critiques (que nous qualifierions aujourd'hui d'ordre éthique) notamment du chef (dans tous les sens du terme) de F Volhard et il est contraint d'abandonner définitivement ses tentatives. L'autre progrès qui vient au secours de ses successeurs est l'invention d'une membrane semi-perméable bien plus pratique que le collodion, à savoir l'acétate de cellulose ou cellophane. Comme elle vient d'être adoptée par les industriels de l'emballage, il suffit de s'adresser à un fabricant de saucisses pour en disposer ! Un élève de J Abel, William Talhimer (1886-1961) met ces deux progrès à profit pour développer à Chicago un programme de dialyse expérimentale chez le chien urémique. Les séances peuvent maintenant durer 3 à 5 heures (18). Encore une vingtaine d'années de mise au point et l'hémodialyse va faire son entrée en clinique avec trois locomotives : Willem Kolff en Hollande, Gordon Murray à Toronto et Nils Alwall en Suède.

« Talhimer avait recommandé l'utilisation de la cellophane et de l'héparine... J'avais les deux... Il ne me restait plus qu'à construire un dialyseur cliniquement utilisable » ... Toute la modestie du géant que fut Willem Kolff (1911- 2009) est dans cette phrase. Chargé, en pleine guerre, d'organiser une banque de sang dans la Hollande occupée, Kolff voit mourir de jeunes hommes d'insuffisance rénale aigüe. Innovateur né et bricoleur génial, il se lance dans la fabrication d'un rein artificiel. Il a l'idée d'enrouler un tube de cellophane de 30 mètres de long autour d'un tambour récupéré de la carcasse d'un Messerschmitt abattu. La partie inférieure est immergée dans un bain de dialyse, la rotation du cylindre étalant le film de sang sur la membrane (fig. 8). Malgré un effet clair sur l'épuration de l'urée, les 15 premiers patients ne survivent pas... La première patiente qui doit sa vie à la dialyse est traitée en 1945 pour une insuffisance rénale aigüe sévère sur sepsis : comateuse, elle se réveille à la onzième heure de dialyse et va aller de mieux en mieux jusqu'à la reprise de diurèse alors qu'elle était sur le point de mourir lors de la connexion. Et les succès vont s'enchaîner. Désireux de disséminer sa technique, W Kolff rapporte tous les détails dès 1946 et il construit promptement cinq appareils semblables qu'il offre à des centres étrangers.

Figure 8



Le rein artificiel construit par Willem Kolff. Le tambour rotatif recouvert d'un tube de cellophane est à moitié immergé dans un bain de dialyse (16)

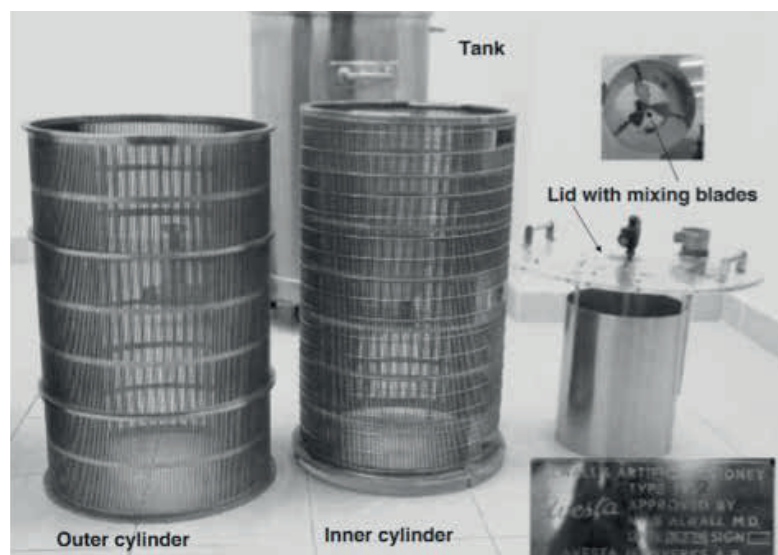
Un peu plus tard, un chirurgien canadien, Gordon Murray (1894-1976), (19) propose une variante de la machine de Kolff : il choisit d'accéder à la circulation du patient par un cathéter fémoral et il propulse le sang par une ingénieuse pompe-seringue. Il obtient lui aussi une épuration significative de l'urée.

Un système encore différent est construit peu après par Nils Alwall (1906-1986). Le cylindre recouvert de cellophane est devenu vertical et immobile et c'est le dialysat (qu'on remplace toutes les deux heures) qui circule autour de la membrane (fig. 9). Autre innovation : le dialysat provient d'un réservoir surélevé, ce qui permet d'utiliser la pression

hydrostatique pour obtenir, par ultrafiltration, la soustraction d'eau qui est un des objectifs du traitement chez l'insuffisant rénal en hypervolémie.

Déception pour ces pionniers : l'accueil que leurs inventions reçoivent chez leurs pairs est pour le moins mitigé. Un des seuls patrons à croire à l'avenir du rein artificiel est John Merrill à Boston : il adopte et perfectionne le système de Kolff, qui devient le rein Kolff-Brigham. Chez les autres pontes de l'époque, que ce soit en Europe ou aux USA, on condamne le traitement, jugé bien trop hasardeux. Il s'y ajoute un dédain certain pour ce qui n'est pas vraiment de la Science... (20). Mais les pionniers sont obstinés et ils sont convaincus d'être sur la bonne voie. Ils travaillent à l'amélioration de la performance et de la tolérance de la dialyse. L'idée leur vient d'augmenter la surface d'échange en aplatisant la cellophane et en faisant circuler le sang entre deux feuilles de la membrane. On réduit du même coup la résistance interne du circuit et on diminue également le volume de sang qu'il faut y introduire à la connexion. C'est l'avènement d'un nouveau modèle : le rein dit à plaques (fig 10). Plusieurs exemplaires sont mis au point de chaque côté de l'Atlantique. Le plus populaire est celui d'un urologue norvégien, Frederik Kiil (1921-2015) : il superpose quatre compartiments d'échange entre cinq plaques et utilise en outre une nouvelle membrane, encore plus perméable : la cuprophane. Plusieurs firmes pharmaceutiques perçoivent l'intérêt de fabriquer les deux types de dialyseur, les bobines de type Alwall et les plaques. Plus tard, viendront les capillaires (ou fibres creuses) qui ne sont que la version miniaturisée du prototype d'Abel (avec une surface d'échange considérablement amplifiée). Il restait encore une difficulté de taille pour envisager la dialyse au long cours : l'accès au courant sanguin car les ponctions répétées des veines périphériques à chaque séance finissaient par les rendre l'une après l'autre inutilisables... Dès 1949, Alwall avait bien pensé à placer un connecteur à demeure entre une artère et une veine mais il avait rencontré trop de complications avec les matériaux de l'époque.

Figure 9



Le rein artificiel construit par Nils Alwall. Le cylindre interne, recouvert de cellophane, est fixe et entièrement immergé dans un bain de dialyse que des pales font circuler autour de lui (17)

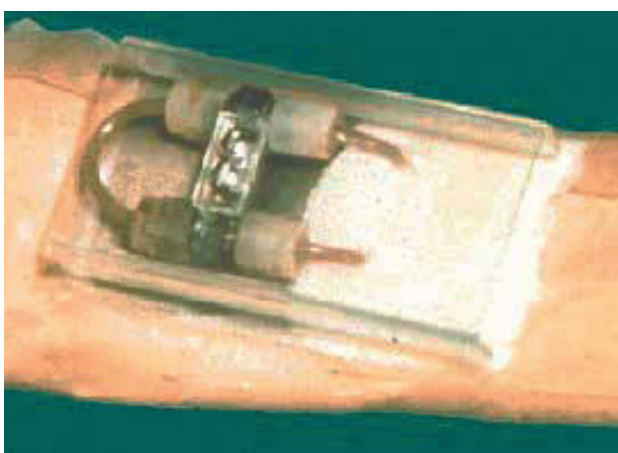
Figure 10



Version du rein de Kiil à 3 plaques (2 compartiments sanguins, 4 feuilles de cuprophane) dont la surface a encore été agrandie par l'interposition de petites pyramides (modèle « multipoint » Meltec) (17)

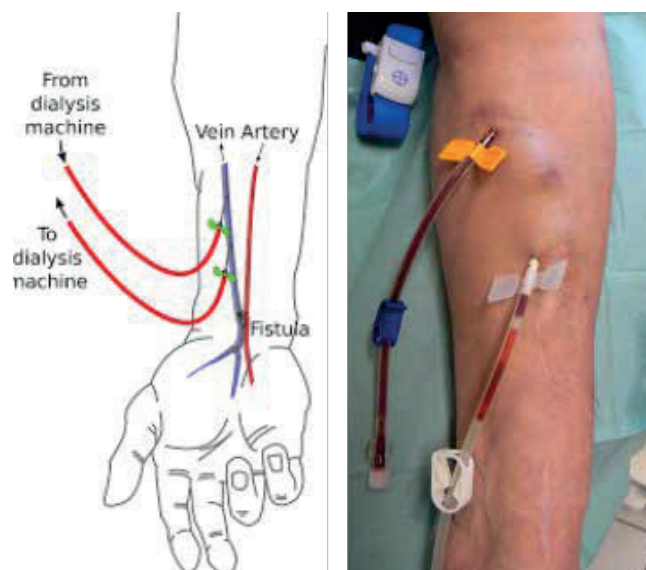
En 1960, Belding Scribner (1921-2003), mène un programme de recherche sur la dialyse à Seattle. Il reprend l'idée d'Alwall en utilisant un nouveau polymère qui connaît depuis peu un usage médical : le téflon. Il a l'avantage d'être chimiquement inerte et anti-adhésif. Les premiers shunts artério-veineux qu'il met en place (21) à l'avant-bras de ses trois premiers patients sont un succès : ils restent perméables entre deux séances, ce qui permet, pour la première fois, de disposer d'un accès permanent au courant sanguin (fig 11). A l'usage, ces shunts finissent cependant trop souvent par se thromboser. Nouveau progrès six ans plus tard à New-York : James Cimino (1928-2010) et ses collaborateurs (22) décrivent la technique de mise en place de la fistule artério-veineuse (fig 12).

Figure 11



Shunt artério-veineux de Scribner. Il est constitué de canules de téflon insérées dans l'artère et la veine et prolongées par un tube en silastic : il est ouvert pour la connexion au dialyseur et refermé après la séance (21)

Figure 12



Fistule artério-veineuse. En abouchant chirurgicalement à l'artère radiale une veine de l'avant-bras, celle-ci se dilate en quelques semaines sous l'effet de la pression artérielle. Elle peut alors être ponctionnée à chaque séance avec deux aiguilles de gros calibre qui assurent un bon débit dans le dialyseur

Elle est toujours l'accès vasculaire de choix aujourd'hui. L'ingéniosité de Scribner ne s'arrête pas là : c'est encore lui qui construit en 1963 un distributeur central de liquide de dialyse alimentant quatre postes – c'est la première « unité de dialyse » – et l'année suivante, une version individuelle autorisant le traitement à domicile.

A la fin des années 1960, le rein artificiel a conquis de haute lutte sa place en médecine. Il va se répandre à travers le monde, avec, chemin faisant, des membranes encore plus performantes et des progrès continus dans les appareils de surveillance de la séance. Mais les néphrologues de découvrir aussi avec le temps des complications propres à l'hémodialyse au long cours. Bien décrites par Charles van Ypersele (1933) à Bruxelles, les plus redoutables sont l'encéphalopathie aluminique (intoxication par l'aluminium provenant de l'eau de distribution et /ou des médicaments à base d'aluminium communément prescrits aux dialysés comme chélateur du phosphore) et une maladie ostéo-articulaire inédite, l'amylose dite depuis lors du dialysé, due au dépôt dans la synoviale d'une protéine (la bêta-2-microglobuline) qui n'est pas filtrée par la membrane de dialyse.

Mais au total, personne ne conteste aujourd'hui que la dialyse est un des plus beaux fleurons de l'histoire de la néphrologie !

Le développement de la dialyse péritonéale

Il faut attendre les années 1960 pour que la dialyse péritonéale (DP) soit proposée comme une modalité de suppléance de l'insuffisance rénale chronique (IRC) soutenant la comparaison avec l'hémodialyse (HD). La découverte de la dialysance de la membrane péritonéale et de sa capacité d'épuration remontent cependant à bien plus longtemps.

Dans la foulée des expériences de Thomas Graham, il avait en effet été établi que, parmi 15 membranes semi-perméables testées, artificielles et naturelles, le péritoine remportait la palme de l'efficacité (mais s'inclinait devant le collodion utilisé en HD sur le plan pratique) (15). EH Starling, que nous avons déjà croisé aux prémices de la physiologie, montre dès 1894 qu'il existe un passage bidirectionnel des molécules à travers le péritoine et que le mouvement de l'eau transite par les vaisseaux de cette membrane (23). On découvre un peu plus tard que l'urée traverse aisément le péritoine, que même les protéines peuvent la franchir et que le transfert des solutés est régi, tout simplement, par leur gradient de concentration.

C'est un Allemand, Georg Ganter (1855-1940), qui est le premier à utiliser la DP chez l'homme (24). Durant son assistantat, il note qu'après avoir remplacé le transsudat pleural d'un patient urémique en anasarque par une solution physiologique, son état clinique s'améliore pour un temps. Il teste ensuite cette technique chez des animaux urémiques, en utilisant leur cavité péritonéale ; en réitérant les infusions de liquide physiologique il apporte la démonstration que cette manœuvre abaisse le taux d'urée dans le sang. Le moment lui semble alors venu de passer à l'homme : en 1923, il instille 1,5L de solution physiologique dans la cavité péritonéale d'une patiente souffrant d'insuffisance rénale et observe bien l'effet attendu sur le taux d'urée. Malheureusement pour lui, sa carrière va être brisée par les nazis, qui ne lui pardonnent pas sa compassion pour les Juifs d'Allemagne (24).

Entre 1924 et 1960, plusieurs groupes, tant aux Etats-Unis qu'en Europe (notamment dans l'entourage de Kolff) apportent des modifications au cathéter de DP et à la composition du liquide de dialyse. Citons trois de ces contributions : Arthur Grollman (1901-1980) a l'idée de percer de petits orifices à l'extrémité distale du cathéter afin de faciliter la vidange de la cavité ; Morton H Maxwell (1924) a le mérite de simplifier la technique (infusion de 2 litres, temps d'échange de 30 minutes, drainage par la même voie et ainsi de suite jusqu'à la normalisation des paramètres sanguins) et donc de la populariser ; enfin, l'équipe du Naval Hospital de San Francisco parvient en 1956 à maintenir une patiente en DP durant 6 mois avec le même cathéter. A l'heure où l'HD chronique va prendre son envol, un cap paraît dès lors franchi pour la DP : elle est bien une alternative à l'HD, et qui plus est, moins complexe et moins coûteuse.

Ces derniers arguments seront déterminants dans le soutien institutionnel ou privé que reçoivent les cliniciens chercheurs, pour la plupart nord-américains, qui vont, au cours des années 1970, donner à la DP son statut actuel de thérapie de suppléance de l'IRC à part entière. Les principaux acteurs de ces progrès ont pour nom Fred Boen, Henry Tenkhoff, Norman Lasker, le duo Jack Moncrief – Robert Popovich et Dimitrios Oreopoulos.

Indonésien d'origine, Fred ST Boen (1927-2017) fait sa thèse à Amsterdam sur les facteurs déterminant l'efficacité de la DP. Belding Scribner l'invite à poursuivre ses recherches auprès de lui à Seattle. Il y développe en 1964 un remarquable système de DP automatisée, destiné au domicile (fig 13). L'encombrement du réservoir de 40L et surtout la fréquence des péritonites (qui lui fait opter pour l'enlèvement du cathéter après chaque séance hebdomadaire de 24h) freinent pourtant son succès. Ces deux difficultés sont brillamment surmontées par son collègue à l'Université de Washington Henry Tenkhoff (1930-2017) (25). Tenkhoff supprime le réservoir : il utilise l'eau courante qui, après purification dans un système d'osmose inverse, est mélangée à un concentrat. Il améliore en outre l'automatisation des échanges. Enfin et peut être surtout, s'inspirant du shunt artério-veineux mis au point dans son groupe et perfectionné à Vancouver, il a recours à un cathéter à demeure, en silicone. Il en teste méticuleusement la longueur idéale (en particulier le segment sous-cutané) ainsi que la forme (droite ou en queue

Figure 13



Machine de DP automatisée mise au point par Fred Boen (à noter le réservoir de 40L)

de cochon) et il l'équipe astucieusement de deux manchons en dacron qui en assurent l'arrimage cutané et l'étanchéité. Résultat : « A bacteriologically safe peritoneal access device » qu'il publie en 1968. Il fait aussi breveter un trocard d'insertion. Généreux, il en fait reverser les dividendes à la recherche en DP. Son cathéter (fig 14) reste aujourd'hui la référence en la matière (25).

Figure 14



Cathéter de DP conçu par H Tenkhoff (à noter l'interposition de deux manchons en dacron (25))

Norman Lasker (1927-2011) va, avec l'aide d'un mécène privé, perfectionner le système de DP tout en le simplifiant (automatisation plus grande des échanges et utilisation de sacs plastiques de dialysat de 2L). Son « cycleur », décrit en 1970, facilite grandement la réalisation de la DP au domicile. Jack Moncrief (1937) met lui aussi sur pied un programme de DP au Texas. Avec la collaboration d'un ingénieur, Robert Popovich (1939-2012), il étudie méthodiquement la cinétique des échanges de longue durée. Leurs recherches les amènent à proposer un schéma de 5 échanges quotidiens en continu (le liquide restant dans l'abdomen entre deux changements de poche) qui assurent une épuration et une soustraction d'eau optimales : leur méthode est publiée sous

le nom désormais consacré de Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire ou DPCA.

Néphrologue grec formé en Irlande et arrivé à Toronto en 1969, Dimitrios Oreopoulos (1936-2012) y prend d'emblée en charge quelques patients en DP. Séduit par les succès engrangés par Tenkhoff et Lasker, à qui il a rendu visite, Oreopoulos devient un zéléateur de la DP. Dès 1975, il traite près de 100 patients, devenant *de facto* le leader mondial de cette modalité thérapeutique. Comme Henry Tenkhoff, il n'aura de cesse d'en améliorer pas à pas la technique, notamment en matière de prévention de la péritonite. Ces deux pionniers illustrent parfaitement l'adage bien connu disant que c'est souvent la somme des petits détails qui fait la différence. Il lance par ailleurs la revue *Human Medicine*, tout un programme pour cet héritier d'Hippocrate, ardent défenseur d'une médecine holistique (26). Après la DPCA viendra la DPA (pour Dialyse Péritonéale Automatisée) où un cycleur automatique prend complètement en charge les échanges, qui peuvent dès lors se dérouler durant la nuit (fig 15). Avec l'expérience, la DP au long cours va aussi révéler sa limite principale : la perte progressive des qualités d'épuration de la membrane, qui en réduit dès lors l'efficacité. Quoi qu'il en soit, 50 ans de progrès auront permis à la DP (sous forme de DPCA ou de DPA) d'être aujourd'hui présentée sur un pied d'égalité avec l'HD chez nos patients arrivant en IRC.

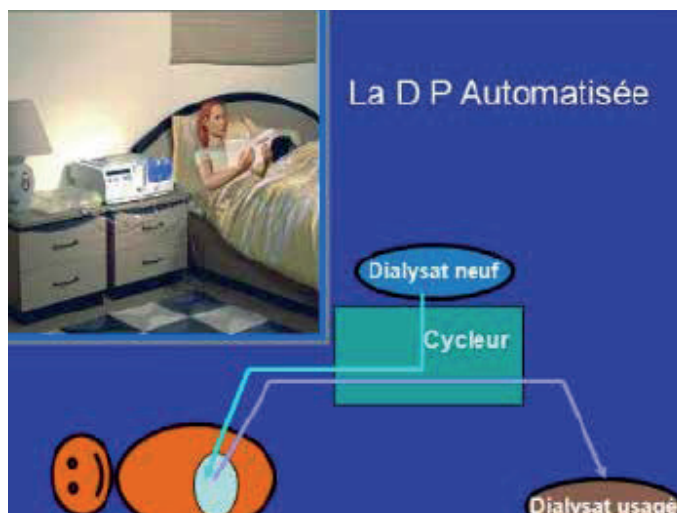
L'épopée de la transplantation rénale

Prolonger la vie d'un individu en lui greffant un organe prélevé sur un de ses semblables : ce rêve venu de la nuit des temps est devenu réalité au cours de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle. Et c'est par le rein qu'a commencé cette extraordinaire aventure médicale. Elle s'enracine comme on va le voir dans une terre fertilisée d'abord par des naturalistes, des biologistes et des physiologistes et ensuite par des immunologistes, des chirurgiens et des cliniciens.

Figure 15



Cycleur de dialyse péritonéale automatisée



Tout commence avec les jardiniers de l'Antiquité qui découvrent la greffe végétale. Bien étudié par Pline le Jeune, le procédé suscite déjà l'enthousiasme de Virgile quand il décrit « les platanes porteurs de pommes et les frênes à fleurs de poiriers ». Le terme de greffe, devenu greffe, vient d'ailleurs du latin *graphium* qui désigne le stylet avec lequel était pratiquée l'opération ; il s'applique ensuite, par extension, à l'intervention elle-même qui aboutit à la « pousse d'un fragment de plante insérée dans un autre végétal » (27). La greffe animale ne fait son entrée qu'au XVIII^{ème} siècle. Zoologiste devenu spécialiste de l'hydre d'eau douce, le Genevois Abraham Trembley (1710-1784) est le premier à montrer que deux fragments d'hydre « mis en contact, peuvent se toucher, s'attacher et se réunir aussi facilement que le font ceux des plantes » (27). Notons que les zoologistes répétant ces expériences remarqueront très tôt que, comme dans le règne végétal, il existe des incompatibilités entre hydres de couleur différente, les amenant à distinguer des greffes « légitimes » et des greffes « illégitimes ».

Le siècle suivant voit trois avancées, certes encore modestes, sur le long chemin menant à la transplantation d'organes : la réalisation des greffes de peau, la démonstration de la survie possible d'un organe en dehors du corps et l'ébauche d'une immunologie de la greffe. Facile à exécuter et aisée à surveiller, la greffe de peau est inaugurée chez l'homme en 1862 par le chirurgien genevois Jacques-Louis Reverdin (1842-1928) : il propose d'y recourir pour hâter la guérison de plaies atones. Comme chez l'animal, la réussite n'est toutefois au rendez-vous que si la peau provient du patient lui-même. De leur côté, les physiologistes mettent au point une pompe dotée d'un oxygénateur qui permet de perfuser et de conserver un organe *ex vivo* ; ils parviennent ensuite à remplacer le sang par une solution dite de Locke-Ringer, mimant la composition du sérum physiologique. Enfin, l'acceptation des autogreffes et le rejet des homogreffes (ou allogreffes, les deux mots désignant une greffe provenant d'un autre individu de la même espèce) ainsi que des hétérogreffes (ou xénogreffes, provenant d'un individu d'une autre espèce) commencent à être comprises avec les premiers pas de l'immunologie tissulaire dont il a été question plus haut (27).

De la première moitié du XX^{ème} siècle, on retiendra la mise au point des techniques chirurgicales autorisant la transplantation d'un organe vascularisé et l'échec, prévisible, des premières tentatives d'homogreffe humaine. C'est à l'école lyonnaise et à Alexis Carrel (1875-1944) en particulier que nous devons l'invention des anastomoses vasculaires. Carrel énonce les deux facteurs essentiels au succès de ce geste : la minutie des sutures et l'asepsie rigoureuse. C'est le rein qui est d'emblée l'organe préféré des expérimentateurs, et ce pour plusieurs raisons : sa dualité - le rein restant pouvant assurer le cas échéant la survie de l'animal - le calibre assez large du pédicule vasculaire et enfin le contrôle aisé de la fonction de la greffe par l'écoulement des urines. Appelé à diriger le département de chirurgie expérimentale du Rockefeller à New-York, Carrel y réussit, en 1908, chez une chienne, une auto-transplantation qui fonctionnera

durant plus de 2 ans. En rapportant cette observation en 1911, il conclut que « la greffe d'un organe est devenue une réalité ». Ses travaux seront couronnés par le Prix Nobel l'année suivante.

La technique de réimplantation étant maîtrisée, on ne s'étonnera pas que de hardis chirurgiens ne résistent pas à embarquer des patients en urémie terminale dans une greffe de rein comme traitement de la dernière chance. Tant les hétérogreffes (rein de porc, puis de chèvre transplanté dès 1906 au pli du coude) que les homogreffes (la première est une greffe d'un rein de cadavre implanté à la cuisse en 1933) (fig 16) se soldent, comme les greffes de peau, par un échec. Carrel avait pourtant bien mis en garde : « Avant de passer à l'homme, les efforts de recherche doivent se porter sur les méthodes biologiques qui empêcheront les réactions de l'organisme vis-à-vis du tissu étranger » (27)...

Les tentatives reprennent après 1945 avec deux pôles d'activité, Paris et Boston et une décennie décisive, 1950-1960. La technique de réimplantation s'affine et surtout, on assiste à la réussite des premières greffes rénales entre jumeaux univitellins, et puis – et c'est un tournant majeur – des premières greffes entre non-jumeaux.

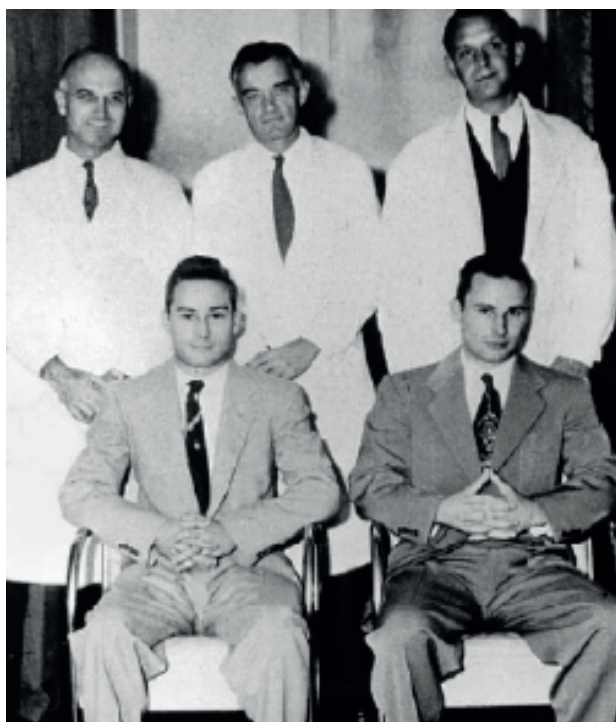
A Paris, durant le mois de janvier 1951, trois équipes, impliquées depuis plusieurs années dans la greffe expérimentale, tentent chacune une homogreffe de rein de donneur décédé chez l'homme. A leur tête, un brillant urologue, René Küss (1913-2006) (27). Il invente une technique de réimplantation vasculaire qui sera immédiatement – et définitivement – adoptée par tous les chirurgiens de transplantation : il place le rein greffé dans le bassin, en l'anastomosant aux vaisseaux iliaques (fig 16). En revanche, il n'obtient pas une meilleure tolérance de la greffe que ses prédécesseurs : les neuf greffes qu'il effectue en 1951 sont rejetées. Et René Küss d'en tirer la leçon : « dans l'état actuel des connaissances, seuls les jumeaux monozygotes sont susceptibles d'être greffés avec succès ». L'échec de la greffe très médiatisée effectuée l'année d'après à Necker par l'équipe de Jean Hamburger lui donne raison : malgré une semi-identité tissulaire, la greffe rénale reçue de sa mère par Marius Renard – un jeune charpentier venant de subir l'ablation d'un rein unique éclaté lors d'une chute – sera rejetée au 21^{ème} jour (28). Et la confirmation ultime de la prédiction de Küss arrive de Boston en 1954. Le chirurgien Joseph Murray (1919-2012) et le néphrologue John Merrill (1917-1984) réalisent en effet avec un succès total une transplantation rénale entre jumeaux monozygotes (leur identité génétique ayant été préalablement vérifiée par des greffes de peau croisées) (fig 17). Le jumeau greffé reprendra une vie normale, et, pour la petite histoire, il épousera son infirmière et ils auront une fille qui deviendra elle-même infirmière de dialyse... Le duo Murray-Merrill effectuera dans la foulée six autres greffes du même type, tout aussi réussies (29). Le problème restait néanmoins entier pour l'immense majorité des candidats à la greffe n'ayant pas de jumeau : il fallait trouver le moyen de contrer l'inévitable réaction de rejet. C'est ici qu'entrent en scène les immunologistes.

Figure 16



Pyélographie d'un rein transplanté à la cuisse – avec mise à la peau de l'uretère – par l'équipe de J. Murray à Boston (à gauche) et celle d'un rein transplanté dans le bassin – avec réimplantation de l'uretère dans la vessie – par l'équipe de R. Küss à Paris (à droite), en 1951 (27)

Figure 17



L'équipe du Brigham de Boston (de gauche à droite : Joseph Murray, John Merrill et Hartwell Harrison) derrière les jumeaux Herrick peu après la greffe historique de 1954

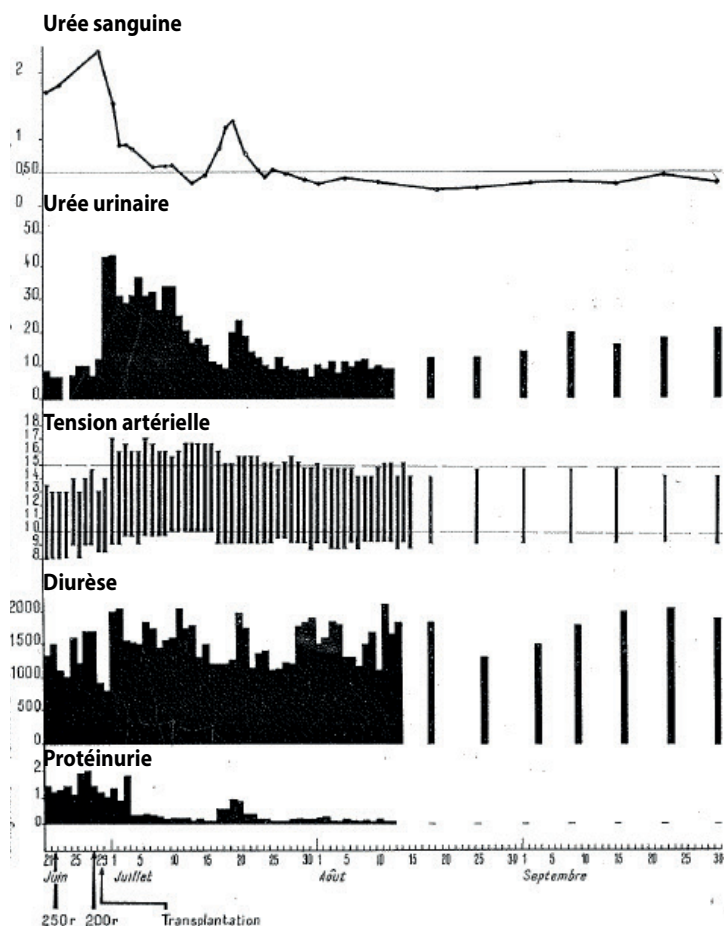
Les recherches en immunologie avaient amené à distinguer deux types d'immunité : l'une véhiculée par les anticorps circulants, dès lors appelée « humorale » et l'autre, découverte plus tard, médiée par les lymphocytes, dès lors appelée « cellulaire ». En 1954, l'école du Royaume Uni, sous la direction de Peter Medawar (1915-1987) établit le rôle majeur de l'immunité cellulaire dans la réaction de rejet en montrant que chez la souris les lymphocytes sont capables de transférer spécifiquement à un autre animal la réaction immunitaire suscitée par une greffe de peau ou d'un autre tissu, ce que P Medawar appellera le « transfert adoptif »,

démonstration dont l'importance lui vaudra le Nobel en 1960. Restait à identifier la cible antigénique reconnue par les lymphocytes de l'homme. Ce sera l'œuvre de Jean Dausset (1916-2009), un hématologue chercheur que Jean Hamburger a convaincu de s'intéresser à l'immunologie de transplantation : il découvre dans les années 50 le complexe majeur d'histocompatibilité gouvernant la réaction de rejet cellulaire. En collaboration avec d'autres chercheurs, dont Paul Terasaki (1920-2016) aux USA et Jon van Rood (1926-2017) à Leiden, il fournira ensuite une description détaillée de ce que nous appelons aujourd'hui le système HLA (pour Human Leucocyte Antigens) auquel se réfèrent le typage leucocytaire qui définit l'histocompatibilité entre donneur et receveur ainsi que le fameux cross-match (test croisant le sérum du receveur et les cellules sanguines du donneur afin de détecter d'éventuels anticorps anti-HLA) préalable à toute greffe. Jean Dausset obtiendra lui aussi le prix Nobel en 1980. Pour tenter de réussir une allogreffe, il fallait donc arriver à paralyser la réaction lymphocytaire.

La première méthode utilisée est l'irradiation totale du receveur à haute dose : les lymphocytes sont ainsi détruits et une greffe de moelle provenant du futur donneur d'organe donne ensuite naissance à de nouvelles lignées hématopoïétiques qui reconnaîtront le greffon comme propre et non comme étranger. Méthode théoriquement idéale, mais cliniquement dangereuse... Loin du succès obtenu chez la souris, les premiers patients ainsi préparés à la greffe aux USA meurent de complications hémorragiques ou infectieuses (29). A Boston comme à Paris, la décision est alors prise, d'une part de recourir à une dose plus faible de radiothérapie, et d'autre part de minimiser l'incompatibilité tissulaire en s'adressant à des jumeaux dizygotes. Sur chacun des deux sites, c'est enfin la réussite, en cette mémorable année 1959 : publié à quelques mois d'intervalle par Jean Hamburger et John Merrill (qui se sont concertés) le succès de la greffe chez leurs deux jumeaux dizygotes sera consolidé par leur longévité, puisque les receveurs survivront chacun plus de 20 ans (30, 31). A noter que le cap critique du 21^{ème} jour, redouté par Jean Hamburger, sera bien une « crise du

transplant », spontanément réversible chez le patient de Necker (fig 18) et répondant à un traitement par cortisone chez le patient de Boston. Le travail obstiné de l'équipe de Boston sera honoré par le prix Nobel de 1990, décerné à Joseph Murray.

Figure 18



Evolution de la greffe effectuée à Necker le 29 juin 1959 entre jumeaux dizygotes ; à noter la normalisation rapide du taux d'urée, sa réascension au 21^{ème} jour (la « crise du transplant ») et sa régression spontanée avec maintien d'une fonction rénale normale à 3 mois (31)

La voie est désormais tracée. En recourant à un protocole similaire d'irradiation et en y ajoutant durant les 3 jours précédant la greffe de la cortisone ainsi qu'un nouveau médicament ayant des propriétés immunosuppressives, la 6-mercaptopurine – dont Roy Calne (1930) vient de démontrer l'efficacité en transplantation expérimentale – René Küss réussit à son tour, dès 1960, quelques greffes provenant de donneurs qui sont cette fois non apparentés (27). Un nouveau pas est donc franchi.

L'utilisation systématique d'azathioprine (un dérivé de la 6-mercaptopurine) et de corticoïdes permet bientôt de se passer de la radiothérapie, décidément trop agressive et les

corticoïdes à haute dose s'avèrent le plus souvent capables de juguler les crises de rejet. A la suite de ces pionniers, des programmes de greffe rénale sont lancés un peu partout dans le monde dans les années '60.

Diverses améliorations vont en rendre la réalisation encore plus aisée et plus sûre. Sur le front des immunosuppresseurs, c'est la mise au point d'un sérum anti-lymphocytaire produit par un animal qu'on a immunisé avec des lymphocytes humains, puis la découverte en 1972 d'un nouvel immunosuppresseur, la cyclosporine. S'agissant du prélèvement sur donneur décédé, c'est le nouveau concept du décès, à savoir la mort cérébrale (voir plus loin), qui permettra à Guy Alexandre (1934) d'effectuer en 1963, dans notre institution, le premier prélèvement de rein sur un donneur en coma dépassé « à cœur encore battant assurant la préservation des reins ». Sur le plan logistique, c'est la création d'Eurotransplant (banque d'organes visant à attribuer à chaque receveur l'organe disponible le plus compatible) par Jon van Rood sans oublier, last but not least, la mise sur pied d'unités de dialyse, compagnons indispensables des services de transplantation rénale.

Le rein n'était que le premier chapitre du grand livre de la transplantation d'organe : le foie, le pancréas, le cœur, le poumon et l'intestin allaient bientôt constituer la suite de ce passionnant récit (27).

La dialyse et la greffe, laboratoires de la bioéthique

S'il est vrai que l'éthique médicale, inhérente à l'exercice de la médecine, remonte au serment d'Hippocrate, ce qu'on appelle aujourd'hui la bioéthique en est un champ relativement récent, apparu à la fin des années 1960, lorsque les médecins sont confrontés à des questions morales inédites suscitées par des interventions nouvelles sur le vivant. Le néologisme apparaît pour la première fois en 1971.

Il n'est pas exagéré de dire que l'avènement de la dialyse et de la greffe rénale a joué un rôle important dans l'émergence de la bioéthique. L'ouverture de la première unité de dialyse a d'emblée soulevé la question de la modalité de sélection des heureux élus. La même question a surgi avec la greffe rénale. Celle-ci impliquant par ailleurs la contribution d'un donneur, d'autres questions surgissent : dans quelles conditions peut-on recourir au prélèvement d'un rein chez un donneur vivant ? Et chez un donneur décédé ? Est-il admissible de rémunérer un donneur ? Des lois et recommandations ont jalonné un demi-siècle de pratique. Certaines des questions initiales font encore et toujours débat aujourd'hui. Voyons comment les pionniers ont abordé ces questions.

Nous sommes à Seattle en 1961. Belding Scribner est aux anges : le succès de la dialyse chez ses quatre premiers patients, à raison de deux séances par semaine, fait entrevoir le formidable avenir de ce nouveau traitement. Mais il ne dispose que de 3 postes de dialyse et son budget est limité. Sa préoccupation est dès lors de savoir comment il va sélectionner les candidats qui accourent à la porte de son centre. Il s'en ouvre à un collègue qui enseigne la médecine

générale. Ils conviennent que l'approche strictement médicale et plutôt paternaliste qui prévalait jusque-là a fait son temps et qu'il serait plus sage et plus juste de confier la décision à un comité représentatif de la société : c'est ainsi que se constitue en 1962, un « Admissions and Policy Committee », réunissant un médecin non néphrologue, un juriste, une ménagère, un cadre, un responsable syndical, un élu et un ministre du culte (32). Après avoir exclu de recourir au tirage au sort ou à l'ordre d'arrivée, ce comité élabore les critères suivants : âge inférieur à 45 ans, absence de complications sévères, stabilité émotionnelle, coopération au traitement et rôle dans la société. C'est sur ce dernier point, ainsi que sur le caractère secret de la délibération du comité que les critiques ne tardent pas à fuser. Le Life Magazine s'en empare et choisit un titre choc, qui fera date : « Life or Death Committee » (32). B. Scribner n'est pas vraiment surpris. Il pense que son comité est pour l'heure « the best of a bad solution ». Ce qui ne l'empêche pas d'entreprendre un lobbying tous azimuts pour faire reconnaître et rembourser la dialyse par le Medicare fédéral. Il y arrivera 10 ans plus tard avec l'aide de nombreux collègues, dont Carl Gottschalk (32). Toujours est-il que la constitution du comité de Seattle est aujourd'hui considérée par les bioéthiciens comme un acte fondateur de leur discipline. L'évolution des indications du traitement par dialyse au cours des décennies suivantes illustre assez bien les principes de base de la bioéthique : la justice distributive lorsque la ressource est limitée avec, dans le cas du comité local, le choix de critères « d'utilité » (plutôt qu'une stricte égalité) afin d'optimiser les bénéfices du traitement ; la « bienfaisance » du traitement et, son corollaire, la « non malfaisance » (le « primum non nocere » de nos pères...), principe qu'il s'agit de bien garder à l'esprit depuis que la dialyse s'est étendue à des patients soit très âgés soit nouveaux-nés ou encore des patients atteints de comorbidité grave chez lesquels l'instauration de la dialyse risque de ruiner la qualité de vie (33) ; enfin, le respect de l'autonomie du patient, entendu ici comme la prise en compte des valeurs et des préférences du patient dans son contexte de vie. Avec l'aide de son équipe soignante, le néphrologue a aussi appris comment, dans des cas indécis, proposer un traitement à l'essai, comment arrêter le traitement en fin de vie, comment gérer les conflits avec les patients difficiles etc. Enfin, en co-responsable des deniers publics, il n'oublie pas que les traitements de suppléance rénale engendrent un coût élevé pour la société au profit d'une minorité d'entre eux.

S'agissant de la greffe rénale, transportons-nous maintenant sur la cote est des USA, à Boston, le 22 décembre 1954. Joseph Murray ne trouve pas le sommeil : le lendemain, il a décidé de greffer avec son équipe les Herrick, jumeaux identiques : opportunité unique pour une situation unique... Il n'est pas question d'avoir le moindre pépin. Surtout chez le donneur (34). Et par-dessus le marché, le secret de l'intervention a été éventé. La radio en parle. La presse sera là... Tout se déroulera au mieux comme nous l'avons vu. Comme ses quelques prédécesseurs et ses nombreux successeurs, Murray a bien conscience que, pour la première fois dans l'histoire de la médecine, un chirurgien opère une personne pour le bénéfice exclusif d'une autre. Avant de se lancer dans l'aventure, il a lui aussi pris conseil auprès de collègues d'autres hôpitaux, de religieux, de

juristes et d'hommes publics. Un comité d'éthique avant la lettre au fond... Par la suite, la transplantation par rein de donneur vivant sera codifiée et des conférences de consensus organisées par le comité d'éthique de la Société Internationale de Transplantation serviront de référence aux équipes à travers le monde. Deux grands principes seront affirmés : ne pas nuire à la santé du donneur et exiger la gratuité de ce qui est d'ailleurs appelé un don... Ce qu'avait rappelé l'OMS en 1991 en écrivant que « le corps humain et ses parties ne peuvent être l'objet de transactions commerciales ». Et pourtant, le trafic d'organes se développera dans plusieurs pays (35). Parfois sans le moindre encadrement, comme en Inde ou au Pakistan, avec, à la clé, une exploitation prévisible des plus démunis. Mais parfois aussi avec la caution des autorités publiques : ainsi, en Iran, depuis 1988, une association contrôlée par l'état recrute des donneurs anonymes, organise leur bilan et distribue les reins dans les centres de transplantation. Les donneurs perçoivent une rétribution et bénéficient d'une assurance-santé à vie. Une politique qui, selon les tutelles de ces programmes, a fait disparaître et le trafic et les listes d'attente. Surfant sur le même pragmatisme, plusieurs autorités américaines plaident actuellement pour la mise en place d'une « juste compensation financière » du don de rein qui, selon leur projection, devrait, par l'afflux attendu de donneurs, sauver de nombreuses vies et, en sortant les patients de dialyse, générer de substantielles économies dans le budget de la santé (36). C'est faire bien peu de cas, rétorquent les éthiciens, de la pression qu'exercerait un tel système sur les citoyens les plus pauvres et les plus endettés, allant dès lors à l'encontre du principe de justice (37). Le débat n'est pas clos...

Concernant le prélèvement de rein chez un donneur décédé, il fallait bien entendu avoir toutes les garanties quant à la réalité du décès tout en raccourcissant au maximum le temps d'ischémie (depuis l'arrêt du cœur jusqu'à la réimplantation du rein chez le receveur) de manière à préserver la fonction de l'organe. Deux progrès arrivent à point nommé pour les transplantateurs : la perfusion rapide du rein par un liquide de conservation à 4°, qui permet de prolonger le temps d'ischémie ; et surtout la possibilité nouvelle de faire le prélèvement chez un donneur en état de coma dépassé chez lequel la circulation est entretenue artificiellement (assistance respiratoire et circulatoire etc...). Cet état de coma dépassé, décrit par des neurophysiologistes français en 1959, va conduire à une redéfinition de la mort : elle peut désormais être prononcée lorsque l'activité cérébrale est complètement et définitivement disparue (deux EEG plats à 4h d'intervalle) alors même que l'activité cardiaque est encore préservée pour un temps. C'est une petite révolution... Elle mettra un certain temps, on peut le comprendre, à se traduire dans les législations nationales. Comme on l'a vu, les pionniers de la transplantation n'ont pas attendu le législateur pour appliquer le concept de la mort cérébrale. Rétrospectivement, il est réconfortant de voir que, bien avant la création des comités d'éthique, les autorités ont accordé leur confiance aux équipes neurochirurgicales responsables. La reconnaissance de l'état de mort cérébrale ouvre ensuite la voie à la greffe des autres organes, tel le cœur. Encore faut-il ensuite disposer

des organes en suffisance. Ce qui suppose un consentement du donneur ou de sa famille. Ici aussi, on assiste à une heureuse évolution des esprits, soutenue explicitement par le législateur dans des pays comme la Belgique et la France, pays dans lesquels il y a plus de 40 ans est promulguée une loi sur le prélèvement qui repose sur trois grands principes : le consentement présumé, l'anonymat et la gratuité. Le plus emblématique est le premier. Souvent traduit par le « qui ne dit mot consent », il présume que tout un chacun est, sauf s'il s'y est explicitement opposé de son vivant, un donneur d'organes potentiel. Augurer de la générosité de chacun de nous, parier sur la solidarité : n'est-ce pas, avec cette loi et avec le don du vivant, un des plus beaux messages que nous lègue l'histoire de la néphrologie ?

Références

1. Michielsen P. L'histoire de la biopsie rénale. *Néphrologie d'Hier et d'Aujourd'hui* 1994;3:4-8.
2. Habib R. La biopsie rénale: historique. In: Atlas de Pathologie rénale. Paris, *Médecine-Sciences*, Flammarion 2008:1-7.
3. Cameron JS and Hicks J. The introduction of renal biopsy into nephrology from 1901 to 1961: a paradigm of the forming of nephrology by technology. *Am J Nephrol* 1997;17:347-358.
4. Berger J, Hinglais N, Striker L. Intercapillary deposits of IgA-IgC. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1957-1959.
5. Maddox DA, Deen WM, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration. VI. Studies in the primate. *Kidney Int* 1974;5:271-278.
6. Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, Glasscock RJ, Robertson CR, Brenner BM. Permselectivity of the glomerular capillary wall. Facilitated filtration of circulating polycations. *J Clin Invest* 1978;61:72-78.
7. Lenkkeri U, Mannikko M, McCready P et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 1999;64:51-61.
8. Eknoyan G. A history of diabetes insipidus: paving the road to internal water balance. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1175-1183.
9. Valenti G and Tamma G. History of diabetes insipidus. *G Ital Nefrol* 2016;33 Suppl 66.
10. Proesmans W. Threading through the mizmaze of Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:896-902.
11. Kopple JD. History of dietary protein therapy for the treatment of chronic renal disease from the mid 1800s until the 1950s. *Am J Nephrol* 2002;22:278-283.
12. Krzesinski JM. History and trends in the treatment with diuretics. *Rev Med Liege* 1996;51:30-34.
13. Freis ED. Historical development of anti-hypertensive treatment. In: Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Second Ed. Laragh JH and Brenner BM (eds). *Raven Press*, New York, 1995;2741-2751.
14. Beyer KH. Chlorothiazide. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13:15-24.
15. Cameron JS. The prehistory of haemodialysis as a treatment for uraemia. *G Ital Nefrol* 2016;33 Suppl 66:33.
16. Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. *Am J Nephrol* 1997;17:289-298.
17. Twardowski ZJ. History of hemodialyzers' designs. *Hemodial Int* 2008;12:173-210.

REMERCIEMENTS

Au Pr. Cédric Hermans, Rédacteur en Chef de Louvain Médical et au Comité de Rédaction de l'Ama Contacts qui m'ont ouvert les pages de la revue pour y publier le texte de cette brochure.

A Mmes Cathy Nackom, Chantal Fagot (secrétariat du Service de Néphrologie des cliniques universitaires Saint-Luc) et Isabelle Istasse (rédaction de Louvain Médical) pour leur compétence et leur patience dans la mise en page du manuscrit.

Références

18. Cameron JS. Practical haemodialysis began with cellophane and heparin: the crucial role of William Thalhimer (1884-1961). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1086-1091.
19. Fellner SK, Purkerson ML. Gordon Murray: heparin, hemodialysis and hubris. *Am J Nephrol* 2002;22:271-277.
20. Peitzman SJ. Origins and early reception of clinical dialysis. *Am J Nephrol* 1997;17:299-303.
21. Blagg CR. The early years of chronic dialysis: The Seattle contribution. *Am J Nephrol* 1999;19:350-354.
22. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966;275:1089-1092.
23. The emergence of Peritoneal Dialysis. www.ispd.org/media/pdf/Genesis.pdf
24. Heidland A. et al. Georg Gauter – a pioneer of peritoneal dialysis and his tragic academic demise at the hands of the Nazi regime. *J Nephrol* 2004;17:1-4.
25. Szeto CC, Ing TS, Li PK. In memoriam of Henry Tenckhoff. *Artif Organs* 2017;41:697-699.
26. Dombros NV. Dimitrios Oreopoulos – May he rest in peace. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1439-1440.
27. Küss R et Bourget P. Une histoire illustrée de la greffe d'organes. 1992. *Laboratoires Sandoz, Rueil Malmaison*.
28. Legendre Ch et Kreis H. A tribute to Jean Hamburger's contribution to organ transplantation. *Am J Transpl* 2010;10:2392-2395.
29. Epstein M. John P. Merrill: the father of nephrology as a specialty. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:2-8.
30. Merrill JP et al. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med* 1960;262:1251-1259.
31. Hamburger J et coll. Transplantation d'un rein entre jumeaux non monozygotes après irradiation du receveur. *Presse Med* 1959;67:1771-1775.
32. Butler CR, Mehrotra R, Tonelli MR, Lam DY. The evolving ethics of dialysis in the United States: a principlist bioethics approach. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:704-709.
33. Thorsteinsdottir B, Swetz KM, Albright RC. The ethics of chronic dialysis for the older patient: time to reevaluate the norms. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:2094-2099.
34. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. 1955. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:201-204.
35. Ghoneim MA. Organ donation and kidney sales. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:467.
36. Held PJ, McCormick F, Ojo A, Roberts JP. A cost-benefit analysis of government compensation of kidney donors. *Am J Transplant* 2016;16:877-885.
37. Koplin J. Choice, pressure and markets in kidneys. *J Med Ethics* 2018;44:310-313.

Ces innovations issues de la recherche qui vont changer notre pratique de la Néphrologie

La lecture de l'ouvrage remarquable du Professeur Pirson est une grande leçon de modestie tant les progrès de la science médicale néphrologique y sont bien racontés, tant ces progrès sont importants. Quelle meilleure preuve que la Néphrologie est la plus belle des disciplines par ses dimensions historique, scientifique, médicale et humaniste ! Combien de millions de vies sauvées par le spectromètre de flamme pour le dosage du potassium, par le développement de la dialyse et de la transplantation, par la découverte des groupes HLA inspirée par Jean Hamburger à Jean Dausset indispensable à la maîtrise du rejet, et par les progrès fondamentaux accomplis dans la connaissance du fonctionnement du néphron ? Est-ce à dire que la néphrologie progressera à la même vitesse ? Faudra-t-il attendre plus de 4 siècles après la découverte du corpuscule de Malpighi pour faire le diagnostic du type de glomérulonéphrite et personnaliser son traitement sur une puce hybridée avec le sang ou l'urine du patient ? Certainement pas... Nous vivons une formidable révolution technologique dans tous les domaines qui va transformer la compréhension des maladies et la pratique de la Néphrologie dans toutes ses composantes : diagnostic, prévention, et traitement. Quelle chance pour les jeunes générations, quel bonheur pour les plus anciennes !

La révolution est en marche en génétique, en immunologie, en imagerie, en bioinformatique et dans les sciences du calcul. Il n'est pas possible dans une courte post-face d'anticiper tous les progrès à venir, et ce serait beaucoup trop ambitieux. Mon propos est plutôt de présenter certaines facettes qui vont changer notre façon de penser et d'agir de scientifique et d'abord de médecin.

Grâce aux progrès fulgurants de la génétique et à la baisse spectaculaire des coûts, le diagnostic des maladies monogéniques sera bientôt achevé, en dehors de cas très rares, par une analyse de l'exome voire du génome entier. Nous sommes maintenant entrés dans l'ère du déchiffrement des maladies polygéniques comme le diabète ou l'hypertension, avec l'identification des variants génétiques à risque ou protecteurs et des modifications épigénétiques induites par l'environnement. Le raffinement des techniques de GWAS (études d'association génétique

des variants d'une seule base d'ADN) à partir de grandes cohortes de patients d'ethnicité diverse, le séquençage à haut débit des locus d'intérêt, les études de méthylation des promoteurs, les analyses bioinformatiques pour l'identification des gènes régulés permettront une cartographie précise des mécanismes génétiques et moléculaires qui prédisposent à une maladie et qui la caractérisent. La compréhension de ces mécanismes fournira des biomarqueurs diagnostiques et pronostiques, et de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces études pourront être réalisées à partir de prélèvements de petit volume, idéalement d'une goutte de sang ou de salive. Les cancérologues nous ont montré la voie puisqu'il est maintenant possible de réaliser une véritable cartographie des tumeurs qui permet de choisir le meilleur traitement, de l'adapter quand les cellules tumorales mutent, et de surveiller son évolution à l'aide de biomarqueurs bien caractérisés dans le cadre d'une médecine de plus en plus personnalisée.

Cette révolution est maintenant « descendue » à l'échelon cellulaire grâce à la miniaturisation des techniques, permettant l'identification du transcriptome, c'est-à-dire l'ensemble des ARN messagers, d'une seule cellule. C'est ainsi que de nouvelles cellules rénales ont été découvertes, intermédiaires entre les cellules principales et les cellules intercalaires du canal collecteur, une observation que Gabriel Richet avait faite il y a 50 ans au microscope électronique à balayage. Ce n'est plus à l'échelle d'un organe qu'on essaie de comprendre les mécanismes de la maladie, mais véritablement à l'échelon de la cellule malade. Qu'en est-il pour le clinicien ? La possibilité d'analyser le transcriptome des cellules rénales desquamées dans l'urine ou prélevées d'une biopsie rénale et d'en tirer des conclusions sur la nature ou l'activité de la néphropathie si importante pour guider la thérapeutique.

Que dire de la révolution immunologique ? L'évolution des connaissances dans le domaine amènera inéluctablement à élucider les mécanismes du rejet de greffe et à proposer des thérapeutiques ciblées. Il est illusoire de penser qu'une seule combinaison thérapeutique contrôlera le rejet ; au contraire on peut penser que celle-ci sera adaptée à la génomique

différente du donneur et du receveur, au répertoire des épitopes des molécules HLA, et plus généralement aux « allodifférences » y compris et peut être surtout au-delà du système HLA. Un autre progrès majeur que nous ont apporté encore une fois les oncologues est la capacité de dresser des lymphocytes tueurs contre leurs cibles ; ces cellules sont manipulées pour exprimer un récepteur chimérique qui peut reconnaître un antigène sur les cellules tumorales et les détruire. De telles cellules commencent à être utilisées dans le traitement des maladies auto-immunes.

L'imagerie fonctionnelle connaît des progrès fulgurants, qu'il s'agisse de l'évaluation de l'oxygénation des tissus ou des premières tentatives de visualisation du collagène, si bien que dans un futur relativement proche les cliniciens recevront une imagerie morphologique et fonctionnelle du rein donnant une image globale, particulièrement attendue pour suivre l'évolution des insuffisances rénales aiguës mais aussi des néphropathies chroniques.

La conjonction des analyses génétiques à haut débit, des approches « Omiques » sous leurs différentes formes (génomique, protéomique, peptidomique, métabolomique) et des images fonctionnelles sera n'en doutons pas au cœur du renouvellement des pratiques. Le risque prévisible est la submersion sous les données. C'est là qu'intervient l'*intelligence artificielle* présentée comme un nouveau concept alors qu'elle a vu officiellement le jour en 1956, à Dartmouth College, Hanovre, New Hampshire aux Etats-Unis, lors d'une Ecole d'été organisée par 4 chercheurs. Qu'on ne s'y trompe pas, l'intelligence artificielle n'est pas douée d'intelligence, elle est adaptative, capable d'apprentissage, mais elle n'est pas innovante, en tout cas dans sa conception actuelle. C'est un outil irremplaçable pour l'analyse des grands nombres (*big data*) produits par les « Omiques ». Plus généralement toutes les sciences subissent une rupture épistémologique majeure avec les expériences dites *in silico* parce qu'elles s'effectuent grâce à des processeurs puissants dont le cœur est fait de silicium, et qu'elles s'opposent aux expérimentations *in vivo* et *in vitro*. A n'en pas douter, cette approche intégrative à multi-étages, du gène au produit du métabolisme, produira une foule de marqueurs spécifiques des maladies dont certaines, voire beaucoup, devront être reclassées en fonction des biomarqueurs identifiés. Pour prendre un exemple très simple, la découverte successive des antigènes impliqués dans les glomérulopathies extramembraneuses, en particulier du récepteur de la phospholipase A2, a complètement changé la donne en terme de diagnostic, d'indications thérapeutiques et de surveillance des patients.

En aval de la recherche fondamentale et translationnelle, l'intelligence artificielle est déjà entrée dans les pratiques diagnostiques de façon éclatante : elle est supérieure à l'œil humain pour le diagnostic de certaines lésions cutanées (mélanome) et pour l'analyse de l'imagerie, aidant le radiologue à augmenter ses

performances; par son analyse globale et quantitative, elle apporte des données irremplaçables dans l'analyse des biopsies.

Une autre révolution est en marche, celle de l'organe sur puce dont certains sont déjà commercialisés pour les études expérimentales. L'objectif est ici de reproduire dans un système miniaturisé les caractéristiques d'un organe humain à partir de cellules souches qui peuvent devenir hautement différenciées grâce à des cocktails de facteurs de transcription et des conditions de culture *ad hoc*. Ce système peut être sophistiqué en introduisant des conditions hémodynamiques appropriées comme celles qui existent dans la paroi capillaire glomérulaire. Les développements attendus sont considérables en recherche pharmaceutique pour le criblage à haut débit de nouvelles molécules à visée thérapeutique dans un système beaucoup plus pertinent que l'expérimentation animale. Ces organes sur puce représentent la première étape d'une médecine régénérative qui ne pourra être fructueuse dans un organe aussi complexe que le rein avec plus de 25 types cellulaires différents que si les mécanismes d'interaction entre les cellules sont parfaitement analysés.

L'exercice médical sera-t-il pour autant devenu purement scientifique ? Evidemment non. Qui mieux que le médecin peut reconstituer l'histoire médicale, personnelle et familiale, examiner le patient pour faire le diagnostic de rétention aiguë d'urine (mieux qu'un exome !), prendre en compte l'ensemble des données dans le contexte social, humain, familial et professionnel ? Le médecin ne doit pas craindre des progrès qui le dépasseront dans leur dimension technologique, il doit au contraire exploiter au mieux les données qui auront été pré-digérées par les techniques de l'intelligence artificielle. Celle-ci permettra d'améliorer les performances du médecin, mais rien ne remplacera la conscience, la confiance, l'empathie sans lesquelles l'acceptation d'un diagnostic qui engage l'avenir du patient ou la mise en place d'un traitement lourd ou de longue haleine, sont vouées à l'échec. Sans l'empathie, cette capacité à ressentir les émotions de l'autre et à se mettre à sa place, peut-on faire une bonne médecine, ou tout simplement de la médecine ? Ainsi le défi des études médicales sera plus que jamais de concilier science et humanisme, et d'aborder les nombreux problèmes éthiques qui ne manqueront pas de se poser. Nous néphrologues, sommes rompus à ces problèmes que nous connaissons bien avec la dialyse et le greffe. Il n'est pas abusif de dire que dès sa naissance, la Néphrologie a été un laboratoire de l'éthique. Nul doute que nous saurons évoluer au rythme des défis éthiques que nous rencontrerons.

Je ne voudrais pas terminer sans avoir un mot pour les déshérités, ceux qui demeurent à l'écart du progrès ou dans des pays moins favorisés. Il ne faudrait pas que les progrès fulgurants que nous allons connaître et qui vont transformer notre pratique médicale, soient pour quelques-uns seulement, accentuant ainsi

encore la fracture sociale et planétaire. L'un des plus grands défis est de les rendre accessibles au plus grand nombre. Les progrès scientifiques reposant sur des moyens technologiques considérables et coûteux mais débouchant sur des tests simples et robustes, ainsi que le développement de la télémédecine, devraient permettre de gommer les différences mais le coût des thérapies innovantes restera pour longtemps un obstacle insurmontable.

A l'évidence, des adaptations dans l'enseignement et l'exercice de la médecine sont nécessaires pour suivre les révolutions scientifiques qui nous traversent et que nous devons accueillir avec enthousiasme, mais comme le disait le grand Maître Lyonnais Jules Traeger à un externe en médecine au cours d'une très belle interview, en parlant du malade : « *Lui avez-vous pris la main ?* ». A coup sûr, une question qui traversera les âges tant le cœur de notre métier est l'homme.

Paris, 10 Août 2019
Professeur Pierre Ronco

Pr Yves Pirson

Docteur en Médecine de l'UCLouvain en 1970, Yves Pirson se spécialise en Médecine Interne-Néphrologie et entre dans le Service de Néphrologie du Professeur Charles van Ypersele en 1975. Il développe avec le Professeur Guy Alexandre la Clinique de Transplantation Rénale puis crée aux Cliniques Saint-Luc de Bruxelles la Clinique des Maladies Rénales Génétiques. C'est dans ces deux domaines qu'il oriente ses travaux de recherche clinique, avec une prédilection pour la polykystose rénale et le syndrome d'Alport.

Il devient Professeur Clinique en 1992 et Chef de Service de Néphrologie aux Cliniques Saint-Luc de 1998 à 2003. Il est Président de la Société de Néphrologie (qui deviendra la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation) de 2003 à 2005. Il est membre de l'Académie Royale de Médecine de Belgique et Vice-Président de la Fondation Maladies Rares (France).

Pr Christian Combe

Christian Combe est professeur de néphrologie à l'Université de Bordeaux et chef du Pôle des Spécialités Médicales du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux. Il a étudié à la Faculté de Médecine Necker à Paris jusqu'en 1984, puis à partir de l'internat à Bordeaux où il a été nommé professeur de néphrologie en 1995. Il a été rédacteur en chef des revues Néphrologie, puis Néphrologie & Thérapeutique. Après deux ans de vice-présidence de la Société de Néphrologie, il a contribué à la création de la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation dont il a été président de 2016 à 2017.

Ses principaux thèmes de recherche clinique sont les maladies rénales chroniques et leurs conséquences métaboliques et nutritionnelles, l'épidémiologie, et les maladies rénales rares y compris les microangiopathies thrombotiques. Ses études expérimentales concernent la biologie du podocyte et l'imagerie des néphropathies expérimentales.

Pr Pierre Ronco

Docteur en Médecine de l'Université Pierre et Marie Curie en 1980, Pierre Ronco se spécialise en Néphrologie et entre dans le Service de Néphrologie du Professeur Gabriel Richet la même année. Il devient Professeur de Néphrologie en 1986 et Chef du Service de Néphrologie et Dialyses à l'Hôpital Tenon en 1995. Il développe ce Service avec une forte orientation dans la prise en charge des maladies glomérulaires et génétiques. Il conduit une activité de recherche expérimentale dans ces deux thématiques au sein de l'Unité de recherche de l'INSERM qu'il dirige de 1998 à 2018. Il préside la Société de Néphrologie de 2007 à 2009. Il est Editeur en Chef de *Kidney international*, Vice-Président de la Fondation du Rein, membre de l'Académie nationale de médecine, de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, et de l'Institut Universitaire de France. Il a reçu les insignes de Docteur Honoris Causa de l'UCLouvain en 2018.

C3

C4