

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

FONDÉES PAR

E. GLEY, Paris et J. F. HEYMANS, Gand

PUBLIÉES PAR

C. HEYMANS, Gand et M. TIFFENEAU, Paris

AVEC LA COLLABORATION DE

J. J. Abel, Baltimore; M. Aiazzi Mancini, Florence; S. Anitchkov, Leningrad; M. Arthus, Fribourg; E. L. Backman, Upsal; Z. Bacq, Liège; J. M. Bellido, Barcelone; Benedictini, Genes; J. C. Bock, Copenhague; A. Bonanni, Rome; J. Bordet, Bruxelles; J. J. Bouckaert, Gand; J. P. Bouckaert, Louvain; F. Bremer, Bruxelles; L. Brouha, Liège; R. Bruynoghe, Louvain; E. Bürgi, Berne; W. Burr ridge, Lucknow; U. G. Bijlsma, Utrecht; M. Chio, Turin; A. J. Clark, Edimbourg; M. Cloetta, Zurich; G. Coronedi, Florence; P. Courmont, Lyon; H. H. Dale, Londres; L. Dautrebande, Liège; S. de Boer, Groningen; S. E. de Jongh, Leiden; A. De Waart, Batavia; P. di Matteo, Pavie; E. Fourneau, Paris; H. Fredericq, Liège; P. Gley, Paris; J. A. Gunn, Oxford; J. W. C. Gunn, Cape Town; H. Handovsky, Gand; P. J. Hanzlik, San Francisco; R. Hazard, Paris; V. E. Henderson, Toronto; H. Hermann, Lyon; W. R. Hess, Zurich; J. P. Hoet, Louvain; M. Ide, Louvain; A. Jarisch, Innsbruck; G. Joachimoglu, Athènes; J. La Barre, Bruxelles; E. Laqueur, Amsterdam; Chauncey D. Leake, San Francisco; G. Liljestränd, Stockholm; W. Lipschitz, Istanbul; O. Loewi, Graz; A. Lumière, Lyon; D. I. Macht, Baltimore; E. Malvoz, Liège; G. Mansfeld, Pecs; P. Marfori, Naples; F. Mercier, Marseilles; H. H. Meyer, Vienne; G. Modrakowski, Varsovie; K. Morishima, Kyoto; P. Nolf, Liège; I. Novi, Bologne; E. Pick, Vienne; A. Rabbeno, Palermo; Reid Hunt, Boston; Ch. Richet, Paris; G. B. Roth, Washington; E. Rothlin, Bâle; I. Simon, Pise; A. Simonart, Louvain; T. Sollmann, Cleveland; L. C. Soula, Toulouse; M. L. Tainter, San Francisco; C. H. Thienes, Los Angeles; L. Tocco, Sassari; A. Valenti, Milan; v. Vamossy, Budapest; L. van Itallie, Leiden; G. Vinci, Messine; E. Zunz, Bruxelles.

Publiées avec le concours de la Fondation Universitaire de Belgique.

VOLUME LIV, FASCICULE IV

EXTRAIT

INTOXICATION EXPÉRIMENTALE AU NITRATE D'URANE

1. Glycosurie. 2. Phosphaturie. 3. Albuminurie.
4. Nitrate d'urane et diastases,

PAR

ROGER WEEKERS

GAND

PARIS

RÉDACTION DES ARCHIVES

G. DOIN & C^{ie}, ÉDITEUR

3, QUAI BAERTSOEN

8, PLACE DE L'ODÉON

094
22 FEB 1958

Fiches | Direction | Secrétariat

INTOXICATION EXPÉRIMENTALE AU NITRATE D'URANE

1. Glycosurie. 2. Phosphaturie. 3. Albuminurie.
4. Nitrate d'urane et diastases.

PAR

ROGER WEEKERS

(Travail reçu le 9-9-1936.)

INTRODUCTION

Les néphrites expérimentales constituent une des méthodes les plus fructueuses dans l'étude de la physiologie rénale. La plupart d'entre-elles sont de nature toxique et sont obtenues par l'injection de sels de métaux lourds. Parmi ceux-ci le nitrate d'urane est particulièrement favorable pour l'expérimentation. Ce toxique est supérieur à beaucoup d'autres par sa grande maniabilité, par la constance et la netteté de ses effets.

Quand on passe en revue l'abondante bibliographie qui se rapporte à la néphrite uranique, on distingue dans l'interprétation des faits, différents courants d'idées que l'on peut grouper en trois catégories.

MAC NIDER (1924) et son école envisagent surtout l'intoxication de l'organisme entier. Leur conception est la suivante : l'intoxication provoque de l'acidose, l'abaissement du p.H. du sang le rend nocif pour le rein, la lésion rénale résulte ainsi de l'intoxication générale. L'atteinte de l'organisme dans son entièreté est primitive, l'atteinte du rein est secondaire.

MAURIAC et ses collaborateurs (TRAISSAC, 1933) insistent sur la localisation élective des effets de l'urane dans le rein et dans le foie. Suivant l'expression même de ces auteurs, l'intoxication uranique réalise une hépato-néphrite.

Pour BRULL et ses élèves, l'urane porte son action principalement et primitivement sur le rein. A part une désintégration toxique des protéines qui contribue à l'apparition de l'acidose, c'est à la lésion rénale qu'on doit attribuer la plupart des troubles généraux.

A l'encontre de ce que MAC NIDER a soutenu, le sang des animaux néphrétiques par l'urane n'est pas toxique pour le rein. Tout en démontrant l'existence de phénomènes toxiques généraux, les travaux de BRULL situent dans le rein même l'origine de la plupart des troubles relevés dans la néphrite uranique.

OBJET DU TRAVAIL

Trois symptômes de l'intoxication uranique ont fait plus particulièrement l'objet de nos recherches expérimentales : la glycosurie, la phosphaturie, l'albuminurie. A chacun de ces symptômes, nous avons consacré un groupe d'expériences. Dans un quatrième chapitre, nous avons étudié l'action de l'urane sur les diastases.

L'exposé des faits constitue la partie principale de notre mémoire. Nous chercherons ensuite à les interpréter et à les situer.

Nous voudrions signaler dès à présent que nos observations viennent à l'appui de la conception de BRULL à savoir que, la glycosurie, la phosphaturie et l'albuminurie sont d'origine rénale, et même, dans les intoxications aiguës tout au moins, d'origine exclusivement rénale. Nos expériences soulignent donc le rôle important du rein dans le syndrome uranique. En recherchant l'action de l'urane sur les diastases, nous avons tenté de pousser plus avant l'étude de la lésion rénale.

TECHNIQUES OPÉRATOIRES

Les méthodes d'anastomose rénale furent souvent utilisées au cours de ce travail. Elles furent réalisées selon deux techniques, celle de GOVAERTS et celle de BRULL. Dans la première, (GOVAERTS, 1930) des reins sont anastomosés à la circulation carotido-jugulaire d'un donneur unique; dans la seconde, (BRULL, 1931) une double anastomose unit simultanément les reins greffés aux circulations de deux donneurs.

REMARQUE

Pour la clarté des protocoles d'expériences, nous avons adopté la convention suivante : nous appelons chien ou donneur néphrétique, un animal qui a reçu plusieurs jours auparavant une injection de nitrate d'urane; le sang de ce chien est profondément altéré par l'intoxication qui remonte à plusieurs jours, mais il ne contient plus d'urane. Celui-ci, en effet, disparaît de la circulation en quelques heures (JONES et GOSLIN, 1933).

Par contre, nous appelons chien ou donneur uranique un animal qui a reçu, une injection (intraveineuse, dans nos expériences) de nitrate d'urane quelques minutes avant l'expérience ou même au cours de celle-ci. Le sang de ce chien n'est guère altéré par l'intoxication qui n'est encore qu'à sa phase tout à fait précoce, mais il contient

un pourcentage assez important du nitrate d'urane injecté, comme le montrent les travaux étudiant la répartition de ce toxique dans les heures qui suivent son injection (JONES et GOSLIN, 1933).

Les anastomoses rénales permettent d'étudier la genèse des modifications urinaires. Grâce à ces techniques, il devient aisé de dissocier deux facteurs qui, sur l'animal entier, sont inséparables : le facteur sanguin et le facteur rénal. Lorsque, par la méthode de GOVAERTS, on greffe des reins néphrétiques au cou d'un donneur normal, les altérations urinaires que l'on observe sont toutes entières attribuables à la lésion rénale puisque celle-ci est seule existante dans cette préparation. Si on greffe, au contraire, des reins normaux au cou d'un animal néphrétique, ces reins sont irrigués par un sang néphrétique et le syndrome urinaire, observé dans ces nouvelles conditions, est attribuable au facteur sanguin. La méthode de BRULL présente un nouvel avantage : celui de permettre d'irriguer, dans la même préparation une paire de reins, alternativement avec un sang normal, puis avec un sang néphrétique. Cette préparation est particulièrement favorable à l'étude de l'action du sang néphrétique.

DOSAGES CHIMIQUES

Les méthodes suivantes furent utilisées.

a) *Dosage du sucre :*

Dans le sang : microméthode de Hagedorn Jensen.

Dans l'urine : réactifs de Fehling et de Nylander; formation de cristaux de glucosazone; fermentation par la levure de bière; polarimètre; méthode de Bertrand, avant et après fermentation; méthode de Pavy.

b) *Dosage du glycogène hépatique :*

Méthode de Pflüger.

c) *Dosage du phosphore :*

Dans le sang et dans l'urine : méthode de Bell Doisy modifiée par Briggs.

d) *Dosage de l'albumine urinaire :*

Méthode Kjeldahl.

e) *Réserve alcaline :*

Méthode manométrique de van Slyke.

CHAPITRE I

La glycosurie

HISTORIQUE

Dès 1854, LECONTE signale l'existence de la glycosurie, au cours de l'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane. Quelques années plus tard, LÉPINE et BOULUD (1904) observent un fait important : la glycosurie uranique ne s'accompagne pas d'hyperglycémie. Ces auteurs attirent l'attention sur l'analogie de ce phénomène avec la glycosurie phlorizique. Ultérieurement, FRANCK (1913) confirme l'absence d'hyperglycémie au cours de l'intoxication par l'urane. Il étudie de plus, l'action de substances, telles par exemple le sublimé, la phlorizine, le chrome, la cantharide dont l'injection à l'animal fait apparaître du sucre dans l'urine sans élévation de la glycémie. D'autres substances encore, peuvent avoir une action analogue : les sels d'or et le véronal. BOURGEOIS, LOIREAU et GIRAUD (1934) signalent un cas d'intoxication aurique; GREINACHER (1928) un cas d'intoxication par le véronal avec glycosurie. MAC NIDER (1916) note que le taux du sucre est plus élevé chez les animaux âgés que chez les animaux jeunes. Il étudie l'action du Na_2CO_3 sur l'évolution de la néphrite uranique et constate que ce produit diminue la gravité de plusieurs symptômes dont la glycosurie. L'action favorable du Na_2CO_3 n'est pas la conséquence d'une combinaison de ce produit avec l'urane.

Un fait surtout est à retenir : l'absence d'hyperglycémie. C'est en se basant sur cette observation que l'on a rangé la glycosurie uranique parmi les glycosuries rénales.

A. — *Origine rénale de la glycosurie*

De l'absence d'hyperglycémie peut-on déduire de façon certaine, l'origine rénale de la glycosurie?

La glycémie étant normale, il apparaît du sucre dans l'urine; la conclusion, semble-t-il, s'impose : la perméabilité du filtre est altérée. Ce raisonnement ne prévoit pas toutes les éventualités possibles. La question de l'état du sucre sanguin est loin d'être définitivement élucidée. Supposons qu'une partie seulement de ce sucre soit diffusible, qu'une autre soit combinée et ne puisse sous cette forme franchir la barrière rénale. Si un toxique, l'urane par exemple, augmente la

quantité de sucre diffusible au dépens du sucre non diffusible, il y aura, du fait même de ce changement, une hyperglycémie relative. Si le seuil est dépassé, la glycosurie apparaît. Celle-ci quoique ne s'accompagnant pas d'hyperglycémie sera la conséquence d'une modification sanguine.

Ce mécanisme est plus qu'une conception théorique. Parmi les résultats acquis au cours des nombreuses études concernant l'état physico-chimique du sucre sanguin, rappelons les faits suivants :

1° Le sucre sanguin n'est probablement pas entièrement diffusible (VAN CREVELD, 1921; RUSNYAK, 1921; AUGSBERGER, 1925; BRULL, 1930).

2° L'état physico-chimique du sucre sanguin se modifie dans certaines conditions expérimentales. BRULL (1930), au cours de vivultrafiltration dans des « Heart-lung preparation » observe que dès le moment où s'accélère la glycolyse le sucre devient entièrement diffusible.

3° Rappelons enfin l'hypothèse toujours à l'étude, de la coexistence dans le sang de plusieurs stéréoisomères du glucose (J. THOMAS et E. J. BIGWOOD, 1933).

L'absence d'hyperglycémie ne suffit donc pas pour affirmer de façon certaine, l'origine rénale de la glycosurie. C'est aux méthodes d'anastomoses rénales qu'il faut avoir recours pour déterminer de façon certaine la pathogénie de la glycosurie uranique.

En 1931, BRULL et FANIELLE irriguent des reins normaux avec le sang d'un donneur normal puis avec le sang d'un donneur néphrétique en état de glycosurie. Dans ces conditions expérimentales, les reins anastomosés ne deviennent jamais glycosuriques. Le facteur sanguin ne suffit pas à faire apparaître la glycosurie. Sans lésion rénale, il n'y a pas de sucre dans l'urine. Pour avoir une preuve plus directe de l'origine rénale de la glycosurie, il fallait irriguer des reins néphrétiques avec du sang normal et prouver l'existence de sucre dans l'urine. Cette opération n'avait pas été faite, nous l'avons réalisée en 1933. Elle présente une difficulté, car les reins néphrétiques sont fragiles. Sous l'influence de la narcose à laquelle s'ajoute encore le traumatisme opératoire, ces reins, une fois anastomosés au cou du donneur sont souvent oliguriques ou même complètement anuriques. L'expérience est, de ce fait, difficile à réaliser. Des échecs successifs nous ont amenés à prélever les reins d'animaux dont la néphrite remontait à moins de 48 heures. Cette période précoce de l'intoxication est parfaitement utilisable pour l'étude de la glycosurie. Celle-ci, comme nous le verrons ultérieurement, apparaît dès les premières heures qui suivent l'injection. Dans ces conditions, les reins peu lésés par une intoxication de courte durée excrètent après l'anastomose, une quantité d'urine

suffisante pour y faire les dosages nécessaires à la recherche du sucre.

Ces recherches ont porté sur 14 chiens, 7 non injectés servirent de donneurs, 7 furent rendus néphrétiques par injection sous-cutanée de 6 mgr. de nitrate d'urane par Kgr. Pour être tout à fait démonstrative, cette expérience demande un contrôle : le donneur anesthésié n'est-il pas lui-même glycosurique sous l'action du narcotique? Au cours de l'expérience, nous avons recueilli l'urine du donneur, la recherche du sucre y fut toujours négative; l'anesthésique n'est donc pas cause d'une glycosurie appréciable. Dans deux expériences, la diurèse du rein anastomosé étant trop faible, il a fallu injecter, dans les veines du donneur, du liquide physiologique. On a signalé l'existence de glycosurie à la suite d'une injection de liquide physiologique. Ce mécanisme ne peut intervenir ici, car la quantité injectée est faible.

Le tableau suivant donne les résultats de l'une de nos expériences.

GREFFE DE REINS NÉPHRÉTIQUES AU COU D'UN DONNEUR NORMAL
ORIGINE RÉNALE DE LA GLYCOSURIE

Expérience du 12-XII-1933

Donneur, ♂ 13,500 Kgr. — Chien néphrétique, ♂ 11 Kgr. — Durée de la néphrite : 27 heures 35 minutes.

	Nyl.	Phényl.	Subst. réd. av. ferm. (gr. ‰)	Subst. réd. apr. ferm. (gr. ‰)	Glucose (gr. ‰)	Sucre d'apr. détag. CO ₂ (gr. ‰)
Urines entre l'injection et l'anastomose	—	—	3,40	1,20	2,20	
Dans la vessie au moment du prélèvement des reins	+	+	11,20	1,50	9,70	
Reins néphrét. au cou du donneur norm.	+	+	10,00	1,05	8,95	9,00

Dans les urines du donneur anesthésié au chloralose, les réactions de Nylander et à la phénylhydrazine sont négatives.

La démonstration de l'origine rénale de la glycosurie est donc bien établie. Cette conclusion résulte de deux séries d'expériences dont les résultats se complètent :

1° Des reins néphrétiques transportés au cou d'un donneur normal et irrigués par le sang de celui-ci restent glycosuriques.

2° Le sang néphrétique ne transmet pas la glycosurie à des reins normaux.

Des expériences ultérieures nous ont cependant amené à apporter

une restriction à la deuxième partie de cet énoncé. Si l'on étudie la répartition de l'urane entre les différents tissus, pendant la période qui suit l'injection même de doses minimales du toxique, on constate que celui-ci reste présent dans le sang pendant quelques heures (JONES et GOSLIN, 1933). Pour des doses plus considérables, la même recherche est probablement positive pendant plus longtemps. Tant qu'il persiste de l'urane dans le sang, celui-ci transmet la glycosurie à des reins greffés, car il sert de véhicule au toxique. C'est l'observation de ce fait qui nous a amené à distinguer le sang « néphrétique » du sang « uranique », distinction que nous avons définie antérieurement. Le sang d'un animal néphrétique ancien ne contient plus d'urane et ne transmet pas la glycosurie; par contre, le sang d'un animal qui vient de recevoir une injection du toxique, peut pendant quelques heures transmettre la glycosurie. Le tableau suivant (p. 270) fournit la preuve expérimentale de cette affirmation.

Que le sang qui contient de l'urane, transmette la glycosurie, c'est un fait que l'on pouvait prévoir. La démonstration expérimentale n'en n'a cependant pas été inutile : en rapprochant des résultats apparemment contradictoires elle a simplifié notre conception de la glycosurie rénale.

En effet, étudiant au moyen de circulations croisées, le mécanisme de la glycosurie phlorizique BRULL et COMPÈRE (1931) constatent que :

1° Les reins provenant d'un animal phloriziné, anastomosés au cou d'un animal normal ne sont pas glycosuriques.

2° Des reins normaux au cou d'un animal phloriziné sont glycosuriques.

La glycosurie phlorizique paraît donc liée à la présence de phlorizine dans le sang qui irrigue le rein.

D'autre part, il est établi que :

1° Les reins provenant d'un animal néphrétique par l'urane restent glycosuriques même lorsqu'ils sont anastomosés à la circulation d'un animal normal.

2° Des reins normaux, au cou d'un animal néphrétique ne sont pas glycosuriques.

La glycosurie uranique est essentiellement dépendante de la lésion rénale.

Si l'on ne considère que ces résultats, il y a entre la glycosurie phlorizique et la glycosurie uranique une opposition nette. Nos expériences montrent que cette opposition est plus apparente que réelle. En effet, pour la phlorizine comme pour le nitrate d'urane, le sang qui contient du toxique transmet la glycosurie à des reins greffés. L'apparente contradiction que nous avons signalée résulte de la vitesse d'action différente de ces deux substances et de la réversibilité

Expérience du 4-XI-35

Donneur, ♂, 16,500 Kgr. (Esbach, Nylander-). — Chien pour les reins, ♂, 15,500 Kgr. — Narcose au chloralose : 10 cgr./Kgr.

Heure	Sang du donneur			Urines du donneur			Urines des reins au cou			
	Press. Artér.	Glycémie (gr. ‰)	Esb.	Album. (gr. ‰)	Nyl.	Polarim. (gr. ‰)	Esb.	Album. (gr. ‰)	Nyl.	Polarim. (gr. ‰)
8 h.			—							
8 h. 5										
8 h. 10										
11 h.										
11 h. 20										
11 h. 35	13,5									
12 h. 5	13,5							0		
13 h. 20	14		±	2,18	+	2,66	tr. tr.		±	
14 h.									±	
14 h. 10	15									
15 h.										
15 h. 23	16									
16 h. 10	14									
16 h. 30	13							3,12		
16 h. 37										
16 h. 45	12								+	
17 h.		1,29	+	5,56	+	14,65				14,65

pas de sucre

plus ou moins rapide des modifications engendrées. La phlorizine, apportée par le sang, crée très rapidement au niveau du rein une modification dont la conséquence est la glycosurie. Dès que le toxique disparaît du sang, le rein récupère son fonctionnement normal et la glycosurie disparaît.

L'urane apporté par le sang modifie également le rein, mais cette modification n'apparaît qu'au bout de deux ou trois heures et persiste plus longtemps; elle persiste même lorsque le rein est irrigué par un sang normal.

Nous ne connaissons le mécanisme intime ni de la glycosurie phlorizique, ni de la glycosurie uranique. Cependant ces phénomènes résultent de processus qui présentent entre eux certaines analogies. Pour tous deux, une substance est apportée au rein par le sang qui sert de véhicule, le fonctionnement rénal s'altère, le sucre apparaît dans l'urine. L'action de ces deux substances diffère par des modalités : la rapidité d'apparition et la vitesse de réversibilité du phénomène.

Autres caractères de la glycosurie uranique

Sans avoir consacré à cette étude des expériences systématiques, nous avons pu, au cours de ces recherches, confirmer un certain nombre de faits que des travaux antérieurs avaient établis ou apporter quelques nouvelles observations au sujet de l'une ou l'autre caractéristique de cette glycosurie.

Sa constance : Injecté en doses suffisantes, le nitrate d'urane dans la presque totalité des cas, provoque l'apparition d'une glycosurie plus ou moins importante. En cela, ce toxique diffère d'autres substances que nous avons également essayées, telles que le chromate de K, le sublimé, certains sels d'or, le véronal, qui injectées au chien ou au lapin même en doses importantes ne font apparaître que rarement une glycosurie appréciable.

Son taux : La glycosurie uranique atteint souvent et dépasse parfois 20 gr. ‰ . Si l'on essaie d'obtenir des chiffres plus élevés par l'injection de doses plus fortes de toxique, on arrête la diurèse. Peut-être, observerait-on une glycosurie plus abondante en provoquant chez l'animal une accoutumance par l'injection des doses croissantes, comme l'ont fait GARNIER et MAREK en 1932. Nous n'avons pas réalisé d'expériences de ce genre.

Sa précocité : La glycosurie uranique est plus précoce que ne le signalent la plupart des auteurs. Il faut pour la déceler dès son apparition recueillir l'urine au moment même de son excrétion et fractionner suffisamment les échantillons. Ces conditions sont réalisées quand on place des sondes dans les uretères. Il faut de plus, pour avoir

la certitude, que les substances réductrices que l'on trouve, sont du glucose, faire un dosage avant et un dosage après fermentation. Dans ces conditions, on trouve du sucre dans l'urine dès la 2^e ou la 3^e heure qui suit l'injection. Peut-être pourrait-on, avec des méthodes de dosage plus sensibles, déceler la glycosurie plus précocement encore.

Certaines de nos expériences sont, à ce sujet, particulièrement démonstratives et montrent simultanément plusieurs caractères de la glycosurie uranique : sa précocité, sa transmission par un sang uranique, son origine rénale, son abondance.

La technique employée est celle de BRULL : des reins normaux sont anastomosés au cou de deux donneurs, l'un est normal, l'autre reçoit au moment de l'anastomose 8 mgr. de nitrate d'urane par Kgr. L'opération comporte trois temps :

1^{er} temps : les reins sont irrigués par le premier donneur : reins normaux au cou d'un donneur normal, il n'y a pas de glycosurie.

2^e temps : les reins passent au cou du donneur uranique. Une heure et demi environ après le début de l'action du toxique, la glycosurie apparaît.

3^e temps : les reins sont irrigués à nouveau par le sang normal du premier donneur, la glycosurie persiste, preuve de son origine rénale.

GREFFE DE REINS AU COU DE DEUX DONNEURS, L'UN NORMAL, L'AUTRE URANIQUE.
PRÉCOCITÉ ET ABONDANCE DE LA GLYCOSURIE
SON TRANSPORT PAR LE SANG URANIQUE, SON ORIGINE RÉNALE

Expérience du 3-XII-35

Donneur normal, ♂, 13,500 Kgr. — Donneur uranique, ♀, 13,500 Kgr. — Chien pour les reins au cou, ♂, 13,500 Kgr. — Narcose au chloralose : 10 cgr./Kgr.

Sang du donneur		Urines des reins au cou		
Qualité	Press. artér.	Durée (min.)	Nylander	Subst. réductr. (gr.°/100)
normal	18	5	—	
normal		10	—	
normal	17	15	—	
uranique	17	30		
uranique	17	30		
uranique	18	30		
uranique	17	15	+	10,00
normal	20	15	±	
normal	20	10	±	4,50
normal		15	±	
normal	18	20	±	5,00
normal	21	30	+	7,50
normal	21	15	+	11,00

Le donneur uranique reçoit 15 minutes avant le passage des reins, 8 mgr. de nitrate d'urane par Kgr. en injection intraveineuse.

Après fermentation, l'urine ne contient plus que des traces de substances réductrices.

B. — *Mesure du seuil d'excrétion du glucose*

Le nitrate d'urane abaisse le seuil d'excrétion du glucose. Est-il possible de mesurer cet abaissement? La recherche de modifications éventuelles de la glycosurie uranique au cours de l'hypoglycémie expérimentale pouvait peut être apporter certaines lumières à cette question.

Nos expériences (1935) ont été pratiquées sur le chien d'après la technique suivante : la néphrite est obtenue par injection sous-cutanée de 6 mgr. de nitrate d'urane par Kgr. 24 heures après cette injection, le chien est en pleine glycosurie et prêt à être utilisé. Sous anesthésie locale à la percaïne, des sondes sont introduites dans les uretères. L'hypoglycémie est obtenue par injection sous-cutanée ou intraveineuse d'insuline. Des doses très différentes ont été essayées, l'hypoglycémie insulinique n'est pas proportionnelle à la dose employée. En aucun cas, cependant, la glycémie n'est tombée en dessous de 55 cgr. par litre. Pendant l'expérience, l'animal anesthésié localement s'agite, secrète de l'adrénaline qui inhibe en partie tout au moins l'action de l'insuline. Une anesthésie totale aurait paré à cet inconvénient mais, en général, elle diminue la diurèse et les échantillons d'urine auraient été trop peu abondants et trop peu nombreux.

Le graphique 1 reproduit les résultats obtenus au cours de l'une de nos expériences.

Un abaissement notable de la glycémie n'abolit pas entièrement la glycosurie : à une glycémie de 67 cgr. correspond une glycosurie de 2,6 gr. ‰. Le seuil d'élimination du glucose est fortement abaissé sous l'action de l'urane.

Deux vérifications sont cependant nécessaires.

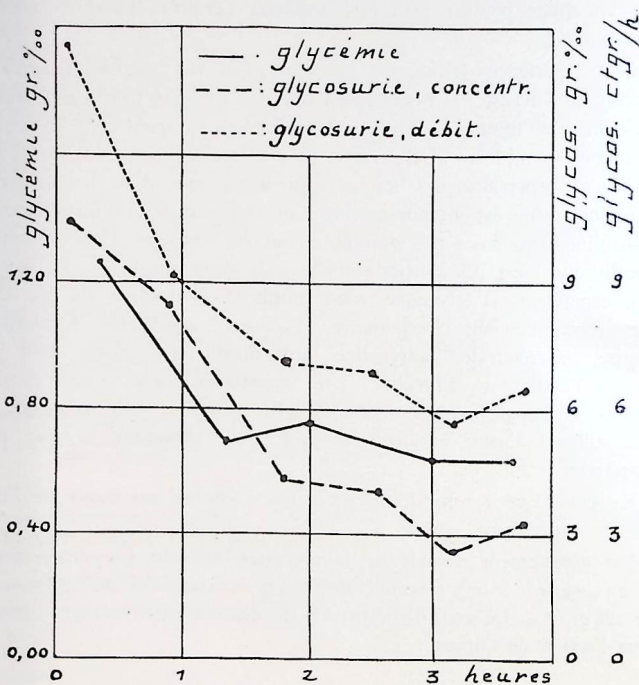
1° Les substances réductrices dosées sont-elles entièrement du glucose? Après fermentation, il n'y a plus dans l'urine que des traces de substances réductrices; les chiffres cités expriment donc la teneur réelle de l'urine en glucose.

2° La diminution de la glycosurie n'est-elle pas la conséquence d'une modification du débit urinaire?

Dans la plupart des cas, le débit urinaire diminue au cours de l'expérience; cette oligurie aurait comme conséquence une élévation

de la concentration du sucre si un autre facteur n'intervenait pas. Ce facteur, dont l'action est dominante, c'est l'hypoglycémie qui diminue aussi bien la concentration que le débit du sucre.

GLYCOSURIE URANIQUE PENDANT L'HYPOLYCEMIE INSULINIQUE



GRAPHIQUE 1. — Expérience du 11-XII-1934

CHIEN, ♀, 15 Kgr.

11-XII-34 à 11 heures : injection sous cutanée de 6 mgr./Kgr. de nitrate d'urane.

12-XII-34 à 15 heures : opération, anesthésie locale à la percaine en solution à 1 ‰.

Notre conclusion garde toute sa valeur : le seuil d'élimination du glucose, sous l'action de l'urane, peut être abaissé plus bas que 67 cgr. de sucre par litre.

*La glycosurie uranique résulte du passage du sucre sanguin
au travers d'un rein altéré*

Ces résultats fournissent d'autres données qu'une mesure de l'abaissement du seuil; ils permettent d'étudier de façon détournée le mécanisme de la glycosurie. Si l'on considère la succession des phénomènes on voit que la chute de la glycémie entraîne sur le champ une chute de la glycosurie. De l'interdépendance étroite de ces deux phénomènes, on peut conclure que la glycosurie uranique résulte du passage du sucre sanguin au travers du rein et non d'une production de sucre par le rein.

Rappelons que certaines expériences étudiant le mode d'action de la phlorizine avaient abouti à la conclusion que cette glycosurie était la conséquence d'une élaboration de sucre au niveau même du rein. Cette interprétation est actuellement reconnue fautive : le sucre de la glycosurie phlorizique est du sucre sanguin qui traverse le rein. L'historique de cette question est tracé par NASH (1927).

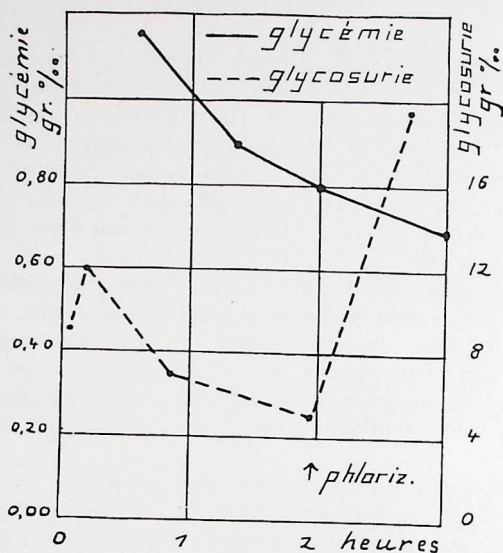
L'hypothèse de l'élaboration rénale du sucre pouvait être soulevée pour la glycosurie uranique. Les résultats de nos expériences doivent la faire rejeter : cette glycosurie, comme la glycosurie phlorizique résulte du passage du sucre sanguin au travers du parenchyme rénal.

*L'action de la phlorizine
est plus puissante que celle du nitrate d'urane*

Aux doses employées (6 à 10 mgr. par Kgr.), le nitrate d'urane abaisse le seuil d'excrétion du glucose. Injecté en quantités plus grandes, il abolit la diurèse et son action sur le seuil ne peut être étudiée. La phlorizine, si l'on emploie des doses suffisantes, peut abolir entièrement le seuil sans entraver la diurèse, son action est donc plus puissante. Ce fait pouvait être prévu car la glycosurie phlorizique atteint des chiffres plus élevés que la glycosurie uranique. De nouvelles expériences nous ont permis de mettre en évidence l'action puissante de la phlorizine. Alors que le sucre sanguin est tombé au niveau le plus bas et que la glycosurie est réduite au maximum, nous avons injecté par voie intraveineuse de la phlorizine (30 mgr. par Kgr.) et recherché l'action de celle-ci sur la glycosurie.

Voici les résultats obtenus au cours de l'une de ces expériences :

GLYCOSURIE URANIQUE PENDANT L'HYPOLYCYÉMIE INSULINIQUE
ACTION DE LA PHLORIZINE



GRAPHIQUE 2. — Expérience du 29-I-1935.

29-I-35 à 16 heures 45 : injection sous cutanée de 6 mgr./Kgr. de nitrate d'urane.
30-I-35 à 14 heures 30 : début de l'opération.

CHIEN, 19 Kgr., anesthésie locale à la percaïne en solution à 1 %/100.

Malgré l'hypoglycémie provoquée, l'injection de phlorizine élève considérablement la glycosurie. Cette substance a donc une action très puissante; aux doses employées elle abaisse le seuil plus bas que ne le fait l'urane.

C. — Rôle du foie dans la glycosurie uranique

La lésion rénale joue un rôle prépondérant dans le mécanisme de la glycosurie uranique : telle est la conclusion à laquelle on aboutit si l'on considère les résultats mentionnés jusqu'à présent. Cependant en 1888, CHITTENDEN et HUTCHINSON (cités par MAC NIDER, 1916), puis en 1930, LICHTWITZ, attribuent la glycosurie à une lésion hépatique. Nos expériences de circulation croisée prouvent que cette conception est erronée. On ne peut toutefois pas exclure, de façon absolue, le foie, de ce mécanisme. MAURIAC et TRAISSAC (1927), expérimentant sur des animaux dont l'intoxication était prolongée pendant plusieurs mois, concluent que le foie joue un rôle accessoire. En effet, utilisant

la méthode de l'hyperglycémie provoquée, ces auteurs observent que chez le lapin néphrétique chronique, la glycémie s'élève plus rapidement et plus haut que chez le lapin normal. Ils concluent à une altération du pouvoir glycopexique hépatique et attribuent à ce fait un rôle dans le mécanisme de la glycosurie. Cette altération intervient-elle dès le début de la glycosurie? Celle-ci est-elle toujours la résultante de la double action du facteur rénal et du facteur hépatique?

C'est dans le but de déterminer l'importance du rôle du foie que nous avons, par une méthode plus directe que l'hyperglycémie provoquée, étudié le pouvoir glycopexique au cours de la néphrite aiguë et subaiguë (1935).

32 rats mâles et 2 femelles furent utilisés. Tous furent soumis pendant toute la durée des expériences à un régime alimentaire constant (régime de COWARD).

Ces rats furent divisés en 3 lots : le premier, non intoxiqué, servit de contrôle, le deuxième reçut une injection unique sous-cutanée de 10 mgr. par Kgr. de nitrate d'urane. Ces animaux présentèrent de façon constante de la glycosurie. Enfin, les rats d'un troisième lot, reçurent, par voie sous-cutanée également, 4 injections de 2 mgr. et 3 injections de 2,5 mgr. par Kgr., réparties sur une durée moyenne de 55 jours. Au cours de cette intoxication, la glycosurie fut mise en évidence à plusieurs reprises chez la plupart des animaux en observation. Le poids des animaux de ce dernier lot subit les fluctuations que d'autres auteurs ont déjà signalées (GARNIER et MAREK, 1932). La première injection fut suivie d'un amaigrissement considérable; la deuxième eut comme conséquence une perte de poids moins importante; les autres n'eurent pas de répercussion sensible. Dans l'ensemble, malgré l'intoxication les animaux gagnèrent en poids. Cette augmentation n'est pas due à des œdèmes; en effet, à l'autopsie, les cavités pleurales et péritonéales ne présentaient pas d'exsudats anormaux. L'appétit des animaux intoxiqués par le nitrate d'urane étant souvent modifié et ce facteur influant considérablement sur le glycogène hépatique, la simple comparaison de la teneur en glycogène du foie des rats normaux et des rats néphrétiques n'apporte pas de données précises sur le pouvoir glycopexique. Aussi avons-nous utilisé une méthode analogue à celle employée par CORI (1926). Dans un premier groupe d'animaux, le glycogène fut dosé après un jeûne de 24 heures, puis chez d'autres animaux, soumis au préalable à un jeûne de même durée, 4 heures après ingestion d'une solution sucrée (1,50 cc. par 100 gr. d'une solution à 50 %). La comparaison de la teneur en glycogène du foie avant et après ingestion de la solution sucrée exprime la mise en réserve du glycogène dans les conditions de l'expérience.

Les dosages fournissent pour chacun des lots d'animaux des résultats individuels. Ceux-ci exprimés en moyennes sont réunis dans le tableau suivant :

POUVOIR GLYCOPEXIQUE DU FOIE CHEZ DES RATS NORMAUX,
NÉPHRÉTIQUES AIGUS, ET NÉPHRÉTIQUES SUBAIGUS

Expériences réalisées du 14-IX-35 au 9-XII-35

32 rats mâles. — 2 rats femelles.

	Animaux normaux	Néphrite aiguë	Néphrite subaiguë
Régime ordinaire	4,63 %	3,38 %	3,50 %
Jeûne de 24 h. + solution sucrée . . .	3,00 %	3,76 %	2,02 %
Jeûne de 24 h.	0,69 %	0,94 %	0,06 %
Formation de glycogène	2,31 %	2,82 %	1,96 %

Ces observations permettent les conclusions suivantes :

1° Au cours de la néphrite aiguë aussi bien que subaiguë, la teneur en glycogène du foie est légèrement diminuée.

Ce fait semble devoir être surtout attribué à la diminution de l'appétit de ces animaux, peut être aussi, en partie, à la perte de sucre par l'urine.

2° Au cours de la néphrite aiguë, s'accompagnant constamment de glycosurie, le pouvoir glycopexique du foie n'est pas atteint. Au cours de la néphrite subaiguë s'accompagnant d'une glycosurie intermittente, le pouvoir glycopexique du foie semble très légèrement diminué.

La glycosurie uranique existe donc avant qu'il ne soit possible de mettre en évidence un trouble fonctionnel du foie. L'intervention de ce dernier facteur est tardive et accessoire.

D. — *Métabolisme des hydrates de carbone en dehors du rein*

Le métabolisme hydrocarboné est altéré au cours de l'intoxication expérimentale par l'urane : la glycosurie en est la preuve. Cette altération, au cours de la néphrite aiguë, est surtout localisée au niveau du rein; lorsque l'intoxication se prolonge, le métabolisme hydrocarboné du foie semble s'altérer également. Ces organes sont-ils les seuls lésés? Dans deux nouvelles séries d'expériences, nous avons recherché une altération éventuelle du métabolisme du sucre en dehors du rein et du foie.

Voici les problèmes que nous avons étudiés :

1° Le nitrate d'urane modifie-t-il l'action hypoglycémiant de l'insuline?

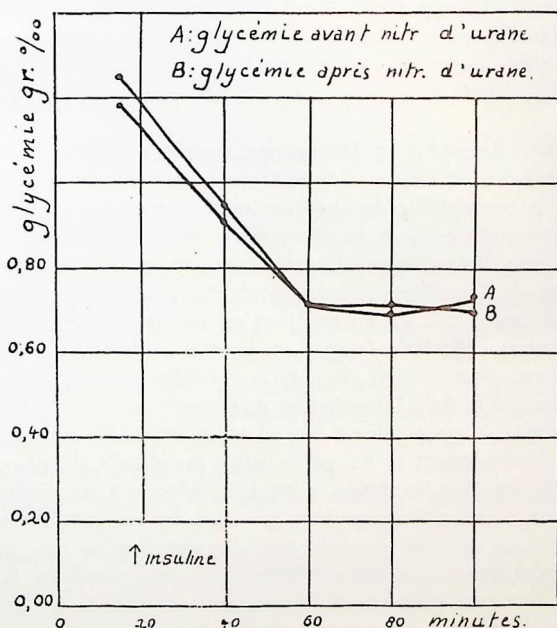
2° La répartition du sucre sanguin entre le plasma et les globules est-elle altérée pendant le décours de la glycosurie uranique?

1. Action de l'insuline sur la glycémie avant et après nitrate d'urane

L'action hypoglycémiant de l'insuline est bien connue. Ce phénomène est complexe et nécessite pour s'effectuer normalement l'intégrité de différentes phases du métabolisme hydrocarboné. Se déroule-t-il normalement chez l'animal intoxiqué par le nitrate d'urane ?

Un chien est anesthésié au chloralose (WEEKERS, 1935). Une heure après le début de la narcose l'animal reçoit par voie intraveineuse, 1 unité d'insuline par Kgr. Des dosages successifs du sucre sanguin permettent de suivre l'évolution de la glycémie. Cette expérience fut répétée 6 fois sur des chiens normaux, 5 fois sur des chiens ayant reçu 16 heures auparavant 10 mgr. par Kgr. de nitrate d'urane en injection sous-cutanée. Dans 4 cas, le même animal servit à deux expériences, l'une effectuée avant l'injection de nitrate d'urane, l'autre après; ces deux expériences étant séparées par un intervalle de 2 ou 3 jours.

Les courbes moyennes exprimant les résultats obtenus dans ces expériences sont tracées dans le graphique 3.



GRAPHIQUE 3. — ACTION DE L'INSULINE SUR LE SUCRE SANGUIN DU CHIEN NORMAL ET DU CHIEN NÉPHRÉTIQUE (courbes moyennes)

Narcose au chloralose : 10 cgr. par Kgr.

Ces courbes sont superposables. On peut en conclure :

1° Que le nitrate d'urane ne modifie pas la glycémie; en effet, le point initial de chacune de ces courbes, point qui exprime la glycémie avant l'injection d'insuline est au même niveau dans l'un et l'autre cas. Il n'y a pas d'hyperglycémie chez les chiens intoxiqués, fait connu depuis longtemps.

2° Que le toxique n'influe pas sur l'action hypoglycémiant de l'insuline : les courbes traduisant la chute du sucre sanguin ont la même allure avant et après nitrate d'urane. Nous discuterons ultérieurement l'interprétation possible de cette nouvelle observation.

2. Répartition du sucre entre le plasma et les globules rouges au cours de la glycosurie uranique

Le mécanisme intime du passage du sucre au travers d'un rein néphrétique n'est pas connu. Peut-être s'agit-il d'une modification de la perméabilité de la cellule rénale. Cette hypothèse deviendrait plus vraisemblable encore si on mettait en évidence, ailleurs que dans le rein, une altération de la perméabilité cellulaire sous l'influence de l'urane.

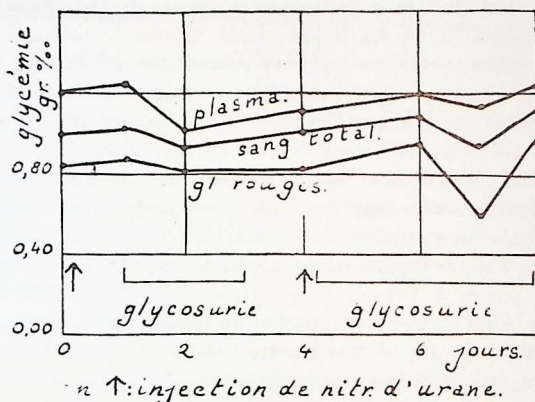
En 1907, HEINECKE et MEYERSTEIN montrent l'existence, chez le lapin intoxiqué par l'urane, d'épanchements dans les séreuses. L'altération de la perméabilité des capillaires est, d'après ces auteurs, l'une des causes principales de ce phénomène. En 1928, GOVAERTS établit le rôle respectif de différents facteurs dans l'apparition d'épanchements au cours de l'intoxication uranique. L'altération de la perméabilité capillaire sous l'effet du toxique joue un rôle important.

Cependant, MASSAUT (1933), étudiant la formation du liquide céphalo-rachidien, conclut que la perméabilité méningée au sucre n'est pas altérée dans l'intoxication uranique.

Nous nous sommes adressé aux globules rouges du sang de chien (1935). Normalement la teneur en sucre du plasma est plus élevée que celle des globules rouges. C'est la conclusion à laquelle aboutit, au moins pour certaines espèces animales, la majorité des travaux traitant cette question. Ce fait, nous l'avons confirmé au cours de nos expériences : dans les conditions que nous décrirons le sucre sanguin est réparti inégalement entre le plasma et les hématies : celles-ci contiennent moins de sucre que le plasma. Une modification éventuelle de la répartition du sucre pouvait être interprétée comme étant la conséquence d'une modification de la perméabilité de la paroi du globule

rouge (1). Existe-t-il au cours de la glycosurie uranique semblable modification de la teneur relative des éléments sanguins?

Un chien est rendu glycosurique par injection sous-cutanée de 6 ou 8 mgr. de nitrate d'urane par Kgr. Avant et pendant cette glycosurie un échantillon de sang citraté et fluoré est prélevé chaque jour. Le volume globulaire est mesuré. Le sucre est dosé par la méthode de



GRAPHIQUE 4. — RÉPARTITION DU SUCRE SANGUIN ENTRE LES GLOBULES ET LE PLASMA AU COURS DE LA GLYCOSURIE URANIQUE

Expérience du 5-XI-34

HAGEDORN JENSEN dans le sang total et dans le plasma (centrifugation, puis prélèvement immédiat du plasma nécessaire au dosage). Toutes ces manipulations sont chaque fois effectuées dans des conditions rigoureusement identiques. De ces données, on peut déduire, par le calcul, la teneur en sucre des globules rouges.

Nous avons, dans le diagramme ci-joint, réuni les courbes traduisant la teneur en sucre du sang total, du plasma et des globules rouges au cours de la glycosurie uranique.

Le parallélisme de ces tracés montre qu'il n'y a guère de modifications de la répartition du sucre entre les différents éléments du sang pendant le décours de la néphrite.

(1) Toutefois, cette interprétation n'est pas valable si on se range à l'opinion de A. ANDREEN SVEDBERG (1933), d'après laquelle le sucre des globules ne serait pas contenu à l'intérieur de l'hématie, mais absorbé à la surface de celle-ci.

DISCUSSION

Le métabolisme du sucre est modifié au cours de l'intoxication uranique. Le moment d'apparition, la gravité de ces modifications varient d'un organe à l'autre. Elles sont précoces et importantes au niveau du rein, tardives et accessoires au niveau du foie, nous n'avons pu en déceler ailleurs. La lésion rénale domine le tableau. Ce fait est-il la conséquence d'une toxicité particulière de l'urane pour le parenchyme du rein? Cette prédominance relève probablement d'un phénomène un peu différent. Dès les premières heures de l'intoxication, l'urane se concentre au niveau du rein (EITEL, 1928; JONES GOSLIN, 1933). Cette concentration est la conséquence de l'activité de cet organe; il est, en effet, démontré que si on perfuse un animal mort avec une solution contenant de l'urane, le rein ne fixe pas plus de toxique que d'autres organes (KARSNER, REIMANN, 1918). Ce phénomène n'est pas propre à l'urane, il se vérifie pour de multiples autres substances. C'est à cette concentration du toxique qu'il faut probablement attribuer la gravité des lésions rénales et non à une affinité élective du toxique pour ce parenchyme.

CONCLUSIONS DU PREMIER CHAPITRE

La néphrite au nitrate d'urane s'accompagne de glycosurie. Les expériences dont nous avons fait mention au cours du premier chapitre étudient plusieurs caractères de ce phénomène et en précisent ainsi la connaissance.

1° Une double série d'expériences de circulation croisée prouve de façon cruciale l'origine rénale de la glycosurie uranique.

a) BRULL et FANIELLE avaient montré que le sang néphrétique ne transmet pas la glycosurie à des reins greffés : le facteur sanguin n'intervient pas dans ce phénomène.

b) La preuve plus directe encore de l'origine rénale est fournie par nos expériences : des reins néphrétiques restent glycosuriques alors qu'ils sont irrigués par du sang normal. La lésion rénale existant seule assure la persistance de la glycosurie.

Cependant, dans certaines conditions expérimentales bien déterminées, la glycosurie peut se transmettre par voie sanguine : il faut pour cela

que le sang contienne encore du toxique. Cette condition n'est réalisée que dans les premières heures de la néphrite pendant lesquelles le sang sert de véhicule au toxique. Celui-ci se fixe sur les reins anastomosés et y crée les modifications nécessaires à l'apparition de la glycosurie. Cet état de choses est éphémère : rapidement l'urane disparaît du sang en se répartissant en concentration plus ou moins élevée dans les différents tissus. A partir de ce moment le sang néphrétique ne transmet plus la glycosurie.

2° Le nitrate d'urane abaisse le seuil d'excrétion du glucose. Nous avons mesuré approximativement cet abaissement : il est considérable. Pour une glycémie réduite de moitié, la glycosurie, quoique très diminuée, persiste.

La phlorizine a cependant une action plus puissante encore : la glycosurie d'un animal néphrétique, préalablement diminuée par l'action hypoglycémiant de l'insuline, s'élève à nouveau très considérablement sous l'action d'une injection de phlorizine. Celle-ci aggrave l'abaissement du seuil.

Les mêmes expériences ont montré l'interdépendance étroite et immédiate de la glycémie et de la glycosurie. De cette constatation, nous concluons que la glycosurie uranique résulte du passage du sucre sanguin au travers du rein et écartons l'hypothèse d'une élaboration rénale du sucre (hypothèse qui avait été suggérée pour expliquer la glycosurie phlorizique).

3° Dans les néphrites aiguës aussi bien que subaiguës ou chroniques, la lésion rénale est suffisante pour expliquer la glycosurie. Dans les néphrites aiguës, cette lésion paraît seule exister et c'est à elle seule que la glycosurie, dans son entièreté est attribuable. Dans les intoxications prolongées pendant un temps plus long, au facteur rénal s'ajoute un facteur hépatique. Son rôle n'est qu'accessoire. Il n'est pas démontré qu'il aggrave l'importance de la glycosurie, si ce n'est peut-être après une ingestion abondante ou une injection de glucose.

4° Deux séries d'expériences effectuées dans le but de rechercher l'existence éventuelle d'un trouble du métabolisme des hydrates de carbone au niveau d'organes autres que le rein ou le foie sont restées négatives. L'action de l'insuline sur le sucre sanguin n'est pas modifiée au cours de l'intoxication uranique, la répartition du sucre sanguin entre le plasma et les globules est la même chez l'animal normal et chez l'animal néphrétique. Ultérieurement, nous avons étudié l'action du nitrate d'urane sur la glycolyse sanguine, *in vitro*. Les résultats de ces expériences sont mentionnés dans le quatrième chapitre.

CHAPITRE II

La phosphaturie

ÉTAT DE LA QUESTION

Il existe un seuil du P. (BRULL, 1928). Cet élément n'apparaît dans l'urine que pour autant que sa concentration dans le sang dépasse un certain taux : 2,5 mgr. % environ dans les conditions normales. Pour des concentrations sanguines plus faibles, il n'y a pratiquement pas de P. dans l'urine. Ce seuil est, comme d'autres, sujet à des modifications : il peut s'élever ou s'abaisser. BRULL, dans un rapport au Congrès des Physiologistes de langue française (1936) rappelle les faits actuellement connus, concernant l'excrétion urinaire du P. Nous nous bornerons donc à citer, au cours de cet exposé, les expériences qui ont un rapport étroit avec l'action du nitrate d'urane.

A. — *Il existe une phosphaturie abondante pendant les premières heures de la néphrite uranique*

L'excrétion urinaire du P. pendant l'intoxication uranique, n'a pas été à notre connaissance, l'objet d'une étude systématique. Cependant, un certain nombre de faits expérimentaux établis par différents auteurs permettent de conclure que, pendant les premières heures de la néphrite, l'excrétion urinaire du P. augmente.

Cette augmentation n'est que passagère; elle est bientôt suivie d'une diminution (HENDRIX et BODANSKY, 1924).

On aboutit à la même conclusion lorsque l'on étudie les résultats obtenus par BRULL au cours d'expériences qui n'ont été que partiellement publiées. Ces expériences furent réalisées sur des animaux en cage, soumis à un régime alimentaire constant. Dans les heures qui suivent l'injection du toxique, le débit urinaire du P. s'élève de façon constante mais dans des proportions très variables. Cette phosphaturie élevée ne dure que peu de temps; d'où la nécessité pour suivre de plus près le phénomène de prélever les urines en les fractionnant fréquemment. Ce sont les premières expériences que nous avons réalisées. Elles confirment les résultats mentionnés, mais de plus permettent de préciser certains faits nouveaux.

B. — *L'augmentation de la phosphaturie
n'est pas due à une élévation du phosphore sanguin*

L'existence d'une augmentation du P. urinaire est établie mais son mécanisme n'est pas connu. Ce phénomène est-il la conséquence d'une élévation du P. sanguin? L'étude simultanée des modifications du P. sanguin et du P. urinaire, consécutives à une injection de nitrate d'urane pouvait éclaircir ce problème (WEEKERS, 1936). Un chien, sous narcose au chloralose, reçoit par voie intraveineuse 8 mgr. de nitrate d'urane par Kgr. Des dosages du P. sanguin, permettent de suivre les modifications éventuelles de la phosphatémie. L'urine est recueillie par cathétérisme des uretères et les échantillons sont fractionnés aussi souvent que possible. Dans chaque échantillon, le P. urinaire est également dosé. On détermine ainsi la phosphaturie et la phosphatémie correspondante.

Voici quelques-uns des résultats obtenus dans ces conditions expérimentales :

ACTION DU NITRATE D'URANE SUR LA PHOSPHATÉMIE
ET LA PHOSPHATURIE D'UN ANIMAL ENTIER

Expérience du 17-XII-35

CHIEN, ♀, 17,900 Kgr. — Narcose au chloralose : 10 cgr./Kgr.

Sang		Urines					
Press. Artér.	Phosphore (mgr. %)	Échant.	Durée (min.)	Volume (cc.)	Débit (cc. par heure)	Phosphore	
						(mgr. %)	(mgr. par Kgr./h.)
16	3,2	1	40	1,75	2,62	12,1	0,017
14		2	55	3,00	3,27	16,3	0,029
14	2,9	3	20	1,50	4,50	15,8	0,039

L'injection de nitrate d'urane (8 mgr. par Kgr. en injection intraveineuse) a été effectuée 50 minutes avant le début du 1^o échantillon

Le débit urinaire du P. s'élève du simple au double malgré un abaissement appréciable du P. sanguin. A l'élévation de la phosphaturie ne correspond donc pas d'élévation de la phosphatémie. Le nitrate d'urane abaisse le seuil d'excrétion du P.

On pourrait objecter que dans l'expérience que nous avons relatée, l'augmentation du débit du P. est attribuable non à l'action de l'urane, mais à une élévation de la diurèse. Cette interprétation ne peut être retenue. Il est actuellement bien établi que le débit du P. est indépendant dans de très larges mesures du débit urinaire (BRULL, 1928; IVERSEN, JACOBSEN, 1935; BRULL, POVERMANN, GOFFART, 1936). Dans l'expérience

mentionnée, l'augmentation du débit n'est pas importante, l'élévation du débit phosphoré ne peut lui être attribuée. Celle-ci est la conséquence de l'injection de nitrate d'urane. Ce fait confirme les observations de MEYER, BODANSKY et BRULL et apporte de plus une donnée nouvelle : l'hyperphosphaturie n'est pas la conséquence d'une hyperphosphatémie. Le même phénomène se vérifie pour des reins anastomosés au cou. Des reins sont greffés au cou d'un donneur; à cette préparation, on injecte, par voie intraveineuse, 8 mgr. par Kgr. de nitrate d'urane. On constate que la phosphaturie des reins anastomosés s'élève sans hausse de la phosphatémie du donneur.

Le tableau suivant réunit les résultats obtenus au cours de l'une de ces expériences.

ACTION DU NITRATE D'URANE SUR LA PHOSPHATÉMIE DU DONNEUR
ET SUR LA PHOSPHATURIE DES REINS AU COU

Expérience du 17-XII-35

Donneur ♀, 17,900 Kgr. — Chien pour reins au cou, ♀, 11,500 Kgr.
Narcose au chloralose 10 cgr. par Kgr.

Sang du donneur		Urines des reins au cou					
Press. Artér.	Phosphore (mgr. %)	Échant.	Durée (min.)	Volume (cc.)	Débit (cc. par heure)	Phosphore	
						(mgr. %)	(mgr. par Kgr./h.)
16	3,2	1	20	3	9	5,4	0,042
14		2	20	4,5	13,5	24	0,281
14	2,9	3	20	3,5	10,5	38,6	0,352

L'injection de nitrate d'urane (8 mgr. par Kgr., en injection intraveineuse) a été effectuée quelques minutes avant le prélèvement du 1^o échantillon.

*C. — L'élévation de la phosphaturie n'est pas due
à une modification néphrétique du sang*

De l'absence d'hyperphosphatémie, peut-on conclure de façon certaine que le sang ne joue aucun rôle dans le phénomène que nous étudions ? Il n'en est rien : d'autres modifications sanguines sont possibles qui peuvent augmenter le débit urinaire du P.

La discussion de ce point est analogue à celle que nous avons soulevée pour le mécanisme de la glycosurie. Le nitrate d'urane, aux doses injectées dans ces expériences, fait apparaître une néphrite se traduisant entre autres par d'importantes altérations sanguines. Le P. ne subit-il pas un changement de son état physique qui le rendrait plus diffusible et lui permettrait de traverser le rein en quantité plus grande ? Semblable modification existe pour le calcium dans certaines

conditions expérimentales; (SHELLING et MASLOW, 1928; STEWART et PERCIVAL, 1928) l'hypothèse d'une modification de l'état physique du P. est plausible; si elle se confirmait l'élévation de la phosphaturie pourrait être d'origine sanguine quoique ne s'accompagnant pas d'hyperphosphatémie.

Un autre mécanisme est encore possible : au cours de la néphrite, les reins sont irrigués par un sang dont le pH est très abaissé. On sait l'importance que l'on a attribué à la phosphaturie dans la lutte contre l'acidose (CUSHING, 1928). L'élévation du P. urinaire n'est-elle pas liée à l'acidose ? Dans cette hypothèse, sans modifications ni quantitatives, ni qualitatives du P. sanguin, la phosphaturie serait encore d'origine sanguine.

Nous avons formulé des hypothèses; sont-elles confirmées par l'expérience ?

Dès l'abord, il semble que l'augmentation de la phosphaturie soit indépendante des modifications qualitatives du P. et des altérations néphrétiques du sang, en effet :

1^o La phosphaturie élevée est précoce et ne dure que quelques heures, alors que les modifications sanguines : chute de la réserve alcaline, élévation de l'azotémie, par exemple, sont peu intenses dans les premières heures de l'intoxication et vont en s'aggravant pendant le décours de la néphrite, c'est-à-dire pendant plusieurs jours. Il y a, dans le temps, discordance entre ces deux phénomènes, il est peu probable que l'un soit la conséquence de l'autre.

2^o Plus démonstratives encore sont les expériences de circulation croisée de ROERSCH (1935). Cet auteur fait passer successivement, au moyen de la méthode de BRULL, des reins de la circulation d'un donneur normal à celle d'un donneur néphrétique, irriguant ainsi ces reins au moyen d'un sang normal puis au moyen d'un sang profondément altéré. Il ne constate pas d'augmentation du débit phosphoré ou ne constate qu'une augmentation peu considérable (celle-ci étant attribuable, soit à la polyurie intense qui accompagne le passage sur le donneur néphrétique, soit à une phosphatémie plus élevée de ce dernier).

3^o Enfin, une de nos expériences confirme encore la non intervention des modifications sanguines dans l'augmentation de la phosphaturie. Cette expérience permet de plus de déterminer le facteur actif de ce phénomène. Des reins normaux sont greffés au cou d'un animal dont la néphrite date de plusieurs jours. Dans ces conditions, quoique irrigués par un sang profondément altéré, ces reins n'excrètent qu'une faible quantité de P. Le sang néphrétique ancien ne stimule donc pas l'excrétion rénale du P. Mais, si à ce moment de l'expérience, nous

injectons à cette préparation une nouvelle dose de nitrate d'urane, l'excrétion phosphorée des reins au cou s'élève rapidement et atteint bientôt des chiffres considérables sans hausse concomitante de la phosphatémie.

GREFFE DES REINS NORMAUX AU COU D'UN DONNEUR NÉPHRÉTIQUE ANCIEN.
ACTION D'UNE NOUVELLE DOSE D'URANE SUR LA PHOSPHATURIE

Expérience du 21-XII-35

Donneur : 14,000 Kgr.; néphrétique depuis le 19-XI-36; anesthésie au Numal : 0,5 cc. par Kgr. en injection intraveineuse.

Chien pour les reins : 8,000 Kgr.; normal; anesthésie au Dial : 0,5 cc. par Kgr. en injection intraveineuse.

Urines des reins au cou

Échant.	Esb.	Nyl	Durée (min.)	Volume (cc.)	Débit (cc. par heure)	Phosphore	
						(mgr. %)	(mgr. par Kgr./h.)
1	tr.	—	15	13	52	7,1	0,461
injection intraveineuse de 10 mgr. par Kgr. de nitrate d'urane							
2	tr.	—	32	9,5	17,8	7,3	0,162
3	+	±	38	5	7,9	22	0,217
4	++	+	37	6,5	10,5	102	1,33
5	++	+	48	7	8,7	130	1,41

Au cours de l'expérience, la phosphatémie passe de 7,4 à 7,1 mgr. %.

La conclusion, semble-t-il, s'impose : c'est le nitrate d'urane lui-même qui est l'élément actif dans l'augmentation du débit urinaire du P. Ce toxique agit directement par sa présence et non par l'intermédiaire d'une modification sanguine secondaire à son injection. Ce fait, nous avons pu en faire la démonstration cruciale par des expériences de circulation croisée.

D. — *Le nitrate d'urane est l'élément actif
dans le mécanisme de l'élévation de la phosphaturie*

Nous avons utilisé la technique de BRULL qui permet de suivre les modifications du P. urinaire quand des reins sont irrigués successivement par du sang normal puis par du sang contenant de l'urane. Pour que l'expérience soit démonstrative, il faut que la phosphatémie du donneur uranique soit du même ordre de grandeur ou même plus basse que celle du donneur normal. Si cette condition n'est pas réalisée, l'opération n'est pas concluante : l'augmentation du débit du P. lors du passage sur le donneur uranique étant, dans ce cas, attribuable à deux facteurs, l'urane et la phosphatémie plus élevée;

la dissociation de leur action relative n'est pas possible et les résultats obtenus sont sans valeur. La technique de cette expérience est identique à celle employée par ROERSCH (voir plus haut). La seule différence est l'ancienneté de la néphrite : dans nos expériences le toxique est injecté quelques instants seulement avant la greffe des reins, le sang est peu altéré puisque la néphrite n'évolue que depuis un temps très court mais il contient encore de l'urane; dans les expériences de ROERSCH, au contraire, l'injection du toxique remonte à plusieurs jours, le sang est altéré par cette néphrite déjà ancienne mais il ne contient plus d'urane.

Lors du passage sur le deuxième donneur, nous observons une augmentation du débit phosphoré; ROERSCH n'en constate pas : le nitrate d'urane est l'élément actif de la phosphaturie, les modifications néphrétiques sont sans influence.

Voici, les résultats obtenus dans une expérience de ce genre.

REINS AU COU DE DEUX DONNEURS, L'UN NORMAL, L'AUTRE URANIQUE.
ACTION DE L'URANE SUR LE DÉBIT DU PHOSPHORE

Expérience au 17-XII-35

Donneur normal, ♀, 14,750 Kgr. — Donneur uranique, ♀, 17,900 Kgr. — Chien pour reins au cou, ♀, 11,500 Kgr. — Narcose au chloralose : 10 cgr. par Kgr.

Sang du donneur			Urines des reins au cou				
Qualité	Press. Artér.	Phosph. (mgr. %)	Volume (cc.)	Durée (min.)	Débit (cc. par heure)	Phosphore	
						(mgr. %)	(mgr. par Kgr./h.)
normal	20,5		1,5	20	4,5	5,8	0,022
normal	18	3,1	2	36	3,3	4,6	0,013
uranique	22	3,2	3,5	?	?	5,4	?
uranique	16		3	20	9	5,4	0,042
uranique	14		4,5	20	13,5	24	0,281
uranique	14	2,9	3,5	20	10,5	38,6	0,352

Le donneur uranique reçoit, quelques minutes avant le passage des reins au cou : 8 mgr. par Kgr. de nitrate d'urane en injection intravéineuse.

L'augmentation du débit urinaire du P. au moment du passage des reins sur la circulation du donneur uranique est la preuve de l'action de l'urane. Cette expérience permet de plus d'établir quelques unes des caractéristiques de ce phénomène.

1° L'augmentation du débit phosphoré est précoce. On peut la déceler dès la première heure qui suit l'injection. Elle devient particulièrement évidente après une heure et demi. Ces délais sont sensiblement constants dans toutes les expériences.

2° La teneur en P. de l'urine augmente dans des proportions très importantes : sous l'action de l'urane, le débit peut être 20-30 et même 50 fois supérieur à ce qu'il était auparavant.

Un fait curieux mérite d'être signalé : si nous considérons l'ensemble de nos résultats, il semble que l'augmentation est plus nette pour les reins anastomosés que pour les reins en place. Cependant nous n'avons pas réalisé d'expériences systématiques à ce sujet et nos observations ne sont pas suffisamment nombreuses pour attribuer une importance à un fait qui n'est peut-être que le résultat d'une coïncidence.

Telles sont quelques-unes des caractéristiques de l'hyperphosphaturie consécutive à une injection de nitrate d'urane.

On connaît certains facteurs tels les sécrétions hypophysaires (BRULL et EICHHOLTZ, 1925; BRULL, 1927 et 1928) et parathyroïdiennes (ALBRIGHT, BAUR, ROPES, AUB, 1927; IVERSEN et JACOBSEN, 1935; BRULL, 1936), la narcose (BRULL, 1928; LAMBRECHTS, 1933), la phlorizine (LAMBRECHTS, 1936), la calcémie (BRULL, 1928 et 1930) qui modifient soit en l'élevant, soit en l'abaissant, le seuil d'excrétion du P. On sait aussi que le mécanisme de ces modifications est, sauf pour le calcium, très vraisemblablement rénal. A ces facteurs, il faut ajouter le nitrate d'urane. Ce toxique, par sa présence dans l'organisme augmente le débit urinaire du P. en abaissant le seuil. Le mécanisme de cet abaissement n'est pas connu; tout au plus pouvons-nous tenter, par les méthodes d'anastomoses rénales, de localiser le phénomène, de déterminer si son action est rénale ou, au contraire, sanguine.

E. — *Origine rénale de l'élévation de la phosphaturie*

L'action du nitrate d'urane sur la phosphaturie n'est la conséquence ni d'une modification quantitative ou qualitative du P. sanguin, ni des altérations du sang en relation avec l'évolution de la néphrite. Le facteur sanguin paraît ne pas jouer de rôle dans le mécanisme de la phosphaturie. On attribuerait donc volontiers l'abaissement du seuil à une modification rénale. Toutefois, la preuve expérimentale de ce fait n'avait pas été réalisée. Nous avons utilisé la méthode de BRULL (1936). Des reins sont greffés entre deux donneurs : l'un normal, l'autre uranique. L'expérience comporte trois temps :

1° temps : les reins sont irrigués par le sang normal du 1^{er} donneur;

2° temps : les reins passent au cou du deuxième donneur qui a reçu, quelques minutes auparavant, 8 mgr. de nitrate d'urane par Kgr. et sont ainsi soumis à l'action du toxique;

3° temps : les reins sont ramenés sur la circulation du premier donneur et sont, à nouveau, irrigués par un sang normal.

On recueille l'urine excrétée par les reins au cou; le P. y est dosé. Au moment de chaque passage, une prise de sang permet de déterminer la phosphatémie.

Grâce à cette technique, on peut localiser l'action de l'urane. Sous l'action du toxique, le débit phosphoré s'élève pendant le 2^o temps. Que devient-il au cours du 3^o? Si l'augmentation relève d'un mécanisme rénal et si les modifications engendrées ne sont pas immédiatement réversibles, il doit rester élevé pendant ce dernier temps de l'opération au cours duquel, c'est un rein lésé qui est irrigué par un sang normal; si au contraire l'urane agit par l'intermédiaire d'une modification sanguine, l'augmentation du débit phosphoré ne persistera pas, car à ce moment, le sang qui irrigue les reins est, en tout point, normal.

Dans nos expériences, le débit phosphoré reste élevé au cours du 3^o temps : l'abaissement du seuil relève donc d'un mécanisme rénal. Voici groupés dans un tableau, les résultats obtenus au cours de l'une de ces expériences.

GREFFE DE REINS AU COU DE DEUX DONNEURS, L'UN NORMAL, L'AUTRE URANIQUE.

ÉLÉVATION DE LA PHOSPHATURIE SUR LE DONNEUR URANIQUE.

PERSISTANCE D'UNE PHOSPHATURIE ÉLEVÉE APRÈS LE RETOUR SUR LE DONNEUR NORMAL

Expérience du 3-XII-35

Donneur normal, ♂, 13,500 Kgr. — Donneur uranique, ♀, 13,500 Kgr. — Chien pour reins au cou, ♂, 13,500 Kgr. — Narcose au chloralose : 10 cgr. par Kgr.

Sang du donneur			Urines des reins au cou				
Qualité	Press. Artér.	Phosph. (mgr. %)	Durée (min.)	Volume (cc.)	Débit (cc. par heure)	Phosphore	
						(mgr. %)	(mgr. par Kgr./h.)
normal	18	3,4	5	3	36	7,5	0,200
normal			10	3,5	21	6,0	0,093
normal	17		15	3	12	4,5	0,040
uranique	17	5,0	30	1,5	3	7,0	0,015
uranique	17		30	1	2	11,8	0,017
uranique	18		30	3,25	6,5	37,0	0,178
uranique	18		30	11	22	40,0	0,651
uranique	17	4,2	15	8	32	35,9	0,850
normal	20	3,6	15	23,5	94	15,7	1,093
normal	20		10	18,5	111	17,4	1,430
normal			15	10,5	78	18,3	1,057
normal	18		20	19	57	26,0	1,098
normal	21		30	18,5	37	36,7	1,005
normal	21	3,5	15	3,5	14	40,0	0,414

Le donneur uranique reçoit en même temps que le chloralose, c'est-à-dire 15 minutes avant le passage des reins, 8 mgr. de nitrate d'urane par Kgr.

La phosphatémie du donneur uranique est plus élevée que celle du donneur normal,

mais elle baisse pendant que la phosphaturie s'élève : preuve de l'indépendance de ces deux phénomènes.

Lors du retour, sur le donneur normal, la phosphaturie reste élevée, alors que la phosphatémie de ce donneur ne s'est pas modifiée.

CONCLUSIONS DU DEUXIÈME CHAPITRE

1. Il existe, dans les heures qui suivent une injection de nitrate d'urane, une augmentation momentanée du P. minéral urinaire.

2. Cette augmentation n'est due ni à une modification qualitative, ni à une modification quantitative du P. sanguin.

Les altérations néphrétiques du sang sont sans influence.

3. La preuve est donnée que c'est le nitrate d'urane lui-même, qui, par une action directe, augmente la phosphaturie : le débit phosphoré s'élève quand, dans une expérience de circulation croisée les reins sont irrigués par un sang uranique.

4. L'effet de l'injection est net et précoce : le débit phosphoré augmente dans des proportions importantes, dès la première heure.

5. Les méthodes de circulation croisée ont, de plus, permis de localiser l'action de l'urane : c'est à un mécanisme rénal qu'il faut attribuer l'abaissement du seuil, en effet la phosphaturie reste élevée quand un rein lésé par l'urane est irrigué par un sang normal.

CHAPITRE III

L'albuminurie

ÉTAT DE LA QUESTION

La néphrite au nitrate d'urane s'accompagne d'albuminurie. Certains caractères de ce phénomène sont décrits par SCHULMANN, GARNIER et MAREK en 1928.

Cette albuminurie est-elle d'origine sanguine ou d'origine rénale ? C'est le problème qui se posait également pour la glycosurie et pour la phosphaturie.

Il est possible qu'une partie de l'albumine provienne de la destruction

des cellules rénales par le toxique ⁽¹⁾. Cette partie est certainement d'origine rénale. Mais l'albuminurie uranique est trop importante et d'une durée trop longue pour relever toute entière de ce mécanisme. En effet, supposons un chien dont les reins pèsent 75 grammes, qui au cours des 5 premiers jours de l'intoxication, excrète en moyenne 500 cc. d'urine par 24 heures, contenant 6 grammes d'albuminurie par litre. Cet animal éliminera un poids total de 15 grammes d'albumine. Dans l'hypothèse d'une désintégration rénale, ce chiffre correspondrait à la destruction de $\frac{1}{5}$ du poids des reins, hypothèse d'autant moins vraisemblable que cette destruction porte, non sur la totalité de l'organe, mais sur une partie seulement.

La part la plus importante de l'albumine urinaire provient donc d'un processus différent. Quel est ce processus?

MOSENTHAL (1914) a montré que l'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane s'accompagne de la désintégration des matières protéiques des tissus. Ce fait est confirmé par BRULL dans ses expériences sur l'acidose (1935) et par BARAC dans son étude de la diazovaleur (1935). Or on sait que si le rein sain est imperméable aux substances protéiques qui normalement se trouvent dans le sang, il laisse, au contraire, passer les albumines qui y sont étrangères pour autant que leur poids moléculaire ne soit pas trop grand (BAYLISS, KERRIDGE, RUSSEL, 1933). Le passage de ces albumines étrangères ne se fait pas de façon élective; elles entraînent avec elles des albumines du sang (HAMBURGER, 1902; ASAÏ, 1928).

On pourrait donc expliquer l'albuminurie uranique de la façon suivante : désintégration des tissus sous l'influence du toxique, présence dans le sang d'albumines anormales, passage de celles-ci au travers du rein, entraînant le passage d'albumines normales. Dans cette hypothèse, l'albuminurie uranique serait d'origine sanguine en partie tout au moins. Cette hypothèse se vérifie-t-elle?

C'est aux expériences de circulation croisée que nous avons eu recours pour étudier la pathogénie de ce symptôme de la néphrite.

A. — *Origine rénale de l'albuminurie*

L'albuminurie est-elle d'origine sanguine?

Rappelons les expériences de BRULL et FANIELLE (1932) : des reins normaux irrigués alternativement avec du sang normal puis avec du

(1) La cylindrurie et les lésions histologiques sont les preuves de cette destruction cellulaire.

sang néphrétique ne présentent à aucun moment d'albuminurie ou, dans certaines expériences, présentent une albuminurie légère dont l'importance n'est pas modifiée par la nature du sang qui les irrigue. On doit donc écarter l'hypothèse de l'existence dans le sang néphrétique d'albumines anormales, en quantité suffisante pour être cause, par leur passage au travers du rein d'une albuminurie appréciable. L'insuffisance du facteur sanguin est démontrée. On peut donc conclure, par exclusion, à l'origine rénale de l'albuminurie. Pour compléter cette démonstration et fournir de ce fait une preuve directe, il faudrait réaliser l'expérience inverse : irriguer des reins néphrétiques avec du sang normal et prouver l'existence d'albumine dans l'urine. Dans la pratique cette expérience ne donne pas d'indications intéressantes : les manipulations nécessaires à la préparation des reins ne vont pas, malgré les précautions les plus grandes, sans quelques tiraillements des pédicules. Ce traumatisme opératoire, suffit à faire apparaître de l'albumine dans l'urine. Cette albuminurie persiste pendant un temps plus ou moins long lorsque les reins sont greffés au cou. Il en résulte que des reins, aussi bien normaux que néphrétiques transportés au cou d'un donneur normal sont albuminuriques tout au moins au début de l'expérience. L'albuminurie des seconds est certes plus élevée que celle des premiers; cette expérience ne peut cependant fournir de résultats suffisamment probants car l'importance de l'albuminurie traumatique varie dans des proportions très larges et sa durée elle-même est loin d'être constante. L'albumine, dosée dans ces conditions, résulte donc de deux facteurs : le traumatisme opératoire et la néphrite des reins anastomosés, facteurs dont l'importance relative ne peut être déterminée.

B. — *Le facteur sanguin n'intervient pas
dans le mécanisme de l'albuminurie*

Les expériences de BRULL et FANIELLE (1932) prouvent l'origine rénale de l'albuminurie; elles n'excluent cependant pas de façon absolue, l'intervention possible d'un facteur sanguin dans ce mécanisme.

N'y a-t-il pas dans le sang néphrétique des albumines altérées dont l'élimination ne se ferait qu'au niveau d'un rein malade?

Si cette hypothèse se vérifiait, le facteur sanguin, tout en étant accessoire, aggraverait cependant l'albuminurie rénale. Cette hypothèse est vraisemblable car des auteurs ont montré que le rein malade est anormalement perméable à l'ovalbumine par exemple (CASTAIGNE, RATHERY, 1910; ASAI, 1928).

Nos expériences (1934) ont consisté à greffer des reins néphrétiques au cou de deux donneurs, l'un normal, l'autre néphrétique et à les irriguer successivement avec le sang de l'un puis de l'autre de façon à déceler un accroissement éventuel de l'albuminurie.

Pour obtenir une diurèse suffisante des reins greffés nous avons dû les prélever chez des animaux dont la néphrite ne remontait pas à plus de 24 heures. Cette obligation n'est pas un inconvénient car l'albuminurie est précoce et peut donc être étudiée dès les premières heures de l'intoxication. La diurèse variant lors du passage du donneur normal au donneur néphrétique, les quantités d'albumine, pour être comparables, sont exprimées, non en concentration, mais en débit.

Le tableau ci-joint donne les résultats d'une de nos expériences; de son étude il apparaît que l'albuminurie d'un rein néphrétique est sensiblement la même que ce rein soit irrigué par du sang normal ou par du sang néphrétique. Le facteur sanguin ne joue donc aucun rôle dans le mécanisme de l'albuminurie uranique. Celle-ci est d'origine rénale exclusivement.

GREFFE DE REINS NÉPHRÉTIQUES AU COU DE DEUX DONNEURS
L'UN NORMAL, L'AUTRE NÉPHRÉTIQUE.

L'IRRIGATION PAR UN SANG NÉPHRÉTIQUE N'AUGMENTE PAS L'ALBUMINURIE

Expérience du 28-III-34

Donneur normal.

Donneur néphrétique : 19,500 Kgr., néphrite de 91 heures 45 minutes.

Chien pour les reins : 9,900 Kgr., néphrite de 11 heures 40 minutes.

Sang	Urines des reins au cou			
	Durée (min.)	Quantité (cc.)	Débit (cc. par heure)	Albumine (mgr. par Kgr./heure)
néphrétique	15	12	48	61,6
néphrétique	30	11	22	39
normal	10	12,5	75	48,6
normal	10	9,5	57	45,6
normal	16	11,5	43	41,6

Le débit d'albumine, plus élevé dans le premier échantillon est attribuable au traumatisme opératoire.

Le débit minimum d'albumine est atteint dans le deuxième échantillon, alors que le rein est irrigué par du sang néphrétique.

Appendice — La polyurie

ÉTAT DE LA QUESTION

La diurèse subit, au cours de l'intoxication uranique, des modifications importantes.

Schématiquement, après injection de doses moyennes, (6 mgr. de nitrate d'urane par Kgr.) à une phase de polyurie succède une phase d'oligurie ou même d'anurie. L'injection de fortes doses diminue ou arrête la diurèse sans augmentation préalable.

Les expériences de circulation croisée de BRULL et FANIELLE (1932) apportent à l'étude complexe de ce problème des faits d'un très grand intérêt. Voici, brièvement rappelées, ces expériences :

1° Des reins normaux sont anastomosés au cou de deux donneurs, l'un normal, l'autre néphrétique. On observe que la diurèse de ces reins est beaucoup plus élevée lorsqu'ils sont irrigués par le donneur néphrétique que lorsqu'ils le sont par le donneur normal. Le sang néphrétique est un puissant stimulant de la diurèse.

2° Au contraire, et ce fait établi par BRULL, nous l'avons confirmé à maintes reprises dans nos expériences, un rein néphrétique irrigué par du sang normal est oligurique ou même anurique si la néphrite remonte à un certain temps.

En résumé, la polyurie semble être d'origine sanguine, l'oligurie d'origine rénale.

Le nitrate d'urane semble augmenter par une action directe et de façon passagère, la diurèse

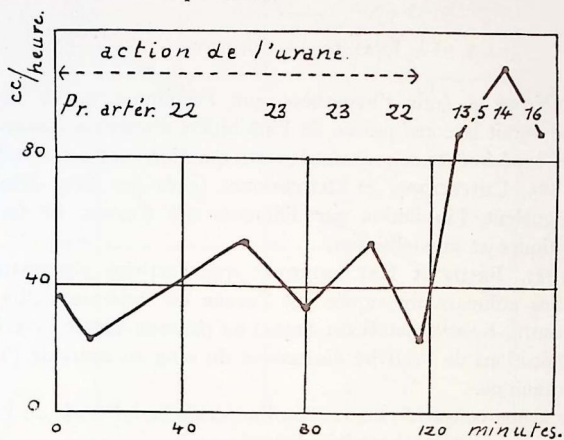
Nous n'avons pas consacré à l'étude de la diurèse d'expériences systématiques. Cependant, au cours de nos recherches, nous avons observé quelques faits nouveaux qu'il n'est peut-être pas inutile de mentionner.

Dans trois expériences, des reins sont anastomosés au cou de deux donneurs, l'un est normal, l'autre reçoit au moment même de l'expérience 8 mgr. de nitrate d'urane par Kgr. Dans ces conditions, le sang de ce dernier donneur contient de l'urane, mais il n'est que peu modifié par une néphrite à peine débutante.

Les reins sont irrigués, pendant une heure et demi ou deux heures, par le sang uranique; ils passent ensuite sur la circulation du donneur normal. Dans chaque expérience, la diurèse subit les mêmes modi-

fications : après un laps de temps assez constant (1), elle s'élève dans des proportions variables mais toujours sensibles. La pression artérielle relative de l'un et l'autre donneur ne paraît pas être le facteur en cause.

Le diagramme suivant montre les modifications de la diurèse au cours de l'une de ces expériences.



GRAPHIQUE 5. — ACTION DU NITRATE D'URANE SUR LA DIURÈSE
Expérience du 7-1-36

Narcose au chloralose : 10 cgr. par Kgr.

Dans d'autres expériences, pendant toute la durée desquelles, les reins anastomosés sont soumis à l'action du sang uranique, les modifications de la diurèse ne concordent pas régulièrement avec les résultats précédents. Nos expériences n'étant pas suffisamment nombreuses, nous ne nous croyons pas autorisé à conclure de façon formelle. Cependant, si l'on ne considère que les expériences à deux donneurs il semble que le nitrate d'urane peut augmenter de façon transitoire la diurèse du chien sous narcose. Aussi, est-il possible que la polyurie du début de l'intoxication relève de deux facteurs; l'un sanguin, étudié par BRULL et FANIELLE, dont l'action résulte de l'accumulation dans le sang de déchets azotés, l'autre rénal, dont l'existence sans être démontrée de façon absolue est cependant suggérée par nos expériences de circulation croisée, résulterait d'une augmentation de la perméabilité du rein à l'eau sous l'action de l'urane. Après quelques jours, intervient un troisième facteur dont l'action s'exerce en sens inverse : la gravité croissante des lésions rénales; le rein trop altéré ne peut entretenir une diurèse élevée, la polyurie fait place à l'oligurie, puis à l'anurie.

(1) Lorsqu'il s'agit d'un sang néphrétique ancien, l'augmentation de la diurèse est immédiate.

CHAPITRE IV

Action du nitrate d'urane sur les diastases

ÉTAT DE LA QUESTION

MAC NIDER a émis l'hypothèse que l'évolution de la néphrite uranique serait la conséquence de l'inhibition d'activités diastatiques. Les faits expérimentaux concernant cette question sont peu nombreux.

En 1885, CHITTENDEN et HUTCHINSON (cités par MAC NIDER en 1916) signalent, l'inhibition par différents sels d'urane, de ferments protéolytiques et amylolytiques.

En 1927, BRAIN et KAY montrent que l'activité phosphatase rénale des animaux intoxiqués par l'urane est nettement diminuée.

Par contre, KARSNER et WAHL (1921) ne peuvent mettre en évidence de modifications de l'activité diastatique du sang au cours de l'intoxication uranique.

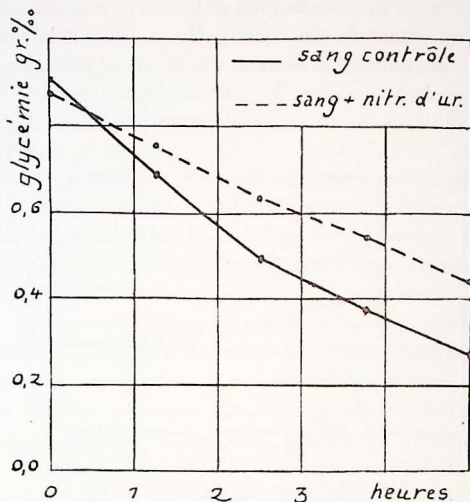
Nous avons consacré deux séries d'expériences à l'étude de l'action de l'urane sur certaines activités diastatiques.

1. Nitrate d'urane et glycolyse sanguine in vitro

Nous nous sommes d'abord placé dans des conditions d'expériences simples et avons recherché l'action du nitrate d'urane sur le ferment glycolytique in vitro (1936).

Du sang de chien est prélevé par ponction cardiaque et défibriné par agitation avec des billes de verre, puis divisé en plusieurs échantillons de 10 cc. L'un de ceux-ci est additionné de 1 cc. d'eau et sert de contrôle, les autres sont additionnés de 1 cc. d'une solution de nitrate d'urane à des concentrations diverses. Tous ces échantillons sont portés à l'étuve à 37° et y sont agités doucement pour maintenir l'homogénéité du sang. Ces manipulations sont faites aseptiquement. Nous avons, au cours de premiers tâtonnements, essayé des concentrations diverses de nitrate d'urane : de 1/100.000 à 1/200. A des dilutions plus grandes que 1/2000, l'action du nitrate d'urane est faible, à des concentrations plus fortes que 1/500, le nitrate d'urane entraîne la précipitation, probablement de matières protéiques, qui empêche la comparaison avec le tube contrôle. Les résultats les plus probants ont été obtenus au moyen de tubes, dans lesquels, le nitrate d'urane atteignait la concentration de 1/1000 environ.

Nous avons groupé dans le graphique qui suit, les courbes moyennes traduisant les résultats de 4 expériences : le nitrate d'urane, à la concentration de 1/1000, ralentit sans l'inhiber la glycolyse sanguine.



GRAPHIQUE 6. — ACTION DU NITRATE D'URANE SUR LA GLYCOLYSE SANGUINE
(courbes moyennes)

2. Action du nitrate d'urane sur l'hypophosphatémie insulinique

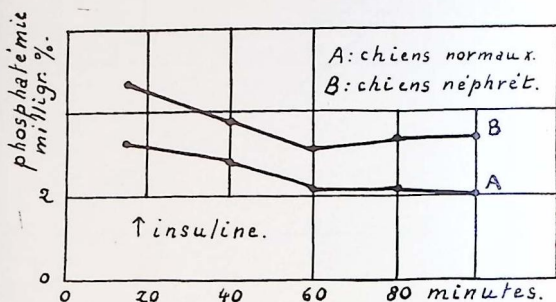
Des travaux récents signalent à maintes reprises, l'importance dans le métabolisme des hydrates de carbone, des phénomènes de phosphorylation et de déphosphorylation. En voici un exemple : en plus de son action hypoglycémiante, l'insuline abaisse le phosphore sanguin (cf. PETERS, VAN SLYKE, 1931). Cette phosphorylation résulte de l'activité d'une diastase, en l'occurrence une phosphatase. On a signalé et dosé des phosphatases au niveau de tissus très divers, tels les os, les reins, les poumons, l'intestin (ROBISON, 1923 et MACFARLANE, PATTERSON, ROBISON, 1934). Sur l'activité de certaines d'entre elles, le nitrate d'urane a un rôle inhibiteur : la phosphorylation rénale est beaucoup moins intense chez les animaux néphrétiques par l'urane que chez les animaux normaux (BRAIN et KAY, 1927).

Il nous a paru intéressant d'étudier l'action du nitrate d'urane sur l'hypophosphatémie insulinique et de rechercher ainsi, si ce toxique pouvait modifier la phosphorylation en dehors du rein (1936).

12 expériences furent réalisées : 6 sur des chiens normaux servant

de contrôle, 6 sur des chiens ayant reçu 16 heures auparavant une injection sous-cutanée de 10 ou 20 mgr. de nitrate d'urane par Kgr. Dans certains cas, deux expériences, l'une sur le chien normal, l'autre après administration de nitrate d'urane furent pratiquées chez le même animal avec un intervalle de 2 ou 3 jours. L'hypophosphatémie fut obtenue par injection intraveineuse d'une unité d'insuline par Kgr.

Le graphique suivant réunit les courbes moyennes de 6 expériences avant nitrate d'urane et de 6 expériences après nitrate d'urane. Les



GRAPHIQUE 7. — ACTION DE L'INSULINE
SUR LE PHOSPHORE SANGUIN DU CHIEN NORMAL ET DU CHIEN NÉPHRÉTIQUE
(courbes moyennes)

Anesthésie au chloralose : 10 egr. par Kgr.

points initiaux de ces courbes, sont à des niveaux différents. Ce fait résulte probablement de facteurs que nous n'avons pas contrôlés, tels l'âge des animaux, la nature de leur alimentation, l'exercice musculaire. Ce qu'il importe de considérer dans ces expériences, c'est l'allure de la courbe indépendamment de son niveau, c'est le pourcentage de chute sous l'action de l'insuline. Ces tracés montrent donc que le nitrate d'urane ne modifie pas l'hypophosphatémie consécutive à une injection d'insuline.

CONCLUSIONS ET DISCUSSION DU QUATRIÈME CHAPITRE

In vivo, l'action de l'insuline sur le sucre et le phosphore sanguins n'est pas modifiée au cours de la néphrite. Par contre, l'activité phosphatasique du rein est ralentie. Ces résultats soulignent une fois de plus, l'importance des altérations rénales d'une part, l'intégrité relative des processus extra-rénaux d'autre part.

Quelle est la concentration nécessaire pour ralentir l'activité diasta-

sique? Cette concentration se réalise-t-elle au niveau du rein? L'étude de ces questions pouvait peut-être éclaircir la nature de certaines altérations rénales. Nous avons établi que, in vitro, le nitrate d'urane à la concentration de 1/1000, ralentit l'activité du ferment glycolytique du sang. Semblable taux peut être atteint au niveau du rein. Injectons à un chien de 10 Kgr., dont les reins pèsent 100 grammes environ, 10 mgr. de nitrate d'urane par Kgr. Si 50 % se fixent dans le rein (ce pourcentage est atteint quelques heures après l'injection) il y aura dans cet organe, 50 mgr. de toxique, c'est-à-dire une concentration de 0,5 ‰, concentration qui très vraisemblablement peut être doublée localement car la répartition de l'urane ne se fait pas uniformément dans l'organe entier. (EITEL, 1928; GÉRARD et CORDIER, 1932). Cette concentration sera suffisante pour ralentir ou même arrêter certaines activités diastasiques.

Il est possible que des lésions rénales relèvent de cette cause. Dans cette hypothèse, la filiation des phénomènes de l'intoxication uranique serait la suivante : le toxique injecté dans l'organisme par quelque voie que ce soit, se concentre dans le rein grâce à l'activité de cet organe. Il y atteint une concentration suffisante pour entraver des processus importants, tels par ex. l'activité de certaines diastases. Le mauvais fonctionnement rénal se répercute sur l'organisme entier et ainsi apparaît le syndrome uranique.

Cet exposé donne raison à MAC NIDER : il paraît en effet très probable qu'une partie au moins du syndrome uranique relève de l'inhibition d'activités diastasiques. Mais notre conception s'écarte de celle de cet auteur dès que nous tentons de localiser l'action inhibitrice du toxique. MAC NIDER la situe dans l'organisme entier; toutes nos expériences nous font admettre sa localisation rénale.

DISCUSSION GÉNÉRALE

I. — *Glycosurie*

Origine rénale de la glycosurie. — Il est d'usage courant de distinguer des glycosuries sanguines, s'accompagnant d'hyperglycémie et des glycosuries rénales au cours desquelles le sucre du sang ne dépasse pas le niveau normal.

Cette conception est basée sur l'hypothèse suivante : le sucre n'existe dans le sang que sous une seule forme chimique ou physico-chimique. Or c'est là un problème qui est loin d'être élucidé.

La glycosurie uranique n'est pas la conséquence d'une élévation de

la glycémie. C'est en se basant sur ce seul fait qu'on la rangeait dans la catégorie des glycosuries rénales. Ce sont les expériences de BRULL et FANIELLE qui ont montré que le sang n'intervient pas dans le mécanisme de la glycosurie uranique; par exclusion on pouvait donc conclure à son origine rénale. Nos expériences complètent cette démonstration en y apportant une preuve immédiate : des reins néphrétiques irrigués par du sang normal restent glycosuriques. Pour la première fois, était réalisée la démonstration tout à fait directe de l'origine rénale d'une glycosurie.

Les autres glycosuries rénales. — D'autres substances que le nitrate d'urane peuvent faire apparaître du sucre dans l'urine sans élever la glycémie; telles sont par ex. le véronal, le sublimé, le chromate de K, certains sels d'or et enfin la phlorizine. L'étude du mode d'action de cette dernière substance présentant, dans notre travail, un intérêt tout particulier nous lui consacrerons un paragraphe spécial.

Action du chromate de K, du véronal, du sublimé, des sels d'or. — La glycémie restant normale au cours de ces intoxications, la glycosurie qui les accompagne a été rangée sans autre preuve dans la catégorie des glycosuries rénales. Aussi, dans le but de compléter notre étude des glycosuries dites rénales, avons-nous tenté de reproduire en utilisant ces substances, les expériences que nous avons réalisées pour l'urane. Nous nous sommes heurté à des difficultés sérieuses : l'inconstance, la fugacité de ces glycosuries. Il existe, à ce point de vue, une différence considérable entre l'action du sublimé, du chromate de K, du véronal, des sels d'or d'une part et du nitrate d'urane d'autre part. Alors que l'injection de ce dernier toxique provoque de façon très constante l'apparition d'une glycosurie appréciable, l'injection des autres toxiques, au contraire, ne fait apparaître que dans quelques rares cas, une glycosurie difficile à apprécier, tant elle est peu importante, plus difficile encore à étudier tant elle est fugace. Ces conditions expérimentales si défavorables nous ont fait abandonner cette étude. L'origine rénale de ces glycosuries n'est pas démontrée de façon certaine.

Action de la phlorizine. — La glycosurie phlorizique est actuellement de toutes les glycosuries rénales, celle qui a fait l'objet du plus grand nombre de travaux. Son origine rénale est bien démontrée. BRULL l'a étudiée au moyen de la technique des anastomoses rénales et a obtenu des résultats qui tout d'abord semblaient devoir la faire différencier nettement de la glycosurie uranique. Nos expériences ont permis de rapprocher ces modes d'action apparemment opposés.

Il semble que la phlorizine et l'urane exercent tout deux leur action directement sur le rein. Des modalités telles la vitesse d'apparition

de la glycosurie, la réversibilité plus ou moins grande du phénomène distinguent cependant le mode d'action de ces substances; voici l'explication probable de ces différences.

Si l'action de la phlorizine est presque immédiate c'est que, dans un délai très bref, elle atteint, au niveau du rein, une concentration efficace; elle est promptement réversible car ce glycoside est vite détruit ou rapidement diffusible.

Au contraire, la teneur en urane du rein croit pendant les premières heures qui suivent l'injection du toxique, ce qui explique le délai nécessaire à l'apparition d'une glycosurie appréciable; le rein ne se débarrasse pas aisément de ce produit; il en résulte que la glycosurie persiste même lorsqu'un rein lésé est irrigué par un sang normal.

Les différences d'action de ces deux substances ne relèvent donc pas nécessairement de mécanismes distincts, les modalités qui les différencient ne sont peut-être que la conséquence du sort de ces produits dans l'organisme.

II. — *Phosphaturie*

Origine rénale de la phosphaturie. — A notre connaissance, la phosphaturie uranique n'avait pas encore fait l'objet de recherches systématiques. Nous en avons déterminé certaines caractéristiques; le moment d'apparition, la durée, le taux; puis, utilisant les méthodes de circulation croisée à un ou deux donneurs nous avons pu en démontrer l'origine rénale: le nitrate d'urane lui-même, sans l'intervention d'aucune des modifications sanguines consécutives à son injection, abaisse le seuil d'excrétion du phosphore par un mécanisme rénal.

Cette observation apporte un nouvel argument en faveur de l'intervention prépondérante et primitive du rein dans l'intoxication uranique. De plus, elle complète nos connaissances sur les facteurs qui modifient le niveau d'un seuil: antérieurement à nos expériences, plusieurs substances étaient connues qui élèvent le seuil du phosphore mais l'extrait parathyroïdien était le seul moyen dont on disposait pour l'abaisser. Nous avons montré que l'action du nitrate d'urane sur le seuil d'excrétion du phosphore s'exerçait dans le même sens que l'hormone parathyroïdienne. L'action de ces deux substances présente de réelles analogies; pour s'en convaincre il suffit de mettre en parallèle, les récentes expériences de L. BRULL et les nôtres. Ces ressemblances sont-elles la conséquence d'une identité de mécanisme? Le problème est récent et complexe, son étude fait l'objet de travaux actuellement en cours.

Phosphaturie et acidose. — On sait l'importance que l'on a attribué à l'excrétion urinaire des phosphates dans la lutte contre l'intoxication acide (cf. CUSHNY, 1926). On sait d'autre part que la néphrite uranique s'accompagne d'acidose. N'y a-t-il pas un rapport causal entre l'acidose et la phosphaturie ?

MEYER et BODANSKY ont étudié ce problème. Des résultats obtenus au cours de leurs expériences, des faits acquis au cours de notre travail, il semble que l'on ne puisse établir semblable corrélation. La phosphaturie est précoce, elle s'élève rapidement pour atteindre un maximum, puis rétrocede. La durée du phénomène entier ne dépasse pas 48 heures; au contraire, l'acidose, peu marquée au début de la néphrite s'aggrave progressivement et n'atteint son maximum qu'après plusieurs jours. Il n'y a donc, dans le temps aucun rapport dans l'évolution de ces deux phénomènes. De plus nous avons montré par des expériences réalisées selon des techniques différentes et qui, toutes ont donné des résultats concordants que l'élément actif de la phosphaturie est le nitrate d'urane lui-même, qu'aucune modification sanguine n'intervient dans la genèse de ce phénomène. Il semble donc bien démontré qu'il n'y a entre l'acidose de la néphrite et la phosphaturie uranique aucun rapport de cause à effet.

III. — *Rapports de la glycosurie et de la phosphaturie*

On sait le rôle important que joue le phosphore dans le métabolisme hydrocarboné. Il résulte de nos expériences que le nitrate d'urane altère à la fois ces deux métabolismes et que dans l'un et l'autre cas l'action du toxique est rénale. Existe-t-il un rapport causal entre ces deux phénomènes ?

Tout récemment, LUNDSGAARD élabore pour expliquer la glycosurie phlorizique une théorie basée sur les faits suivants.

1° WILDBRANDT et LASZT (1933) admettent que le glucose est résorbé au niveau de la paroi intestinale sous forme d'hexose phosphate. Cette phosphorylation est le résultat de l'activité de la phosphatase intestinale.

2° ROBISON a montré l'existence d'une phosphatase rénale. Si l'on apprécie quantitativement les nombreuses phosphatases de l'organisme comme l'ont fait MAC FARLANE, PATTERSON et ROBISON (1934) on voit que, les phosphatases des os mises à part, celles de l'intestin et du rein sont particulièrement actives.

LUNDSGAARD suggère l'hypothèse que la résorption tubulaire du sucre dans le rein se ferait également sous forme d'hexose phosphate.

Or la phlorizine empêche l'action de la phosphatase in vitro. Ce

serait donc en inhibant la phosphorylation qu'elle déclenche la glycosurie.

Un certain nombre de faits plaident en faveur de cette théorie. Elle n'est cependant pas, dans l'état actuel de nos connaissances à l'abri de toutes critiques.

Pour obtenir une action inhibitrice, des doses importantes de phlorizine sont nécessaires. Or la glycosurie apparaît à la suite d'injection de doses très faibles. Les concentrations réalisées dans le rein glycosurique sont, d'après LAMBRECHTS (1934), inférieures à celles nécessaires pour inhiber la phosphorylation *in vitro*, à moins d'admettre l'existence de concentrations plus élevées dans certaines parties de la glande. Il est vrai que les conditions d'activité sont très différentes *in vitro* et *in vivo*.

D'autre part, d'après l'hypothèse de LUNDSGAARD, il semblerait plausible d'admettre que la glycosurie doit s'accompagner d'une élévation de la phosphaturie, puisque la phlorizine en inhibant la formation d'un hexose phosphate laisse libre et du sucre et du phosphore. La réalité est autre, l'injection de phlorizine déclenche la glycosurie mais diminue fortement la phosphaturie (LAMBRECHTS, 1936) au moins pendant les premières heures qui suivent son injection. Ce n'est que plus tard, et surtout si l'on répète les injections de phlorizine que le débit du phosphore augmente; mais cette phosphaturie est tardive alors que la glycosurie est précoce (ALLAN, DICKSON, MARKOWITZ, 1924).

Nous avons signalé l'existence d'analogies réelles entre la glycosurie phlorizique et la glycosurie uranique. La théorie de LUNDSGAARD est-elle applicable à la glycosurie uranique?

L'activité de la phosphatase rénale est diminuée chez les animaux intoxiqués par l'urane. L'observation qui sert de base à la théorie de LUNDSGAARD se vérifie donc au cours de l'intoxication uranique.

Nous avons élevé, contre cette théorie, deux objections :

1° La phlorizine n'atteint pas dans le rein les concentrations qui suffisent à empêcher la phosphorylation *in vitro*.

2° La glycosurie phlorizique ne s'accompagne pas de phosphaturie.

Ces deux objections n'existent pas pour la glycosurie uranique :

1° Le nitrate d'urane, en se concentrant dans le rein, y atteint un taux suffisant pour inhiber l'activité de la phosphatase.

2° A la glycosurie uranique correspond une élévation de la phosphaturie. Ces deux phénomènes débutent simultanément, leur évolution est parallèle.

Si l'on transpose dans le domaine de la néphrite uranique, la théorie que LUNDSGAARD a élaborée pour expliquer l'action de la phlorizine,

la glycosurie résulterait du mécanisme suivant : le nitrate d'urane transporté, par le sang, au niveau du rein s'y concentre fortement; le toxique atteint finalement un taux suffisant pour inhiber l'activité de la phosphatase; la phosphorylation étant empêchée le glucose n'est plus résorbé sous forme d'hexose phosphate; la glycosurie apparaît et la phosphaturie s'élève.

Cette théorie est séduisante. Est-elle l'expression de la réalité? Ce problème est posé depuis trop peu de temps, il est surtout trop complexe pour être résolu dès à présent. Nos expériences plaident en faveur de l'existence d'un lien entre le métabolisme hydrocarboné et le métabolisme phosphoré au niveau du rein. La nature de ce lien reste hypothétique; de nouvelles expériences sont nécessaires.

IV. — *Albuminurie*

La désintégration du parenchyme du rein étant admise, l'origine rénale d'une partie au moins de l'albumine urinaire ne peut faire de doute. Toutefois, la totalité de l'albumine ne peut être attribuée à ce phénomène; la part la plus importante relève d'un autre processus. Quel est ce processus, où se localise-t-il? Les expériences de BRULL prouvent son origine rénale : dans la genèse de l'albuminurie, l'intervention du rein est prépondérante. Ces expériences n'excluent cependant pas de façon absolue l'intervention possible d'un facteur accessoire, à savoir, le facteur sanguin. Nous avons, par des expériences de circulation croisée, prouvé que le facteur sanguin n'intervient d'aucune façon dans ce mécanisme. L'origine rénale et strictement rénale de l'albuminurie est donc démontrée.

CONSIDÉRATIONS D'ENSEMBLE

Rappelons en terminant les considérations d'ordre général que nous avons formulées dès notre introduction, tout en y ajoutant cette fois le résultat de nos observations personnelles.

Depuis longtemps déjà, l'intoxication à l'urane fait l'objet de travaux expérimentaux. A cette étude, nombreux sont les chercheurs qui ont apporté une contribution importante : MAC NIDER, BRULL, MAURIAC, GOVAERTS pour ne citer que ceux dont les travaux sont en rapport direct avec les nôtres.

Expérimentant dans des domaines différents, utilisant des techniques qui leur sont propres, ces chercheurs apportent chacun, à cette étude, une contribution d'un ordre différent.

MAC NIDER défend la conception d'une intoxication générale à répercussion rénale. Pour cet auteur, les altérations rénales résulteraient surtout de l'irrigation du rein par un sang acide.

MAURIAC attire l'attention sur la gravité des lésions hépatiques, attribuée à celles-ci un rôle important et conçoit le syndrome uranique, non comme le résultat d'une simple néphrite mais bien comme la conséquence d'une hépato-néphrite.

GOVAERTS étudie surtout la pathogénie des oedèmes. Ses expériences établissent le rôle respectif des différents facteurs intervenant dans la formation des exsudats et éclaireissent un chapitre de la néphrite resté longtemps obscur.

BRULL s'attache tout particulièrement à distinguer les symptômes d'origine rénale et ceux qui relèvent d'un mécanisme extra-rénal. Il utilise pour cette étude les méthodes de circulation croisée, applique la méthode de GOVAERTS et crée la méthode à deux donneurs. Ses expériences montrent l'importance de l'intervention du rein dans des phénomènes tels la glycosurie, l'albuminurie, l'oligurie; l'origine surtout tissulaire de l'acidose; l'origine sanguine de la polyurie. Il prouve, et en cela, ses travaux s'opposent à ceux de MAC NIDER, la non toxicité du sang néphrétique.

Une part importante de nos expériences fut réalisée au moyen des techniques des anastomoses rénales. Ces techniques nous ont permis d'étudier ou de confirmer la pathogénie de certains symptômes de l'intoxication uranique et de souligner ainsi l'importance de la lésion du rein. La glycosurie, la phosphaturie, l'albuminurie sont d'origine rénale et, dans les néphrites aiguës tout au moins, sont d'origine exclusivement rénale. Dans les intoxications de plus longue durée, il est possible que le foie joue un rôle dans le mécanisme de la glycosurie. Le sang néphrétique, pour autant qu'il ne contienne plus d'urane n'est pas toxique pour le rein.

Cet ensemble de données relativement récentes permet de déterminer l'importance relative des différents facteurs intervenant dans le syndrome uranique et de tracer ainsi un schéma de l'évolution de cette intoxication. Peu de temps après son introduction dans l'organisme, l'urane atteint dans le rein une concentration plus élevée que dans les autres tissus. Dès ce moment, le toxique imprime à l'activité de la glande plusieurs modifications fondamentales : l'ammoniogenèse est très considérablement diminuée, le rein devient anormalement perméable au sucre, aux phosphates, aux protéines et peut-être à l'eau. Ces premières modifications (la polyurie exceptée) sont d'origine rénale et même d'origine exclusivement rénale dans les intoxications aiguës. Elles sont éphémères et rétrocedent après un certain nombre d'heures ou de

jours. A côté de ces symptômes précoces, apparaissent progressivement mais beaucoup plus lentement des modifications importantes de la composition du sang dont les dominantes sont la rétention azotée et l'acidose. Celles-ci ne font que progresser si l'intoxication est mortelle, alors que, même dans ces conditions, les symptômes décrits en premier lieu, régressent. L'acidose et l'accumulation des déchets azotés relèvent d'un double mécanisme. Certes la lésion rénale contribue à leur apparition, mais un autre fait joue ici un rôle bien plus important : la destruction toxique des protéines tissulaires aboutissant à l'accumulation d'acides organiques, de déchets azotés et de phénols. Le sang chargé de déchets stimule la fonction rénale, la polyurie compense partiellement pendant quelques jours le déficit du pouvoir de concentration et de sécrétion, mais bientôt le rein lésé ne réagit plus à ce stimulus devenu insuffisant, l'oligurie puis l'anurie s'installent ; les phénomènes de rétention s'aggravent rapidement, la mort en résulte.

CONCLUSIONS

A. — *Glycosurie*

1. Par des expériences de circulation croisée, il est démontré, de façon directe, que la glycosurie uranique est d'origine rénale.

Nous apportons de plus des données nouvelles sur certains caractères de ce phénomène : sa constance, son taux, sa précocité.

2. L'abaissement du seuil d'excrétion du glucose sous l'action de l'urane est estimé approximativement et comparé à celui qui suit une injection de phlorizine.

La glycosurie uranique résulte du passage du sucre sanguin au travers d'un rein altéré ; l'hypothèse d'une élaboration rénale du sucre est exclue.

3. Le rôle du foie dans le mécanisme de cette glycosurie est déterminé au cours d'intoxications aiguës et subaiguës : cet organe ne joue qu'un rôle accessoire et tardif.

4. Des recherches effectuées dans le but de déceler un trouble du métabolisme hydrocarboné au niveau d'organes autres que le rein ou le foie restent négatives :

a) L'action hypoglycémiant de l'insuline n'est pas modifiée.

b) La répartition du sucre entre les globules rouges et le plasma est la même chez l'animal normal et chez l'animal néphrétique.

B. — *Phosphaturie*

1. La phosphaturie élevée que l'on observe pendant les premières heures de la néphrite uranique n'est pas la conséquence d'une hyperphosphatémie.

2. Elle n'est due ni à des modifications qualitatives du phosphore sanguin, ni aux altérations du sang qui accompagnent l'évolution de la néphrite; l'acidose notamment n'intervient pas dans son mécanisme.

3. C'est le nitrate d'urane l'élément actif de l'élévation de la phosphaturie. Ce toxique agit directement et non par l'intermédiaire d'une modification sanguine secondaire à son injection.

4. Des expériences de circulation croisée prouvent l'origine rénale de la phosphaturie.

C. — *Albuminurie*

Des expériences de circulation croisée prouvent l'origine exclusivement rénale de l'albuminurie uranique. Le facteur sanguin doit être exclu de façon absolue de ce mécanisme.

D. — *Nitrate d'urane et diastases*

1. Le nitrate d'urane, in vitro, à la concentration de 1/1000, ralentit sans l'inhiber la glycolyse sanguine.

2. In vivo, il ne modifie, ni l'hypoglycémie ni l'hypophosphatémie consécutives à une injection d'insuline.

Ces faits expérimentaux complètent l'étude de trois symptômes de l'intoxication par le nitrate d'urane : la glycosurie, la phosphaturie, l'albuminurie. Ils soulèvent des problèmes importants et récents tels, entre autres, le rôle des diastases dans la physiologie rénale, les rapports des métabolismes hydrocarboné et phosphoré au niveau des reins.

Au terme de mon mémoire, je remplis un agréable devoir en exprimant toute ma gratitude à Monsieur le Professeur DE BECO qui m'a accueilli dans son laboratoire et à Monsieur le Docteur BRULL, agrégé, qui m'a inspiré ce travail et m'a aidé de ses précieux conseils.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBRIGHT, BAUR, ROPES, AUB. *Jl. Clin. Investig.*, 1929, VII, 139 (cités par BRULL, 1936).
- F. N. ALLAN, B. R. DICKSON et J. MARKOWITZ. The relationship of phosphate and carbohydrate metabolism. *Amer. Jl. Physiol.*, 1924, LXX, 333.
- A. ANDREEN SVEDBERG. On the distribution of sugar between plasma and corpuscles in animal and human blood.
- I. ASAI. Biological and serological study of albuminuria. *Monographiae actorum dermatologicorum*, C, Séries urologica, 1928, 1 et 3.
- A. AUGSBERGER. Ultrafiltration und Kompensations dialyse. *Erg. Physiol.*, 1925, XXIV, 618.
- G. BARAC. Les diazovaleurs du sang et de l'urine au cours de la néphrite aiguë à l'urane, chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXVIII, 1250.
- L. E. BAYLISS, P. M. TOOKEY KERRIDGE and D. S. RUSSEL. The excretion of protein by the mammalian kidney. *Jl. of Physiol.*, 1933, LXXVII, 386.
- P. BOURGEOIS, J. LOIREAU et J. C. GIRAUD. Diabète rénal avec néphrite toxique aurique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1934, I, 962.
- R. T. BRAIN et H. D. KAY. Kidney phosphatase, II, the enzyme in disease. *The Biochem. Journ.*, 1927, XXI, 1104.
- L. BRULL. Hypophysectomie, lésion du tuber, glycémie et phosphates urinaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, 737.
- L. BRULL. Excrétion urinaire des phosphates par le rein. *Arch. int. physiol.*, 1928, XXX, 1.
- L. BRULL. Contribution à l'étude physico-chimique des constituants minéraux et du glucose plasmatiques. *Arch. int. physiol.*, 1930, XXXII, 138.
- L. BRULL. Nouvelle méthode pour l'étude des fonctions du rein : l'anastomose simultanée de la circulation rénale avec la circulation carotido-jugulaire de deux donneurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVII, 248.
- L. BRULL. Études expérimentales du mécanisme des modifications urinaires et sanguines de la néphrite au nitrate d'urane, I, la Polyurie. *Archives des maladies du rein*, 1935, VIII, 569.
- L. BRULL. Études expérimentales du mécanisme des modifications urinaires et sanguines de la néphrite au nitrate d'urane, II, Glycosurie et Albuminurie. *Archives des maladies du rein*, 1935, IX, 87.

- L. BRULL. Réversibilité de l'acidose de la néphrite aiguë au nitrate d'urane. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXVIII, 811.
- L. BRULL. Sur le mécanisme de l'excrétion urinaire du phosphore, 1936, 10^e Congrès des Physiologistes de langue française. Tamaris.
- L. BRULL. Mécanisme de l'action de la parathormone sur l'élimination urinaire du phosphore. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXXII, 77.
- L. BRULL et A. COMPERE. Étude expérimentale du diabète phlorizique par la méthode de l'anastomose réno-carotidienne à deux donneurs simultanés. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVI, 249.
- L. BRULL et F. EICHHOLTZ. The secretion of inorganic phosphate by the kidney, II, Influence of the pituitary gland and of the wall of the third ventricle. *Proceed. Roy. Soc.*, 1925, XCIX, 71.
- L. BRULL et G. FANIELLE. Origine rénale de la glycosurie au nitrate d'urane. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVIII, 1163.
- L. BRULL et G. FANIELLE. Étude expérimentale de la néphrite : mécanisme des modifications urinaires de la néphrite uranique. *Arch. int. pharmac. et thérapie*, 1932, XLII, 1.
- L. BRULL, R. POVERMANN et H. GOFFART. Recherches sur le métabolisme minéral. Influence d'abondantes administrations d'eau par voie gastrique sur le métabolisme minéral du chien. *Arch. int. de physiol.*, 1936, XLIII, 238.
- CASTAIGNE et RATHERY. L'albuminurie provoquée par l'absorption de blanc d'œuf. *Soc. méd. franç.*, 15 mai 1910 (cités par BRULL, 1935).
- R. H. CHITTENDEN and M. T. HUTCHINSON. The influence of uranium salts on the amylolytic action of saliva and the proteolytic action of pepsin and trypsin. *Tr. Conn. Acad. Arts and Sc.*, 1885-88, VII, 16, (cités par MAC NIDER, 1916).
- R. H. CHITTENDEN and M. T. HUTCHINSON. Some experiments of physiological action of uranium salts. *Tr. Conn. Acad. Arts and Sc.*, 1888-92, VIII, 1.
- C. F. CORI. The fate of sugar in the animal body, III, the rate of glycogen formation in the liver during absorption of glucose, fructose and galactose. *J. Biolog. Chem.*, 1926, LXX, 577.
- A. R. CUSHNY. The secretion of the urine. New-York. Longmans, Green and Co, 1926, 2^e édition.
- H. EITEL. Über eine empfindliche Methode des Uran Nachweises in der Lokalisation des Urans im Tierischen Organismus bei der Uranvergiftung. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, CXXXV, 189.
- E. FRANK. Ueber experimentelle und klinische Glycosurien renalen Ursprung. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1913, LXXII, 72.
- M. GARNIER et J. MAREK. D'un phénomène d'accoutumance dans

- l'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane. *Presse médicale*, 1932, XLII, 830.
- M. GARNIER, E. SCHULMANN et J. MAREK. Évolution de l'albuminurie dans les néphrites expérimentales par le nitrate d'urane chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, 285.
- P. GERARD et R. CORDIER. Études histophysiologiques sur le rein des Anoures. *Extr. des Arch. de biologie*, 1932, XLIII, 367.
- P. GOVAERTS. Pathogénie de l'oedème au cours de l'intoxication aiguë par l'urane. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 1928, VIII, 33.
- P. GOVAERTS. L'action diurétique du novasurol est-elle d'origine rénale ou tissulaire? *Arch. int. pharmac. et therap.*, 1930, XXXVI, 99.
- K. E. GREINACHER. Vorübergehende Glykosurie bei Veronalvergiftung ohne Blutzuckererhöhung. *D. Arch. Kl. Med.*, 1928, CLX, 173.
- F. HAMBURGER. Zur Frage der Immunisierung gegen Eiweiss. *Wiener Klin. Woch.*, 1902, 1188.
- A. HEINEKE und W. MEYERSTEIN. Experimentelle Untersuchungen über den Hydrops bei Nierenkrankheiten. *Deutsch. Arch. Kl. Med.*, 1907, XC, 101.
- B. M. HENDRIX and M. BODANSKY. The relation of acidosis and hyperglycemia to the excretion of acids, bases and sugar in uranium nephritis. *Jl. Biol. Chem.*, 1924, LX, 657.
- P. IVERSEN und E. JACOBSEN. Untersuchungen über die Ausscheidung der Phosphate durch die Nieren. *Skand. Arch. Physiol.*, 1935, LXXI, 260.
- H. D. JONES and R. GOSLIN. Some quantitative studies of the localisation of uranium in the principal organs of rabbits during the course of uranium intoxication by use of magneto-optic method. *Am. Journ. Phys.*, 1933, CV, 693.
- H. T. KARSNER, H. L. KOECKERT and S. A. WAHL. The diastasic activity of the blood in experimental hyperglycaemia. *Jl. of exper. medec.*, 1921, XXXIV, 349.
- H. T. KARSNER and S. P. REIMANN. Studies of uranium poisoning : the question of renal tissue affinity for uranium. *The Journ. of medic. research*, 1918, XXXIV, 169.
- A. LAMBRECHTS. L'influence de la narcose au chloralose sur les compositions urinaires et sanguines du chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVII, 251.
- A. LAMBRECHTS. Narcose au chloralose et excrétion rénale chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CX, 90.
- A. LAMBRECHTS. Modifications sanguines et fonctionnement rénal au cours de la narcose au chloralose chez le chien. *Arch. int. pharmac. et therapie*, 1933, XLIV, 189.

- A. LAMBRECHTS. Appréciation de la quantité de phlorizine dans le foie et les reins après injection intraveineuse chez le chien. *C. R. Séances Acad. Sc.*, 1934, CXCVIII, 2029.
- A. LAMBRECHTS. Processus de déphosphorylation pendant le diabète phlorizique chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXII, 72.
- A. LAMBRECHTS. Phlorizine et excrétion urinaire du phosphore. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXII, 468.
- LECONTE. *Gaz. médic. de Paris*, 1854, IX, 488 (cité par TRAISSAC, 1933).
- R. LÉPINE et BOULUD. Sur l'absence d'hyperglycémie dans la glycosurie uranique. *Rév. de Médec.*, 1904, XXIV, 1.
- L. LICHTWITZ. *Klinische Chemie*, 2^o édition, Berlin, Julius Springer, p. 245, 1930.
- E. LUNDSGAARD. Hemmung von Esterifizierungsvorgängen als Ursache der Phlorrhizinwirkung. *Biochem. Zeitschr.*, 1933, CCLXIV, 209.
- E. LUNDSGAARD. Die Wirkung von Phlorrhizin auf die Glucose resorption. *Biochem. Zeitschr.*, 1933, CCLXIV, 221.
- M. G. MACFARLANE, L. M. B. PATTERSON and R. ROBISON. The phosphatase activity of animal tissues. *The Biochem. Journ.*, 1934, XXVIII, 720.
- CH. MASSAUT. Action du violet de méthyle, du nitrate d'urane et du citrate de soude sur la formation du liquide céphalo-rachidien. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, CXIV, 921.
- P. MAURIAC. La néphrite expérimentale par les sels d'urane, chez le lapin et chez le chien. *Arch. int. Pharmac. et Thérapie*, 1930, XXXIX, 345.
- P. MAURIAC et F. J. TRAISSAC. Contribution à l'étude des troubles fonctionnels du foie au cours de la néphrite expérimentale à l'urane. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, 81.
- O. H. MOSENTHAL. Nitrogen metabolism and the significance of the non protein nitrogen of the blood in experimental uranium nephritis. *Arch. int. Med.*, 1914, XIV, 844 (cité par BRULL, 1935).
- TH. P. NASH. Phlorrhizin diabetes. *Physiol. Reviews*, 1927, VII, 384.
- W. B. MAC NIDER. The inhibition of the toxicity of uranium nitrate by sodium carbonate and the protection of the kidney acutely nephropathic from uranium from the toxic action of an anesthetic by sodium carbonate. *The Journ. of exper. medic.*, 1916, XXIII, 171.
- W. B. MAC NIDER. A review of acute experimental nephritis. *Physiol. Reviews*, 1924, IV, 595.
- J. P. PETERS and D. VAN SLYKE. *Quantitative clinical chemistry*. London, Baillière, Tindall and Cox, 1931, I, 1126.
- R. ROBISON. The possible significance of hexose phosphoric esters in ossification. *The Bioch. J.*, 1923, XVII, 286.

- CH. ROERSCH. Contribution à l'étude de la néphrite expérimentale : mécanisme de l'acidose. *Arch. int. physiol.*, 1935, XL, 329.
- ST. RUSNYAK. Physikalisch-chemische Untersuchungen an Körperflüssigkeiten, II, Der Zustand des Zuckers im Serum. *Biochem. Zeitschr.*, 1921, CXIII, 52.
- D. H. SHELLING and H. L. MASLOW. The effect of sodium citrate, acetate and lactate on the ultrafiltrability of serum calcium. *Journ. Biol. Chem.*, 1928, LXXVIII, 661.
- C. P. STEWART and G. H. PERCIVAL. Studies in calcium metabolism, III, Calcium and the coagulation of blood. *Bioch. Journ.*, 1928, XXII, 559.
- J. THOMAS et E. J. BIGWOOD. De l'action de l'acide cyanhydrique sur les propriétés optiques du glucose sanguin. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, XV, 75 (et travaux précédents).
- F. J. TRAISSAC. La néphrite expérimentale à l'urane. Delmas, Bordeaux, 1933.
- S. VAN CREVELD. Het Vraagstuk der Verdeeling van de suiker in het bloed. *Ned. Tijdschr. van Geneeskunde*, 1921, II, A, 783 (cité par BRULL, 1930).
- ROGER WEEKERS. Origine rénale de la glycosurie dans la néphrite expérimentale au nitrate d'urane. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXV, 1393.
- ROGER WEEKERS. Origine rénale de l'albuminurie dans la néphrite expérimentale au nitrate d'urane. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXVII, 817.
- ROGER WEEKERS. Glycosurie uranique, ses modifications au cours de l'hypoglycémie expérimentale par le nitrate d'urane. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXVIII, 1252.
- ROGER WEEKERS. Métabolisme du sucre au cours de la néphrite expérimentale par le nitrate d'urane. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXVIII, 1254.
- ROGER WEEKERS. Excrétion urinaire du phosphore au cours de l'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXI, 866.
- ROGER WEEKERS. Rôle du foie dans le mécanisme de la glycosurie uranique. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXI, 868.
- ROGER WEEKERS. Action du nitrate d'urane sur l'hypoglycémie insulinique et sur la glycolyse. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXII, 78.
- W. WILDBRANDT und L. LASZT. Untersuchungen über die Ursachen der selektiven Resorption der Zucker aus dem Darm. *Biochem. Zeitschr.*, 1933, CCLIX, 398.