

# La salamandre et la néphrose lipoïdique, hommage à Pierre, Paul Lambert

Ch. Toussaint

La mort récente de mon maître Pierre, Paul Lambert (1910-1999) m'a incité à relire les travaux que lui-même et nos maîtres, Paul Govaerts (1889-1960) et Pol Gérard (1886-1961), avaient consacrés à la néphrose lipoïdique entre 1928 et 1936, lorsque triomphait enfin la théorie de filtration-résorption dans l'explication de la fonction excrétrice du rein, ouvrant à la pathologie rénale des voies nouvelles et fécondes.

Avant d'examiner ces travaux, il faut rappeler que s'il a abordé de nombreux aspects de la médecine au cours de sa fructueuse carrière, Lambert a publié quelque quatre-vingt-dix articles consacrés à l'étude de la protéinurie mais seuls les deux plus anciens d'entre eux seront analysés. En 1932, encore étudiant, il entama sa carrière de chercheur au laboratoire d'histologie dirigé par Gérard et où celui-ci, en compagnie de Robert Cordier (1898-1998), s'intéressait depuis plusieurs années à l'histophysiologie comparée du rein des vertébrés.

En 1928, au terme de la description des aspects morphologiques du rein d'une patiente morte de néphrose lipoïdique, Govaerts et Codier<sup>1</sup> avaient émis l'hypothèse que la surcharge en cholestérol des cellules tubulaires caractéristique de la maladie pourrait résulter de la réabsorption du cholestérol qui, avec l'albumine, franchit la paroi altérée du glomérule.

Les travaux de Gérard et Cordier avaient connu un grand retentissement, qui allait leur valoir de paraître (en français) en 1934 dans les *Biological Reviews*.<sup>2</sup> Les auteurs s'étaient particulièrement attachés à l'étude de l'*athrocytose* (absorption suivie d'accumulation sous forme granulaire) par le segment à brosse de colorants colloïdaux injectés par voie générale. Chez les batraciens, le réseau capillaire périrubulaire étant alimenté à la fois par l'artère rénale et par la veine porte rénale, en ligaturant chez le crapaud les artères irriguant une moitié du rein, on peut supprimer dans cette zone la fonction glomérulaire tandis que l'autre moitié reste normalement vascularisée et sert de témoin. L'injection de colorants colloïdaux très dispersés (bleu trypan par exemple) est suivie de leur apparition dans les cellules des segments à brosse correspondant à des glomérules normaux tandis que ceux dont le glomérule est fonctionnellement supprimé n'en contiennent jamais. Cette observation suggérait que les colorants devaient avoir traversé le glomérule pour être athrocytés par l'épithélium tubulaire et qu'il ne pouvait en aucun cas s'agir d'un processus de sécrétion tubulaire. On pouvait cependant objecter que la suppression de la circulation artérielle a aboli certaines potentialités excrétrices des tubes et que l'absence de colorants dans les tubes contournés privés de glomérule fonctionnel pouvait s'expliquer par une déficience des propriétés sécrétoires normales. Ce fut à Lambert qu'échut la tâche de réfuter cette objection.

Dans ce but, Lambert<sup>3</sup> utilisa le rein de la salamandre, qui possède deux sortes de néphrons. Les uns, comme ceux du crapaud et des mammifères, comportent un glomérule auquel fait suite le tube contourné (néphrons fermés). Les autres (néphrons ouverts) ont conservé un canal néphrostonial faisant communiquer la cavité péritonéale avec le collet du segment à brosse. Cette disposition particulière, bénie par le physiologiste avant la généralisation de la microponction, permet d'introduire dans la lumière tubulaire – via le péritoine – des substances incapables de franchir le glomérule. Les colorants fortement dispersés, susceptibles donc de traverser la membrane glomérulaire, injectés par voie générale se retrouvent en quantités équivalentes dans les cellules tubulaires des néphrons ouverts et des néphrons fermés. En revanche, s'ils sont injectés dans le péritoine, ces colorants apparaissent de façon beaucoup plus abondante dans les tubes des néphrons ouverts que dans ceux des néphrons fermés. Enfin, l'injection intrapéritonéale de colorants faiblement dispersés – et ne traversant donc pas le glomérule – est suivie de leur stockage exclusif dans les cellules tubulaires des néphrons ouverts. Le pouvoir d'athrocytose des cellules tubulaires n'est donc pas limité à des particules dont la petite taille permet leur passage à travers la membrane glomérulaire; l'athrocytose s'exerce aussi sur des particules plus grosses, incapables de franchir le glomérule.

Gérard et Cordier<sup>2</sup> avaient observé, dans les néphrons ouverts de la larve du discoglosse, que l'athrocytose des colorants colloïdaux par le segment à brosse présente un maximum dont la localisation varie selon le degré de dispersion de la substance injectée dans le péritoine: elle se situe d'autant plus loin du glomérule que le degré de dispersion est moindre.

Lambert<sup>4</sup> démontra le même comportement des néphrons ouverts de la salamandre à l'égard des colorants colloïdaux. Il examina ensuite dans ce modèle l'athrocytose de protéines de différents poids moléculaires. L'injection sous-cutanée d'ovalbumine (PM 34 000) est suivie de son accumulation dans les cellules tubulaires des néphrons ouverts et fermés alors que celle de séralbumine (PM 68 000) ne révèle qu'une faible athrocytose de la protéine dans tous les néphrons. En revanche, les injections sous-cutanées de globuline (PM 103 000) ou de caséine (PM 180 000) restent absolument négatives. Ce n'est qu'après avoir été injectées dans le péritoine que la globuline ou la caséine s'accumulent dans les cellules tubulaires des néphrons ouverts mais jamais dans celles des néphrons fermés. Enfin, les injections intrapéritonéales de sérum total, d'albumine ou de globuline démontrent, comme dans le cas des colorants colloïdaux plus ou moins dispersés, l'existence d'un gradient de perméabilité

tubulaire. En effet, le niveau maximal de l'athrocytose des protéines par le segment à brosse des néphrons ouverts dépend de leur poids moléculaire : il est d'autant plus distal que la molécule est plus grosse.

La même année, Gérard et Cordier<sup>5</sup> montrèrent que l'injection dans la cavité péritonéale de la salamandre de sérum hypercholestérolique provenant de patients atteints de néphrose lipoïdique est suivie de l'apparition, au niveau des néphrons ouverts, d'images d'accumulation de cholestérol parfaitement superposables à celles de la néphrose lipoïdique humaine. Cordier<sup>6</sup> montra aussi que l'injection de sérum de ces patients dans le coelome d'un invertébré (le lombric) est suivie de l'apparition dans le segment cilié des néphridies (ouvertes) d'images d'athrocytose de cholestérol, identiques à celles observées dans les reins humains. Enfin, chez le crapaud, Gérard et Cordier<sup>5</sup> démontrèrent que l'injection simultanée par voie sanguine d'ovalbumine – qui accroît la perméabilité du glomérule – et de sérum hypercholestérolique est suivie d'images d'athrocytose de cholestérol, cette fois dans des néphrons fermés.

Les élégantes expériences de Gérard, Cordier et Lambert allaient permettre à Govaerts<sup>7</sup> d'écrire dans le seul livre – mais quel livre ! – qu'il eût jamais écrit : « Ainsi, le mécanisme dont dépend la surcharge cholestérinique des cellules tubulaires devient très clair : *en réalité, la lésion essentielle dans la néphrose lipoïdique est une perméabilité anormale de glomérules*. Cette altération permet le passage de protéines sanguines et de cholestérol dans les tubes contournés et ces substances, résorbées par les cellules tubulaires, s'accumulent dans le cytoplasme sous forme de granulations lipoïdiques et albumineuses. L'aspect granuleux des cellules tubulaires ne provient pas de la dégénérescence de ces éléments, il indique au contraire que l'épithélium des tubes contournés exerce sa fonction et emmagasine des colloïdes ayant pénétré dans l'urine tubulaire par suite de l'altération des glomérules. En un mot, *l'état granuleux dans les néphroses est la conséquence de la perméabilité anormale des glomérules* ».

Ainsi, de 1928 à 1936, la boucle était bouclée : le syndrome néphrotique à lésions minimes était sorti de l'ornière où l'avaient laissé les inventeurs de la néphrose lipoïdique. Les élégantes et minutieuses expériences de Lambert sur la salamandre avaient constitué le point de départ de la démonstration irréfutable de la justesse de l'hypothèse initiale de Govaerts. Cet événement préfigurait la continuité que ces deux hommes allaient réaliser dans leur futur domaine : la néphrologie qui était en train de naître.

En effet, de 1935 à 1975, Govaerts et Lambert assurèrent successivement la direction d'une entité comportant un service de médecine clinique et un laboratoire de médecine expérimen-

tales. L'évidente disparité de leurs personnalités fut parfaitement décrite par Jean Hamburger :<sup>8</sup> « Pour moi, ... l'aventure de ces deux hommes m'enchantent, parce qu'ils sont d'une nature aussi différente qu'il est possible et que cette différence n'a gêné en rien une admirable continuité. Paul Govaerts tirait sa force d'un tempérament de lutteur ; il cachait sa grande bonté naturelle sous une ironie puissante et narquoise, une volonté ferme et ouvertement affirmée de ne s'en laisser point conter, un attachement inébranlable aux idées simples et solides, une constante agressivité contre les idées reçues à la légère. Le Pr P.P. Lambert est au moins autant, sinon davantage épris de rigueur, mais il use d'armes différentes : l'esprit de finesse ; la longue et prudente réflexion ; l'imagination sans cesse en éveil, mais sans cesse tenue en laisse par l'analyse critique ; l'amour d'une lente perfection dans les protocoles d'observation ou d'expérience, et même dans la traduction verbale ou graphique des faits ; et pour finir, une pudeur, une courtoisie, une modestie vigilante dans l'expression de sa pensée ».

#### Adresse de correspondance :

Dr C. Toussaint  
13, avenue Mercator  
B-1780 Wemmel



#### Références

- Govaerts P, Cordier R. Contribution à l'étude clinique et anatomique de la néphrose lipoïdique. Bull Acad Roy Med Belg 1928 ; 8 : 510-48.
- Gérard P, Cordier R. Esquisse d'une histophysiologie comparée du rein des vertébrés. Biol Rev 1934 ; 9 : 110-31.
- Lambert P. Sur les potentialités de résorption du tube contourné chez les urodèles. C R Soc Biol 1932 ; 110 : 114-6.
- Lambert P. Sur l'existence d'un gradient de perméabilité dans les néphrons ouverts des urodèles. C R Soc Biol 1933 ; 114 : 1370-2.
- Gérard P, Cordier R. Sur l'interprétation des altérations morphologiques observées dans le rein au cours de la néphrose lipoïdique. Arch Intern Med Exp 1933 ; 8 : 225-32.
- Cordier R. Sur les phénomènes d'athrophagocytose dans le segment cilié de la néphridie du Lombric. C R Soc Biol 1933 ; 113 : 906-9.
- Govaerts P. Le fonctionnement du rein malade. Recherches expérimentales et cliniques. Paris : Masson et Cie, 1936.
- Hamburger J. Préface. In Lambert PP. Acquisitions récentes de physiopathologie rénale. Liège : Desoer, 1968.