Ama CONTACTS

Bulletin de l'Association des Médecins Alumni
de l'Université catholique de Louvain

- INTERVIEW : PR. GEORGES BORDAGE
- L'HISTOIRE DE LA NÉPHROLOGIE (3E PARTIE)

Ama Contacts

Bulletin de l'Association des Médecins Alumni de l'Université catholique de Louvain

SOMMAIRE

EDITORIAL

Dominique Pestiaux 669

LES INTERVIEWS DE L'AMA-UCL

Pr. Georges Bordage 670

HISTOIRE DE LA MEDECINE

Histoire de la plus jeune des spécialités médicales : la néphrologie (3ème partie)

Yves Pirson 673

HISTOIRE DE LA MEDECINE

Hippocrate et les cinq sens

Jean Claude Debongnie 684

LA MEDECINE AUX CONFINS DE LA SCIENCE ET DE L'ART

Carl Vanwelde 686

EDITORIAL

Dominique Pestiaux

En 2003, le Professeur Bordage était promu docteur Honoris causa de notre Faculté pour son expertise pédagogique et ses travaux de recherche qui lui ont valu de nombreuses reconnaissances dans le monde. Ses « sillons » de recherche étaient le raisonnement clinique, la sémantique structurale, la rédaction scientifique, la docimologie avec le développement des « key features », la prise de décision clinique. À l'initiative de notre doyen, D.Vanpee, il a été l'invité de notre faculté cette année pour y donner une série de leçons sur les thèmes de recherche qu'il a développés depuis ces dernières années à l'université de Chicago. Ces conférences ont été consacrées à des thématiques pertinentes pour les cliniciens et les enseignants. C'est donc pour nous un honneur de publier dans ce numéro de l'Ama Contact son interview dans laquelle il explicite ces travaux sur lesquels il travaille depuis de nombreuses années. Son parcours exemplaire illustre à nouveau l'importance de la pédagogie médicale pour un enseignement de qualité basé sur des données probantes. L'apport de Georges Bordage a été de développer une recherche de haut niveau en pédagogie et ainsi contribuer à un enseignement qui a fait la preuve de son efficacité. « *L'evidence based pédagogie* » est indispensable en raison de l'explosion des connaissances et des technologies y compris dans le domaine de l'ingénierie pédagogique, mais aussi de l'évolution des besoins de la société. Le bourrage de crâne *(« une tête bien faite ou bien pleine »* écrivait Montaigne) dénoncé depuis bien longtemps a nécessité devant l'augmentation des matières enseignées une participation plus active de l'étudiant. Domaine dans lequel les contributions de George Bordage ont été déterminantes.

Dans ce numéro, nous publions la troisième partie de l'histoire de la néphrologie. C'est Michel Serres qui écrit que *« si la médecine soignait depuis toujours, elle guérit de plus en plus souvent »* et c'est ce que confirme l'évolution de cette discipline au cours de la deuxième moitié du vingtième siècle.

La rubrique histoire de la médecine de JC. Debongnie nous rappelle la modernité de la démarche d'Hippocrate, décrit comme non seulement un fondateur de la médecine, mais un modèle de praticien; intéressé par le sens, raisonnant à partir de ces données, intéressé par la nutrition et les répercussions de l'environnement sur la santé, respectueux du patient. Il reste donc très «moderne».

Et C.Vanwelde dans la rubrique « la médecine entre art et science » nous illustre au-delà des prouesses de la médecine la nécessaire complémentarité des disciplines au service du patient.

Dans ce numéro, nous vous rappelons **l'appel à cotisation pour 2019**. Nous faisons partie d'un réseau lié à notre Alma Mater et si le sentiment d'appartenance et de reconnaissance pour ce que nous y avons reçu est une raison importante pour s'affilier, la fidélité à notre faculté à travers la cotisation comprend aussi la connaissance des évolutions facultaires et cliniques, l'abonnement à la revue Louvain Médical, les informations sur la formation médicale continue, l'actualité de l'UCLouvain. Et la revue est accessible à vos questions, activités médicales, réflexions en lien avec notre métier qui évolue si rapidement.

Nous sommes en recherche de collaborateurs pour la revue, ne serait-ce que ponctuellement, pour en alimenter le contenu. Cette revue est aussi celle de nos jeunes collègues et il nous manque leur contribution pour mieux percevoir leur vision du métier de médecin aujourd'hui. Appel donc également à eux pour y partager leur point de vue. N'hésitez pas à contacter le secrétariat de l'AMA-UCL : secretariat-ama@uclouvain.be

Ama Contacts
Bulletin de l'Association des Médecins Alumni de l'Université catholique de Louvain

Comité de rédaction :
Martin Buysschaert, Dominique Vanpee, Dominique Pestiaux, Jean-Claude Debongie, Carl Vanwelde, Chantal Daumerie, René Fiasse, Cassian Minguet

Editeur responsable :
Martin Buysschaert
Avenue E. Mounier 52, Bte B1.52.15 – 1200 Bruxelles

Coordination de l'édition :
Coralie Gennuso
Tour Vésale, niveau 0
Avenue E. Mounier 52, Bte B1.52.14
1200 Bruxelles
Tél. 02/764 52 71
Fax 02/764 52 78
secretariat-ama@uclouvain.be

Couverture :
Pr. Georges Bordage à la Fondation Folon

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. Nous appliquons la nouvelle orthographe, grâce au logiciel Recto-Verso développé par les linguistes informaticiens du Centre de traitement automatique du langage de l'UCL (CENTAL).

Pr. Georges Bordage

Dominique Pestiaux : Vous séjournez chez nous pour donner des conférences et ateliers sur l'évaluation et la supervision clinique. Vous êtes par ailleurs docteur Honoris Causa de notre Faculté. Pouvez-vous nous expliquer quel a été votre parcours académique ?

Georges Bordage : Je suis canadien français, acadien, c'est-à-dire de l'Est du Canada. J'ai fait mes études de médecine à l'Université Laval à Québec, un internat à l'Hôtel-Dieu de Québec, suivi d'une maîtrise en informatique médicale à la Case Western Reserve University de Cleveland, Ohio. Je m'intéressais alors au diagnostic par ordinateur, et ça m'a mené aux travaux d'Elstein, Shulman et Sprafka sur le raisonnement clinique à la Michigan State University. Une fois la maîtrise terminée, je suis allé faire un doctorat en psychopédagogie à cette université. De là, je suis revenu à l'Université Laval pour intégrer le Bureau de pédagogie des sciences de la santé, où j'ai œuvré jusqu'à 1992. J'ai alors accepté un poste à l'université de l'Illinois à Chicago, au Département d'éducation médicale. Ce département a été créé en 1959 par George Miller, le père de la pédagogie médicale comme champs académique ; c'est le premier et le plus vieux département de pédagogie médicale au monde. Et depuis, j'y travaille.

Mes recherches ont d'abord porté sur le raisonnement clinique, surtout en ce qui a trait à l'organisation des connaissances en mémoire et l'analyse du discours diagnostique. J'ai d'abord utilisé un cadre conceptuel portant sur les prototypes, c'est-à-dire que chaque catégorie diagnostique est organisée en mémoire autour de maladies prototypiques, exemplaires. Par après, ce cadre conceptuel s'est avéré insuffisant et je me suis alors orienté vers la sémantique structurale avec les axes sémantiques, c'est-à-dire la transformation plus abstraite des données du malade par le médecin pour en faire une représentation globale du problème. La majorité de mes travaux par la suite s'est basée sur ce cadre conceptuel.

Mon deuxième objet de recherche a été l'évaluation de la prise de décision clinique, c'est-à-dire la finalité du raisonnement, les décisions prises. Ça remonte à l'année 1984, alors qu'un groupe de jeunes turcs en pédagogie médicale s'est réuni à l'Université de Cambridge, en Angleterre. On y a établi notre agenda de recherche pour les années à suivre, et c'est là qu'est venu l'idée des éléments-clés, c'est-à-dire que chaque situation clinique contient des défis particuliers pour le clinicien et que l'évaluation sera maximisée, c'est-à-dire plus discriminante, en n'évaluant que ces défis, les éléments-clés.

Avec le temps, je me suis aussi intéressé à la rédaction scientifique. Pourquoi certains manuscrits sont refusés alors que d'autres sont acceptés ? J'ai mené une série d'ateliers au Japon sur la rédaction scientifique pendant plusieurs années, ce qui m'a incité à faire des recherches sur la qualité de la rédaction scientifique.

Pour revenir juste un peu sur la notion de cadres conceptuels, j'ai mentionné tantôt les prototypes et la sémantique structurale. Leur utilisation m'a amené à écrire quelques articles sur l'importance des cadres conceptuels, d'une part pour guider ses travaux de recherche, à la fois pour l'élaboration des protocoles et pour l'interprétation des résultats, et d'autre part pour guider les activités de développement pédagogique.

Voilà mon parcours en quelques mots.

D. P. : On parlait de cadre conceptuel, est-ce qu'on pourrait donner un exemple de cadre conceptuel pertinent pour l'analyse de la recherche ou est-ce trop spécifique à une recherche précise ?

G. B. : C'est très spécifique à une recherche précise. Par exemple, lorsque j'ai voulu étudier les axes sémantiques, je voulais étudier la richesse du discours diagnostique. J'avais utilisé les prototypes comme cadre conceptuel, mais ça manquait de finesse et de profondeur, et ne me permettait pas d'interpréter mes données de façon satisfaisante. En prenant un cadre conceptuel différent, celui de la sémantique structurale, nous avons travaillé avec les axes sémantiques, ces transformations plus abstraites, et on a développé une taxonomie des discours diagnostiques, soit des discours réduits (discours limité, pauvreté sémantique), dispersés (discours étendu, pauvreté sémantique), élaborés (discours étendu, richesse sémantique), et compilés (discours limité, richesse sémantique). Cette classification, en plus de guider mes recherches subséquentes, a aussi contribuée à raffiner la théorie structuraliste.

D. P. : Cela fait un très beau programme de recherche qui s'est déroulé sur de nombreuses années. Pour reprendre vos sillons de recherche, par exemple pour le raisonnement clinique, quels seraient selon vous les messages-clés, les éléments qui ont découlés de toutes ces recherches et qui aujourd'hui pourraient avoir un intérêt pour les cliniciens ?

G. B. : Cela rejoint ma présentation sur la supervision du raisonnement clinique au chevet du malade. Comme superviseur, « Que recherchez-vous par rapport au raisonnement clinique en observant un stagiaire ou un

assistant qui examine ou qui présente un malade ? » Sur un plan global, la démarche clinique est multidimensionnelle et comprend des connaissances, du raisonnement, de la communication, du professionnalisme, des décisions, etc. Ici, je me centre uniquement sur le raisonnement dans son aspect cognitif, c'est-à-dire trois dimensions :

- comment on raisonne (le processus de raisonnement) ;
- ce sur quoi nous raisonnons (le contenu, l'objet du raisonnement) ; et
- les connaissances qu'on utilise (le bagage de connaissances et d'expériences vécues mis à contribution).

Ainsi, je propose cinq objets d'observation en supervision par rapport au raisonnement clinique:

1) Quelles ont été vos toutes premières hypothèses diagnostiques? - Les premières impressions sont le plus souvent les plus justes.
2) Résumez en quelques mots votre vue d'ensemble du problème ? - Afin de bien cerner le problème et d'évoquer des diagnostics pertinents emmagasinés en mémoire.
3) Quelles données discriminantes avez-vous utilisées pour départager vos impressions diagnostiques ? - Versus simplement faire un examen complet.
4) Quels sont vos arguments par rapport aux décisions diagnostiques et thérapeutiques prises ?
5) Quelles sont vos incertitudes par rapport à ce malade ? - Le moment privilégié d'enseignement-apprentissage.

D. P. : Effectivement ce type d'approche de la supervision clinique est extrêmement intéressant et pertinent. Pour les deux autres sillons de recherche qui ont été évoqués, on a l'évaluation de la décision médicale, donc je suppose que vous faites référence aux éléments clés. Comment brièvement décrire quel est l'intérêt principal de ce mode d'évaluation ?

G. B. : D'abord, cette approche des élément-clés découle des travaux d'Elstein, Shulman et Sprafka en 1978. Ils ont observé que la corrélation inter cas était de l'ordre de 0.1 à 0.3, donc très basse. Il y a peu de corrélations entre la performance lors d'un cas à un autre, ce qui veut dire que chaque situation clinique contient des défis uniques, d'où la notion d'éléments-clés. En d'autres mots, tous les éléments d'un problème ne sont pas d'égale importance.

On avait noté, lors de la Conférence de Cambridge en 1984 certains défauts majeurs des examens à l'époque. D'abord, la prise de décision clinique était considérée comme une compétence générique. Si on était bon sur un cas, on allait être bon sur d'autres. Elstein avait démontré que non. Deuxièmement, une faible validité de contenu des examens qui ne comportaient que peu de cas, souvent deux ou trois, parfois dix à douze au plus. Finalement, on récompensait trop le fait d'être complet. Plus on était exhaustif, plus on accumulait des points. Or, Elstein avait aussi démontré que l'exhaustivité était un prédicteur d'une performance médiocre. On récompensait donc un mauvais comportement. Par conséquent, l'évaluation de la prise de décision clinique sera maximisée, plus discriminante, en :

- ciblant que les éléments-clés, les défis particuliers pour les candidats à l'épreuve. - A noter que les éléments-clés pour des étudiants en fin de parcours, pour le même problème, vont être différents que ceux pour des assistants juniors ou des assistants seniors.
- évaluant un grand éventail de problème. - On sait maintenant que ça prend au moins une quarantaine de cas ou situations cliniques pour obtenir des niveaux de fidélités acceptables des notes d'examen.

Ainsi, l'approche par éléments-clés permettra d'augmenter la validité de contenu de l'examen, en échantillonnant de façon plus large, et d'augmenter la fidélité des notes, c'est-à-dire la capacité de discriminer les bons étudiants des moins bons étudiants.

D. P. : Je pense que pour celui qui souhaite en savoir plus sur la technique d'évaluation par éléments-clés on pourra proposer une autre référence.

G. B. : Oui, Gordon Page de Vancouver et moi venons de publier très récemment une revue de tous les écrits sur les éléments-clés depuis 1984, dans la revue *Advances in Health Sciences Education*. On a retrouvé 457 publications portant sur les éléments-clés. C'est intéressant de constater que les éléments-clés ont été utilisés d'abord pour l'évaluation des apprentissages, c'était le but premier, mais aussi comme variable dépendante dans des travaux de recherche et aussi comme mécanisme pour définir des objectifs d'apprentissage. En somme, les preuves de validité sont convaincantes pour l'approche selon les éléments-clés. Tantôt, on parlait de cadre conceptuel ; le cadre conceptuel que nous avons utilisé pour cette analyse vient d'un cadre classique en évaluation proposé par Messick. Les cinq dimensions de ce cadre sont : le contenu, le processus de réponse, la structure interne, la relation aux autres variables, et les conséquences. Pour notre analyse, on a ajouté deux autres dimensions, les coûts-bénéfices et l'acceptabilité de cette forme d'examen.

D. P. : Ce qui vous a permis, par cette revue systématique, d'en montrer l'efficacité. Quels conseils prioritaires, par votre expérience dans la rédaction scientifique, pouvez-vous donner à quelqu'un qui veut rédiger des articles scientifiques de qualité en vue de publication ?

G. B. : La clé de voûte de la rédaction scientifique c'est le message qu'on veut livrer. C'est important, dès le point de départ. Moi, je demande à mes étudiants de commencer par m'écrire en une seule phrase le message principal de leur article. Cet énoncé devient la clé de voûte de l'article. Tout se rattache au message principal. Deuxièmement et

très tôt dans l'article arrive la question de recherche et ce qui a mené à la question, c'est-à-dire les éléments de la littérature qui ont permis aux chercheurs de générer cette question, et ensuite la méthode, les résultats et la discussion-conclusion. Je dirais que l'erreur la plus fatale au niveau de la rédaction, c'est un manque relié la question de recherche. Comme évaluateur externe, lorsqu'on a de la difficulté avec un manuscrit, ça remonte le plus souvent à la question de recherche. Des erreurs de statistiques peuvent être remédiées, on peut les refaire, mais un problème sérieux avec la question de recherche sera fatal.

D. P. : Quelle conclusion tirez-vous d'une carrière aussi longue, riche, performante et passionnante ? Qu'est-ce que vous en gardez comme message pour les plus jeunes ?

G. B. : La richesse de ma carrière me vient de ce que les étudiants m'ont apporté. Pour moi, les étudiants ont été une source constante d'amélioration, parce qu'ils vous posent souvent des questions à la limite de vos connaissances et de vos habilités. Cet échange constant entre mes étudiants et moi, et aussi avec mes collègues à Chicago, m'ont permis de progresser dans ma carrière, c'est l'élément principal que je retiens en fin de carrière. L'autre élément, par exemple avec la revue sur les éléments-clés, m'a permis de réaliser jusqu'à quel point mes travaux avaient influencé, non seulement la recherche, mais aussi la pratique en éducation médicale, c'est-à-dire cette interaction constante entre la théorie et la pratique – comment un nourrit l'autre.

D. P. : Et peut-être aussi garder ce message que vous nous avez adressé qui est celui, en tout cas pour le chercheur, de choisir un sillon de recherche et de l'approfondir dans la durée.

G. B. : C'est quelque chose que j'ai appris très tôt dans ma carrière. J'ai eu la chance que le Professeur Jacques Des Marchais de Montréal me mette sur la piste du sillon professionnel, et dans le fond mes sillons principaux ont été le raisonnement clinique et l'évaluation de la prise de décision. Ces deux sillons m'ont permis de garder le cap et surtout de constamment approfondir ma compréhension du raisonnement clinique et la prise de décision.

D. P. : Merci à vous.

Professeur Emérite Yves Pirson - *Service de Néphrologie, Clin. Univ. St-Luc - Université catholique de Louvain*

Histoire de la plus jeune des spécialités médicales : la néphrologie (3e partie)

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

(Paul Govaerts)

History of the youngest medical specialty :

(Part 3 of 4 parts)

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

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

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

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

DU DÉMEMBREMENT DE L'URÉMIE À LA NAISSANCE DE LA NÉPHROLOGIE (1960) : COMPRENDRE ET DÉMONTRER

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

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

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

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

CLASSER LES NÉPHROPATHIES S'AVÈRE BIEN LABORIEUX

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

Que fallait-il pour revenir à la vue plus glomérulocentrique prônée par E. Klebs ? D'abord, l'adhésion au concept du physiologiste Carl Ludwig (1816-1895) qui, comme nous verrons plus loin dans ce chapitre, démontrait l'existence d'une filtration de l'eau et des solutés plasmatiques au niveau du glomérule, suivie d'une résorption partielle du filtrat dans les tubules ; ensuite une démonstration expérimentale convaincante. Celle-ci fut l'œuvre d'un physiopathologiste bruxellois, Paul Govaerts (1889-1960) (4). Etudiant, avec ses collaborateurs férus d'anatomie

Figure 1A.

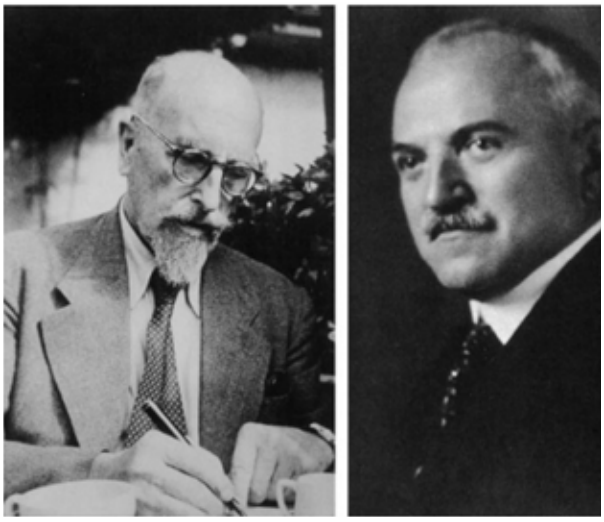


Fig. 1A. Portrait de Franz Volhard (1872-1950), le clinicien et de Theodor Fahr (1877-1945), le pathologiste (3)

Figure 1B.

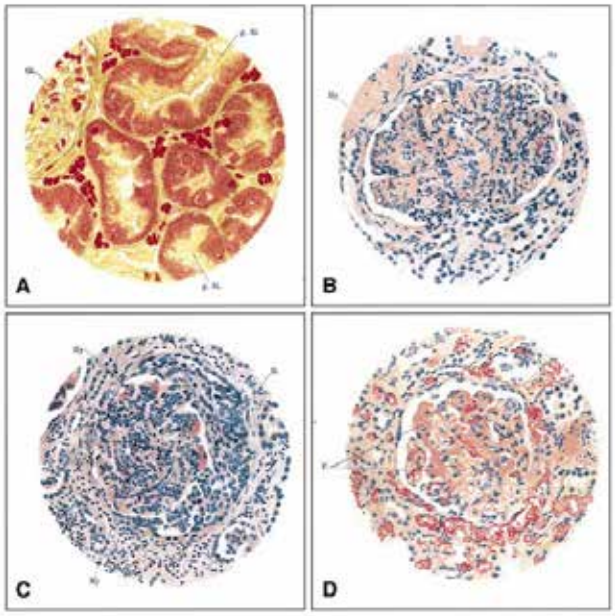


Fig. 1B. Reproductions tirées de la monographie de Volhard F and Fahr T. Die Brightsche Nierenkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas. J. Springer, Berlin, 1914.

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

comparée, la constitution des oedèmes dans diverses pathologies, il montre en 1924 (avec l'ingénieux osmomètre qu'il a conçu) que les oedèmes de la néphrose sont dus à l'abaissement de la pression oncotique du sérum, consécutif à une hypoalbuminémie, un mécanisme parfaitement en accord avec les lois élaborées par E.H. Starling dès 1896 (4, 5). Les techniques de microponction mises au point dans les années 60 confirmeront définitivement, chez l'homme, les observations de l'équipe de Govaerts.

A Stanford, l'Ecossais Thomas Addis (1881-1949) reprend à son tour la classification de Volhard et Fahr en la basant sur l'examen du sédiment urinaire (6).

Le terme générique de syndrome néphrotique n'apparaitra que dans les années 1930 et son démembrement attendra l'avènement de la biopsie rénale (voir 4ème partie).

L'IMMUNOPATHOLOGIE RÉNALE FAIT SES PREMIERS PAS

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

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

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

Trois découvertes s'échelonnant au cours du premier quart du XXème siècle vont faire la démonstration un peu inattendue du caractère parfois délétère de certaines réactions immunitaires (7). En tâchant d'immuniser des chiens contre des toxines urticantes, Charles Richet (le grand-père de Gabriel) fait une observation inattendue : certains chiens succombent quelques minutes après avoir reçu une deuxième dose, pourtant minime, de la toxine ; cette réaction d'hypersensibilité le surprend tellement qu'il la nomme « anaphylaxie » soit l'antipode de la prophylaxie. Ses travaux lui vaudront le Prix Nobel en 1913. Quelques années plus tard, Clemens von Pirquet (1874-1949), administre à des enfants du sérum de cheval immunisé contre des bactéries pathogènes. Il constate à son tour que certains réagissent violemment aux injections. Il déduit de ses observations qu'ils se sont sensibilisés contre le sérum de cheval, baptise ce phénomène « maladie sérique » et invente le terme « d'allergie » (allos = autre ; ergos = réaction). D'autres chercheurs trouveront plus tard que la maladie sérique est due à la formation de complexes antigènes – anticorps. Il revient enfin à Julius Donath (1870-1950) et Karl Landsteiner (1868-1943) d'identifier, dans le sérum de patients souffrant d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, des hémolysines qui s'avèrent être des anticorps dirigés contre leurs propres globules rouges : c'est la première démonstration de l'existence de maladies auto-immunitaires.

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

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

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE EST-ELLE LA CONSÉQUENCE OU LA CAUSE DE L'URÉMIE ?

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

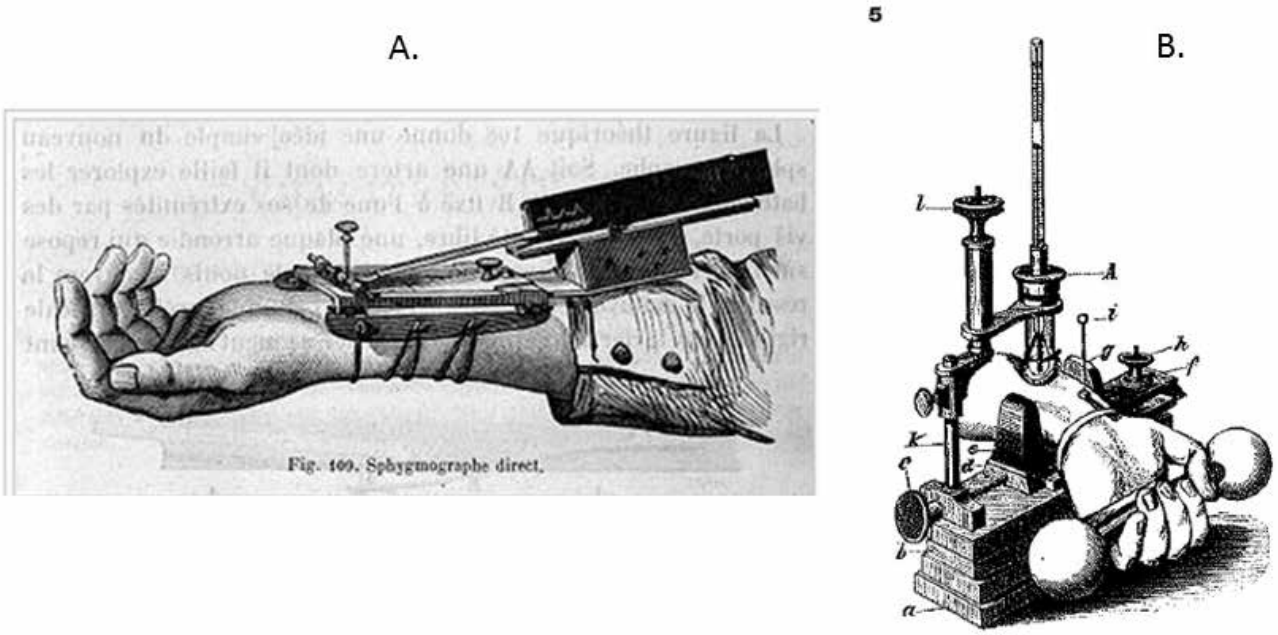
Mais le mécanisme de l'hypertension reste obscur. Penchés sur leurs oculaires, les successeurs de Bright que sont William Gull (1816-1890) et Henry Sutton (1836-1891) sont frappés par l'existence, chez les urémiques ayant un petit rein granuleux d'une hypertrophie des parois artérielles, tant dans le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

Se fondant sur des modèles animaux, l'Allemand Ludwig Traube (1818-1876) développe une conception plus physiopathologique : pour lui « l'atrophie du parenchyme rénal… agit en réduisant la quantité de liquide… prélevée du système circulatoire par l'excrétion urinaire. Il en résulte que la pression artérielle doit s'élever », pressentant ainsi le rôle déterminant de l'hypervolémie dans la genèse de certaines hypertensions d'origine rénale (8,9). Une découverte expérimentale et une invention vont alors au tournant du siècle, éclairer d'un jour nouveau les liens unissant lésions rénales et hypertension.

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

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

Figure 2.



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

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

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

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

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

L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE EST PLUS QU'UNE MALADIE RÉNALE

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

Dès la fin du XIXème siècle, il apparait que l'insuffisance rénale chronique entraine des complications extra-rénales, impliquant que le rein possède aussi une fonction endocrine. A côté de l'hypertension artérielle traitée plus haut, il s'agit du métabolisme phosphocalcique ainsi que de l'érythropoïèse.

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

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

L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE ACCÈDE AU STATUT D'ENTITÉ DIAGNOSTIQUE

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

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

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

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

Le concept d'IRA prend véritablement corps en 1941 avec la publication demeurée célèbre de Bywaters dans le *British Medical Journal*, décrivant 4 cas d'IRA suite à

un écrasement musculaire au cours du bombardement de Londres : la rhabdomyolyse (étymologiquement, « destruction de muscles rayés ») sera dès lors reconnue comme cause classique d'IRA par précipitation de la myoglobine dans les tubules rénaux.

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

LA PHYSIOLOGIE RÉNALE SORT DES LIMBES ET ENFANTE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE

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

La théorie de l'évolution avancée par Darwin et la parenté chimique de la composition des êtres vivants conduisent Claude Bernard à concevoir sa théorie du milieu intérieur, selon laquelle les ancêtres de l'homme n'avaient pu quitter l'océan qu' « en le transportant avec eux » : nos cellules baignent en effet dans un liquide dont la composition chimique rappelle l'eau de mer (10) et son maintien dans des limites étroites est, pour Claude Bernard, « la condition d'une vie libre et indépendante ». C'est « sagesse du corps », poursuivra E.H. Starling en démontrant, quantitativement, la constance du milieu intérieur face aux variations tant de l'apport en eau ou en aliments que de l'environnement. En 1939, Walter Cannon synthétisera le concept en le nommant homéostasie (14). Il apparait alors que le rein y tient un rôle majeur. Homer Smith (1895-1962), le maitre à penser de nos prédécesseurs durant la première moitié du XXème siècle, proclamera dans « Le Poisson et le Philosophe » que le rein est le régulateur suprême du milieu intérieur (13). C'est l'aboutissement d'un siècle de recherche ayant mobilisé comme nous allons le voir les meilleurs médecins, pathologistes, chimistes et physiciens d'Europe et des Etats-Unis. Ils vont d'abord enfin comprendre le processus de formation de l'urine et découvrir ensuite les mécanismes assurant l'homéostasie de l'eau et des électrolytes.

Il revient à l'Allemand Carl Ludwig d'avoir démontré, en 1842, que la production de l'urine commence par une filtration du sang à travers le glomérule. « D'abord, nous dit-il, je n'ai jamais observé de communication directe entre capillaire glomérulaire et lumière tubulaire ; ensuite je constate, en perfusant des reins ex vivo que le glomérule ne laisse passer ni protéines, ni graisse ». Il postule hardiment que c'est la pression intracapillaire qui doit forcer le passage du liquide plasmatique à travers la membrane glomérulaire, et ce, au prorata de son niveau ainsi que de la résistance de la membrane (figure 3). Il admet d'emblée que la filtration n'explique pas pour autant les modifications notables de composition de l'urine par rapport au plasma. « Il doit exister, poursuit-il, en aval du glomérule, des mouvements de l'eau et des électrolytes mettant en jeu des forces osmotiques » (15). Il a beaucoup de mal à faire accepter, y compris dans sa propre université, sa théorie de la filtration, car elle va à l'encontre de l'idée dominante à l'époque, nous l'avons vu, de la formation de l'urine par sécrétion tubulaire (16).

Figure 3.

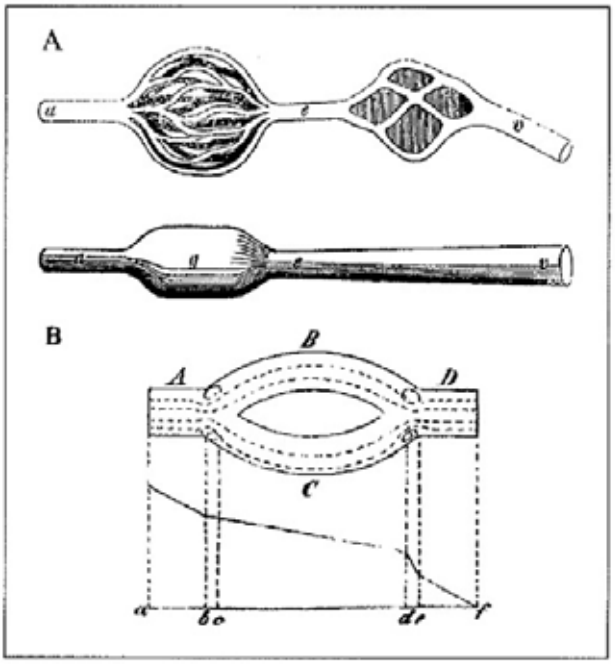


Planche de C. Ludwig représentant un néphron (A) et le profil des pressions intra-capillaires (B) (16)

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

Pendant ce temps en France, c'est l'investigation clinique qui est privilégiée (1). Charles Achard (1860-1944) et Jules Castaigne (1871-1851) estiment qu'« il faut inventer des méthodes d'exploration physiologique permettant d'observer les organes en action, à l'état normal et pathologique ». C'est ainsi qu'ils montrent, en 1900, que, dans l'urémie, l'excrétion de bleu de méthylène, administré par voie sous-cutanée, est retardée (et ce, proportionnellement à la sévérité de l'urémie), alors qu'elle reste normale chez les patients oedémateux et albuminuriques, mais non urémiques.

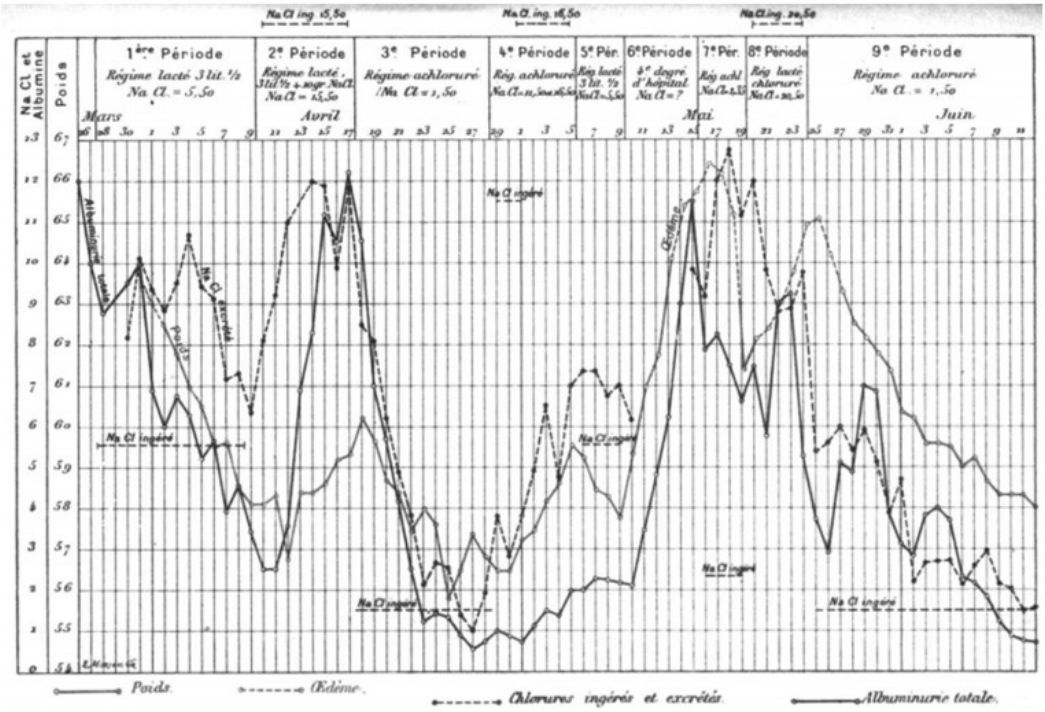
Au même moment, un clinicien berlinois, Hermann Strauss (1866-1944) fait une invention, paraissant presque triviale aujourd'hui, mais qui va ouvrir largement le champ de l'investigation au lit du malade : une aiguille creuse permettant d'obtenir, à loisir, des échantillons de sang veineux… Des études dites de bilan sont désormais possibles. Il suffit de quelques malades soigneusement étudiés pour répondre à une question physiopathologique. A Paris, Fernand Widal (1862-1929) est immédiatement un adepte de cette méthode. Quelques années après Achard et Castaigne, il montre que, dans la néphrite sévère sans œdème, il y a une rétention d'urée et que le poids ne se modifie pas avec l'apport en sel alors que, dans ce que nous appelons aujourd'hui le syndrome néphrotique, l'apport en sel induit, réversiblement, un gain de poids et une aggravation des oedèmes, sans modification concomitante du taux sanguin d'urée (fig 4). Il en déduit que « la rétention de ce sel dans certains tissus peut y attirer une partie de l'eau de l'organisme et provoquer un œdème », hypothèse qui sera confortée par d'autres, comme nous l'avons vu avec les expériences de P. Govaerts (1).

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

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

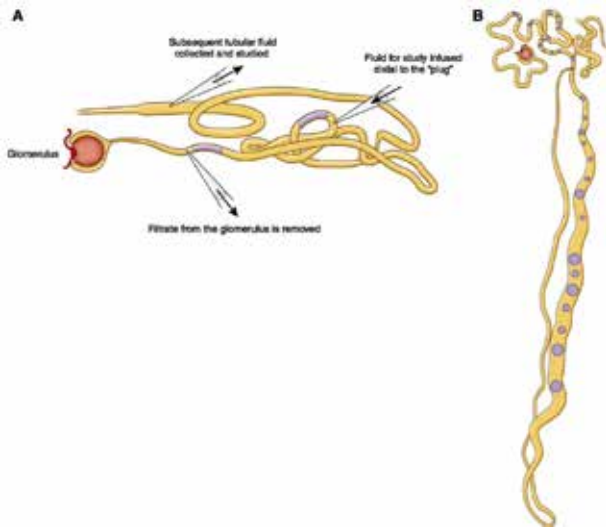
La contribution du rein à l'« équilibre acide-base » (terme créé par le fameux Henderson, celui de l'équation dont il partage la paternité avec Hasselbach) doit beaucoup à deux physiologistes américains. L'un est Robert Pitts (1908-1977) : il est le premier à montrer que l'acidification de l'urine s'opère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

Figure 4.



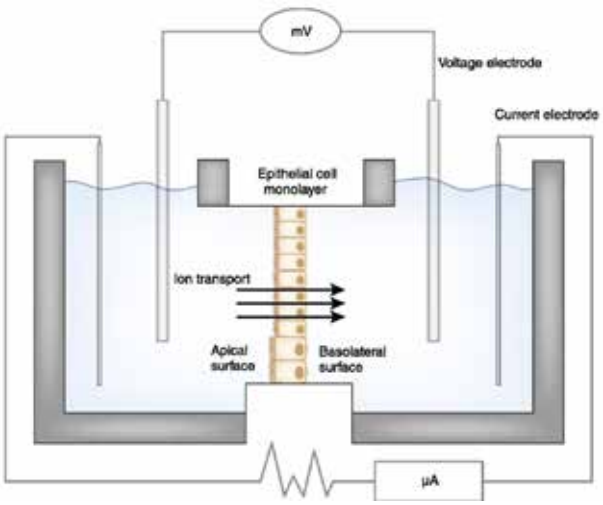
Graphique représentant l'évolution du poids, de l'albuminurie et de la natriurie d'un patient de Widal atteint de syndrome néphrotique, montrant essentiellement que la restriction sodée (p.ex 1ère, 3ème et 9ème période) induit une perte de poids substantielle, tandis que la réplétion sodée produit l'inverse

Figure 5.



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

Figure 6.



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

Elève de E Starling, Ernest Verney (1894-1967) découvre de son côté le rôle complémentaire des osmorécepteurs carotidiens et de l'hormone antidiurétique dans l'homéostasie de l'eau. Il écrit en 1947 (17) : « *la libération de l'hormone antidiurétique est en permanence contrôlée par la concentration de NaCl qui baigne la carotide. La précision de cet ajustement est remarquable, puisqu'une variation de 1% de la pression osmotique intra-artérielle peut, via cette hormone, modifier de 1000% le débit urinaire afin de maintenir constante la pression osmotique du milieu intérieur* ». Un peu plus tard, Carl Gottschalk (1922-1997) parviendra à ponctionner l'anse de Henle du hamster et à démontrer l'utilité physiologique, jusque-là incomprise, de son anatomie si singulière, à savoir l'établissement, par un système de contre-courant avec les artérioles qui la longent, d'un gradient osmotique corticomédullaire, s'avérant indispensable dans le mécanisme de concentration de l'urine (19).

Quant à l'appareil juxta-glomérulaire, nous en devons la description et la préscience du rôle à un Suisse et un Belge. A défaut de devenir peintre, Karl Zimmermann (1861-1935) opte pour la médecine et se consacre à l'histologie au sein de l'Institut d'Anatomie de Berne. Après avoir décrit une structure non filtrante du glomérule, le mésangium, il découvre en 1929 « à la jonction de la branche ascendante de l'anse de Henle avec l'artériole afférente, un accroissement considérable du nombre des noyaux épithéliaux d'un seul côté du tube », structure qu'il appelle « macula densa » (20). Professeur d'anatomopathologie à l'université de Gent, l'Ostendais Nobert Goormaghtigh (1890-1960) complète l'observation de son collègue bernois en décrivant, autour de la macula densa, les cellules du « lacis » qui portent aujourd'hui son nom (fig 7) (21). Et surtout, il prédit, avec une remarquable clairvoyance, le rôle physiologique de l'appareil juxta-glomérulaire, suggérant que « les cellules de la macula densa agissent comme un senseur volémique, régulant automatiquement la circulation glomérulaire » : c'est la clé du mécanisme qu'on appellera après lui le feedback tubuloglomérulaire. C'est, comme le dit F. Reubi, un des plus beaux exemples d'un concept physiologique déduit essentiellement d'observations morphologiques (20).

Figure 7.

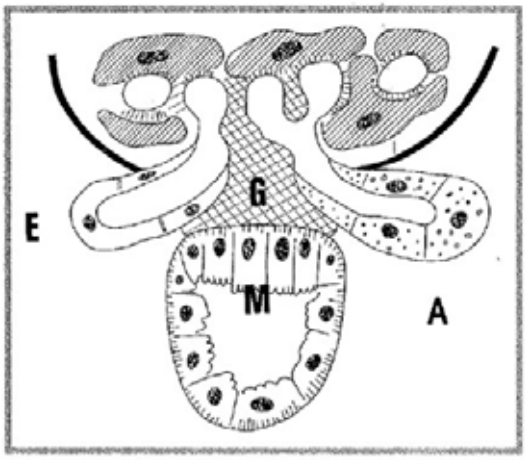


Fig. 7A. Portrait de Norbert Goormaghtigh (1890-1960) en Recteur de l'université de Gent (21)
Fig. 7B. Représentation schématique de l'appareil juxta-glomérulaire
(A : artériole afférente ; E : artériole afférente ; M : macula densa ; G : cellules de Goormaghtigh (20))

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

LES OUTILS DIAGNOSTIQUES SE PERFECTIONNENT

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

Inauguré par Pierre Rayer et formalisé dès 1844 par Golding Bird, l'examen du sédiment urinaire gagne en précision grâce à la fois à des optiques autorisant un plus fort grossissement, à l'utilisation de la centrifugation et à l'application de colorants spécifiques. L'Anglais Lionel Beale (1829-1906) décrit des cylindres graisseux dans l'urine de patients ayant une protéinurie sévère (fig 8) ; il rédige surtout, en 1869, un traité qui actualise celui de G Bird (24). De nombreux autres ouvrages sur le sujet sont encore publiés à la fin du XIXème siècle. Une contribution majeure de la première moitié du XXème siècle revient à Thomas Addis, dont le nom a déjà été cité. Il a le mérite de quantifier les éléments figurés du sédiment dans une collecte de 12h, le fameux « compte d'Addis », qui fera florès. Il le corrèle au type de néphropathie ainsi qu'au stade évolutif de celle-ci (fig 9) car, écrit-il en 1925 « … *grâce au comptage des éléments figurés de l'urine de jour en jour, de mois en mois et d'année en année, nous pouvons désormais construire un tableau de la genèse, de l'acmé et de l'évolution des lésions rénales* » (24).

Figure 8.

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

Figure 9.

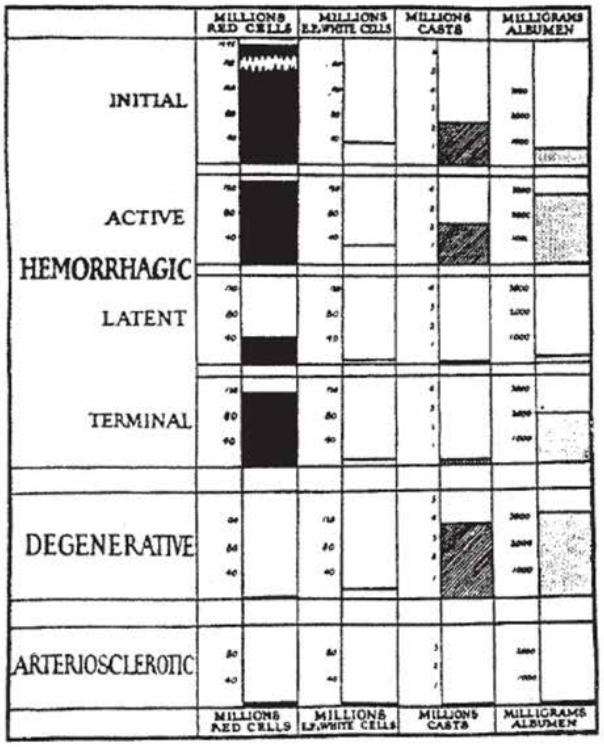


Tableau extrait de l'article de Thomas Addis « A clinical classification of Bright's disease », montrant le compte des éléments figurés et l'ampleur de l'albuminurie en fonction du type et du stade évolutif des néphropathies (6)

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

L'essence du concept revient sans doute à un élève de C. Ludwig, Adolf Fick (1829-1901), docteur en médecine et en mathématique. Le « principe » attaché à son nom établit la relation entre le flux et le gradient de concentration d'une espèce chimique diluée. C'est ainsi qu'il propose, dès 1870, de calculer le débit cardiaque en rapportant la consommation d'oxygène à la différence artérioveineuse en oxygène (16). Un demi-siècle plus tard, l'Américain Donald Van Slyke (1883-1971) applique la notion de clairance à la filtration glomérulaire. Dans le même temps, il aura, avec son collègue John P. Peters (1887-1955) considérablement amélioré les techniques d'analyse de l'urée, de la créatinine et des électrolytes (25). John Peters introduit notamment, en clinique, le photomètre à flamme qui mesure désormais en quelques minutes et avec une grande précision la concentration de sodium et de potassium. L'école danoise propose d'utiliser la clairance de la créatinine endogène comme mesure du taux de filtration glomérulaire. Homer W. Smith sélectionne ensuite l'inuline, substance exogène, comme l'index le plus précis de la filtration glomérulaire, car l'inuline est exclusivement filtrée, sans être ni sécrétée par le tubule comme l'est la créatinine ni résorbée. Il introduira aussi la clairance de l'acide para-aminohippurique (PAH) comme marqueur du débit sanguin rénal. H. W. Smith restera en tout cas dans l'histoire de la néphrologie comme le grand zélateur du concept de clairance. Et chacun sait que malgré sa relative imperfection la clairance de la créatinine est devenue la référence universelle des cliniciens pour l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (ou GFR en franglais) (13).

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

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

REMERCIEMENTS

Remerciements à Mmes Cathy Nackom et Chantal Fagot pour la mise en page du manuscrit.

RÉFÉRENCES

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

Jean-Claude Debongnie

Hippocrate et les cinq sens

Pourquoi, si l'on sait peu sur lui, est-il si connu, en dehors du serment d'Hippocrate, et considéré comme le père de la médecine ? Une œuvre immense, la collection Hippocratique lui est attribuée. Et surtout, c'est le fondateur de la médecine rationnelle, de la médecine clinique.

Sa vie est mal connue (1). Né à Cos (petite île au large de la Turquie, partie de la confédération athénienne) en 460 avant Jésus-Christ, d'une famille illustre ; il est descendant (le 19e) d'Asclépios (Esculape), dieu de la médecine. Petit fils et fils de médecin, il passera la première partie de sa vie à Cos où son sens clinique sera déjà la source d'une grande notoriété. Ensuite, pendant près d'un demi-siècle, il sera – comme beaucoup de ses confrères – médecin itinérant en Thessalie (Grèce) avec ses deux fils médecins, Thessalos et Draco, laissant son école médicale à Polybe, son gendre et disciple. Il mourra assez âgé en 377. Contemporain de Socrate et de Périclès, il fera l'objet de dialogues de Platon (Protagoras-Phèdre).

Le Corpus Hippocratique c'est-à-dire l'ensemble de livres qui lui sont attribués comprend 60 volumes. En fait, la majeure partie est contemporaine d'Hippocrate et liée à l'école de Cos (par exemple : Traités chirurgicaux – Epidémies – Humains – Airs, lieux, eaux – Aphorisme). Une partie a été écrite par d'autres, comme Polybe. Une partie vient de l'école concurrente de celle de Cos, l'école de Cnide plus centrée sur la maladie que sur le malade. Littré – l'auteur du dictionnaire, médecin de formation – a traduit le corpus hippocratique en français au 19e siècle, ce qui lui prendra une vingtaine d'années. Certains extraits ont été publiés sous forme de petits livres (2,3).

L'œuvre d'Hippocrate est considérée comme la déclaration d'indépendance de la médecine, qui de magique et sacrée, deviendra rationnelle. L'épilepsie, bien décrite par Hippocrate était appelée «maladie sacrée» titre d'un de ses traités. Il écrit : «elle ne me parait nullement plus divine que les autres maladies, ni plus sacrée, mais de même que les autres maladies ont une origine naturelle à partir de laquelle elles naissent, cette maladie a une origine naturelle et une cause déclenchante».

Hippocrate décrira de nombreuses maladies : les hémorroïdes qui font l'objet d'un traité, la pneumonie et l'empyème, l'ascite, l'ostéomyélite, etc… La majorité des maladies traitées était d'origine infectieuse. Venait ensuite la traumatologie. Non seulement son œuvre clinique est immense, mais il peut être considéré comme le fondateur de la climatologie, de la géographie médicale (Traité : «Airs, Eaux, Lieux»), décrivant l'influence du climat sur la santé.

Si Hippocrate a pu distiller son expérience dans ses traités, c'est entre-autre parce qu'il a créé le dossier médical : il avait imposé à ses disciples de prendre des notes et un assistant consignait tout ce qu'il disait sur des tablettes. L'ensemble de ces «fiches», de ces cas cliniques a fourni la base de sa réflexion, de ses écrits.

Hippocrate, a été le premier à utiliser les 5 sens comme base de sa réflexion. «Rechercher ce qui peut se voir, se toucher, s'entendre ; ce en flairant, en goûtant et en appliquant l'intelligence». Hippocrate sentait l'odeur spécifique du mélaena, goûtant les différentes sécrétions du corps malade comme l'urine. Il a décrit le «faciès hippocratique, annonciateur de la mort, l'hippocratisme digital qu'il a relié aux maladies pulmonaires. Il a pratiqué l'auscultation immédiate, c'est-à-dire en collant l'oreille contre la poitrine du malade, décrivant le crissement de cuir du frottement pleural, la succussion de l'épanchement pleural. La palpation était utilisée : le doigt laissant une trace dans l'œdème des membres inférieurs – le toucher vaginal. La présence de gonflement dans l'hypochondre droit était de mauvais pronostic quand il était dur et douloureux au toucher.

«Ce qui échappe au regard des yeux, tout cela est vaincu par le regard de l'intelligence». C'est ainsi qu'il a conceptualisé sa pratique et considéré la santé comme un équilibre entre les 4 humeurs, les 4 qualités élémentaires (chaud – froid – sec – humide) et les 4 saisons. «Le corps de l'homme renferme du sang, du phlegme, de la bile jaune et de la bile noire. Voilà ce qui constitue la nature du corps ; voilà ce qui est cause de la maladie ou de la santé». Outre ces causes internes, les maladies pouvaient venir de l'extérieur (air, climat) ou d'une erreur de régime.

Le pronostic est très important. «Le médecin doit dire ce qui a été, reconnaître ce qui est et annoncer ce qui sera». Ce qui fait songer à la déclaration d'un marabout africain à un chirurgien français. «Ce que tes malades veulent savoir, ce n'est pas tant ce dont ils souffrent, ils veulent que tu leur dises ce qu'ils vont devenir». Ce qui explique l'importance du faciès hippocratique, du fait que «rendre du sang par le haut est mauvais» ou que «si les doigts et

les ongles deviennent livides, il faut s'attendre à une mort imminente»…etc…

Une partie connue et importante de ses écrits est constituée des aphorismes, au nombre de 412. Le n°1 est : «La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse, le jugement difficile». Primum non nocere. Il faut «délivrer complètement les malades de leurs souffrances ou émousser la violence des maladies et ne pas traiter les malades qui sont vaincus par la maladie». Déjà, il récusait l'acharnement thérapeutique !

La thérapeutique vise à rétablir les équilibres entre les humeurs. Les régimes qui font l'objet d'un traité sont assez détaillés. Les médecins grecs ont bien compris le double rôle de l'alimentation décrit dans le traité «Du régime», à la fois source d'énergie pour l'activité et matière pour reconstituer les pertes ou édifier la masse corporelle. La thérapeutique médicamenteuse est limitée aux plantes et à la parole : «certaines herbes ne sont efficaces qu'avec certaines paroles». Les traitements évacuateurs permettent d'éliminer des éléments en excès : la saignée pour l'excès de sang – les ponctions pour évacuer l'empyème ou l'ascite.

Et le serment d'Hippocrate ? Certes, il a des aspects surannés. En fait, il concerne surtout le respect du patient. Il a été reformulé, modernisé, explicitant cet aspect : « Le nouveau serment d'Hippocrate» ou les quarante aphorismes du médecin (4). Ce petit livre a pour sous-titre : Le théâtre à la rencontre de la médecine. Des ateliers ont réuni un service d'oncologie à Montpellier et un théâtre pour développer le sens de l'écoute, l'empathie. Quelques exemples : Le corps d'un être vivant n'appartient pas à une manipulation de la médecine - il appartient au médecin d'affiner sa qualité d'écoute pour éclairer sa présence au malade – le charisme du médecin est un talent qui s'éveille et se développe – l'annonce ne se réduit pas aux maux qu'elle annonce.

Retrouver Hippocrate, c'est retrouver son approche à savoir respecter le patient (et donc le serment) et utiliser ses sens.

Que sont devenus les 5 sens ? Après Hippocrate et Galien, leur importance a décru pour faire place progressivement à la médecine médiévale surtout chargée d'entretenir une médecine spéculative faisant autorité. Ils réapparaitront au 17e siècle avec l'apparition de l'empirisme en philosophie. LOCKE dans son livre «Essai sur l'entendement humain» (1690) déclare que la connaissance procède des sens avant de procéder de la pensée. CONDILLAC, au 18e siècle dans son «Traité des sensations» (1754) imagine une statue qui va progressivement s'humaniser en découvrant progressivement les sens en commençant par l'odorat. Au 19e siècle réapparaitront les sens cliniques en médecine avec la percussion (Auenbrugger), l'auscultation (Laennec). Charcot sera un des maitres de l'inspection, comme Osler.

Que nous reste-t-il des 5 sens? À part les mauvaises odeurs par manque d'hygiène du patient qui nous font fuir, et celle du melaena, qui reconnait encore l'odeur du pyocyanique (fleur de seringa) ou le foetor hepaticus? Et pourtant, l'olfaction est le premier sens à paraitre chez l'embryon. L'odorat comprend des récepteurs spécifiques au niveau du tube digestif et 3% de nos gènes le concerne. L'olfaction médicale diagnostique est présente chez le chien capable de détecter, à l'odeur, certains cancers chez l'homme associés à des métabolites spécifiques exhalés, mieux encore : le rat géant de Gambie détecte mieux les BK d'un crachat qu'un technicien. Le goût, dont Brillat-Savarin a écrit une physiologie, dont Michel Serres fait une caractéristique de l'homo sapiens (qui réagit à la rapidité, qui a du goût) est présent dans plus de 20 récepteurs phytochimiques des cellules endocrines du tube digestif. La vue, dont l'importance est si bien illustrée par Charcot qui posait des diagnostics rien qu'en regardant le patient marcher, ou par Osler qui s'asseyait à côté du malade pour l'observer, peut nous permettre encore, du regard, déceler l'urgence d'une situation, suspecter une cirrhose alcoolique. L'ouïe, c'est surtout l'écoute du patient, premier pas de l'anamnèse. Le toucher reste important : l'estimation de la température (ou froideur des extrémités) – le pouls – la percussion – la palpation qui permet par exemple de détecter des signes péritonéaux, signe d'urgence – de sentir un bord hépatique dur, pouvant signer un foie cirrhotique qui peut échapper à l'échographie. Une évaluation moderne de l'usage des 5 sens (EBM) a été réalisée (5).

Hippocrate est donc non seulement un fondateur de la médecine, mais un modèle de praticien ; intéressé par le sens, raisonnant à partir de ces données, intéressé par la nutrition et les répercussions de l'environnement sur la santé, respectueux du patient. Il reste donc très «moderne».

BIBLIOGRAPHIE

1. F. Jouana. Hippocrate. 2e édition, Les Belles Lettres, 2017.
2. Hippocrate. L'art de la médecine. Flammarion, 1999
3. Hippocrate. La consultation. Hermann, 1986
4. M. Ychou, S. Ouaknine. Le nouveau serment d'Hippocrate. Le Manuscrit, 2017.
5. McGee. Evidence-based physical diagnosis. Sunders, 2001.

LA MÉDECINE AUX CONFINS DE LA SCIENCE ET DE L'ART

Carl Vanwelde

« La médecine est un art au carrefour de plusieurs sciences. »
(Canguilhem)

Il y a un an, il souffrait d'une insuffisance de la valve mitrale altérant sa qualité de vie. Son père était décédé au Maroc à 50 ans d'une affection similaire. Il a bénéficié d'une plastie valvulaire réalisée sans ouverture du thorax grâce à un robot chirurgical. Il a quitté la clinique cinq jours plus tard, et a été autorisé à reprendre son vélo la semaine suivante. Il vient chercher un document l'autorisant à reprendre le travail. Une fraction de temps, je reconstitue la chaîne d'ingénieurs, de pharmacologues, de biologistes, d'infirmiers, de kinés, de techniciens de logistique des salles d'opération, et les équipes de médecins qui non seulement l'ont pris en charge lui, mais ont conçu et perfectionné la technique dont aujourd'hui il bénéficie. De tout ceci, il n'a pas la moindre idée, il est rentré en clinique essoufflé, il est sorti et refait du vélo, cela suffit à son bonheur. La modestie d'une technique de pointe qui sait se faire transparente est sa vraie grandeur.

Lu dans:
Georges Canguilhem. Le normal et le pathologique. PUF. Quadrige. 1966. 290 p. Extrait p.7

PUBLIER UN LIVRE AVEC

LE LIVRE EN PAPIER

GRATUIT
Le Livre en papier vous permet de publier un livre gratuitement, sans surprise, ni frais cachés.

FACILE
Le Livre en papier remplit les formalités administratives pour vous.
(ISBN, code-barres, dépôt légal)

ÉCOLOGIQUE
Le Livre en papier imprime les livres à la demande et exclusivement sur du papier écologique. Aucune production de masse n'est envoyée au pilon.

100% BELGE
Le Livre en papier, une entreprise 100% belge à votre service.

© ORANGE BLEU

Le Livre en Papier • European Graphics • Zoning industriel Mon Gaveau 25 • 7110 Strépy-Bracquegnies • T 064 671 774
contact@publier-un-livre.com | www.publier-un-livre.com