

## Vie et œuvre de Sándor Korányi, initiateur de la physiopathologie rénale

S. Sonkodi

Université de médecine Albert Szent-Györgyi, Szeged

Sándor Korányi fut un grand médecin, l'un de ceux qui, à la fin du siècle dernier complétèrent la morphologie dominante par l'investigation physiologique, basée sur l'application à la clinique de la physique et de la chimie. Il comprit très jeune que pour s'engager dans la voie indiquée par Claude Bernard, engagement auquel il tenait absolument, il fallait posséder les méthodes des sciences exactes. Aussi, après de solides études anatomo-cliniques auprès de Scheuthauer à Budapest et de Recklinghausen à Strasbourg, il se forma pendant deux années à la physiologie expérimentale. A la fin de sa vie, en 1932 il rappellera sa règle de vie de chercheur: «... il n'y a pas de différence de principe entre les méthodes d'analyse scientifique de l'état normal et pathologique, il n'y a pas de barrière entre la physiologie et la pathologie; si la méthode et l'esprit des sciences exactes, la chimie et la physique, ont pénétré la physiologie, rien ne pourra arrêter leur diffusion vers la pathologie et la clinique...». Rien de surprenant alors qu'il ait créé à la fin du siècle dernier une épreuve physiopathologique, le *diagnostic fonctionnel rénal*.

Les travaux de Korányi donnèrent une impulsion physiologique à la recherche rénale. Ils occupent une place décisive dans le mouvement d'investigation clinique qui se manifesta alors dans toute l'Europe pour élucider, souvent par des méthodes autres que celles du chercheur hongrois, le fonctionnement normal et pathologique du rein. Repris et complétés par Strauss en Allemagne et par Claude ainsi que par Albarran en France, les

résultats de Korányi s'imposèrent. Mais cela ne dura pas et d'autres recueillirent les fruits de ses découvertes bien souvent non citées. Quelques exceptions, Lichtwitz (1921), Grote (1918) et surtout Volhard qui reconnut le rôle de Korányi dans la genèse de ses épreuves simplifiées de concentration-dilution tout en s'étonnant que Senator ne mentionna pas en 1906 la notion d'insuffisance rénale, née du diagnostic fonctionnel rénal.



Figure 1: Korányi Sándor (Alexander von Kronfeld) (1866-1944).

### LA FORMATION MÉDICALE DE SÁNDOR KORÁNYI

Sándor Korányi est né en 1866 à Budapest où son père occupait depuis peu une chaire de Maladies internes, après un long exil intérieur à Debrecen dû à son soutien au mouvement d'indépendance de Kossuth en 1848. Docteur en médecine de sa ville natale, S. Korányi partit début 1888 pour Strasbourg où il travailla dans les laboratoires de F. Hoppe Seyler (1825-95), l'un des créateurs de la chimie du sang, et de F.L. Gotz (1834-1902) où il se lia avec Jacques Loeb (1859-1924), le biologiste qui découvrit la parthénogenèse. Fin 1889, après un court séjour à Paris où il fut séduit par l'enseignement de J.M. Charcot (1825-93), il revint à Budapest et commença ses recherches sur la fonction rénale, travaux qui lui vaudront d'être inscrit parmi les nobélisables sans que cette proposition ait été suivie (Liljestrand).

### LE DIAGNOSTIC FONCTIONNEL RÉNAL

#### Le point de départ: l'analyse d'un cas clinique particulier

En 1890 est soumis à Korányi le cas d'une patiente ayant une urétérostomie cutanée, imposée par la blessure de l'uretère lors d'une opération gynécologique. L'ablation du rein en amont est envisagée

s'il est avéré que l'autre rein est sain. Pour répondre, Korányi mesure les concentrations respectives du NaCl, du phosphore et de l'acide urique dans les urines des deux reins. Elles sont nettement inférieures dans l'urine recueillie à l'urétérostomie que dans celle provenant de la vessie où elles sont physiologiques. La néphrectomie eut lieu, la patiente survécut de nombreuses années ce qui suggère que le rein restant était intact à l'inverse du rein enlevé, siège de profondes lésions. La concentration des urines en substances dissoutes avait donc une signification fonctionnelle.

#### **Apport de l'abaissement du point cryoscopique du sang et des urines au diagnostic fonctionnel des maladies des reins**

En 1892 H. Dreser (1860-1925), alors collaborateur de Hoppe-Seyler, avait utilisé l'abaissement du point cryoscopique, technique révélée peu avant par F.M. Raoult, pour mesurer la concentration moléculaire du sang et de l'urine chez l'animal et chez l'homme. Il avait constaté que chez les individus sains celui du sang était de  $-0^{\circ}\text{C}$  56, pratiquement constant quelles que soient les conditions physiologiques tandis que celui de l'urine était compris entre  $-0^{\circ}\text{C}$  16 et  $-2^{\circ}\text{C}$  chez l'homme, en rapport avec l'apport hydrique. Peu après J. Winter à Paris confirma ces observations en même temps qu'il constatait que, dans divers liquides de l'organisme normal, le point cryoscopique était soit identique à celui du sang soit variable avec leur sécrétion. Le grand mérite de Korányi fut de relever les faits précédents et d'appliquer la même méthode à l'étude de la fonction de l'excrétion de l'eau et des substances dissoutes en pathologie rénale, le patient étant soumis à des conditions physiologiques définies, comportant successivement une restriction puis une surcharge hydriques.

Avec ses disciples, Kövesi et Rothschild, il s'acharna dès 1893 à l'adaptation de la technique aux prélèvements sanguins de faibles volumes donnant des valeurs reproductibles et en 1897 et 1898 il publia deux articles retentissants sur la mesure des capacités du rein à concentrer et à diluer les urines. Il ouvrait ainsi il y a un siècle l'étude d'une fonction rénale, l'excrétion respective de l'eau et de ses substances dissoutes.

Korányi a tout d'abord confirmé les chiffres notés chez *l'homme sain*, l'abaissement du point cryoscopique du sang à

$-0^{\circ}\text{C}$  56, constant, et les grandes variations de celui des urines de  $-0^{\circ}\text{C}$  20 en polyurie par surcharge hydrique à  $-2^{\circ}\text{C}$  en oligurie par cure de soif. La différence entre ces deux chiffres, dit-il à juste titre, mesure la capacité d'adaptation physiologique du rein lui permettant de faire face à la situation éminemment variable due aux variations des apports alimentaires. *En cas de néphropathie* la différence entre ces deux chiffres, c'est-à-dire la marge de sécurité, diminue d'autant plus que la situation clinique s'aggrave. Ainsi Korányi ajouta aux données cliniques et anatomiques auxquelles se limitaient alors les connaissances sur les maladies des reins une notion physiopathologique, la *capacité fonctionnelle* du rein, chiffrée, mesurable de façon répétitive chez le patient.

Sans tarder, il établit que *l'insuffisance fonctionnelle rénale* est indépendante de la nature des lésions. Le déficit peut être léger, compensé, déjà présent avant qu'il n'existe de signes cliniques, ne s'extériorisant que par une incapacité du rein à élaborer une urine concentrée, c'est *l'hyposthénurie*. La fonction de dilution est plus tardivement touchée. Dans les situations extrêmes le point cryoscopique n'est qu'à peine modifié par les apports hydriques; il est alors peu différent ou égal à celui du sang, ce que Volhard appellera *isosthénurie*.

#### **Le point cryoscopique du sang au cours de l'insuffisance rénale humaine et expérimentale**

Korányi constata que le point cryoscopique du sang, normalement à  $-0^{\circ}\text{C}$  56, atteint  $-0^{\circ}\text{C}$  70 à  $-0^{\circ}\text{C}$  90 lors des urémies, chez l'animal binéphrectomisé comme en pathologie humaine. La réfractométrie ne décelant pas de déficit en eau, il ne pouvait s'agir que d'un excès de molécules non électrolytiques, la résistivité électrique étant normale. Il incrimina l'urée, ce qu'il vérifia dans une dizaine de cas à une époque où ce dosage, rarement effectué, n'avait pas la signification précise acquise quelques années plus tard.

#### **Pourquoi Korányi et ses travaux ont-ils été négligés ?**

Korányi ne se passionnait pas pour l'application pratique de sa découverte et n'a pas poursuivi ses recherches. De plus les études cliniques de ses contemporains, souvent menées sans rigueur et proposant d'exprimer les résultats sous des formes

compliquées sans signification claire ont plus contribué à obscurcir la question qu'à l'éclairer. A cette époque en outre les résultats ne pouvaient être intégrés à la physiologie rénale incertaine. Enfin, la méthode s'est heurtée à la concurrence de Volhard qui remplaça la cryoscopie par la densité urinaire mesurée avec l'aréomètre, autrement pratique en clinique que la cryoscopie, apanage des laboratoires de physicochimie. La renommée mondiale de Volhard entra en jeu, imposant l'épreuve qui porte son nom, de concentration-dilution des urines appréciée par densimétrie. Celle-ci dépend du poids des substances dissoutes par unité de volume. Elle n'a pas la signification de la cryoscopie qui mesure la concentration moléculaire, agent de la pression osmotique. Cette divergence n'altéra pas la solide amitié qui unissait Korányi et Volhard, l'un tourné vers la physiologie expérimentale et l'autre surtout intéressé par le rôle des désordres de la circulation intrarénale dans la genèse des néphrites. En témoigne leur correspondance assidue pendant des décennies qui reflète la pensée néphrologique européenne entre les deux guerres.

Et l'oubli survint.

Après 1940-50, quand le mécanisme de l'excrétion de l'eau fut étudié à la lumière du gradient de pression osmotique mesurée par cryoscopie, les physiologistes négligèrent l'œuvre de Korányi. Son nom n'apparaît ni dans la bibliographie du *Kidney* de Homer W. Smith (1951) ni dans le volumineux traité de pathologie rénale d'Allen de la même année.

#### **DIAGNOSTIC FONCTIONNEL RÉNAL ET ŒDÈMES VUS PAR KORÁNYI**

Quelques années après, Korányi nota que si le point cryoscopique du sang était abaissé dans l'insuffisance rénale sans œdèmes, il restait normal quand ceux-ci étaient seuls présents. Partageant l'opinion de Widal, il interpréta cette différence en opposant la diffusion de l'urée dans les cellules à l'imperméabilité de celles-ci au sodium, les deux corps étant retenus différemment par le rein.

#### **LES TRAVAUX DE KORÁNYI ET LE TRAITEMENT DIÉTÉTIQUE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE**

Korányi n'a pas manqué de tirer les conclusions thérapeutiques des anomalies

qu'il a révélées. L'insuffisance rénale correspond à une capacité de plus en plus réduite à excréter les substances dissoutes de l'urine et dans une moindre mesure de l'eau. Sa conclusion a la simplicité de la vérité: il faudrait, dit-il, «*que nous soyons capables de régler le régime de ces patients pour que la quantité de molécules libérées par le métabolisme ne dépasse pas la capacité d'excrétion du rein. Ainsi nous pourrions améliorer le sort des néphrétiques*». Ce fut le seul traitement disponible jusqu'à ce qu'apparaissent la dialyse et la transplantation. En ce qui concerne les œdèmes, il appuie l'indication du régime dépourvu de NaCl, déchloruré comme on disait alors.

### CONSIDÉRATIONS RÉTROSPECTIVES SUR L'ŒUVRE NÉPHROLOGIQUE DE KORÁNYI

Le rôle de pionnier joué par Korányi est trop oublié bien qu'il ait rassemblé les notions physiopathologiques de base de l'urémie tirées de l'analyse physico-chimique du sang et des urines avec les techniques d'alors, d'il y a un siècle:

- a) la *méthode expérimentale* suivie par Korányi est exemplaire. Elle a servi de modèle pendant longtemps;
- b) la *dissociation de l'excrétion de l'eau et des différentes substances dissoutes* est démontrée par l'épreuve de concentration dilution de même que par la polyurie de l'insuffisance rénale, expression de la baisse de la concentration de

l'ensemble des molécules dissoutes dans l'urine;

- c) la *réserve rénale*, que Korányi appelait de sécurité, qui permet au rein normal de faire face aux variations considérables des apports alimentaires chez le sujet normal et de compenser pendant longtemps l'amputation du parenchyme rénal que comporte l'extension des lésions anatomiques, maintient un équilibre humoral compatible avec la vie. Il a introduit ainsi en médecine le rôle du parenchyme résiduel. Peut-on oublier l'actualité de la notion de réserve rénale stimulable par l'apport protidique, réduite en insuffisance rénale?
- d) les liens entre les *fonctions rénales et le milieu intérieur*. Etudiant, Korányi avait été très marqué par Claude Bernard. Dans ses deux publications générales, son traité *Physikalische Chemie und Medizin* paru en 1907 où il consacre 60 pages au rein sain et malade et ses *Vorlesungen über funktionelle Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten* publiées en 1929 il insiste sur le leitmotiv de ses recherches: *le rein a pour principal rôle d'assurer la constance du milieu intérieur*. Korányi voyait juste, même si ses arguments n'avaient pas toujours la force souhaitable. Il avait du mérite car en 1907 le milieu intérieur était presque complètement oublié des médecins et même des physiologistes et qu'en 1929 il était tout juste en train d'être redécouvert grâce à W.B. Cannon!

### L'œuvre médicale autre que rénale de Korányi, sa position sociale et les honneurs qui lui ont été décernés

Professeur de Clinique à Budapest et occupant une position prééminente dans la médecine hongroise dès 1910, Korányi ne pouvait pas s'isoler socialement et se cantonner à une vie de chercheur spécialisé. Il publia dans bien des domaines, cardiologie et hypertension, maladies infectieuses, hématologie et surtout tuberculose pulmonaire, conseillant les autorités sur la lutte contre ce fléau qui dominait alors la médecine sociale.

Entre les deux guerres, Korányi eut une position morale unique en Hongrie. Représentant de la Faculté de médecine à l'Université, il entra au Sénat en 1927 où il intervint pour réformer tant l'enseignement que l'organisation de la médecine de soins, hospitalière ou libérale. Membre de l'Académie des sciences de Hongrie, plusieurs doctorats Honoris Causa lui furent décernés, en Allemagne, en Pologne, en Grèce et en France, appelé à cet honneur par l'Université de Lyon. Et enfin il fut couvert de décorations des plus honorifiques.

Sándor Korányi est mort d'un accident cérébral aigu le 12 avril 1944.

#### Adresse de correspondance:

Dr Sándor Sonkodi  
Professeur de néphrologie  
Université de médecine  
Albert Szent-Györgyi  
PO Box 469  
H-6701 Szeged

### RÉFÉRENCES

- Dresler H. Über Diurese und ihre Beinflussung durch pharmakologische Mittel. Arch f Exper Pathol u Pharmak 1892; 29: 303.
- Korányi AV. Physiologisch-klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck tierische Flüssigkeiten. Zeitsch f Klin Medizin 1897; 33: 1-55.
- Korányi AV. Über den Harn und das Blut bei Nierenkrankheiten Zeitsch f Klin Medizin 1898; 34: 1-52.
- Korányi AV. Physikalisch-chemische Methoden und Gesichtspunkte in ihrer Anwendung auf die pathologische Physiologie der Nieren in Physikalische Chemie und Medizin, par AV Korányi et PF Richter. Leipzig: G. Thieme, 1907; 133-90.
- Korányi AV. Vorlesungen über funktionnel Pathologie und Therapie der NierenKrankheiten. Berlin: Springer, 1929.
- Winter J. De l'équilibre moléculaire des humeurs. Etude de la concentration des urines, ses limites. Arch Physiol Norm Pathol 1896; 114, 287, 296, 529.