

# ENCYCLOPÉDIE CHIMIQUE

---

TOME IX

*4<sup>e</sup> section*

CHIMIE PHYSIOLOGIQUE

*2<sup>e</sup> fascicule*

**CHIMIE DES LIQUIDES ET DES TISSUS DE L'ORGANISME**

DEUXIÈME PARTIE. — LIVRES V ET VI

---

TOURS. — IMP. DESLIS FRÈRES, RUE GAMBETTA, 6

---

# ENCYCLOPÉDIE CHIMIQUE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DE

**M. FREMY**

Membre de l'Institut, professeur à l'École polytechnique, directeur du Muséum  
Membre du Conseil supérieur de l'instruction publique

PAR UNE RÉUNION

D'ANCIENS ÉLÈVES DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE, DE PROFESSEURS ET D'INDUSTRIELS

ET NOTAMMENT DE

MM. ARSON et AUDOUIN, ing. en chef des travaux chim. à la Compagnie parisienne du gaz  
H. BECQUEREL, memb. de l'Institut, répétit. à l'École polytechnique; BERTHELOT, sénateur, memb. de l'Institut  
BOUILLHET, ing. dir. de la maison Christolle; L. BOURGEOIS, répétiteur à l'École polytechnique  
BRESSION, ancien directeur des mines et usines de la Société autrichienne des chemins de fer de l'Etat  
BOURGOIN, professeur à l'École de pharmacie; BOUTAN, ingénieur des mines  
CAMUS, directeur de la Compagnie du gaz; An. CARNOT, directeur des études de l'École des mines  
CHARPENTIER (Paul), ingénieur-chimiste expert, essayeur à la Monnaie  
GHASTAING, pharm. en chef de la Pitié; CLÈVE, prof. à l'Université d'Upsal; CUMENGE, ing. en chef des mines  
CURIE (J.), maître de conférences à la Faculté des sciences de Montpellier; DEBRAY, membre de l'Institut  
DEHERAIN, membre de l'Institut, professeur au Muséum  
DITTE, prof. à la Faculté des sciences de Paris; DUBREUIL, président de la chambre de commerce à Limoges  
DUCLAUX, prof. à l'Inst. agronom.; DUQUESNAY, ing. des manuf. de l'Etat; De LORCRAND, docteur ès sciences  
FUCHS, ing. en chef des Mines; GARNIER, professeur à la Faculté de médecine de Nancy  
GARDIN, ancien élève de l'École polytechnique, prof. de chimie; GIRARD, directeur du laboratoire municipal  
L. GODEFROY, prof. à l'École libre des hautes-études; L. GRUNER, inspecteur général des mines  
Ch.-Er. GUIGNET, ancien élève et répétiteur à l'École polytechnique, professeur de chimie  
GUNTZ, maître de confér. à la Fac. des sciences de Nancy; HENRIVAUX, dir. de la manuf. des glaces de St-Gobain  
JOANNIS, maître de confér. à la Fac. des sciences de Bordeaux; JOLY, prof. adjoint à la Fac. des sciences  
JUNGFLEISCH, prof. à l'École de pharmacie; KOLB, administ. de la Société des manuf. des produits chim. du Nord  
LAMBLING, professeur à la Faculté de médecine de Lille  
LEIDIÉ, pharm. en ch. de l'hôpital Necker; LEMOINE, ing. en ch. des ponts et ch., exam. à l'École polytechnique  
LODIN, ing. en chef des mines; MALLARD, prof. à l'École des mines, membre de l'Institut  
MARGOTTET, prof. à la Fac. des sciences de Dijon; MARGUERITTE, prés. du conseil d'ad. de la Comp. paris. du gaz  
MEUNIER (STANISLAS), prof. au Muséum; MOISSAN, prof. à l'École de pharm., membre de l'Institut  
MOUTIER, examinateur de sortie à l'École polytechnique  
MUNTZ, prof., direct. des laboratoires à l'Institut agronomique; NIVOIT, prof. à l'École des ponts et chaussées  
OGIER, dir. du laborat. de toxicologie à la préfet. de police; PABST, chimiste principal au laborat. municipal  
PARMENTIER, prof. à la Fac. des sciences de Montpellier; PECHINEY, dir. des usines de produits chim. du Midi  
POMMIER, industriel; PORTES, pharm. en ch. de l'hôpital de Lourcine; PRUNIER, prof. à l'École de pharmacie  
RIBAN, directeur du laboratoire de la Sorbonne; ROSWAG, ingénieur civil des Mines  
ROUSSEAU, s.-dir. du laboratoire de chimie de la Sorbonne; SABATIER, prof. à la Fac. des sciences de Toulouse  
SARRAU, prof. à l'Éc. polytechnique, membre de l'Institut; SCHLAGDENHAUFFEN, dir. de l'Éc. de pharm. de Nancy  
SCHLÖESING, prof. au Conservatoire des arts et métiers; SOREL, anc. ing. des manuf. de l'Etat  
TERREIL, aide-naturaliste au Muséum; TERQUEM, professeur à la Faculté de Lille  
URBAIN, répétiteur à l'École centrale des arts et manufactures; VIELLE, ing. des poudres et salpêtres  
VILLIERS, agrégé à l'Éc. de pharm.; VINCENT, prof. à l'Éc. centrale; VIOLLE, prof. à la Fac. des sciences de Lyon  
VILLON, ingénieur chimiste; WICKERSHEIMER, ingénieur en chef des mines, etc.

## TOME IX. — CHIMIE ORGANIQUE

2<sup>e</sup> section

### CHIMIE PHYSIOLOGIQUE

2<sup>e</sup> fascicule

## CHIMIE DES LIQUIDES ET DES TISSUS DE L'ORGANISME

DEUXIÈME PARTIE. — LIVRES V ET VI

PAR LE D<sup>r</sup> GARNIER

Professeur à la Faculté de médecine de Nancy

PARIS

V<sup>VE</sup> CH. DUNOD ET P. VICQ, ÉDITEURS

LIBRAIRES DES CORPS NATIONAUX DES PONTS ET CHAUSSÉES, DES MINES  
ET DES TÉLÉGRAPHES

49, Quai des Grands-Augustins, 49

1896

Droits de traduction et de reproduction réservés.



## LIVRE V

## LIQUIDES ET PRODUITS D'EXCRÉTION

## AVANT-PROPOS

Le sang est un véhicule liquide qui a pour rôle non seulement de transporter dans les tissus l'oxygène nécessaire à leur respiration, mais aussi les éléments nutritifs indispensables à leur activité et à la régénération incessante de leurs cellules ; ainsi fonctionne le sang artériel qui contient donc, à la fois, le comburant et le combustible. Au sortir du réseau capillaire des tissus, le sang devenu veineux contient les produits de la combustion c'est-à-dire, d'une part, l'acide carbonique qui a remplacé l'oxygène du sang artériel et, de l'autre, les produits de déchet résultant de l'activité des tissus et de la désintégration moléculaire des cellules, qui sont déversés dans la circulation générale, mais en sortent grâce à leur passage au contact d'émonctoires naturels qui les soutirent du liquide sanguin et les rejettent hors de l'organisme. Telle est l'origine essentielle des liquides d'excrétion, qui ne sont donc formés que des produits résiduaux des combustions intraorganiques, inutiles et même nuisibles pour l'être vivant, leur accumulation dans l'économie provoquant l'auto-intoxication.

Cette définition des excréments les distingue nettement des sécrétions dont les produits, après leur sortie de l'organisme générateur, ont encore un rôle physiologique à remplir par la suite : telles, par exemple, la sécrétion lactée et la sécrétion spermatique. En outre, les éléments constitutifs de ces sécrétions, au lieu de provenir du sang comme les produits d'excrétion, sont fabriqués de toutes pièces dans les organes glandulaires spéciaux, lesquels reçoivent simplement du sang les éléments nécessaires au fonctionnement de leurs cellules et à l'élaboration de ces principes.

Pour les produits d'excrétion de même que pour les sécrétions, les procédés de l'analyse immédiate, beaucoup plus facilement applicables qu'aux tissus et

organes, ont permis d'arriver à la détermination plus précise de leurs principes constituants ; et cependant chaque jour apporte un document complémentaire nouveau qui étend le champ de nos connaissances. C'est ainsi que, depuis une quinzaine d'années, la chimie de la plus importante de nos excréments, l'urine, s'est considérablement amplifiée par la découverte de principes constituants nouveaux qui avaient échappé jusque-là aux recherches des physiologistes, à cause de leur minime proportion, mais aussi par suite de l'ignorance de leur constitution.

Nous étudierons dans ce livre les liquides et produits d'excrétion dans l'ordre suivant :

- 1° *Excrétion rénale, urines.*
- 2° *Excrétion lacrymale, larmes.*
- 3° *Excrétions cutanées, comprenant :*
  - a) *la sueur ;*
  - b) *le sébum ;*
  - c) *le cérumen.*
- 4° Enfin l'*excrétion muqueuse, mucus.*

De toutes ces excréments, la plus importante à tous égards est celle qui s'effectue par les reins.

---

---

# EXCRÉTION RÉNALE ; REINS ET URINE

---

## CHAPITRE I

### LES REINS

---

#### 1. — GÉNÉRALITÉS

Les produits de déchets solides, liquides et gazeux qui résultent de la désassimilation des éléments constitutants de nos tissus, organes glandulaires et humeurs, colligés par le sang, doivent être rejetés au dehors par un émonctoire permanent. Les gaz, produits de combustion complète, acide carbonique et vapeur d'eau, sont éliminés en grande partie, surtout le premier, par les poumons et la peau. Quant aux matériaux solides et solubles, dont le principal est l'urée pour les animaux supérieurs, ils sont soumis à une véritable filtration dialytique dans des organes spéciaux, les reins, qui excrètent un liquide particulier complètement différent du sérum sanguin dont il provient cependant, et qui constitue l'urine. Les reins sont donc des glandes destinées à la sécrétion de l'urine, celle-ci étant toujours liquide, du moins chez la plupart des mammifères et certains reptiles ; car on verra que celle des oiseaux et des serpents est demi-fluide.

#### 2. — CARACTÈRES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES DU REIN

Le rein, recouvert d'une enveloppe complète de tissu conjonctif, est formé de deux substances : la première, extérieure, épaisse, de couleur brun rouge, est la *substance corticale* ; l'autre, intérieure à la précédente, *substance médullaire*, est pâle et d'aspect fibreux. Chez l'homme, dont le rein entier affecte la forme générale d'un haricot, la substance médullaire est nettement constituée par douze ou quinze pyramides coniques dont la base s'appuie sur la substance cor-

ticale, tandis que les sommets convergent vers le *bassin* placé au hile de la glande, lequel reçoit, par les quinze ou vingt orifices des canaux urinifères associés dans chaque pyramide, le produit de sécrétion du rein et le déverse dans l'uretère qui va à la vessie.

La substance corticale, examinée à la loupe, se trouve parsemée de très nombreux points rougeâtres de 1 à 2 millimètres de diamètre qui sont les *corpuscules* ou *glomérules de Malpighi*, et constituent les organes élémentaires essentiels de la sécrétion urinaire.

Le glomérule de Malpighi est formé d'une petite capsule sphérique recouverte à l'intérieur d'un épithélium mince et délicat (*capsule de Bowmann*), communiquant avec le tube urinifère contourné et replié sur lui-même dans l'épaisseur de la couche corticale (*tubes contournés de Ferrein*), lequel, après s'être dirigé vers le bassin, se recourbe vers la surface externe du rein (*anses de Henle*), puis s'infléchit de nouveau (*canaux d'union*) et, anastomosé aux voisins, se continue vers le hile par un *tube droit* ou de *Bellini* qui constitue, par son association à quinze ou vingt autres, l'une des pyramides du rein.

Les tubes de Ferrein sont tapissés d'un épithélium granuleux et d'aspect glandulaire, aux cellules volumineuses qui remplissent presque le canal; la branche de l'anse de Henle qui va vers le bassin a un épithélium aplati, tandis que la branche remontante est revêtue de grosses cellules cubiques à noyaux volumineux et très granuleux, dont le protoplasma se divise en fibrilles parallèles (*bâtonnets de Heydenhain*), comme celui des canaux contournés et d'union.

La coloration rouge du corpuscule de Malpighi est due à l'existence, dans l'intérieur de la capsule, d'un peloton de fins vaisseaux capillaires qui la remplit, et dont l'une des extrémités provient de l'une des subdivisions de l'artère rénale, tandis que l'autre extrémité se raccorde aux veinules; artériole et veinule émergent ensemble d'un point de la capsule diamétralement opposé à l'insertion du tube de Ferrein, et, en s'anastomosant avec les voisines, finissent par former les branches de l'artère et de la veine rénale qui vont normalement au hile du rein et en sortent à côté de l'uretère par un orifice commun, le seul que possède la membrane conjonctive d'enveloppe de l'organe.

Le rein est la glande la plus vascularisée; en effet, outre qu'il reçoit une plus grosse artère que toute autre glande, les capillaires veineux qui sortent des glomérules vont se ramifier entre eux et constituer, dans l'épaisseur du parenchyme rénal, un second réseau capillaire entremêlé aux tubes urinifères contournés, de telle sorte que le vaisseau afférent du glomérule joue, entre le réseau capillaire de ce glomérule et le réseau capillaire qui entoure les tubes contournés, le rôle d'un *vaisseau porte* intermédiaire (Bowmann).

### 3. — PHYSIOLOGIE DU REIN, SÉCRÉTION DE L'URINE

Les reins renferment une notable quantité de sang que Ranke a trouvé être de 4 p. 100 de la quantité totale contenue dans le corps et de 10 p. 100 du poids de l'organe, en expérimentant sur le lapin; ils sont traversés, dans les 24 heures, par un volume énorme de ce liquide que l'on estime à environ 130 kilogrammes.



La pression moyenne normale du sang, dans l'artère rénale, est de 120 à 140 millimètres ; mais elle augmente sensiblement dans le glomérule de Malpighi par suite du rétrécissement de l'orifice du vaisseau porte afférent comparé à celui de l'artériole afférente, et de l'existence du second réseau capillaire ramifié dans l'épaisseur de la couche corticale, autour des tubes de Ferrein ; il en résulte une exsudation, à travers la paroi des pelotons de capillaires artériels contenus dans chaque glomérule, d'un liquide très aqueux qui doit constituer l'urine en suivant le trajet des tubes urinifères.

Ludwig ne fait intervenir, dans la formation de l'urine, qu'une action physique d'endosmose qui soulève de nombreuses objections, entre autres celle du passage immédiat dans l'urine de l'albumine d'œuf ou de la caséine après leur injection dans le sang, alors que le rein reste imperméable aux albuminoïdes normaux du plasma tout le temps que ses cellules épithéliales n'ont pas subi de troubles de nutrition ou d'altérations pathologiques.

Küss a prétendu que le liquide extravasé dans le glomérule de la même façon que les diverses sérosités, ne serait également que du sérum, lequel se transformerait en urine durant son trajet à travers le tube urinifère, par suite d'une résorption des matières protéiques, au contact des cellules épithéliales des anses de Henle ; mais ceci n'explique pas la réaction acide de l'urine, outre qu'il est difficile d'admettre que les matières albuminoïdes soient résorbées de préférence aux éléments cristallisés tenus en solution dans l'urine.

H. Seyler a attribué aux cellules épithéliales des tubes urinifères un rôle important dans l'élaboration des matériaux constituant de l'urine en se basant sur la présence, dans celle-ci, de principes qui n'existent pas dans le sang, ou ne s'y trouvent qu'en proportions si faibles (urée et acide urique) qu'on peut difficilement attribuer leur passage à un simple phénomène de dialyse ; ces substances urinaires peuvent même ne se trouver dans le sang qu'en quantité si minime que l'on ne puisse les déceler par l'analyse, et il doit se produire à leur égard le même phénomène que pour l'urée et l'acide urique dont les faibles quantités contenues dans le sang sont soutirées par le filtre rénal de façon à donner les chiffres élevés que l'on trouve dans l'urine ; d'ailleurs, ces principes ne se forment pas dans le rein, ainsi qu'on le démontrera pour chacun d'eux.

Bunge se déclare aussi partisan de l'activité sécrétoire spéciale des cellules épithéliales des reins. Il insiste sur la manière de se comporter absolument différente de ces cellules à l'égard de corps de même nature contenus dans le sang ; tels le sucre et l'urée tous deux solubles et dialysables, dont la seconde seule passe dans l'urine, le sucre, aliment précieux, restant dans le sang ; tels aussi l'albumine de l'œuf ou la caséine et la sérine, matières albuminoïdes non dialysables dont la dernière, seule normale, reste dans le sang, les deux autres passant dans les urines après leur injection intra-veineuse. C'est par un procédé analogue que, si le sang est devenu trop alcalin après injection de sels de métaux alcalins à acides organiques, les cellules rénales lui enlèvent l'excès d'alcali, tandis que si l'alcalinité normale a diminué par la mise en liberté des acides minéraux qui proviennent de la décomposition des matières albuminoïdes ( $\text{SO}^4\text{H}^2$ ), des nucléines et des lécithines ( $\text{Ph}^2\text{O}^5$ ), les cellules du rein dédoublent les sels neutres du sang en sels acides qu'elles sécrètent par l'urine.

et en sels basiques qu'elles rendent au sang jusqu'à ce que son alcalinité normale soit rétablie.

Wurtz a fait remarquer que, si l'on considère la complication de l'appareil urinaire, la longueur, le contournement et la structure variée des tubes urinifères, on doit admettre que la sécrétion de l'urine ne consiste pas en une simple filtration ou exsudation, mais en un double travail d'excrétion et de concentration de la part de la substance corticale du rein. Et de fait, voici comment il semble qu'on puisse concevoir aujourd'hui, avec Bowmann, Wittich, Dunders et Heidenhain, le mécanisme de la sécrétion de l'urine.

Sous l'influence de la pression sanguine dans le réseau capillaire intra-glomérulaire, le sérum laisse transsuder surtout l'eau et les éléments cristallins solubles et facilement dialysables, c'est-à-dire les sels, pour gagner l'anse de Henle ; ce liquide s'engage dans les tubes contournés où, au contact des grosses cellules granuleuses qui les tapissent et qui seraient chargées de la sécrétion de l'urée, de l'acide urique et des matières xanthiques de l'urine, il entraîne ces matériaux dissous ou délayés avec lui. Plus loin seraient résorbés certains éléments, tels que l'albumine dont il est difficile de ne pas admettre une filtration si minime qu'elle soit, ainsi qu'une partie de l'eau. Cette théorie, basée sur la présence de cristaux d'acide urique et d'urates que l'on a trouvés engagés à l'intérieur des grosses cellules épithéliales des anses de Henle, chez les oiseaux dont la sécrétion urinaire demi-solide est presque exclusivement constituée par de l'acide urique à l'exclusion de l'urée (Wittich, Zaleski et Meissner (1), se trouve confirmée par le résultat des expériences de Heidenhain (2) et de Damsch (3) qui, après l'injection de solutions alcalines d'acide urique dans la jugulaire de lapins, constatèrent que les tubes du rein et surtout ceux de la substance médullaire sont remplis de masses granuleuses d'urate de soude, tandis que les cavités glomérulaires en sont complètement exemptes.

Il reste à expliquer la *réaction acide* d'une sécrétion provenant du sang alcalin. Le liquide de transsudation intra-glomérulaire est alcalin, et devient acide à travers les tubes contournés et les anses de Henle (Dreser). On fait intervenir, dans cette transformation, non pas une simple diffusion qui semble peu probable, quoi qu'en dise Maly, mais l'action propre des cellules épithéliales des tubes urinifères qui interviendraient par des ferments solubles particuliers, *histozymes* encore indéterminés.

La réaction de l'urine est liée, jusqu'à un certain point, à la *sécrétion du suc gastrique* dont l'acide chlorhydrique provient de la dissociation du chlorure sodique contenu dans le sang ; en effet, l'acidité de l'urine diminue au moment de la sécrétion du suc gastrique, et fait même place à une réaction alcaline à la suite de lavages de l'estomac chez des chiens à fistule gastrique. Il en est de même dans les cas de dilatation de l'estomac, chez l'homme, après chaque lavage par la pompe stomacale ou le tube de Faucher ; ce que l'on explique facilement par la non-saturation consécutive de l'excès d'alcali sodique resté

(1) Meissner, *Zeitsch. f. rationn. Med.*, t. XXXI, p. 183, 1867.

(2) Heidenhain, cité par Ebstein, *la Goutte*, trad. Chambard, Paris, 1889, p. 88.

(3) Damsch, cité par Ebstein, *la Goutte*, trad. Chambard, Paris, 1889, p. 88 et suivantes.

dans le sang au moyen de l'acide du suc gastrique qui, au lieu d'être résorbé comme à l'état normal, est rejeté hors de l'économie.

Étant donné le rôle essentiel que joue la *pression du sang* dans l'artère rénale sur la sécrétion urinaire, on conçoit que toute cause modificatrice de cette pression aura une action de répercussion sur le volume et la composition de l'urine. C'est ainsi que le volume de l'excrétion urinaire augmente par la contraction *a frigore* des vaisseaux sous-cutanés, par l'obstruction de grosses artères, après l'ingestion de boissons aqueuses abondantes ou l'injection d'eau dans les veines, etc., diminue, au contraire, par l'action de la chaleur sur la peau, le ralentissement du cœur, les sueurs abondantes. Une action analogue résulte de l'activité spéciale de l'épithélium des canaux contournés mise en jeu par des produits divers dont les plus intéressants sont les diurétiques, acétate de soude, urée, etc. ; il semble même que chaque diurétique agit plus spécialement sur l'un ou l'autre des éléments constituants de l'urine.

La composition de l'urine est encore sous la dépendance du fonctionnement de l'excrétion rénale ; la ligature d'un uretère détermine la sécrétion, dans le rein correspondant, d'un liquide plus concentré, appauvri en acide phosphorique et en potasse, mais contenant autant de chlorure de sodium que l'urine provenant du rein indemne (Lépine et Aubert).

En résumé, les reins sont des organes de sécrétion qui ont pour but de débarrasser le sang des produits de déchets qu'il leur amène incessamment et de maintenir sa composition constante ; aussi, toutes les fois que les principes normalement contenus dans le sang s'y trouvent en excès ou que des corps étrangers y sont introduits, ces principes sont-ils éliminés principalement par le rein. Picard a démontré que le sang de la veine rénale contient moins d'urée que le sang de l'artère. Le chlorure de sodium, le sulfate et le phosphate de soude passent rapidement dans les urines après leur ingestion ; il en est de même de l'eau, des boissons abondantes, du glucose quand la proportion dépasse 3 p. 1000 dans le sang, et, comme l'a démontré Wöhler, de toutes les substances très diffusibles introduites dans l'organisme.

N'omettons pas d'insister sur le rôle essentiel des reins dans l'excrétion des leucomaines physiologiques, des toxines pathologiques, et l'action dépuratrice et antitoxique qui en est le résultat.

#### 4. — PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DES REINS. — LÉCITHINE-ALBUMINE

Le parenchyme rénal absolument frais, débarrassé du sang par une injection d'eau glacée, possède une réaction alcaline qui fait rapidement place, par abandon dans le milieu ambiant, à une réaction acide, quelle que soit, d'ailleurs, celle de l'urine. Cette transformation, comme pour le foie, se fait d'autant plus vite que la température est plus élevée, et a été attribuée à une fermentation acide analogue à celle qui se produit dans les muscles et dans le cerveau.

Si l'on étudie plus attentivement les éléments constituants du rein, on s'aperçoit que cette acidité n'est probablement que la résultante différentielle de deux réactions opposées appartenant à deux éléments différents du rein. Nous avons

déjà cité les résultats expérimentaux de Dreser (1), qui a établi que le glomérule de Malpighi est alcalin, tandis que le contenu des tubes contournés est acide; en effet, en étudiant le passage de la solution ammoniacale de carmin (2) dans l'urine, après une injection dans le sang, on voit qu'elle ne colore par imbibition que l'épithélium des glomérules et à peine le commencement des tubes contournés, à cause de la réaction normalement alcaline du glomérule, tandis que l'acide carminique précipité par le liquide acide des tubes contournés ne se fixe point sur les grosses cellules qui les tapissent. D'ailleurs, les dépôts d'acide urique et d'urates acides que l'on trouve quelquefois dans l'épaisseur de l'épithélium granuleux des anses de Henle, ne peuvent se produire que dans un milieu acide et non alcalin.

Le tissu frais du rein possède, comme le parenchyme pulmonaire, la propriété de peptonifier l'albumine (Pæhl) (3).

Liebermann (4) s'est livré à une étude plus approfondie du parenchyme rénal au point de vue des éléments qui peuvent expliquer ses propriétés chimiques toutes spéciales, lesquelles le rapprochent de la muqueuse stomacale; sa réaction acide ne diminue pas par un lavage à l'eau; un fragment de rein lavé à l'eau distillée, puis soumis à l'action d'un courant d'acide carbonique et lavé de nouveau, est encore plus acide qu'auparavant; plongé dans la soude, puis lavé à l'eau jusqu'à ce que le liquide de lavage ne montre plus la moindre réaction alcaline, il bleuit cependant encore fortement le tournesol; mais, soumis au courant de gaz carbonique, la réaction acide réapparaît de nouveau. La muqueuse stomacale se comporte de semblable façon.

A quel principe constituant le rein doit-il ces curieuses propriétés? Le tissu rénal finement haché, digéré dans un suc gastrique artificiel, laisse un résidu insoluble; ce résidu, épuisé par l'eau, l'alcool, l'éther, dissous dans la soude, re-précipité par l'acide chlorhydrique, lavé de nouveau à l'eau, à l'alcool et à l'éther, donne en fin de compte une masse très acide qui se comporte de façon très analogue à la lécithine-albumine du jaune d'œuf de Hoppe Seyler (1867), mais contient encore des impuretés dont, peut-être, un corps nucléinique, comme le produit analogue fourni par la muqueuse de l'estomac.

Cette lécithine-albumine ressemble beaucoup à la nucléine; elle est insoluble dans les dissolvants neutres habituels ainsi que dans le suc gastrique, rougit fortement le tournesol, et laisse après calcination un charbon très acide. Elle n'est pas colorée par les réactifs employés en histologie pour colorer les noyaux cellulaires. Traitée par le carbonate de soude, elle se liquéfie et donne un mélange fluide, mais ne filtrant pas, et auquel la dialyse enlève à peine la soude; elle forme là une combinaison sodique qui bleuit le tournesol, mais ne fait pas effervescence avec les acides, preuve que la réaction alcaline n'est pas due à la soude; cette combinaison est décomposée par l'acide carbonique.

Le lécithine-albumine décompose le phosphate bisodique même fortement alcalinisé; aussi obtient-on un filtratum de réaction acide après filtration d'une

(1) Dreser, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXI, 1885.

(2) Wittich, *Arch. f. mikr. Anat.* t. XI, p. 77, 1875.

(3) Pæhl, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XII, p. 23, 1882.

(4) Liebermann, *Pflüger's Archiv*, t. L, p. 55, et *Jahr. f. Thierch.*, 1891, p. 167.

solution alcaline de phosphate de soude sur la lécithine-albumine. Il en est de même pour une solution d'urate de soude renfermant un léger excès de soude ; versée sur la lécithine-albumine ou tout simplement sur le résidu brut, lavé à l'eau, à l'alcool et à l'éther, du tissu rénal digéré avec le suc gastrique, elle donne un filtratum à réaction franchement acide et le résidu sur filtre, malgré le passage, dans les deux cas, d'un liquide acide, garde une réaction fortement alcaline. Les faits qui précèdent sont très importants ; en effet, la propriété caractéristique de la lécithine-albumine qu'ils mettent en évidence suffirait à expliquer, suivant Liebermann, par la présence de ce composé si voisin de la nucleine dans le tissu rénal, l'excrétion d'une urine acide fournie par le sang alcalin.

On peut même attribuer à une plus forte teneur en lécithine-albumine des cellules que l'urine doit traverser dans les reins, l'origine des infarctus uriques et des sables rénaux auxquels certaines personnes sont plus prédisposées que d'autres. Quant à l'urine des herbivores, elle doit son alcalinité et son trouble à ce fait que la lécithine-albumine de la paroi filtrante de l'urine ne suffit pas pour saturer la grande quantité d'alcali ou pour décomposer les sels à réaction alcaline que la nourriture végétale introduit dans l'organisme (Liebermann).

#### 5. — PRINCIPES CONSTITUANTS DES REINS

Le parenchyme rénal renferme de l'eau, des matières albuminoïdes solubles et insolubles, parmi lesquelles la lécithine-albumine et une nucléo-albumine, des matières conjonctives, des graisses, des produits de désassimilation azotés qui indiquent une nutrition très active : leucine, tyrosine, xanthine, hypoxanthine, cystine, taurine, créatine, urée et acide urique ; de l'inosite, de la scyllite, de l'oxalate de calcium, de la glucose, des sels minéraux et de l'ammoniaque.

Après lavage avec une solution de chlorure sodique à 0,75 p. 100, le tissu du rein renferme, d'après Gottwalt (1), les principes immédiats suivants, pour 100 parties :

#### Composition du tissu rénal (GOTTWALT).

Sérine.....	1,116	à	1,394
Globuline (2).....	8,633		9,225
Matières albuminoïdes solubles dans			
CO <sup>3</sup> Na <sup>2</sup> .....	1,436		1,598
Gélatine du tissu conjonctif.....	0,996		1,849
TOTAL.....	12,181		13,046

Le rein contient de 82 à 84 p. 100 d'eau, d'après Frerichs.

Le tissu rénal cède à la glycérine certains ferments solubles précipitables par

(1) Gottwalt, *Zeitsch. f. physiol. Ch.* t. IV, p. 431.

(2) Halliburton (*Journ. of. physiol.* t. XIII, et *Jahr. f. Thierch.*, 1892. t. XXII, p. 26) a reconnu que beaucoup de corps décrits avant lui dans les reins, le foie, le cerveau, etc.,

l'alcool et nommés *histozymes* ; l'un d'eux possède la propriété de dédoubler l'acide hippurique en glyco-colle et acide benzoïque. On a voulu faire jouer un rôle à ces ferments dans la sécrétion de l'élément acide de l'urine dans les canaux contournés et dans l'anse de Henle.

Les tubes urinifères posséderaient une membrane propre constituée par une substance membraneuse analogue à celle qui forme la sarcolemme du muscle.

Kossel (1) a retiré du rein 0,068 p. 100 d'*hypoxanthine* qu'il rattache à la nucleine. D'après Cloetta, les reins du bœuf, exceptionnellement riches en *inosite*, lui en ont fourni 1 p. 1000, comme, d'ailleurs, ceux de l'homme.

La *scyllite* a été trouvée dans les reins de poissons cartilagineux par Frerichs et Stædeler.

La *taurine* extraite des reins par Cloetta n'existe pas dans l'urine où elle passe à l'état d'acide tauro-carbamique.

La *cystine* paraît spéciale au tissu rénal où Cloetta l'a trouvée chez le bœuf ; Virchov en a rencontré une concrétion dans le bassin ; on verra qu'elle se trouve quelquefois, bien que très rarement, dans les urines, à l'état de sédiments ou de calculs vésicaux.

L'*urée*, l'*acide urique*, l'*oxalate de chaux*, la *glucose* n'ont été trouvés dans le rein des mammifères qu'à l'état pathologique.

comme des *globulines*, laissent de la nucleine comme résidu de leur digestion gastrique, et sont constitués par de la *nucleo-albumine*. Il isole cette dernière par deux procédés : 1° l'organe dilacéré est délayé et macéré dans le chlorure de sodium concentré ; le produit muqueux obtenu est versé dans un excès d'eau ; la nucleo-albumine surnage, tandis que la globuline et les débris de tissus gagnent le fond ; c'est ainsi que l'auteur obtient le produit des cellules lymphatiques et du thymus ; — 2° la pulpe de l'organe est épuisée par macération aqueuse, et le liquide décanté, filtré, est précipité par l'acide acétique ; le précipité obtenu qui constitue le « fibrinogène des tissus » de Woldridge est constitué par un mélange de nucleo-albumine, lécithine et trace de mucine ; on enlève la lécithine par l'alcool à 40° ; on prépare ainsi la nucleo-albumine des reins, du foie et du cerveau. Les produits obtenus ne sont pas identiques, particulièrement par leur teneur en phosphore ; ils sont coagulés vers 60°, ne donnent pas la réaction azotique de la xanthoprotéose, et, par la potasse et le sulfate de cuivre, sont colorés en violet, jamais en rose. Leur solution dans un peu de carbonate de soude, traitée par l'acide azotique, donne un précipité soluble en partie à chaud, mais non précipité par le refroidissement (distinction des albumoses).

(1) Kossel, *Maly's Jahresber.*, t. XI, p. 108, 1881 ; et t. XII, p. 102, 1882.

## CHAPITRE II

## L'URINE

I. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES GÉNÉRALES DE  
L'URINE HUMAINE

## 1. — Limpidité, coloration

L'urine normale de l'homme est un liquide limpide, clair, d'une coloration ordinairement jaune pâle, mais pouvant présenter toutes les nuances entre le jaune pâle et le rouge brun ; cette coloration dépend d'ailleurs de la concentration du liquide qui est d'autant plus foncé qu'il est plus concentré, et, pour une même urine, de la réaction au tournesol, l'urine acide pâlisant par l'alcalinisation, tandis que l'urine alcaline se fonce par l'acidification.

L'urine est, en outre, légèrement *fluorescente* ; cette fluorescence est bleue pour l'urine jaune pâle, rouge, verte ou jaune pour l'urine plus foncée. L'urine albumineuse est plus vivement fluorescente que l'urine normale, et l'urine en fermentation ammoniacale plus encore que l'urine non altérée.

## VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE LA COLORATION DE L'URINE

Les urines *très pâles* (incolores ou jaune très clair) sont pauvres en pigment, en urée et éléments solides divers, sauf dans le diabète, ont une densité plus faible (glucosurie exceptée), une réaction rarement acide, souvent neutre ou alcaline ; elles apparaissent avec l'ingestion abondante de boissons, ainsi que dans beaucoup de maladies chroniques (anémie, chlorose, diabète) et dans la convalescence des maladies graves. Elles sont l'indice de l'absence d'une affection fébrile aiguë.

Les urines *fortement colorées* (jaune rouge ou rouge) sont d'ordinaire très acides, riches en principes solubles et en urée, denses ; elles sont l'indice d'une moindre excrétion d'eau par les reins avec élimination normale ou même aug-

mentée des produits de déchet de l'organisme, et accompagnent presque toujours les maladies fébriles.

Les urines *foncées* (rouge, brun, noir) doivent leur coloration à des pigments anormaux que l'on peut diviser en deux groupes : — 1<sup>o</sup> pigments anormaux d'origine animale, dont le passage accidentel dans l'urine est d'une grande importance pour le diagnostic médical ; ce sont les matières colorantes du sang qui colorent l'urine en rouge plus ou moins foncé, celles de la bile (coloration jaune brun ou verte), le pigment normal en quantité exagérée (coloration jaune brun) ; — 2<sup>o</sup> pigments accidentels qui proviennent des aliments, des boissons ou d'agents médicamenteux. Certains de ces pigments anormaux ou accidentels ne modifient la couleur de l'urine que quelque temps après son excrétion ; ainsi, elle passe au brun ou au vert brun par le repos au contact de l'air, après l'absorption de certains composés aromatiques (phénols), et même au noir dans le cas de cancer mélanique.

On a signalé des urines verdâtres ou bleues dans le choléra ou le typhus ; dans la chylurie ou lipurie elles sont laiteuses.

## 2. — Saveur, odeur

L'urine fraîche a une saveur saline à peine amère ; son odeur est spéciale, faiblement musquée au moment de l'émission, plus pénétrante par son abandon à l'air, tant qu'elle garde sa réaction acide (*odeur urineuse*) ; l'odeur devient ammoniacale quand le liquide subit la fermentation alcaline. L'ingestion d'essence de térébenthine est suivie d'une excrétion urinaire à odeur de violette, tandis que les asperges lui communiquent une odeur très désagréable ; les principes qui produisent ces odeurs ne traversent plus le rein malade (de Beauvais).

L'urine diabétique contracte souvent l'odeur d'acétone, surtout après son abandon au contact de l'air. Dans la cystinurie, l'urine émet l'odeur quelquefois insupportable de fleurs d'églantier, par suite de la présence d'alcaloïdes spéciaux.

## 3. — Volume de l'excrétion urinaire

Le volume de l'urine émise dans les 24 heures (1) varie beaucoup, même chez l'individu sain ; il est sous la dépendance immédiate de l'activité rénale, du volume d'eau que l'organisme a à excréter, de l'énergie du cœur, enfin des circonstances multiples de la vie quotidienne qui peuvent influencer la pression sanguine, toutes circonstances qui viennent ajouter ou contrarier leurs effets

(1) On peut admettre qu'avec la répétition quotidienne des divers actes de l'existence, une durée continue de 24 heures constitue un cycle complet dont les diverses manifestations biologiques sont comparables ; c'est pour cela que la détermination préalable du volume de l'urine des 24 heures doit faire la base de toute détermination quantitative de ses éléments constituants



sans qu'il soit possible de les isoler et d'arriver à dégager la part qui revient à chacune d'elles.

On peut admettre, chez l'adulte, une *excrétion moyenne* de 1.500 centimètres cubes en 24 heures, soit 60 à 70 centimètres cubes par heure ou encore 1 centimètre cube par heure et par kilogramme de poids du corps.

Cette proportion varie avec l'*âge* et le *sexe* : le nouveau-né excrète 12 centimètres cubes au premier jour de sa vie extra-utérine, 60 centimètres cubes au dixième, et l'augmentation se poursuit jusqu'à la fin du deuxième mois ; le nourrisson rejette, par kilogramme, de trois à quatre fois autant que l'adulte, par suite de son alimentation spéciale. Chez le vieillard, le volume de l'urine diminue d'environ  $\frac{1}{6}$  ; enfin, la femme urine d'ordinaire moins que l'homme.

*Pendant la journée*, la plus forte excrétion suit le principal repas, ordinairement celui de midi (77 cc. à l'heure) ; le minimum s'observe la nuit (38 cc.), et pendant la matinée on obtient une moyenne de 69 centimètres cubes (Vogel). Quincke et Edlefsen ont démontré également que, pendant le sommeil, la sécrétion urinaire est moindre que pendant le réveil. Arnozan (1) fait remarquer que, quand la nutrition est normale, l'excrétion urinaire contient plus d'eau qu'il n'en a été ingéré en boisson, et que cette excrétion s'effectue alors suivant un mode caractéristique : les deux tiers dans les 12 heures de jour, l'autre tiers dans les 12 heures nocturnes ; ce qui est, d'ailleurs, d'accord avec les résultats de Quincke (2) qui a observé que le rapport des volumes de l'excrétion de jour et de nuit est de 100 à 20-60.

Tandis que les *aliments liquides* déterminent une rapide excrétion de l'eau qu'ils contiennent, les *aliments solides* déterminent la stagnation momentanée, dans l'économie, des liquides qui sont éliminés abondamment une fois la digestion terminée (Thomas).

L'ingestion de *boissons aqueuses abondantes* détermine une diurèse non douteuse, malgré une élimination partielle par la peau et les poumons ; ainsi l'eau, le vin, la bière, le thé agissent comme diurétiques chez l'homme sain, avec des oscillations plus ou moins grandes dans leurs effets, suivant les dispositions individuelles ; mais cette action ne persiste pas dans toutes les maladies. La diminution des boissons, poussée jusqu'à la sensation de soif, diminue le volume de l'excrétion urinaire ; mais cette action est moindre que l'augmentation produite par les boissons abondantes.

Les *mictions répétées* augmentent le volume total de l'urine, tandis que de longs intervalles entre elles le diminuent en favorisant la résorption de l'eau dans la vessie (Lehmann et Mori) (3).

L'excrétion urinaire est inversement proportionnelle à celle des diverses autres excrétions ou sécrétions par la peau, les poumons, l'intestin : de là une diminution des urines provoquée par les *diarrhées séreuses* (anurie du choléra asiatique), par l'établissement de la *lactation* chez les nourrices, par les sueurs des *bains de vapeur sèche* ou humide.

Par l'excitation spécifique de l'épithélium rénal, certains *diurétiques* pro-

(1) Arnozan, Congrès de médecine de Bordeaux, 6 août 1895.

(2) Quincke, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXXII, p. 211, 1893.

(3) Lehmann et Mori, *Münsch. mon. Worchensch.*, 1886, 51.

voquent une hypersécrétion urinaire considérable portant surtout sur la partie aqueuse du liquide; agissent ainsi le sel marin, le nitre, la caféine (Munk et Senator) (1).

La diurèse est certainement impressionnée par des *influences nerveuses* multiples, mais très difficiles à déterminer; on a démontré que la section des nerfs des vaisseaux du rein l'augmente, tandis que l'excitation de ces mêmes nerfs ou de la moelle épinière la diminue.

Ajoutons enfin, pour terminer ce résumé des variations physiologiques du volume de l'urine, que l'on doit à Zulzer (2) une observation aussi curieuse qu'intéressante sur le fonctionnement comparé des deux reins chez un l'homme atteint d'ectrophie vésicale, de laquelle il résulte que chaque organe émet une urine spéciale présentant des différences aussi bien dans le volume que dans la proportion de ses éléments.

#### VARIATIONS PATHOLOGIQUES DU VOLUME DE L'URINE

Le volume de l'émission urinaire subit des variations quelquefois considérables, dans les diverses maladies; ces écarts sont parfois accidentels, mais souvent ils sont de nature essentielle et s'observent à peu près constamment, et dans le même sens, dans les affections de même sorte. Leur constatation acquiert alors de l'importance pour le diagnostic, le pronostic et l'institution de la médication du processus morbide.

##### LE VOLUME DE L'URINE AUGMENTÉ :

Dans la *néphrite interstitielle*, par suite de l'hypertrophie du ventricule gauche du cœur qui compense la destruction de nombreux glomérules, et d'une façon générale dans toutes les circonstances où la pression artérielle se trouve augmentée dans les reins sans qu'elle soit compensée par une contraction simultanée des vaisseaux de ces organes;

Dans la myocardite, au début de l'insuffisance mitrale (Dupré) (3) et dans la *cirrhose hypertrophique* du foie (Hayem) (4);

Dans le *diabète insipide* aussi bien que dans le *diabète sucré* où il peut atteindre un chiffre considérable: 9 lit. 8 (Hagenbach), 12 litres (Pollack), 15 lit. 400 (Vierordt), et même 43 litres (Troupeau) dans divers cas de diabète insipide. La polyurie est ici la conséquence d'une excitation nerveuse centrale, et peut être provoquée par la lésion ou même la simple compression de certains endroits des centres nerveux, comme, par exemple, la piqûre de Cl. Bernard; d'ailleurs, les altérations anatomiques d'origine traumatique ou non des centres nerveux et surtout de la région du cervelet et de la moelle allongée déterminent souvent une polyurie persistante (Leyden, Broussin (5), Peyer). L'urine du diabète insipide est extrêmement diluée; chez un enfant de huit ans, l'émission

(1) Munk et Senator, *Virchow's Archiv*, 1888, p. 114.

(2) Zulzer, *Centralbl. d. Krankh. d. Harnorg.*, t. I, p. 3 et 4, 1889.

(3) Dupré, *Jahresb. d. ges. Med.*, t. II, p. 130, 1880.

(4) Hayem, *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1874, p. 126.

(5) Broussin, *Arch. génér. de méd.*, 1881, p. 287.

quotidienne de 7 à 8 litres donnait les chiffres suivants : Densité = 1.004, — urée 3<sup>gr</sup>,5, chlorure sodique 1<sup>gr</sup>,36, anhydride phosphorique 0<sup>gr</sup>,23, pour 1.000 centimètres cubes (Vamos) (1);

Dans la *déferescence des maladies fébriles aiguës*, aussitôt après la crise, comme conséquence d'abord de la grande quantité d'eau retenue dans l'organisme et ensuite de l'action diurétique de l'urée et du chlorure de sodium accumulés pendant la fièvre;

Dans les cas graves de *choléra*, où la polyurie (4 à 5 litres) succède à l'anurie des cinq ou six premiers jours (Bartels) (2);

Dans les *affections de la prostate, la tuberculose des voies urinaires*, après *excitation du col vésical* par un calcul ou par la sonde, ou encore par le coït (Masson); dans le *spasme* du muscle *detrusor* vésical, consécutivement à l'excitation des nerfs sensitifs qui provoquent une augmentation de pression dans les artères rénales et leur contraction passagère;

A la suite d'*excitations psychiques*, comme dans la chorée, l'épilepsie, l'hystérie, la neurasthénie, les névroses diverses, le premier stade de la paralysie générale, ainsi qu'après des chagrins, soucis, contrariétés, irritations, frayeurs, etc.; c'est alors la polyurie nerveuse, essentiellement passagère;

Dans le *tabes, la méningite spinale et cérébro-spinale, la migraine*;

Après usage des *diurétiques*, soit qu'ils agissent par leur coefficient de solubilité élevé qui exige une quantité considérable d'eau pour les éliminer en solution par les reins (sels de potassium et de sodium), soit que, par action nerveuse, ils augmentent l'apport du sang dans le rein (cubèbe, copahu, baies de genévrier, cantharides), soit enfin qu'il accroissent la pression sanguine (digitale, caféine), — et de certains *produits médicamenteux* ou non : quinine, salicylate de soude, sucre, dextrine, glycérine, urée, urine elle-même, phosphate de soude, cyanure jaune, sel marin, iodure de potassium, etc.;

Après l'*excitation faradique* de la région du foie (Sänger);

Après les *bains froids ou chauds*, les bains d'eau sursaturée d'acide carbonique (Genth) ou contenant des bicarbonates de chaux et de magnésie (Lehmann);

Après le *massage*, au moins chez le chien (Bum) (3), sinon chez l'homme (Keller) (4), par suractivité de la sécrétion rénale consécutive à l'action spécifique des produits de déchets que l'opération fait passer en plus grande quantité des muscles dans le sang veineux.

#### LE VOLUME DE L'URINE EST DIMINUÉ :

Dans beaucoup de maladies fébriles aiguës où le volume est réduit de un tiers et même plus, par suite d'une augmentation des pertes aqueuses par la peau et les poumons, mais aussi d'une rétention partielle de l'eau dans l'économie qui a pour conséquence, dans les fièvres de longue durée, une diminution de l'énergie du cœur et une augmentation de pression sanguine.

(1) Vamos, *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 411, 1890.

(2) Bartels, *Nierenkrankh.*, 2<sup>e</sup> édit. 1877, p. 210.

(3) Bum, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XV, p. 248, 1888.

(4) Keller, *Schweiz. Cowbl.* 1889.

Telles sont : la *néphrite parenchymateuse* aiguë ou chronique où, à l'action spéciale de l'élément fièvre, vient s'ajouter l'inflammation de l'épithélium des canalicules urinaires, dont les produits d'exsudation et de prolifération compriment les vaisseaux sanguins (Rindfleisch) et provoquent même de l'anurie complète ;

La *dégénérescence amyloïde du rein*, bien que quelquefois le volume reste normal et même qu'il puisse augmenter (Wagner) ;

L'*arthritisme* au moins au début (Stokwis).

Les fièvres intermittentes et éphémères ne sont pas accompagnées d'oligurie, par suite de la conservation entière de la force du cœur.

Cette diminution s'observe, en somme, dans les *maladies aiguës du rein* (sauf la néphrite interstitielle) les *affections cardiaques*, la *pneumonie*, la *pleurésie*, le *typhus*, les *fièvres rhumatismale, gastrique et pyémique*, l'*érysipèle*, la *rougeole*, la *variole*, etc. La scarlatine se comporte de façon toute spéciale qu'a étudiée Glax (1), suivant les divers modes d'évolution ; quand celle-ci est favorable, le volume d'urine reste normal.

Beaucoup de maladies chroniques sont accompagnées d'anémie artérielle et d'hyperhémie veineuse, desquelles résultent une diminution de pression et un ralentissement de la circulation du sang, et, comme conséquence, une diminution de l'émission urinaire des 24 heures. Se comportent ainsi :

L'*anémie grave* ordinaire, l'*anémie posthémorragique*, particulièrement celle du choléra où l'on peut arriver à de l'anurie, tant est grande la diminution de pression sanguine ;

La *myocardite* avec lésion cardiaque non compensée, dans laquelle la stase veineuse, conséquence de l'anémie artérielle, détermine la compression simultanée des vaisseaux afférents de la périphérie des glomérules et des canalicules urinifères, et, par suite, l'oligurie ;

Les *maladies de l'appareil respiratoire* qui, par infiltration, compression ou expansion exagérée des alvéoles, opposent au courant sanguin une forte résistance dont l'hypertrophie du ventricule droit n'arrive pas à triompher ; d'ailleurs, Quinquand et Piogey (2) ont observé une diminution du volume des urines à la suite de lésions expérimentales des poumons ;

Le *cirrhose atrophique du foie*, la plupart des cas d'*atrophie jaune aiguë du foie*, la *thrombose de la veine cave inférieure et de la veine rénale*, la compression de ces veines par l'*ascite ou des tumeurs abdominales*, par suite de l'obstacle apporté à la circulation veineuse dans la veine cave inférieure ou dans le foie (Schatz) (3).

L'*hystérie*, l'*intoxication saturnine*, l'*éclampsie* s'accompagnent d'une anurie plus ou moins complète que l'on a rattachée à une contraction des artères rénales provoquée par une excitation du nerf splanchnique consécutive à la lésion du système nerveux central.

C'est également par des troubles primitifs de l'activité nerveuse apportant des entraves aux mouvements du cœur et de la respiration, que l'on explique la diminution notable et fréquente du volume de l'urine aux *approches de la mort*,

(1) Glax, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 200,

(2) Quinquand et Piogey, *Jahresb. f. Thierch.*, 1882, p. 477.

(3) Schatz, *Arch. f. Gynæk.*, t. V, p. 222.

dans les maladies aiguës ou chroniques. Quand elle ne baisse pas sensiblement et reste au-dessus du chiffre de 800 centimètres cubes par jour, Thomas attribue la terminaison fatale à une diminution progressive dans les phénomènes chimiques de la vie intime des tissus.

L'oligurie de l'épididymite, de l'opération de l'hydrocèle par l'injection d'iode (Grützner et Heydenhain), l'oligurie réflexe chez l'homme (Nepveu), ou provoquée par une tumeur voisine de l'urèthre chez la femme (Croom), l'anurie des vomissements hystériques (Utzmann) sont dues à une excitation des nerfs sensitifs périphériques qui provoque une augmentation de pression des artères rénales et leur contraction passagère.

L'anurie résulte ou de l'obstruction des uretères par un calcul, ou de leur compression ainsi que de celle des conduits urinaires par une tumeur voisine : anurie par ascite consécutive à un carcinome utérin accompagné de péritonite (Fleury) ; l'hydronéphrose elle-même peut provoquer l'imperméabilité du rein. Quand l'anurie est toute accidentelle (calcul), on observe une tolérance momentanée, réellement remarquable, de l'organisme à l'égard des substances que l'on considère d'ordinaire comme la cause de l'urémie (occlusion des uretères pendant 10 [Eger] à 18 jours [Orlowsky]).

Les urines diminuent encore sous l'influence de la faradisation de la région rénale (Clubbe), des enveloppements chauds, dans l'intoxication par l'acide sulfurique (Litten), par la cantharide (Eliaschoff) ; dans ce dernier cas, ainsi que dans l'intoxication par le chlorate de potassium, l'oligurie et même l'anurie qui se produisent sont dues à une lésion profonde du glomérule qui est atteint de néphrite aiguë.

Quincke (1) a étudié les variations qu'éprouve le rapport normal de l'émission des 12 heures de jour aux 12 heures de nuit, lequel oscille entre  $\frac{100}{25}$  et  $\frac{100}{60}$ , dans certains cas pathologiques ; dans les maladies du cœur, des reins, de la prostate, dans le cancer, le diabète insipide, on constate une augmentation considérable du volume de l'excrétion nocturne (et des éléments dissous), de sorte que le rapport précédent varie de  $\frac{100}{60}$  à  $\frac{100}{200}$ .

#### 4. — Densité

La densité de l'urine émise aux divers moments de la journée oscille dans de larges limites, entre 1.002 et 1.030 ; cette densité et la concentration correspondante du liquide sont certainement sous la dépendance immédiate des quantités d'eau ingérées sous forme de boisson et éliminées par les reins. Des boissons aqueuses abondantes abaissent la densité jusqu'à 1,003 ; la densité remonte, au contraire, par la diminution du volume d'eau ingéré et dans toutes les circonstances où cette eau ne passe plus par le rein, mais par la peau et les poumons, telles que : élévation de température du milieu ambiant, travail musculaire violent, état fébrile, transsudation aqueuse abondante de l'intestin, formation d'exsudats, etc.

(1) Quincke, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, t. XXII, p. 211, 1893.

Une alimentation azotée très abondante augmente également la densité.

L'urine de la nuit, moins abondante, est notablement plus dense que celle du jour ; et cependant le rapport des matériaux solides excrétés pendant le jour à ceux de la nuit est plus grand que l'unité :  $\frac{\text{jour}}{\text{nuit}} = \frac{3}{2}$  (Edlefsen).

L'urine du matin, après la première émission du lever, est la moins dense et la plus abondante du reste de la journée (Quincke).

Chez la femme, l'urine est, en général, un peu moins dense que chez l'homme, moins encore chez l'enfant.

L'urine des animaux a le plus souvent une densité plus élevée que celle de l'homme.

On peut admettre que l'urine mixte des 24 heures, pour un adulte sain dans des conditions normales d'alimentation et de travail, émise sous un volume de 1.500 centimètres cubes en moyenne, contenant de 40 grammes à 65 grammes d'éléments solides parmi lesquels prédomine l'urée, a une densité moyenne de 1.020.

#### VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE LA DENSITÉ DE L'URINE

Dans les maladies, la densité moyenne de l'urine des 24 heures varie souvent d'une façon notable et, comme c'est à prévoir, presque toujours en raison inverse des variations du volume de l'émission totale, de telle sorte qu'à un volume faible correspond une densité plus élevée que la normale, et qu'une urine très abondante, et surtout polyurique, est peu dense (excepté dans le diabète sucré).

##### LA DENSITÉ DE L'URINE EST AUGMENTÉE :

Dans les *maladies fébriles aiguës*, surtout au moment de l'acmé ; les matériaux solides de l'urine sont alors fournis par la combustion des tissus de l'économie, l'alimentation étant presque nulle ;

Dans les *affections rénales*, excepté la néphrite interstitielle ;

Dans beaucoup de maladies du *système nerveux*, surtout dans l'état de *dépression* (Rabow) ;

A la suite de l'usage d'*agents thérapeutiques* : ingestion de nitrates alcalins, de *purgatifs* salins et surtout des sulfates qui passent en grande quantité dans l'urine (Litten), usage de *bains de vapeurs*, bains russes, bains de boues.

Seul, de toutes les affections qui sont accompagnées d'une émission d'urine dépassant notablement la normale, le *diabète sucré* se distingue par une densité très élevée et comprise entre 1.020 et 1.050.

##### LA DENSITÉ DE L'URINE DESCEND AU-DESSOUS DE LA MOYENNE NORMALE :

Dans la *convalescence des maladies fébriles aiguës*, dans les cas de *polyurie nerveuse*, d'*affections des organes génito-urinaires* ;

Dans la plupart des *affections chroniques* et vers la terminaison mortelle des maladies aiguës (malgré le faible volume de l'émission), ainsi que dans les cas d'*épanchements hydropiques* ;

Après de fortes *sueurs*, des *vomissements* abondants, des *selles diarrhéiques* qui déterminent l'élimination des produits de déchets azotés par d'autres voies que les reins ;

A la suite de *bains chauds* ou *froids* (Clemens) qui diminuent la somme des éléments fixes dissous dans une urine plus abondante, et de l'application de *courants continus* qui font décroître, en particulier, l'excrétion phosphorique.

Ces variations de densité sont très intéressantes pour le médecin qui, en observant en même temps le volume et tenant compte de l'alimentation et de l'excrétion par les poumons, la peau et l'intestin, peut en tirer des indications aussi rapides que précieuses pour le diagnostic et l'intervention thérapeutique : c'est ainsi qu'une densité très forte coïncidant avec de la polyurie sera un indice de la présence du sucre, tandis qu'une densité encore forte avec un volume d'urine faible invitera le praticien à assurer l'évacuation insuffisante des produits de déchets de l'organisme et à prévenir les accidents urémiques en provoquant une dérivation sur la peau et l'intestin.

### 5. — Réaction

A l'état normal et avec l'alimentation moyenne ordinaire, le mélange de l'excrétion urinaire des 24 heures, chez l'homme, est franchement *acide* au tournesol, cette acidité correspondant, chez l'adulte, à 1<sup>er</sup>,5 de soude NaHO. Cette réaction est due, non à la présence d'acides libres qui n'existent pas dans l'urine, mais à celle de sels acides et principalement des phosphates diacides, tels que le phosphate monosodique  $\text{PhO}^2\text{NaH}^2$  produit par la réaction des acides urique et hippurique sur le phosphate neutre  $\text{PhO}^4\text{Na}^2\text{H}$  qui provient du sang, les acides organiques passant, eux aussi, à l'état de sels acides (Liebig).

L'urine normale ne contient jamais d'acide lactique, ainsi que l'ont cru quelques auteurs, sauf peut-être après des marches forcées (Denigès) qui, d'ailleurs, n'augmentent pas beaucoup l'acidité du liquide. Une partie non négligeable de l'acidité de l'urine est due au *pigment* normal qu'elle renferme (Capranica) (1).

La réaction acide passe dans la journée par deux maximums qui se produisent de quatre à cinq heures après les principaux repas (Bence-Jones, Roberts, Gley et Lambling) (2), descend ensuite lentement pour atteindre deux minimums qui correspondent au moment même de ces repas, et prend une valeur moyenne pendant la nuit et la matinée. Le maximum le plus élevé suit le repas du soir (Fustier) (3).

L'acidité de l'urine augmente sous l'influence de la marche, du régime lacté, du régime carné et de l'abstinence, après ingestion d'alcooliques, d'iodure de potassium.

A aucun moment de la journée, l'urine d'un individu sain soumis à une ali-

(1) Capranica, Sulla determinazione dell'acidità totale nelle urine. *Memoria letta alla R. Accademia di Medicina*, 23 avril 1894.

(2) Gley et Lambling. Sur les relations qui existent entre l'acidité de l'urine et la digestion stomacale. *Rev. biol. du Nord de la France*, t. I, n° 1, octobre 1888.

(3) Fustier, Thèse de Paris, in *Rev. des Sc. medic.*, octob. 1879.

mentation mixte n'est alcaline ; mais, par suite de la présence simultanée du phosphate monosodique acide et du phosphate neutre  $\text{PhO}^4\text{Na}^2\text{H}$ , il arrive quelquefois que l'urine bleuisse le papier rouge et rougisse le papier bleu (*réaction amphotère* (1) de Bamberger, *amphigène* de Heller (2)).

Suivant Huppert, si les acides forts qui existent dans l'économie ou qui y sont introduits ne trouvent pas assez de corps basiques (ammoniaque et bases fixes) pour les saturer, ils se combinent à l'urée qui se trouve en abondance dans l'urine.

L'état d'équilibre qui existe d'ordinaire entre les acides et les bases, et qui est tel que l'urine normale contient des sels acides, peut être rompu en faveur des dernières, si bien que la réaction devient neutre ou *alcaline*. A l'état physiologique, cette modification se produit au moment de la digestion, pendant la sécrétion du suc gastrique ; à partir du moment où l'estomac a commencé à fonctionner, l'acidité de l'urine va en diminuant progressivement, par suite de la spoliation acide considérable qu'éprouve le sang pendant la sécrétion du suc gastrique, le minimum d'acidité se produisant de quatre à cinq heures après le repas, correspondant sensiblement au maximum de la sécrétion gastrique et se traduisant, soit par une diminution très marquée de l'acidité, soit même par une alcalinité plus ou moins prononcée. Ce phénomène, signalé d'abord et expliqué par Bence-Jones (3), vérifié ensuite par Roberts, par Görges (4), puis par Gley et Lambling, trouve sa confirmation dans l'expérience de Maly (5) qui a constaté, chez un chien, l'émission d'une urine alcaline 20 minutes après l'introduction dans son estomac, à jeun, de carbonate de chaux en suspension dans l'eau, lequel provoque la sécrétion et neutralise immédiatement le suc gastrique. D'autre part, Quincke (6) a observé une sécrétion urinaire constamment alcaline, malgré une alimentation *exclusivement azotée*, chez une femme atteinte de dilatation de l'estomac avec vomissements de près de 3 litres de liquides acides dans les 24 heures.

L'urine devient encore alcaline sous l'influence d'un régime végétal, après l'ingestion de carbonates alcalins ou de sels à acides organiques transformés dans l'économie en carbonates, ainsi qu'après l'ingestion d'un grand excès de chlorure de sodium (Gruber) (7), et quelquefois à la suite de bains chauds qui provoquent la sudation ; car l'augmentation physiologique de la sueur fait baisser l'acidité de l'urine (Fustier).

A l'état *pathologique*, l'urine peut devenir alcaline par suite de la résorption de transsudats alcalins, ou dans le cas d'hémorragies intestinales suivies de la résorption des sels alcalins du sang (Quincke) (8), à la suite de vomissements

(1) Voir Heintz, Ueber die sogenannte amphotere Reaction, *J. f. prakt. Ch.*, t. VI, p. 274, 1872.

(2) Huppert, *Analyse des Harns*, de Neubauer et Vogel, 9<sup>e</sup> édition, 1890, p. 2.

(3) Bence Jones, *Anal. des Harns*, de Neubauer et Vogel, 1890, 2<sup>e</sup> partie, *Sémiologie* par Thomas, p. 12.

(4) Görges, *Arch. f. experim. Pathol.*, t. XI, p. 156, 1879.

(5) Maly, *Liebig's Annal.*, t. CLXXIII, p. 227-272.

(6) Quincke, *Corresp. f. schweiz. Aertzte*, 1874, Jahrg. 4, n<sup>o</sup> 1.

(7) Gruber, *Beiträge zur Physiologie*, 1887, p. 68.

(8) Quincke, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. VII, suppl. 22, 1884.



incoercibles (grossesse, dilatation stomacale); après les repas, le minimum de l'acidité urinaire persiste beaucoup plus longtemps chez les hyperchlorhydriques (Gley et Lambling) dont la sécrétion gastrique acide reprend de nouveau après la digestion, et, par son afflux dans un organe vide, provoque les douleurs caractéristiques de la dyspepsie chimique de G. Sée.

L'urine *fébrile* est très acide, et l'acidité varie parallèlement à la courbe thermométrique dont elle suit toutes les oscillations; l'urine des *diabétiques* est beaucoup plus acide que chez l'homme sain (Fustier).

## 6. — Dépôts urinaires

L'urine normale acide et limpide possédant une température de 36 à 37° au moment de son émission, il arrive souvent que, par suite de l'abaissement de la température de l'air extérieur et d'une acidité plus prononcée du liquide urinaire, celui-ci se trouble après la miction (quelquefois déjà, mais rarement dans la vessie) et laisse cristalliser des *urates acides* colorés en jaune rougeâtre par le pigment normal de l'urine (sédiments briquetés).

Si, au contraire, l'urine normale est momentanément alcaline (après un repas), elle sort de la vessie troublée par suite de la saturation et de la précipitation des phosphates terreux et des carbonates correspondants.

L'urine fraîche et acide renferme toujours une minime quantité de cellules épithéliales et de mucus, et quelquefois aussi des cristaux en suspension; par le repos, ces matières se tassent au fond du vase sous la forme d'un dépôt floconneux très léger. Ces produits, de nature protéique, se trouvent sous une forme gélatineuse telle que l'urine jetée sur filtre passe avec une rapidité décroissante, et que le filtre finit même par s'obstruer complètement.

Les *urines pathologiques* sont souvent troubles au moment de la miction, ou le deviennent seulement après refroidissement; par le repos, elles donnent alors un dépôt plus ou moins abondant, d'aspect et de couleur très variables, dont l'examen chimique et histologique offre le plus grand intérêt pour le médecin. (Voir : *Calculs et sédiments urinaires*, p. 000.)

## 7 — Propriétés optiques et réductrices des urines

Outre sa fluorescence, l'urine normale *dévie* presque toujours à gauche, jamais à droite, aussi bien chez l'homme que pour les animaux; il est exceptionnel qu'elle soit sans action sur la lumière polarisée.

L'urine humaine possède toujours, à l'égard de la solution cupropotassique, une action réductrice en moyenne égale, pour les 24 heures, à celle d'une solution de glucose à 3 grammes p. 1.000, suivant Huppert (*loc. cit.*), à 1<sup>er</sup>,5 — 1<sup>er</sup>,75 seulement, suivant Stillingfleet Johnson. D'autre part, toute urine normale ou pathologique se colore légèrement en bleu indigo, quand on la traite à chaud par une solution alcaline d'acide orthonitrophénylpropiolique.

L'urine normale se colore en violet au contact du mélange de naphтол- $\alpha$  et d'acide sulfurique concentré, en cinabre ou rouge carmin par le thymol et

l'acide sulfurique (Molisch), en jaune faible par une solution étendue d'acide diazobenzolsulfonique ; ce dernier mélange, saturé par l'ammoniaque, prend souvent une teinte orangée, et le précipité de phosphates terreux formé est coloré en rouge, tandis que certaines urines pathologiques (tuberculose pulmonaire, typhus, etc.) prennent, dans les mêmes conditions, une teinte écarlate et donnent un précipité phosphatique vert ou violet (*Réaction diazoïque* d'Ehrlich) (1).

### 8. — Fermentations de l'urine

A l'état pathologique, par le repos au contact de l'air et quelquefois déjà dans la vessie, l'urine subit une décomposition provoquée par des organismes végétaux apportés par l'air. La principale et la plus connue est la *fermentation alcaline* ou *ammoniacale*, pendant laquelle l'urée se transforme en carbonate ammonique, qui produit sur le liquide le même effet que l'addition du sel en nature, c'est-à-dire l'atténuation de la coloration et la précipitation des phosphates terreux normaux, de phosphate ammoniaco-magnésien, d'urate ammonique et d'oxalate de calcium.

L'urine peut encore subir trois autres fermentations : — 1<sup>o</sup> fermentation réductrice de l'acide nitrique qui est transformé en acide azoteux ; — 2<sup>o</sup> fermentation sulfhydrique ; — 3<sup>o</sup> production d'acides gras volatils, et, en particulier, d'acide acétique, sans doute aux dépens des hydrocarbonés contenus dans l'urine. On connaît aujourd'hui les microbes occasionnels des deux premières fermentations, mais non celui qui détermine la formation d'acides gras.

Scherer et Lehmann (2) ont admis l'existence d'une *fermentation acide* de l'urine qui se produirait dans les quelques jours qui précèdent l'apparition de la fermentation ammoniacale, et se traduirait par une augmentation de l'acidité urinaire. Voit et Hoffmann ont contesté l'exactitude du fait, et Röhmann (3) a reconnu que l'augmentation de l'acidité de l'urine était une rare exception. Enfin, la théorie d'une fermentation urinaire acide a reçu un nouveau coup des recherches plus récentes de Salkowski (4).

L'urine contient encore d'autres ferments que ceux dont on vient de parler ; ce sont des organismes microscopiques mobiles ou non, dont on ne connaît pas encore l'action ; l'urine sucrée renferme souvent des champignons en spores ou en filaments (*saccharomyces*).

Quand on veut recueillir de grandes quantités d'urine, il est nécessaire d'empêcher les fermentations en stérilisant le liquide par des réactifs appropriés. La plupart des résultats qui suivent résultent des expériences de Al. Müller (5) :

Pour stériliser un litre d'urine, il faut lui ajouter les proportions suivantes des divers réactifs : acide chlorhydrique de  $D = 1,12 : 10$  centimètres cubes ;

(1) Ehrlich, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. V, p. 283, 1882.

(2) Lehmann, *Lehrbuch der physiol. Chem.*, 1883, t. II, p. 356.

(3) Röhmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V, p. 94, 1881.

(4) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 264, 1889.

(5) Alex. Müller, *Berichte d. chem. Gesellsch.*, t. XIX, ref. 257, 1886.

acide oxalique 5<sup>sr</sup>,5, acide acétique pur 6<sup>sr</sup>,3, chlorure de calcium 5<sup>sr</sup>,3, bichromate de potassium 5<sup>sr</sup>,7, azotate de plomb 6<sup>sr</sup>,2, sulfure de carbone 2<sup>co</sup>,5, éther 5 centimètres cubes, alcool 10 centimètres cubes, chloroforme 2<sup>co</sup>,3, thymol 2 grammes (en solution alcoolique), phénol 1 gramme, chlorhydrate de quinoléine 2 grammes (Donath), acide salicylique 10 grammes.

### 9. — Réactions chimiques de l'urine

Portées rapidement à 100°, les urines normales donnent presque toutes un léger louche dû à la dissociation des sels acides qui contiennent les phosphates et les carbonates terreux, ceux-ci devenant insolubles; une trace d'acide minéral ou organique fait disparaître ce louche. Les alcalis, et leurs carbonates déterminent la précipitation des phosphates terreux qui se redissolvent dans les acides.

Mélangée à l'acide chlorhydrique, l'urine se fonce, prend une odeur spéciale et laisse déposer des cristaux d'acide urique en 24 ou 48 heures; l'acide sulfurique la fonce encore; l'acide azotique détermine, à la limite de séparation des deux liquides, la formation d'un anneau rouge brun (urobiline), et le mélange des deux liquides se fonce encore. Le mélange d'acide chlorhydrique et d'urine, traité par quelques gouttes d'hypochlorite de soude, prend une coloration rouge cerise, brune, violette ou quelquefois bleue (indigo) provenant de l'indican urinaire; le mélange d'acides azotique et phosphomolybdique à l'ébullition, colore l'urine en bleu indigo; elle décolore l'iodeure d'amidon (nitrites), précipite le chlorure de baryum, l'azotate d'argent, les sels de plomb, l'oxalate ammonique.

On a vu précédemment ses propriétés réductrices.

### 10. — Urines des animaux

L'urine des *carnivores* a la plus grande ressemblance avec celle de l'homme; elle est d'un jaune clair, très acide, d'une odeur pénétrante spéciale, riche en matériaux solides et notamment en urée, pauvre en acide urique; la densité, généralement plus forte, peut atteindre 1.060 chez les chiens dont l'urine renferme un acide particulier, l'*acide kynurique*.

L'urine des *herbivores* est généralement alcaline, troublée par un précipité de carbonates terreux, de coloration jaune et quelquefois brune, pauvre en phosphates, et de densité assez faible. Elle renferme, à côté de l'urée, de notables proportions d'acide hippurique qui y remplace l'acide urique des carnivores, et d'autres substances aromatiques dont la nature dépend de la composition des aliments.

L'alimentation des herbivores par des matières riches en albumine (céréales, viande) ou la diète, imprime à l'urine excrétée sous l'influence de ce régime tous les caractères de l'urine des carnivores; inversement, l'urine de l'homme et des carnivores peut devenir semblable à celle des herbivores par une modification correspondante du régime alimentaire (végétariens).

L'urine des *oiseaux*, des *serpents* et d'autres *amphibies couverts d'écaillés* (lézards)

se distingue de celle des mammifères par son aspect et sa couleur; elle est boueuse, blanche et se mêle aux excréments dans le cloaque; cette bouillie se transforme, par la dessiccation, en une matière crayeuse (guano, excréments de serpents) dans laquelle l'acide urique et les urates acides occupent une place aussi importante que l'urée dans l'urine des mammifères. Chez les oiseaux, l'urée ne représente que 2 à 4 p. 100 de l'azote total des urines (Minkowski).

L'urine des *tortues* est gélatineuse, et contient de l'urée, de l'acide hippurique et des grains d'acide urique et d'urates acides; celle des *grenouilles* contient de l'urée, du chlorure de sodium et du phosphate de chaux; l'urine des *chenilles* et des *papillons*, les excréments des *mouches* sont constitués principalement par de l'acide urique; les excréments des *araignées* renferment de la guanine.

## II. — COMPOSITION DE L'URINE HUMAINE

La composition de l'urine est extrêmement complexe; l'urine normale peut être envisagée comme une solution aqueuse de divers corps acides et basiques, minéraux et organiques, combinés entre eux, dont les principaux termes sont: d'un côté, la potasse, la soude, l'ammoniaque, la chaux, la magnésie, l'urée, la créatinine et les bases xanthiques, de l'autre les acides chlorhydrique, phosphorique, carbonique, sulfurique (ordinaire ou à l'état d'éthers sulfoconjugués), urique, oxalique, hippurique et autres acides aromatiques. A côté de ces corps groupés entre eux sous la forme de sels, suivant leur affinité relative et leur masse, se trouvent des matières colorantes et des traces de substances voisines du groupe des albuminoïdes et d'hydrocarbonés.

A l'état *pathologique*, l'on voit s'ajouter à ces parties constituantes normales l'une ou l'autre des substances suivantes, tantôt solubles dans l'urine: matières albuminoïdes, sucres, principes biliaires (sels et pigments), leucine, tyrosine, acides organiques divers, matières alcaptoniques, acétone, matières colorantes anormales, etc., ou, au contraire, des éléments figurés tels que: globules du sang, de pus, produits sécrétés par la muqueuse des voies urinaires, cylindres rénaux, etc.

Les urines contiennent encore des produits spécifiques toxiques (leucomaines, toxines), en proportion plus grande à l'état pathologique qu'à l'état normal.

Enfin, l'ingestion accidentelle de matières alimentaires non usuelles est suivie du passage, dans les urines, de ces matières non transformées ou de leurs produits de décomposition.

Bien que l'urée l'emporte en quantité sur tous les autres principes organiques contenus dans l'urine, ces dernières substances ont une grande importance, malgré la très faible proportion de la plupart d'entre elles, en raison de leur qualité de produits de désassimilation résultant soit de phénomènes d'oxydation, soit de dédoublements avec hydratation de matières premières beaucoup plus complexes, telles, par exemple, que les matières albuminoïdes.

On peut distribuer, comme l'a fait Hoppe Seyler le premier, les éléments constituants de l'urine, en quatre classes distinctes:

1° *Corps azotés* : urée, acide urique, créatine (?), créatinine, xanthine, hypoxanthine, hétéroxanthine, paraxanthine, épisarcine, guanine, allantofine; acide oxalurique, acide sulfocyanique, acides uramiques, acide taurocarbamique ;

2° *Corps de la série grasse* : acides volatils de la série acétique, acide oxalique, dérivés glycuroniques, acide lactique, acide succinique, acide phosphoglycérique, glucose, cystine ;

3° *Corps de la série aromatique* : acide hippurique, acide phénacéturique, acides sulfoconjugués phénoliques (phénol, crésol, pyrocatechine), de l'indoxyle et du skatoxyle, inosite ;

4° *Corps minéraux* : eau ; acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, carbonique et silicique, combinés à la potasse, la soude, l'ammoniaque, la magnésie, la chaux, le fer, etc.

Dans une cinquième classe, on peut mettre les *corps non sériés*, tels que l'urobiline, la nucleo-albumine (ancienne mucine), les ptomaines, etc.

L'urine normale, de densité moyenne 1.020, renferme, par litre, de 40 à 44 grammes de principes fixes (Wurtz, A. Gautier), de 55 à 65 grammes d'après Thomas, parmi lesquels prédomine l'urée (25 à 36 grammes) et le chlorure de sodium (10 à 11 grammes). Voici, d'après A. Gautier (1), les proportions des éléments constituants de l'urine humaine.

Composition de l'urine normale humaine de densité moyenne = 1.020

	QUANTITÉ MOYENNE		
	Par kil. d'urine	Par 24 heures	Par kilogr. du poids du corps (d'après Parkes)
<i>Eau</i> :			
Par kil. d'urine. 956 <sup>gr</sup>	956 <sup>gr</sup>	1.243 <sup>gr</sup>	23,000
Par 24 heures... 1.243 <sup>gr</sup>			
Urée.....	25,37	33,00	0,500
Acide urique.....	0,40	0,52	0,008
Acide hippurique.....	0,50	0,65	0,006
Créatinine.....	0,80	1,00	0,014
Corps xanthiques.....	0,04	0,052	»
Matières colorantes et extractives.....	4,5	5,85	0,151
<i>Matières organiques</i> :			
Acides gras volatils.....			
Par kil. d'urine. 28 à 30 <sup>gr</sup>			
Pour 24 heures. 36 à 33 <sup>gr</sup>			
Acide oxalique.....			
Phénolsulfates.....			
Indoxyl- et skatoxylsulfates.....	très	très	
Acide paraoxyphénylacétique.....			traces
Glucose.....	peu.	peu.	
Mucine, pepsine.....			
Acides gras, glycérophosphates.....			
Chlorure de sodium.....	10,50	13,65	(Cl) 0,126
Sulfates alcalins.....	3,10	4,03	(SO <sup>4</sup> ) 0,030
Phosphate calcique.....	0,31	0,40	(Ph <sup>2</sup> O <sup>5</sup> ) 0,048
— magnésique.....	0,45	0,58	»
Phosphates alcalins.....	1,43	1,86	»
Sels ammoniacaux.....	0,70	0,91	»
Acide silicique.....			
— azotique.....	traces.	traces.	»
Gaz (O, CO <sup>2</sup> , Az).....			

(1) A. Gautier, *Chimie biologique*, 1892, p. 608.

Le même auteur met en parallèle, d'après les chiffres de Vogel et Kerner, la composition de l'urine, du plasma sanguin et du sérum de la lymphe, pour 100 centimètres cubes.

Composition de l'urine, du plasma du sang et du sérum lymphatique

	URINES	PLASMA SANGUIN	SÉRUM LYMPHATIQUE
Eau.....	960,00	901,51	957,60
Matières albuminoïdes .....	»	81,92	32,02
Fibrine.....	»	8,06	»
Urée .....	23,30	0,15	3 à 4
Acide urique.....	0,50	»	»
Chlorure de sodium.....	11,00	5,35	5,65
Acide phosphorique.....	2,30	0,19	0,02
— sulfurique.....	1,20	0,13	0,08
Phosphates terreux.....	0,80	0,52	0,20

Ce tableau met nettement en évidence l'action éliminatrice de l'excrétion urinaire, à l'égard des matières cristallisables contenues dans le sang et la lymphe, lesquelles, comme l'urée, l'acide urique et les sels minéraux autres que le chlorure de sodium, constituent les produits de la désassimilation cellulaire.

Dans l'étude systématique que nous allons faire des principes immédiats qui constituent l'urine, nous abandonnerons l'ancienne division en éléments normaux et anormaux, un certain nombre des premiers ne se trouvant dans l'urine physiologique qu'en très minime quantité, de telle sorte que, par suite de leur augmentation toujours provoquée par une circonstance pathologique, ils deviennent, en réalité, anormaux.

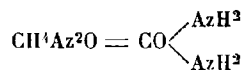
Nous suivrons l'ordre suivant : bases et combinaisons du groupe urique ; — acides amidés ; — acides ; — dérivés phénoliques ; — matières colorantes de l'urine ; — hydrocarbonés ; — matières albuminoïdes ; — diastases ; — matériaux inorganiques ; — sédiments et calculs urinaires ; — substances médicamenteuses ou autres éliminées par les urines.

CHAPITRE III

BASES ET COMBINAISONS DU GROUPE URIQUE

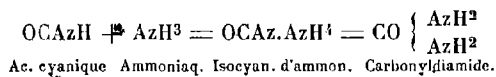
Les composés azotés qui font partie de ce groupe sont : l'urée, l'acide urique, les bases xanthiques, l'allantoïne, la créatinine, l'acide oxalurique, l'acide taurocarbamique.

URÉE



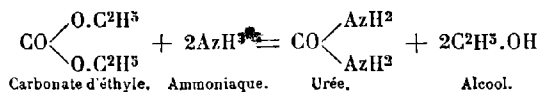
L'urée, carbamide ou carbonyldiamide, est très répandue dans l'organisme animal, mais se trouve surtout accumulée dans l'urine qui est sa voie normale d'excrétion.

**Synthèses et préparation de l'urée.** — 1° *Union directe de l'acide cyanique et de l'ammoniaque et transformation isomérique de l'isocyanate d'ammonium (Wöhler) :*

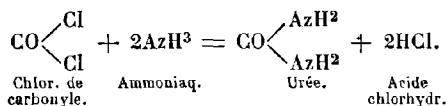


C'est le premier exemple connu de synthèse d'un composé organique à l'aide d'éléments minéraux.

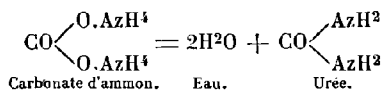
2° *Action de l'ammoniaque sur le carbonaté d'éthyle (Natanson) :*



## 3° Action de l'ammoniaque sur le gaz chloroxycarbonique (Natanson) :



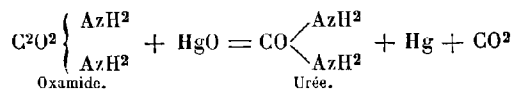
## 4° Déshydratation à 130-140° du carbonate d'ammonium (Basarow), ou à 140° du sesquicarbonate d'ammonium du commerce :



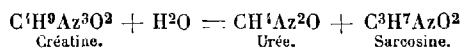
Les modes de production qui précèdent démontrent nettement que l'urée est la diamide de l'acide carbonique.

L'urée se forme, en outre, dans un certain nombre de réactions dont nous citerons les suivantes :

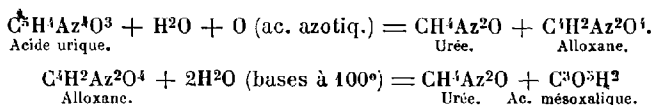
## 5° Action de l'oxyde de mercure sur l'oxamide (Williamson) :



## 6° Dédoublément de la créatine en urée et sarcosine, sous l'influence des bases :



## 7° Dédoublément et oxydation de l'acide urique et de ses dérivés :



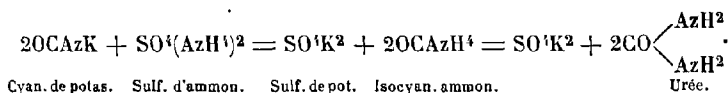
## 8° Électrolyse de l'ammoniaque liquide entre des électrodes de charbon (+) et de platine (-) (Millot) (1).

9° Préparation synthétique par le cyanate d'ammonium (Wœhler) : — On prépare du cyanate de potassium en fondant ensemble, au contact de l'air, un mélange de cyanure jaune (28 parties) privé par le grillage de son eau de cristallisation, et de bioxyde de manganèse (14 parties); le produit concassé, pulvérisé, est épuisé par l'eau froide qui dissout le cyanate; à la solution on ajoute 20 parties de sulfate d'ammonium pur, et l'on évapore à siccité au bain-marie.

(1) Millot, C. R. Acad. des Sciences, 10 août 1885, et 12 juillet 1886.



Dans cette opération, le cyanate et le sulfate se transforment, par double décomposition, en sulfate de potassium et cyanate d'ammonium, lequel, en présence de l'eau, s'isomérisé et passe à l'état d'urée :

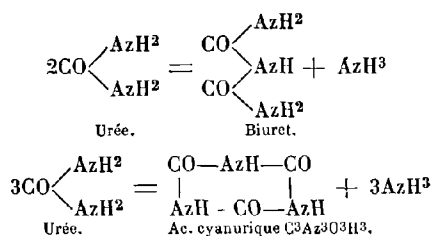


10° *Extraction de l'urine.* — L'urine concentrée par évaporation (l'urine de chien telle quelle) au bain-marie, le mieux dans le vide, est traitée après refroidissement par un excès d'acide azotique pur exempt de vapeurs rutilantes (décomposent l'urée); il se forme une masse cristalline brune d'azotate d'urée qu'on exprime et décolore par cristallisation dans l'eau après traitement par le noir animal, ou encore par l'action d'un peu de chlore ( $\text{ClO}^3\text{K} + \text{HCl}$ ). Le nitrate d'urée incolore, redissous dans l'eau, est traité par un excès de carbonate de baryum jusqu'à cessation d'effervescence. La solution filtrée renferme de l'azotate de baryum et l'urée mise en liberté; on l'évapore à sec au bain-marie, et le résidu, épuisé par l'alcool absolu et chaud, lui cède l'urée qui cristallise par refroidissement.

**Propriétés.** — L'urée est un corps incolore, cristallisé en longs prismes aplatis et anhydres souvent cannelés, de saveur fraîche, soluble dans son poids d'eau à 15° ou d'alcool bouillant, dans 5 parties d'alcool froid, presque insoluble dans l'éther. Les solutions sont neutres au tournesol.

Sous l'action de la chaleur, l'urée pure fond à 132°, impure à 120°; un peu au-dessus de 132°, elle dégage de l'ammoniaque et du carbonate ammonique, et laisse un résidu d'AMMÉLIDE  $\text{C}^6\text{H}^9\text{Az}^3\text{O}^3$ .

Chauffée progressivement jusqu'à 150°-160°, le mieux en présence d'un peu de phénol, et maintenue longtemps à cette température, elle perd de l'ammoniaque et laisse un résidu blanc, cristallin à froid, mélange d'ammélide, de biuret (1) et d'acide cyanurique ou tricyanique :



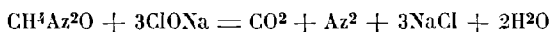
Ce résidu, dissous dans l'eau bouillante, laisse déposer par le refroidissement un mélange d'ammélide et d'acide cyanurique cristallisés; les eaux-mères trai-

(1) Uret, radical monoatomique ( $-\text{CO}.\text{AzH}^2$ ).

tées par l'acétate de plomb qui précipite un peu de cyanurate de plomb, puis par l'acide sulfhydrique pour éliminer l'excès de plomb, et concentrées, fournissent par refroidissement une cristallisation de biuret.

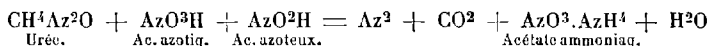
Le BIURET  $C^2H^5Az^3O^2$  est un corps solide, blanc, cristallisé avec 1aq, très soluble dans l'eau et dans l'alcool, fusible à  $190^\circ$  et décomposé au dessus en  $AzH^3$  et acide cyanurique. La solution aqueuse est colorée en rouge par addition de quelques gouttes de sulfate de cuivre et d'un excès de potasse (*réaction dite du biuret*). La solution potassique, traitée par le nitrate d'argent, donne un précipité qui renferme  $C^2H^3Ag^2Az^3O^2$ .

Sous l'influence des hypochlorites (à chaud) et des hypobromites (à froid), l'urée en solution aqueuse est décomposée presque instantanément en azote et gaz carbonique :



Le milieu étant alcalin, l'azote seul se dégage; mais, au lieu de  $371^{60},4$  que doit donner 1 gramme d'urée, on n'obtient que  $340$  centimètres cubes avec Cl, et  $354^{60},3$  avec Br, à moins qu'on n'opère en présence d'une solution de sucre (Méhu, Fauconnier) qui empêche la formation d'un peu de cyanate alcalin (Fenton).

L'acide azoteux (réactif de Millon) détruit lentement l'urée, suivant la formule :

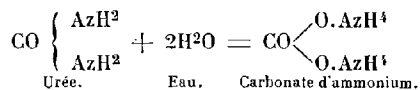


L'acide azotique pur et froid est, sur l'urée, sans action autre que celle de la formation de nitrate d'urée.

Le permanganate de potassium, en présence d'un excès d'alcali, décompose l'urée avec dégagement d'azote et production d'un carbonate.

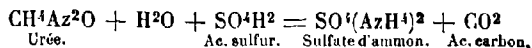
L'urée fixe les éléments de l'eau, pour régénérer le carbonate d'ammonium dont elle est la diamide, dans les circonstances suivantes :

1<sup>o</sup> Par abandon prolongé de sa solution aqueuse à la température ordinaire, ou rapidement quand on chauffe cette solution sous pression à  $140^\circ$  (Pelouze), à  $180^\circ$  (Cazeneuve et Hugounenq) (1) :



2<sup>o</sup> Par ébullition à  $100^\circ$  de la solution aqueuse en présence des acides concentrés ou des alcalis, avec dégagement d'acide carbonique dans le premier cas, d'ammoniaque dans le second :

(1) Cazeneuve et Hugounenq, *C. R. Acad. des Sciences*, t. XCVII, p. 48, 1883, et *Bull. Soc. ch.* t. XLVIII, p. 82, 1887.



3° Par abandon de la solution d'urée ensemencée avec certains microbes urophages dont on connaît au moins quatre espèces : — a) *Ferment de l'urée* de Pasteur, identique au *Micrococcus ureæ* de Van Tieghem; le plus répandu, se présente sous forme de globules sphériques réunis en chapelets plus ou moins longs; — b) *Bacillus ureæ* de Miquel, en longs filaments; — c) une *muçédinée* de la famille des *Aspergillus*; — d) *Bactérium* de Bouchard, en articles allongés et cylindriques souvent soudés bout à bout en nombre variable; existerait, suivant son inventeur, dans presque toutes les urines pathologiques.

Ces divers organismes microscopiques sécrètent tous un ferment soluble, une zymase précipitable par l'alcool et isolée par Musculus, laquelle hydrate l'urée. D'après Richet, la muqueuse de l'estomac possède aussi cette propriété.

Les diverses réactions qui précèdent ont été appliquées au dosage de l'urée dans les urines, le sang, les eaux (1), etc.

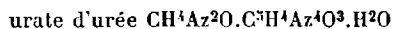
L'urée forme, avec les acides forts, des pseudo-sels bien cristallisés résultant de l'union d'une molécule d'urée avec 1 molécule d'acide monobasique et conservant toute l'acidité de ce dernier, de telle sorte qu'ils rougissent le tournesol et sont décomposés facilement même par les carbonates terreux qui saturent l'acide et mettent l'urée en liberté; tels sont :

le nitrate d'urée  $\text{CH}^4\text{Az}^2\text{O} \cdot \text{AzO}^3\text{H}$ , cristallisé en lamelles peu solubles dans l'eau froide;

l'oxalate d'urée  $(\text{CH}^4\text{Az}^2\text{O})_2 \cdot \text{C}^2\text{O}^4\text{H}^2$ , aussi peu soluble;

le chlorhydrate d'urée  $\text{CH}^4\text{Az}^2\text{O} \cdot \text{ClH}$ , déliquescent.

Les solutions aqueuses d'urée montrant un pouvoir dissolvant notable à l'égard de l'acide urique, Rüdel (2) admet que l'urine contient normalement la combinaison



analogue aux sels minéraux qui précèdent, et que c'est sous cette forme qu'a lieu l'excrétion de l'acide urique libre, que son coefficient de solubilité dans l'eau serait insuffisant à maintenir en dissolution. L'existence de cette combinaison nous donne la raison pourquoi il faut toujours employer un excès d'acide minéral dans la précipitation de l'acide urique, laquelle, malgré cela, est encore très lente.

L'urée se combine avec la plupart des oxydes métalliques pour donner des combinaisons définies; ainsi elle s'unit à 2, 3 ou 4 molécules d'oxyde mercurique et forme des combinaisons insolubles.

L'urée s'unit également à divers sels, tels que nitrate de soude, nitrate d'argent,

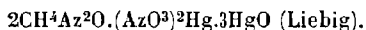
(1) Musculus, *C. R. Acad.*, t. LXXXII, p. 333, 4876, et *Pflüger's Archiv*, t. XII, p. 214; — Miquel, *C. R. Acad.*, t. CXI, p. 501, 1890.

(2) Rüdel, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXX, p. 469-478, et *Jahresber. f. Thierch.* p. 499, 1892.

chlorure sodique, etc. ; la simple évaporation de l'urine détermine souvent la formation, dans le liquide concentré et refroidi, de cristaux en tables hexagonales rhombiques renfermant  $\text{CH}^4\text{Az}^2\text{O}.\text{NaCl.H}^2\text{O}$  (Ultzmann et Hofmann).

Ces cristaux sont faciles à obtenir et à observer au microscope par simple évaporation de quelques gouttes d'urine sur la lame porte objet. Poehl (1) croit que l'urée est éliminée dans l'urine, non pas à l'état libre, mais sous la forme de ce sel double [urée + chlorure de sodium +  $\text{H}^2\text{O}$ ] ou de chlorhydrate d'urée.

Les solutions très étendues d'urée et de nitrate mercurique neutre donnent, par leur mélange, un précipité blanc, lourd, soluble dans l'acide nitrique, insoluble dans les bases, qui répond à la formule :



**Réactions caractéristiques de l'urée.** — 1° Formes microscopiques des cristaux d'urée, d'azotate ou d'oxalate d'urée. — 2° Réaction du biuret avec le résidu de la calcination de l'urée dans un tube à  $180^\circ$ , jusqu'à cessation de dégagement d'ammoniaque. — 3° Réaction du furfurole : un cristal d'urée est recouvert successivement d'une goutte d'une solution aqueuse concentrée de furfurole, puis d'une goutte d'acide chlorhydrique de  $D = 1,40$  ; il se développe rapidement une série de teintes successives, jaune, verte, bleue, violette, puis pourpre, auxquelles succède un précipité noir (Schiff) (2).

**Urées composées.** — On a prétendu que l'urine normale renfermerait, à côté de l'urée ordinaire, des traces de méthylurée  $\text{CO} \begin{cases} \text{AzH}.\text{CH}^3 \\ \text{AzH}^2 \end{cases}$  ; mais rien ne le démontre avec certitude. En revanche, Schmiedeberg (3) a trouvé, dans l'urine du chien, de très petites quantités d'éthylurée  $\text{CO} \begin{cases} \text{AzH}.\text{C}^2\text{H}^5 \\ \text{AzH}^2 \end{cases}$ , après ingestion de carbonate d'éthylamine.

### Présence de l'urée dans l'organisme

L'urée est l'élément caractéristique de l'urine des mammifères et surtout des carnivores, et le plus important, comme quantité et signification physiologique, parmi les corps azotés qu'elle renferme. En calculant tout l'azote organique contenu dans l'urine à l'état d'urée [ $14$  d'Az =  $30$  d'urée], l'urine de l'homme sain, dans les conditions normales de l'existence et avec un régime mixte, en contient de  $2,5$  à  $3,2$  p. 100, soit  $22$  à  $35$  grammes pour les  $24$  heures (Huppert). On a trouvé également de l'urée dans le sang normal de l'homme et des animaux (Dumas, Prévost), le chyle, la lymphe (Wurtz), le liquide amniotique,

(1) Poehl, Einwirkung des Spermins bei harnsaurer Diathese, *Zeitsch. f. klin. Med.* t. XXVI, fasc. 1 et 2. — Extrait, p. 26.

(2) Schiff, *Ber. der chem. Gesellsch.*, t. X, p. 773, 1877.

(3) Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. VIII, p. 5, 1878.

l'humeur aqueuse, l'humeur vitrée, la bile, la sueur, le foie, la rate, les reins, les pounons, les muscles, le cerveau, et, à l'état pathologique, dans presque tous les liquides et les organes des urémiques (salive, sueur, lait, liquides hydropiques, suc intestinal, etc.). L'urine des oiseaux n'en contient que 2 à 4 p. 100 (Minkowski).

### Rôle physiologique de l'urée

L'urée est un produit de déchet dont l'origine albuminoïde explique l'importance, au point de vue de l'appréciation de l'intensité de la désassimilation animale (1). C'est en effet sous cette forme qu'a lieu la majeure partie de l'excrétion de l'azote ; mais, comme les autres éléments azotés de l'urine représentent environ 16 p. 100 de l'azote total excrété (Pflüger et Bohland), le dosage de l'urée, utilisé depuis longtemps pour suivre les variations physiologiques et pathologiques que peuvent éprouver les combustions dans l'organisme, ne donne pas l'expression rigoureusement exacte, mais seulement approchée, de l'assimilation et de la désassimilation des albuminoïdes de l'économie.

### Origine et mode de formation de l'urée dans l'organisme

L'urée provient certainement des matières albuminoïdes de l'économie animale, ainsi que le prouve la corrélation entre l'alimentation carnée exclusive et l'augmentation énorme de l'urée dans l'urine, d'une part, d'autre part la persistance de la sécrétion de l'urée pendant le jeûne absolu. De ces matières albuminoïdes, les unes font partie intégrante de nos tissus et, en particulier, du muscle, mais une quantité notable se trouve en dissolution dans le sang, provient des peptones de la digestion stomacale et intestinale, et constitue ce que l'on a nommé l'*albumine circulante* (Voit) ; d'après Fick, la plus grande partie de l'urée proviendrait de cette dernière, sans qu'on puisse nier cependant la transformation de l'albumine solide fixée dans les tissus, ainsi que le démontre la continuité de la sécrétion dans l'inanition.

Les 100 grammes d'albumine absorbés en moyenne, dans les 24 heures, par l'homme adulte, contiennent environ 16 grammes d'azote et correspondent, par suite, à  $16 \times \frac{30}{14} = 34$  grammes d'urée.

Par quel processus l'urée dérive-t-elle des matières albuminoïdes ? On l'a considérée pendant longtemps comme un produit d'oxydation direct, en se basant sur le fait que l'acide urique et ses dérivés, la xanthine, la guanine et d'autres matières azotées, que l'on a envisagées comme des termes intermédiaires entre l'albumine et l'urée, donnent naissance à cette dernière par oxydation, ainsi que sur la formation d'urée dans l'oxydation des matières albuminoïdes par le per-

(1) Consulter à ce sujet : Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, 1888, t. XXV, p. 232 : « Ueber die Kost eines Vegetariers. »

manganate de potassium (Béchamp) (1), Ritter (2). Mais, outre que les matières azotées énumérées précédemment ne doivent plus être considérées exclusivement comme des produits *vers l'urée*, et malgré l'augmentation de l'urée observée par Wølher et Frerichs après ingestion ou injection intraveineuse d'acide urique (3), Støedeler, Løw, Tappeiner ont contesté les résultats de Béchamp et de Ritter, et Lossen a démontré que la prétendue urée obtenue et capable de former un nitrate cristallisable n'est autre que la guanidine (4). La formation de l'urée dans l'économie paraît donc résulter d'un processus plus complexe que l'oxydation directe des matières protéiques.

Tous les physiologistes sont d'accord pour admettre, comme résultat de l'expérience, qu'entre l'albumine et l'urée il se forme un certain nombre de produits intermédiaires par dédoublements et oxydation simultanés, desquels dérive l'urée en fin d'analyse. Schutzenberger a été conduit, par ses recherches sur la décomposition de l'albumine en présence de la baryte et de l'eau, au-dessus de 100°, à envisager les matières albuminoïdes comme des combinaisons complexes d'urée et d'oxamide, se dédoublant par hydratation en donnant l'urée comme terme ultime ; sans contester l'importance de cette théorie, nous allons voir qu'on ne peut cependant nier le rôle des oxydations, tout au moins à l'égard des produits de dédoublement.

En effet, dans certains cas pathologiques tels que l'atrophie aiguë du foie, l'intoxication par le phosphore, on voit certains de ces produits, qui manquent dans les excréations normales, faire leur apparition dans les urines et y remplacer une certaine quantité d'urée ; tels sont la leucine et la tyrosine (Friedrichs) (5) dont la décomposition avec tendance vers l'urée paraît ainsi être entravée. Or, si l'on n'a pu réaliser cette transformation au laboratoire, du moins Schultzen et Nencki (6) ont-ils observé que l'ingestion de glyocolle et de leucine est suivie d'une augmentation de l'urée qui correspond exactement à l'azote contenu dans les corps ingérés, et Salkowski (7) est arrivé à la même conclusion après ingestion d'alanine et de sarcosine. Knieriem (8) a observé la transformation de l'acide aspartique en urée, dans les mêmes conditions. Il paraît impossible de contester l'intervention des oxydations dans la transformation en urée des composés acides amidés énumérés précédemment ; car la non-augmentation de l'acide sulfurique urinaire n'autorise pas l'hypothèse d'une exagération dans la désassimilation des tissus.

Cependant certains corps amidés qui proviennent également de matières albuminoïdes, tels que la tyrosine, la taurine, passent dans les urines non décomposés, mais transformés par la fixation dans l'organisme du groupe OCAzH (acide

(1) Béchamp, *Ann. de Ch. et de Phys.* (3), t. LXVIII, p. 348.

(2) Ritter, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXIII, p. 1249.

(3) Voir, sur la transformation de l'acide urique en urée, le résumé des travaux antérieurs par Zabelin, *Liebig's Ann.*, vol. suppl. 2, p. 326, 1862 et 1863.

(4) Lossen, *Liebig's Annalen d. Ch. u. Pharm.*, t. CCI, p. 369, 1880.

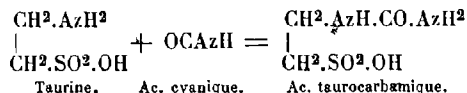
(5) Friedrichs, *Klinike der Leberkrankheiten*, Braunschweig, 1858.

(6) Schultzen et Nencki, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VIII, p. 124, 1872.

(7) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 100, 1879.

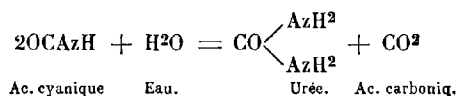
(8) Knieriem, *Zeitsch. f. Biol.*, t. X, p. 279, 1874.

cyanique ou carbimide) en uramides acides tels que l'acide taurocarbamique, par exemple :



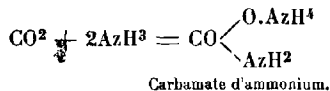
En résumé, il paraît très plausible d'admettre que c'est par des phénomènes successifs ou concomitants de dédoublement et d'oxydation que l'urée prend naissance aux dépens des matières albuminoïdes; mais il est encore impossible de préciser le procédé de cette oxydation. Et l'on a pu émettre à ce sujet trois hypothèses qui font dériver l'urée, en fin de compte, de trois produits d'oxydation différents, tous trois azotés, savoir : l'acide cyanique, l'acide carbamique et l'ammoniaque.

1° Salkowski (1) et H. Seyler (2) admettent la formation de l'urée grâce à la production, comme dernier dérivé par oxydation des matières protéiques, de l'acide cyanique dont deux molécules naissantes s'uniraient, avec élimination d'acide carbonique, suivant la formule que propose Salkowski :



L'hypothèse de H. Seyler et de Salkowski est uniquement basée sur ce fait que la fusion potassique des matières albuminoïdes donne de l'acide cyanique qui devrait prendre naissance aussi dans l'économie pour expliquer la transformation des acides amidés (taurine) en uramides acides (acide taurocarbamique), lesquels passent dans les urines; elle paraît peu s'accorder avec les conditions, qui régissent les combustions dans notre organisme et qui ne sont rien moins que favorables à la production de l'acide cyanique par une simple oxydation.

2° Drechsel (3) a prétendu que l'urée provient de l'acide carbamique dont il a constaté la présence dans le sang. Après avoir constaté la formation d'acide carbamique dans l'oxydation du glycocole en milieu alcalin, l'auteur conclut, de diverses recherches, que cet acide prend naissance partout où ont lieu les combustions de matières organiques azotées en milieu alcalin, et, plus généralement encore, partout où l'acide carbamique et l'ammoniaque se trouvent à l'état naissant :

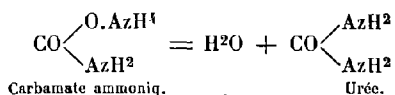


(1) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. I, p. 26, 1877.

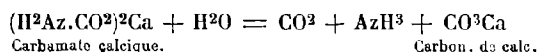
(2) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 809 et 810, 1881.

(3) Drechsel, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. XVI, p. 180; et *Physiol. Chem.* de Hoppe-Seyler, p. 433.

La formule suivante montre que la réaction de formation de l'urée aux dépens de ce carbamate d'ammonium serait une déshydratation :



La théorie de Drechsel a été combattue par Hofmeister (1) qui a contesté la valeur du procédé employé pour caractériser l'acide carbamique. Mais, plus récemment, Drechsel (2) a démontré d'une manière indiscutable la présence de l'acide carbamique à l'état de sel calcique, dans l'urine fraîche du cheval ; et il en conclut que les carnivores se distinguent des herbivores en ce que, chez eux, le carbamate ammonique devient urée par perte d'eau, tandis que, chez les herbivores, il est excrété sous sa forme primitive et contribue à l'alcalinité des urines. D'autre part, Abel et Muirhead (3) ont observé que l'ingestion d'eau de chaux à haute dose détermine, chez l'homme aussi bien que chez le chien, l'excrétion d'une urine alcaline qui se comporte comme une solution étendue de carbamate de calcium, c'est-à-dire dégage à l'air beaucoup d'acide carbonique et de l'ammoniaque, en même temps qu'il se précipite du carbonate de chaux, d'après la formule :



Dans ce cas, l'économie humaine et animale utilise l'acide carbamique qui y prend naissance, pour assurer l'excrétion de la chaux résorbée en excès.

3° Enfin, dans une dernière théorie plus généralement admise aujourd'hui et plus plausible, on dit que l'oxydation des produits azotés de l'organisme se poursuit, comme il est naturel, jusqu'à la production des deux termes ultimes, *acide carbonique et ammoniaque*, et que le carbonate d'ammonium en résultant donne l'urée par déshydratation.

Cette déshydratation ne soulève aucun argument sérieux contre sa réalisation pratique, puisque c'est de même façon que les peptones se retransforment en albumine à leur passage à travers la paroi du tube digestif, que les glucoses donnent naissance au glycogène du foie et des muscles, et que ces modifications chimiques ne peuvent tenir qu'à l'activité spéciale de certaines cellules de l'organisme animal. D'autre part, la présence de l'ammoniaque dans le sang (Haller-Worden, Coranda, etc.) est démontrée, et l'on a réalisé au laboratoire la transformation du carbonate d'ammonium en urée.

Knieriem (4) a annoncé, le premier, que l'ingestion de chlorhydrate et de nitrate d'ammonium était suivie, chez le chien et chez l'homme, d'une augmentation

(1) Hofmeister, *Pflüger's Arch.*, t. XII, p. 337, 1876.

(2) Drechsel, *Du Bois Raymond's Arch.*, 1891, p. 236.

(3) Abel et Muirhead, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. XXXI, p. 15, 1892.

(4) Knieriem, *Zeitsch. f. Biol.*, t. X, p. 263, 1874.



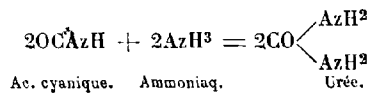
de l'urée dans l'urine ; Salkowski (1) a vérifié le fait chez le lapin, mais non chez le chien, à moins cependant que, comme l'a fait Munk (2), on ne rende l'urine du chien alcaline comme celle du lapin, par une alimentation végétale, auquel cas le chlorhydrate d'ammonium ingéré passe, pour une notable partie, transformé en urée.

Dans ces conditions, on évite l'action nuisible à la production d'urée de l'acide chlorhydrique (et des acides forts) qui, par sa grande affinité pour l'ammoniaque, l'empêche de se combiner à l'acide carbonique et détermine, chez l'homme et le chien, son excrétion en nature dans l'urine à l'état de chlorhydrate ammoniac, ainsi que l'ont démontré Walter (3) et Coranda (4). Aussi Hallervorden (5), substituant le carbonate d'ammoniaque aux sels ammoniacaux à acides forts, a-t-il pu observer constamment, chez le chien, une augmentation correspondante de l'urée, ce qu'ont vérifié ensuite Feder et Voit (6).

On doit donc admettre l'augmentation de l'excrétion de l'urée après l'ingestion de sels ammoniacaux et surtout du carbonate.

Feder a prétendu que cette augmentation tenait non à une transformation des sels ammoniacaux, mais à une exagération des phénomènes de désassimilation de l'albumine ; mais Salkowski, puis Feder lui-même et Voit (7) ont démontré que l'ammoniaque ingéré à l'état salin servait pour une grande partie à la formation de l'urée. Et, d'ailleurs, Schmiedeberg (8) a constaté, dans l'urine du chien, la présence d'éthylurée après administration de carbonate d'éthylamine. Comment s'effectue cette transformation ?

D'après Salkowski, la déshydratation du carbonate d'ammonium est peu plausible ; les faits lui semblent favorables à l'hypothèse de la production cyanique de l'urée en présence de l'ammoniaque, d'après la formule :



De cette discussion il résulte que l'urée est certainement le principal produit de désassimilation des matières albuminoïdes, mais que nous en sommes toujours réduits à des hypothèses sur les corps intermédiaires desquels elle pourrait directement provenir ; celle qui paraît le plus plausible repose sur la déshydratation du carbonate ammoniac, sans que l'on puisse, d'ailleurs, refuser toute valeur à celles qui font provenir l'urée des amides-acides ou de l'acide carbamique.

(1) Salkowski, *Maly's Jahresb.*, t. VII, p. 222, 1877, et t. VIII, p. 169, 1878.

(2) Munk, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. II, 1877.

(3) Walter, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. VII, p. 148, 1877.

(4) Coranda, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. XII, p. 76, 1880.

(5) Hallervorden, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. X, p. 124, 1879.

(6) Feder et Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XVI, p. 177, 1880.

(7) Feder et Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XVI, p. 177, 1880, et *Maly's Jahresb.* t. X, p. 231.

(8) Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. VIII, p. 1.

### Lieu de formation de l'urée

L'urée provenant de la désassimilation des principes azotés de l'organisme, il semblerait qu'elle doive prendre naissance dans tous les tissus en voie de désintégration et particulièrement dans les MUSCLES qui forment 40 p. 100 du poids du corps entier, pour, de là, être recueillie par le sang et éliminée par les reins; on trouve, en effet, de l'urée dans la lymphe.

Mais on a observé depuis longtemps que le tissu musculaire ne renferme pas plus d'urée que la proportion correspondante au sang qui l'irrigue (Demant, recherche sur 5 kilogrammes de muscles de cheval). Plus tard Schröder (1) a fait circuler du sang contenant du carbonate ammonique à travers le train postérieur d'un chien tout récemment tué, et, malgré les mouvements spontanés observés dans les pattes de derrière, il n'a pas trouvé plus d'urée après 4 heures de circulation artérielle qu'au commencement de son expérience.

Enfin, tout récemment, Kaufmann (2) a démontré, par l'analyse du sang artériel et veineux du masséter du cheval en activité, que le lieu de formation de l'urée ne réside pas dans le muscle, les deux sangs contenant très sensiblement la même quantité d'urée. On est donc conduit à admettre, avec la plupart des physiologistes, que l'urée se produit dans un ou divers organes spéciaux, tels que le foie et la rate.

Hoppe Seyler (3) est le seul aujourd'hui qui semble encore soutenir la formation de l'urée dans le REIN. Il n'en est rien; car la ligature des uretères, mais surtout l'extirpation des reins, déterminent l'accumulation de l'urée dans le sang et les divers organes (Voit, Meissner, Gréhant, Schröder), et n'empêchent pas la transformation en urée d'un sel ammoniacal ingéré (Schröder) § de plus, la néphrotomie unilatérale, bien que diminuant de moitié la surface de l'organe d'excrétion, n'exerce aucune influence sur la quantité d'urée qui est éliminée en totalité par le rein conservé (Rosenstein). Enfin, la circulation artificielle, dans un rein extirpé, de sang additionné de carbonate d'ammoniaque, n'augmente pas la proportion d'urée contenue dans le sang primitif (Schröder) (4).

En se basant sur les expériences de Gscheidlen qui a trouvé plus d'urée dans la RATE que dans le sang, et celles de Gréhant et Quinquaud (5) qui ont démontré que le sang de la veine splénique contient plus d'urée que celui de l'artère correspondante, il semble qu'on ne puisse refuser à la rate un certain rôle dans la production de l'urée.

Heynsius et Kulhé ont émis, les premiers, l'opinion que le lieu principal de formation de l'urée devait siéger dans le foie; Meissner (6) a fait observer que, dans l'atrophie jaune aiguë du foie, l'urée disparaissait de l'urine, remplacée par la leucine et la tyrosine. Stolnikow a constaté que l'électrisation du foie, chez

(1) Schröder, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. XV, p. 364, 1882, et t. XIX, p. 373, 1885.

(2) Kaufmann; *C. R. Soc. de Biol.*, 2 mars 1895.

(3) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 902.

(4) Schröder, *loc. cit.*

(5) Gréhant et Quinquaud, *Journ. de l'Anat.*, 1884.

(6) Meissner, *Zeitsch. f. rationn. Mediz.*, N. S., t. XXXI, p. 234.

l'homme et le chien, était suivie d'une augmentation d'urée dans l'urine, et que l'urée prenait encore naissance, sous la même excitation, dans un mélange de foie frais haché et de sang défilbriné.

Hallervorden (1) et Stadelmann (2) ont démontré que, dans la cirrhose interstitielle avec atrophie des cellules hépatiques, en même temps qu'on observe une diminution de l'urée, on trouve dans l'urine une augmentation des sels ammoniacaux, de telle sorte que si l'homme sain sécrète dans les 24 heures 0<sup>sr</sup>,4 à 0<sup>sr</sup>,9 d'ammoniaque, on en trouve jusqu'à 2<sup>sr</sup>,5 dans la cirrhose hépatique. Des faits analogues ont été observés par Stöqvist (3) dans la cirrhose atrophique ou hypertrophique, dans l'intoxication phosphorée aiguë, dans la plupart des tumeurs du foie, et Weintraud (4) a démontré que, dans la cirrhose du foie suffisamment avancée, les sels ammoniacaux ingérés (citrate) ne sont plus transformés en urée.

Schröder (5), en faisant circuler à travers le foie vivant du sang contenant du carbonate d'ammoniaque et introduit par la veine porte, a trouvé dans le sang sortant du foie une plus forte proportion d'urée.

Enfin, par une série de dosages comparatifs de l'urée dans le sang artériel et veineux, dans le sang avant et après l'isolement du foie et du rein, dans les divers tissus des animaux tués par hémorrhagie, Kauffmann (6) a été amené à conclure que, si la formation de l'urée appartient à tous les tissus, le foie en est le foyer le plus actif chez l'animal à jeun.

Toutes ces observations et expériences, et le fait que le foie est un foyer de désassimilation très active, conduisent évidemment à admettre que l'urée se forme dans le foie (7); mais la persistance du chiffre élevé d'urée dans l'urine de certains cas de dégénérescence phosphorée où il atteint encore 85 p. 100 du chiffre normal, ou de cirrhose atrophique (84,6 p. 100), semble indiquer, suivant Stöqvist, que le foie n'est pas le seul, *ni même le plus important* organe de production de l'urée dans l'économie humaine.

Pour A. Gautier (8), le mécanisme de la formation de l'urée consiste en une véritable fermentation anaérobie produisant le dédoublement par hydratation des matières azotées amenées par le sang au foie, et siégeant dans la partie protoplasmique des cellules hépatiques. Ce dédoublement anaérobie, d'ailleurs commun au protoplasma de la plupart des cellules de l'organisme, donne naissance non seulement à l'urée, mais aussi à des éléments très réducteurs et très toxiques comme les toxines, les matières extractives, les ptomaïnes, les matières colorantes. A l'exception de l'urée et des corps azotés correspondants directement éliminés par les urines, les produits de la désintégration directe des

(1) Hallervorden, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. XII, p. 237, 1880.

(2) Stadelmann, *Deutch. Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 526, 1883.

(3) Stöqvist, *Jabr. f. Thierch.* t. XXII, p. 206, 1892.

(4) Weintraud, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, t. XXXI, p. 30, 1892.

(5) Schröder, *Arch. f. exper. Path.* t. XIX, p. 373, 1885.

(6) Kauffmann, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVIII, p. 937, 1894.

(7) Il y a lieu de mentionner l'idée émise par Edlefsen (*D. Archiv f. klin. Med.* t. XXIX, p. 432) que la destruction de l'hémoglobine des globules rouges du sang serait l'un des principaux facteurs de l'urée fabriquée dans le foie.

(8) A. Gautier, *C. R. Acad. des Sciences*, t. CXVIII, p. 902, 1894.

matières protéiques, dans le protoplasma anaérobie (1<sup>re</sup> phase), sont ensuite soumises à l'oxydation (2<sup>e</sup> phase) dans la partie périphérique des cellules. L'auteur base sa théorie sur l'observation de Richet que le foie fraîchement pris sur un animal vivant, outre qu'il jouit de propriétés réductrices démontrées par les réactions colorées d'Ehrlich, continue pendant cinq à six heures à fabriquer de l'urée, alors même qu'il est préservé sous une couche de paraffine fondue du contact de l'air, et sur la présence de l'hydrogène libre dans les gaz extraits par Gréhant des vaisseaux d'animaux sains.

La théorie de Gautier trouve encore un appui en Drechsel (1) qui, se basant sur la formation de l'urée caractérisée chimiquement, par un processus de dédoublement hydrolytique de la caséine traitée par l'acide chlorhydrique et le chlorure de zinc, suivant la méthode de Hlasiwetz et Habermann, calcule que, dans l'organisme, 100 parties d'albumine peuvent donner par simple dédoublement sans oxydation 3,8 parties d'urée sur les 34,3 d'urée totale qu'elle fournit; mais il n'en reste pas moins 8/9 qui résultent de processus d'oxydation successifs.

### Élimination de l'urée

Après sa formation dans l'organisme, et quel que soit le lieu où elle prenne naissance, l'urée est recueillie par le sang veineux, transportée jusqu'aux reins, excrétée par l'épithélium des canalicules et, en particulier, des canaux contournés, entraînée par le courant liquide qui sort des glomérules, et, enfin, excrétée avec l'urine. On a prétendu que, dans certains cas pathologiques, tels que l'urémie, le choléra, elle éprouvait une transformation partielle dans le sang en carbonate d'ammonium. Après ce que nous avons vu de l'origine de l'urée, il semble que c'est l'inverse qui a lieu, c'est-à-dire une non-transformation du sel ammoniacal en urée.

L'obstruction des reins (néphrites, ligature des urètres) ou leur extirpation (néphrotomie) est rapidement suivie des accidents caractéristiques de l'URÉMIE : coma, délire, vomissements, crampes, accidents d'éclampsie, etc. On les a attribués tout d'abord à la rétention de l'urée (Gallois, Hammond, Picard, etc.); mais Feltz et Ritter ont montré qu'ils étaient dus à l'ammoniaque et non à l'urée chimiquement pure; puis Gréhant et Quinquaud n'ont observé d'accidents qu'après injection veineuse de quantités très fortes d'urée (3 grammes par kilogramme chez le chien). D'ailleurs, on ne peut invoquer la rétention de l'urée chez les oiseaux, qui sont cependant sujets à des accidents urémiques.

On a prétexté aussi la présence du carbonate d'ammonium qui proviendrait de l'hydratation de l'urée dans le sang (Frerichs); mais, outre que cette transformation ne se produit pas dans le sang, et seulement dans les sérosités intestinales (Feltz et Ritter) qui contiennent alors de l'urée, les accidents de l'ammoniémie se distinguent de ceux de l'urémie par l'absence de coma et la prédominance des phénomènes d'excitation (Oppler, Munk).

Feltz et Ritter, dans leurs recherches sur l'urémie expérimentale, ont attribué

(1) Drechsel, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 3096, 1890.

les accidents à la rétention des sels de potassium. Puis on a fait intervenir l'acide urique, la créatinine, les matières xanthiques, etc., sans que l'expérience ait pu leur attribuer un rôle bien net.

Il semble donc que les accidents de l'urémie sont sous la dépendance d'un ensemble d'éléments urinaires dont il est encore impossible de distinguer exactement l'action pour chacun d'eux ; mais nous verrons que, parmi ces éléments, les leucomaînes physiologiques paraissent jouer le principal rôle.

### Variations physiologiques de l'urée

L'étude des variations de l'urée dans les urines soulève immédiatement une objection capitale relativement aux procédés de dosage employés, les réactions utilisées pouvant encore se produire avec des éléments autres que l'urée, de telle sorte que, pour avoir une valeur absolue, une semblable discussion ne devrait porter que sur des chiffres réellement comparables, c'est-à-dire obtenus par une méthode d'analyse identique (1). ce qui, malheureusement, n'est pas souvent le cas, même pour un observateur déterminé.

Les causes sont multiples de ces variations et peuvent être : le sexe, l'âge, le volume de l'excrétion, l'alimentation, l'état de repos ou de mouvement, la température extérieure, etc.

**1° Influence du sexe et de l'âge.** — En poids absolu, l'excrétion de l'urée des 24 heures est plus grande chez l'homme que chez la femme (2), et chez celle-ci que chez l'enfant ; au contraire, rapportée à l'unité de poids du corps, elle est plus considérable chez l'enfant que chez l'adulte.

EXCRÉTION DE L'URÉE EN 24 HEURES

SEXE ET AGE	URÉE TOTALE en 24 heures	QUANTITÉ par kilogr. de poids vif
Nouveau-né (1 <sup>er</sup> jour) . . . . .	0 <sup>sr</sup> ,902	0 <sup>sr</sup> ,205
d' (10 <sup>e</sup> jour) . . . . .	»	0 ,26
Garçons (de 3 à 6 ans) . . . . .	14 <sup>sr</sup> à 16 <sup>sr</sup> ,5	1 <sup>sr</sup> ,02 à 1 <sup>sr</sup> ,09
Filles (de 3 à 5 ans) . . . . .	13 — 14 ,5	0 <sup>sr</sup> ,980
Garçons (de 7 à 9 ans) . . . . .	18 — 20 ,0	0 ,810
Femme adulte . . . . .	16 à 28 <sup>sr</sup> (moyenne : 23)	0 ,400
Homme adulte . . . . .	22 à 43 (moyenne : 34)	0 ,500
		0 <sup>sr</sup> ,37 à 0 <sup>sr</sup> ,68 (Vogel)

Chez le nourrisson, la sécrétion relative reste sensiblement constante du dixième jusqu'au soixantième jour, et se trouve, avec celle de l'adulte, dans le rapport de 1 à 1,4-2,3.

Dans la vieillesse, la proportion d'urée diminue sensiblement ; en somme,

(1) Voir « Analyse chimique des liquides et des tissus de l'organisme », *Encyclopédie* t. IX ; 2<sup>e</sup> sect. (2<sup>e</sup> fascic.) p. 63 et suivantes.

(2) Yvon et Berlioz ont trouvé, comme moyenne de 347 analyses d'urines, chez l'homme sain, relevées dans la littérature scientifique, le chiffre de 21<sup>sr</sup>,70 d'urée pour 24 heures, et chez la femme (moyenne de 314 analyses) celui de 19<sup>sr</sup>,28 (*Revue de Médecine*, 1888).

l'urée rapportée à l'unité de poids du corps diminue avec les progrès de l'âge. Uhle donne les moyennes suivantes :

De 3 à 6 ans..	1 gramme environ par kilogr. de poids vif.	
De 8 à 11 ans.	0 <sup>sr</sup> ,8	—
De 12 à 16 ans.	0 <sup>sr</sup> ,4 à 0,6	—
Adulte.....	0 <sup>sr</sup> ,37 à 0,6	—

2° *Volume de l'excrétion urinaire.* — La quantité d'urée varie sensiblement dans le courant d'une journée, comme le volume de l'urine, de telle sorte que les deux courbes correspondantes sont à peu près parallèles ; il en est autrement pour l'urine des 24 heures, qui renferme d'autant plus d'urée totale qu'elle est plus abondante, ce que l'on doit attribuer à une action d'entraînement telle qu'une urine dense, concentrée, riche en urée, mais peu abondante, enlève à l'organisme moins d'urée qu'une urine légère, mais d'un volume beaucoup plus considérable (Fränkel, Mayer, Oppenheim).

3° *Influence du régime alimentaire.* — C'est l'alimentation qui exerce l'influence la plus manifeste sur la sécrétion de l'urée ; elle augmente après les repas, atteint son maximum au bout de six heures environ, diminue ensuite et présente un minimum au matin.

Ces variations sont sous la dépendance immédiate des aliments azotés assimilés, de telle sorte que la ration d'entretien donne lieu à une élimination d'azote, sous forme d'urée, à peu près correspondante à la quantité fournie par les aliments, et que, en général, le régime animal augmente l'urée qui diminue par le régime végétal et peut tomber même en-dessous du chiffre correspondant à la diète absolue, lequel peut être inférieur à 10 grammes en 24 heures.

Une alimentation très riche en albumine donne lieu à une élimination d'urée dont le maximum se produit quelques heures après le repas, et qui monte jusqu'à 60, 90 et même 100 grammes en 24 heures, tandis que les éléments végétaux la font baisser au-dessous de 20 grammes :

Voici, d'ailleurs, quelques observations faites par P. Bert sur lui-même :

RÉGIME QUOTIDIEN				URÉE par 24 heures	URÉE pour 100 gr. de viande ingérée
Pain	Féculents	Boissons	Viande maigre		
200 <sup>sr</sup>	300 <sup>sr</sup>	750 <sup>sr</sup>	260 <sup>sr</sup>	20 <sup>sr</sup>	7 <sup>sr</sup> ,6
200	300	750	300	27	10,5
200	300	750	0	13	»

On voit que, tandis qu'avec une quantité modérée de viande, l'urée représentait 7,6 p. 100 de la viande ingérée, pour une ration presque double de la précédente, l'urée n'augmentait que de 7 grammes, soit en plus 2,9 seulement p. 100 de viande en excès, au lieu de 7,6 qu'on eût pu s'attendre à trouver. Bischoff et Voit ont, d'ailleurs, démontré que cette augmentation atteint une certaine limite qu'elle ne saurait dépasser.

Le régime lacté augmente notablement l'élimination de l'urée, et parait diminuer l'excrétion des matières extractives (Chibret).

L'addition d'aliments gras à un régime très richement azoté ne diminue pas la proportion d'urée excrétée, et semble même l'augmenter (Bischoff et Voit).

Dans l'inanition absolue, l'urée reste toujours présente dans les urines, et cela jusqu'au moment de la mort; elle provient alors des tissus de l'individu qui brûle sa propre substance.

Dans les premiers jours de jeûne, le chiffre excrété est plus ou moins élevé, suivant que l'alimentation antérieure est plus ou moins riche en principes albuminoïdes et que l'état général est plus ou moins bon; il diminue ensuite constamment (1) jusqu'à la mort, mais sans jamais devenir nul. Il parait, d'ailleurs, influencé par la soif plus ou moins prononcée, c'est-à-dire par la quantité d'eau ingérée. Ainsi, le jeûneur Cetti (2), qui s'abstint d'aliments pendant onze jours, tout en buvant quotidiennement de 900 à 1.500 centimètres cubes, soit une moyenne de 1.200 centimètres cubes d'eau, donna lieu aux observations résumées dans le tableau suivant :

	4 PREMIERS JOURS DE JEÛNE	5 <sup>e</sup> , 6 <sup>e</sup> ET 7 <sup>e</sup> JOURS	8 <sup>e</sup> , 9 <sup>e</sup> ET 10 <sup>e</sup> JOURS
Boisson ingérée quotidiennement.....	1120 <sup>cc</sup>	1475 <sup>cc</sup>	1.033 <sup>cc</sup>
Urine excrétée.....	4078 <sup>cc</sup>	970 <sup>cc</sup>	620 <sup>cc</sup>
Azote excrété.....	14 <sup>gr</sup>	10 <sup>gr</sup> ,56	9 <sup>gr</sup> ,73
Urée correspondante.....	30 <sup>gr</sup>	»	»

1<sup>er</sup> JOUR { Ensuite, baisse  
                  progressive de 0,5  
                  Az par jour, ou  
                  1<sup>er</sup> urée, d'où une  
                  moyenne de 12<sup>gr</sup>,11  
                  Az.

4<sup>o</sup> *Influence de la boisson.* — Les boissons abondantes augmentent notablement l'urée et proportionnellement à leur volume, alors même que l'urine ainsi diluée est pauvre en urée. Voit explique le fait en le rapportant à une suractivité dans la décomposition des matières albuminoïdes favorisée par l'imbibition plus grande des tissus.

Mosler a observé que le moment où l'on ingère les boissons exerce une manifeste influence sur la quantité d'urée excrétée; un même volume de liquide pris avec une même alimentation solide, pendant le repas, détermine une élimination d'urée plus considérable que si l'ingestion du liquide n'a lieu qu'après le repas.

5<sup>o</sup> *Influence du travail musculaire.* — Les résultats des recherches faites sur l'influence du travail, à l'égard de l'excrétion de l'urée, sont très nombreux,

(1) Voici quelques chiffres cités par Munk et relatifs au jeûneur Succi: sixième jour de jeûne, azote excrété 1<sup>er</sup>,1; — huitième jour, 8<sup>gr</sup>,43; — dixième jour, 6<sup>gr</sup>,8 (*Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1889, t. LI, p. 929).

(2) Senator, *Berl. klin. Wochensh.* 1887, t. XVI, p. 290, et t. XXIV, p. 425.

mais aussi passablement discordants ; il semble, cependant, que le travail modéré n'a qu'une influence insignifiante (Voit, Brietzke, etc.), telle, par exemple, la marche poussée même jusqu'à la fatigue, mais sans exagération de vitesse, de façon à n'accélérer ni la respiration, ni le pouls. Ainsi, Fick et Wislicenus n'ont pas observé d'augmentation d'urée dans leur ascension du Faulhorn.

Il n'en est plus ainsi du travail exagéré ; et Weigelin a constaté dans le travail musculaire une augmentation d'urée pouvant atteindre 50 p. 100, et se manifestant surtout dans les premières heures qui suivent la cessation du travail, ce qui est d'accord avec les résultats des analyses de Pavy et Flint (1) de l'urine d'un coureur avant, pendant et après une course de 450 milles anglais effectuée en six jours, confirmés par ceux de Parkes et d'Argutinsky (2) (1889).

QUANTITÉS MOYENNES D'URÉE EXCRÉTÉES EN 24 HEURES

Six jours avant la marche.....	39 <sup>gr</sup> ,76 à 52 <sup>gr</sup> ,00
Six jours de marche.....	61 ,99 à 81 ,40
Six jours après la marche.....	58 ,00 à 40 ,00

Il faut tenir compte, dans le calcul de l'augmentation de l'urée pendant la marche, que le coureur a reçu une alimentation azotée plus abondante.

Kellner (3) a montré que l'excrétion d'urée, augmentée considérablement par un travail excessif, est notablement amoindrie, de façon à ne plus guère dépasser la normale, par une abondante alimentation hydrocarbonée qui préserve la substance musculaire azotée de l'oxydation en fournissant aux organes l'aliment combustible nécessaire à la production de la chaleur et de la force.

Thomas dit que, chez l'homme, l'excrétion d'urée doit être plus forte pendant la nuit. Suivant Laehr (4), le repos au lit augmente un peu l'excrétion, tandis que le sommeil la diminue facilement.

6° *Influence du travail intellectuel.* — Le travail cérébral augmente un peu la quantité d'urée (Byasson, Gangce, Paton), tandis que le repos absolu de l'esprit la diminuerait ; ces conclusions n'ont pas été vérifiées par Speck.

7° *Influence de la température.* — Knaupp prétend que l'élévation de la température de l'air amène une diminution de l'urée ; cela tient, sans doute, à l'augmentation de la transpiration cutanée qui amène une diminution correspondante dans le volume de l'urine. En effet, Naunyn et Schleich ont observé que l'élévation de la température du corps par les bains chauds, activant sans doute la destruction des principes azotés des tissus, détermine une augmentation notable de l'urée, encore appréciable trois jours après le bain ; il en est de même après les bains de vapeur (Frey et Heiligenthal).

3° *Influence de certaines substances alimentaires ou médicamenteuses.* — On a prétendu que le thé, le café, le vin et la bière ralentissent les oxydations internes et diminuent, par suite, la quantité d'urée excrétée chaque jour. Les expériences de Rabuteau à ce sujet ont été contredites déjà par lui-même, puis par Voit,

(1) Pavy et Flint, *Jahresb. f. Thierch.*, 1876, p. 243.

(2) Argutinsky, *Pflüger's Archiv*, 1889, t. XCVI.

(3) Kellner, *Landwirthsch. Jahrb.*, 1879, p. 701 ; et 1880, p. 1 et 651.

(4) Laehr, *Allgem. Zeitschr. f. Psych.* t. XLVI, p. 286.



Falk et Lehmann, qui n'ont pu constater de diminution après l'usage du café, du thé, et du vin. Cependant A. Gautier dit que le café diminue un peu l'excrétion de l'urée, mais augmente celle de l'acide urique; d'après Roux, l'urée diminuerait, alors que Oppenheim, Fubini et autres prétendent qu'il y a augmentation. L'action de la caféine reste donc encore controversée.

La QUANTITÉ D'URÉE contenue dans les urines EST ACCRUE après l'absorption du chlorhydrate de morphine, de codéine, narcéine, narcotine, thebaine, papavérine, c'est-à-dire des opiacés, à la dose de 0<sup>gr</sup>,01 (Fubini), de la pilocarpine, du cubèbe, de la cantharidine, du chloral (Peiser), du glycocolle, de l'acide urique, de la leucine, des sels ammoniacaux, du borax (Gruber), des sels potassiques (Dehn), des alcalins, du carbonate de lithine (Gorsky), d'une façon générale des corps à action diurétique tels que : l'eau ingérée en quantité abondante, le chlorure de sodium (Voit), le carbonate de soude (Mayer), le chlorate d'ammonium (Feder), le protoxyde d'azote (Ritter), le tartrate ammonique (Axenfeld), l'urée, l'injection de glucose sous-cutanée ou intra-veineuse (Moutard-Martin et Richet), enfin la digitale (Kobler).

Alors que les inhalations d'oxygène pur seraient sans influence (Krafft) (1), l'air comprimé à 2 atmosphères, respiré pendant plusieurs heures, provoquerait une augmentation de l'urée (Hadra) (2); mais Fränkel (3) n'a rien observé chez le chien. La faradisation et la galvanisation de la région hépatique donnent, d'après Siegrist (4), un accroissement dans l'excrétion de l'urée, qu'a confirmé Walter, mais que Sängér a contesté. Lehr (5) a constaté une augmentation de 5<sup>gr</sup>,2 d'urée par jour, après application de bains faradiques dipolaires, tandis que le bain faradique unipolaire agit comme le bain frais.

Le quinine et le salicylate de sodium augmentent légèrement l'excrétion de l'urée, le jour de leur administration, par suite d'un abaissement de la température fébrile (Bauer et Künstle) (6), dont l'effet est analogue à celui des bains frais et, d'une façon générale, à celui de toute diminution de la température du corps, laquelle détermine une augmentation dans la décomposition des matières albuminoïdes de l'économie (Fleischer et Pensoldt) (7); mais Sassetzki (8) conteste tous ces résultats et soutient que les bains frais, aussi bien que la quinine et le salicylate, déterminent une diminution dans l'excrétion des matériaux azotés et des phosphates de l'urine. Cependant, Lecorché et Talamon (9) ont reconnu l'hypersécrétion d'urée sous l'influence du salicylate de soude, dans les 24 premières heures de son application à un cas de rhumatisme aigu se prolongeant pendant trois ou quatre jours; Virchow, qui opine dans

(1) Krafft, *Forschr. d. Med.*, 1889, t. XX, p. 776.

(2) Hadra, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. I, p. 109.

(3) Fränkel, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. II, p. 56.

(4) Siegrist, *Petersb. med. Wochensch.*, 1880, n° 12.

(5) Lehr, *Archiv f. Psych.*, t. XX, p. 433.

(6) Bauer et Künstle, *D. Archiv f. klin. Med.*, t. XXIV, p. 63.

(7) Fleischer et Pensoldt, *Virchow's Archiv*, t. LXXXVII, p. 210, et *Biol. Centralbl.*, t. XVI, p. 507, 1882.

(8) Sassetzki, *Virchow's Archiv*, t. XCLV, p. 3.

(9) Lecorché et Talamon, *Rev. mens. de Méd. et Chir.*, t. IV, p. 177.

le même sens, a montré que le benzoate de soude est moins actif que le salicylate. L'action de ces médicaments et d'autres encore, qui activent la sécrétion biliaire en même temps qu'ils augmentent l'excrétion de l'urée, serait due, d'après les recherches expérimentales de Noël-Paton (1) à une destruction plus considérable des globules rouges.

La respiration dans l'air raréfié provoquerait une augmentation d'urée momentanée, d'après Fränkel, et consécutive à la création d'un état dyspnéique qui disparaîtrait en quelques jours, par suite d'une suractivité dans la respiration musculaire et d'une amplification consécutive des poumons, avec retour à l'excrétion normale de l'urée.

La PROPORTION D'URÉE DIMINUE dans les urines après l'ingestion de *glycérine* (Catillon), de hautes doses d'*acétate de soude*, *phosphate de sodium*, *sulfate de sodium*, consécutivement à une diminution dans la décomposition des substances protéiques (Mayer), des *iodures alcalins* par suite d'un trouble apporté à l'assimilation de l'albumine circulante (Fiori et Fubini), des *bromures alcalins*, de la *saccharine* (Rey) (2), de l'*arsenic*, du *phosphore*, des *antimoniaux*, de la *digitale*, de la *coca*, de l'*alcool*, de l'*éther*, de l'*essence de thérébenthine*, de l'*hydrate d'amylène* qui, comme hypnotique, doit être préféré au chloral dans les maladies fébriles, la *phtisie*, le *diabète*, etc., quand on ne veut pas augmenter la perte déjà grande de l'azote urinaire (Peiser) (3).

De toutes les substances qui agissent sur la sécrétion de l'urée, la plus intéressante peut-être aujourd'hui est la *spermine* de Poehl (4), qui existe, d'ailleurs, dans la plupart des glandes et des tissus de l'organisme, et dont l'ingestion ou l'injection sous-cutanée, dans des conditions d'alcalescence convenable du sang, agit par action catalytique en donnant aux globules sanguins la propriété de porter leur oxygène actif sur les tissus ou sur leurs produits de dédoublement. Elle provoque ou suractive ainsi l'oxydation de ces produits, leucomaines créatiniques et xanthiques de Gautier, toxines, etc., en atténuant ou supprimant, par conséquent, leur action nocive sur l'organisme, mais, et c'est là ce qui nous intéresse surtout ici, en les simplifiant et les rendant propres à traverser les reins, c'est-à-dire en les transformant en urée. Sous l'influence de la spermine active, il y a donc augmentation d'urée manifestée par ce fait que le COEFFICIENT D'OXYDATION, ou rapport de l'azote total urinaire à l'azote de l'urée seule, lequel, dans les conditions normales, est de  $\frac{100}{99-97,6}$  mais peut descendre à l'état pathologique jusqu'à  $\frac{100}{65}$ , se rapproche à l'état pathologique de la valeur physiologique, et à l'état normal tend vers l'unité, preuve de l'augmentation de l'urée qui représente alors à elle seule la presque totalité de l'excrétion azotée.

Quand l'alcalinité du sang diminue, la spermine normalement contenue dans l'économie devient inactive en se transformant en phosphate de spermine; les oxydations se ralentissent, les produits de dédoublement de la molécule albu-

(1) Noël-Paton, *Jahresb. f. Tierch.*, t. XVII, p. 197, 1887.

(2) Peiser, *Forsch. de Med.*, t. XI, p. 1, 1893.

(3) Poehl, *C. R. de l'Ac. des Sc.*, t. CV, p. 129 et 518, 1892, et *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XXVI, fascic. 1 et 2, 1884.

minoïde s'amoncellent dans le corps et y produisent des désordres caractéristiques, et le coefficient d'oxydation diminue, l'azote de l'urée s'écartant de plus en plus de l'azote urinaire total. C'est ce qui arrive particulièrement dans les cas où le tissu nerveux irrité déverse dans le sang des produits de décomposition acides, spécialement l'acide phosphorique qui concourt à la fois à diminuer l'alcalinité des liquides physiologiques et, d'autre part, à la précipitation de la spermine sous la forme de phosphate inactif. Ces résultats sont d'accord avec la vie anaérobie des tissus mous, telle que A. Gautier l'a établie (1).

En résumé, par l'injection de spermine avec ingestion d'alcalis pour modifier la réaction des milieux : suractivité des phénomènes d'oxydation, augmentation de l'urée, diminution des produits secondaires, toxines, leucomaines, rapprochement du coefficient d'oxydation de l'unité. Au contraire, par suite de la diminution de l'alcalinité du sang : précipitation et inactivité de la spermine normale, diminution des oxydations et de l'urée, augmentation des leucomaines et toxines avec leurs conséquences pathologiques, écart plus ou moins considérable du coefficient d'oxydation de l'unité.

### Variations pathologiques de l'urée

C'est surtout à l'état pathologique que l'on observe les modifications les plus considérables dans les chiffres de l'excrétion de l'urée, soit qu'ils dépassent de beaucoup la normale, soit qu'ils lui soient inférieurs.

#### L'URÉE CONTENUE DANS L'URINE AUGMENTÉE :

1° *Dans les maladies fébriles.* — L'appréciation des variations que peut subir l'excrétion de l'urée soulève une objection d'une importance capitale ; il ne suffit pas, pour y arriver, d'effectuer le dosage de l'urée que contiennent les urines de 24 heures, et de comparer le résultat avec les chiffres moyens qui concernent l'individu sain ; il faut absolument tenir compte de la proportion d'azote contenue dans les aliments, et voir s'il y a excédent ou diminution dans l'azote urinaire par rapport à celui des ingesta. Or, dans les cas de fièvre, l'alimentation est considérablement réduite, quelquefois presque nulle. C'est en observant cette règle que l'on a confirmé l'exactitude des conclusions de Vogel et autres sur l'augmentation constante de l'urée dans la fièvre, augmentation que de Renzi chiffre à un maximum de un quart, que Liebermeister et d'autres font monter jusqu'à un tiers et même deux tiers, de sorte que l'excrétion atteindrait le double de la normale si l'appétit était conservé et l'alimentation maintenue au taux habituel. Il n'y a rien d'extraordinaire à trouver jusqu'à 50 grammes d'urée au summum de la fièvre, dans une maladie aiguë.

Quelle est la cause de l'augmentation de l'urée dans la fièvre ? On l'a cherchée dans l'élévation anormale de la température générale du corps. Schleich (2) ayant observé que l'échauffement artificiel est suivi d'une augmentation notable des produits de décomposition d'origine azotée, il semble qu'on puisse en inférer que l'excrétion d'urée doit croître parallèlement au degré de la fièvre.

(1) A. Gautier, *Arch. de physiol. de Brown-Sequard*, janvier 1893.

(2) Schleich, *Arch. f. exp. Pathol.*, 1875, t. IV, p. 82.

Huppert (1) n'a pas toujours vérifié l'exactitude de cette hypothèse. Un malade débilité avant l'invasion de l'affection fébrile peut, malgré une fièvre intense, ne rejeter que peu d'urée, tandis que celle-ci peut être en augmentation notable dans une fièvre plus légère, surtout avec accompagnement de sueurs très abondantes qui diminuent le volume des urines. Si, au début de l'affection, l'excrétion d'urée a été plus faible que ne semblerait le comporter l'élévation de la température, elle monte et atteint toute son amplitude les jours suivants; puis, la période de défervescence survenant, elle peut encore augmenter, parfois même au-delà de la quantité maximum excrétée pendant la fièvre. Cette augmentation finale se prolonge deux à trois jours au plus, et se montre surtout dans les maladies que termine une chute critique de température (*excrétion épicrotique*). Mais poursuivons : souvent on observe une augmentation considérable d'urée avant le frisson de la fièvre intermittente (Sidney-Ringer), tandis que, dans la phthisie aiguë, la quantité d'urée croît d'abord avec la température. Dans la fièvre intermittente tertiaire, l'augmentation d'urée se produit dans l'apyrexie et non dans les accès (Fränkel). Enfin Naunyn, injectant du pus chez des chiens a constaté une augmentation d'urée préfébrile provoquée sans doute par l'action toxique des éléments du pus sur les cellules organiques dans lesquelles elle détermine, avant l'apparition de la fièvre, une plus forte destruction des albuminoïdes. Ce n'est donc pas par elle-même que la chaleur fébrile, manifestée par l'élévation de température, détermine l'hypersécrétion de l'urée.

Au lieu d'être une cause déterminante, cette chaleur n'est qu'un effet de la combustion d'une quantité plus considérable des matières protéiques de l'organisme animal provoquée par la fièvre, de telle sorte que, malgré la diminution très sensible de l'albumine circulante qu'une alimentation faible ou nulle ne vient pas remplacer, les éléments azotés urinaires n'en subissent pas moins une augmentation.

L'excrétion épicrotique de l'urée provient donc des produits de déchets de l'organisme, considérablement augmentés par la fièvre; mais les auteurs sont loin d'être d'accord sur la cause de cette dissimulation momentanée de l'urée produite pendant la fièvre. Les uns voient là une rétention dans l'économie de l'urée et des produits qui y aboutissent (Huppert, Riesenfeld, Unrich; d'autres l'attribuent à la destruction imparfaite de l'albumine circulante (Schultzen, Bauer et Kunstle), ou à un trouble dans la fonction rénale (Fränkel). Scholze, qui a constaté que la fièvre entrave l'excrétion de l'iodure de potassium, en conclut que la partie de l'albumine circulante qui prend sa source dans les tissus soumis à une active dépression fébrile, et qui n'est pas sur-le-champ brûlée et transformée en urée, est la première excrétée après la fièvre, par suite de la fin de la décomposition des cellules et du retour des reins à leur fonctionnement normal.

Dans le courant d'une maladie fébrile, l'excrétion de l'urée ne varie pas toujours proportionnellement à la température; ainsi on constate une augmentation d'urée au moment où la température diminue, dans le *cancer*, le *diabète*, la *goutte*, le *rhumatisme* (Wood et Marshall) (2).

(1) Huppert, *Arch. d. Heilkr.*, t. VII, p. 1.

(2) Wood et Marshall, *Centralbl. f. d. med. Wiss.* 1891, p. 572.

2° Dans un certain nombre de *maladies apyrétiques*, au premier rang desquelles se place le *diabète sucré*, où l'on voit le chiffre de l'urée monter quelquefois à plus de 100 grammes dans les 24 heures ; cette énorme augmentation doit être attribuée moins à une alimentation azotée surabondante qu'à une destruction plus considérable des matières protéiques des tissus du malade, ce qui explique l'amaigrissement si fréquent ; — dans l'*azoturie*, où elle diminue dès l'apparition de la période cachectique.

3° Parmi les *maladies du foie*, on trouve une augmentation d'urée dans la *congestion* (Thomas, Brouardel), ce que conteste Kelsch ; l'atrophie jaune aiguë serait la seule qui provoquerait une diminution d'urée (Frerichs), bien que Rosenstein ait constaté une augmentation dans un cas analogue.

4° Dans les *affections des organes respiratoires*, la *dyspnée* apportant un obstacle à la circulation de l'oxygène provoque une destruction plus considérable des tissus et, conséquemment, une augmentation d'urée (Fränkel) (1) ; aussi est-ce quand la dyspnée vient de disparaître, un jour après la crise, que l'on observe le maximum d'urée dans la *pneumonie* (Scheube), maximum complètement indépendant de la résorption de l'exsudat (Fränkel).

La *privation d'oxygène* seule, sans travail musculaire dyspnéique, réalisée sur le chien curarisé par Fleischer et Penzoldt (2), produit une diminution de l'urée pendant l'expérience et, ensuite, une augmentation assez grande pour que le résultat total se traduise encore par une augmentation, résultat définitif que Fränkel a confirmé.

Dans l'*apné* et les heures qui le suivent, les précédents auteurs ont constaté une élimination d'urée également plus considérable ; ce résultat très intéressant montre que, dans les cas inverses aux précédents, l'excès d'oxygène provoque encore une destruction plus intense des matériaux albuminoïdes de l'économie.

5° La *congestion des reins* augmente l'urée de 3 p. 100 (Bartels).

6° Parmi les *maladies générales*, les *cas graves* seulement de *leucémie*, ainsi que d'autres maladies cachectiques, déterminent une augmentation d'urée (Fleischer et Penzoldt) ; il en est de même dans le *scorbut* (Hohlfeld), ainsi que dans les *anémies à aggravation rapide*, particulièrement l'anémie pernicieuse progressive dont un cas donna à Eichhorst plus de 30 grammes d'urée en 24 heures. Malgré l'ingestion d'une faible quantité d'aliments azotés, l'urée augmente d'une façon appréciable dans l'urine, par suite d'un accroissement dans la décomposition de l'albumine des tissus, comme Bauer (3) l'a constaté expérimentalement à la suite d'*hémorrhagies*.

7° On a constaté que certaines *affections nerveuses*, et surtout celles qui sont accompagnées d'accès d'agitation plus ou moins accentuée, déterminent une superexcrétion d'urée ; il en est ainsi dans les accès de la *chorée infantile* (de Renzi), dans la *paralysie agitante* (Mossé et Barral), après les *accès d'épilepsie* (Gilles de la Tourette).

Après les cas d'*hystéro-épilepsie* de 24 heures de durée, l'urée diminuerait sui-

(1) Fränkel, *Virchow's Archiv*, t. LX, p. 1.

(2) Fleischer et Penzoldt, *Virchow's Archiv*, t. LXXXVII, p. 210.

(3) Bauer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VIII, p. 567.

vant Gilles de la Tourette et Chatelineau, tandis que, d'après Lépine et Mairet, elle augmente.

Turner a trouvé, en examinant un grand nombre d'affections cérébrales diverses, l'urée augmentée dans 48 cas, diminuée 25 fois, enfin 11 fois seulement normale.

8° Pendant l'*agonie*, on a constaté une augmentation d'urée que Oppenheim (1) explique par l'élimination rénale persistante des produits de décomposition des divers tissus qui meurent plus vite que le système circulatoire et les organes d'excrétion.

9° Les injections de sérum antidiphthérique produisent constamment une hyperazoturie dans les 24 heures suivantes; le chiffre de l'urée atteint fréquemment le double de sa valeur avant le traitement; cette augmentation ne correspondant ni à une modification thermique, ni à une modification du régime alimentaire, doit être mise sur le compte de la sérothérapie (Mongour) (2). La *spermine* agit de la même manière, pourvu que le sang possède une alcalinité suffisante, et rapproche le *coefficient d'oxydation*, ou rapport de l'azote de l'urée à l'azote total de l'urine, de l'unité (voir p. 748). En ce cas, l'urée résulte de l'oxydation suractivée des corps xantho-uriques, laquelle exige un certain degré d'alcalinescence du sang, au-dessous duquel la spermine, se précipitant à l'état de phosphate insoluble, laisse les leucomaines xantho-créatiniques et l'acide urique s'accumuler, tandis que le chiffre de l'urée diminue (Alexandre van Poehl) (3). L'analogie d'action de la spermine et du sérum antidiphthérique n'a rien d'étonnant, si l'on rappelle que, suivant Poehl, tous les liquides séro-thérapeutiques doivent à la présence de la spermine, normalement répandue dans tout l'organisme et dans le sang, une action identique sur le chiffre de l'urée dont ils déterminent l'augmentation.

10° La décomposition des éléments albuminoïdes des tissus et, par suite, la production d'urée se trouvent encore suractivées par certaines *intoxications* : l'*empoisonnement phosphoré* se manifeste par une sécrétion d'urée trois à quatre fois plus considérable [Bauer (4), Fränkel et Röhmman (5), Lesseliers (6)]. Thibaut (7) a vu, dans un cas, une diminution au début, puis une augmentation encore suivie d'une diminution finale, et attribue ces variations au développement de la stéatose dans les reins.

On a trouvé également une faible augmentation de l'urée dans l'*empoisonnement arsenical* (Gaethgens (8) et Kossel) (9), par l'*oxyde antimonieux* (Gaethgens) (10) et par l'*alcool* (Munk) (11).

(1) Oppenheim, *Pflüger's Archiv*, t. XXIII, p. 446.

(2) Mongour, *Journ. de méd. de Bordeaux*, 12 mai 1895.

(3) A. van Poehl, *Zeitsch. f. klin. Medic.*, t. XXVI, fasc. 1 et 2, 1894, et *Soc. de méd. int. de Berlin*, 20 mai 1895.

(4) Bauer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VII, p. 63 et t. XIV, p. 526.

(5) Fränkel et Röhmman, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 439.

(6) Lesseliers, *Centralblatt f. klin. Méd.*, 1882, p. 501.

(7) Thibaut, *C. R. Acad. Sc.*, t. XC, n° 20.

(8) Gaethgens, *Cbl. f. d. med. Wiss.*, 1875, p. 529; et 1876, p. 833.

(9) Kossel, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. V, p. 128.

(10) Gaethgens, *Cbl. f. d. med. Wiss.*, 1876, p. 321.

(11) Munk, *Arch. f. An. u. Phys.*, Phys. Abth., 1879, p. 163.

## L'URÉE DIMINUÉE :

1° *Après la chute de la fièvre* des maladies aiguës qui avaient provoqué une exagération de production pendant leur cours; les tissus ayant à réparer des pertes considérables de matières, l'albumine alimentaire sert à leur reconstitution, et l'excrétion d'urée se trouve diminuée.

2° Dans quelques *maladies fébriles aiguës du foie*; ainsi dans l'*atrophie jaunée aiguë du foie*, dans laquelle l'urée peut même disparaître presque complètement de l'urine (Frerichs) par suite de l'anéantissement physiologique de l'organe qui est son lieu principal de formation; — dans l'*ictère infectieux aigu*, où l'urée peut descendre à 3 grammes par jour au moment du maximum de la fièvre, pour remonter progressivement en même temps que le volume de l'urine au moment de la convalescence (Werther); — dans la *cirrhose* (Horbaczewski (1), où l'urée diminue encore, tandis que l'ammoniaque augmente dans l'urine, par suite de la lésion des cellules hépatiques dans lesquelles la synthèse de l'urée aux dépens de l'acide carbonique et de l'ammoniaque ne peut plus s'effectuer (Hallervorden et Stadelmann) (2), dans l'*empoisonnement aigu par le phosphore* et dans la plupart des *tumeurs du foie* (Stöqvist) (3).

3° Dans la plupart des *maladies des reins*, consécutivement à une lésion des cellules épithéliales des canaux urinifères dont l'intégrité est nécessaire à l'excrétion de l'urée, ou, encore, si l'individu est privé de la quantité d'eau nécessaire pour assurer la dissolution et l'entraînement des principes constituants de l'urine; Kelsch a, d'ailleurs, prétendu que, dans les quelques maladies aiguës du foie où l'urée diminue dans l'urine, cette diminution doit être attribuée non au trouble de la fonction uropoïétique de la glande hépatique, mais à une dégénérescence de l'épithélium rénal.

4° Dans les *affections chroniques du foie*, telles que le *carcinome* (par suite de la cachexie concomitante), la *cirrhose* (par augmentation de pression dans la veine porte et diminution consécutive de vitesse du sang artériel), l'abcès et la pyléphlébite suppurative, l'*ictère par intoxication phosphorée*, l'*ictère gravide* et pseudo-gravide, la dégénérescence graisseuse, la cholélithiase avec atrophie cellulaire, enfin pour des causes multiples : lésion des cellules du foie, modifications dans la circulation sanguine, troubles de sécrétion biliaire et, par suite, de la digestion.

5° Dans des *maladies chroniques diverses*, *ostéomalacie*, *anémie*, *affections cancéreuses* (4), *rhumatisme articulaire*, *arthritisme* (Garrod), et diverses affections cuta-

(1) Horbaczewski, *Jahr. f. Thierch.*, 1889, t. XIX, p. 361.

(2) Hallervorden et Stadelmann, *Jahr. d. Thierch.*, t. X, p. 260, 1880; et t. XII, p. 249, 1883.

(3) Stöqvist, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 206, 1892.

(4) On a voulu considérer comme constante et pathognomonique du cancer, en général, la diminution du taux de l'urée et des phosphates; ainsi Rommelaere (*De la mensuration de la nutrition organique*, Bruxelles, 1883) donne, comme maximum de l'excrétion de l'urée, 12 grammes par jour chez les individus atteints de tumeurs de mauvaise nature. Les expériences de Duplay, Cazin et Savoie (*C. R. Acad. des Sc.*, 10 juin 1895) montrent que l'hypoazoturie et l'hypophosphaturie sont, en réalité, sous la dépendance immédiate d'une alimentation insuffisante; 15 cancéreux mis régulièrement au régime lacté suffisamment copieux n'ont pas excrété chaque jour moins de 21<sup>vr</sup>,14 d'urée, alors qu'un adulte sain excrète dans des conditions identiques un minimum de 20 grammes environ.

nées : *lepre, pemphigus, dermatite exfoliante*, et, en général, dans les *maladies aglobuliques* (anémie, cachexies, cancers).

6° Dans quelques *troubles nerveux*, dépression cérébrale, paralysie, épilepsie, hystérie, ainsi qu'après la section du grand sympathique, etc.

7° Enfin, à la suite de l'*empoisonnement par l'acide sulfurique*, surtout le premier jour (Litten) (1), et de l'*intoxication plombique* pendant les cinq premiers jours (Gaucher) (3).

#### Valeur relative de l'azote de l'urée à l'azote total, coefficient d'oxydation

Sous ce nom, Poehl (4) désigne le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total des urines, rapport qui, dans les conditions normales et satisfaisantes d'oxydation dans l'organisme, oscille entre  $\frac{92}{100}$  et  $\frac{97,6}{100}$ , mais diminue dans toutes les circonstances pathologiques où les produits azotés de déchets autres que l'urée, telles que créatinine, xanthine, hypoxanthine, acide urique, leucomaines, toxines, etc., subissent une augmentation.

L'urée étant le terme ultime normal des oxydations des matériaux azotés de l'organisme en lequel les produits de dédoublements accessoires précédemment énumérés se transforment à leur tour dans des conditions d'oxydation satisfaisantes, on comprend que le coefficient d'oxydation de Poehl qui, dans ce dernier cas, doit tendre vers l'unité, soit l'expression exacte du degré de l'énergie des oxydations dans l'économie animale.

Poehl se base sur les résultats de 400 analyses d'urines pathologiques pour donner comme moyenne du coefficient d'oxydation, dans les maladies, les chiffres

de  $\frac{80 \text{ à } 90}{100}$ ; et même, quand les oxydations sont notablement ralenties, il peut

descendre jusqu'à  $\frac{65}{100}$ .

Le coefficient d'oxydation diminue particulièrement dans les maladies fébriles, dans les diverses cachexies, dans l'anémie, le scorbut, la diathèse cancéreuse, bien que, dans ces affections, quelques auteurs aient signalé une augmentation de l'excrétion d'urée; il augmente et se rapproche de l'unité sous l'influence du régime lacté.

On a vu précédemment les résultats obtenus par Poehl relativement au rôle que joue la spermine à l'égard de ce coefficient d'oxydation (p. 748) qu'elle relève et rapproche de l'unité à la suite de son injection ou de son ingestion dans toutes les affections caractérisées par une auto-intoxication et par la diminution des oxydations internes (fièvres, cachexie, anémie, scorbut, diabète, diathèses diverses, etc.)

(1) Litten, *Berlin. klin. Wochensch.*, 1881, p. 641.

(3) Gaucher, *Cbl. f. kl. Med.*, 1881, t. II, p. 567.

(4) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1894, t. XXVI, fasc. 1 et 2, et auparavant, *Berlin. klin. Wochensch.*, 1890, n° 36.





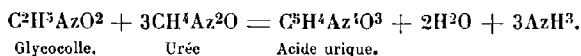
est reçu, comme dans le premier procédé, dans de l'acide chlorhydrique dilué maintenu en excès qui précipite l'acide urique.

Quelque blanc qu'il soit, l'acide préparé par l'un quelconque de ces procédés renferme des matières étrangères décelées par la coloration brune que donne sa solution dans l'acide sulfurique concentré, chauffée à 100°.

Pour avoir de l'acide urique absolument pur, on le dissout dans le moins possible d'acide sulfurique concentré, au bain-marie; par le refroidissement, il se forme des cristaux peu colorés, combinaison d'acide urique et de  $\text{SO}^4\text{H}^2$ , au milieu d'un liquide fortement brun qui retient les impuretés (avec de l'acide urique dissous); les cristaux égouttés sont redissous à chaud dans l'acide sulfurique, et l'on continue la solution à chaud et la cristallisation à froid jusqu'à ce qu'on obtienne des cristaux incolores que l'action simultanée de la chaleur et de l'acide ne colore plus. La combinaison est ensuite décomposée par un excès d'eau froide, et l'acide urique mis en liberté est lavé jusqu'à enlèvement de toute trace d'acide sulfurique.

**Synthèse de l'acide urique.** — On chauffe rapidement, à 200-230°, un mélange de glycocole et d'urée jusqu'à fusion et coloration de la masse en jaune brun un peu trouble. Le résidu refroidi, dissous dans la potasse faible, additionné d'un excès de chlorure ammonique, est traité par un mélange de nitrate d'argent ammoniacal et de chlorure de magnésium ammoniacal; l'acide urique forme un précipité mixte argenticomagnésien qu'on recueille et décompose à chaud par le sulfure de potassium; le liquide séparé du sulfure d'argent est acidulé par l'acide chlorhydrique et évaporé au bain-marie; l'acide urique se sépare sous la forme d'une poudre cristalline jaunâtre (Horbaczewski).

La réaction peut être formulée de la manière suivante :



Elle est l'inverse de la décomposition de l'acide urique par l'acide iodhydrique en glycocole,  $\text{CO}^2$  et  $\text{AzH}^3$ , réalisée par Strecker (Voir plus loin p. 737).

**Propriétés.** — L'acide urique pur se présente sous l'aspect d'une poudre d'un beau blanc un peu brillant, formé de tables microscopiques appartenant au système orthorhombique. Les cristaux de l'acide urique impur, tel par exemple qu'il se dépose dans l'urine sous l'influence du froid et surtout après acidulation légère par l'acide acétique ou chlorhydrique, sont plus volumineux et plus réguliers, constitués par des tables rhomboïdales, des prismes à quatre pans, des lames à six côtés, des pierres à aiguiser souvent agglomérées en rosaces, et colorés en jaune ou en brun.

L'acide urique qui se sépare ainsi *lentement* de solutions impures très diluées et froides, outre qu'il donne des cristaux plus volumineux, contient 2 molécules d'eau de cristallisation (Fritzsche) (1) qu'il perd à 100° et déjà partiellement à la température ordinaire.

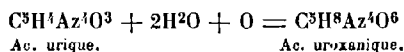
(1) Fritzsche, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XVII, p. 56.



et il considère l'acide urique comme un glyocolle uni à l'acide cyanique, analogue à l'acide hippurique, qui est un glyocolle conjugué à l'acide benzoïque.

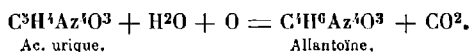
La solution aqueuse d'un urate ne dégage pas d'ammoniaque quand on la maintient une heure à 180-190° (Cazeneuve et Hugouneq) (1); il en est de même au contact de la magnésie pure (Berthelot et André) (2).

Les solutions alcalines d'acide urique conservées à l'air sont rapidement transformées, par oxydation, en acide uroxanique (Stœdeler) (3) :



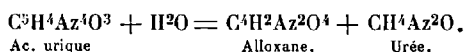
et, par un contact prolongé, en acide carbonique, urée et glyoxalylurée (Nencki et Sieber) (4).

Les solutions neutres ou alcalines d'acide urique sont oxydées, avec transformation en allantoiné, par le peroxyde de plomb, le permanganate de potassium, le bioxyde de manganèse, le cyanure rouge, les oxydes cuivrique et mercurique, l'ozone :

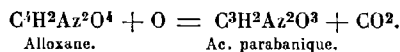


Chauffé avec la liqueur cupro-potassique, l'acide urique la réduit à l'état d'oxyde cuivreux quand il se trouve dans la proportion de 1 molécule ( $\text{C}^3\text{H}^4\text{Az}^4\text{O}^3$ ), pour 2 molécules d'hydrate cuivrique ( $2\text{CuO}^2\text{H}^2$ ); si, pour une solution à 0,05 p. 1000 d'acide urique au maximum, la proportion est égale ou moindre de 1 seule molécule  $\text{CuO}^2\text{H}^2$  pour 1 molécule urique, il se forme alors de l'urate cuivreux insoluble (Worm Muller) (5).

L'oxydation de l'acide urique dans un milieu acide, par l'acide azotique concentré et froid, par le chlore, le brome ou l'iode, le dédouble en alloxane et urée :



A chaud, l'alloxane, oxydée à son tour, se transforme en acide parabanique :



La solution d'acide urique dans l'acide azotique ou l'eau de chlore, évaporée à sec au bain-marie, laisse un résidu jaune qui devient rouge à une température un peu plus élevée, et se colore en rouge pourpre par addition d'ammoniaque

(1) Cazeneuve et Hugouneq, (2) *Bull. de la Soc. chim. de Paris*, t. XLVIII, p. 82.

(2) Berthelot et André (2), *Bull. de la Soc. chim. de Paris*, t. XLVII, p. 840.

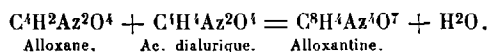
(3) Stœdeler, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. LXXVIII, p. 286.

(4) Nencki et Sieber, *Journ. f. prakt. Chem.* (2) t. XXIV, p. 496.

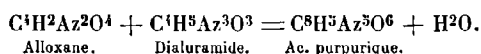
(5) Worm Muller, *Pflüger's Archiv*, t. XXVII, p. 22, 1882.

(purpurate d'ammonium, *murexide*), en rouge bleu au contact de la soude ou de la potasse.

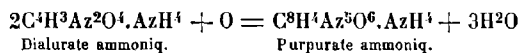
Dans cette réaction, l'acide urique oxydé se transforme en alloxantine  $C^8H^4Az^4O^7$ , qui doit être envisagée comme une combinaison d'alloxane  $C^4H^2Az^2O^4$ , et d'acide dialurique  $C^4H^4Az^2O^4$  ou  $CO \begin{matrix} \text{AzH} - \text{CO} \\ \text{AzH} - \text{CO} \end{matrix} \text{CH.OH}$ , avec élimination de 1 molécule d'eau :



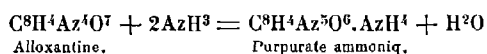
L'ammoniaque transforme l'acide dialurique en dialuramide, acide amido-barbiturique ou uramile  $CO \begin{matrix} \text{AzH} - \text{CO} \\ \text{AzH} - \text{CH} \end{matrix} \text{CH.AzH}^2$ , et l'acide purpurique à son tour peut être considéré comme une combinaison d'alloxane et de dialuramide :



D'ailleurs, le dialurate ammonique se transforme, à 100°, en purpurate d'ammonium, en absorbant l'oxygène de l'air :



et l'alloxantine elle-même se colore en pourpre, au contact de l'ammoniaque, par suite de la formation du même purpurate d'ammonium :



Le PURPURATE D'AMMONIUM  $C^8H^4Az^5O^6.AzH^4$ , cristallise en prismes à 4 pans, avec reflets mordorés, et contient 1 aq. qu'il perd à 100°; peu soluble dans l'eau froide, il est plus soluble dans l'eau bouillante, avec coloration pourpre; il est insoluble dans l'alcool et l'éther; l'acide chlorhydrique précipite, de sa solution, de la dialuramide  $C^4H^5Az^3O^3$  incolore. L'acide azotique le transforme en alloxane. Il teint la soie mordancée aux sels mercuriques en rouge et pourpre (Ch. Lauth).

L'action prolongée de l'hypobromite de soude, à froid, dégage de l'acide urique 47,1 p. 100 de l'azote qu'il contient (Hüfner) (1), 47,8 p. 100 d'après Falck (2); à chaud tout l'azote se dégage (Magnier de la Source) (3).

L'acide urique est précipité plus complètement de ses solutions que par l'acide

(1) Hüfner, *Journ. f. prakt. Ch.* (2), t. III, p. 21.

(2) Falck, *Pflüger's Archiv*, t. XXVI, p. 406.

(3) Magnier de la Source, *Bull. Soc. Chim.*, t. XXI, p. 291.

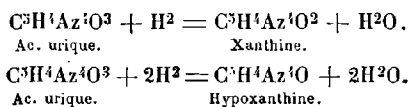
chlorhydrique, au moyen de l'acide phosphomolybdique, sous la forme de grains brun chocolat. Il en est de même de l'acide picrique qui entraîne aussi la créatinine (Jaffé) (1).

Les solutions d'urates, traitées par un mélange de nitrate d'argent et de mixture magnésienne, donnent un précipité blanc qui renferme tout l'acide urique (Salkowski) (2) sous la forme d'une combinaison contenant, pour 1 molécule d'acide urique, 1 atome d'argent avec de la magnésie et probablement un métal alcalin (Maly) (3).

En présence d'un excès de carbonate alcalin, les solutions uriques, traitées par l'hyposulfite cuivreux (Arthaud et Butte) (4), donnent encore un précipité blanc, grumeleux, qui, pour 1 molécule d'acide urique, contient 1 seul atome de cuivre (Arthaud et Butte, Garnier) (5) ;

Ce précipité ne se forme que partiellement dans les solutions neutres ou trop peu alcalines (Huppert (6), Garnier (7)).

L'hydrogène naissant (amalgame de sodium et eau) enlève de l'oxygène à l'acide urique, et le réduit successivement à l'état de xanthine, puis d'hypoxanthine (Strecker et Rheineck, 1864) :



Cependant Fischer (8), n'a pu transformer par le même procédé l'acide urique en xanthine.

**Réactions caractéristiques de l'acide urique.** — 1° Examen microscopique des cristaux ; — 2° Réaction de la murexide (p. 758) ; — 3° Réduction à chaud de la liqueur cupro-potassique, avec précipité rouge d'oxydure cuivreux ou blanc d'urate cuivreux (W. Muller) ; — 4° La solution alcaline d'acide urique réduit le carbonate d'argent en noir ; une bande de papier à filtre, plongée successivement dans le nitrate d'argent, puis le carbonate de soude, reste imprégnée de carbonate d'argent qu'une goutte de solution urique colore immédiatement en noir (Schiff) (9) ; — 5° Par l'hypochlorite de soude et le phénol, coloration rouge, puis verte (Engel) (10) ; — 6° Une solution d'urate, traitée par une solution iodée d'hypochlorite de soude, prend une coloration rosée qui disparaît par un excès de soude (Dietrich) ; — 7° La solution urique, traitée par l'acide phosphomolybdique, puis par la potasse, donne

(1) Jaffé, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. X, p. 393, 1886.

(2) Salkowski, *Virchow's Archiv*, t. LII, p. 58, 1871.

(3) Maly, *Jahresber. f. Thierch.*, t. II, p. 178.

(4) Arthaud et Butte, *C. R. Soc. de Biol.*, 9 nov. 1889.

(5) Garnier, *Rev. medic. de l'Est*, 1893, p. 257.

(6) Huppert, *Anal. des Harns*, de Neubauer et Vogel, 1890, p. 550.

(7) Garnier, *Rev. med. de l'Est*, 1893, p. 257.

(8) Fischer, *Ber. d. chim. Ges.*, t. XVII, p. 329, 1884.

(9) Schiff, *Ann. de Ch. u. Pharm.*, t. CLX, p. 67.

(10) Engel, *Centralblatt*, 1875, p. 246.

aussitôt un précipité bleu d'un brillant métallique de molybdate d'oxyde de molybdène; application à la recherche microchimique de l'acide urique, en l'absence de matière albuminoïde qui donne la même réaction.

**Urates.** — L'acide urique bibasique  $C^3H^2Az^4O^3.H^2$  forme deux espèces de sels. Les urates neutres alcalins sont solubles dans l'eau; les sels terreux sont moins solubles, mais les urates acides, comparés aux urates neutres, sont moins solubles pour les sels alcalins, plus solubles pour les sels terreux, ainsi que le montre le tableau suivant :

SOLUBILITÉ DANS L'EAU FROIDE DE L'ACIDE URIQUE ET DE SES SELS

VOLUME D'EAU A 15°		VOLUME D'EAU A 15°	
Acide urique, . . . . .	16.000 parties.	Urate acide de K...	780 à 800
Urate neutre de K....	44 à 50 —	— Na...	1.100 à 1.200
— Na ...	77 —	— $AzH^4$	1.800
— $AzH^4$ ..	Inconnu.	— Ca...	603
— Ca....	1.500 —	— Li...	368
— Mg...	2.700 —	— Piperazidine.	48

L'urine normale renferme les sels acides que l'on rencontre aussi, à côté de l'acide urique, dans les sédiments briquetés, avec leurs formes cristallines caractéristiques pour chacun. La solubilité relativement grande de l'urate acide de chaux explique sa rareté dans les dépôts urinaires qui contiennent surtout, outre l'acide urique, de l'urate acide de soude, et peuvent atteindre 1 gramme dans l'urine des 24 heures. A mesure que ces sédiments uriques se déposent, la réaction de l'urine devient de moins en moins acide. Les urates les plus solubles sont ceux de lithine et de piperazine, de lysidine, etc..., dont on cherche à provoquer la formation dans le traitement de la diathèse urique.

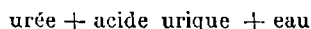
**Urate ammoniac-magnésien.** — Les solutions uratiques et, par conséquent, l'urine, traitées par la mixture ammoniac-magnésienne qui sert pour la précipitation de l'acide phosphorique, donnent un précipité blanc d'urate ammoniac-magnésien répondant à la formule  $(C^3H^2Az^4O^3.H)^{10}(AzH^4)^8.Mg.5H^2O$ , contenant 0,906 de Mg p. 100 (Guérin et Thorion) (1).

**Urate d'urée.** — Si l'on admet que l'urine contienne une moyenne de 0<sup>sr</sup>,8 à 1 gramme d'acide urique pour une émission de 1.500 à 2.000 centimètres cubes, dans les 24 heures, cette quantité d'acide, supposée libre, exigerait de 15 à 18 litres d'eau pour la dissoudre; mais Rüdel (2) a trouvé qu'un litre de solution aqueuse d'urée à 2 p. 100 dissout en moyenne 0<sup>sr</sup>,529 d'acide urique, de telle sorte que 1.500 à 2.000 centimètres cubes d'urine à 1<sup>sr</sup>,5 — 3,7 p. 100 d'urée en moyenne (Bischoff) peuvent dissoudre, grâce à l'urée seule, de 0<sup>sr</sup>,8 à 1 gramme

(1) Rüdel, *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, t. XXX, p. 469, 1892, et *Jahr. f. Th.*, t. XXII, p. 199.

(2) Guérin et Thorion, *Rev. med. de l'Est*, t. XXVI, p. 202, 1892.

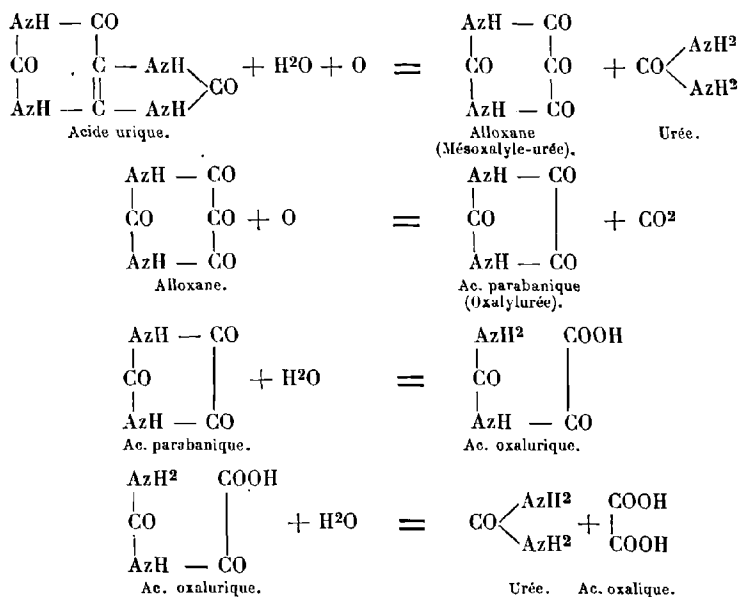
d'acide urique. Si la proportion d'urée augmente, la quantité d'acide urique précipitable par les acides diminue; de là l'excès d'acide nécessaire pour précipiter l'acide urique de l'urine. L'auteur attribue la solubilité de l'acide urique dans les solutions d'urée à l'existence et à la formation de la combinaison



qu'il a réussi à préparer, et qui est en définitive un *urate d'urée*, analogue aux autres sels cristallins qu'elle forme avec les divers acides.

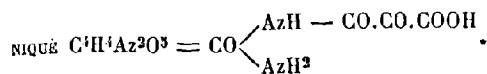
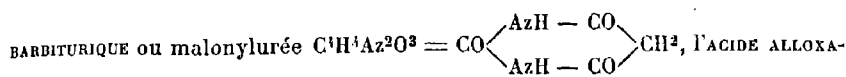
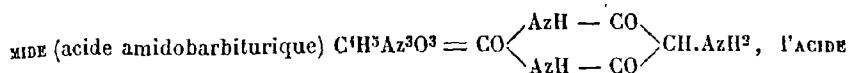
**Produits d'oxydation de l'acide urique.** — Les oxydants agissent sur l'acide urique dans deux directions différentes et le dédoublent, les uns en alloxane et urée (milieu acide), les autres en allantoïne et acide carbonique (milieu alcalin). Chacun de ces produits, par des décompositions nouvelles, oxydations ou réductions, donne naissance à une série de dérivés de plus en plus simples et aboutissent, en fin de compte, à l'urée, l'acide carbonique et l'eau; il existe donc deux séries parallèles de dérivés uriques, la série de l'alloxane et celle de l'allantoïne, dont les termes sont extrêmement intéressants pour le chimiste, mais parmi lesquels nous ne mentionnerons que les principaux, exprimés par leurs formules de constitution, dans les deux tableaux suivants :

1<sup>o</sup> Série de l'alloxane.

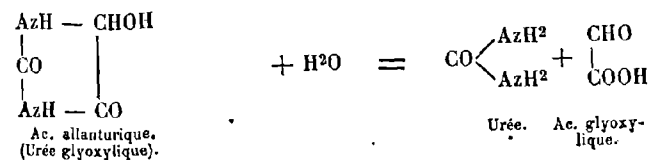
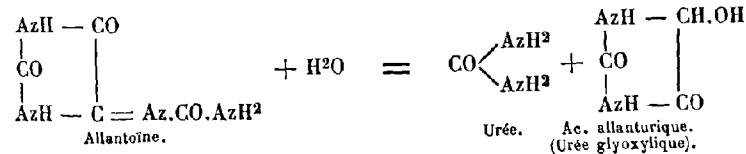
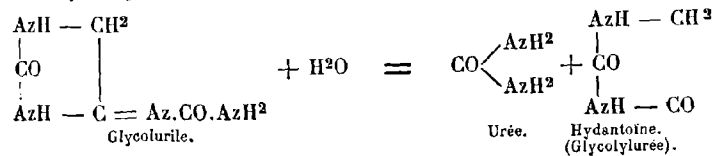
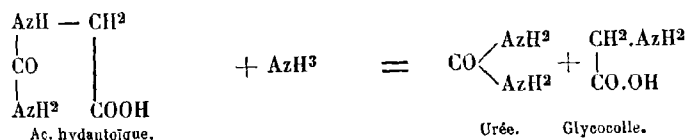
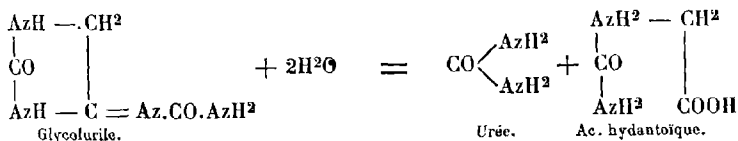
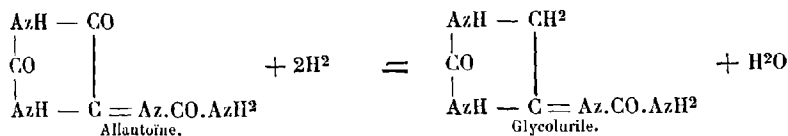
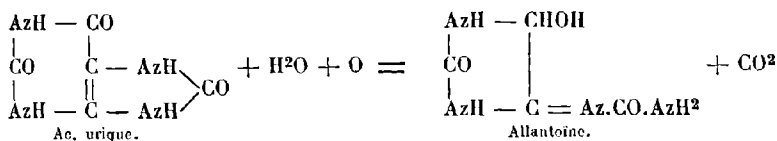


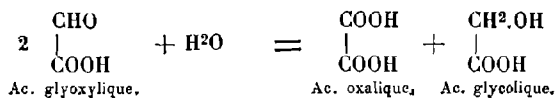
Dans cette série, l'on trouve encore l'ALLOXANTINE  $\text{C}^8\text{H}^3\text{Az}^4\text{O}^7$ , l'ACIDE DIALURIQUE ou oxymalonylurée  $\text{C}^4\text{H}^3\text{Az}^2\text{O}^4 = \text{CO} \begin{array}{l} \text{AzH} - \text{CO} \\ \text{AzH} - \text{CO} \end{array} \text{CHOH}$ , l'URAMILE ou DIALURA-





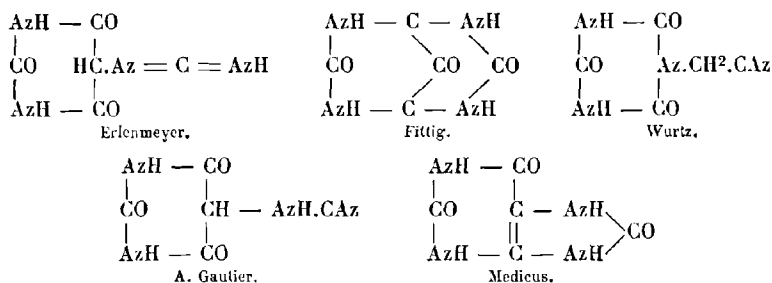
2° Série de l'allantoïne.





En résumé, les oxydants ou bien donnent, avec l'acide urique, des composés qui renferment 4 atomes d'azote et constituent des diurétiques (allantoïne), ou bien dédoublent sa molécule en urée, d'une part, et en corps à 2 atomes d'azote seulement (alloxane) qui fonctionnent comme uréides simples.

**Constitution de l'acide urique.** — L'étude des produits de décomposition de l'acide urique permet de l'envisager soit comme une *uréide* ou dérivé de l'urée, soit comme une *cyamide* ou dérivé de la cyanamide CAz.AzH<sup>2</sup>. Aussi n'est-on pas encore fixé sur sa constitution exacte et a-t-on pu proposer, pour la représenter, un certain nombre de formules différentes dont nous ne citerons que les plus récentes :



Toutes rendent plus ou moins bien compte des décompositions de l'acide urique ; mais celle de Fittig et surtout celle de Medicus (1) admise par Wislicenus, Fischer, Grimaux, paraît le mieux s'adapter à ces réactions et expliquer la première synthèse de l'acide urique par le glycocole et l'urée, et la nouvelle du même auteur par l'urée et l'acide trichloracétique (2) ; l'acide urique renfermerait deux restes de l'urée [CO(AzH)<sup>2</sup>] et serait par suite une *diuréide*.

#### Présence de l'acide urique dans l'organisme.

L'acide urique est, après l'urée, l'élément azoté le plus important de l'urine de l'homme et des carnivores. Dans les 24 heures, l'homme bien portant en excrète de 0<sup>er</sup>,2 à 1 gramme, à côté de 30 à 35 grammes d'urée. Il se trouve dans l'urine sous la forme d'urates acides alcalins et terreux, et surtout d'urate monosodique qui accompagne l'acide libre dans les sédiments briquetés ; cependant

(1) Medicus, *Ann. de Ch. u. Pharm.*, t. CLXXV, p. 230, 1875.

(2) Horbaczewski, *Monatsh. f. Chemie*, t. VIII, p. 201 et 584, 1887.

une très minime quantité doit s'y trouver en liberté, dont on reconnaît la forme cristalline dans ces sédiments.

L'acide urique a été trouvé dans le sang, les reins, le cerveau, le foie, le poumon, la rate, les muscles et dans certaines sécrétions : salive, mucus nasal, bronchique et utéro-vaginal, etc. A l'état pathologique, il augmente notablement dans le sang, les divers organes et l'urine (gravelle urique) où il peut donner naissance à des concrétions (sables, graviers, calculs). Chez les gouteux et dans le rhumatisme articulaire, il s'accumule au voisinage des articulations et s'y dépose à l'état d'urate de soude, sous forme de concrétions tophacées. Dans la leucémie, la proportion d'acide urique augmente considérablement et peut atteindre jusqu'à 3<sup>sr</sup>,7 en 24 heures (Schultzen).

L'acide urique contenu dans l'urine des carnivores fait place à l'acide hippurique dans celle des herbivores ; ainsi, tandis que l'urine du veau allaité est fortement acide et contient autant d'urée et d'acide urique que l'urine humaine, l'urine de la vache devenue herbivore est alcaline et riche en acide hippurique. Il forme la presque totalité de l'excrétion boueuse des oiseaux et des reptiles et des déjections des insectes (mouches).

### Origine et mode de formation de l'acide urique

De même que pour l'urée, l'origine albuminoïde de l'acide urique paraît résulter de l'observation que son excrétion par les urines augmente en même temps que celle de l'urée, dans toutes les circonstances où la décomposition des matières albuminoïdes est suractivée dans l'économie animale (alimentation carnée, fièvre, etc.).

L'acide urique étant une uréide et se transformant sous l'influence des oxydants en urée et en d'autres uréides plus simples qui aboutissent elles-mêmes à la production d'urée, on en a conclu naturellement qu'il devait être un produit d'oxydation intermédiaire entre les matières albuminoïdes et l'urée ; cette théorie est étayée par la transformation directe de l'acide urique en urée sous l'influence de l'ozone ou après ingestion dans l'organisme des chiens (1), par sa synthèse au moyen de l'urée et du glycocole, par sa décomposition inverse, au contact de l'eau, en urée et glycocole que l'oxydation transforme à son tour en urée, puis par sa production chez les oiseaux aux dépens de la leucine, de l'acide aspartique, du glycocole et de l'asparagine, acides amidés dont la plupart sont les produits de dédoublement par hydratation de l'albumine (Meyer et Jaffé (2), Cech) (3).

On sait, d'autre part, que, dans la fièvre et dans toutes circonstances où les oxydations sont ralenties dans l'organisme, troubles respiratoires, rhumatisme, goutte, etc., la proportion d'acide urique augmente dans les urines, aussi bien

(1) Zabelin, *Liebig's Ann.* Vol. suppl. II, p. 326, 1862 et 1863.

(2) Meyer et Jaffé, *Ber. d. d. ch. Gesellsch.*, t. X, p. 1930, 1877.

(3) Cech, *Ber. d. d. ch. Gesellsch.*, t. X, p. 1461, 1877.

qu'avec une nourriture azotée surabondante. Tous ces faits, de même ordre, tendent à faire envisager l'acide urique comme un terme intermédiaire, comme un produit *vers l'urée*, et expliquent le but cherché dans l'usage des alcalins que l'on représente comme devant assurer une transformation plus complète des albuminoïdes en urée et, par la suractivité imprimée aux combustions Intraorganiques, diminuer la production de l'acide urique.

Si les faits qui précèdent sont corroborés par l'excrétion presque unique d'acide urique chez les serpents dont la respiration est lente, en revanche ils n'expliquent pas comment les oiseaux, dont la respiration est si active que la cavité de leurs os longs se trouve remplie d'air, excrètent une si grande quantité d'acide urique (Knieriem) (1); malgré l'intensité des phénomènes respiratoires, la sécrétion boueuse ne contient presque que de l'acide urique et des urates, avec 2 à 4 p. 100 environ d'urée seulement (Minkowski). On n'explique rien en faisant remarquer que la consistance de l'excrétion, due à une pénurie d'eau, s'accommode bien de la présence de l'acide urique peu soluble, et que, si l'oxydation des matières protéiques s'arrête pour la plus grande partie à la phase d'acide urique, une autre partie subit une oxydation plus complète, l'azote étant éliminé à l'état gazeux.

D'ailleurs, chez les chats, chiens ou lapins placés dans une atmosphère raréfiée, la diminution des phénomènes d'oxydation ne se traduit pas par une augmentation de l'acide urique dans les urines (Senator) (2), mais par un accroissement de l'urée que l'on doit attribuer à une suractivité des hydratations (Fränkel et Geppert) (3). Il est vrai qu'on constate une relation manifeste entre la production de l'acide urique et les fonctions de la peau (respiration cutanée, sueur, etc.); car il augmente notablement chez les individus et dans les espèces dont la peau fonctionne mal, tels les rhumatisants, les oiseaux et les serpents, tandis que son élimination et sa combustion sont suractivées par tous les moyens hygiéniques qui assurent le bon fonctionnement du tégument externe, par exemple le massage, les frictions sèches, les douches, les bains de vapeur, etc., (Forestier) (4).

Les relations de formule qui existent entre la xanthine, l'hypoxanthine, la guanine et l'acide urique, et la grande analogie de leurs produits de décomposition, parmi lesquels on trouve l'urée, l'acide parabanique et l'acide oxalique, ont fait supposer que l'acide urique pourrait provenir de ces matières azotées par oxydation. On a pu, en effet, transformer la guanine et l'hypoxanthine en xanthine, mais non plus celle-ci en acide urique (5); en revanche, l'acide urique traité par les réducteurs, donne de la xanthine, puis de l'hypoxanthine (Strecker et Reineck).

D'autre part, l'ingestion de l'ammoniaque à l'état de carbonate et de formiate,

(1) Knieriem, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XIII, p. 36, 1877.

(2) Senator, *Virchow's Archiv*, t. XLII, p. 35, 1888.

(3) Fränkel et Geppert, *Ueber die Wirkungen der verdünnten Luft, auf den Organismus*, Berlin, 1883.

(4) Forestier, *Ann. génér. d'hydrologie*, 1891, p. 328.

(5) Cependant von Mach a observé la transformation de l'hypoxanthine en acide urique dans l'organisme des oiseaux.

mais non de sulfate ou d'azotate, est suivie d'une augmentation de la sécrétion urique chez les poulets (von Mach) (1) ; l'urée absorbée de la même façon est également transformée en acide urique chez les oiseaux (Schroëder) (2), et ne se retrouve pas dans les excréments. Ces faits, spéciaux, il est vrai, aux oiseaux, sembleraient donc prouver de leur côté que l'acide urique peut se former aux dépens de l'urée et même de l'ammoniaque, par un processus de synthèse, et que, par suite, dans la théorie de l'origine albuminoïde de l'acide urique, il faudrait admettre deux phases successives, l'une d'oxydation avec produits de moins en moins complexes dérivant les uns des autres, l'autre de synthèse. On peut invoquer, comme exemple autorisant cette hypothèse, la synthèse de l'acide urique au moyen du glyocolle et de l'urée; mais aucun fait ne démontre que pareille réaction se produise dans l'organisme.

La formation de l'acide urique paraît, jusqu'à un certain point, liée à celle de l'acide oxalique; car celui-ci résulte aussi d'oxydations insuffisantes, et la gravelle urique est fréquemment accompagnée de gravelle oxalique. En outre, l'acide oxalique est un produit de dédoublement des matières albuminoïdes et aussi de l'acide urique (p. 762).

Enfin, A. Gautier (3) estime qu'il pourrait y avoir un rapport direct entre l'élimination de la bile et celle de l'acide urique et de l'urée; en effet, les congestions du foie et l'ictère provoquent des dépôts d'urates dans l'économie, et l'acide glycocholique, qui représente l'un des produits de la destruction des globules rouges, dérive peut-être de la nucleïne qu'ils contiennent; or il compte, parmi ses produits de dédoublement, le glyocolle qui est l'un des termes de la synthèse de l'acide urique.

On a plus récemment tenté de rattacher la formation de l'acide urique à la multiplication des leucocytes, et, par suite, au dédoublement de la nucleïne de leurs noyaux cellulaires, en faisant remarquer que les produits de décomposition tout spéciaux (von Noorden) de cette matière azotée et phosphorée, la xanthine, l'hypoxanthine, la guanine et l'adénine, leucomaïnes dont la présence en quantité notable dans les organes glandulaires, foie, rate, pancréas, etc., est une preuve de l'activité cellulaire de ces glandes, accompagnent l'acide urique dans l'urine normale.

Or, l'une des affections le plus nettement caractérisée par une augmentation considérable de la sécrétion urique est la *leucémie* (Bartels, Schultzen) (4) dans laquelle l'urine peut contenir jusqu'à 5<sup>gr</sup>,72 d'acide urique par 24 heures. Dans cette maladie, l'augmentation énorme des globules blancs contenus dans le sang et la suractivité des organes lymphoïdes ont pour conséquence une destruction plus grande de ces globules blancs riches en nucleïne et, par suite, le déversement continu et notablement accru des produits de décomposition de la nucleïne, c'est-à-dire des bases dites xanthiques, d'abord dans le sang où, depuis long-

(1) Von Mach, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXIV, p. 389, 1888.

(2) Schroëder, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 228, 1878.

(3) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1890, p. 615.

(4) Bartels a trouvé 4<sup>gr</sup>,2 d'acide urique dans l'urine de 24 heures (*D. Arch. f. klin. Med.*, t. I, p. 23, 1866), et dans un autre cas, Schultzen a trouvé jusqu'à 4<sup>gr</sup>,5 d'acide libre, et 1<sup>gr</sup>,45 d'urate ammonique dans le sédiment de l'urine des 24 heures.

temps, Steinberg et Schultzen (1) avaient signalé la présence des substances qui caractérisent le liquide splénique, telles que les acides formique, acétique, lactique, la leucine, la tyrosine et l'hypoxanthine, puis, de là, dans les urines dans lesquelles, à côté d'une notable diminution de l'urée (12 grammes d'urée pour 1 d'acide urique) (Ranke, Salkowski) provoquée par le mauvais état de la nutrition générale, on constate une augmentation anormale de xanthine, d'hypoxanthine et d'adénine (Stadthagen) (2), ainsi que d'hétéroxanthine (Salomon) (3). Il y a là une bien curieuse coïncidence dans cette suractivité de destruction des globules blancs de la leucocythémie, suivie de l'apparition d'une proportion anormale de bases xanthiques dans le sang et dans les urines où elles accompagnent un énorme excès d'acide urique.

Puis on a observé, chez l'individu sain, que le moment de l'excrétion maxima de l'acide urique dans les 24 heures coïncide presque avec le maximum d'intensité de la résorption intestinale, et, par suite, avec le maximum d'activité migratrice ou *diapédèse* des globules blancs de la lymphe et du chyle. Enfin, comment expliquer la diminution de l'excrétion urique consécutive à l'ingestion du sulfate de quinine (Ranke) (4) autrement que par la diminution de l'activité cellulaire des globules blancs dont les mouvements sont notablement ralentis et même supprimés, ainsi que Binz (5) l'a démontré.

Toutes ces considérations montrent que l'on ne peut pas plus séparer la formation de l'acide urique des phénomènes de la vie intime des globules blancs, comme on l'a d'ailleurs constaté chez un nombre déjà grand d'animaux inférieurs, ou en général de l'activité physiologique des noyaux cellulaires, que la production des bases xanthiques; et que, si l'opinion de Kossel est vraie pour ces bases, à savoir que ces composés azotés cristallisables que l'on trouve dans les diverses glandes, dans le tissu musculaire, etc., et qui passent dans les urines, doivent être considérés aujourd'hui comme dérivant de la nucleine des noyaux cellulaires plutôt que des matières albuminoïdes, il doit en être de même pour la majeure partie de l'acide urique que l'on ne peut plus exclusivement considérer comme un produit intermédiaire vers l'urée, mais surtout, ainsi que le disait Marès en 1887 (6), comme un des termes distincts du dédoublement de composés très complexes, d'origine cellulaire, arrivés à leur forme d'élimination définitive.

Tel était l'état de la question en 1889, quand l'auteur de la synthèse de l'acide urique, Horbaczewski (7), lui fit faire un pas considérable, qu'on peut même considérer comme décisif pour sa solution définitive.

L'auteur a démontré tout d'abord, par des analyses faites avec le plus grand soin, que la cirrhose du foie est toujours accompagnée d'une augmentation

(1) Schultzen, *Ueber Leukämie*, Berlin, 1868.

(2) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, t. CLX, p. 396-402, p. 406, 1887.

(3) Salomon, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1887, t. XI, p. 415.

(4) Ranke, *Beobacht. u. Versuche über die Ausscheidung d. Harnsäure*, Munich, 1858.

(5) Binz, *Arch. f. mikros. Anat.*, t. III, p. 383, 1867.

(6) Marès, *Jahr. f. Th.*, t. XVIII, p. 112, 1888.

(7) Horbaczewski, *Monatsch. f. Chem.*, t. X, p. 624-641, 1889, et *Jahr. f. Th.*, 1889, t. XIX, p. 361.

absolue aussi bien que relative de l'excrétion urique. Il en conclut que le foie ne peut pas être le siège de la formation de l'acide urique, sans quoi, il devrait observer pour lui des variations de même sens que pour l'urée ; or, tandis que l'on voit l'acide urique augmenter, l'urée diminue, et corrélativement l'ammoniaque urinaire augmente, ainsi que l'ont prouvé Hallervorden et Stadelmann (1).

Mais si l'acide urique ne se produit pas dans le foie, l'observation depuis longtemps connue de l'augmentation de cet acide dans la leucémie semble indiquer que, à l'état normal également, les leucocytes doivent participer à la formation de l'acide urique, ce qu'il s'agit de démontrer. Pour cela, Horbaczewski fait réagir sur la pulpe de rate fraîche, très riche en globules blancs, le sang défibriné et frais du veau, en maintenant le mélange pendant 5 à 8 heures dans un ballon porté à la température du corps, 37°-40°, et parcouru par un courant d'air lent.

Au bout de ce temps, on procède à l'extraction et au dosage de l'acide urique produit (2), en prenant comme terme de comparaison une partie du mélange non digéré qui a été consacrée immédiatement à cette recherche. L'auteur a opéré de la même façon sur la pulpe de rate humaine et le sang humain ; voici ses résultats :

	ACIDE URIQUE TROUVÉ	
	Après 5 à 8 heures de contact	Analyse immédiate de contrôle
Rate et sang de veau (9 expér.).	34 <sup>me</sup> ,2 à 143 <sup>me</sup> ,7	0 à 1 <sup>me</sup> ,5
Rate et sang humains.....	8 <sup>me</sup> ,6	0

La conclusion qui en découle naturellement est formulée ainsi par l'auteur : *la formation de l'acide urique chez les mammifères est le résultat de l'action du sang vivant sur les éléments lymphatiques qu'il renferme constamment*, ce qui est d'accord avec les faits suivants.

Hofmeister et Pæhl ont démontré que toute ingestion d'aliments détermine une augmentation notable des leucocytes dans le sang ; or, on sait déjà que l'excrétion de l'acide urique baisse rapidement dans l'inanition et le jeûne, et remonte aussitôt après la reprise de l'alimentation ; d'autre part, l'individu qui reçoit une nourriture abondante et substantielle fabrique plus d'acide urique que celui qui est débilité par un régime insuffisant comme qualité et quantité. L'observation démontre, en outre, l'existence d'une certaine relation, d'une espèce de parallélisme entre la proportion des leucocytes contenue dans le sang et l'excrétion de l'acide urique chez l'homme sain ; ainsi, les enfants, dont le sang est plus riche en globules blancs que celui de l'adulte, fabriquent proportionnellement plus d'acide urique que ce dernier.

(1) Hallervorden et Stadelmann, *Jahresb. f. Thierch.*, t. VI, p. 260, et t. XIII, p. 249.

(2) Le mélange est projeté dans 4 à 5 volumes de solution chaude de chlorure sodique à 1 p. 100, acidulé par l'acide acétique, porté à l'ébullition, puis filtré ; le résidu insoluble est encore traité deux fois de la même manière ; les liquides filtrés réunis sont consacrés à la recherche de l'acide urique par le procédé Ludvig.

Deux ans plus tard, Horbaczewski (1) a modifié un peu le procédé opératoire de son expérience fondamentale, après avoir reconnu que, avant de mélanger la pulpe de rate avec le sang frais, il était préférable, pour obtenir un plus fort rendement, de la délayer dans 8 à 10 fois son volume d'eau et de faire digérer le mélange à 50° pendant 8 heures environ, jusqu'à ce que le liquide entre franchement en putréfaction, mais en évitant cependant une putréfaction trop prononcée qui rend tout résultat négatif.

Le liquide putride est filtré, puis traité par le sous-acétate de plomb qui précipite l'acide urique et les bases xanthiques; c'est le nouveau filtratum limpide et coloré en rouge qui est consacré à l'expérience finale. La formation de l'acide urique pendant la décomposition putride partielle du mélange, indique nettement qu'il doit être considéré comme un produit spécial à la décomposition des tissus (2).

Ce liquide, absolument exempt d'acide urique et de bases xanthiques, abandonné quelques heures à 40-50°, au contact d'un peu de sang artériel, d'eau oxygénée, ou plus simplement d'oxygène, donne naissance à de l'acide urique dans la proportion de 0<sup>gr</sup>,0025 pour 1 gramme de rate.

Ce même liquide filtré, porté à l'ébullition, donne immédiatement naissance aux dérivés de l'acide urique, les bases xanthine et hypoxanthine, mais sans trace d'adénine ni de guanine, dont le terme générateur a été oxydé et détruit définitivement dans la putréfaction partielle du tissu de la rate (Schindler) (3).

L'auteur a effectué ultérieurement (4) des dosages précis des principes divers obtenus dans ses expériences, et constaté que la quantité d'acide urique produite dans le premier cas est exactement équivalente à celle des deux bases xanthiques mises en liberté dans le second cas.

Pour lui, cette formation d'acide urique et de bases xanthiques est le résultat du dédoublement d'un terme préliminaire commun, la nucleine des globules lymphoïdes de la rate; d'ailleurs, la nucleine retirée de la pulpe de la rate après une digestion gastrique artificielle, lui fournit également de l'acide urique, sous l'influence de la putréfaction, comme elle avait donné à Kossel les bases xanthiques par ébullition avec les acides. D'autre part, tous les tissus de l'économie qui renferment de la nucleine donnent naissance à de l'acide urique dans les mêmes conditions que la pulpe de la rate. On peut donc conclure que, chez les mammifères vivants aussi bien que dans les expériences de laboratoire précédentes, l'acide urique est le produit de la décomposition des diverses cellules nucleiniques de l'organisme. Et comme, dans les conditions normales, abstraction faite de quelques épithéliums glandulaires, ce sont surtout les leucocytes qui, comme éléments nucleiniques, sont sujets à la décomposition la plus active, il en résulte que c'est à ces leucocytes que l'on doit rattacher l'origine première de l'acide urique; mais il peut également provenir de la décomposition des tissus qui accompagne beaucoup d'états pathologiques.

(1) Horbaczewski, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 479, 1891.

(2) Voir, dans *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 422-431, 1892, la réclamation de priorité de Marès sur l'origine cellulaire de l'acide urique et la réponse d'Horbaczewski résumant la théorie de la formation de cet acide dans l'organisme des mammifères.

(3) Schindler, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XIX, p. 69, 1889.

(4) Horbaczewski, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XXII, p. 38, 1892.



Horbaczewski a appuyé ses conclusions de toute une série de preuves qui n'ont cependant pas satisfait tout le monde (Marès, Richter, Kossel); passons rapidement en revue ses résultats complémentaires, d'ailleurs fort importants par eux-mêmes.

Toutes les circonstances qui déterminent un accroissement du nombre des leucocytes dans le sang, ont pour résultat une augmentation de l'excrétion urique; ainsi s'explique l'excrétion plus forte de l'acide urique chez les enfants et surtout les nouveau-nés, dont le sang est plus riche en leucocytes que chez l'adulte. La diminution de l'acide urique dans l'inanition prolongée doit encore être attribuée au plus petit nombre des globules blancs qui augmentent, au contraire, dans le sang, par l'alimentation carnée (Poehl, Lambechs), et déterminent dès lors une hypersécrétion urique (Ranke, Haig, Marès, Camerer). Certains alcaloïdes favorisent la pullulation des leucocytes et, corrélativement, la production d'acide urique, tandis que d'autres diminuent à la fois le nombre des globules et la quantité d'acide urique: agissent favorablement, la pilocarpine, l'antifébrine et l'antipyrine; sont, au contraire, nuisibles, la quinine et l'atropine.

L'auteur a constaté encore une augmentation urinaire de l'acide urique et des bases xanthiques après administration de la nucleïne par la voie sous-cutanée à des cobayes, avec les aliments chez l'homme; il est vrai que cette absorption est suivie d'une véritable leucocythémie, de telle sorte que l'origine des dérivés uriques se trouve être double. Ce fait, corroboré par Richter qui fit absorber à son sujet 10 grammes de nucleinate de soude, a été contesté par Stadthagen; cependant Weintrand (1) a obtenu le même résultat, c'est-à-dire une absorption de la nucleïne alimentaire et une augmentation consécutive, constante et très prononcée de l'excrétion de l'acide urique, en faisant ingérer à un adulte, au lieu d'aliments azotés ordinaires, des matières riches en nucleïne, par exemple 700 à 1.000 grammes de thymus de veau par jour.

Enfin, l'étude des conditions de production de l'acide urique dans les divers états pathologiques prouve que toutes les maladies dans lesquelles les tissus nucleiniques se décomposent (leucémie, empoisonnement par le phosphore; maladies fébriles aiguës, particulièrement pneumonie, cachexie, cirrhose du foie, brûlures et inflammations de la peau, anémie pernicieuse et même inanition), sont caractérisées par une augmentation de l'excrétion urique.

On a vu précédemment que l'acide urique et les bases xanthiques qui se trouvent dans les urines normales et pathologiques ont une origine commune, proviennent d'une même substance mère; on conçoit dès lors que, dans la décomposition nucleinique des tissus, les bases xanthiques produites en plus forte quantité peuvent, par une excrétion en proportion anormale, constituer une *diathèse xanthique*, de même qu'il existe une diathèse urique. Pour celle-ci, on doit la considérer comme une cachexie résultant d'un état pathologique latent ou d'une auto-intoxication analogue à celle que provoque la pilocarpine, avec leucocythose pathologique consécutive (Horbaczewski).

En résumé, dans l'état actuel de la science, sans contester la production d'une certaine quantité d'acide urique comme produit accessoire de la désassimilation

(1) Cité par la *Médecine moderne*, 14 sept. 1893, p. 403.

des matières albuminoïdes, et malgré les dénégations obstinées de quelques adversaires de la théorie d'Horbaczewski (1), il semble acquis aujourd'hui que l'excrétion urique, ne variant pas dans des limites aussi étendues qu'on l'avait supposé, suivant la nature animale ou végétale de l'alimentation, suivant que celle-ci est plus ou moins riche en principes albuminoïdes, est, dans une large mesure, indépendante de la destruction plus ou moins complète des substances protéiques dans l'organisme. La majeure partie de l'acide urique provient de la désassimilation de la nucleine, c'est-à-dire principalement des globules blancs; aussi constate-t-on un rapport constant entre la richesse du sang en leucocytes et l'excrétion de l'acide urique. Quant à l'alimentation, elle paraît n'influencer l'élimination de l'acide urique que d'une manière indirecte, en modifiant la richesse du sang en globules blancs; conséquence immédiate, l'ingestion de substances riches en nucleine accroît l'excrétion urique, peut-être encore indirectement par la leucocytose qui paraît être la suite de l'absorption de la nucleine, ainsi que l'a constaté Horbaczewski.

Nous verrons ultérieurement, en faisant le résumé des théories diverses que l'on a proposées pour l'explication de la diathèse urique, que Poehl (2) fait intervenir, dans la désassimilation physiologique de la nucleine, un facteur nouveau, la spermine, qui semble également en provenir; car elle accompagne les bases xanthiques et alloxuriques dans toutes les glandes où la décomposition de la nucleine est si active. Il nous suffira de dire actuellement que cette spermine, agissant par action catalytique dans un milieu alcalin, suractive les oxydations des produits de déchets azotés de l'organisme, assure la combustion presque complète des leucomaïnes et la transformation de la majeure partie de l'acide urique en urée, en un mot combat l'auto-intoxication. Si donc l'acide urique est surtout l'un des produits de dédoublement de la nucleine, dans les conditions normales il disparaît au contact de la spermine alcaline, transformé dans le produit ultime de la désassimilation des composés azotés de l'organisme, c'est-à-dire en urée. Que survienne, au contraire, une cause quelconque de diminution dans l'alcalinité normale du sang, la spermine, au contact de l'acide phosphorique qui provient de la désassimilation des tissus et surtout du tissu nerveux, devient phosphate de spermine insoluble et par suite inactive; dès lors, l'acide urique formé aux dépens de la nucleine n'est plus transformé en urée; les bases xanthiques ne sont plus comburées; ces produits passent, notablement accrus, dans l'urine avec l'acide urique, et les symptômes de l'auto-intoxication se manifestent.

(1) Kossel, en particulier, a prétendu que l'acide urique obtenu par Horbaczewski n'était que de la xanthine précipitable comme lui par l'acide chlorhydrique (*Jahr. f. Th.*, t. XVII, p. 209; t. XXIII, p. 38, 1893). Horbaczewski a clos la discussion en répondant à l'objection précédente que, dans la décomposition par l'acide chlorhydrique du précipité argentique de Salkowski-Ludwig, les cristaux (uriques) se séparent immédiatement et montrent au microscope les formes caractéristiques de pierres à aiguiser; l'analyse qualitative de ces cristaux donne, d'ailleurs, toutes les réactions de l'acide urique pur. Puis, par une longue discussion des procédés analytiques qu'il a employés, il n'aboutit qu'à confirmer une fois de plus l'exactitude de ses résultats et des conclusions qui en découlent (*Jahr. f. Th.*, t. XXIII, p. 38, 1893).

(2) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XXVI, n° 1 et 2, 1894.

### Lieu de formation de l'acide urique

La présence de l'acide urique dans le sang, les muscles, le foie, le cerveau, et l'apparition des dépôts articulaires symptomatiques de la goutte et du rhumatisme noueux, sont déjà une présomption de la non-production de ce composé dans le REIN.

La formation continue des dépôts uratiques dans les divers organes après la ligature des vaisseaux du rein (Pawlinoff), après l'extirpation de cet organe (Schroeder) (1) ou la ligature de l'uretère (Colasanti) (2), en sont une preuve manifeste; Garrod (3) reste le seul à soutenir que l'acide urique prend naissance dans des cellules spéciales du rein.

D'après Meissner (4), le FOIE, qui renferme plus d'acide urique que le sang, chez les oiseaux, serait le siège principal de la formation de l'acide urique chez les oiseaux et les reptiles, de même que, chez les mammifères, il fabrique l'urée; (Minkowski) (5) a démontré, en effet, que l'extirpation du foie chez les oies provoquait une diminution d'acide urique et une augmentation d'ammoniaque (30 à 60 p. 100 de l'azote total) dans les urines, de telle sorte que l'acide urique, qui représente 60 à 70 p. 100 de l'azote urinaire total, descend jusqu'à 3 et 6 p. 100. Il semble donc que l'acide urique prenne naissance chez les autres animaux, en partie au moins, dans le foie; et, comme l'urine des oies opérées renferme une quantité d'acide lactique telle qu'elle sature et au delà l'ammoniaque excrétée et conserve à l'urine une réaction fortement acide, Minkowski est d'avis que l'acide urique est normalement produit dans le foie par une synthèse de l'ammoniaque avec un composé exempt d'azote qui n'est peut-être que l'acide lactique. Mais, quelque temps après, Horbaczewski (6), par des dosages soignés, a démontré que la cirrhose du foie s'accompagne constamment d'une augmentation de l'acide urique, alors cependant que la lésion de l'élément cellulaire est démontrée par la diminution de l'urée et par l'augmentation correspondante de l'ammoniaque dans l'urine (Hallervorden et Stadelmann). Si le foie servait réellement à la fabrication de l'acide urique, on devrait observer une diminution parallèle dans l'excrétion de l'urée et de cet acide, et il n'en est rien; donc le foie, qui est l'organe principal de la production de l'urée, ne paraît plus pouvoir être considéré comme le siège de la formation de l'acide urique (Horbaczewski), du moins chez l'homme et les mammifères.

L'apparition initiale de dépôts d'urates dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, après la ligature des uretères, a conduit Pawlinoff (7) à soutenir que l'acide urique prend naissance dans le SANG; en tout cas, Treskin fait jouer

(1) Schroeder, *Moleschott Unters.*, t. XIII, 1881.

(2) Colasanti, *Moleschott Unters.*, t. XIII, 1881.

(3) Garrod, *Proced. Roy. Soc. London*, t. XXV, 1883, t. XXX, 1884.

(4) Meissner, *Zeitsch. f. rationn. Med.*, t. XXXI, p. 144, 1868.

(5) Minkowski, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXI, p. 41, 1886.

(6) Horbaczewski, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIX, p. 361, 1889.

(7) Paulinoff, *Centralblatt*, 1873.

un rôle considérable à l'alcalinité du sang par rapport à l'acide urique qu'il contient; comme on trouve le plus d'acide urique chez les oiseaux dont le sérum est faiblement alcalin, tandis qu'il n'y en a que peu ou point chez les herbivores au sang très alcalin, comme, d'autre part, le carbonate de soude ingéré fait baisser de moitié l'acide urique excrété par le pigeon, Treskin admet que les alcalis décomposent énergiquement l'acide urique, aussi bien *in vitro* que dans l'organisme (1).

Enfin, d'après une dernière théorie sur laquelle nous nous sommes longuement étendus, on fait provenir l'acide urique des globules blancs, ou, plus exactement, de la *nucleine* des noyaux cellulaires (voir p. 772).

C'était déjà l'opinion de Ranke (2) qui, dès 1858, se basant sur l'augmentation de l'acide urique dans la leucémie et la diminution de l'excrétion urique après usage de la quinine à haute dose, faisait intervenir la RATE comme lieu de formation; mais ni l'extirpation de la rate (Cl. Bernard), ni les affections de cet organe autres que la leucémie n'apportent de modification quantitative à la sécrétion de l'acide urique.

Les beaux travaux d'Horbaczewski sont venus cependant montrer ce qu'avait de bon l'idée première de Ranke qui, malheureusement, n'avait pu se rendre compte du rôle joué par les globules blancs dans la genèse urique; il fallut nécessairement la découverte ultérieure de la *nucleine*, par Miescher, et l'étude de ses produits de décomposition, par Kossel, pour mettre ou plutôt remettre Horbaczewski sur la bonne voie et lui permettre d'instituer les remarquables et nombreuses expériences par lesquelles il démontrait la relation de cause à effet qui existe entre la *nucleine* des cellules, et particulièrement des leucocytes, et l'acide urique.

En résumé, sans qu'on puisse nier l'intervention évidente du foie chez les oiseaux, on doit reconnaître aujourd'hui le rôle essentiel des globules blancs ou, plutôt, des noyaux cellulaires en général dans la production de l'acide urique chez l'homme et les mammifères, et revenir à l'opinion de Schræder et Colasanti que cette formation a lieu dans tous les tissus et tous les organes, mais en ajoutant, pour mettre au point leur énoncé, qu'elle se manifeste tout spécialement dans les éléments cellulaires *nucleiniques*, c'est-à-dire principalement dans les leucocytes.

### Transformation et élimination de l'acide urique

Les transformations nombreuses de l'acide urique qui ont été exposées précédemment, et la présence dans le sang et divers organes de certains de ses produits de décomposition tels que l'urée, l'allantoïne, etc., laissent à penser qu'une partie seulement de l'acide urique persiste et se trouve éliminée par les urines, qu'une autre partie, dont rien n'indique l'importance, disparaît dans l'organisme par suite de ses décompositions. Et, en effet, l'injection dans le sang d'urate alcalin

(1) Treskin, *Indicateur médical*, 1887 (en russe).

(2) Ranke, *loc. cit.*

ou l'ingestion d'acide urique est suivie, chez les mammifères, d'une augmentation dans la quantité d'urée des urines.

Mais, en somme, l'acide urique doit être considéré surtout comme un produit de désassimilation dont l'émonctoire naturel est le rein, et dont la formation exagérée ou l'accumulation dans l'économie humaine s'accompagne de symptômes pathologiques spéciaux caractéristiques de la *diathèse urique*.

### Variations physiologiques de l'acide urique

La quantité d'acide urique éliminée dans les 24 heures par un adulte est des plus variables chez un même individu, et oscille le plus souvent entre 0<sup>gr</sup>,20 et 0<sup>gr</sup>,80.

Salkowski (1) se base sur les oscillations énormes que subit l'excrétion urique chez l'homme sain, dans les conditions de vie habituelles, pour se refuser à adopter une moyenne qu'on considérerait comme physiologique ; il conseille plutôt de rechercher, dans chaque cas particulier, quelle est la valeur de cette excrétion qui est avantageuse ou non pour l'individu examiné, et de ne s'appuyer que sur les commémorata pour reconnaître si un chiffre donné d'acide urique représente une excrétion pathologique. On ne doit pas oublier, en outre, que, par suite de sa solubilité si faible, l'acide urique a une tendance considérable à se déposer à l'état solide en certains endroits de l'organisme et à y produire des troubles locaux (tissus divers et articulations, vessie, bassins du rein, etc.), de telle sorte que la quantité qui est sécrétée avec l'urine ne représente certainement pas tout l'acide fabriqué par l'économie, et que, en tout cas, rien ne prouve qu'elle lui soit proportionnelle.

1° *Influence du sexe et de l'âge.* — La sécrétion urique est en moyenne, chez l'homme adulte, de 0<sup>gr</sup>,6 en 24 heures ; elle est un peu plus faible chez la femme, notablement augmentée, au contraire, chez les nouveau-nés, par suite de la richesse de leur sang en leucocytes (Horbaczewski), ainsi que le montrent les chiffres suivants :

Excrétion moyenne d'acide urique en 24 heures.	
chez l'homme.....	0 <sup>gr</sup> ,596
chez la femme.....	0 <sup>gr</sup> ,566
chez le nouveau-né, jusqu'à...	1 <sup>gr</sup> ,30

(Yvon et Berlioz) (2).

Chez les nouveau-nés et aux premiers jours de la vie, l'acide urique apparaît en quantité relativement considérable dans les urines où il forme de 7 à 8 p. 100 de l'azote total, ce rapport n'étant que de 1 à 2 p. 100 chez l'adulte ; cette quantité croît d'ordinaire depuis la naissance jusqu'au 3<sup>e</sup> jour, puis décroît ensuite graduellement [Martin, Ruge et Biedermann, (3) Hofmeier] (4). Les jeunes

(1) Salkowski, *Virchow's Archiv*, 1889, t. CXVII, p. 576.

(2) Yvon et Berlioz, *Rev. de médéc.*, 1888, 8.

(3) Martin, Ruge et Biedermann, *Centralb. f. d. med. Wiss.*, 1875, p. 387.

(4) Hofmeier, *Virchow's Archiv*, t. LXXXIX, p. 493.

enfants (de 2 à 9 ans) excrètent encore relativement beaucoup d'acide urique : de 0<sup>sr</sup>,10 à 0<sup>sr</sup>,27 pour 5<sup>sr</sup>,1 à 10<sup>sr</sup>,8 d'urée et un poids variant de 9<sup>kg</sup>,7 à 20<sup>kg</sup>,6 (Pfeiffer).

2° *Influence du régime alimentaire.* — Comme pour l'urée, l'alimentation exerce une influence des plus marquées sur la sécrétion urique, chez le même individu. Une nourriture exclusivement animalisée en fait monter le chiffre à 1 gramme, 1<sup>sr</sup>,5, 2 grammes, et même au delà ; le régime végétal le fait descendre à 0<sup>sr</sup>,30 ; aussi, chez les herbivores, n'en trouve-t-on que des traces, par suite de son remplacement par l'acide hippurique ; d'ailleurs, leur urine contient de l'acide urique, comme celle de l'homme et des carnivores, quand ils sont soumis à l'allaitement, à la diète ou à un régime animalisé. Le tableau suivant permet de comparer cette influence du régime sur le même individu.

**Quantités absolues d'acide urique sécrétées dans les 24 heures par l'homme, avec une alimentation différente.**

NOURRITURE ANIMALE	ALIMENTATION VÉGÉTALE	OBSERVATEURS
1 <sup>sr</sup> ,398	0 <sup>sr</sup> ,253	Bunge, 1890
0 88	0 65	Ranke, 1858
2 11	0 24 (inanition)	d°
1 40	1 00	Lehmann
1 24	0 88 (rég. mixte)	Schultze, 1889

Il faut remarquer que le régime animalisé diminue l'alcalinité normale du sang et augmente l'acidité de l'urine, par la quantité notable d'acide sulfurique qui résulte de l'oxydation de l'albumine ; tandis que le régime végétal augmente l'alcalinité du sang et diminue l'acidité des urines par les carbonates alcalins fournis par la combustion des sels de soude et de potasse à acides organiques que contiennent les végétaux. Nous insistons sur ce fait parce que, au point de vue de l'excrétion de l'acide urique, on observe le même effet de l'ingestion d'acides forts que du régime carné, c'est-à-dire une augmentation urique, et, au contraire, une diminution après l'absorption d'alcalins aussi bien qu'en suite d'une alimentation végétale (Gumlich, Coranda). Nous avons vu que Horbaczewski attribue l'augmentation de l'acide urique dans le régime azoté à l'enrichissement du sang en leucocytes ; de même, dans l'*inanition* où l'excrétion urique décroît en même temps que celle de l'urée, il y aurait une diminution notable du nombre des globules blancs qui expliquerait la chute de l'acide urique.

3° *Influence du travail.* — On n'est pas encore fixé sur l'influence réelle de l'exercice musculaire sur la sécrétion urique ; et tandis que les uns attribuent au travail du muscle une diminution de l'acide urique, et, par suite, au repos musculaire (ou au travail cérébral) une augmentation, d'autres, comme Horbaczewski et Canera (1), arrivent à une conclusion inverse et disent qu'un travail considérable, une marche forcée par exemple, fait monter l'acide urique, alors que le repos amène une diminution.

(1) Horbaczewski et Canera, *Wien. Sitzungsber*, 1886, 93, II.

4° **Influence du moment de la journée.** — L'acide urique est également soumis à des variations journalières. Après le repas, l'excrétion monte et atteint rapidement un maximum, pour ensuite décroître et se maintenir à un minimum jusqu'au repas suivant. Il se produit donc une augmentation pendant la période de neutralisation ou d'alcalinisation des urines postérieure aux repas, ce qui laisserait à supposer que, à ce moment, le foie et les organes où l'acide urique prend naissance ou bien fonctionnent plus activement, ou bien sont plus irrigués et mieux lavés par un sang plus alcalin.

Camerer dit qu'avec un régime moyen, l'excrétion urique atteint son maximum après le repas de midi et tombe au minimum pendant la nuit.

5° **Proportion de l'acide urique à l'urée.** — Le rapport de l'acide urique à l'urée qui se trouvent dans les urines des 24 heures est très variable ; Vogel donne le chiffre moyen de  $1/45$  ou 2,2 p. 100, tandis que Salkowski (1) considère comme plus exact et plus normal celui de  $1/40$  ; Camerer (2) admet les chiffres de  $1/35$  ou 2,8 p. 100 pour le rapport  $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$  et ceux de  $1/57$  ou 1,74 p. 100 pour le rapport  $\frac{\text{Az urique}}{\text{Az total}}$ .

Herringham et Davies (3) ont trouvé  $\frac{1}{32}$  avec le régime mixte (16 jours) et  $\frac{1}{38}$  avec alimentation végétale (8 jours de suite). Ces chiffres sont trop forts, suivant Herter et Smith (4) qui disent que l'excrétion urique, chez l'individu sain soumis à un régime mixte, est à l'urée dans le rapport beaucoup plus faible de 1 à 45 ou 65.

Les nombreux auteurs qui ont étudié cette question donnent, d'ailleurs, des chiffres forts différents les uns des autres, nouvelle preuve des variations imprévues de l'acide urique physiologique, mais aussi, et c'est là une critique générale, de la versatilité des résultats suivant les procédés de dosage employés, aucun ne donnant encore, jusqu'à présent, un résultat d'une valeur absolument certaine.

L'âge exerce une influence manifeste sur la valeur de ce rapport, qui paraît d'autant plus fort que le sujet est moins âgé ; ainsi, tandis que chez l'adulte il est égal, en moyenne, d'après Camerer, à  $\frac{2,8}{100}$ , chez les enfants il est d'environ

$\frac{2,10}{100}$  et monte chez un nourrisson de 10 mois jusqu'à  $\frac{4,6}{100}$ .

Le même auteur a constaté que, en été, le rapport  $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$  augmente ainsi que celui de  $\frac{\text{Az des corps xanthiques}}{\text{Az d'acide urique}}$ , ce qu'il attribue à la nature de l'alimentation plus riche en végétaux (légumes, salades, fruits, etc.).

Ritter a déterminé l'influence du régime alimentaire, chez l'homme, sur le

(1) Salkowski, *Virchow's Archiv*, t. CXVII, p. 572, 1889.

(2) Camerer, *Deutsch. med. Wochens.*, 1891, n° 40 et 41.

(3) Herringham et Davies, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 174, 1891.

(4) Herter et Smith, *New York med. Journ.*, 4 juin 1892, p. 4 et *Jahr. f. Thierch.*, 1892, p. 200.

rapport de l'acide urique à l'urée excrétés tous deux dans les 24 heures ; il a obtenu :

Rapport  $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$

Pour le régime animal.....	1/36
Pour le régime mixte.....	1/27,5
Pour le régime végétal.....	1/22

Bunge (1) a trouvé ce rapport égal à 1/82 chez un jeune homme sain nourri exclusivement de pain, et à 1/48 chez le même sujet avec alimentation carnée pure. Voici, d'ailleurs, les résultats comparatifs de l'analyse des deux urines (2).

ÉLÉMENTS	VIANDE	PAIN
Volume.....	1672 <sup>cc</sup>	1920 <sup>cc</sup>
Urée.....	67 <sup>gr</sup> ,2	20 <sup>gr</sup> ,6
Acide urique.....	1 398	0 253
Créatinine.....	2 163	0 961
K <sup>2</sup> O.....	3 308	1 314
Na <sup>2</sup> O.....	3 991	3 923
CaO.....	0 328	0 339
MgO.....	0 294	0 139
Cl.....	3 817	4 996
SO <sup>3</sup> .....	4 674	1 265
Ph <sup>2</sup> O <sup>3</sup> .....	3 437	1 658

Haig (3) prétend que le rapport de l'acide urique à l'urée est de 1/33 (4), et d'une façon très sensiblement constante, aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique ; s'il descend à 1/40, c'est que l'acide urique n'est pas excrété en totalité, une partie s'arrêtant dans le foie, la rate, les articulations, sans oublier la peau que Pfeiffer considère comme un lieu important de réserve pour l'acide urique ; s'il atteint 1/20, cela indique qu'il y a plus d'acide urique excrété que de formé dans l'organisme, en d'autres termes que l'acide non dissous tenu en réserve repasse en dissolution et évacue l'économie. On conçoit toute l'importance de cette théorie pour le pronostic des affections arthritiques, si l'exactitude en était bien prouvée.

Malheureusement pour elle, Herringham et Davies (5) ont démontré que l'excrétion urique est plus grande avec un régime mixte qu'avec une alimentation végétale, celle-ci coïncidant avec une acidité urinaire plus faible que celle du régime mixte ; voici, d'ailleurs, leurs résultats numériques :

	Rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$	Acidité urinaire relative
Nourriture mixte (16 jours de suite).....	1/32	45 grains
Régime végétal (8 jours de suite).....	1/38	38 —

(1) Bunge, *Ch. biolog.*, trad. franç., 1891, p. 292.

(2) Bunge, *Ch. biolog.*, trad. franç., 1891, p. 313.

(3) Haig, *Prag. m. Wochensch.*, 1889, 23, p. 329.

(4) Herter et Smith estiment que le chiffre donné par Haig est beaucoup trop considérable et correspond à un état pathologique accompagné d'une augmentation de l'excrétion urique.

(5) Herringham et Davies, *Jahr. d. théreb.*, t. XXI, p. 174, 1891.



L'excrétion urique augmente donc quand l'acidité urinaire indique, par sa diminution, une augmentation corrélative de l'alcalinité du sang.

Salkowski a contesté, d'ailleurs, au rapport  $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$ , toute valeur clinique sérieuse, par suite des variations trop nombreuses que lui font subir des conditions physiologiques indéterminées, et recommande au praticien de ne jamais tenir compte que de la quantité absolue des deux produits d'excrétion.

On peut résumer tous les résultats obtenus dans la détermination du rapport qui nous occupe en disant que, plus l'alimentation se rapproche du régime purement animalisé, plus le rapport de l'acide urique à l'urée (et à l'azote total) diminue, tandis que le rapport urée/azote total grandit; le régime mixte fait moins décroître le rapport acide urique/urée.

### Variations de l'excrétion urique sous l'influence des agents médicamenteux

Les nombreuses expériences ayant pour but de déterminer les modifications qu'éprouve l'excrétion urique sous l'influence des divers agents thérapeutiques ont presque toutes été faites sur des rhumatisants et des gouteux; ce qui se conçoit, étant donnée l'origine urique commune de ces affections et le but poursuivi qui est, ou bien d'assurer une plus complète oxydation de l'acide urique dans l'organisme et sa diminution consécutive dans les urines, soit d'obtenir une élimination plus rapide de l'acide formé et accumulé dans les divers tissus et organes. Les résultats sont quelquefois contradictoires, surtout par suite de l'insuffisance des méthodes de dosage de l'acide urique.

L'EXCRÉTION URIQUE AUGMENTE sous l'influence des produits suivants :

L'acide salicylique et ses sels, qui calment, en outre, l'élément douleur (Haig); — le salicylate de soude (Lécorché et Talamon, Pfeiffer et Haig, Herter et Smith), auquel Marrot attribue, il est vrai, une action inverse; — les opiacés et le phosphate de soude (Haig); — la pilocarpine (Marès), l'antifébrine et l'antipyrine, qui favorisent la pullulation des globules blancs dans le sang (Horbaczewski); — la colchicine (Haig); — l'eau oxygénée, tout au moins au commencement (Ritter) (1); — la glycérine libre, mais non sous forme de graisses (Horbaczewski et Canera); — les carbonates, phosphates et borates (non pas les chlorures et sulfates), qui transforment l'acide urique en urate alcalin, et parmi lesquels les sels de potassium, calcium et lithium ont une action beaucoup plus faible que ceux de sodium, et ceux de magnésium encore moindre (Pfeiffer); d'où la recommandation des eaux minérales alcalines pures ou alcalino-terreuses; — le carbonate de lithine qui, à la dose de 0<sup>gr</sup>,12 à 0<sup>gr</sup>,48 prise dans l'eau chaude, détermine une augmentation sensible de l'urée et de l'acide urique (Görsky) (2); — de même, les alcalins ou les sels organiques dont la combustion, dans l'économie, donne naissance à des carbo-

(1) Ritter, *Rev. méd. de l'Est*, 1874, p. 41.

(2) Görsky, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1890, 2, p. 27.

nates *alcalins* (acétate de sodium, par exemple) déterminent, chez le chien, une augmentation notable de l'acide urique que Salkowski rattache à une diminution des processus d'oxydation, ce qui est contraire, nous le verrons, à la théorie de Pochl (p...); — l'*acide oxalique* et les *oxalates alcalins* (tomates, oseille) (Cook); — l'*alcool* (Herter et Smith); — le *café* et le *chocolat* (A. Gautier); — les *bains chauds* (Marrot), les *bains d'air chaud* (doublent l'excrétion) ou de *vapeur* (triplent l'excrétion), dont l'action persiste pendant quelques jours (Frey et Heiligenthal).

L'ACIDE URIQUE DIMINUE en suite de l'ingestion de :

La *quinine* (Ranke), l'*antipyrine* (Chittenden), la *thalline* (Robin) (1), la *caféine*; la *quinine* et l'*atropine*, qui diminuent le nombre des globules blancs (Horbaczewski); les *arsenicaux*, les *sels ferrugineux* et *plombiques* (Haig), le *sulfate de soude* et l'*iodure de potassium* (Haig); l'*alcool* sous forme de *vin*, *bière* (von Jaksch), qui fait baisser à la fois l'urée et l'acide urique, et peut être considéré par le malade alité au moins comme un aliment d'épargne.

Les inhalations d'*oxygène pur* sont sans influence sur la sécrétion de l'urée et de l'acide urique (Krafft), de même que l'ingestion à dose modérée des *acides lactique, malique, tartrique* (Hermann).

On a vu précédemment que, suivant Pfeiffer et Gørsky, les *alcalins* détermineraient une augmentation de l'acide urique dans les urines. Cependant, à la suite de leur emploi dans les cas d'excrétion urique exagérée, Coignard a constaté une diminution rapide de cet acide avec augmentation de l'urée qui était diminuée auparavant. Le fait a été confirmé par Mosler, Genth, Neubauer, etc., qui ont expérimenté avec les eaux chaudes de Friedrichshall (sulfatées sodiques), de Carlsbad (carbonatées, chlorurées et sulfatées sodiques), et de Wiesbaden (salées). De même, sous l'influence de 3 à 9 grammes de bicarbonate de soude, Münck a observé une diminution ne laissant parfois que des traces d'acide urique, tandis que les doses plus faibles de 2 à 4 grammes n'avaient rien donné à Séverin; puis Moss a obtenu une diminution de moitié après ingestion de 30 grammes d'*acétate de soude*, sans modification de l'urée. Enfin Haig prétend aussi que le *carbonate de lithine* diminue l'excrétion urique.

Schöndorf (2) a démontré l'inexactitude de l'assertion de Genth, admise par Bouchardat, puis par Hanriot, prétendant que l'ingestion d'une quantité notable d'eau, jusqu'à 5 litres par jour, diminuait et supprimait même l'excrétion urique.

Rosenfeld (3) a mis à profit la solubilité très grande de la combinaison [*urée + acide urique + eau*] que forme l'urée avec l'acide urique (Rüdel) (4) pour essayer de maintenir en dissolution l'acide urique qui est déjà cristallisé au moment de l'émission urinaire dans la diathèse urique; il a vu, chez un malade, l'ingestion de carbonate d'ammonium ou d'urée déterminer une diminution notable de

(1) L'action retardante de l'antipyrine et, probablement aussi, de la thalline, paraît en opposition avec l'augmentation des globules blancs que produit en tout cas la première, d'après Horbaczewski.

(2) Schöndorf, *Pflüger's Archiv*, t. XLVI, p. 529.

(3) Rosenfeld, *Centralbl. f. inn. Med.*, 1895, n° 28, p. 273.

(4) Rüdel, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XXII, p. 199, 1892.

l'acide urique non dissous, dans la proportion de 1<sup>er</sup>,05 à 0<sup>er</sup>,248 et de 0<sup>er</sup>,493 à 0<sup>er</sup>,056. Quant aux prétendus spécifiques de la goutte et de la diathèse urique, tels que la *piperazine*, la *lysidine*, l'*uricéline*, etc., ils sont loin de répondre à l'attente des malades, et l'observation paraît constante, qui démontre le peu de fond que l'on peut faire sur leur emploi en thérapeutique. Ils n'augmentent ni ne diminuent l'acide urique même aux doses notables de 46 grammes de lysidine en 15 jours et 32 grammes en 3 jours (Klemperer et Zeissig) (1); d'autre part, ils peuvent, par leur passage dans l'urine, déterminer la précipitation de l'acide urique (lysidine) et favoriser la lithiase rénale au lieu de la combattre.

La *spermine* de Poehl, aidée des alcalins, produit une diminution de l'excrétion urique par suite de son oxydation plus complète et de sa transformation en urée (Poehl) (2).

### Variations pathologiques de l'acide urique

Pour se rendre compte rapidement de l'importance de l'excrétion urique, on peut mettre à profit la réaction chimique suivante, due à Gubler (3) : dans un vase à précipité rempli aux 3/4 d'urine, on laisse couler le long des parois de l'acide azotique de façon que le mélange sous-jacent d'urine et d'acide occupe les 2/5 du vase. Si l'urine contient une quantité normale d'acide urique, celui-ci forme, au bout de 5 à 10 minutes, un disque laiteux à la surface de séparation ; pour une quantité exagérée, la précipitation se fait plus vite ; il n'y a pas de trouble, au contraire, si le taux est au-dessous de la moyenne normale.

Mais quand on observe symptomatiquement un excès de cristaux d'acide urique dans le rein, dans les voies urinaires, et surtout qu'on en constate la présence dans l'urine aussitôt après son émission, il y a tout lieu de croire à la diathèse urique ou à la gravelle dont on peut, jusqu'à un certain point, apprécier le degré en filtrant l'urine fraîchement émise sur papier blanc. La filtration doit être rapide pour éviter l'entraînement de l'acide dissous, pendant le refroidissement du liquide. Le filtre, égoutté et séché, reste couvert de petits cristaux rouges plus ou moins abondants ; en pesant les filtres avant et après la filtration, on est renseigné sur la richesse plus ou moins grande des urines en acide urique non dissous dans les voies urinaires, c'est-à-dire celui qui intervient dans la formation des calculs uratiques.

Nous avons vu précédemment que l'on peut admettre aujourd'hui que la majeure partie, sinon la totalité de l'acide urique, est un produit de désassimilation de la nucléine des globules blancs et des tissus nucléiniques ; il en résulte que, au point de vue des variations que doit subir son excrétion dans les divers états pathologiques, on peut dire qu'il y aura augmentation toutes fois que les globules blancs augmenteront de nombre ou que les divers tissus nucléiniques seront détruits en plus grande quantité, diminution dans les cas inverses.

(1) Klemperer et Zeissig, *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1895.

(2) Voir à ce sujet la théorie de Poehl sur la diathèse urique.

(3) Gubler, *Prag. m. Wochensch.*, 1888, p. 303.

L'ACIDE URIQUE AUGMENTE dans l'urine des affections suivantes :

1° Dans l'*arthritisme*, la *goutte*, le *rhumatisme articulaire aigu*, enfin dans ce qu'on est convenu d'appeler la *diathèse urique* ; étant donnée l'importance de cette affection, tant au point de vue de sa diffusion que de la quantité des travaux qu'elle a suscités, nous en ferons une étude spéciale par laquelle nous terminerons ce qui a trait à l'histoire biologique de l'acide urique.

2° Dans tous les *états fébriles*, surtout quand ils sont accompagnés de troubles respiratoires, tels que *pleurésie*, *péricardite*, *bronchite capillaire*, *pneumonie croupale*, etc. Bartels (1) se base sur la non-augmentation absolue de l'acide urique et la constance du rapport  $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$  dans d'autres processus fébriles aigus, pour vouloir expliquer celle qui nous occupe par une oxydation incomplète des matières organiques azotées. En réalité, il y a tout simplement, sous l'influence de l'élément fièvre, une destruction plus considérable des substances albuminoïdes avec augmentation simultanée de l'urée et de l'acide urique, mais, en outre et surtout, diminution de l'alcanité normale du sang, atténuation notable de l'activité oxydante de la spermine à l'égard des produits de désassimilation de la nucleine, moindre transformation de l'acide urique en urée (Poehl). L'entrave apportée aux échanges gazeux dans les poumons, et invoquée par Bartels, ne suffit pas à elle seule pour expliquer l'augmentation de l'acide urique ; car Senator (2) n'a pu provoquer une telle augmentation au moyen de troubles respiratoires expérimentaux, pas plus que Naunyn et Riess (3) à l'aide de fortes saignées. Et puis, il y a toujours l'objection de l'excrétion normale et presque exclusive d'acide urique chez les oiseaux qui, malgré leur respiration si active, transforment même en acide urique l'urée qu'on leur injecte (Knieriem) (4).

3° Dans la *leucocythémie* où Ranke, Virchow, Vogel, etc., ont constaté la présence d'une quantité relativement énorme d'acide urique dans l'urine. Dans un cas, Bartels (5) en a trouvé 4<sup>gr</sup>,2 pour les 24 heures ; dans un autre, Schültzen (6) a dosé dans le sédiment des urines des 24 heures 4<sup>gr</sup>,5 d'acide urique libre et 1<sup>gr</sup>,45 d'urate ammonique. Ebstein (7) a trouvé une autre fois 5<sup>gr</sup>,4 d'acide, toujours pour la même période de temps.

Le rapport  $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$  augmente, dans la leucémie, d'une façon notable, et peut atteindre 1/12 (Schültzen), mais descend quelquefois au-dessous du rapport normal 1/40 ; ainsi, dans un cas de leucémie aiguë avec amaigrissement extrême et inanition, Ebstein (8) a trouvé, le jour qui a précédé la mort, seulement  $\frac{1,33}{62,75}$ . Bolhand et Schürz (9) ont obtenu des résultats analogues pour le rapport

(1) Bartels, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. I, p. 28, 1866.

(2) Senator, *Virchow's Archiv*, t. XLII, p. 1.

(3) Naunyn et Riess, *Du Bois Archiv*, 1869, p. 381.

(4) Knieriem, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XIII, p. 36, 1877.

(5) Bartels, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. I, p. 23, 1866.

(6) Schültzen cité par Steinberg, *Ueber Leukämie*, diss. Berlin, 1868.

(7) Ebstein, *Med. Congr.*, 1889, p. 143.

(8) Ebstein, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XLIV, p. 361.

(9) Bolhand et Schürz, *Pflüger's Archiv*, t. XLVII, p. 469, 1890.

$\frac{\text{Az urique}}{\text{Az total}}$ ; tandis que, chez l'individu sain, ce rapport est de  $\frac{1}{21-19,7}$ , d'après Pott, es auteurs cités ont observé une augmentation considérable dans deux cas de leucémie, chez des hommes :  $\frac{1}{9,45}$  et  $\frac{1}{12,77}$ ; mais, chez une femme, le rapport tombait à  $\frac{1}{24,4}$ , probablement par suite d'une excrétion azotée exagérée par la fièvre et plus grande que celle de l'acide urique. Camerer (1) a trouvé le chiffre de  $\frac{1}{32}$  pour le rapport  $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$  dans les cas légers de leucémie, mais, en revanche, celui de  $\frac{1}{15}$  ou  $\frac{6,1 \text{ à } 7}{100}$  dans un cas mortel.

La cause de la production si intense de l'acide urique dans la leucocytose ne peut être cherchée dans l'insuffisance des oxydations par suite de la diminution du nombre des globules rouges, pour les raisons indiquées précédemment. La tuméfaction de la rate, malgré les expériences de Ranke, ne semble pas devoir être invoquée non plus (Bartels et Mosler); car si d'aucuns ont trouvé de l'acide urique dans la rate, Stadthagen (2) n'en a trouvé ni dans le foie, ni dans la rate d'un leucémique; et d'autres affections, telles que la fièvre intermittente et le typhus, sont également accompagnées d'un développement exagéré de la rate, sans qu'on puisse démontrer une production anormale d'acide urique (Bartels).

Fleischer et Penzoldt (3) ont comparé les effets d'une même alimentation sur un homme sain et sur un leucocythémique, et confirmé les résultats des premières recherches de Voit et Pettenkofer (4), en constatant que, avec une excrétion d'urée identique pour chacun, l'urine du premier ne renfermait que 0<sup>sr</sup>,66 d'acide urique contre 1<sup>sr</sup>,29, c'est-à-dire le double dans l'urine du malade. Ces résultats ont été eux-mêmes confirmés par Stadthagen (5) qui en conclut que le leucémique excrète plus d'acide urique tout simplement parce qu'il en fabrique plus, par suite d'une véritable diathèse urique consistant en une anomalie de la nutrition, spécifique de la leucémie. Mais, aujourd'hui, les recherches d'Horbaczewski, appuyées sur des considérations de nature diverse, montrent que l'anomalie consiste tout simplement dans l'hyperleucocytose, c'est-à-dire dans une desassimilation suractivée de la nucleine, par suite de l'augmentation énorme des globules blancs.

4<sup>o</sup> L'anémie pernicieuse, les affections diverses de la rate (Williams);

5<sup>o</sup> Dans la cirrhose du foie (Horbaczewski) et la dyspepsie avec ou sans participation du foie;

6<sup>o</sup> Dans la néphrite parenchymateuse chronique (Bartels);

7<sup>o</sup> Dans les inflammations et brûlures de la peau;

8<sup>o</sup> Au stade initial de la coqueluche (Blumenthal);

(1) Camerer, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1891, n<sup>o</sup> 10 et 11.

(2) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, t. CIX, p. 396-402, 1887.

(3) Fleischer et Penzoldt, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXVI, p. 368, 1880.

(4) Voit et Pettenkofer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. V, p. 326, 1869.

(5) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, t. CIX, p. 406, 1887.

9° Dans l'épilepsie, la chorée, la neurasthénie et la migraine (Herter et Smith) (1); Haig attribue, d'ailleurs, les accès d'épilepsie, de migraine, de dépression cérébrale à une accumulation interne d'acide urique.

10° Enfin, dans l'empoisonnement par le phosphore, expérimental (Fränkel et Rohmann) (2) ou accidentel (Horbaczewski), et dans l'intoxication par l'oxyde de carbone où Bartels a trouvé le rapport  $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$  égal à  $\frac{1}{27}$  et  $\frac{1}{38}$ .

#### LA SÉCRÉTION URIQUE DIMINUE :

1° Dans le diabète sucré; cette diminution est d'autant plus frappante que les autres éléments azotés urinaires sont en excès, par suite d'une nourriture albuminoïde surabondante qui n'empêche pas le malade de perdre de son poids. Souvent même on observe une augmentation d'acide urique préalablement à l'apparition de la glucose dans l'urine, et quelquefois des symptômes de goutte et de diabète alternants (Cl. Bernard, 1855). Par son action débilitante, l'accès de goutte constituerait une condition prédisposante particulièrement favorable au diabète (Ebstein) (3). Dans certains cas, on peut constater une proportionnalité inverse entre l'excrétion urique et celle du sucre (Budde).

Sous le nom de *diabète glycopolyurique*, Bouchardat (4) décrit une forme de diabète observée surtout chez les malades âgés, peu actifs et abusant de l'alcool, manifestée par une quantité de sucre faible et même quelquefois nulle, qu'accompagne un excès tout à fait anormal d'acide urique qui peut atteindre jusqu'à 3 grammes par jour. Cette nouvelle situation du malade est la conséquence de l'exagération de la diète carnée que ne peuvent plus supporter les individus âgés; l'excès d'acide urique provoque la goutte, ou encore, concurremment avec le sucre et l'alcool, aboutit à l'artério-sclérose et aux embolies capillaires;

3° Dans quelques maladies générales apyrétiques, l'anémie, la chlorose, dont cette diminution permet le diagnostic différentiel d'avec la leucémie; dans l'ostéomalacie (Wulff), la lèpre (Milton);

4° Dans les tumeurs chroniques de la rate, la scarlatine grave (Fenini), l'atrophie musculaire progressive (Bamberger), la pseudohypertrophie musculaire (Jakubowitsch), la néphrite interstitielle (Bartels), dans le stade d'amélioration du rhumatisme articulaire aigu et dans le rhumatisme chronique (Marrot); dans la cystinurie où il peut même complètement disparaître (Stromeyer, Prout);

5° Dans l'empoisonnement chronique par le plomb (Gaucher) (5), et l'intoxication aiguë par le chromate de potassium (Klimesch) (6).

(1) Fränkel et Rohmann, *Schmid's Jahrb.*, t. CXCI, p. 125.

(2) Herter et Smith, *Jahresb. f. Thierch.*, 1892, p. 203.

(3) Ebstein, *Zuckerharnruhr*, Wiesbaden, 1887, p. 167.

(4) Bouchardat, *Bull. gén. de Thérapeuth.*, 15-30 oct. 1882.

(5) Gaucher, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1881, 2, p. 567.

(6) Klimesch, *Wien. klin. Wochensch.*, 1889, n° 38, p. 733.

## DE LA DIATHÈSE URIQUE

D'une façon générale, la diathèse urique consiste essentiellement au point de vue chimique, ainsi que le veut son nom, en une exagération de la production de l'acide urique dans l'économie et de son élimination par les urines. Sa manifestation habituelle est la goutte, aiguë ou chronique; mais le rhumatisme articulaire aigu est également de son ressort, et vu le siège des deux affections, la dénomination d'*arthritisme* est devenue synonyme de diathèse urique. La manifestation de l'*arthritisme*, tangible pour tout le monde en l'absence de symptômes pathologiques, est la présence de cristaux préformés d'acide urique dans l'urine au moment de son émission, ou, plus généralement, la formation rapide d'un sédiment rougeâtre, cristallin, assez abondant et très adhérent au vase qui renferme l'urine (sédiment briqueté).

C'est à la suite des travaux de Bence-Jones et de Garrod que l'on a introduit, dans la définition de la goutte, la notion de dyscrasie urique, mais les deux ne sont point solidaires; car un excès habituel d'acide urique peut exister dans le sang, en dehors de la goutte.

La goutte est caractérisée *anatomiquement* par un dépôt, dans les tissus, d'urates cristallins de sodium et de calcium, rarement d'ammonium, quelquefois mélangés d'un peu de carbonate et de phosphate de calcium ou de sodium, de phosphate de potassium et de chlorure de sodium. Ces dépôts se produisent dans le pavillon de l'oreille et surtout dans les petites articulations, en particulier dans les articulations métatarsophalangiennes, sous la forme d'une infiltration crayeuse des cartilages, de la synoviale, des ligaments et même, quelquefois, de la cavité articulaire. En outre, des tophus arrivent à se montrer à la surface externe des capsules articulaires et des ligaments, dans le tissu conjonctif périphérique et les bourses séreuses.

Le sang présente un caractère bien connu; alors que, dans l'expérience des fils tendus dans le sérum acidulé (Garrod), le sang normal ne donne aucun dépôt cristallin, parce que la quantité d'acide urique est inférieure à la limite nécessaire pour obtenir une cristallisation, limite minima qui est de 0<sup>gr</sup>,023 pour 1000 de sang, le sang arthritique donne une cristallisation nette plus ou moins abondante par suite de la présence d'un excès d'acide urique variant de 0<sup>gr</sup>,045 à 0<sup>gr</sup>,173 par kilogramme de liquide.

Quant à l'*urine*, nous ne pouvons mieux faire, pour en indiquer les caractères, que résumer les conclusions tirées par Mordhorst (1) de 72 analyses d'urines goutteuses. L'urine renferme, à la fois, plus d'acide urique total et plus d'acide urique libre que chez l'homme sain et même le rhumatisant; la densité et l'acidité du liquide sont plus grandes dans la diathèse urique que chez le rhumatisant; plus grande est l'acidité de l'urine et plus elle contient d'acide urique libre; la quantité d'acide urique libre et l'acidité de l'urine vont en décroissant avec

(1) Mordhorst, *Congr. f. inn. Medic*, 1891, p. 443.

l'âge du sujet, et sont moindres dans le sexe féminin que chez l'homme. En somme, et c'est un fait connu depuis bien longtemps, l'urine goutteuse est caractérisée par la présence d'un excès d'acide urique libre qui ne peut rester en solution dans le liquide et qui se trouve déjà en suspension au moment de l'émission; aussi Pfeiffer (1) a-t-il voulu faire de la séparation par le filtre de cet acide libre une réaction diagnostique qui n'a pas grande valeur, parce que l'acide libre déposé sur le filtre est augmenté d'une quantité d'acide primitivement dissous variable avec l'acidité du liquide, sa richesse en acide urique, la vitesse de filtration et l'abondance relative de l'acide cristallin déjà recueilli sur le filtre. Roberts (2) conseille, pour apprécier plus exactement la séparabilité relative de l'acide urique, de renfermer l'urine additionnée d'un peu de chloroforme dans un vase clos exposé à une douce température pour éviter la formation d'un précipité amorphe; si, en une à trois heures, des cristaux d'acide urique apparaissent, il y a soupçon fondé de goutte latente.

Garrod (3) considère la *diminution de l'acide urique dans les urines* comme la cause déterminante de la goutte; l'élimination rénale est amoindrie aussi bien dans l'accès d'arthritisme aigu que dans la goutte chronique. L'excrétion atteint son minimum au début de l'accès, remonte à la défervescence, pour redescendre les jours suivants. Au début de l'attaque, le sang contient un excès d'acide urique. Pour Garrod, la cause de la diminution de l'excrétion urique tient à une chute sensible de l'alcalinité du sang consécutive à une alimentation trop riche en albuminoïdes, de laquelle résulte la transformation de l'urate neutre sodique que contient le plasma en urate acide et acide urique très peu solubles, qui se précipitent à l'état solide et provoquent les accidents inflammatoires de la goutte, ainsi que la néphrite si fréquente chez les goutteux; cette néphrite essentiellement secondaire n'est donc pas la cause première de la diminution de l'élimination rénale.

Suivant Ebstein (4) la goutte est due non pas au fait de la précipitation de l'acide urique et des urates, mais à une véritable *intoxication* par ces composés qui se comportent comme des poisons chimiques, lèsent les tissus et organes dans lesquels ils se répandent avec le courant sanguin, et, à un degré plus grand de concentration, produisent même des nécroses dans lesquelles se déposent les urates. Le cartilage articulaire est le lieu d'élection de ces dépôts, qui ne passent pas fatalement à l'état de tophus, mais en tout cas ne sont plus redissous et entraînés par le torrent circulatoire. Ebstein n'admet pas davantage l'hypothèse d'une diminution de la sécrétion urique, comme le veut Garrod, et attribue les résultats obtenus par ce dernier soit à l'imperfection du procédé de dosage, soit à une modification secondaire de la fonction rénale; on connaît, en effet, une goutte rénale primitive sans signes articulaires, et dans laquelle l'excrétion de tous les autres éléments de l'urine aussi bien que de l'acide urique, devient insuffisante, si bien qu'il peut se produire des dépôts uriques dans la substance

(1) Pfeiffer, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIX, p. 449, 1889.

(2) Roberts, *Lancet*, 4 janv. 1890.

(3) Garrod, *The nature and treatment of gout*, London, 1839; consulter aussi la monographie d'Ebstein, *Nat. u. Behandl. d. Gicht*, Wiesbaden, 1882.

(4) Ebstein, *Verh. d. Congr. f. inn. Med.*, 1889, t. VIII, p. 133.



du rein atteinte par la nécrose. L'auteur admet que, dans la goutte, il y a *surproduction de l'acide urique*.

Pfeiffer (1) déclare également que l'excrétion urique augmente toujours considérablement dès le début de l'accès, contrairement à l'opinion de Garrod, surtout chez les malades forts et bien nourris. Le flux urique est accompagné d'un accroissement notable des tophus jusqu'à ce moment petits, mais qui diminuent de nouveau après l'accès. Alors qu'avant l'attaque de goutte, l'excrétion urique se produit sous la forme d'acide libre, c'est à l'état d'urates salins qu'elle a lieu pendant l'accès; d'ailleurs, l'expérience démontre qu'après l'injection sous-cutanée d'acide urique, laquelle est suivie d'une inflammation locale, l'irritation augmente sous l'influence des alcalins et diminue, au contraire, après absorption de solutions acides.

Pour l'auteur, l'accès de goutte consiste essentiellement en une résorption de l'excès d'acide urique qui s'était déposé dans les tissus par suite d'une insuffisante alcalinité des liquides de l'économie ou de processus d'acidification, et qui est entraîné, par suite d'une recrudescence de l'alcalinité du sang et des liquides plasmatiques. L'accès de goutte est donc un processus curatif ayant pour but la résorption de l'acide urique déposé à l'état solide dans les tissus.

Suivant Pfeiffer, l'excrétion urique est beaucoup *diminuée en dehors des accès de goutte*, aussi bien en valeur absolue que par rapport à l'urée, ce qui constitue un symptôme caractéristique des premières atteintes de la maladie, mais aussi de la cachexie finale; cette diminution de l'excrétion urique est sans doute la conséquence d'une moindre production de l'acide urique que paraît manifester l'état stationnaire des tophus de la goutte chronique, lesquels, sans cela, devraient devenir énormes.

Pfeiffer insiste sur la facilité extrême avec laquelle l'acide urique se sépare à l'état cristallisé de l'urine des goutteux, sous la forme de cristaux de couleur brique qui se déposent sur les parois et sur le fond du vase, facilité de cristallisation qui explique l'accroissement indolore des tophus et que Garrod a mise à profit dans son expérience des fils, mais que l'on rencontre aussi quelquefois chez les adultes bien portants entre 30 et 50 ans, plus rarement chez les femmes, les enfants et les vieillards. Chose curieuse, elle est indépendante du degré d'acidité de l'urine et de sa richesse en acide urique.

Haig (2) admet aussi, d'après ses observations, que l'excrétion de l'acide urique est assez indépendante des conditions de sa formation, mais influencée surtout par les circonstances qui favorisent ou entravent sa dissolution. Pour lui, comme pour Ebstein, l'acide urique est un *poison*, à l'accumulation duquel il rattache les accès de goutte, de rhumatisme, de migraine, d'épilepsie, de dépression cérébrale, etc. La redissolution abondante de l'acide accumulé dans les tissus détermine des accidents caractéristiques: céphalée, dépression cérébrale, mélancolie et quelquefois même accès épileptiques, provoqués sans doute par l'irritation des vaso-constructeurs. Si les acides apaisent ces symptômes qu'exaspère, au contraire, l'injection des alcalins, ainsi que l'a également démontré Pfeiffer

(1) Pfeiffer, *Verh. d. Congr. f. inn. Med.*, 1889, t. VIII, p. 172.

(2) Haig, cité par Hofmann, *Prag. med. Wochenschr.*, 1889, n° 28, p. 329, et 1890, n° 16, p. 204. Voir aussi *Jahr. f. Thierch.*, 1891, t. XXI, p. 439.

dans son expérience d'injection sous-cutanée d'acide urique, c'est que les premiers restreignent la solubilité de l'acide urique dans le sang, tandis que les alcalins en dissolvent de plus grandes quantités qui sont entraînées par le torrent circulatoire. Mais l'accumulation de l'acide urique, à laquelle Haig rattache les accès de goutte, de rhumatisme, d'épilepsie, etc., ne semble rien moins que démontrée; en effet, elle devrait avoir pour conséquence une diminution relative de l'excrétion urique que l'auteur n'a pas recherchée. Herter et Smith (1) ont examiné attentivement ce côté de la question; et l'observation de malades atteints de chorée, d'épilepsie, de neurasthénie et de migraine, leur a constamment montré, dans les accès, une augmentation de l'excrétion urique; ils ont, d'ailleurs, constaté une semblable augmentation dans trop de processus morbides divers pour qu'ils puissent la considérer comme une cause de maladie; elle leur semble constituer simplement un symptôme final commun à des troubles de nutrition de diverse nature.

A la suite d'analyses nombreuses d'urines, Zerner (2) est arrivé à conclure que, pour que le sédiment urique se produise dans l'urine, il faut que le rapport normal de la quantité d'acide urique à celle du phosphate bisodique, qui varie de 0,20 à 0,35, augmente, c'est-à-dire que la proportion d'acide excrété soit plus considérable et que celle du phosphate disodique tombe au-dessous de la normale (3); il y a peut-être, dans la découverte de ce coefficient de Zerner, une solution à la relation entre l'excrétabilité de l'acide urique et l'acidité de l'urine, relation qui a attiré l'attention de nombreux observateurs (Hoppe Seyler, Gautier, Salkowski, Chevreul, etc., etc.). Ce coefficient devient considérable quand l'acide accumulé dans les tissus rentre en circulation dans le sang, et Poehl (4) pense qu'il doit exister, dès ce moment, un rapport entre le coefficient de Zerner et l'alcalinité du sang dont la diminution doit forcément être suivie d'une décroissance correspondante du phosphate neutre bisodique dans les urines. Aussi conclut-il que, de la faible proportion du phosphate alcalin urinaire, on pourrait diagnostiquer l'existence de la diathèse urique avant l'apparition des symptômes manifestes de la goutte. Ici encore la spermine, dont nous allons résumer l'action, intervient d'une manière favorable en suite de son absorption, en diminuant souvent le coefficient de Zerner, c'est-à-dire en faisant baisser l'acide urique et augmenter le phosphate de soude dans les urines, par suite de son intervention dans les oxydations intraorganiques.

Dans une étude spéciale, relative à l'action de la spermine sur les auto-intoxications en général et la diathèse urique en particulier, Poehl (5) expose une théorie nouvelle des variations de production de l'acide urique qu'il base sur les faits suivants : — 1° action stimulatrice de la spermine en solution alcaline sur les oxydations internes, devenant nulle en milieu neutre ou acide, par suite de la précipitation du phosphate de spermine (cristaux de Charcot-Leyden) inerte et insoluble (expériences de Poehl); — 2° production de l'acide urique aux dépens de la

(1) Herter et Smith, *New-York med. Journ.*, 4 juin 1892, p. 4.

(2) Zerner, *Wien. klin. Wochensch.*, 1893, n° 13.

(3) Lire, pour l'explication chimique du fait, la note de la page 757.

(4) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XXVI, fasc. 2, 1894.

(5) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Medic.*, t. XXVI, fasc. 1 et 2, 1894.

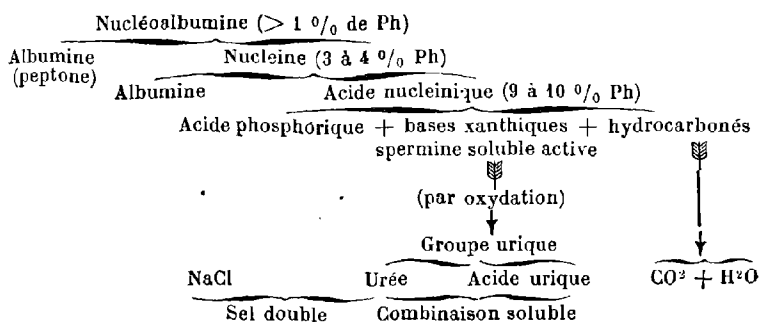
nucleine des globules blancs (hypothèse d'Horbaczewski); — 3° dédoublement de la nucleine en albumine, acide phosphorique et bases nucleiniques et xanthiques (travaux de Kossel); — 4° enfin, présence de la spermine dans les tissus à nucleine, constatée par l'auteur qui a démontré qu'elle appartient au groupe des bases xanthiques; elle accompagne, d'ailleurs, ces dernières dans les divers organes glandulaires.

Si la désassimilation de la nucleine s'effectue dans un milieu alcalin, comme à l'état normal, l'acide phosphorique neutralisé par l'alcali respecte la liberté et l'activité de la spermine; les oxydations internes s'effectuent activement et portent en particulier sur les bases xanthiques qui sont comburées et dont la proportion diminue d'autant plus qu'une partie s'est transformée en acide urique, lequel passe lui-même à l'état d'urée. Résultat final : diminution de la production et de l'excrétion urique.

Mais qu'au contraire la décomposition de la nucleine se produise en milieu neutre ou acide, qu'en d'autres termes, l'alcalinité normale du sang soit diminuée, le phosphate de spermine inerte prend naissance aux dépens de l'acide phosphorique de la nucleine, et il en résulte une diminution des processus d'oxydation. Dans ces conditions, la proportion des bases xanthiques non comburées augmente; une partie seulement est transformée par oxydation en acide urique; mais celui-ci, ne pouvant plus lui-même devenir urée, s'accumule dans l'organisme et provoque la diathèse urique. Ces conclusions sont en harmonie avec la théorie d'Horbaczewski, et, de plus, admettent comme lui, mais implicitement, la simultanéité de la *diathèse urique* et d'une *diathèse xanthique*, c'est-à-dire la production d'une auto-intoxication dont les accidents constituent les symptômes spécifiques de la diathèse dite urique.

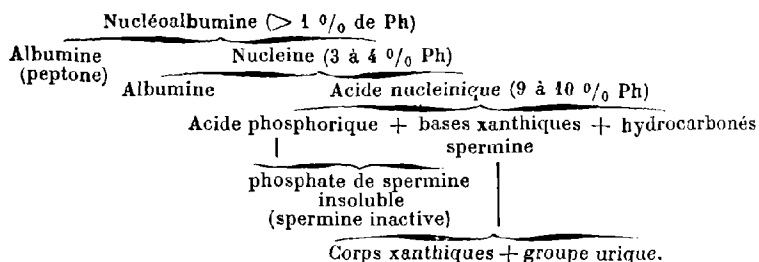
Poehl a traduit par les deux schémas suivants, imités de celui de Kossel, les relations réciproques des divers corps qui nous intéressent, suivant que l'alcalinité du sang est normale ou amoindrie :

I. — ALCALINITÉ DU SANG NORMALE



(1) Publié par Lilienfeld, *Du Bois Raymond's Arch.* (physiol. Abth.), 1892, p. 129.

## II. — ALCALINITÉ DU SANG DIMINUÉE



Dans les conditions biologiques normales, les produits ultimes de la désassimilation de la nucléo-albumine sont donc l'urée et l'acide urique, qui sont éliminés par les urines sous la forme du sel double [urée + chlorure sodique] et de l'urate d'urée de Rüdell, tous deux très solubles. Au contraire, dans le cas de diminution de l'alcalinité du sang, on voit s'accumuler dans l'économie, outre les hydrocarbonés (graisses), les produits azotés de la métamorphose régressive insuffisamment oxydés (corps xanthiques et acide urique) qui vont ensuite à l'émonctoire rénal.

Poehl fait observer que, dans toutes les circonstances pathologiques où Horbaczewski a constaté une augmentation de l'excrétion urique provoquée par une altération particulière des tissus nucleiniques de l'organisme (leucémie, empoisonnement phosphoré, maladies fébriles aiguës, etc.), il y a toujours diminution des oxydations internes consécutive à celle de l'alcalinité du sang et, par suite, auto-intoxication. Il cite encore, à l'appui de sa thèse, l'augmentation notable de l'acide urique dans la chorée, l'épilepsie, la neurasthénie et la migraine qu'ont constatée Herter et E. Smith (1), et la rétention ou accumulation de l'acide à laquelle Haig attribue les accès de goutte, de rhumatisme, de migraine, d'épilepsie, de dépression cérébrale, etc. ; dans toutes ces affections, l'alcalinité du sang est amoindrie et les oxydations internes sont diminuées, du fait de l'inactivité plus ou moins complète de la spermine. Cependant, il ne faut pas être trop absolu, et Poehl dit lui-même que cette diminution des oxydations n'est pas la cause unique de l'augmentation urique, qui doit encore résulter de la décomposition suractivée des substances nucleiniques dans des conditions anormales, c'est-à-dire probablement en milieu acide ; et, en effet, l'observation montre que l'ingestion d'acides agit comme le régime azoté, et provoque une augmentation de l'acide urique qui diminue, au contraire, sous l'influence des alcalins, ainsi qu'après une alimentation végétale (Grunlich, Coranda).

Comme conclusion, l'auteur recommande naturellement, pour le traitement de la diathèse urique, l'emploi de la spermine en ingestion ou en injection, avec les alcalins comme adjuvants indiqués par la nécessité d'assurer l'alcalinité du milieu dans lequel la spermine se montre active ; par l'impulsion énergique qu'elle imprime aux oxydations, elle assure la combustion interne des leuco-

(1) Herter et E. Smith, *Jahresb. f. Thierch.*, 1892, p. 293.

maines xanthiques et la transformation plus complète de l'acide urique en urée.

Tout récemment, dans une communication à la Société des médecins de Vienne, Kölsch (1), abandonnant complètement les vieux errements, s'est emparé de l'idée énoncée par Horbaczewski d'une diathèse xanthique et l'a faite sienne, tout en la modifiant un peu. Pour lui, la diathèse dite urique est essentiellement constituée par une intoxication due aux bases alloxuriques (bases xanthiques et nucléiques de Poehl) qui sont la cause immédiate des lésions du rein goutteux, du système vasculaire et des organes divers qu'affecte la goutte; en d'autres termes, il s'agit là d'une *diathèse alloxurique* et non uratique.

Tant que les reins sont sains, les composés alloxuriques sont éliminés à l'état d'acide urique, ce qui explique l'augmentation de l'acide urique dans la diathèse urique véritable qui paraît précéder la diathèse alloxurique; puis, les reins se fatigant, les bases alloxuriques échappent en partie à l'oxydation normale et augmentent dans les urines, tandis que la proportion d'acide urique redevient normale. Alors éclatent les symptômes de la goutte légitime avec quantité normale d'acide urique, ainsi que Bartels l'avait constaté depuis longtemps (1866)(2); puis les lésions rénales s'accroissant avec l'augmentation des bases, l'acide urique diminue et peut même être réduit à des traces, dans un stade avancé de l'affection. Aussi, certains auteurs, Garrod en particulier, ont-ils pu soutenir que l'acide urique est diminué dans la goutte. Il y a donc, en résumé, dans la goutte, d'abord augmentation, puis diminution de l'excrétion urique; si l'auteur ne déclare pas expressément que l'acide urique se forme dans les reins, il dit que l'intégrité des reins est nécessaire à la formation de l'acide urique qui résulte de l'activité spécifique des cellules et du processus d'oxydation. Il base son opinion sur ce fait que l'ingestion d'hypoxanthine provoque, chez les animaux, des lésions rénales analogues à celles de la goutte, et sur l'apparition dans les urines de bases alloxuriques au lieu d'acide urique, dans toute néphrite.

La goutte consiste essentiellement en une destruction exagérée de la nucléine dont les produits sont éliminés par le rein, sous forme d'acide urique quand il est sain, sous celle de bases alloxuriques quand le rein se sclérose graduellement; c'est alors qu'apparaissent les accidents d'auto-intoxication. L'accès de goutte aiguë est l'expression clinique d'une destruction subitement accrue de la nucléine dont les dérivés irritent les reins, ce qui se traduit du côté des urines par l'apparition d'albumine, d'éléments figurés, etc.; cet accès ne peut donc plus être considéré comme un heureux incident, ainsi qu'on le croyait autrefois, d'autant plus que, de sa répétition, naissent les lésions et dépôts articulaires qui aboutissent aux déformations permanentes et à l'infirmité. Comme conséquence thérapeutique, Kölsch dit qu'en l'absence d'un spécifique connu capable d'empêcher ou de diminuer la destruction de la nucléine, il faut éviter toutes les causes qui peuvent augmenter ou provoquer cette destruction, et écarter de l'alimentation toutes les substances riches en nucléine; il termine en insistant sur l'importance de la recherche de *basophilie périnucléaire* (3) dans le sang et des corps alloxuriques dans l'urine.

(1) Kölsch, *Société imp. roy. des médecins de Vienne*, oct. 1895.

(2) Bartels, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. 1, p. 28, 1866.

(3) Les globules blancs normaux et adultes contiennent, dans leur protoplasma, des

### Influence de l'alimentation sur la diathèse urique. — Régime alimentaire rationnel de la goutte

Il en est de l'alimentation comme des agents thérapeutiques, à l'égard de la diathèse urique : c'est encore sur des goutteux qu'on a étudié son influence, et les résultats obtenus depuis longtemps déjà, alors même que l'on n'avait pas encore établi la relation de l'excrétion urique avec la désassimilation des éléments cellulaires nucléiniques, étaient assez nets pour que Pfeiffer pût déclarer formellement qu'un régime alimentaire rationnellement et pratiquement institué rend toute médication inutile.

Hermann (1), goutteux et expérimentant sur lui-même, avait observé une fois de plus que c'est avec le régime carné que l'excrétion urique atteint son maximum, et qu'elle tombe au minimum avec l'alimentation purement végétale, les différences constatées n'étant, d'ailleurs, pas considérables.

Haig conseille aux goutteux un régime dans lequel dominent les végétaux et le laitage : pain, nouilles, fruits avec lait, beurre et œufs.

Pfeiffer (2) diffère sensiblement de Haig dans ses recommandations ; comme base de l'alimentation, il préconise les albuminoïdes naturels : viande et œufs, les graisses et les végétaux herbacés, en écartant les hydrocarbonés et, surtout, les farineux et les sucres.

Les aliments albuminoïdes empêchent l'apparition de la cachexie et, par les sels alcalins que contiennent viandes et œufs, maintiennent l'acide urique produit dans un état de solubilité saline tel qu'il est rapidement éliminé sans pouvoir se déposer à l'état cristallin dans les tissus, d'autant plus que les légumes verts, la salade, les racines, les fruits augmentent l'alcalinité du sang et des liquides plasmatiques, et neutralisent l'acide sulfurique qui résulte de la désassimilation des matières albuminoïdes. En fin de compte, cette diète carnée et végétale, bien que provoquant une augmentation manifeste de l'acide urique et de l'urée dans les urines, donne aux liquides divers de l'économie un maximum d'alcalinité qui comporte une prompte et facile excrétion de l'acide urique.

Le lait doit être rejeté parce qu'il donne trop facilement lieu, dans le tube digestif, à une production d'acide lactique ; il en est de même des hydrocarbonés qui fermentent si facilement dans l'intestin ; et les acides qui en résultent,

grains éosinophyles ( $\alpha$ -granula de Ehrlich, colorés, après fixation, par les couleurs d'aniline dites acides) qui paraissent constitués par une globuline. Cuénot a constaté que, quelquefois, dans le sang normal, mais plus généralement dans des circonstances pathologiques, on trouve des cellules identiques comme forme et granulations aux globules blancs, sauf que les granulations protoplasmiques sont devenues basophyles, c'est-à-dire sont colorées, après fixation, par les couleurs d'aniline dites basiques (*Arch. de biol.*, t. XIII, 1893) ; c'est à ce dernier fait que Kolisch fait allusion par l'expression de *basophilie périmoléculaire*.

(1) Hermann, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XLIII, p. 273.

(2) Pfeiffer, *Verh. d. Congr. f. inn. Med.*, 1889, t. VIII, p. 195.

comme d'ailleurs ceux qu'introduisent les boissons fermentées, vin, bière, saturant les alcalis des aliments et des sucres digestifs, diminuent l'alcalinité du sang et favorisent le dépôt de l'acide urique libre dans les tissus. Pfeiffer a observé, en effet, qu'un homme sain soumis à un régime carné exclusif n'excrète dans les 24 heures que 23 d'acide urique libre sur 100 que contient l'urine, tandis que la proportion d'acide libre atteint 46 p. 100, c'est-à-dire presque le double, sous l'influence d'une alimentation amylacée.

Le vin et la bière sont nuisibles, surtout la dernière, non seulement par les acides qu'ils renferment, mais aussi par leur alcool. Aussi Pfeiffer recommande-t-il, au cas où l'alcool serait nécessaire au malade, de l'administrer sous une forme aussi pure que possible, par exemple à l'état de cognac, rhum, etc., avec adjonction d'eau alcaline pour contrebalancer son action nuisible.

Ebstein (1), d'accord avec l'auteur précédent, élimine aussi les hydrocarbonés et recommande les albuminoïdes, les corps gras, en particulier le beurre bien lavé, les fruits et l'eau comme boisson.

Avant d'énumérer les éléments du régime qu'il conseille aux gouteux et, en général, aux individus prédisposés à la gravelle et aux concrétions uriques de la vessie, Bunge (2) discute les conditions de variation de la réaction des urines sous l'influence des divers régimes alimentaires.

L'urine, normalement acide, ne devient alcaline qu'après absorption de sels de potassium dont l'acide organique, brûlé dans l'économie, donne naissance à du carbonate de potassium. Les fruits acides et les baies contiennent la potasse combinée aux acides végétaux, tartrique, malique, citrique, etc.; aussi, après leur ingestion en quantité suffisante, l'urine peut-elle présenter une réaction franchement alcaline et faire effervescence par addition d'un acide fort. Il en est de même après un repas de pommes de terre qui renferment beaucoup de malate de potassium, à côté d'une quantité très minime de matières protéiques ne produisant que très peu d'acide sulfurique. La viande, au contraire, et les aliments végétaux les plus importants, céréales et légumineuses qui, comme elle, sont riches en matières protéiques et en combinaisons phosphorées, donnent, par leur combustion dans l'organisme, de notables quantités d'acides libres, sulfurique et phosphorique, qui diminuent considérablement l'alcalinité du sang et augmentent l'acidité de l'urine. Qui dit alcalinescence du sang fortement réduite suppose, par cela même, moindre solubilité de l'acide urique dans ce liquide, tendance pour lui à devenir libre et, dès lors, par suite de sa presque insolubilité dans l'eau, à se déposer dans les tissus. L'augmentation de l'acidité de l'urine dans les conditions susvisées n'est donc que le résultat tangible de la diminution de l'alcalinité des liquides plasmatiques de l'organisme, diminution qu'il faut combattre.

Pour ce faire, il suffit de recommander les fruits acides, les baies, les végétaux herbacés, les pommes de terre dont les sels potassiques neutraliseront les acides forts résultant de la combustion de l'albumine alimentaire et de celle des tissus, et satureront l'acide urique, et de restreindre la quantité des ali-

(1) Ebstein, *loc. cit.*, p. 162.

(2) Bunge, *Chimie biologique*, trad. franç., 1891, p. 314.

ments riches en albuminoïdes et pauvres en bases capables de saturer les acides sulfurique et phosphorique dérivés de l'albumine. Dans ces conditions, l'acide urique maintenu en solution dans le sang grâce à l'excès d'alcali, amené au rein à l'état d'urate neutre très soluble, passe facilement dans l'urine dont l'acidité, réduite à son minimum, quelquefois même remplacée par une réaction alcaline, le maintient en dissolution sous la forme d'urate acide infiniment plus soluble que l'acide libre (1).

Bunge insiste particulièrement sur la nécessité, pour le goutteux, de supprimer complètement, de son alimentation, le fromage qui ne contient que la caséine (et le beurre) du lait à l'exclusion des sels restés dans le petit-lait, la viande salée et les poissons salés dont les sels basiques, passés dans la saumure et remplacés par le chlorure de sodium, sont complètement perdus pour le consommateur.

Il fait remarquer, avec beaucoup d'à propos, que les calculs vésicaux sont fréquents dans les pays comme la Saxe, l'Altembourg où l'on mange beaucoup de fromage, et que, s'il n'en est pas de même en Suisse (ajoutons dans les Vosges et dans la Normandie), cela tient à ce qu'à côté du fromage on manque beaucoup de fruits (et de pommes de terre) ; de même, les concrétions uriques se produiraient souvent parmi celles des populations de la Russie qui se nourrissent surtout de poissons salés. Nous pouvons donc en conclure que l'adjonction de la pomme de terre aux aliments salés ne combat pas seulement le scorbut, mais prévient encore la formation des calculs de la vessie.

Voyons maintenant ce que la théorie actuelle, qui rattache la production de l'acide urique pour la plus grosse part à la décomposition de la nucleïne et particulièrement à la désassimilation des leucocytes, va nous permettre d'ajouter aux judicieux conseils que nous venons de recevoir de Haig, Pfeiffer, Ebslein et Bunge.

Et d'abord, au point de vue thérapeutique, si nous ne connaissons aucun spécifique capable d'enrayer la désassimilation de la nucleïne, on peut, au moins, contribuer à l'oxydation aussi complète que possible et à la solubilisation de ses produits de décomposition, et, par suite, atténuer leur action nocive sur les reins et sur les divers tissus et organes, en maintenant à un degré suffisant l'alcalinescence du sang par l'usage des alcalins ; dans les cas aigus, on y joindrait, suivant les indications de Poehl, l'injection ou l'ingestion de la spermine soluble.

Quant au régime, consultons à son tour Kölich, l'auteur de la théorie nouvelle de la goutte envisagée comme diathèse alloxurique et non plus urique. Il partage complètement l'opinion des physiologistes que nous avons cités et recommande, comme eux, les légumes verts, les corps gras, les œufs, avec usage modéré des albuminoïdes (bœuf bouilli de préférence) et défense de l'alcool. Mais il complète la prescription, en ce qui concerne l'origine nucleinique de la goutte, en interdisant les tissus glandulaires riches en noyaux et les extraits de viande riches en bases xantho-nucleiniques, et permettant, au contraire, le lait et les œufs dont la nucleïne ne se dédouble pas en bases alloxuriques. D'après lui, les efforts

(1) Il y a intérêt à diminuer l'acidité du liquide urinaire sans toutefois le rendre trop souvent alcalin, sinon il faut craindre de substituer au dépôt urique que l'on veut éviter un dépôt de phosphates terreux qui peut avoir des inconvénients sérieux par sa formation dans la vessie.



musculaires exagérés sont nuisibles, par suite de l'augmentation qu'ils entraînent de la destruction de la nucleïne; mais un exercice modéré est salutaire.

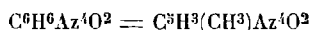
En résumé et pour conclure, en l'état actuel de nos connaissances sur l'origine de l'acide urique et sur la nature de la goutte, le régime alimentaire de l'arthritique peut être formulé de la manière suivante: — Viande en quantité modérée, lait, œufs, corps gras (beurre), légumes herbacés, tubercules, racines (oseille, épinards, choux, salade, salsifis, cardons, krônes, navets, carottes, pommes de terre); comme boisson, eau ou eau vineuse; — restreindre les légumes dits farineux, pois, haricots, lentilles; éviter les viandes et légumes conservés par la salaison, le fromage, l'alcool et la bière; supprimer absolument les tissus glandulaires divers, la cervelle, les extraits de viande.

### BASES XANTHIQUES

Les bases xanthiques qui ont été trouvées dans l'urine sont au nombre de huit: la xanthine  $C^8H^4Az^4O^2$ , l'hétéroxanthine ou méthylxanthine  $C^5H^3(CH^3)Az^4O^2$ , la paraxanthine ou diméthylxanthine  $C^5H^2(CH^3)^2Az^4O^2$ , l'hypoxanthine ou sarcine  $C^5H^4Az^4O$ , la guanine  $C^5H^3Az^3O$ , l'adénine  $C^5H^5Az^3$ , la carnine  $C^7H^8Az^4O^3$ , enfin l'épisarcine  $C^5H^6Az^3O$ , que Balke a obtenue concurremment avec l'hypoxanthine, dans la purification de ce dernier corps.

La xanthine, l'hypoxanthine, l'adénine et la carnine ayant été étudiées à propos du tissu musculaire (p. 483 et suivantes), il ne nous reste à décrire en particulier que les quatre autres.

### HÉTÉROXANTHINE, MÉTHYLXANTHINE



L'hétéroxanthine, découverte par Salomon (1) dans l'urine humaine, est une substance blanche, amorphe, formée de grains de la grosseur de ceux du pavot, mais cristallisant en lamelles de sa solution ammoniacale. Sous l'influence de la chaleur, elle se volatilise sans fondre, et dégage de l'acide cyanhydrique.

Peu soluble dans l'eau froide, elle se dissout mieux dans l'eau bouillante, mais est insoluble dans l'alcool et dans l'éther.

Elle se combine aux acides pour former des sels définis, parmi lesquels le *chlorhydrate* est remarquable par son insolubilité relative et sa cristallisation en feuillets superposés et transparents qui ont jusqu'à 1 centimètre de long; au contact de l'eau qui les rend très blancs et très limpides, ils se décomposent, sur-

(1) Salomon, *Ber. d. chem. Ges.*, t. XVIII, p. 3407, 1885, et *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 412 et 415.

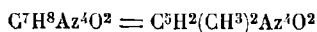
tout à chaud, avec mise en liberté d'hétéroxanthine. Le chlorhydrate se combine avec le chlorure de platine sous la forme d'un sel double.

Si l'on dissout le chlorhydrate d'hétéroxanthine dans une solution étendue et chaude de soude, puis qu'on refroidisse, il se dépose rapidement des cristaux brillants d'*hétéroxanthine sodée* très peu soluble dans la lessive de soude, soluble, au contraire, dans l'eau. Cette dernière solution, neutralisée par un acide, laisse déposer la base organique amorphe et peu soluble ; elle est également précipitée par le sous-acétate de plomb et l'ammoniaque.

Le chlorure mercurique donne, dans la solution d'hétéroxanthine, un précipité gris jaunâtre qui se transforme spontanément, en 12 ou 24 heures, en cristaux incolores. La solution ammoniacale ou azotique de la base est précipitée par le nitrate d'argent ; le précipité se dissout à chaud dans l'acide azotique dilué et se dépose ensuite, de la solution pas trop concentrée, en cristaux prismatiques et tabulaires d'*azotate d'hétéroxanthine-argentique*.

L'hétéroxanthine est précipitée par le sous-acétate de plomb ammoniacal, et par l'acétate de cuivre à froid.

#### PARAXANTHINE, DIMÉTHYLXANTHINE



La paraxanthine, découverte en même temps par Thudichum(1) et Salomon(2) dans l'urine de l'homme, est isomérique de la théobromine. Elle forme des cristaux tubulaires hexagonaux groupés en rosaces, incolores et brillants, anhydres. Elle fond à 230°-270° sans décomposition ; à une température plus élevée, elle donne des vapeurs à odeur d'isonitrile, noircit et brûle.

Elle est peu soluble dans l'eau froide, plus soluble à chaud ; la solution est neutre au tournesol ; d'après Salomon, elle est insoluble dans l'alcool et dans l'éther froids, mais se dissout dans l'alcool chaud (Thudichum).

Elle forme avec les alcalis des combinaisons cristallines, comme l'hétéroxanthine, peu solubles dans un excès d'alcali, mais solubles dans l'eau, surtout à chaud, et recristallisant facilement par le refroidissement. Elle se combine aussi aux acides ; son chlorhydrate se dépose assez difficilement des solutions concentrées à l'état cristallin, et forme, avec le chlorure de platine, un chlorure double cristallisé en fines aiguilles de couleur orange.

Le chlorhydrate de paraxanthine, traité par l'acide picrique, donne un précipité abondant formé de paillettes jaunes qui se décomposent au contact de l'eau.

La solution de paraxanthine additionnée de chlorure mercurique se trouble, puis laisse déposer des cristaux prismatiques et incolores, solubles dans l'eau bouillante. Le nitrate d'argent précipite la paraxanthine de ses solutions nitrique ou ammoniacale en flocons gélatineux qui, dissous dans l'acide azotique chaud,

(1) Thudichum, *Ann. of. chem. medec.*, t. I, p. 163, 1879, *Grundzüge der anat. u. klin. Chem.*, Berlin, 1886, p. 245.

(2) Salomon, *Ber. d. ch. Ges.*, t. XVI, p. 195, 1883, et t. XVIII, p. 3406, 1885.

se transforment, après refroidissement, en aiguilles soyeuses et incolores de *nitrate de paraxanthine-argentique*.

La paraxanthine est également précipitée par l'acide phosphotungstique, l'acétate de cuivre chaud, l'acétate basique de plomb et l'ammoniaque.

## GUANINE



La guanine a été découverte par Unger dans le guano du Pérou. Elle a été trouvée, depuis, dans les excréments de l'araignée des jardins (Gorup Besancez et Will) et du héron (Herter), les écailles d'ablettes (Barreswill), la vessie nata-toire des poissons (Voit), les concrétions articulaires des pores arthritiques (Virchow), les cellules pigmentaires de la peau des reptiles (Ewald et Krukenberg); elle existe dans toutes les glandes, poumons, foie, pancréas (Scherer), et dans les produits de la putréfaction de la levure de bière. Elle existe également dans le règne végétal, jeunes pousses de la vigne, du platane, etc., et provient, comme les autres bases xanthiques, du dédoublement de la nucleine qui existe dans les noyaux des cellules aussi bien animales que végétales.

**Extraction de la guanine du guano.** — On épuise le guano, par ébullition avec un lait de chaux clair, jusqu'à ce que les eaux de décantation, d'abord brun foncé, passent incolores. Le résidu, ainsi débarrassé d'ammoniaque, d'acides volatils et de pigment, est épuisé à plusieurs reprises par une solution bouillante de carbonate de soude qui dissout acide urique et guanine. Les liqueurs réunies, additionnées d'acétate de soude, sont ensuite sursaturées par l'acide chlorhydrique qui précipite les deux corps qu'on lave à l'eau acidulée et traite enfin par l'acide chlorhydrique bouillant. Ce dernier laisse l'acide urique en majeure partie insoluble et donne, après filtration et refroidissement, des cristaux de chlorhydrate de guanine, encore mélangés d'un peu d'acide urique. Les cristaux sont dissous dans l'eau, et la solution est traitée par l'ammoniaque; le précipité obtenu est redissous dans l'acide azotique bouillant qui détruit l'acide urique. Par le refroidissement, l'azotate de guanine cristallise; le sel essoré, redissous dans l'eau et traité par l'ammoniaque, abandonne la guanine.

**Propriétés de la guanine.** — Poudre blanche, amorphe, insoluble dans l'eau, dans l'alcool et dans l'éther, très soluble dans les acides et les alcalis, insoluble dans l'ammoniaque. Comme les corps précédents, elle s'unit aux acides et aux bases, et même aux sels.

Avec les acides, elle forme des combinaisons cristallines dans lesquelles elle fonctionne comme élément mono- et bibasique; on connaît le chlorhydrate  $\text{C}^5\text{H}^5\text{Az}^5\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , cristallisé en fines aiguilles incolores, le chloroplatinate, jaune orangé,  $\text{C}^5\text{H}^5\text{Az}^5\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{PtCl}_4$ , l'azotate  $\text{C}^5\text{H}^5\text{Az}^5\text{O} \cdot \text{AzO}^3\text{H} \cdot 1 \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ , le sulfate

$C^5H^5Az^5O.SO^4H^2.H^2O$ , en longues aiguilles; ces sels sont solubles dans l'eau, mais assez peu stables.

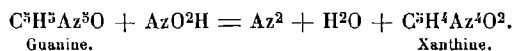
Le bichromate de potassium concentré donne, avec la solution de chlorhydrate de guanine, un précipité rouge orangé de cristaux prismatiques. L'acide picrique saturé à froid donne un précipité jaune orangé, encore net dans la solution de 4 milligramme de guanine pour 20 centimètres cubes d'eau. Le cyanure jaune produit un précipité cristallin jaune brun, très difficilement soluble, comme le précédent (Capranica) (1).

La guanine est insoluble dans les acides formique et acétique (Neubauer et Kerner).

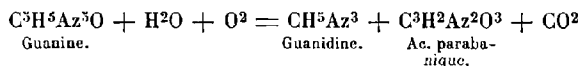
La solution de guanine dans la soude, additionnée d'un excès d'alcool, abandonne une combinaison cristalline de *guanine sodique*  $C^5H^3Na^2Az^5O$ ; la baryte donne, dans les mêmes conditions, une *guanine barytique*  $C^5H^3BaAz^5O$ , cristallisée en fines aiguilles.

Traitée par l'azotate d'argent, la solution nitrique de guanine donne un précipité amorphe qui contient  $C^5H^5Az^5O.AzO^2Ag$ . Le chlorhydrate de guanine, additionné de sublimé, laisse déposer des prismes microscopiques qui répondent à la constitution  $C^6H^5Az^5O.HgCl^2.2\frac{1}{2}H^2O$ .

L'acide azoteux transforme la guanine en xanthine :

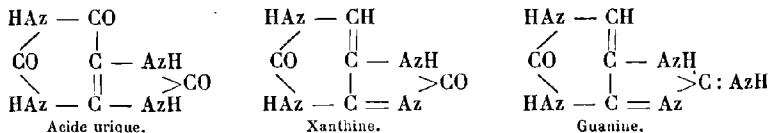


Traitée par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potassium, la guanine s'oxyde et se décompose en guanidine, acide parabanique et acide carbonique, avec un peu d'acide oxalorique, de xanthine et d'urée comme produits accessoires :



Si l'on remarque que la guanine  $AzH : C \begin{cases} \swarrow AzH^2 \\ \searrow AzH^2 \end{cases}$  représente l'urée dont l'O fixé sur C est remplacé par le radical diatomique  $(AzH)^2$ , on voit que cette décomposition est parallèle à celle que subit, dans les mêmes conditions, l'acide urique en urée, acide parabanique et acide carbonique (p. 758).

Il existe donc, entre la guanine, la xanthine et l'acide urique, des relations intimes; Fischer (2) envisage la guanine comme de la xanthine dans laquelle un reste urée est remplacé par un reste guanidine; les formules suivantes mettent en évidence ces relations :

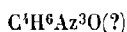


(1) Capranica, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 233, 1880.

(2) Fischer, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. CCXV, p. 233, 1882.

**Réactions caractéristiques.** — 1° Les solutions acides de guanine donnent, avec le bichromate de potassium, le cyanure jaune et l'acide picrique, des précipités insolubles (car. distinct. de la xanthine et de l'hypoxanthine, Capranica); — 2° évaporée dans une capsule avec un peu d'acide azotique, elle donne un résidu jaune qui se colore en rouge à froid, et en pourpre à chaud, après addition de potasse.

## ÉPISARCINE



L'épisarcine est une nouvelle base xanthique que Balke (1) a réussi à isoler en appliquant le procédé de préparation des bases xanthiques indiqué par Salomon au volume énorme de 1.600 litres d'urine qui lui ont donné 0<sup>gr</sup>,40 de ce composé.

On l'extrait de la combinaison d'hypoxanthine + azotate d'argent qu'on purifie par cristallisation pour éliminer complètement la xanthine argentique et qu'on transforme ensuite en hypoxanthine argentique au moyen de l'ammoniaque. Le filtratum faiblement ammoniacal laisse cristalliser de fines aiguilles d'épisarcine qui peuvent atteindre 1 centimètre de longueur.

Pour la débarrasser de toute trace d'hypoxanthine, on la redissout dans l'ammoniaque étendue et on la précipite par un courant d'acide carbonique. Sa composition répond à la formule probable  $C^4H^6Az^3O$ .

Salomon (2) a pu extraire également l'épisarcine de l'urine du porc, du bœuf et de celles de deux leucémiques; ces dernières lui ont fourni, en outre, un composé azoté ressemblant beaucoup à la carnine.

L'épisarcine cristallise en fines aiguilles incolores, difficilement solubles dans l'eau (13.000 p.), plus solubles dans l'eau ammoniacale. Avec l'acide chlorhydrique, elle forme un chlorhydrate soluble et cristallisable en aiguilles; sa solution aqueuse donne, avec le nitrate d'argent, un précipité insoluble dans l'acide nitrique, soluble dans l'ammoniaque. Elle ne forme pas de combinaison sodique, et n'est pas précipitée par l'acide picrique.

**Réactions caractéristiques.** — 1° Réaction de Weidel négative; — 2° évaporée avec quelques gouttes d'acide nitrique, l'épisarcine laisse un résidu jaune qui pâlit au contact d'une goutte de potasse; — 3° la solution dans l'acide chlorhydrique concentré, additionnée d'un peu de chlorate de potassium et évaporée, laisse un résidu blanc qui se colore en violet dans une atmosphère d'ammoniaque.

(1) Balke, *J. f. prakt. Ch.*, t. XLVII, p. 537, 1893.

(2) Salomon, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 207, 1894.

### Relations des bases xanthiques entre elles

Ces bases constituent, par leur ensemble, une famille naturelle. L'hétéroxanthine et la paraxanthine peuvent être considérées comme des dérivés méthylés de la xanthine; la guanine est transformée en xanthine sous l'influence de l'acide azotique (Fischer) (1); l'adénine donne de l'hypoxanthine dans les mêmes conditions (Kossel) (2).

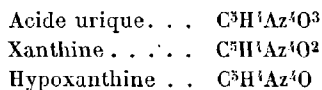
On a vu précédemment que Fischer considère la guanine comme de la xanthine dans laquelle un carboxyle uréique : CO serait remplacé par un radical guanidique = C = AzH.

Les formules suivantes font ressortir et expliquent ces transformations diverses :



et montrent qu'il y a, entre la xanthine et la guanine, la même relation qu'entre l'hypoxanthine et l'adénine.

La xanthine et l'hypoxanthine ne diffèrent, en outre, de l'acide urique que par 1 puis 2 atomes d'O, et paraissent en être des dérivés moins oxygénés :



Et, de fait, Strecker et Rheineck ont pu réduire l'acide urique, sous l'influence de l'hydrogène naissant, en xanthine, puis en hypoxanthine, tandis que les agents d'oxydation transforment la guanine et l'hypoxanthine en xanthine, mais ne permettent cependant pas de passer de celle-ci à l'acide urique. Ces réactions chimiques ont bien été contestées ultérieurement par Fischer et Kossel; mais Mach (3) a constaté, chez des oiseaux, une notable augmentation de l'acide urique après ingestion d'hypoxanthine (60 à 70 % de transformée), et Baginsky (4) a observé, chez les chiens, l'augmentation de la xanthine urinaire avec absorption d'hypoxanthine.

Nous allons passer succinctement en revue certaines propriétés qui sont communes tantôt à toutes les bases xanthiques, d'autrefois à quelques-unes seulement.

(1) Fischer, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. CCXV, p. 309, 1882.

(2) Kossel, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. X, p. 258, 1886.

(3) V. Mach, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXIII, p. 148, 1887, et t. XXIV, p. 389, 1888.

(4) Baginsky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 397.

### Propriétés générales des bases xanthiques

Ces bases sont décomposées par la calcination, avec dégagement d'acide cyanhydrique et d'isonitrile.

Elles sont insolubles ou très peu solubles dans l'eau : la guanine est insoluble, la xanthine aussi peu soluble que l'acide urique ; puis la solubilité, toujours très faible, croît dans l'ordre suivant pour les autres bases : carnine, homologues de la xanthine, adénine et enfin hypoxanthine.

Elles forment des combinaisons avec les acides, les bases minérales et les sels.

Les combinaisons avec les alcalis sont, en général, solubles dans l'eau, tandis que celles qui renferment des métaux proprement dits sont très peu solubles ou insolubles. L'ammoniaque dissout à peine une trace de guanine, difficilement la carnine (Huppert), plus facilement l'adénine, et encore plus facilement l'hypoxanthine et les autres.

Toutes se dissolvent facilement dans les bases alcalines étendues et forment des combinaisons cristallisables dont elles sont déplacées plus ou moins complètement par l'acide acétique en excès ou par neutralisation exacte à l'aide des acides minéraux.

Les combinaisons barytiques cristallisables, de la forme générale  $X.Ba(OH)_2$ , sont insolubles (adénine) ou solubles seulement dans l'eau bouillante (guanine, xanthine, hypoxanthine).

Le sous-acétate de plomb ne précipite directement que la carnine ; la xanthine et ses homologues, l'hypoxanthine, ne sont précipités qu'après addition d'ammoniaque. L'acétate de cuivre précipite les bases xanthiques solubles dans l'eau, à froid pour l'hétéroxanthine, à chaud pour les autres, excepté pour l'adénine sur laquelle on ne connaît pas l'effet du réactif. Les précipités cupriques sont vert clair ou brunâtres.

Les bases xanthiques se dissolvent toutes facilement dans les acides minéraux et forment des sels cristallisables qui sont décomposés par l'action seule de l'eau, excepté pour l'adénine et la carnine. Ces solutions sont toutes précipitées complètement par l'acide phosphotungstique (Hirschler, Salomon) ; l'insolubilité complète du précipité dans les acides permet d'utiliser cette réaction pour l'extraction des bases xanthiques. L'acide phosphomolybdique agit de la même façon.

L'acide métaphosphorique précipite la solution chlorhydrique de guanine (le précipité est soluble dans les alcalis), mais non celles de xanthine, hypoxanthine, adénine (Kossel).

L'acide picrique précipite la guanine, l'hypoxanthine (Capranica) et la paraxanthine (Salomon) de leurs solutions acides ; le précipité jaunâtre est cristallin.

L'iode de potassium iodé donne, avec les solutions acides de guanine, xanthine et hypoxanthine, un précipité brun rouge sensible pour une dilution de  $\frac{1}{1000}$  (Kerner).

Le chlorure mercurique donne, avec toutes les bases xanthiques, un précipité formé par une combinaison cristalline de la base et du sel mercuriel. Toutes sont également précipitées, comme l'acide urique, par la solution ammoniacale de nitrate d'argent, à l'exception de la carnine dont on ignore encore l'action du réactif sur elle; les précipités gélatineux ou floconneux, peu solubles dans l'eau, insolubles dans l'ammoniaque, répondent à la formule  $X.Ag^2O(?)$ (1).

Le précipité argentique se dissout à chaud dans l'acide azotique dilué, et donne une combinaison avec le nitrate d'argent, de la forme  $X.AzO^3Ag$ , d'aspect cristallin et de solubilité dans l'acide azotique étendu variables pour chaque base. L'acide azotique de  $D = 1.10$ , à chaud, dissout à peine un peu du nitrate de guanine, d'adénine et d'hypoxanthine argentiques, plus facilement celui des autres bases. Ces combinaisons régénèrent le composé  $X.Ag^2O$ , par digestion dans l'azotate d'argent ammoniacal ou par la saturation au moyen d'un excès d'ammoniaque de leur solution nitrique.

La majeure partie des corps xanthiques, en particulier la xanthine, l'hypoxanthine et la guanine, forment, avec une solution d'un sel cuivreux (liqueur cupropotassique en voie de réduction par la glucose à chaud ou l'hydroxylamine à froid), de même que l'acide urique, des combinaisons floconneuses, blanches et insolubles, qui ne s'oxydent que lentement à l'air, et se rapprochent beaucoup des combinaisons xantho-argentiques précédentes (Drechsel) (2); elles ont été étudiées ensuite par Balke (3), qui a basé sur leur production un procédé de séparation et une méthode de dosage des bases xanthiques. Comme réactif cuivreux, on peut employer le mélange de sulfate de cuivre et d'hyposulfite de soude préconisé par Arthaud et Butte pour le dosage de l'acide urique; il précipite à froid la diméthylhypoxanthine, la guanine et la méthyladénine, à chaud l'adénine et l'hypoxanthine (Krüger) (4).

Quelques bases xanthiques possèdent des réactions de coloration spéciales.

**Réaction de Weidel** (5). — Un peu de substance est dissoute, à chaud, dans de l'eau chlorée récente ou de l'eau additionnée d'une trace d'acide azotique; la solution évaporée à sec au bain-marie donne un résidu blanc ou jaunâtre qu'on expose, sous une cloche de verre, à l'action d'une atmosphère de gaz ammoniac. La xanthine et ses deux homologues se colorent en rouge rosé ou pourpre; le résidu chauffé, traité par une goutte de soude ou de potasse, se colore en violet bleu (Salomon); la carnine donne les mêmes colorations, à condition de n'avoir employé qu'une petite quantité d'eau chlorée (Huppert). La guanine, l'hypoxanthine et l'adénine ne donnent pas cette réaction, qui appartient également à l'acide urique (réaction de la murexide).

(1) Il est à remarquer que, vu la très minime quantité des bases xanthiques contenues dans les urines, même à l'état pathologique (voir plus loin p. 705), le précipité argentique que produit dans l'urine l'azotate d'argent ammoniacal peut être envisagé comme formée presque exclusivement par la combinaison argentique de l'acide urique.

(2) Drechsel, *Deutsch. ch. Gesellsch.*, t. XXV, p. 2454, 1892.

(3) Balke, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XLVII, p. 537, 1893.

(4) Krüger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 351, 1893.

(5) Weidel, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CLVIII, p. 365, 1871.



**Réaction de l'acide azotique.** — On dissout un peu de matière dans l'acide azotique chaud et évapore à feu nu, ou mieux au bain-marie, jusqu'à dessiccation.

La xanthine et la guanine donnent un résidu jaune citron de nitroxanthine (Strecker) (1) qui devient jaune orangé au contact d'une goutte de potasse ou de soude. La solution évaporée se colore en violet rouge, et laisse un résidu pourpre foncé (Strecker) qu'une dessiccation complète fait virer au bleu indigo pur, pour repasser au violet à l'air humide (Brücke) (2). Une goutte de chlorure ammoniacal, déposée sur le résidu, donne une solution jaune. Les homologues de la xanthine, pas plus que l'hypoxanthine, ne donnent cette réaction.

Sous l'influence de la putréfaction pancréatique, la guanine, la xanthine, et, un peu moins facilement, l'hypoxanthine sont décomposées (Baginsky) (3); d'après Schindler (4), la guanine est d'abord transformée en xanthine et l'adénine en hypoxanthine.

**Extraction et préparation des bases xanthiques.** — Pour obtenir un rendement appréciable, on doit mettre en œuvre un volume considérable d'urine, par suite de la présence de ces bases en proportion très minime; on opère sur au moins 100 litres d'urines. L'opération se compose nécessairement de deux parties : précipitation ou extraction des bases, puis séparation de ces bases les unes des autres. On utilise, pour la précipitation, les diverses réactions mentionnées précédemment, c'est-à-dire l'action : 1° du nitrate d'argent en solution ammoniacale (procédé de Salomon) (5), basé sur le principe trouvé par Salkowski) (6); 2° ou bien de l'acide phosphotungstique avec transformation ultérieure du précipité en combinaison argentique insoluble (procédé Hofmeister (7); 3° enfin, de l'acétate de cuivre à chaud (procédé de G. Pouchet) (8).

Puis on consacre les précipités argentique et cuivrique à la séparation des diverses bases qu'ils renferment. Nous renverrons, pour la description des méthodes employées, très longues et très minutieuses, aux travaux originaux de leurs auteurs et au résumé aussi complet que succinct qu'en a donné Huppert (9) dans sa dernière édition de l'œuvre primitive de Neubauer et Vogel.

**Réactions caractéristiques et différentielles des bases xanthiques.** — Les procédés d'extraction et de séparation indiqués présentent des points d'arrêt assez nets pour reconnaître, à chacun d'eux, la substance à laquelle on a affaire. On peut cependant recourir encore aux caractères suivants, indiqués par Huppert (*loc. cit.*).

(1) Strecker, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CVIII, p. 137, 1858.

(2) Brücke, *Monatsheft. f. Chem.*, t. VII, p. 617, 1886.

(3) Baginsky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 396.

(4) Schindler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 439, 1889.

(5) Salomon, *Ber. d. ch. Ges.*, t. XVI, p. 195, 1883, et *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. VII, supp. p. 65, 1884.

(6) Salkowski, *Virchow's Archiv*, t. L, p. 193.

(7) Hofmeister, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. V, p. 67, 1881.

(8) G. Pouchet, *Contribution à la connaissance des matières extractives de l'urine*, thèse, Paris, 1880, p. 16.

(9) Huppert, *Analyse des Urines*, 1890, p. 213 à 218, Wiesbaden.

Toutes les bases xanthiques sont précipitées, comme l'acide urique, par l'azotate d'argent ammoniacal; mais l'acide urique se distingue par son insolubilité dans l'acide chlorhydrique. La précipitation par ce réactif peut donc être utilisée, avec la restriction relative à l'acide urique, pour reconnaître si on a affaire à une base xanthique. La combinaison argentique de l'épisarcine est la seule qui se dissolvent dans l'ammoniaque.

La carnine seule est précipitée par l'acétate basique de plomb, les autres bases exigent, en outre, l'addition d'ammoniaque. L'hétéroxanthine est précipitée à froid par l'acétate de cuivre; la combinaison de paraxanthine-chlorure mercurique est soluble dans l'eau, surtout à chaud.

La paraxanthine est caractérisée au microscope par ses cristaux tabulaires hexagonaux; les cristaux aiguillés de l'adénine se ternissent à 53°.

La guanine est insoluble dans l'eau et dans l'ammoniaque faible. Les homologues de la xanthine se distinguent de toutes les autres bases par l'insolubilité presque complète de leurs combinaisons sodique ou potassique dans les lessives alcalines.

Le chlorhydrate de paraxanthine est très soluble dans l'eau; ceux de guanine et d'hétéroxanthine cristallisent en longues aiguilles visibles à l'œil nu, celui de xanthine en octaèdres quadratiques, celui de l'hypoxanthine en aiguilles et tables, celui de l'épisarcine en aiguilles, celui de l'adénine en prismes courts, épais et brillants, avec face terminale unie, enfin celui de carnine en aiguilles groupées en rosaces. Les sels d'épisarcine, d'adénine et de carnine sont les seuls qui peuvent cristalliser de leur solution aqueuse sans être décomposés en leurs éléments par le dissolvant.

Les combinaisons argentiques de la guanine, de l'adénine, de la carnine, de l'hypoxanthine et de l'épisarcine sont insolubles ou presque insolubles dans l'acide azotique dilué.

La guanine et la xanthine donnent, avec l'acide picrique, un précipité jaune cristallin.

La xanthine, ses homologues, et la carnine donnent la réaction de Weidel (murexide); la xanthine et la guanine donnent la réaction de l'acide nitrique chaud.

Sous l'influence de l'hydrogène naissant (zinc + HCl), l'hypoxanthine et l'adénine donnent un produit de réduction dont la solution neutre ou alcaline se colore, à l'air, en rouge plus ou moins brunâtre.

### Présence des bases xanthiques dans l'urine en particulier

La XANTHINE a été découverte par Marcet (1819) dans une concrétion urinaire; Liebig et Wöhler l'ont rencontrée dans un autre calcul, et Bence-Jones dans un dépôt urinaire (1862). Strecker et Scherer ont démontré, dès 1858, qu'elle fait partie de l'urine normale dont elle est un élément constant. Neubauer en a retiré 1 gramme de 500 litres d'urine. Elle a été trouvée dans l'urine du porc (Pécile, Salomon) et du chien (Salomon).

La xanthine ne se trouve qu'en très petite quantité dans l'urine de l'homme avec régime mixte, 0<sup>sr</sup>,025 à 0,032 pour les 24 heures, d'après Stadthagen (1). Elle augmente dans l'inanition, après usage de pommades ou de bains sulfureux (Durr et Stromeyer), dans la fièvre et dans les affections du système nerveux (Pouchet) (2); dans une pachyméningite, Pouchet a trouvé 0<sup>sr</sup>,15 de xanthine et, dans un cas de tabes dorsalis, 0<sup>sr</sup>,08 dans l'urine des 24 heures. Elle augmente encore notablement dans la leucémie (0<sup>sr</sup>,005 à 0,159, moyenne 0,07 de 7 déterminations), en même temps que l'hypoxanthine, l'adénine (Stadthagen) (3) et l'hétéroxanthine (Salomon) (4). Baginsky (5) en a trouvé de 0<sup>sr</sup>,0028 à 0,0038 pour 100 centimètres cubes d'urine dans trois cas de néphrite infantile. Rohmann, dans un cas d'atrophie aiguë du foie, a obtenu le chiffre de 0<sup>sr</sup>,00406, toujours pour 100 centimètres cubes.

L'urine d'un chien contenait 0<sup>sr</sup>,014 de xanthine à côté de 57 grammes d'urée (Stadthagen); chez un autre animal, après un repas de 1 kilogramme de viande de cheval, l'urine ne contenait que des traces de xanthine, mais, par contre, l'hypoxanthine avait augmenté. Pécile a retiré, du litre d'urine d'un porc rhumatisant nourri avec du son, 0<sup>sr</sup>,0034 de xanthine.

L'HÉTÉROXANTHINE a été découverte par Salomon (6) dans l'urine de l'homme, puis dans celle du chien; elle est plus abondante dans la leucémie. L'auteur a dû opérer sur 1.000 litres d'urine pour obtenir 1 gramme de son produit; il put le caractériser dans 27 litres 1/2 d'urine de chien; et 6 lit. 3 d'urine de leucémique lui donnèrent 15 milligrammes d'hétéroxanthine.

La PARAXANTHINE a été trouvée presque en même temps, dans l'urine humaine, par Thudichum et par Salomon. Le premier l'avait dénommée *Urothéobromine*. Elle n'existe qu'en quantité infinitésimale dans l'urine dont Salomon a dû mettre en œuvre 1.000 litres pour la caractériser; son urine leucémique ne lui en donna pas la moindre trace.

La GUANINE est un élément normal de l'urine humaine, ainsi que l'a reconnu Pouchet (7); elle augmente dans les maladies fébriles et les affections nerveuses. Pécile (8) l'a trouvée également dans l'urine du porc, et, en opérant sur 20 litres, il a obtenu 0<sup>sr</sup>,0068 de guanine par litre.

Baginsky (9) a extrait, de l'urine d'un enfant atteint de néphrite diphtéritique, une base xanthique qu'il n'a pu caractériser avec précision, mais qui se rapprochait beaucoup de la guanine.

C'est à Salomon (10) que l'on doit la démonstration de la présence constante de l'HYPXANTHINE dans l'urine normale de l'homme, ainsi que dans celle du chien; elle était, d'ailleurs, vraisemblable depuis que Salkowski l'avait trouvée dans l'urine

(1) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, t. CIX, p. 414, 416, 418, 1887.

(2) Pouchet, *loc. cit.* (*thèse inaugur.*), p. 28 et 36.

(3) Stadthagen, *loc. cit.*, t. CIX, p. 396-402, p. 406.

(4) Salomon, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 415, 1887.

(5) Baginsky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 397.

(6) Salomon, *Ber. d. chem. Ges.*, t. XVIII, p. 3407, 1885.

(7) Pouchet, *loc. cit.*

(8) Pécile, *Ann. d. Chem.*, t. CLXXXIII, p. 141, 1876.

(9) Baginsky, *loc. cit.*

(10) Salomon, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. XI, p. 410, 411, 1887.

leucémique où elle est sensiblement accrue. Pouchet a confirmé le fait et a observé une augmentation dans les cas de fièvre et de maladies des nerfs. Thudichum l'a extraite d'urines de maladies du foie et des reins. Mosler a voulu faire de la présence de l'hypoxanthine, dans l'urine, un signe caractéristique de la leucémie liénale.

Pour caractériser l'hypoxanthine, Salomon a dû opérer sur 500 litres d'urine normale humaine; dans la leucémie, Stadthagen (1) a trouvé 0<sup>sr</sup>,07 de xanthine et de 0 à 0,027 (en moyenne 0,009) d'hypoxanthine; enfin Baginsky (2) en a retiré 0<sup>sr</sup>,0085 par litre, de l'urine d'un chien nourri avec de la viande.

Après son ingestion, l'hypoxanthine disparaît pour la plus grande partie dans l'économie, une minime partie seulement passant dans les urines. Mach (3) a observé sa transformation, dans l'organisme des oiseaux, en acide urique qui ne proviendrait donc pas exclusivement d'une synthèse à l'aide de l'ammoniaque.

L'ÉPISARCINE, découverte par Balke dans l'urine humaine, existe également dans l'urine du porc et du bœuf (Salomon), mais à l'état de trace infinitésimale.

L'ADÉNINE a pu être extraite et caractérisée par Stadthagen (4) en opérant sur 10 litres d'urine leucémique, alors que le même volume d'urine normale ne donnait qu'un résultat négatif, ce que Kossel a confirmé.

Enfin la CARNINE fait également partie des urines normales, mais toujours à l'état de traces, et augmente dans les fièvres et les affections du système nerveux (Pouchet) (5).

Gautier (6) admet que les urines normales doivent aussi contenir la *pseudo-xanthine* C<sup>4</sup>H<sup>5</sup>Az<sup>2</sup>O, que l'on a pu souvent confondre avec la xanthine.

Au point de vue de l'influence du régime alimentaire sur l'excrétion des bases xanthiques, Camerer (7) a constaté que l'azote urinaire de ces bases, ainsi que celui de l'acide urique, augmente sensiblement après l'ingestion des végétaux, particulièrement de légumes verts et de fruits.

### Origine, rôle physiologique des bases xanthiques

Depuis les remarquables travaux de Miescher et Kossel, sur les nucleines, et la démonstration de la présence constante, dans leurs produits de décomposition aussi bien que dans ceux des organes ou des éléments cellulaires qui les contiennent en abondance (foie, rate, pancréas, glandes diverses, globules de pus, levure de bière, etc.), de la xanthine, de l'hypoxanthine, de la guanine et de l'adénine, il est incontestable que la vieille théorie qui faisait dériver les premiers de ces corps des matières albuminoïdes, comme, d'ailleurs, l'acide urique, auquel

(1) Stadthagen, *Virchow's Arch.*, t. CLX, p. 406.

(2) Baginsky, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. VIII, p. 398.

(3) Mach, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXIII.

(4) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, 109, p. 415.

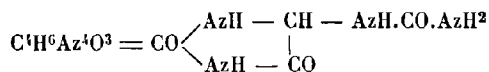
(5) Pouchet, *loc. cit.* (thèse), p. 19 et 28.

(6) Gautier, *Chimie biologique*, 1890, p. 619.

(7) Camerer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVIII, p. 72, 1891.

ils sont si intimement liés par leur constitution moléculaire et leurs produits de décomposition, a fait son temps et ne doit plus être admise, d'autant plus que jamais on n'a pu préparer ces bases leucomaïques en partant d'une matière albuminoïde autre que la nucleïne (von Noorden). On doit donc envisager aujourd'hui les bases xanthiques comme les produits de desassimilation parvenus à leur forme définitive, de la nucleïne des noyaux cellulaires. Leur augmentation dans la leucémie, concomitante de celle de l'acide urique, ainsi que dans les affections des reins, du foie, des nerfs, et dans la fièvre, vient, d'ailleurs, à l'appui de cette opinion (1). De là, la dénomination de *bases nucleiniques* qui tend aujourd'hui à se substituer à la dénomination primitive de bases xanthiques.

## ALLANTOÏNE



Découverte par Vauquelin (2) et Buniva dans le liquide amniotique de la vache, elle a été extraite par Lassaigne (3) du liquide allantoïdien qui paraît s'être trouvé mélangé aux eaux de l'amnios, dans le liquide analysé par les précédents chimistes. Wöhler (4) l'a trouvée dans l'urine du veau nourri à la mamelle ou allaité artificiellement. Elle existe dans l'eau amniotique de la femme et l'urine des enfants nouveau-nés pendant les huit jours qui suivent la naissance, dans l'urine des femmes enceintes (Gusserow) (5) et même dans l'urine de l'homme (Ziegler et Hermann, cités par Gusserow). D'après Meissner (6), elle fait partie constituante de l'urine normale du chien, du chat, du cobaye, ce que Salkowski (7) a confirmé plus tard. Pouchet (8) l'a trouvée en petite quantité dans l'urine de l'homme, en plus forte proportion dans celle des femmes enceintes; la proportion était encore plus forte dans un cas de diabète et un autre cas d'hystérie avec convulsions. Naunyn en a constaté la présence dans un liquide de kyste ovarique, et Muskatelli dans un liquide d'ascite, chez un malade atteint de cirrhose du foie (9); enfin Liebig et Wöhler l'ont obtenue comme produit d'oxydation de l'acide urique.

L'allantoïne existe encore dans le règne végétal, dans les pousses de platane

(1) Se reporter à la discussion relative à l'origine nucléaire de l'acide urique (p. 767).

(2) Vauquelin et Buniva, *Ann. de Ch.*, t. XXXIII, p. 269, 1799.

(3) Lassaigne, *Ann. de Ch. et de Phys.* (2), t. XVII, p. 301.

(4) Wöhler, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. LXX, p. 220, 1849.

(5) Gusserow, *Arch. f. Gynækol.*, t. III, p. 269, 1871.

(6) Meissner, *Zeitsch. f. rat. Medic.* (3), t. XXXI, p. 303, 1888.

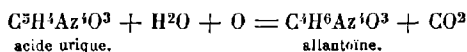
(7) Salkowski, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XI, p. 500, 1878.

(8) Pouchet, *Contribution à la connaissance des matières extractives de l'urine*, Paris, 1880, p. 28 et 37.

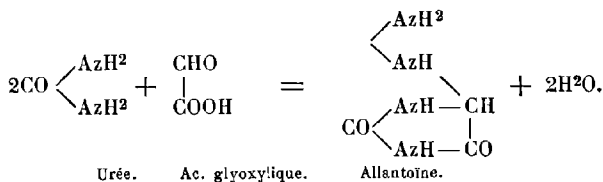
(9) Muskatelli, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 202.

(0,55 à 1 0/0 de matière première sèche, Schulze et Barbieri) (1), dans les germes du froment (Richardson et Crampton) (2) et dans l'écorce de l'œsculus hypocas-tanum (Schulze et Bosshard) (3).

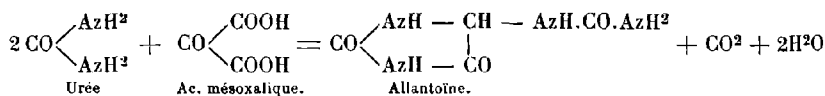
**Synthèse et préparation.** — 1° L'allantoïne est un produit de l'oxydation, à froid, de l'acide urique par le bioxyde de plomb (Liebig et Wœlher), le permanganate (Claus et Emde) ou le ferricyanure de potassium, en milieu alcalin :



2° Grimaux (4) en a réalisé la synthèse en portant à 100° un mélange d'urée et d'acide glyoxylique :



3° Michael (5) est arrivé au même résultat en chauffant à 110° un mélange d'urée et d'acide mésoxalique :



4° *Extraction du liquide allantoïdien ou de l'urine du jeune veau.* — On concentre par évaporation le liquide allantoïdien (ou son mélange avec l'eau amniotique, ou bien l'urine des jeunes veaux), ou encore on en fait d'abord un extrait alcoolique dont on sépare l'alcool par distillation; le résidu abandonné au froid donne une masse cristalline qu'on lave avec de petites quantités d'eau, l'allantoïne restant comme corps moins soluble que ceux avec lesquels elle était mélangée. On la purifie par cristallisation dans l'eau bouillante, après décoloration par un peu de noir animal.

Il est bien préférable de suivre le procédé de Meissner (6) qui donne un produit plus pur. L'urine est précipitée par l'eau de baryte; le liquide filtré, privé par l'acide sulfurique de l'excès de baryte et encore alcalin, est traité par le sublimé corrosif tant qu'il se forme un précipité. Le mélange devenu acide est neutralisé

(1) Schulze et Barbieri, *Deuts. chem. Gesell.*, t. XIV, p. 1602 et 1834.

(2) Richardson et Crampton, *Deuts. chem. Gesell.*, t. XIX, p. 1180.

(3) Schulze et Bosshard, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 420.

(4) Grimaux, *Ann. de Ch. et de Phys.* (5) 1877, t. XI.

(5) Michael, *Amér. Chem. Journ.*, t. V, p. 198; *Bull. Soc. Chim.*, t. XLII, p. 295.

(6) Meissner, *Zeitsch. f. rat. Med.* (3), t. XXIV, p. 104; t. XXXI, p. 297 et 304.

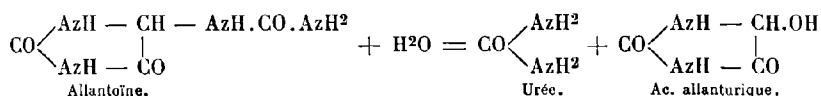
par la potasse et traité encore par le sublimé. Le précipité, recueilli sur filtre, est lavé à l'eau, mis en suspension dans l'eau et décomposé par l'hydrogène sulfuré; le liquide séparé par filtration du sulfure de mercure, et acidulé au besoin pour maintenir les phosphates terreux en dissolution, est évaporé à sirop et mis en cristallisation.

**Propriétés.** — L'allantoïne cristallise en prismes rhomboédriques brillants et transparents ou en aiguilles fines, groupées en aigrettes; elle est incolore, neutre, difficilement soluble dans l'eau froide [131 parties (Grimaux), 180 p. (Schulze et Barbieri)], plus soluble dans l'eau chaude (30 parties), insoluble dans l'alcool absolu froid et dans l'éther, soluble dans les bases alcalines et leurs carbonates.

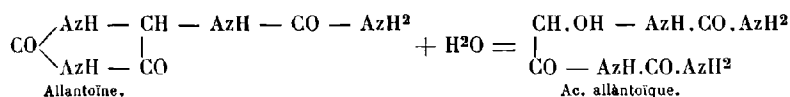
Bien que neutre au tournesol, elle se combine avec les bases ainsi qu'avec les acides, sous forme de sels bien définis. Les combinaisons argentique et mercurique sont utilisées pour caractériser l'allantoïne, qui donne la première au contact de l'azotate d'argent ammoniacal, et l'autre par le nitrate mercurique et non par le chlorure. L'allantoïne argentique (grains sphériques amorphes) a pour formule  $C^4H^8AgAz^4O^3$ , et contient 40, 75 p. 100 d'argent.

Les solutions ne sont précipitées ni par les sels de plomb, ni par l'acide phosphomolybdique.

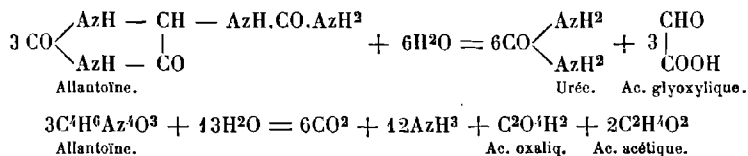
Les acides décomposent l'allantoïne, à chaud, en *urée* et *acide allanturique* :



La solution d'allantoïne dans les bases alcalines se transforme spontanément, au bout de quelques jours, en *acide allantoiïque*  $C^4H^8Az^4O^4$ , non précipité par l'acide acétique :

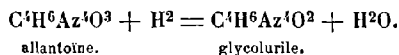


A l'ébullition, les alcalis décomposent l'allantoïne et la dédoublent en acide carbonique, ammoniacque (proviennent de l'urée formée), et en acides carbonique, oxalique et acétique (proviennent de l'acide glyoxylique) :



L'allantoïne est transformée, par l'amalgame de sodium et l'eau, en *glycoturine*

qui se dépose en cristaux octaédriques de la solution acidulée par l'acide sulfurique :



Les oxydants, au contraire (acide azotique à 100°) la dédoublent en acides *allanique*  $\text{C}^4\text{H}^3\text{Az}^3\text{O}^5$  et *allanturique*  $\text{C}^3\text{H}^4\text{Az}^2\text{O}^3$ . Elle réduit la solution cupropotassique avec formation d'oxyde cuivreux rouge.

L'hypobromite de soude décompose l'allantoïne à froid, et en dégage moitié de son azote à l'état gazeux (Malerbe) (1).

**Réactions caractéristiques de l'allantoïne.** — 1° L'allantoïne donne la réaction du furfurole (p. 734), mais plus lentement et avec moins d'intensité que l'urée (Schiff) (2); — 2° La solution aqueuse donne, avec l'azotate d'argent ammoniacal, un précipité floconneux et brillant formé de gros grains sphériques visibles au microscope; — 3° La solution aqueuse réduit la liqueur cupropotassique; — 4° On fait bouillir la solution dans un peu de potasse concentrée jusqu'à ce que les vapeurs bleussent fortement le tournesol rouge; le liquide saturé par l'acide acétique donne, avec le chlorure de calcium, un précipité blanc d'oxalate de calcium soluble dans l'acide chlorhydrique. — L'allantoïne ne donne pas la réaction de la murexide.

**Rôle physiologique de l'allantoïne.** — L'allantoïne, que l'on a crue spéciale au liquide allantoidien et à l'urine des nouveau-nés, paraît devoir être envisagée aujourd'hui comme un élément constant de l'urine normale de l'homme et des animaux, dans laquelle elle augmente notablement sous certaines influences physiologiques et pathologiques.

A l'état normal, elle apparaît en proportion plus forte dans l'urine des nouveau-nés, dans celle du veau allaité, pour disparaître en même temps que cesse l'alimentation lactée. Il en est de même chez le chien et le chat soumis à un régime très riche en graisses (Meissner (3) et Joly), ou quand on a provoqué chez l'animal des troubles respiratoires par l'injection intra-veineuse d'huile (Frerichs et Stœdeler) (4).

L'allantoïne doit être considérée comme un produit de déchet qui peut avoir son origine dans l'acide urique; en effet, Salkowski (5) a observé une augmentation considérable de l'allantoïne, de l'acide oxalique et de l'urée, chez un chien auquel il faisait ingérer de l'acide urique; une dose de 4 grammes de ce dernier, prise en quatre jours, a permis de retirer de l'urine 1<sup>er</sup>,42 d'allantoïne. Borissow (6) se basant, d'une part, sur la présence de l'allantoïne en quantité notable dans

(1) Malerbe, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XIX, refer. 232.

(2) Schiff, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. X, p. 774, 1877.

(3) Meissner, *Zeitsch. f. rat. Med.* (3), t. XXXI, p. 303, 1868.

(4) Frerichs et Stœdeler, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1854, p. 393.

(5) Salkowski, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. IX, p. 719 et t. XI, p. 500.

(6) Borissow, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 499, 1894.

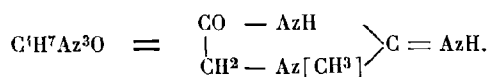


l'urine de la cirrhose hépatique, et, d'autre part, sur les résultats de l'expérience de Salkowski, explique la formation de l'allantoïne par une oxydation partielle, dans les conditions normales, de l'acide urique produit dans l'organisme, l'allantoïne étant un produit intermédiaire vers l'acide oxalique et l'urée.

Chez l'homme, l'allantoïne augmente notablement dans certaines urines pathologiques; on a vu les cas de diabète insipide et d'hystérie convulsive observés par G. Pouchet. Frerichs, Stœdeler et Kœhler (1) ont vérifié, sur l'homme, les mêmes effets des troubles respiratoires naturels qu'ils avaient provoqués chez le chien, c'est-à-dire l'augmentation de l'allantoïne. Il en est de même après ingestion de tannin à haute dose (Schottin) (2).

On n'a encore trouvé, dans l'organisme, aucun des produits de décomposition de l'allantoïne autres que l'urée et les acides acétique et oxalique.

## CRÉATININE



On a prétendu que la créatine  $\text{C}^4\text{H}^9\text{Az}^3\text{O}^2$  existe dans l'urine des mammifères, à côté de la créatinine (Voit et Meissner); mais la très minime proportion qu'on a pu en retirer doit être considérée comme un produit accessoire résultant de l'hydratation de la créatinine pendant les opérations d'extraction du laboratoire [Heintz, Liebig et Dessaignes, Neubauer (3), Munk (4)].

Ce n'est que quand l'urine est alcaline qu'elle renferme exclusivement de la créatine formée (5) avec la plus grande facilité, grâce aux conditions hydratantes nouvelles du milieu, aux dépens de la créatinine primitivement excrétée par le rein.

La créatinine, ou méthylguanidine-hydantoïne, est l'anhydride interne de la créatine qui est éliminée sous cette forme par les urines. Elle a été découverte par Liebig dans un dépôt cristallin urinaire, et, ensuite, extraite de l'urine par précipitation au moyen du chlorure de zinc par Heintz, puis Pettenkofer; elle ne se trouve qu'en très petite quantité dans l'urine.

## Préparation et synthèse de la créatinine

1<sup>o</sup> *Préparation en grand.* — A. On évapore au bain-marie un volume considérable d'urine, au moins 50 litres, jusqu'à sirop, alcalinise fortement le produit avec un lait de chaux épais et traite le mélange par une solution concentrée de

(1) Kœhler, *Zeitsch. d. ges. Naturw.*, 1837, p. 336.

(2) Schottin, *Handb. d. physiol. Ch.* von Lehmann, 1869, p. 93.

(3) Neubauer, *Ann. d. Ch. u. Phar.*, t. CXXXVII, p. 288.

(4) Munk, *Berliner klin. Wochensch.*, 1864, n<sup>o</sup> 11.

(5) Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. IV, p. 113, 1868.

chlorure de calcium jusqu'à ce qu'un peu de liquide filtré ne donne plus de précipité. On filtre pour séparer le précipité calcique très complexe; le filtratum, neutralisé par l'acide chlorhydrique, est additionné d'une solution sirupeuse et bien neutre de chlorure de zinc, agité, puis abandonné au frais; il se produit au fond du vase un précipité cristallin brun, combinaison impure de créatinine et  $ZnCl^2$ ; les eaux-mères décantées sont de nouveau traitées par le chlorure de zinc; les précipités cristallins réunis sur un filtre sont lavés à l'eau glacée, puis mis en ébullition dans de l'eau au contact d'un excès d'hydrate plombique. La créatinine sort de sa combinaison, tandis que le sel de zinc se transforme en chlorure de plomb et oxyde de zinc insolubles. Dans cette opération, une grande partie de la créatinine s'est hydratée et transformée en créatine. On filtre, lave le précipité à l'eau chaude, et traite les liquides réunis par un courant de gaz sulfhydrique pour éliminer l'oxyde de plomb dissous, filtre à nouveau, et évapore jusqu'à cristallisation. La créatine se sépare la première en petits prismes et peut être facilement purifiée par une nouvelle cristallisation.

Les eaux-mères évaporées à nouveau donnent, par refroidissement, une masse cristalline confuse de créatinine mélangée avec la créatine restée en solution. On redissout ces cristaux dans le moins possible d'acide acétique moyennement dilué et chaud, et, par le refroidissement, la créatine cristallise seule. Les nouvelles eaux-mères, neutralisées exactement par l'ammoniaque faible et évaporées, laissent déposer, cette fois, la créatinine qu'il n'y a plus qu'à purifier par une nouvelle cristallisation.

La créatine obtenue est transformée en créatinine en la chauffant au bain-marie avec de l'acide sulfurique dilué dans la proportion de 2 molécules ou 149 en poids de créatine pour 1 molécule ou 49 parties de  $SO^4H^2$ . Le sulfate de créatinine cristallise; on le dissout dans le moins d'eau possible, et traite la solution chaude par le carbonate de baryum jusqu'à cessation d'effervescence. On filtre le liquide chaud, lave le précipité avec très peu d'eau chaude et évapore jusqu'à cristallisation.

Ce procédé, dû à Liebig, est encore celui qui donne les meilleurs résultats parmi tous ceux qu'on a imaginés (Huppert).

B. L'urine normale exempte d'albumine et de sucre est additionnée de 1/20 de son volume d'une solution saturée à froid d'acétate de soude, et de 1/4 à 1/3 de son volume d'une solution également saturée de sublimé corrosif; après mélange, on sépare immédiatement par le filtre le précipité floconneux qui s'est formé. Le liquide limpide, abandonné au repos et au frais pendant 48 heures, donne un second précipité, dense, cristallin, combinaison de créatinine et chlorure mercurique. Ce précipité, lavé à l'eau froide, est décomposé par l'hydrogène sulfuré; la solution décolorée par le noir animal est encore une fois précipitée comme précédemment, et donne le composé purifié  $4(C^4H^3HgAz^3O, HCl) 3HgCl^2.H^2PO$ , dans la proportion d'environ 6<sup>gr</sup>,40 par litre d'urine. La combinaison précédente, mise en suspension dans l'eau, est de nouveau décomposée par l'acide sulfhydrique; et la solution filtrée, concentrée au bain-marie après décoloration au noir animal si c'est nécessaire, donne une combinaison cristalline de chlorhydrate de créatinine  $C^4H^7Az^3O.HCl$ . Ce chlorhydrate, décomposé par l'hydrate de plomb, mieux par l'acétate de plomb et l'ammoniaque, abandonne la base dont

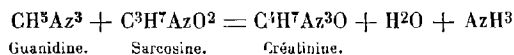
la solution, évaporée dans le vide à la température ordinaire, donne de gros cristaux aiguillés de créatinine hydratée  $C^4H^7Az^3O \cdot 2H^2O$ , qui perdent leur eau de cristallisation dans l'air sec (Moly) (1).

2° *Extraction en petit et dosage.* — On opère comme précédemment sur 200 ou 300 centimètres cubes d'urine qu'on ne réduit par évaporation qu'après neutralisation par l'acide acétique du liquide déféqué par la chaux et  $CaCl^2$ ; le sirop épais est mis en digestion pendant plusieurs heures avec de l'alcool absolu qui dissout la créatinine; on filtre et lave la partie insoluble avec un peu d'alcool, puis additionne les liqueurs alcooliques réunies d'une solution alcoolique concentrée de chlorure de zinc; l'agitation détermine un trouble immédiat qui fait place, après 48 heures de repos au frais, à un précipité contenant toute la créatinine en combinaison avec  $ZnCl^2$ , avec 5 à 10 p. 100 d'impuretés (Neubauer, Voit). Ce précipité est réuni sur un petit filtre, lavé à l'alcool absolu, redissous dans un peu d'eau chaude, chauffé un quart d'heure avec l'hydrate de plomb, et le filtratum est évaporé à sec. L'alcool dissout et sépare la créatinine de la créatine qui s'est produite; la solution alcoolique est évaporée et laisse la créatinine qu'on purifie par cristallisation dans l'eau (Neubauer).

Ken Taniguti (2) réduit au tiers, par évaporation, 300 centimètres cubes d'urine additionnés de 10 centimètres cubes d'acide sulfurique, filtre, précipite par la baryte, filtre encore, neutralise le liquide par l'acide chlorhydrique, enfin évapore à sirop. L'extrait est mis en digestion, dans un vase de 100 centimètres cubes, avec de l'alcool à 95°; on prélève 80 centimètres cubes de liquide limpide qu'on additionne d'un peu d'acétate de soude et de 20 gouttes de solution alcoolique saturée de chlorure de zinc; le précipité de créatinine + chlorure de zinc, recueilli après 48 heures est lavé à l'alcool, séché et posé; le résultat est multiplié par  $\frac{1}{10}$ .

Si l'urine contenait de l'albumine, on l'éliminerait au préalable par la coction; si elle était sucrée, on se débarrasserait de la glucose par la fermentation au contact de levure de bière pure (Gaethgens) (3).

3° *Synthèse.* — Horbaczewski a réalisé la synthèse de la créatinine en chauffant ensemble le carbonate de guanidine et la sarcosine :



**Propriétés de la créatinine.** — La créatinine cristallise en prismes brillants, incolores et anhydres, et quelquefois en forme de pierre à aiguiser à saveur amère. Elle se dissout dans 11,5 parties d'eau froide, dans 100 parties d'alcool absolu froid, est beaucoup plus soluble dans ces dissolvants à chaud et presque insoluble dans l'éther. Pure, elle donne des solutions neutres ou très faiblement alcalines (Salkowski) (4); quand elle bleuit fortement le tournesol, elle laisse des

(1) Maly, *Jahr. f. Thierch.*, t. I, p. 43, 1871.

(2) Ken Taniguti, *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 197, 1890.

(3) Gaethgens, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 100.

(4) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 133, t. XII, p. 211.

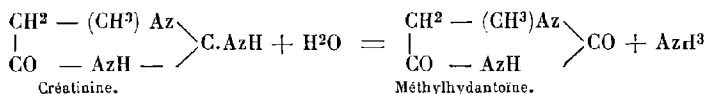
cendres fortement alcalines. Elle déplace cependant l'ammoniaque de ses sels, mais n'exige, pour être saturée, qu'une quantité insignifiante d'acide sulfurique.

La créatinine se combine avec les acides et forme des sels; ceux des acides minéraux usuels sont bien cristallisés et facilement solubles; leur réaction est acide au tournesol et à l'acide rosolique (Salkowski). Le sulfate de créatinine  $(C^4H^7Az^3O)^2.SO^4H^2$  cristallise en tables quadratiques, transparentes, groupées en étoiles, le chlorhydrate  $C^4H^7Az^3O.HCl$  en prismes ou en larges lames transparentes. La solution alcoolique de ce dernier, traitée par les chlorures d'or ou de platine, donne naissance à des combinaisons cristallines solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool, de la forme  $(C^4H^7Az^3O)^2, 2HCl.PtCl^4$ , et  $C^4H^7Az^3O.HCl.AuCl^3$ , qui sont de véritables chlorures doubles.

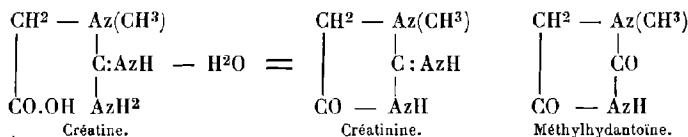
La créatinine est précipitée de ses solutions par les acides phosphomolybdique, phosphotungstique et picrique; dans l'urine, ce dernier réactif donne une combinaison insoluble de picrate double de potassium et de créatinine  $C^4H^7Az^3O.C^6H^2(AzO^2)^3OH.C^6H^2(AzO^2)^3OK$  (Jaffé) (1).

La créatinine en solution alcaline se transforme, lentement à froid, rapidement à chaud, en créatine (Liebig, Dessaignes). Cette hydratation s'effectue même déjà au bout d'un mois au simple contact de l'eau distillée ou par l'ébullition prolongée de la solution aqueuse (Dessaignes).

La baryte dédouble la créatinine, à 100°, en ammoniaque et méthylhydantoïne :



La formation de la créatinine par déshydratation de la créatine sous l'influence des acides chauds et la production de méthylhydantoïne par la baryte à 100°, avec dégagement d'ammoniaque, établissent entre ces trois corps des relations étroites que les formules suivantes mettent en relief:



La solution aqueuse de créatinine, maintenue pendant deux heures à 180° dans un tube scellé, perd tout son azote, comme l'urée, à l'état de carbonate d'ammonium (Cazeneuve et Hugounenq) (2).

La créatinine est faiblement oxydée: 1° en milieu acide (sulfurique), par l'oxyde mercurique, le peroxyde de plomb, le permanganate de potassium, avec production d'acide oxalique et de méthyluramine (ou méthylguanidine)  $C^2H^7Az^3$  (Dessaignes);

(1) Jaffé, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. X, p. 398, 1886.

(2) Cazeneuve et Hugounenq, *Bull. de la Soc. chim.*, (2), t. XLVIII, p. 85, 1887.

2° En milieu ammoniacal, par l'oxyde cuivrique, avec formation d'acide oxalique et, probablement encore, de méthylguanidine ;

3° Par l'ébullition prolongée avec la solution cupro-potassique qui se décolore sans que, cependant, l'oxyde cuivreux se sépare ; celui-ci est maintenu en dissolution par l'ammoniaque produite (dont une partie se dégage pendant l'ébullition), mais se sépare quand on sature le liquide par le carbonate de soude (Maschke) (1).

Elle ne colore pas en bleu indigo la solution alcaline d'acide orthonitrophénylpropiolique (Heckenhayn) (2), comme le fait la glucose.

L'hypobromite de soude dégage, à froid, 37,4 p. 100 de son azote à l'état gazeux (Falck) (3).

La créatinine forme, avec les sels, des métaux lourds, des combinaisons cristallines analogues à celles que donne l'urée dans les mêmes conditions. Avec le chlorure mercurique, elle donne un précipité caséeux qui cristallise en fines aiguilles incolores (Liebig); ce précipité est encore appréciable avec une dilution de la solution de créatinine à 1/2000 (Hofmeister). La solution étendue de créatinine, additionnée d'acétate de soude, puis traitée par le sublimé, donne, après quelque temps, un précipité cristallisé en aiguilles brillantes et transparentes, soluble dans l'acide chlorhydrique, insoluble dans l'acide acétique, et décomposé après dessiccation à 100°, répondant à la formule  $4(C^4H^7Az^3O.HCl, HgO).3HgCl^2$  (Johnson).

On connaît également la combinaison de créatinine et nitrate mercurique  $(C^4H^7Az^3O)^2(AzO^3)^2Hg.HgO$  (Neubauer); mais la plus intéressante est la suivante :

**Créatinine + chlorure de zinc**  $(C^4H^7Az^3O)^2.ZnCl^2$ . — Cette combinaison prend naissance sous la forme d'un précipité cristallin quand on traite une solution de créatinine par une solution concentrée et bien neutre de chlorure de zinc. Après un temps suffisant, le précipité devient grenu et cristallin ; au microscope, on voit de fines aiguilles groupées en rosettes. La combinaison « *chlorure de zinc + créatinine* » est difficilement soluble dans l'eau froide, facilement dans l'eau chaude, presque insoluble dans l'alcool, soluble dans les acides minéraux et les hydrates alcalins, complètement insoluble dans un excès de chlorure de zinc. Elle contient 62,44 p. 100 de son poids de créatinine.

La solution chlorhydrique renferme un *chlorure double de zinc et de créatinine*  $(C^4H^7Az^3O.HCl)^2.ZnCl^2$  qui cristallise quand on évapore le liquide à consistance sirupeuse. Traitée par l'acétate de soude en excès, elle laisse déposer de nouveau la combinaison « *créatinine + chlorure de zinc* » insoluble dans l'acide acétique.

Suivant Colasanti et Salkowski (4), la créatinine résiste à la fermentation ammoniacale de l'urine, tandis que Halenke (5) a prétendu qu'une notable partie disparaît sous l'action des microbes urophages.

(1) Maschke, *Zeitsch. f. anal. Chem.*, t. XVII, p. 134.

(2) Heckenhayn, *Ueber das Vorkommen reducirender Substanzen im Harn*, Erlangen, 1887.

(3) Falck, *Pflüger's Archiv*, t. XXVI, p. 406.

(4) Salkowski, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. XIII, p. 272, 1889.

(5) Halenke, *Zeitsch. f. Biol.*, t. IV, p. 95, 1868.

D'après Stillingfleet Johnson (1), la créatinine de l'urine et celle que l'on obtient par déshydratation de la créatinine du muscle ne seraient pas identiques et différeraient par la solubilité dans l'eau et l'alcool, ainsi que par la présence d'une molécule d'eau de cristallisation dans le chlorhydrate de créatinine artificielle, alors que le composé correspondant de la créatinine de l'urine est anhydre.

**Réactions caractéristiques.** — 1° La solution aqueuse, traitée par le chlorure de zinc concentré, donne un précipité cristallin formé de fines aiguilles groupées en étoiles très fournies et bien nettes au microscope; — 2° *R. de Jaffé* (2): La solution aqueuse de créatinine, traitée par un peu de solution picrique, puis par quelques gouttes de soude et de potasse étendue, se colore en rouge foncé et passe au jaune par l'addition d'un acide (sensibilité 1/3000); — 3° *R. de Weyl* (3): une solution de créatinine (l'urine directement), additionnée d'un peu de nitroprussiate de soude, puis de soude très diluée, prend une teinte rouge rubis, puis jaune; acidulée par l'acide acétique, puis chauffée, la solution devient verte, puis bleue, et il se forme un précipité de bleu de Prusse (Salkowski) (sensibilité 0,3/1000). Cette réaction peut servir à démontrer directement, dans l'urine, la transformation de la créatinine en créatine sous l'influence des alcalis; elle se produit aussi avec l'hydantoïne, la sulfhydantoïne et la méthylhydantoïne qui contiennent le groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$  lié à 2 atomes d'azote (Guareschi); — 4° *R. de Thudichum* (4): le chlorure ferrique très dilué colore la créatinine en rouge foncé; la coloration devient plus intense à chaud. Cette réaction, que donne aussi la combinaison « créatinine + chlorure de zinc », est commune aux acides amidés; — 5° *R. de Maschke* (5): Dans une solution saturée de carbonate de soude, on introduit un peu de créatinine, puis quelques gouttes de liqueur cupro-potassique; il se produit déjà à froid, plus rapidement à 50-60°, un précipité floconneux, blanc, qui contient  $(\text{C}^4\text{H}^7\text{Az}^3\text{O})_2.\text{Cu}^2\text{O}$ . La présence de la glucose donne encore plus de sensibilité à la réaction.

### Présence de la créatinine dans l'organisme, origine, rôle physiologique

L'homme sain, soumis à un régime mixte, excrète de 0<sup>gr</sup>,6 à 1<sup>gr</sup>,3 de créatinine par 24 heures, avec un volume d'urine de 1.500 à 1.600 centimètres cubes (Neubauer) (6).

Hofmann (7) a trouvé, comme moyenne de 27 observations faites sur lui-même, 0<sup>gr</sup>,681 (minimum 0<sup>gr</sup>,519 et maximum 0<sup>gr</sup>,810) et 0<sup>gr</sup>,96 chez d'autres personnes. Chez la femme, on en retire un peu moins que chez l'homme: 0<sup>gr</sup>,65 (moyenne de 7 déterminations). L'urine des vieillards en contient moitié moins que chez l'adulte, et l'urine des nourrissons n'en renferme pas.

(1) Stillingfleet Johnson, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XX, p. 68, 1890.

(2) Jaffé, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. X, p. 399, 1886.

(3) Weyl, *Ber. d. chem. Gesells.*, t. XI, p. 2175.

(4) Thudichum, *Annals of chem. médecine*, t. I, p. 168, 1879.

(5) Maschke, *Zeitsch. f. anal. Chem.*, t. XVII, p. 134.

(6) Neubauer, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CXIX, p. 27.

(7) Hofmann, *Virchow's Arch.*, 1869, t. XLVIII, p. 358.

Johnson (1) a obtenu les chiffres plus élevés de 1<sup>er</sup>,7 à 2<sup>er</sup>,4. La proportion de créatinine contenue dans l'urine dépend principalement de la désassimilation de la substance musculaire, et augmente dans l'alimentation carnée (bouillon de viande) en suite de laquelle Hirtz a pu évaluer à 99 grammes la somme des matières extractives éliminées dans les 24 heures, dans les maladies aiguës, les périodes d'excitation des affections mentales, dans le diabète surtout à forme azoturique où les matières extractives atteignent 74 grammes (Bouchard), etc.; elle diminue, au contraire, par l'insuffisance de l'alimentation (0<sup>er</sup>,14 dans la diète), dans le repos, les cachexies, la néphrite, dans la convalescence des maladies aiguës (Grocco) (2).

On a constaté la présence de la créatinine dans diverses sécrétions animales, notamment dans le liquide amniotique, ainsi que dans les muscles, le sang; mais peut-être provenait-elle d'une transformation de la créatine. Elle existe également dans les urines du cheval et du veau (Socoloff), de la vache (Dessaignes), du chien (Liebig), du porc (Pécile) et du cobaye (Köhler), mais pas du tout dans l'excrétion des oiseaux (Meissner).

Le travail musculaire est la principale source de la créatine, et, par suite, de la créatinine. Pendant une marche forcée, l'urine de soldats contenait, pour une période de 12 heures, 0<sup>er</sup>,74 de créatinine, tandis que, pendant 12 heures de repos, le chiffre baissait à 0<sup>er</sup>,50, 0<sup>er</sup>,58 (Mosso).

Moitessier (3) a constaté sur lui-même une augmentation de la créatinine, d'environ 1/8, après des marches normales de 15 à 40 kilomètres.

Il est incontestable, après ce que nous venons de dire, que la créatinine prend sa source dans la créatine du muscle qui en contient, en moyenne, de 2 à 4 p. 1 000. Cette créatine passe dans le sang qui l'entraîne jusqu'au rein, dans le parenchyme duquel elle se déshydrate (Voit) et se transforme en créatinine, qui est sa forme d'élimination naturelle. Cette explication est confirmée par l'accumulation de la créatine dans le sang, constatée par Cuffer (4) dans la dégénérescence avancée des reins correspondant à la période atrophique du mal de Bright.

La créatinine doit être envisagée comme un produit d'excrétion arrivé à une forme définitive; en effet, son ingestion n'augmente pas la proportion d'urée de l'urine, à la production de laquelle elle ne paraît donc pas concourir.

### Variations pathologiques de la créatinine

Nos connaissances sont extrêmement restreintes sur les modifications qu'éprouve l'excrétion de la créatinine à l'état pathologique, ce que l'on doit attribuer aux difficultés de sa recherche quantitative. Munk a constaté une augmentation de la créatinine dans l'urine des maladies aiguës, comme la pneumonie, la fièvre typhoïde, la fièvre intermittente, une diminution dans la

(1) Johnson, *Chem. News*, t. LV, p. 304, 1887.

(2) Grocco, *Ann. di Ch. e di Farm.*, t. IV, p. 211.

(3) Moitessier, *C. R. Soc. de biol.*, t. XLIII, p. 573, 1891.

(4) Cuffer, *Thèse de Paris*, 1878.

convalescence; elle diminue aussi dans l'urémie (Reuling, Schottin) (2), dans les maladies accompagnées d'une nutrition incomplète, et dans la dégénérescence avancée des reins (Hofmann) (1) par suite de l'impossibilité, pour ces organes, de transformer la créatine contenue dans le sang (Voit). Senator a trouvé la créatinine considérablement augmentée dans le tétanos.

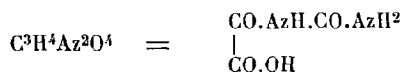
#### Xanthocréatinine (p. 482)

Cette base, découverte par Gautier dans le suc musculaire, avait été constatée par Monari (2) dans l'urine du chien et de l'homme après un violent travail musculaire, et dans l'urine du chien après injection de créatinine dans l'économie.

Elle a été trouvée en quantité considérable dans l'urine du lion, par Colasanti (3) qui admet que, chez son sujet, elle résulte de l'impossibilité que rencontre l'organisme à transformer en créatinine toute la créatine fournie par une alimentation carnée surabondante.

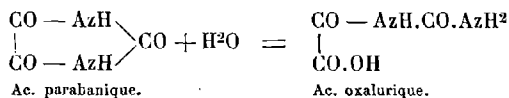
Stadhagen (4) a contesté l'existence de la xanthocréatinine comme espèce définie, et prétendu que celle que l'on a cru trouver dans l'urine, après le travail excessif du muscle, n'est que la créatinine impure.

#### ACIDE OXALURIQUE



L'acide oxalurique a été trouvé en quantité extrêmement faible dans l'urine normale, par Schunk (5), puis par Neubauer. Pour arriver à le caractériser, il faut mettre en œuvre un volume énorme de liquide, de 400 à 450 litres d'urine. Meissner a reconnu la présence, dans l'urine de chiens nourris avec des pommes de terre et des œufs, d'un acide très voisin de l'acide oxalurique, mais qui ne lui est pas identique.

**Préparation.** — 1° L'acide oxalurique prend naissance par l'hydratation de l'acide parabanique au contact soit de l'ammoniaque à l'ébullition, soit des acides à une température moyenne:



(1) Hoffmann, *Virchow's Archiv*, t. XLVIII.

(2) Monari, *Ber. d. ch. Ges.*, 20, ref. 225, et *Chem. Centralbl.* 1887, p. 340 et 4562.

(3) Colasanti, *Gazz. chim.*, t. XXI, 2<sup>e</sup> p. 188, 1891.

(4) Stadhagen, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XV, p. 390, 1889.

(5) Schottin, Ueber die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinine durch Harn und Transsudate, *Arch. d. Heilk.*, 1860.

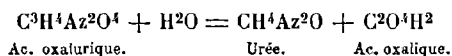


2° *Extraction de l'urine* (1). — On filtre un volume considérable d'urine sur une quantité restreinte de noir animal, de façon que le liquide passe incolore. Le charbon, lavé à l'eau distillée jusqu'à élimination complète des chlorures et phosphates solubles, puis desséché à l'air, est épuisé par l'alcool. La solution alcoolique, fortement colorée, laisse, par la distillation, un résidu qu'on reprend par l'eau bouillante; la solution aqueuse évaporée donne un extrait sirupeux duquel se sépare, par un long repos au froid, l'oxalurate d'ammonium cristallisé. Pour abrégé, on peut soumettre à la dialyse l'extrait sirupeux et faire cristalliser le liquide diffusé après concentration. Les cristaux sont égouttés, lavés à l'alcool absolu, redissous dans l'eau bouillante, et la solution digérée sur une très petite quantité de noir animal lavé; on filtre, et le liquide incolore, concentré par évaporation, laisse cristalliser l'oxalurate pur par le refroidissement. L'acide chlorhydrique sépare l'acide oxalorique de la solution concentrée de son sel ammoniacal, sous la forme d'une poudre blanche cristalline.

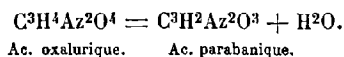
**Propriétés.** — Poudre cristalline blanche, à saveur et réaction acide, très peu soluble dans l'eau, se combinant aux bases pour former des sels bien définis; monobasique.

Les oxalurates alcalins sont solubles dans l'eau, surtout à chaud, les autres sont ou très peu solubles ou insolubles. Le sel d'argent se sépare de la solution bouillante, en fines aiguilles soyeuses. L'oxalurate de plomb, préparé par double décomposition, se sépare lentement du liquide sous forme d'une poudre cristalline lourde, composée de beaux prismes quadratiques avec 6 faces terminales; les sels de calcium et de zinc ont également des formes cristallines nettes et caractéristiques.

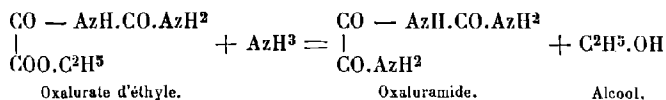
L'acide oxalorique est décomposé par l'ébullition de sa solution aqueuse, surtout au contact des acides, en acide oxalique et urée :



Traité par l'oxychlorure de phosphore à 200°, il régénère l'acide parabanique (Grimaux) :



L'oxalurate d'éthyle, traité par l'ammoniaque, donne un précipité blanc, pulvérulent et insoluble d'*oxaluramide*, que Neubauer et Schunk auraient trouvée dans l'urine humaine :



(1) Neubauer et Vogel, *Anal. de l'urine*, trad. franç., 1877, p. 46.

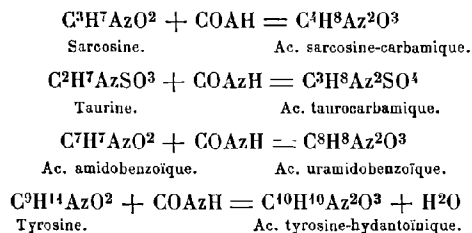
**Origine, rôle physiologique de l'acide oxalurique.** — Le tableau de la page 762 montre les relations qui existent entre cet acide et l'acide urique, avec l'alloxane et l'acide parabanique comme termes intermédiaires.

La très minime proportion sous laquelle il existe dans l'urine ne permet pas de lui attribuer un rôle bien important dans ce liquide d'excrétion; c'est un des nombreux produits intermédiaires entre l'acide urique et les produits ultimes et minéraux de la désassimilation des corps azotés complexes de l'organisme animal: l'ammoniaque, l'eau et l'acide carbonique, en lesquels il se résout par hydratation et oxydation simultanées.

### ACIDES URAMIQUES

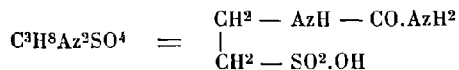
Ces acides se produisent synthétiquement dans l'économie animale après ingestion d'acides amidés; tels que le glycocole, la leucine, la sarcosine, la taurine, la tyrosine, par union de l'un de ces acides avec les éléments de la carbimide COAzH, soit directement, soit avec élimination d'eau (E. Salkowski). Le résidu COAzH ne diffère de l'urée que par AzH<sup>3</sup> et peut avoir la même origine qu'elle, c'est-à-dire dériver de l'acide carbonique et de l'ammoniaque.

Voici, d'ailleurs, les formules qui rendent compte de la production théorique de ceux de ces acides uramiques que l'on a pu retirer de l'urine, après absorption des composés amidés correspondants :



De tous les acides uramiques, le plus important est l'acide *taurocarbamique* qui doit se trouver d'une manière continue dans l'urine, par suite de la production incessante et de l'absorption, dans l'intestin, de son générateur, la taurine.

### ACIDE TAUROCARBAMIQUE



L'acide taurocarbamique a été découvert par Salkowski (1), qui l'a préparé-

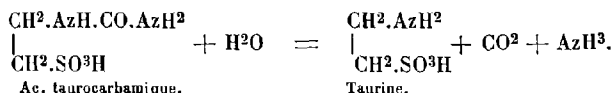
(1) Salkowski, *Deutsch. chem. Gesellsch.*, t. VI, p. 774, et *Bull. de la Soc. chim.* 8 73, t. XX, p. 447.

synthétiquement au moyen de la taurine et de l'urée; il prend naissance dans l'organisme quand on ingère de la taurine, et s'élimine par les urines. La taurine étant un produit constant du dédoublement des sels biliaires dans la digestion intestinale, est résorbée en proportion variable et, par le sang, transportée jusqu'aux reins, par lesquels elle est éliminée sans doute encore sous la forme d'acide taurocarbamique; il en résulte que ce dernier constituerait, dans le soufre neutre de Salkowski, la partie que Lépine et Guérin ont qualifiée de *soufre difficilement oxydable*.

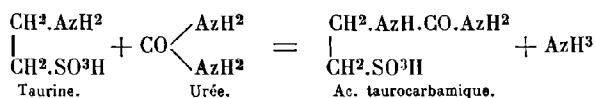
**Propriétés.** — Corps solide, incolore et inodore, cristallisé en tables quadrangulaires brillantes, un peu hygroscopique, soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

Monobasique, il forme des sels bien cristallisés et définis.

Chauffé à 130° avec de l'eau de baryte, il se dédouble en taurine, acide carbonique et ammoniaque :

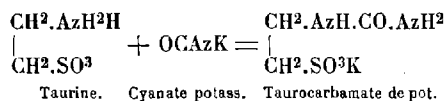


**Synthèse de l'acide taurocarbamique.** — 1° On l'obtient en fondant ensemble la taurine et l'urée :



C'est donc un acide uramique.

2° Il prend également naissance par l'action réciproque, à la température ordinaire, de la taurine et du cyanate de potassium, dont le mélange attire l'humidité et se transforme en quelques jours en une masse radiée de taurocarbamate de potassium :



Le sel potassique, dissous dans l'eau, est décomposé par une quantité équivalente d'acide sulfurique, en présence de l'alcool en excès; la solution alcoolique, filtrée et évaporée, laisse cristalliser l'acide taurocarbamique.

**Extraction de l'urine.** — On opère sur un volume considérable d'urine, 100 à 200 litres, qu'on précipite par le sous-acétate de plomb; le filtratum, privé de l'excès de plomb par l'acide sulfhydrique, est neutralisé par le carbonate de soude, puis concentré par évaporation au bain-marie, et l'extrait sirupeux est précipité par l'alcool. Le précipité, redissous dans l'eau, est encore précipité par l'alcool;

et, après plusieurs redissolutions aqueuses et précipitations alcooliques, on obtient un précipité dont la solution aqueuse est décolorée par le noir animal, et une dernière fois précipitée par l'alcool. Le dernier précipité renferme les sels sodique ou potassique de l'acide taurocarbamique qu'on lui enlève par agitation de sa solution aqueuse avec de l'alcool contenant de l'acide sulfurique. La solution alcoolique est concentrée dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse, traitée par la baryte pour précipiter l'excès d'acide minéral, par le carbonate d'argent qui s'empare de l'acide chlorhydrique, enfin par l'hydrogène sulfuré qui élimine l'argent dissous; la solution finale, concentrée, laisse cristalliser l'acide taurocarbamique qu'on purifie par des cristallisations répétées.

**Origine, rôle physiologique.** — Nous avons dit que cet acide se forme dans l'économie aux dépens de la taurine de la bile résorbée dans l'intestin; son élimination par les urines en fait un simple produit de déchet.

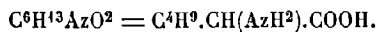
---

## CHAPITRE IV

# ACIDES AMIDÉS

Les acides amidés contenus dans l'urine sont au nombre de trois : la leucine, la tyrosine, et la cystine. L'étude des deux premiers composés est difficilement séparable.

### LEUCINE



On admet généralement que l'urine normale ne contient ni leucine, ni tyrosine (Thomas); seul, Pouchet (1) dit en avoir constaté la présence, mais en quantité extrêmement faible. L'excrétion des deux corps est manifeste, et, par suite, plus considérable, dans l'atrophie jaune aiguë du foie, l'empoisonnement par le phosphore, le typhus et la variole graves. D'une façon générale, l'augmentation de l'excrétion est notable dans les affections qui intéressent le foie et les canaux biliaires, ainsi que dans quelques maladies de l'intestin.

On a constaté la présence de la leucine dans l'urine albumineuse; mais s'y trouvait-elle au moment de l'émission, ou provenait-elle déjà d'un dédoublement de l'albumine sous l'influence des microbes de la putréfaction?

**Recherche dans l'urine.** — La leucine n'existe presque jamais dans l'urine qu'en solution; ce n'est qu'exceptionnellement qu'on la trouve cristallisée en petites aiguilles dans les sédiments. On la recherche en partant de l'urine fraîche, en même temps que la tyrosine, par le procédé suivant:

(1) Pouchet, *Contribution à l'étude des matières extractives de l'urine*, thèse inaug., Paris, 1880, p. 10 et 38.

L'urine acidulée est épuisée par l'éther alcoolique qui enlève à la fois les acides oxygénés aromatiques et beaucoup d'urée (Schotten), débarrassée des véhicules volatils entrés en solution, et précipitée par le sous-acétate de plomb ; le filtratum, débarrassé de l'excès de plomb par l'acide sulfhydrique, est concentré par évaporation, et l'extrait épuisé par de petites quantités d'alcool à 95° pour enlever l'urée ; le résidu insoluble est dissous à chaud dans l'alcool dilué ammoniacal, et la solution filtrée, concentrée par évaporation, est abandonnée à la cristallisation. Le dépôt cristallin, examiné au microscope, montre des étoiles formées de fines aiguilles brillantes groupées en houppes et constituées par la tyrosine, mélangées à une proportion des plus variables de sphères striées concentriquement de leucine. On sépare les deux corps au moyen de l'alcool qui dissout plus facilement la leucine que la tyrosine, et on les purifie tous deux par cristallisation dans l'alcool ammoniacal.

**Réactions caractéristiques de la leucine :** — 1° forme cristalline en lamelles larges et minces superposées, quelquefois en fines aiguilles groupées en masses radiées (leucine impure) ; — 2° elle se volatilise sans fondre à 170°, et se condense dans les parties froides du tube en une masse blanche, floconneuse, en même temps qu'il se dégage une odeur caractéristique d'amylamine ; — 3° humectée d'acide azotique et évaporée sur une lame de platine, la leucine laisse un résidu incolore presque invisible qui, additionné de quelques gouttes de soude caustique, puis chauffé à nouveau, se colore en jaune plus ou moins brun et se rassemble en une gouttelette huileuse qui roule sur le platine en présentant le phénomène de Boutigny ; cette réaction caractéristique réussit bien, même avec la leucine impure (Scherer).

## TYROSINE



La tyrosine accompagnerait la leucine dans l'urine normale, d'après G. Pouchet, mais ne s'y trouverait qu'en très minime proportion. Sa présence a été nettement constatée dans l'atrophie jaune aiguë du foie, dans l'intoxication phosphorée aiguë, dans le typhus grave et la variole. Elle augmente notablement dans les maladies du foie, des voies biliaires, et dans certaines affections intestinales (Pouchet). Blendermann a pu retirer 1<sup>er</sup>,7 de tyrosine de 1.120 centimètres cubes d'urine, dans un cas d'atrophie aiguë du foie.

**Extraction de l'urine.** — La tyrosine doit à sa solubilité très faible (1.900 à 2.000 p. d'eau, à 20°) de se trouver dans l'urine pour la plus grande partie à l'état sédimentaire ; il y a donc lieu de la caractériser sous ses deux états possibles, cristallisée ou en dissolution.

Si l'on constate la présence, dans le sédiment urinaire, de houppes soyeuses

et incolores résultant de l'agglomération des fines aiguilles de la tyrosine, caractère à lui seul insuffisant, on recueille ce dépôt, le lave à l'eau froide et le traite par l'ammoniaque un peu carbonatée; la solution ammoniacale, filtrée, laisse cristalliser la tyrosine par évaporation.

La partie tenue en dissolution par le liquide urinaire en est extraite par le procédé précédemment décrit à propos de la leucine.

**Réactions caractéristiques de la tyrosine.** — Outre sa forme cristalline, la tyrosine possède, comme caractères analytiques spéciaux, les réactions de Hoffmann et de Piria.

1° La solution aqueuse chaude de tyrosine, additionnée d'azotate mercurique neutre et d'un peu de nitrite de potassium, se colore en rouge foncé et donne un abondant précipité rouge (Hoffmann);

2° Chauffée avec quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, la tyrosine donne une solution un peu rosée d'acide *tyrosin-sulfurique* qu'on sature par le carbonate de baryte; le liquide neutre filtré est incolore et contient le sel barytique de l'acide sulfoconjugué de la tyrosine, lequel donne, à froid, au contact d'un sel de fer, une coloration violette que l'on pourrait confondre avec celle du salicylate ferrique (Piria).

#### Présence de la leucine et de la tyrosine dans l'organisme

A l'état normal, ces deux corps font partie des produits de désassimilation des organes glandulaires.

La leucine a été trouvée dans la rate, le foie, les glandes lymphatiques, le pancréas (Radziejewsky), le thymus (Gorup Besanez), les glandes à mucus (Stædeler), les glandes salivaires, les reins, les capsules surrénales, le corps thyroïde, le cerveau, le produit sébacé qui s'accumule sous les ongles des pieds. Absente du sang normal et du suc musculaire normal, elle apparaît à l'état pathologique dans le sang des leucémiques, le sang, la salive et l'urine des affections du foie (cirrhose, atrophie aiguë), du typhus et de la variole, dans les déjections alvines des typhiques, dans le pus (Bædeker), dans les muscles des chiens urémiques (Oppler), dans les squames de l'ichtyose; on l'a rencontrée aussi dans le règne végétal, dans le suc frais des germes de vesces (Cossa et Gorup Besanez).

La tyrosine se trouve dans la rate, le foie, le pancréas; c'est un produit constant de la digestion pancréatique des matières protéiques, qui en donne de grandes proportions dans les premières heures, tandis qu'elle disparaît après 24 heures. A l'état pathologique, on trouve la tyrosine, toujours accompagnée de leucine (l'inverse n'est pas vrai), dans le sang, la bile et l'urine des affections du foie (cirrhose, atrophie aiguë), du typhus, dans les produits d'expectoration du croup (Friedreich), dans ceux de desquamation de la pellagre (Schmetzer), dans les divers tissus et organes des leucémiques.

### Origine, mode de formation, rôle physiologique

La leucine et la tyrosine dérivent toutes deux des matières albuminoïdes dont elles sont des produits de décomposition, aussi bien dans l'organisme animal ou végétal que dans les réactions du laboratoire (ébullition prolongée avec l'acide sulfurique ou fusion potassique) ou que dans les décompositions putrides (vieux fromage pourri, aposépéline du gras de cadavre).

La leucine ne doit plus être envisagée, ainsi que le prétendaient Virchow et Lehmann, comme résultant de la décomposition des matières albuminoïdes sous l'influence des réactifs chimiques mis en œuvre par les procédés de l'analyse immédiate, mais comme un produit de l'activité cellulaire. Comment expliquer, en effet, qu'on ne la rencontre pas dans le sang et le suc musculaire normaux, tandis que la glande salivaire du même individu peut donner jusqu'à 7,37 de leucine p. 100 de matière première desséchée (Scherer)? Pourquoi apparaît-elle dans l'urine pathologique dans les circonstances précédemment indiquées?

La formation de la leucine dans l'intimité des organes glandulaires (pancréas absolument frais) résulte de l'activité cellulaire si intense dans les diverses glandes, mais par un processus encore indéterminé dans son essence, analogue cependant aux fermentations qui lui donnent naissance dans la digestion pancréatique et dans la fermentation putride des matières albuminoïdes.

La leucine paraît devoir être considérée comme un terme intermédiaire entre les substances protéiques et l'urée, dont le siège de production principal est le foie (Schröder). En effet, l'intensité de la formation de la leucine dans le foie est démontrée par son apparition en proportion notable dans l'urine des affections qui atteignent la cellule hépatique et lui enlèvent son activité physiologique à l'égard de cette leucine; d'autre part, dans ces maladies graves du foie, en même temps que la leucine passe dans les urines consécutivement à la profonde perturbation apportée à la fonction spéciale de la glande hépatique, on observe une diminution notable de l'urée pouvant aller jusqu'à sa disparition complète; enfin les expériences de Schultzen et de Nencki (1) viennent parler en faveur de cette théorie, en montrant que, à la suite de l'ingestion du glycocole et de la leucine, il se produit une augmentation à peu près correspondante de l'excrétion de l'urée, les corps ingérés ne se retrouvant pas dans les excréments. De tout cela il résulte que l'on doit considérer la leucine, produit de dédoublement des albuminoïdes, comme un terme intermédiaire vers l'urée, le siège principal de sa transformation ultime étant le foie. On doit observer cependant que l'on n'a pu encore obtenir de l'urée, au laboratoire, en partant de la leucine.

La tyrosine est également un produit certain de la décomposition des matières protéiques, lequel prend naissance peut-être dans des conditions parti-

(1) Schultzen et Nencki, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VIII, p. 124, 1872.



culières encore mal définies, et paraît arriver à un degré relatif de stabilité dans l'organisme ; car, à la différence du glyco-colle et de la leucine, elle passe en nature dans les urines après son ingestion et ne paraît en rien contribuer à la formation de l'urée dont elle ne fait pas monter l'excrétion (Küssner) (1). Brieger (2) a vu, cependant, l'ingestion de tyrosine suivie d'une augmentation notable du phénol et des sulfoconjugés dans l'urine, d'où il conclut qu'elle est brûlée en grande partie dans l'organisme. En opérant sur lui-même, Baas (3) a constaté que l'ingestion de 3 à 13 grammes de tyrosine n'avait pas d'influence sur l'excrétion de l'acide hippurique, du soufre et des oxyacides, et il n'observa pas toujours dans l'intestin la fermentation putride qui a comme conséquence une augmentation des phénols, du crésol et des oxyacides dans les urines.

Ajoutons encore que l'injection de la leucine, de la tyrosine (de la xanthine et de l'hypoxanthine, ainsi que de la créatine et de la créatinine) chez les cobayes, détermine la mort en quelques jours ; à l'autopsie, on trouve la substance des reins, surtout l'épithélium des tubes contournés, atteinte des lésions de la néphrite parenchymateuse, preuve de son irritation par ces produits de décomposition des matières albuminoïdes, quand ils se trouvent en quantité exagérée dans le sang (Gaucher) (4).

#### Apparition dans les urines, signification pathologique

On peut admettre que, à l'état normal, l'urine est exempte de leucine et de tyrosine en quantité appréciable ; on a d'abord rattaché leur apparition à des phénomènes de putréfaction du liquide urinaire, jusqu'à ce que Frerichs (1854) soit venu observer, dans un cas d'atrophie jaune aiguë du foie, une forte proportion de leucine coïncidant avec une disparition complète de l'urée, observation confirmée ultérieurement par O. Wyss (1864) qui, dans un nouveau cas, trouva beaucoup de tyrosine et pas d'urée. Ces deux corps augmentent dans les affections du foie, notamment la cirrhose et l'atrophie aiguë, dans l'intoxication par le phosphore, dans diverses maladies infectieuses, particulièrement la variole et le typhus, et surtout dans la période adynamique des fièvres typhoïdes graves.

Dans les cas d'affection hépatique, l'augmentation de la leucine et de la tyrosine est accompagnée d'ordinaire d'une diminution et même d'une disparition complète de l'urée dont nous avons donné la raison physiologique. Cependant on a vu l'urée persister en quantité normale, et Frænkel (5) a pu doser 22<sup>gr</sup>,30 d'urée dans l'urine du dernier jour avant la mort d'un individu intoxiqué par le phosphore et atteint d'une atrophie aiguë du foie ; dans ces conditions, il semblerait que la leucine, au lieu de donner de l'urée, servirait à une synthèse des matières albuminoïdes, hypothèse bien hasardée et qui vient compliquer singulièrement les conséquences possibles de l'affection hépatique (Thomas).

(1) Küssner, *Zur Lehre von den Vorstufen des Harnstoffs*, Dissert. Königsberg, 1874.

(2) Brieger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 236, 1878-79.

(3) Baas, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 485, 1888.

(4) Gaucher, *Revue de médecine*, Nov. 1888.

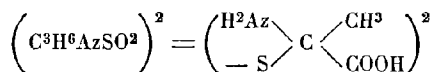
(5) Frænkel, *Berl. klin. Wochensch.*, 1878, p. 265.

On a voulu voir, dans la présence de ces deux corps dans l'urine, un signe caractéristique de l'atrophie aiguë du foie et de l'intoxication phosphorée; mais l'une ou l'autre peut faire défaut; ainsi, tandis que Riess (1) constatait l'absence de la tyrosine dans 29 cas d'empoisonnement par le phosphore sur 36, Irsai (2) trouva beaucoup de tyrosine et pas de leucine dans un autre cas d'empoisonnement aigu avec urine ictérique et albumineuse.

D'après Ossikowsky (3), l'apparition de la leucine et de la tyrosine dans les urines de l'atrophie aiguë du foie n'est pas due à l'atrophie même de la glande; car elles se montrent dans le stade préliminaire d'hypertrophie; c'est d'ordinaire au 6<sup>e</sup> jour que leur proportion atteint son maximum, et l'excrétion persiste trois jours; puis, au 9<sup>e</sup> jour, la leucine disparaît, et il ne reste plus que la tyrosine presque insoluble qui disparaît à son tour au 14<sup>e</sup> ou au 15<sup>e</sup> jour.

Voici le résumé des recherches faites sur les deux corps, dans les urines de diverses autres affections, avec les résultats correspondants obtenus: — leucine et tyrosine dans une dégénérescence adénoïde du foie (Griesinger); — leucine chez un épileptique atteint d'une fracture du crâne avec commotion cérébrale (Valentiner); — leucine très abondante, et cristallisée en partie, dans un cas de leucémie intense avec augmentation considérable du volume des glandes lymphatiques desquelles elle provient; car l'auteur n'a pas trouvé de leucine ni de tyrosine dans des cas graves de leucémie purement splénique (Prus) (4); — leucine et tyrosine dans le typhus grave et la variole (Frerichs et Stædeler, Lehmann, Griesinger, Touchet, Wassiljew), ce que contestent, d'ailleurs, Hoppe et Folwarczny; — leucine et margarine dans un cas de rage humaine (Robin) (5). — Enfin Anderson (6) a trouvé la leucine et la tyrosine dans l'urine des maladies les plus différentes, telles que cirrhose, ictère, rhumatisme aigu avec pneumonie, affections cardiaques, phtysie, hémiplegie, etc.; aussi incline-t-il à les considérer comme apparaissant d'une façon presque constante, mais en très faible quantité, dans les états pathologiques divers, d'où une nouvelle raison contre la valeur de leur signification diagnostique dans les affections du foie.

#### CYSTINE



La formule de constitution de la cystine, acide  $\alpha$ -amidothiolactique, proposée

(1) Riess, *Realencyclop.*, t. II, Aufl.

(2) Irsai, *Maly's Jahresb.* t. XIV, p. 451, 1884.

(3) Ossikowski, *Wien. med. Wochensch.*, 1881, p. 33, 34.

(4) Prus, *Maly's Jahresber.*, t. XVII, p. 435, 1887.

(5) Robin, *Gaz. des hôpit.*, 1878, n<sup>o</sup> 76.

(6) Anderson, *Brit. med. Journ.*, 4 sept. 1880.

d'abord par Thaulow (1), n'a été établie définitivement qu'en 1884, par E. Külz (2). Ce composé n'existe qu'à l'état de traces dans l'urine normale (0<sup>es</sup>,1 au litre), et s'en sépare avec la plus grande facilité, quand sa proportion augmente, sous la forme de cristaux tabulaires incolores; on la retrouve dans certains calculs et sédiments urinaires, dans lesquels Wollaston l'a d'ailleurs découverte, en 1810, et son élimination en proportion anormale constitue la *cystinurie*. L'urine de l'homme et du chien peut encore renfermer un corps très voisin de la cystine et dont l'existence a été signalée par Goldmann et Baumann (3).

**Propriétés de la cystine.** — Elle cristallise en lamelles ou tables hexagonales incolores et inodores dont deux côtés parallèles sont quelquefois plus longs ou plus courts que les quatre autres, insolubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, l'acide acétique et l'acide tartrique, solubles dans les acides minéraux et l'acide oxalique, ainsi que dans les alcalis, l'ammoniaque et les carbonates alcalins, mais non dans le bicarbonate ammonique. Elle forme, avec les acides, des sels cristallisables en aiguilles.

Les solutions de cystine devient fortement la lumière polarisée à gauche, un peu moins pour la solution ammoniacale que pour la solution chlorhydrique :

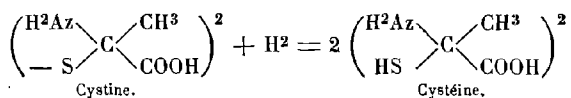
$$\begin{array}{l} \alpha_{(3)} = - 142^{\circ} \text{ pour la solution ammoniacale à 1 p. 100 (Külz),} \\ \alpha_{(D)} \left\{ \begin{array}{l} = - 205^{\circ},9 \text{ pour la sol. chlorhydriq. forte à 2,1 p. 100 (Mauthner),} \\ = - 214^{\circ} \text{ pour la sol. chlorhydr. faible à 2,1 p. 100 (Baumann).} \end{array} \right. \end{array}$$

Sous l'influence de la chaleur sèche, elle ne fond pas, mais brûle avec une flamme vert bleuâtre et dégagement d'une odeur fétide, un peu cyanée.

Chauffée avec de l'eau sous pression, elle se décompose, à 140°, en hydrogène sulfuré, acide carbonique, ammoniaque, un acide sulfuré et un corps à odeur de mercaptan.

Les alcalis, à chaud, la décomposent encore en sulfure alcalin, ammoniaque et en un gaz combustible avec flamme bleue et dégagement d'acide sulfureux.

Le mélange de zinc et d'acide chlorhydrique en dégage, à froid, de l'acide sulfhydrique en faible quantité, et transforme la cystine en cystéine qui n'en diffère que par fixation de H<sup>2</sup> et dédoublement consécutif de la molécule primitive (Baumann) (4) :



La cystéine est un mercaptan à fonction fortement basique qui se trouve dans le liquide précédent sous la forme de chlorhydrate; pour l'isoler, on neutralise

(1) Thaulow, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. XXVII, p. 197.

(2) E. Külz, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 1, 1884.

(3) Goldmann et Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 254, 1888.

(4) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 299, 1884.

par l'ammoniaque la solution alcoolique de ce chlorhydrate; elle se précipite en cristaux granuleux très fins.

Chauffée avec de l'acide azotique, la cystine se dissout en se décomposant et laisse, par évaporation, un résidu rouge brun qui ne donne pas la réaction de la murexide avec l'ammoniaque.

Le mélange d'une solution sodique de cystine et de chlorure de benzoyle détermine la formation de BENZOYL-CYSTINE  $C^6H^{10}Az^2S^2O^4(C^5H^3O)^2$ , combinaison analogue à l'acide hippurique ou benzoylglycocolle, dont le sel sodique se sépare sous l'aspect d'un volumineux précipité formé de lamelles nacrées; en effet, il est très soluble dans l'eau, mais insoluble dans les lessives alcalines (Goldmann et Baumann) (1).

De même, la cystine s'unit à l'acide isocyanique  $COAzH$  pour former un acide uramique  $AzH^2.CO.AzH$  que l'eau décompose facilement et transforme dans l'hydantoïne correspondante (Brenzinger) (2).

**Cystéine.** — La cystéine  $C^3H^7AzSO^2 =$   $\begin{array}{c} H^2Az \\ | \\ HS \end{array} C \begin{array}{l} \diagup CH^3 \\ \diagdown COOH \end{array}$  doit, au radical  $HS$  —

qu'elle renferme, les propriétés d'un mercaptan; c'est, en outre, une base forte, cristallisable en grains fins, soluble dans l'eau, l'ammoniaque, l'acide acétique et les acides minéraux, insoluble dans l'alcool. Elle n'est stable qu'à l'état sec ou en solution acide; au contact de l'air, elle s'oxyde et repasse à l'état de cystine, lentement en solution aqueuse, rapidement en solution alcaline; il en est de même en solution acide, après l'addition d'un agent d'oxydation faible.

La solution chlorhydrique de cystéine, traitée par le chlorure mercurique, donne un précipité difficilement cristallisable et répondant à la composition  $C^6H^{14}Az^2O^4S^2.Hg^3Cl^6$ , dont on peut mettre à profit la formation pour doser la cystine dans les calculs urinaires, les matières étrangères, telles que phosphates terreux, restant en solution dans le liquide acide. Pour éviter l'excès nuisible du sublimé, on l'ajoute peu à peu jusqu'à trouble persistant, et, pour arriver à précipitation complète, on ajoute encore la moitié du volume du liquide mercuriel déjà introduit; le précipité est rapidement exprimé et desséché à l'air sec (Brenzinger).

L'iode d'éthyle forme, avec la cystéine, l'éthylcystéine  $CH^3.C \begin{array}{l} \diagup AzH^2 \\ \diagdown S.C^2H^5 \end{array} COOH$  que la soude ou la liqueur de Fehling décomposent à chaud, comme la phénylcystéine de formule analogue, en mercaptan  $C^2H^3.SH$ , ammoniaque et acide pyrotartrique qui, lui-même, est décomposé complètement et disparaît (Brenzinger).

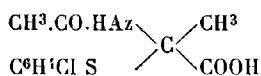
Les solutions de cystéine donnent, avec le perchlorure de fer, une coloration bleu indigo persistante, qui est entravée dans sa production par un excès d'acide

(1) Goldmann et Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 254, 1888.

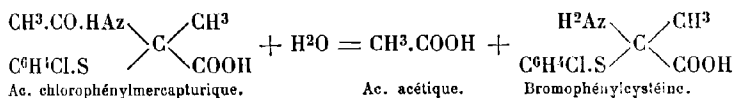
(2) Brenzinger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVI, p. 552, 1892.

chlorhydrique, mais non par les oxydants. La solution de chlorhydrate de cystéine, additionnée de quelques gouttes d'une solution étendue de chlorure ferrique, puis d'ammoniaque, se colore en rouge violet qui devient foncé par l'agitation à l'air (Andreasch).

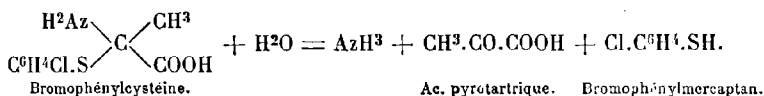
**Acide chlorophénylmercapturique.** — Après ingestion de benzol chloré ou bromé  $C^6H^3Cl$  et  $C^6H^3Br$ , dont une portion seulement, à la différence de la benzine, est oxydée et transformée en phénol chloré ou bromé (Steinauer) éliminé à l'état d'acide chlorophénolsulfurique, on trouve dans l'urine du chien et du cobaye en expérience de l'acide chloro (ou bromo) PHÉNYLMERCAPTURIQUE  $C^6H^{12}ClAzSO^3$  (Baumann) (1), qui dérive directement de la cystéine par substitution du radical  $(C^6H^4.Cl)'$  à l'H mercaptique, et du résidu  $(CH^3.CO)'$  à un H de  $AzH^2$  :



Cet acide se trouve dans l'urine sous forme d'une combinaison glycuronique conjuguée (voir p. 868), laquelle dévie la lumière polarisée à gauche, jouit d'une action réductrice et ne précipite pas l'acétate de plomb; les acides et les alcalis étendus, ainsi que l'action prolongée de la chaleur, la décomposent avec mise en liberté d'acide glycuronique qui se détruit, et d'acide chlorophénylmercapturique. Ce dernier est dédoublé par les acides minéraux, à chaud, en acide acétique et bromophénylcystéine :



laquelle se décompose, à son tour, sous l'influence des lessives alcalines chaudes, en ammoniaque, acide pyrotartrique et parabromophénylmercaptan :



La benzine chlorée (ou bromée) se combine donc, dans l'économie, avec l'acide acétique, l'acide glycuronique et l'acide amidé que constitue la cystine, cette synthèse se faisant avec élimination d'eau.

**Extraction de l'urine.** — Par suite de sa très faible solubilité, la cystine se trouve le plus souvent, dans l'urine, à l'état sédimentaire; il est donc encore

(1) Baumann, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XV, p. 1731, 1882 et t. XVIII, p. 233, 1885. — Pour leur extraction de l'urine, consulter le même auteur, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 194.

nécessaire, comme pour la tyrosine, de pouvoir la caractériser sous ses deux états, à l'état solide et en solution.

La présence de la cystine dans les sédiments urinaires est probable quand on y remarque, au microscope, des cristaux tabulaires incolores à six pans; pour éviter toute confusion avec l'acide urique qui peut présenter la même forme cristalline, mais n'est cependant incolore qu'à l'état de pureté, on fait digérer le sédiment dans l'ammoniaque diluée, filtre et acidule le liquide par l'acide acétique; la cystine se sépare bientôt, cristallisée en tables hexagonales.

Pour extraire la cystine dissoute, on élimine d'abord la mucine par addition à l'urine d'un léger excès d'acétate de plomb; le filtratum est ensuite acidulé fortement par l'acide acétique (Lœbisch) qui détermine la précipitation de la plus grande partie, sinon de la totalité, de la cystine; on la sépare encore de l'acide urique qui lui est mélangé au moyen de l'ammoniaque. Suivant Sheridan Delépine (1), il serait préférable d'abandonner l'urine à la fermentation acide spontanée, à 40°, qui déterminerait une précipitation plus rapide de la cystine que l'addition de l'acide acétique; c'est en se basant sur cette observation que l'auteur croit que la cystine se trouve contenue dans l'urine sous la forme d'une combinaison décomposable par un ferment qui peut être retenu par le filtre, sans doute une *torula*.

On peut encore déceler la présence de la cystine dans l'urine en passant par son dérivé benzoylé et sodique, suivant le procédé imaginé par Goldmann et Baumann (2) qui permet de caractériser 0<sup>gr</sup>,01 du corps dans 100 centimètres cubes d'urine. En tout cas, les résultats obtenus n'ont pas une valeur quantitative absolue.

L'existence d'un fort pouvoir rotatoire gauche, diminuant un peu par l'alcalinisation du liquide dans une urine dépourvue d'action réductrice bien nette, est un indice de la présence de la cystine et s'observe dans la cystinurie (Stadthagen) (3).

**Réactions caractéristiques.** — 1° Examen microscopique des cristaux; — 2° leur solubilité dans l'ammoniaque; — 3° formation de sulfure de plomb noir par l'ébullition avec une solution potassique d'oxyde de plomb (commune avec les albuminoïdes); — 4° ne donne pas la réaction de la murexide (distinction de l'acide urique).

### Présence de la cystine dans l'organisme

Baumann (4) a démontré la présence, dans l'urine normale, d'une quantité très minime de cystine (0<sup>gr</sup>,01 au litre), ou du moins d'un corps qui s'en rapproche étrangement. L'apparition *constante* de la combinaison glycuronique conjuguée de l'acide bromophénylmercapturique dans les urines, après

(1) Sheridan Delépine, *Proc. roy. Soc.*, t. XLVII, p. 198, 1890.

(2) Voir *Anal. des Harns* de Neubauer et Vogel, 1890, 1<sup>re</sup> partie, p. 170.

(3) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, t. C, p. 418, 1885.

(4) Baumann et Goldmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 257, 1888.

l'ingestion du bromobenzol, exige, d'ailleurs, que ce dernier puisse toujours rencontrer, dans l'organisme, la cystine qui est indispensable à la production synthétique du conjugué glycuronique. Dans certains cas pathologiques, la proportion atteint et dépasse même 0<sup>gr</sup>,5 dans les 24 heures (0<sup>gr</sup>,42 à 0<sup>gr</sup>,59 dans un cas cité par Neumann); dès lors, la cystine peu soluble se sépare à l'état sédimentaire et peut donner naissance à des calculs vésicaux. Baumann et Udransky (1) ont suivi pourtant toute une année un malade atteint de cystinurie et en même temps de diaminurie (voir p. 843), après que Goldmann et Baumann (2) avaient trouvé une petite quantité de substance analogue à la cystine dans l'urine absolument normale et exempte de diamine de l'homme et du chien, une plus forte proportion dans l'urine du chien intoxiqué par le phosphore.

La cystine a été trouvée dans les reins du bœuf et dans le foie d'un alcoolique mort du typhus; elle existerait aussi dans la sueur, d'après Dewar et Gamgee (3).

En somme, la cystine doit être considérée comme un élément normal de l'urine qui n'en contient d'ordinaire que des traces; dès que son excretion augmente, manifestée surtout par la formation de sédiments de cystine, elle est l'indice d'un état pathologique spécial, la *cystinurie*.

### Origine, rôle physiologique

On en est réduit à des hypothèses sur l'origine et le rôle physiologique de la cystine. La présence, dans sa molécule, de l'azote et d'une forte proportion de soufre (23,3 p. 100, d'après Muller) doit la faire envisager comme un produit de désassimilation des matières albuminoïdes; à ce point de vue, elle se rapproche de la taurine, et cette considération, jointe à la présence de la cystine constatée par Scherer dans le foie d'un buveur, semble faire croire que le foie joue un rôle dans sa production. Cependant, E. et R. Külz (4) ont constaté son apparition en très petite quantité dans les produits de la digestion pancréatique des matières albuminoïdes. En tout cas, sa présence dans divers organes (Beneke) ne permet guère de l'envisager comme formée dans les reins ou dans la vessie, bien que Marowsky (5) ait cru pouvoir expliquer la présence de la cystine en quantité anormale, dans l'urine d'un malade atteint d'acholie chronique presque complète, par l'activité substitutive et compensatrice des reins qui auraient transformé la taurine de la bile en cystine; cette théorie est peu vraisemblable (Niemann). D'ailleurs, Stadthagen n'a pu découvrir, par ses expériences et ses recherches cliniques, à quel corps riche en soufre et à élimination physiologique viendrait se substituer la cystine dans les cas de cystinurie, et il en conclut que, à l'état normal, cette cystine est presque complètement comburée dans l'organisme, de telle

(1) Baumann et Udransky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 583, 587, 592, 594, 1889.

(2) Goldmann et Baumann, *loc. cit.*, p. 254.

(3) Dewar et Gamgee, *Journ. of Anat. a. Physiol.*, t. V, p. 142.

(4) S. Külz, *Jahresb. f. Tierch.*, t. XX, p. 265, 1890.

(5) Marowsky, *D. Arch. f. Klin. Méd.*, t. IV, p. 449.

sorte que son soufre passe dans les urines sous forme d'acide sulfurique, et qu'elle-même n'y apparaît qu'à l'état de traces. Cette opinion est d'accord avec les expériences de Goldmann (1), qui a montré qu'après son ingestion par le chien, la plus grande partie de la cystine (environ 2/3) disparaît, transformée en acide sulfurique qui passe dans l'urine.

### Apparition dans les urines; cystinurie

La cystinurie est caractérisée, d'après ce qui précède, par l'apparition, dans l'urine, d'une quantité anormale de cystine, que celle-ci soit produite en surabondance dans l'organisme, ou qu'elle n'y soit pas oxydée comme à l'état normal.

Essentiellement chronique et tenace, elle peut se prolonger pendant dix ans et plus, avec des intermittences telles que l'on peut ne plus constater la présence de la cystine dans le liquide urinaire, au milieu duquel se trouvent cependant des calculs de cystine. Au point de vue du *pronostic*, on peut dire qu'elle n'affecte que peu ou point la santé générale, et n'a qu'une importance réduite à son action locale sur la vessie, par suite de la formation des calculs auxquels elle donne lieu.

L'urine à cystine peut présenter les *caractères physiques* (couleur, odeur, réaction, densité) de l'urine normale. Mais souvent la coloration est plus faible, jaune verdâtre, et coïncide avec un teint singulièrement pâle, presque bronzé clair, des malades atteints de calculs de cystine; au moment de l'émission, elle a souvent une odeur particulière qui fait place, dans la putréfaction du liquide, à une odeur manifeste d'hydrogène sulfuré. La densité est, d'ordinaire, au-dessus de la normale. Limpide, elle est généralement acide; mais, par suite du catarrhe vésical provoqué par les calculs, elle est le plus souvent trouble, laisse déposer un sédiment muqueux ou purulent, et la réaction est, en ce cas, alcaline. Elle peut même contenir les éléments du sang, par suite d'une hémorragie locale de la muqueuse profondément lésée par un calcul. Le rein altéré peut laisser passer l'albumine, et l'urine contenir presque toujours les éléments organisés caractéristiques de la néphrite. On a dit précédemment que la présence de la cystine déterminait la rotation gauche du liquide qui, cependant, ne réduit pas sensiblement la liqueur cupro-potassique (Stadthagen).

L'excrétion de l'urée ne paraît pas modifiée. Il n'en est pas de même de l'acide urique, qui peut disparaître complètement (Stromeyer, Prout, Venables, Willis-Bealde). On a cru voir là une preuve de relations directes entre la cystine et l'acide urique, avec intervention forcée des combinaisons soufrées de l'urine, relations corroborées par l'observation de Niemann (2) qui a constaté, dans un cas de cystinurie, la diminution simultanée de l'acide urique et de l'acide sulfurique urinaire, mais contredites par celles de Bartels, Læbisch, Ebstein, Stadthagen (3)

(1) Consulter Goldmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 260.

(2) Niemann, *D. Arch. f. klin. Med.*, 1876, et Dissert. Göttingen, 1876.

(3) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, t. C, p. 416.



et Leo (1) qui n'ont pas trouvé de diminution de l'acide urique, de Picchini et Conti qui en ont même constaté une augmentation sous forme de sables urinaires, et par l'observation que les mutations de matières manifestées dans l'organisme par l'excrétion de l'urée et de l'acide urique se produisent, chez le cystinurique, de la même façon que chez l'homme sain, sous l'influence soit du travail exagéré, soit de l'alimentation azotée (Leo).

Dans la cystinurie, le *soufre incomplètement oxydé* augmente considérablement et a pu atteindre, dans le cas de Mester, jusqu'à 45 p. 100 du soufre total, alors que le chiffre est seulement de 15 p. 100 environ dans l'urine normale; l'augmentation est due, au moins pour la plus grande partie, à la cystine qui renferme 25,3 p. 100 de soufre dans sa molécule. Quant à l'acide sulfurique des combinaisons phénoliques et sulfoconjuguées, il est diminué, bien que son rapport à l'acide des sulfates minéraux reste normal et sensiblement égal à 1 p. 100, ce qui indique une diminution générale de l'*acide sulfurique* sous toutes ses formes, ainsi que l'ont observé Niemann, Ebstein et Stadthagen, et comme l'ont expérimentalement démontré Baumann et Preusse (2), ainsi que Goldmann (3).

La *quantité* de cystine contenue dans les urines est assez variable: sans parler des premières recherches dont les résultats méritent peu de confiance, nous citerons le cas observé par Toel avec une sécrétion journalière de 1<sup>er</sup>,30 à 1<sup>er</sup>,50, celui de Niemann, d'environ un gramme, chez un jeune homme de 18 ans, ceux de Lœbisch et de Mester, avec les chiffres bien moindres de 0<sup>er</sup>,50 et de 0<sup>er</sup>,1, enfin celui de Picchini et Conti (4), relatif à une jeune femme de 29 ans qui, pendant huit mois consécutifs, élimina de 0<sup>er</sup>,19 à 0<sup>er</sup>,25 de cystine par 24 heures. Dans cette observation, l'excrétion était notablement plus forte pendant le jour (0<sup>er</sup>,07 à 0<sup>er</sup>,24) que pendant la nuit (0<sup>er</sup>,02 à 0<sup>er</sup>,04); elle augmentait avec la diète lactée; la diète carnée, l'eau de Vichy, le carbonate de lithine se montrèrent sans influence.

La cystinurie augmente après l'ingestion des légumineuses, des choux, du poisson, des huîtres, et diminue sous l'influence des acides et des sels organiques (Pletzer). Ebstein a observé une augmentation après un repas de lentilles, et Lœbisch sous l'influence d'un régime végétal, tandis que Bartels et Mester contestent l'*action de l'alimentation* sur la sécrétion de la cystine. Mester prétend que le régime agit de la même façon sur le cystinurique et sur l'homme sain, c'est-à-dire que la diète carnée produit une augmentation absolue de la quantité de soufre excrété sous ses deux formes, soufre incomplètement oxydé et acide sulfurique, tandis que la nourriture végétale provoque une diminution du soufre urinaire, par suite de l'utilisation incomplète des aliments dans le tube digestif.

On a observé que les malades sont jeunes ou d'*âge viril*, et que, au-delà de 50 ou 60 ans, la cystinurie devient rare; cependant, Thompson cite un cas de calcul de cystine chez un vieillard de 81 ans. Les hommes y sont plus sujets que les femmes; mais, peut-être, chez celles-ci, les signes pathognomoniques de l'affec-

(1) Leo, *Berl. kl. Wochensch.*, t. XXX, p. 682, 1889.

(2) Baumann et Preusse, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V.

(3) Goldmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX.

(4) Picchini et Conti, *Jahr. f. Tierch.*, t. XXII, p. 532, 1892.

tion, c'est-à-dire les calculs échappent-ils à l'observation à cause de leur élimination plus facile par suite de la structure anatomique spéciale de l'urètre féminin. D'ailleurs, on a dit que l'affection pouvait être discontinuée dans sa chronicité. Il est curieux de noter que la cystinurie et les calculs de cystine frappent en même temps, le plus souvent, divers membres d'une même famille, frères et sœurs de préférence; rien ne démontre encore la transmissibilité héréditaire.

L'attention des cliniciens a été appelée sur les rapports de la cystinurie avec les affections rhumatismales; citons, à ce propos, Ebstein qui vit survenir une cystinurie aiguë dans un cas de rhumatisme articulaire compliqué d'albuminurie, deux semaines après la disparition de tous les accidents; on a observé également la cystinurie, mais tout à fait accidentelle, dans les affections scrofuleuses, anémiques, chlorotiques et névralgiques.

Les cas de cystinurie plus récemment étudiés par Udransky et Baumann, par Stadthagen et Brieger, ont mis en évidence l'association constante et continue de la cystine et des bases toxiques diaminées, cadavérine et putrescine, dans l'urine des malades en observation (voir p. 843). Ces bases prenant naissance dans les processus de la putréfaction bactérienne (Brieger), il semble logique d'admettre que la cystinurie concomitante n'est également que la conséquence d'une infection spécifique de l'intestin; et en effet, E. et R. Külz (1) ont constaté la présence de la cystine dans la digestion pancréatique des matières albuminoïdes, bien que la diminution des combinaisons phénoliques et indoxylées dans l'urine à cystine semble indiquer une atténuation de l'action des organismes qui provoquent la putréfaction intestinale. Stadthagen et Brieger (2) ont émis l'hypothèse que les bases diaminées forment dans l'économie, au contact d'un acide indéterminé (qui n'est peut-être que la cystine elle-même), une combinaison qui, arrivée au rein et mise au contact du liquide urinaire acide, serait décomposée en donnant naissance à la cystine insoluble. Quoi qu'il en soit, la cystinurie est constamment associée avec le passage, dans les urines, de diamines produites dans l'organisme malade sous une influence pathologique encore inconnue; la même cause paraît provoquer la formation simultanée de la cystine et des diamines spécifiques, d'où cette conclusion que la *diaminurie est un symptôme constant de la cystinurie* (Thomas) (3).

Udransky et Baumann (4) ont voulu voir si la cystinurie était la conséquence de la présence, dans l'organisme, des diamines concomitantes de la cystine dans l'urine; ils ont fait ingérer à des animaux diverses bases, éthylènediamine, tétraméthylènediamine, pentaméthylènediamine que le chien supporte sans accidents, et n'ont jamais obtenu de cystinurie. D'autre part, en entravant la formation de la putrescine et de la cadavérine par les bactéries putrides de l'intestin, au moyen de l'antisepsie intestinale, ils n'ont pu constater de diminution de la cystine, pas plus que des diamines. Les diamines urinaires n'ont donc aucune influence sur l'excrétion de la cystine, et entre l'élimination des deux espèces chimiques

(1) E. Külz, *Jahresb. f. Tierch.*, t. XX, p. 265, 1890.

(2) Stadthagen et Brieger, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1889, p. 16.

(3) Thomas, *Anal. d. Harns*, de Neubauer et Vogel, 1890, 2<sup>e</sup> partie, p. 87.

(4) Udransky et Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XV, p. 77-92, 1890.

il n'y a aucun rapport de cause à effet, mais simple coïncidence, ce qui n'enlève, d'ailleurs, aucune valeur à la conclusion précédente de Thomas.

Picchini et Conti voient, dans la cystinurie, une anomalie de la nutrition, une perturbation dans les actes d'assimilation des tissus et surtout de désassimilation des tissus, qu'ils mettent en parallèle avec l'oxalurie.

---

## CHAPITRE V

## PTOMAINES

Le nom de *ptomaines* a été donné, par Selmi, aux substances alcaloïdiques qui se produisent pendant la putréfaction des matières animales, sous l'influence de l'activité cellulaire normale des microorganismes; ces composés sont relativement peu toxiques, bien moins actifs en tout cas que ne le sont les *toxines* de Brieger extraites des cultures des microbes pathogènes, et les *leucomaines* de Gautier, produits de rétrogradation de l'albumine dans les tissus de l'animal vivant; celles qu'on trouve dans les urines pathologiques constituent les *Pathoamines* de Selmi, et ont encore reçu le nom d'*urotoxines*.

Pendant bien longtemps, on a considéré l'urine comme inoffensive, et ce n'est que de 1881 que datent les premières recherches sur son action toxique.

Les travaux sont aujourd'hui très nombreux des physiologistes qui ont démontré la toxicité de l'urine injectée dans les canaux sanguins. La toxicité de l'urine humaine est très variable, et se manifeste de façon très différente sur les diverses espèces animales; ainsi, tandis qu'il suffit, pour tuer un cobaye, de lui injecter en une fois une moyenne de 45 centimètres cubes d'urine normale par kilogramme de poids du corps (Bouchard) (1), il faut, pour le chien, 60 centimètres cubes d'après Lépine et Aubert (2), 66 centimètres cubes d'après Feltz et Ritter (3).

**Coefficient urotoxique, urotoxie.** — La puissance toxique plus ou moins grande d'une urine, *coefficient urotoxique* de Bouchard, est représentée par le poids, en kilogramme, de cobaye ou mieux de lapin qui est tué par l'injection (4) de la quantité prélevée sur l'émission moyenne des 24 heures de l'individu en observation, et correspondant elle-même à 1 kilogramme du poids de son corps; ce coefficient est, en moyenne, de 0,465 pour l'homme sain adulte, et oscille de 0,1 à 2 à l'état pathologique.

(1) Bouchard, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CII, p. 669, 1886.

(2) Lépine et Aubert, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CI, p. 90, 1885.

(3) Feltz et Ritter, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CII, p. 880.

(4) Le procédé opératoire consiste à injecter dans la veine marginale de l'oreille de l'animal l'urine fraîche, neutralisée et filtrée, puis, portée à 38°, au moyen d'une seringue graduée et munie d'un robinet à 3 voies communiquant, d'une part, avec l'aiguille par un tube souple assez long, de l'autre, avec le réservoir qui contient l'urine; on doit avoir soin de n'injecter que 1 centimètre cube par 5 ou 10 secondes.

L'unité toxique, *urotoxie*, est la quantité de liquide capable de tuer 1 kilogramme d'animal, de telle sorte que le coefficient urotoxique d'un individu est encore représenté par le nombre d'urotoxies fabriquées en 24 heures par 1 kilogramme de cet individu.

### Variations physiologiques

Il résulte des multiples recherches de Bouchard (1) que la toxicité de l'urine normale est indépendante de sa densité et que, malgré son poids spécifique plus élevé, l'urine de la nuit est moins dangereuse que celle de la journée. En divisant la journée en trois périodes égales de 8 heures, la 2<sup>e</sup> finissant à midi, la toxicité correspondante à l'urine émise dans chaque période est traduite par les chiffres 3 (nuit) : 7 (matin) : 5 (après-midi), et le rapport n'est pas sensiblement influencé (3 : 7,5 : 5,5) par l'ingestion, dans chaque période, d'une quantité égale des mêmes aliments; c'est au moment du coucher que la toxicité est moindre, et, de là, elle augmente constamment jusqu'à la fin de la 2<sup>e</sup> période. L'urine émise après un travail musculaire violent (2) ou la respiration dans l'air comprimé, est plus toxique. L'auteur a montré que, tandis que l'urine de la nuit est convulsivante, celle du jour est narcotique, et que, en outre, les ptomaïnes qu'elles contiennent sont antagonistes en ce sens que, par le mélange des deux urines, on obtient un liquide dont la toxicité est d'un tiers environ moindre que celle de chaque partie distincte; il a calculé que l'homme adulte et en bon état de santé rejette en 52 heures, par ses urines, une quantité de poison suffisante pour s'intoxiquer lui-même. Enfin, il a reconnu l'existence de cinq alcaloïdes excrétés normalement et nettement différenciés par leur action physiologique, stupéfiante, convulsivante, paralysante, mydriatique, enfin sialagogue. Il y a parallélisme entre la toxicité du contenu de l'intestin et celle des urines; aussi, est-il admis aujourd'hui que l'antisepsie intestinale, réalisée par les antiseptiques insolubles, naphthol, calomel, etc., par la diète lactée et les grands lavements, par les purgatifs au premier rang desquels se place le calomel grâce à ses propriétés microbicides, fait disparaître plus ou moins complètement la toxicité des urines.

L'alcool sépare les alcaloïdes urinaires en deux groupes, le premier, *soluble* dans le véhicule, provoquant la somnolence, le coma, la salivation; le second, *insoluble* dans l'alcool et déterminant les convulsions tétaniques, l'abaissement de température et le myosis. Suivant M<sup>me</sup> Eliacheff, les matières insolubles dans l'alcool se séparent en substances dialysables et non dialysables, ces dernières étant les plus toxiques et produisant le tétanos.

Charrin et Roger (3) ont observé une augmentation du coefficient urotoxique, aussi bien dans la diète lactée que dans le jeûne. Il diminue notablement (de moitié environ) dans les derniers mois de la grossesse (Surmont) (4).

(1) Bouchard, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CII, p. 727 et 4127, 1886.

(2) Résultat confirmé par Aducco, qui a extrait de l'urine une quantité d'alcaloïde plus considérable après le travail du muscle. *Archiv. de Biol. ital.*, t. IX, p. 203, 1887.

(3) Charrin et Roger, *C. R. Soc. de Biol.*, 1887, p. 145.

(4) Surmont, *C. R. Soc. de Biol.*, 1892, p. 23.

### Variations pathologiques

L'urine des malades est, en général, *plus toxique* que celle de l'homme sain, de une fois et demie à deux fois plus, par exemple dans le typhus, la variole, la pneumonie, la tuberculose, le rhumatisme articulaire aigu (Feltz et Ehrmann) (1). Son activité est encore indépendante de la *densité*, une urine de  $D = 1007$  pouvant être plus toxique qu'une autre de  $D = 1024$ . De même, la densité n'influence pas la toxicité, plus forte qu'à l'état normal, de l'urine ictérique des affections du foie, de l'urine albumineuse des néphrites graves, de l'urine de la cachexie cancéreuse et de l'anémie pernecieuse. Enfin l'urine diabétique, malgré son poids spécifique élevé, n'est pas plus toxique que l'urine normale.

On a prétendu d'abord que l'action toxique des urines pathologiques se manifeste, non pas par d'autres symptômes que ceux que provoque l'urine normale, mais seulement par une intensité plus grande de ces symptômes (Feltz); cependant, l'urine fébrile, plus active que le liquide normal, provoque des convulsions cloniques (Lépine et Aubert) (2), et, de recherches récentes, il semble résulter que les poisons excrétés dans les diverses affections aiguës sont différents, mais constants pour chaque maladie (v. Jaksch, Griffiths).

Il y a lieu, dans l'étude des variations pathologiques de la toxicité urinaire, de considérer si le rein est ou non *perméable*.

1° Si le rein est intact, l'augmentation du coefficient urotoxique est due à l'apport, jusqu'au filtre rénal, de substances toxiques fabriquées dans l'organisme, mais dont l'origine est diverse; elles peuvent représenter les toxines sécrétées par les microbes pathogènes spécifiques des diverses maladies infectieuses, (choléra, diphtérie, fièvre typhoïde, fièvres éruptives diverses, etc.), et augmentent dès lors, d'ordinaire, pendant la crise, surtout dans les affections à défervescence terminale (pneumonie brusque); ou bien elles proviennent du tube digestif où elles ont pris naissance dans les fermentations accessoires des digestions gastrique et intestinale, et leur proportion est manifestement influencée par la pratique de l'antisepsie intestinale. Deux cas sont, dès lors, à envisager, tous deux relatifs à l'*action destructive spéciale de la cellule hépatique à l'égard des poisons* ou, en général, des matières nuisibles qui lui sont amenées par le système porte. Les toxines sont produites en quantité exagérée dans l'estomac et l'intestin, et ne sont détruites qu'en partie dans le foie dont l'activité normale est insuffisante pour en assurer la combustion complète, et l'excès arrive jusque dans la circulation générale; il en est de même quand un obstacle, s'opposant au cours normal des résidus de la digestion, en détermine la stagnation dans l'intestin (constipation, étranglement interne, etc.). Dans le second cas, des lésions du tissu hépatique provoquent une perturbation dans l'activité fonctionnelle de ces cellules qui deviennent, dès lors, incapables d'arrêter les toxines que leur amène la veine porte; telle est la conséquence de la cirrhose atrophique ou hypertrophique, de

(1) Feltz et Ehrmann, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CII, p. 880, 1886, et t. CIV, p. 1877, 1887.

(2) Lépine et Aubert, *loc. cit.*

la tuberculose du foie, du cancer, de l'ictère chronique. Le trouble fonctionnel du tissu du foie se manifeste, en outre, par l'inaptitude à fixer le sucre alimentaire qui passe immédiatement dans les urines ; Roger a montré que la glucosurie alimentaire était alors, en général, proportionnelle à l'hypertoxie urinaire.

2° Quand la fonction excrétoire du rein est troublée (néphrite aiguë ou chronique, maladies infectieuses graves, etc.), les toxines sont éliminées incomplètement, quelle qu'en soit l'origine, qu'elles soient normalement fabriquées dans l'organisme, que leur proportion augmente pathologiquement, ou qu'à ces toxines normales viennent s'ajouter les poisons sécrétés par les microbes spécifiques. Dès lors, la toxicité urinaire diminue, mais des symptômes graves, tels que les accidents de l'urémie et certains phénomènes des maladies infectieuses, surviennent, qui sont la manifestation de l'auto-intoxication de l'organisme.

Dans les *maladies du foie*, Surmont (1) a constaté une augmentation de la toxicité de l'urine dans la cirrhose atrophique alcoolique, la tuberculose et le carcinome du foie, certains ictères chroniques ; elle reste normale ou subnormale dans la cirrhose hypertrophique alcoolique, l'ictère infectieux, etc.

Dans tous les *troubles nerveux*, excepté l'imbécillité sénile, la toxicité de l'urine est augmentée et proportionnellement à l'intensité du trouble, particulièrement dans la lypémanie et la manie agitante. Dans les *névroses pures*, il y a simple augmentation de la toxicité normale, tandis que, dans la manie agitante, la stupeur lypémanique, la lypémanie causées par des altérations profondes de la nutrition cellulaire, l'injection d'urine provoque, chez les animaux, une symptomatologie nerveuse semblable à celle de la maladie occasionnelle (Mairet et Bosc) (2).

Obreja (3) a étudié les variations de la toxicité urinaire dans les *psychoses* ; il a trouvé que les accès, chez les épileptiques, les périodes d'agitation, chez les mélancoliques et les périodiques, sont précédés d'une diminution constante de la toxicité urinaire qui augmente notablement immédiatement après l'accès, d'où un diagnostic chimique différentiel de l'épilepsie simulée.

### Causes de la toxicité urinaire

Les sels minéraux de l'urine concourent certainement, pour une part, à lui donner ses propriétés toxiques. Parmi eux, l'action des sels potassiques est connue depuis longtemps (Feltz et Ritter, Astachewsky), bien qu'on ne puisse les leur attribuer en entier ; car la toxicité du liquide est plus considérable, plus du double chez l'homme, que celle de la solution des cendres de l'urine ; et l'urine privée de sels potassiques conserve encore une activité très nette (Schiffer, Charrin et Roger) (4). D'après Lépine, 85 p. 100 de l'activité du liquide urinaire devrait être

(1) Surmont, *C. R. Soc. de Biol.*, 1892, p. 23.

(2) Mairet et Bosc, *Arch. de physiol.*, t. XXIV, p. 12, 1893.

(3) Obreja, *Pr. med. Bonn.*, 7 juillet 1895.

(4) Charrin et Roger, *C. R. Soc. de Biol.*, 1886, p. 607.

attribué aux sels minéraux et 15 p. 100 seulement mis au compte des combinaisons organiques.

L'urine ne donnant à l'analyse que des traces insignifiantes des produits de régression physiologique jouissant de propriétés manifestement toxiques, tels que peptotoxine, guanidine, méthylguanidine, choline, neurine, etc., il en résulte que l'on doit rattacher son activité, d'une part aux sels potassiques, de l'autre à des corps bien peu actifs par eux-mêmes, tels que ammoniacque, urée, créatinine, bases xanthiques, etc. (1), mais aussi à des matières alcaloïdiques au sujet de l'existence desquelles les discussions se poursuivent encore. Cependant, la présence des leucomaïnes dans les urines normales résulte des recherches de Pouchet, A. Gautier, Bouchard, Lépinc et Guérin, Villiers, etc. A l'état pathologique, ces alcaloïdes augmentent notablement dans l'excrétion urinaire, surtout pendant les maladies infectieuses (Bouchard, Griffiths). Ils paraissent provenir de l'intimité des organes où ils prendraient naissance; car on a pu extraire du foie, de la rate fraîche, des eaux de l'amnios, des substances alcaloïdiques souvent cristallisables. Nous allons, d'ailleurs, passer succinctement en revue les recherches faites à ce sujet.

Dès 1880, G. Pouchet (2), dans ses travaux sur les matières extractives de l'urine, arrivait à extraire de l'urine normale un alcaloïde cristallisable dont A. Gautier (3) reconnut la toxicité.

Plus tard, Bouchard (1882) (4) trouvait dans l'urine normale deux substances alcaloïdiques, l'une soluble dans l'éther, l'autre insoluble dans l'éther mais soluble dans le chloroforme.

Lépinc et Guérin (5) obtinrent des alcaloïdes dont ils constatèrent la plus grande toxicité pour celle qui provenait d'urines pathologiques que pour l'extrait de l'urine normale; le principe actif extrait de l'urine typhique leur donna des réactions physiologiques tout autres que celui de l'urine de pneumonie.

En examinant ses propres urines, Villiers (6) n'y trouva un alcaloïde que deux fois sur huit; celles de personnes paraissant bien portantes ne lui en donnèrent que deux fois sur neuf; en revanche, il en constata constamment la présence dans les urines de pneumonie, phthisie, de rougeole, d'abcès de la tête, etc.

Selmi (5) a extrait également, des urines pathologiques (pneumonie interstitielle, ictolyphus, tétanos rhumatismal), un certain nombre de corps basiques

(1) Par suite de la solubilité de ces composés organiques et de leur facile élimination à l'état normal, ce n'est guère qu'à l'état pathologique, quand le rein ne fonctionne plus ou fonctionne mal, qu'ils interviennent pour une part dans les accidents de l'auto-intoxication urémique. L'urine contient encore, à l'état normal, des traces de bêtaïne (Liebreich) et de triméthylamine (Stadthagen). La quantité d'ammoniacque excrétée à l'état salin, par l'homme sain, serait de 0<sup>sr</sup>,39 à 0<sup>sr</sup>,87, d'après Coranda; il en résulte que, dans 60 grammes d'urine, dose toxique moyenne par kilogramme d'animal, on ne trouverait que 0<sup>sr</sup>,02 à 0<sup>sr</sup>,04 d'ammoniacque, quantité dont l'action propre est insignifiante.

(2) G. Pouchet, *Contribut. à la conn. des mat. extract. de l'urine*, Paris, 1880, p. 19.

(3) A. Gautier, *J. de l'anat. et de la physiol.*, 1881, p. 330.

(4) Bouchard, *Revue de Médec.*, t. II, p. 825, 1882.

(5) Lépinc et Guérin, *Revue de Médec.*, t. IV, p. 767, 1884, et *Lyon médic.*, 1884, p. 42.

(6) Selmi, *Ann. di chim. e di farmacol.*, t. VIII, p. 3, 1888.



qu'il a étudiés avec soin. Mais c'est à Pouchet (1) que l'on doit les premières tentatives de détermination de la composition centésimale des alcaloïdes urinaires; et, en 1883, il parvenait, par l'analyse des chloroplatinates cristallisables, à établir les formules de deux bases extraites des urines normales,  $C^3H^5AzO^3$  et  $C^7H^{12}Az^4O^2$  ou  $C^7H^{14}Az^4O^2$ ; ces bases, très toxiques pour les grenouilles, produisent la paralysie, la suppression des reflexes, et l'arrêt du cœur en systole.

Plus récemment, Udranszky et Baumann (2) ont extrait, de l'urine d'un malade atteint de cystinurie avec catarrhe vésical, deux bases bien déterminées: la *pentaméthylènediamine*  $C^5H^{14}Az^2 = H^2Az.(CH_2)^5.AzH^2$  identique à la cadavérine, et la *tétraméthylènediamine*  $C^4H^{12}Az^2 = H^2Az.(CH_2)^4.AzH^2$  identique à la putrescine, tandis que, dans deux autres cas de la même affection, Stadthagen et Brieger (3) ne trouvaient que de la cadavérine.

Ces deux diamines sont des liquides à odeur spermatique, fumant à l'air, volatils au-dessus de  $150^\circ$ , solubles dans l'eau, optiquement inactifs et à fonction bibasique; leur extraction de l'urine s'effectue à l'état de combinaisons dibenzoylées bien cristallisées  $(CH_2)^5.(AzH - CO.C^6H^5)^2$  et  $(CH_2)^4.(AzH - CO.C^6H^5)^2$ .

La proportion de ces bases trouvées par Udranszky et Baumann dans les urines des vingt-quatre heures, ne dépassait pas  $0^{sr},2$  à  $0^{sr},4$  dont  $1/3$  à  $1/4$  de putrescine; elles passaient en même temps dans les fèces qui en contenaient jusqu'à  $0^{sr},5$  dont 10 à 15 p. 100 seulement de cadavérine, pour une journée; il y avait donc rapport inverse des proportions des deux diamines, dans les urines et les excréments.

Les auteurs cités n'ont pu déceler les diamines dans les urines et les fèces de l'homme sain, non plus que dans le catarrhe vésical simple, la goutte (S. et B.), les suppurations étendues, diverses maladies infectieuses, enfin dans l'urine et le sang du chien (U. et B.).

La nature chimique des bases découvertes et déterminées par Udranszky et Baumann vient à l'appui de l'opinion de v. Jaksch (4) qui, partant de ce fait que les bases retirées des urines sont dépourvues de noyau pyridique, les considère toutes comme des diamines.

En 1889 et 1890, M<sup>me</sup> Eliacheff (5) a retiré des urines normales, par la dialyse, un alcaloïde amorphe et toxique répondant à la formule brute  $C^{13}H^{24}Az^2O^2$ ; l'urine des tuberculeux lui a donné un nouveau produit  $C^{14}H^{25}Az^3O^3$  également toxique, dont  $0^{sr},1$  tue un lapin de  $2^{sr},200$  en 45 minutes, avec les symptômes suivants: myosis et troubles de sensibilité au début, puis abolition de motilité, mydriase et mort avec le cœur en diastole; à l'autopsie, congestion pulmonaire, ecchymoses.

Roos (6) a constaté la présence de la putrescine et de la cadavérine dans l'urine d'un dysentérique, et celle d'une diamine encore indéterminée, contenant 11,04 p. 100 d'azote et volatile à  $176-177^\circ$ , dans quatre cas de choléra asiatique.

(1) Pouchet, *C. R. Ac. d. Sc.*, t. XCVII, p. 1560, 1883.

(2) Udranszky et Baumann, *Ber. d. ch. Ges.*, t. XXI, p. 2744, 2938, 1888, et *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 562, 1889.

(3) Stadthagen et Brieger, *Virchow's Archiv*, t. CXV, p. 490, 1889.

(4) V. Jaksch, *Klin. Diagn.*, 2<sup>e</sup> édit., p. 338.

(5) M<sup>me</sup> Eliacheff, *Soc. de Biologie*, 16 mai 1891.

(6) Roos, *Berl. klin. Wochens.*, 1893, n<sup>o</sup> 15.

Enfin, depuis 1891, Griffiths s'est consacré entièrement à l'extraction et à l'analyse des leucomaines des maladies infectieuses; son procédé (1) est celui de Bouchard, légèrement modifié pour éviter l'action de la chaleur. L'urine, alcalinisée par le carbonate de soude, est agitée avec la moitié de son volume d'éther; ce dernier, séparé et filtré, est agité à son tour avec une solution aqueuse d'acide tartrique qui s'empare des bases enlevées par l'éther à l'urine et les concentre sous un petit volume; la solution tartrique, débarrassée de l'éther par évaporation à l'air, est alcalinisée à nouveau par le carbonate de soude et épuisée par un demi volume d'éther. Cette dernière solution éthérée, filtrée et abandonnée à l'évaporation spontanée à l'air, laisse comme résidu les ptomaines en général bien cristallisées. L'auteur met en œuvre des volumes considérables d'urines pathologiques, de telle sorte qu'il obtient une quantité de produit suffisante pour en faire l'analyse élémentaire et l'étude chimique.

C'est ainsi qu'il a déterminé les alcaloïdes suivants :

1° Ptomaine de la scarlatine (2),  $C^5H^{12}AzO^4$ ; — 2° de la diphtérie,  $C^{14}H^{17}Az^2O^6$ , extraite aussi des cultures pures du bacille de la diphtérie; — 3° des oreillons,  $C^6H^{13}Az^3O^2$ , très vénéneuse, produisant sur le chat une excitation nerveuse, la suppression de la salive, le coma et la mort; — 4° de la rougeole (3),  $C^3H^5Az^3O$ , très vénéneuse, provoquant chez le chat une fièvre de 40°, et la mort en 36 heures; — 5° de la coqueluche,  $C^5H^{19}AzO^2$ , également retirée des cultures du bacille des crachats de la coqueluche; — 6° de la morve (4),  $C^{15}H^{10}Az^2O^6$ , très vénéneuse; — 7° de la pneumonie,  $C^{20}H^{26}Az^2O^3$ ; — 8° de l'épilepsie (5),  $C^{12}H^{16}Az^5O^7$ , vénéneuse, produisant des tremblements, des évacuations intestinales et urinaires, la dilatation de la pupille, des convulsions et la mort; — 9° des cultures du micrococcus tetragenus des crachats des phtisiques (6),  $C^5H^6AzO^2$ , très vénéneuse; — 10° de l'érysipèle (7),  $C^{14}H^{13}AzO^3$ , très toxique, provoquant une forte fièvre et la mort en 18 heures; — 11° de la fièvre puerpérale  $C^{22}H^{19}AzO^2$ , également très toxique; — 12° de l'eczéma (8),  $C^7H^{15}AzO$ ; — 13° de la grippe (9),  $C^9H^9AzO^6$ ; — 14° du cancer (10),  $C^8H^8AzO^5$ ; — 15° de l'angine de poitrine (11),  $C^{10}H^9AzO^4$ , ces dernières encore très vénéneuses.

Mairet et Bosc (4) ont repris la question de la toxicité de l'urine normale à un autre point de vue; en comparant les résultats de l'injection d'une même urine entière ou décolorée par le noir animal avec ceux de l'injection d'eau distillée, ils ont reconnu à l'urine décolorée une action myotique et diurétique un peu moindre qu'à l'urine entière, et à celle-ci une activité toxique spéciale

(1) Griffiths, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CXIII, p. 656, 1891.

(2) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXIII, p. 656, 1891.

(3) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXIV, p. 496, 1892.

(4) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXIV, p. 1382, 1892.

(5) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXV, p. 185, 1892.

(6) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXV, p. 418, 1892.

(7) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXV, p. 667, 1892.

(8) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVI, 23 mai 1893.

(9) Griffiths et Ladell, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVII, 27 nov. 1893.

(10) Griffiths, *loc. cit.*, t. CXVIII, p. 1350, 1894.

(11) Griffiths et Massey, t. CIX, p. , 1885.

(12) Mairet et Bosc, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLIII, p. 29 et 94, 1891.

qu'ils attribuent aux *pigments normaux*. Ils ont préparé ce pigment à l'état de pureté parfaite, et trouvé que l'ingestion du produit fourni par 150 centimètres cubes d'urine normale suffit pour tuer un cobaye avec les mêmes symptômes que provoque l'urine entière, mais avec abaissement plus notable de la température. La matière colorante de l'urine normale possède donc une action manifestement toxique.

Suivant Marino Zucco et Dutto (1), la maladie d'Addison serait constituée par une auto-intoxication provoquée par la neurine dont on constate la présence dans les urines et qui proviendrait des capsules surrénales dont elle constitue le principe toxique (Marino Zucco).

### Auto-intoxication, ammoniémie, urémie

De tout ce qui précède, il résulte que l'urine doit ses propriétés toxiques à deux groupes distincts de principes : les uns, comme l'acide urique, les corps xanthiques, la créatinine, les guanidines, contenus en minime proportion dans l'urine et presque dépourvus d'action toxique, ne deviennent dangereux et nuisibles que lorsque, sous une influence pathologique, leur proportion augmente, mieux encore quand leur excrétion est ralentie ou supprimée (2); les autres, à activité toute spéciale, constituent les leucomaïnes urinaires qui apparaissent surtout dans des conditions pathologiques déterminées, bien que, jusqu'à présent, prises isolément, elles n'aient encore aucune valeur diagnostique. Il semble que les phénomènes de putréfaction qui se passent dans l'intestin contribuent, pour une part considérable, à la production des alcaloïdes que l'on retrouve dans l'urine; car l'antisepsie intestinale obtenue par l'application simultanée du régime lacté, des purgatifs, du lavage de l'estomac et des antiseptiques, a pour conséquence immédiate une diminution notable de la toxicité urinaire, ainsi que l'ont constaté Bouchard et ses élèves, et des sulfoconjugués, et produit un excellent effet chez les urémiques.

Von Jaksch (3) admet que certaines affections aiguës s'accompagnent de l'excrétion de matières toxiques dont l'action est une et constante pour chaque maladie; c'est, d'ailleurs, ce qui semble résulter des recherches de Griffiths. Dans ces conditions, il est nécessaire de distinguer l'intoxication par rétention de produits physiologiques, de la *noso-intoxication* causée par les bases formées sous l'influence de l'état pathologique; ces poisons basiques peuvent avoir leur siège de production localisé en certaines places de l'organisme et, par leur

(1) Marino Zucco et Dutto, *Moleschott's Unt. z. Naturlehre*, t. XIV, p. 617, 1892.

(2) A ce sujet, nous devons rappeler le rôle oxydant de la spermine physiologique ou introduite artificiellement dans le sang, à l'égard des leucomaïnes urinaires et des toxines, lesquelles, dans des conditions de milieu convenables (alcalinité), disparaissent en presque totalité, remplacées par le terme ultime de l'oxydation physiologique des matériaux azotés de l'organisme, c'est-à-dire par l'urée, en même temps que les signes extérieurs de leur accumulation ou de leur surproduction s'amendent et disparaissent (Poehl, voir Urée, p. 748).

(3) Von Jaksch, *Klin. Diagn.*, 2<sup>e</sup> édit., p. 338.

action, provoquent l'*auto-intoxication* (collections purulentes, matières cancéreuses, exanthèmes divers); ou bien, au contraire, ils prennent naissance un peu partout, sous l'influence de l'excitation morbide qui perturbe insidieusement l'organisme entier. Enfin, les *intoxications exogènes* sont provoquées, d'après l'auteur, par des bases toxiques d'origine extérieure, telles que les poisons des saucisses, du fromage, des glaces, etc.

Les accidents de l'*urémie* (excitation cérébrale et paralysie) ont été attribués par Feltz et Ritter, puis par Astaschewsky, à la rétention des sels potassiques dans l'économie. V. Jaksch (1) les considère comme la manifestation de la présence d'une toxine contenue normalement dans l'urine, mais accumulée en quantité considérable dans le sang, par suite du non-fonctionnement du filtre rénal. De même, l'*ammoniémie* serait causée primitivement, non pas par la résorption du carbonate ammoniac peu toxique produit dans la vessie aux dépens de l'urée pendant la fermentation de l'urine concomitante de la cystite, mais par des matières alcaloïdiques facilement résorbées à travers la paroi de la vessie privée de son épithélium, d'où la fièvre, les sueurs froides, etc.

On comprend dès lors que la recherche de la toxicité urinaire puisse être utilisée dans certains cas douteux d'urémie, d'affections du foie, pour confirmer le diagnostic, et que, dans les affections aiguës, surtout à la période de déclin, elle contribue à établir un pronostic.

---

(1) V. Jaksch, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1888, p. 41.

## CHAPITRE VI

## ACIDES

## ACIDES GRAS VOLATILS

Il résulte des recherches de von Jaksch (1) et de Rokitansky que l'urine normale contient toujours de très petites quantités d'acides gras volatils, *acides acétique, formique et butyrique*, qui atteignent une moyenne totale de 0<sup>sr</sup>,0545 pour 1 litre 1/2 d'urine (Rokitansky) (2).

L'alimentation à base exclusive de nouilles a donné, pour l'excrétion des 24 heures, une quantité d'acides gras de 0<sup>sr</sup>,406 à 0<sup>sr</sup>,417, dont l'acide butyrique formait environ le quart.

Dans l'urine des maladies fébriles, Rokitansky a trouvé, pour les 24 heures, de 0<sup>sr</sup>,09 à 0<sup>sr</sup>,17 et même 0<sup>sr</sup>,70 d'acides gras, avec prédominance d'acide acétique, et jusqu'à 0<sup>sr</sup>,505, dont 22,95 p. 100 d'acide butyrique, dans des cas d'épanchements pleurétiques avec diurèse accentuée par l'ingestion quotidienne de 5 à 6 grammes de sel et la diminution des boissons.

L'*acide acétique* accompagne toujours l'acétone dans les fièvres, le diabète sucré à la période d'auto-intoxication ; il est constamment présent dans l'urine des enfants atteints de fièvre continue intense ; il apparaît aussi, indépendamment de la fièvre, dans les maladies infectieuses graves (ACÉTURIE). On a également constaté la présence, dans l'urine, de l'*acide propionique* dans le diabète (v. Jaksch), de l'*acide valérianique* dans le typhus, la variole, l'atrophie aiguë du foie (Frerichs). Ces acides gras volatils proviennent sans doute de l'intestin, où ils prennent naissance dans la décomposition putride des matières albuminoïdes.

L'urine des animaux contient aussi les mêmes acides gras que celle de l'homme. La fermentation ammoniacale des urines est accompagnée d'une production

(1) Von Jaksch, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. X, p. 536, 1886.

(2) Rokitansky, *Wiener med. Jahrb.* (2), t. II, p. 206, 1887.

d'acides gras, aux dépens des hydrocarbonés qu'elles renferment, de telle sorte qu'une urine en pleine fermentation en contient de six à quinze fois plus que la même urine fraîche.

### GRAISSES (1)

L'urine normale ne renferme que des traces de corps gras englobés dans les éléments cellulaires tels que les cellules épithéliales et les globules lymphoïdes.

Dans des circonstances anormales, la graisse y apparaît en liberté et en quantité très variable, sous la forme de fins globules émulsionnés qui lui donnent un aspect lactescent et viennent former, par le repos, une couche crémeuse à la surface du liquide. L'agitation du liquide avec de l'éther, qui dissout les globules graisseux, lui restitue son aspect habituel.

Les graisses passent à l'état normal dans l'urine du chat et du chien (Schachowa, Grützner) (2). Elles apparaissent en proportion plus forte dans l'urine des animaux, et à un degré moindre dans celle de l'homme, après l'ingestion de grandes quantités de matières grasses facilement digestibles et absorbées dans l'intestin, comme l'huile de foie de morue (Cl. Bernard); dans ce cas, elles sont probablement excrétées par les canaux contournés du rein, qui les laissent transsuder du sang.

La présence continue, et non plus temporaire, des graisses dans l'urine, est extrêmement rare et s'observe surtout dans les régions tropicales (Brésil, île Maurice, Indes orientales et occidentales); elle constitue la LIPURIE ou GALACTURIE, la dénomination plus connue de *chylurie* étant impropre, vu l'absence ou le petit nombre de globules lymphoïdes contenus dans l'urine.

La lipurie ou galacturie, souvent précédée d'hématurie, est consécutive à une altération anatomique du rein, à une dégénérescence graisseuse ou bien à la modification histologique qu'éprouvent les organes élémentaires de sécrétion, c'est-à-dire à une maladie de Bright; dans ce dernier cas, les globules gras apparaissent dans l'épithélium des canalicules urinaires, mais peuvent provenir de la régression graisseuse d'exsudats déposés dans le rein. Les graisses peuvent encore résulter de la dégénérescence graisseuse des cellules épithéliales des uretères et de la vessie.

On n'est pas encore fixé sur l'origine étiologique de la lipurie; elle a été observée expérimentalement dans l'empoisonnement par le phosphore et dans l'intoxication chronique par l'essence de térébenthine (Kobert). Ayant remarqué que la hernie étranglée est quelquefois accompagnée de lipurie, Chabrié (3) a provoqué expérimentalement le passage des graisses dans l'urine en faisant la ligature du gros intestin à des cobayes; puis, de concert avec Dissart, il a injecté de

(1) Consulter, sur la Chylurie, le résumé des recherches connues dans Huppert, *Analyse des urines*, 1890, 2<sup>e</sup> partie, p. 76.

(2) Grützner, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. XXIV, p. 463.

(3) Chabrié, *Bull. de la Soc. ch. de Paris*, séance du 10 fév. 1893, t. IX, p. 113.

la bile de bœuf à des cobayes, et observé le passage des graisses dans l'urine; cette expérience, qui n'est que la suite raisonnée de la ligature intestinale, semble montrer que les lipuries sont des maladies du foie.

L'altération des reins est manifestée, outre la présence des graisses qui sont accompagnées de cholestérine et de lécithine, par le passage des albumines du sang dans l'urine, en proportion variable et quelquefois telle que le liquide forme une gelée (Robin (1), Ackermann) ou contient des coagulum fibrineux. A côté de l'albumine du sérum, de la globuline et de la fibrine, on peut trouver de l'hémialbumose ou propeptone (Senator) ou de la peptone (Brieger), quelquefois des corpuscules lymphatiques et des globules sanguins, et même des éléments du rein, cylindres et épithélium.

L'urine de la *lipurie*, outre son aspect lactescent, présente les caractères suivants : odeur urineuse très faible, réaction faiblement acide ou alcaline et altérabilité extrême, poids spécifique compris entre 1.012 et 1.022, volume habituel ou un peu augmenté.

La lipurie peut être compliquée de diabète sucré.

Beale (2) a suivi une malade qui, pendant des mois entiers, excréta le matin une urine laiteuse contenant 13<sup>gr</sup>,9 de graisse par litre. Eggel (3) rapporte un cas de lipurie dans lequel il trouva 2<sup>gr</sup>,68 de graisses (avec cholestérine et lécithine) dans 390 centimètres cubes de liquide. Kletzinsky (4) a trouvé, dans divers cas de maladie de Bright, 0<sup>gr</sup>,24, 0<sup>gr</sup>,25, 0<sup>gr</sup>,26, 0<sup>gr</sup>,28, 0<sup>gr</sup>,37, 0<sup>gr</sup>,48, 1<sup>gr</sup>,27 de corps gras pour 1.000 centimètres cubes d'urine.

Brieger (5) a suivi un malade dont l'urine, claire le jour, opalescente ou même laiteuse la nuit, contenait alors des globules gras et quelques corpuscules sanguins; de 5 litres 1/2 de liquide, il a pu extraire les quantités suivantes de principes spéciaux :

Graisses. . . . .	8 <sup>gr</sup> ,930
Cholestérine . . . . .	0 189
Chloroplatinate de névrine . . . . .	0 105
Phosphoglycérate de baryum. . . . .	0 308

La neurine et l'acide phosphoglycérique provenaient certainement du dédoublement de la lécithine.

M. Chabrié (6) a observé un cas de chylurie parasitaire provoqué par la filaire, avec urée et sels de l'urine normaux, mais variations inverses l'une de l'autre des graisses et de l'albumine dans l'urine de jour et dans celle de la nuit (graisses 0<sup>gr</sup>,75 et 3<sup>gr</sup>,50, albumine 8 grammes et 4<sup>gr</sup>,50); un autre cas de lipurie, compliquant un mal de Bright chronique, lui a donné 0<sup>gr</sup>,18 de graisses pour 2<sup>gr</sup>,40 d'albumine dans l'urine des 2 1/2 heures.

(1) Robin, *Leçons sur les liquides de l'organisme*, p. 477 et 727.

(2) Beale, *London microsc. Journ.*, janv. 1853, p. 1, 2.

(3) Eggel, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. VI, p. 424-430.

(4) Kletzinsky, *Heller's Archiv*, 1852, p. 287.

(5) Brieger, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IV, p. 407.

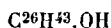
(6) Chabrié, *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XLV, p. 43, 1893.

Bouchardat (1) a observé, à Paris, le cas d'un Brésilien dont l'urine contenait, pour 1.000 :

Urée . . . . .	18 <sup>gr</sup> ,8
Acide urique. . . . .	0 3
Corps gras . . . . .	13 0
Albumine. . . . .	2 1
Acide benzoïque, créatine, sels. . . .	18 1
Eau. . . . .	947 0

L'urine véritablement *chyleuse*, qui doit son aspect lactescent à de nombreux globules blancs en suspension, est encore plus rare que l'urine lipurique. Lehmann en a observé un seul cas.

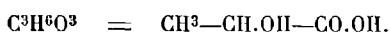
### CHOLESTÉRINE



Dans toutes les circonstances où les urines contiennent des corps gras en excès, et particulièrement dans la *lipurie*, les graisses sont accompagnées de cholestérine. Poehl (2) en a retiré jusqu'à 0,25 p. 100 de l'urine d'un épileptique traité par le bromure de potassium à haute dose.

La cholestérine reste comme résidu insoluble dans l'eau après la saponification par la potasse alcoolique de l'extrait éthéré de l'urine, et peut être caractérisée par la forme de ses cristaux obtenus en solution alcoolique, et par la réaction de l'acide sulfurique qui la colore en rouge, puis en bleu.

### ACIDE LACTIQUE



L'acide lactique (acide sarcolactique) ne paraît pas exister dans l'urine normale; mais on l'y a vu apparaître en très petite quantité après des marches forcées (Colasanti et Moscatelli) (3). Schultzen et Riess (4) en avaient constaté la présence depuis longtemps dans les cas d'intoxication phosphorée aiguë et d'atrophie jaune aiguë du foie, et, plus tard, Simon et Wibel (5) l'avaient trouvé dans la trichinose.

(1) Bouchardat, Pimélorie endémique des pays chauds, *Ann. de Thérapéut.*, Paris, 1862.

(2) Poehl, *Petersburger med. Wochenschr.*, t. 1877.

(3) Colasanti et Moscatelli, *Gaz chim*, t. XVII, p. 548, 1877, et *Chem. Centralbl.*, 1888, p. 758. — En 1890, Moscatelli, changeant d'opinion, a contesté que l'urine contienne de l'acide sarcolactique après un violent travail des muscles, et soutenu que le sarcolactate de zinc retiré de l'urine par Heuss (*Jahr. f. Th.* 1889, p. 213) n'est que de l'hippurate de zinc (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXVII, p. 158, 1890.)

(4) Schultzen et Riess, *Chem. Centralbl.*, 1867, p. 678, et 1869, p. 681.

(5) Simon et Wibel, *Ber. d. deutsch. ch. Ges.*, t. IV, p. 139, 1871.



On a trouvé également l'acide lactique dans l'urine de l'ostéomalacie (Schmuziger) et de la leucémie (Salkowski, Nencki et Sieber). Dans les cas de diabète, l'urine des vingt-quatre heures peut donner jusqu'à 4<sup>gr</sup>,5 d'acide lactique; mais il provient dans ce cas de la fermentation de la glucose urinaire.

Araki (1) a constaté, à plusieurs reprises, la présence de l'acide lactique dans l'urine des lapins intoxiqués par l'oxyde de carbone.

**Origine, rôle physiologique de l'acide lactique urinaire.** — A l'état normal, l'acide lactique, qui est un des termes constants de la désassimilation de la substance musculaire en activité, n'apparaît pas dans les urines, sauf peut-être dans les cas de travail exagéré, ainsi qu'il semble résulter de l'observation de Colasanti et Moscatelli, parce qu'il est comburé dans l'organisme et transformé avec une rapidité extrême en acide carbonique et en carbonates qui peuvent rendre l'urine alcaline; ainsi Lehmann (2) a observé sur lui-même que l'ingestion de 15 grammes de lactate de soude était suivie, déjà après 15 minutes, d'une émission urinaire alcaline.

A l'état normal, cet acide, qui provient des hydrates de carbone et aussi de l'albumine du muscle, constitue un produit de régression dont la combustion complète est effectuée dans le foie; si le foie devient malade, la destruction de l'acide lactique est ralentie ou suspendue; aussi est-ce dans les affections du foie que l'excrétion urinaire d'acide lactique atteint son maximum.

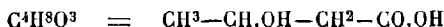
L'acide lactique ainsi éliminé par le rein exerce sur lui une action toxique manifestée par la sclérose et la décoloration de l'organe (Boix, Gouget) (3).

**Extraction de l'urine.** — L'urine concentrée par évaporation au bain-marie est précipitée par un excès d'alcool à 90°. Après 24 heures de contact, la solution alcoolique, décantée et filtrée, est évaporée à sirop, acidulée par l'acide sulfurique dilué, et épuisée à plusieurs reprises par l'éther qui entraîne l'acide lactique. Le liquide étheré, distillé, laisse un résidu qu'on dissout dans l'eau et traite par quelques gouttes de sous-acétate de plomb qui précipite presque toutes les matières étrangères; on filtre et soumet le filtratum à l'action de l'hydrogène sulfuré pour éliminer l'excès de plomb, filtre à nouveau et évapore le liquide acide au bain-marie jusqu'à disparition de l'acide acétique. L'acide lactique reste sous la forme d'un peu de liquide sirupeux jaunâtre. On le caractérise en le transformant en sarcolactate de zinc qu'on fait cristalliser, et dont on détermine la forme cristalline, la solubilité, l'eau de cristallisation et, enfin, la proportion de zinc qu'il contient.

(1) Araki, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 8, 1894.

(2) Lehmann, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. XXV et XXVII.

(3) Gouget, *Gazette des hôpitaux*, nov. 1895, p. 1336.

ACIDE  $\beta$ -OXYBUTYRIQUE

Cet acide, homologue supérieur de l'acide lactique, a été trouvé dans une urine diabétique par Külz (1) et Minkowski (2), peu de temps après que Stadelmann (3) eut signalé dans l'urine du diabète l'existence d'un de ses produits de décomposition, l'acide  $\alpha$ -crotonique. C'est, en effet, dans les cas graves de diabète sucré qu'on le rencontre le plus fréquemment, bien qu'il ne soit pas spécial à cette affection et qu'on ait pu en constater la présence dans l'urine, à la suite du régime carné exclusif (Wolpe) (3), dans la rougeole et la scarlatine (E. Külz) (3), dans un cas de scorbut (Minkowski) (4). Minkowski ne l'a pas trouvé dans l'urine de nombreux fébricitants, laquelle était également exempte d'acétone.

L'acide oxybutyrique a été observé également dans l'inanition (Külz), dans le coma du cancer, toujours à côté de l'acide acétylacétique, mais en proportion extrêmement faible (Klemperer) (5); d'ailleurs, les deux acides ont fait défaut dans la plupart des cas de coma carcinomateux qu'on a pu observer.

Une seule fois, sur six expériences, Külz a trouvé l'acide oxybutyrique dans l'urine de cobayes dont la température était considérablement augmentée.

L'acide oxybutyrique est toujours accompagné, dans l'urine, de l'acide acétylacétique (ou de son produit de dédoublement, l'acétone); mais l'inverse n'est pas exact, l'urine pouvant contenir de l'acide acétylacétique sans acide oxybutyrique.

Il n'existe aucun rapport constant entre la proportion d'acide oxybutyrique et la richesse de l'urine en ammoniacque, acide acétylacétique ou acétone, et sucre (dans le diabète) (Wolpe) (6).

En dosant l'acide oxybutyrique au moyen de l'appareil de polarisation, Külz a trouvé, comme moyenne dans 11 cas de diabète, 31 grammes (extrêmes 19 et 50 grammes), et dans trois autres cas, respectivement 67, 100 et 223 grammes. Wolpe a obtenu les chiffres plus restreints de 15 à 16 grammes.

Dans un cas de diabète terminé par la mort, Hugouneq (7) a dosé, au polarimètre, l'acide oxybutyrique dans le sang qui en renfermait 4<sup>sr</sup>,27 au litre, et dans l'urine où il n'en trouvait que 4<sup>sr</sup>,48 au litre, à côté de l'acétone.

**Extraction de l'urine.** — C'est seulement quand l'urine contient de l'acide acétylacétique dont la présence est manifestée par la réaction du chlorure ferrique (coloration rouge violacée, devenant rouge brun par un excès de réactif)

(1) Külz, *Zeitch. f. Biol.*, t. XX, p. 161, 1884.

(2) Minkowski, *Arch. f. exper. Path.*, t. XVIII, p. 35 et 147, 1884.

(3) Stadelmann, *Arch. f. exper. Path.*, t. XVII, p. 438, 1883.

(3) Külz, *loc. cit.*, t. XXIII, p. 329, 1887.

(4) Minkowski, *loc. cit.*, t. XIX, p. 224, 1885.

(5) Klemperer, *Berl. klin. Wochensch.*, t. XL, p. 873, 1889.

(6) Wolpe, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXI, p. 138, 1886.

(7) Hugouneq, *Société de Biologie*, 1887, et *Maly's Jahresh.*, 1887, t. XVII, p. 430

qu'il y a lieu de rechercher l'acide oxybutyrique dans l'urine, laquelle, ainsi qu'on l'a dit, ne le contient pas forcément.

On procède a un essai préliminaire: l'urine sucrée est débarrassée de toute trace de sucre par la fermentation avec la levure de bière, filtrée, précipitée par la sous-acétate de plomb et l'ammoniaque, puis enfin examinée au polarimètre après concentration s'il est nécessaire; la présence de l'acide oxybutyrique n'est possible que si le liquide dévie à gauche (Külz). On applique, dès lors, à son extraction, soit le procédé de Minkowski qui le donne en nature, soit celui de Külz qui le transforme en acide  $\alpha$ -crotonique par distillation au contact de l'acide sulfurique concentré.

Minkowski (1) prépare un extrait alcoolique de l'urine concentrée par évaporation, l'acidule et l'épuise à son tour par l'éther; le résidu de l'extrait éthéré, dissous dans l'eau, filtré, décoloré par un peu de noir animal, neutralisé par la soude, est ensuite évaporé à sirop épais; ce sirop, traité par quelques gouttes d'une solution concentrée de nitrate d'argent, se transforme, s'il contient l'acide cherché, en une bouillie de cristaux fins et aiguillés. Après purification par cristallisation dans l'eau chaude, le sel est examiné au polarimètre et consacré à une détermination de l'argent qu'il contient.

Pour obtenir l'acide libre, on décompose par l'hydrogène sulfuré sa combinaison argentique, évapore le liquide filtré, et traite le résidu sirupeux par l'alcool absolu qui détermine la séparation de l'acide oxybutyrique avec formation de quelques cristaux.

On peut doser avec une certaine exactitude l'acide oxybutyrique par la détermination du pouvoir rotatoire du résidu de l'extrait éthéré obtenu comme dans le procédé de Minkowski, en opérant sur un demi ou un litre d'urine (Wolpe) (2).

**Propriétés de l'acide  $\beta$ -oxybutyrique.** — L'acide oxybutyrique est un liquide incolore et inodore, sirupeux, non volatil à 100°, qui dévie à gauche la lumière polarisée:

$$\begin{aligned}\alpha_{(D)} &= -20^{\circ},6 \text{ en solution à } 9,8/100 \text{ (Minkowski)} \\ &= -23^{\circ},4 \text{ en solution à } 1 - 5,5/100 \text{ (Külz)}\end{aligned}$$

Le pouvoir rotatoire paraît donc varier avec la concentration des solutions.

Il est monobasique et forme des sels bien définis et cristallisables, très solubles dans l'eau, dans l'alcool, insolubles dans l'éther. Les sels alcalins sont efflorescents, les sels des métaux lourds un peu hygroscopiques. Le chlorure ferrique ne les colore pas.

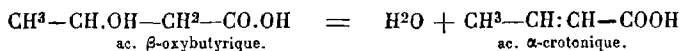
Le sel d'argent, desséché dans le vide, a pour formule  $C^4H^7O^3Ag$ ; il cristallise en très fines aiguilles groupées en gerbes; sa solution aqueuse dévie encore à gauche:

$$\begin{aligned}\alpha_{(D)} &= -10^{\circ},1 \text{ en solution à } 4/100 \text{ (Minkowski).} \\ &= -8^{\circ},64 \text{ en solution à } 1,4/100 \text{ (Külz).}\end{aligned}$$

(1) Minkowski, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVIII, p. 41, 1884.

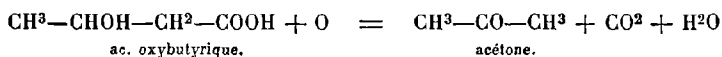
(2) Wolpe, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXI, p. 140, 1886.

L'ébullition avec l'eau ou l'acide sulfurique étendu le dédouble en eau et acide  $\alpha$ -crotonique fusible à 71-72° (Stadelmann, Külz, etc.) :

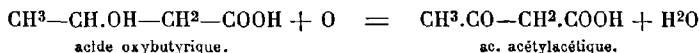


Une décomposition analogue se produit quand on chauffe au bain d'huile, sous pression, une solution aqueuse à 1 p. 100 d'acide oxybutyrique; l'acide  $\alpha$ -crotonique, formé en quantité d'autant plus grande que la solution se concentre davantage, passe à la distillation (Araki, 1894).

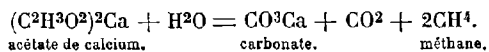
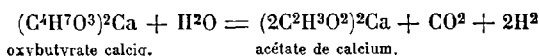
L'acide chromique l'oxyde et le transforme en acétone (Külz, Minkowski (1), etc.) :



Mais, dans une phase intermédiaire, il paraît donner de l'acide acétylacétique :



Les microbes de la putréfaction le dédoublent d'abord en deux molécules d'acide acétique qui, lui-même, est transformé dans une seconde phase en méthane et acide carbonique (Araki) (2) :



### Rôle physiologique, signification pathologique

La présence de l'acide oxybutyrique dans certains cas exceptionnels, presque tous pathologiques, en fait un élément anormal des urines. On ne sait rien de son origine.

L'apparition de cet acide dans les urines diabétiques est d'un intérêt capital pour le médecin, depuis que Minkowski a démontré qu'il y a une relation vraisemblable entre son apparition et le coma diabétique dont la valeur pronostique est si défavorable.

D'après Stadelmann (3), le coma du diabète serait provoqué par une intoxication acide, par l'empoisonnement du sang, par une quantité énorme d'acide oxybutyrique qui, ne rencontrant pas une quantité suffisante d'ammoniaque pour le saturer, détournerait les alcalis fixes de leur rôle normal et mettrait en liberté une quantité correspondante d'acides divers. De là, comme conséquence, l'indication

(1) Minkowski, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, t. XVIII, p. 42.

(2) Araki, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIX, p. 3, 1894.

(3) Stadelmann, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. XXXVII.

de restituer au sang son alcalinité par l'ingestion ou l'injection intraveineuse de carbonates alcalins, ou l'ingestion des sels sodiques d'acides organiques (acide acétique, tartrique, citrique).

Cette théorie ingénieuse est restée cependant sans résultats sérieux dans ses applications thérapeutiques.

D'ailleurs, il est démontré aujourd'hui, contrairement à l'opinion émise par Stadelmann, que, dans le coma diabétique, l'augmentation des acides oxybutyrique et diacétique est accompagnée d'une augmentation de l'ammoniaque urinaire dont la quantité est doublée (Münzer et Strasser) et peut même atteindre le chiffre énorme de 45<sup>r</sup>,64 par jour, la moyenne normale étant 0,75 (Wright) (1). Il est vrai que cette quantité, si forte qu'elle soit, peut être insuffisante pour saturer toute la quantité d'acide, ce qui permet à Hoppe-Seyler (2) de constater, une fois de plus, dans cette complication, une modification, dans la proportion des acides et des alcalis du sang, telle qu'on est en droit de conclure à une intoxication acide.

Minkowski a vu, dans quelques cas, une légère amélioration suivre l'injection alcaline ; il a observé aussi que l'urine des malades conservait sa réaction acide malgré la forte dose de carbonate sodique introduite dans le sang, ce qui paraît favorable à la théorie de Stadelmann ; enfin, il a démontré que ce ne sont pas les produits d'oxydation de l'acide oxybutyrique (acide acétylacétique, acétone) qui sont la cause de l'intoxication dans le coma diabétique, puisque, pendant cette période, l'acétone diminue plutôt qu'elle n'augmente.

Klemperer (3) a observé vingt et un cas de coma diabétique et constaté que tous les malades excrétaient beaucoup d'acides organiques dans les urines, mais aussi beaucoup d'ammoniaque ; après expérimentation sur neuf de ses malades, il conclut que le coma n'est pas dû à une intoxication acide, d'abord parce que l'administration des alcalins ne donne pas de résultats, et ensuite parce que les recherches sur la nutrition ont établi que des phénomènes comateux peuvent survenir après une exagération de la destruction des éléments azotés de l'économie dans d'autres maladies que le diabète, telles que l'anémie pernicieuse.

Kraus (4) a cité des cas de coma diabétique dans lesquels l'alcalinité du sang était réellement diminuée, comme le veut la théorie ; mais il en a vu d'autres, qui se sont d'ailleurs, pour la plupart, terminés par la disparition des accidents sans injection d'alcalins, et dans lesquels l'alcalinité du sang n'était pas modifiée ; dans les cas mortels, l'autopsie ne révélait aucune altération pouvant expliquer les accidents. Pour ce genre de coma, dans lequel il n'y a pas hyperacidité du sang, Stadelmann réserve le nom de PSEUDO-COMA.

Thomas (5) a fait remarquer qu'il y aurait sans doute lieu, pour résoudre le problème, de faire intervenir les toxines, substances très actives dont la proportion dans le sang est notablement accrue par les maladies graves ; il cite,

(1) Wright, *Jahr. f. Th.*, t. XXI, p. 404, 1891.

(2) Hoppe Seyler, *Berl. klin. Woch.*, 1892, n° 43.

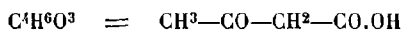
(3) Klemperer, *Société de médecine interne de Berlin*, 6 mars 1895.

(4) Kraus, *Prag. Zeitsch. f. Heilk.*, t. X, p. 149, 1889.

(5) Thomas, *Analyse des Harns*, de Neubauer et Vogel, 1890, 2<sup>e</sup> partie, p. 99.

à l'appui de cette théorie, l'expérience de Klemperer qui a pu rendre un chien diabétique et ensuite comateux, au moyen de la phloridzine (*Diabète phloridzinique*).

### ACIDE ACÉTYLACÉTIQUE OU DIACÉTIQUE



Gerhardt (1) ayant découvert que certaines urines sont colorées en rouge violet par le chlorure ferrique avait attribué cette réaction à la présence de l'éther acétylacétique; von Jaksch (2), Deichmüller (3) et Tollens (4) ont montré qu'elle est due non à l'éther, mais à l'acide diacétique lui-même.

L'acide acétylacétique n'existe pas dans l'urine humaine normale et n'y apparaît qu'à l'état pathologique, constituant la *DIACÉTURIE* de von Jaksch; on le trouve dans les cas graves de diabète sucré, surtout à la période d'auto-intoxication, dans les cas d'alimentation carnée exclusive (Wolpe (5), Rosenfeld) (6), chez les adultes dans les fièvres malignes aiguës et principalement dans le stade d'éruption de la rougeole et de la scarlatine ainsi que dans les maladies infectieuses graves et sans fièvre, dans les fièvres infantiles continues et à température élevée; la diacéturie est, pour les adultes, d'une valeur pronostique beaucoup plus grave que chez les enfants dont le processus fébrile se termine plus souvent d'une façon favorable.

L'acide acétylacétique passe de bonne heure dans l'urine du cancer stomacal et de la dyspepsie, surtout dans les cas d'auto-intoxication chez les buveurs.

Il s'est montré aussi dans l'inanition, qu'elle soit due à des affections de l'estomac (Siemens (7), Külz (8), etc.) ou consécutive à un empoisonnement aigu par l'acide sulfurique (Hoppe-Seyler) (9), ou soit observée chez l'individu sain (Müller) (10), auquel cas on le trouve déjà le premier jour du jeûne et très abondamment au troisième jour; il disparaît dès qu'on reprend l'alimentation.

Külz en a constaté également la présence dans l'urine de chiens et de cobayes inanitiés, au sixième jour. Albertoni (11) a prétendu que, chez le chien, la diacéturie s'accompagnait d'une réaction alcaline ou faiblement acide de l'urine; par

(1) Gerhardt, *Wiener med. Presse*, t. XXVIII, 1865, et *Physiol. Chem.* de Hoppe-Seyler, p. 869.

(2) Von Jaksch, *Prag. med. Wochens.*, 1880, 204, *Ueber Acetonurie et Diaceturie*, Berlin, 1885, p. 118.

(3) Deichmüller, *Centralbl. f. klin. Med.*, t. I, 1882; *Ann. d. Ch.*, t. CCIX, p. 22, 1881.

(4) Tollens, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXVIII, p. 193, 1881.

(5) Wolpe, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXI, p. 138.

(6) Rosenfeld, *D. med. Wochens.*, 1885, p. 40.

(7) Siemens, *Arch. f. Psych. u. Nervenkr.*, t. XIV, p. 593.

(8) Külz, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXIII, p. 338, 1887.

(9) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. VI, p. 478, 1883.

(10) Müller, *Berl. klin. Woch.*, 1887, p. 434.

(11) Albertoni, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVIII, p. 236.

contre, elle ne dépendrait en rien, chez l'homme, de la réaction du liquide urinaire (von Jaksch, Rosenfeld).

L'urine diacétique est toujours riche en acétone ; il n'existe aucune relation entre l'excrétion du sucre et celle de l'acide acétylacétique (von Jaksch, Wolpe) qui accompagne souvent l'acide oxybutyrique dont il est le dérivé, mais peut exister indépendamment de lui dans l'urine.

**Extraction de l'urine.** — Gerhardt a montré que la réaction du perchlorure de fer ne se produisait plus après ébullition de l'urine ou lorsqu'elle a été abandonnée vingt-quatre ou quarante-huit heures à elle-même ; cette altérabilité extrême de l'acide diacétique exige donc qu'on opère sur l'urine fraîchement émise.

1° On précipite l'urine par le perchlorure de fer sans excès tout le temps qu'il s'y forme un précipité phosphatique, filtre et additionne le liquide limpide d'un peu de chlorure ferrique qui fait apparaître, en présence de l'acide acétylacétique, une coloration rouge vin de Bordeaux.

La réaction n'est caractéristique qu'en l'absence des acides formique et acétique, salicylique, phénique, sulfocyanique, qui n'interviennent pas dans l'urine, des skatoxylsulfates et skatoxylcarbonates, et des divers composés qui sont éliminés par les urines après l'ingestion d'antipyrine, de kairine, de thalline, de quinanisol, lesquels donnent des colorations avec le sel de fer, colorations qu'on pourrait cependant, suivant von Jaksch (1) arriver à distinguer de celle de l'acide diacétique.

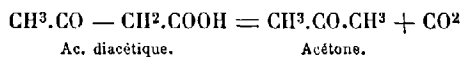
2° L'urine fortement acidulée par l'acide sulfurique est épuisée par agitation avec de l'éther. La solution étherée, décantée et agitée avec un peu de chlorure ferrique très dilué, cède à celui-ci l'acide diacétique qui le colore en violet ou en rouge Bordeaux. La coloration est fugace, surtout à chaud.

La seule cause d'erreur sérieuse est, dans ce cas, la présence de l'acide salicylique qu'on peut enlever au préalable à l'urine au moyen de la benzine ou du chloroforme qui ne dissolvent pas l'acide diacétique.

Le résultat positif que peuvent donner les réactions précédentes est corroboré par la présence de l'acétone en quantité notable dans le produit de la distillation de l'urine ; mais il ne donne aucun renseignement sur la proportion d'acide diacétique qui est contenue dans l'urine.

L'acide diacétique a été préparé à l'état de parfaite pureté par Ceresole (2).

**Propriétés.** — Liquide sirupeux, incolore, inodore, hygroscopique, très acide, soluble dans l'eau et dans l'éther, décomposé déjà au-dessous de 100° en acétone et acide carbonique :



Il déplace l'acide carbonique de ses combinaisons et forme des sels solubles dans l'eau, stables en solution diluée (sel potassique), décomposés lentement à

(1) V. Jaksch, *loc. cit.* et *Ueber acetonurie*, p. 110.

(2) Ceresole, *Ber. d. deutsch. chem. Ges.*, t. XV, 1826 et 1872, 1882.

froid, rapidement à chaud quand ils sont en solution concentrée, avec production d'acétone et de carbonate, et qu'on ne peut préparer sous forme solide.

La solution de l'acide diacétique ou de ses sels est colorée par le perchlorure de fer en violet, puis en rouge brun par un excès de réactif (Krukenberg) (1); le liquide coloré ne présente aucune bande d'absorption caractéristique, se conserve à froid moins de vingt-quatre heures, perd sa coloration rapidement à chaud ou par addition d'un acide minéral (von Jaksch).

**Rôle physiologique, signification pathologique.** — Nous n'avons qu'à répéter, pour l'acide diacétique, ce que nous avons dit pour l'acide oxybutyrique, puisque les conditions d'apparition sont les mêmes et que, d'autre part, le premier paraît un produit d'oxydation incomplet de l'acide oxybutyrique à côté duquel il se trouve le plus souvent, bien qu'on puisse le rencontrer seul dans l'urine. Il y a, entre ces deux acides et l'acétone, des liens très étroits qui suffisent à expliquer leur présence concomitante dans les urines pathologiques. Von Jaksch a démontré la toxicité de l'acide diacétique.

## ACÉTONE



L'acétone a été trouvée par Petters (2), puis par Kaulich (3) dans l'urine diabétique; von Jaksch (4) l'a ensuite extraite à l'état de pureté de l'urine normale de l'homme, du cobaye et du chat, puis, ultérieurement, de diverses urines pathologiques; enfin Deichmüller et Brieger retirèrent, par la distillation, de grandes quantités d'acétone de l'urine diabétique.

C'est à Gerhardt (5) que l'on doit la démonstration première de la présence de l'acétone dans l'urine diabétique qui se colore en rouge par le chlorure ferrique, réaction que l'on a attachée plus tard à la présence de l'acide acétylacétique (Tollens, von Jaksch, Deichmüller), lequel se décompose avec une facilité relative en acétate et acide carbonique. Il n'est pas prouvé, cependant, que l'acétone provienne exclusivement de l'acide diacétique; en effet, si von Jaksch a trouvé l'acétone dans le produit distillé d'urines colorées par le sel ferrique, il en a été de même pour d'autres urines qui ne donnaient rien avec le perchlorure de fer.

**Extraction de l'urine.** — L'acétone volatile à 56°,5 est extraite de l'urine par la distillation en présence d'une quantité modérée d'acide sulfurique, dont un excès pourrait la détruire (Albertoni); l'urine additionnée d'un peu d'acide sul-

(1) Krukenberg, *Verhandl. d. phys. med. Ges. zu Wurzburg* (N. S.), t. XVIII, p. 196.

(2) Petters, *Prager Vjhrssch.*, t. LV, p. 81, 1857.

(3) Kaulich, *Prager Vjhrssch.*, t. LXVII, p. 58, 1860.

(4) Von Jaksch, *Ueber acetonurie Berlin*, 1885, p. 43, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. VI, p. 541, 1882, *Zeitsch. f. klin. Méd.*, t. V, p. 346, 1882.

(5) Gerhardt, *Wien. med. Presse*, t. XXVIII, p. 673, 1865.



furique est distillée et les produits volatils bien condensés par un réfrigérant de Liebig ; la plus grande partie de l'acétone se trouve dans le premier dixième de liquide recueilli. Dans une recherche qualitative, 250 centimètres cubes d'urine suffisent ; on recueille de 10 à 20 centimètres cubes de liquide distillé. Pour obtenir l'acétone pure, on opère sur un volume assez considérable d'urine, de 5 à 10 litres, en recueillant toujours le premier dixième qui passe à la distillation, et dont on extrait le corps cherché par distillation fractionnée à l'aide de l'appareil de Le Bel et Henninger.

**Propriétés.** — Nous n'avons, ici, qu'à insister sur les réactions spéciales de l'acétone.

1<sup>o</sup> *Réaction de l'iodoforme* (Lieben) (1), encore sensible avec 0<sup>gr</sup>,01 d'acétone en 1—3 minutes, avec 0<sup>gr</sup>,0001 en 24 heures, instantanée avec plus de 0<sup>gr</sup>,01, mais non caractéristique, puisqu'elle réussit avec l'alcool qui pourrait se trouver dans les produits de la distillation de l'urine, et avec l'acide lactique.

Gunning (2) a rendu la réaction de l'iodoforme caractéristique pour l'acétone, en remplaçant l'alcali fixe, potasse ou soude, par l'ammoniaque. Ni l'alcool (Gunning), ni l'aldéhyde (von Jaksch) ne donnent d'iodoforme dans ces conditions. En même temps que l'iodoforme, il se précipite une combinaison iodée noire instable et décomposée complètement en 24 heures ; on attendra donc ce temps pour laisser s'effectuer la purification spontanée de l'iodoforme produit par l'acétone. Au microscope, les cristaux d'iodoforme se reconnaissent à leur coloration jaune et à leur forme en paillettes hexagonales régulières.

2<sup>o</sup> *Réaction de Reynolds* (3), basée sur la dissolution, par l'acétone, de l'oxyde de mercure récemment précipité. On agite le liquide que l'on suppose contenir de l'acétone avec l'oxyde mercurique obtenu en précipitant une solution de sublimé par une solution alcoolique de potasse, et traite ensuite le filtratum par le sulfure d'ammonium qui décèle le mercure dissous. Cette réaction, caractéristique de l'acétone, d'après Gunning, réussirait aussi avec l'aldéhyde, d'après von Jaksch.

3<sup>o</sup> *Réaction de Legal* (4). — Le liquide acétonique additionné de quelques gouttes d'une solution récente et saturée de nitroprussiate de soude, puis alcalinisé par la soude, prend une coloration rouge rubis qui passe ensuite au jaune. Après saturation par l'acide acétique, le liquide repasse au rouge carmin, au rouge pourpre en présence de beaucoup d'acétone, puis vire en 48 heures au violet et au bleu. Limite de sensibilité : 0<sup>mg</sup>,8 d'acétone.

Le paracrésol qui peut se trouver dans le produit de la distillation de l'urine acidulée se comporte comme l'acétone.

La créatinine donne la même réaction ; mais le liquide alcalin reste jaune après saturation par l'acide acétique, et vire ensuite, surtout à chaud, au vert, puis au bleu.

4<sup>o</sup> *Réaction indigotique de Penzoldt* (5). — On dissout quelques cristaux d'or-

(1) Lieben, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, Suppl. vol. VII, p. 236, 1870.

(2) Gunning, cité par Bardy, *Journ. de Pharm. et Chim.* (5) t. IV, p. 30, 1881.

(3) Legal, *Brezlauer ärztliche Zeitsch.*, 1883, n<sup>o</sup> 3 et 4.

(4) Voir Bardy, *Journ. de Ph. et Ch.*, loc. cit., p. 30.

(5) Penzoldt, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIV, p. 132, 1883.

thonitrobenzaldéhyde dans l'eau chaude, mélange la solution refroidie au liquide examiné, et alcalinise l'ensemble par la soude. En présence de l'acétone, le liquide se colore d'abord en jaune, puis en vert, et enfin abandonne des cristaux d'indigo bleu (Bøyer et Drewsen) qu'on examine au microscope ou qu'on dissout par agitation dans le chloroforme qui se colore en bleu. Limite de sensibilité : 1<sup>mg</sup>,6 d'acétone, au moins. La réaction se produit encore avec l'aldéhyde.

On a aussi préconisé la réaction de Chautard (1) (coloration rouge de la fuchsine en solution acidulée et décolorée par le bisulfite de soude); mais il est démontré aujourd'hui que l'acétone chimiquement pure et privée de toute trace d'aldéhyde ne recoloré pas la fuchsine sulfonée (Villiers et Fayolle) (2).

**Recherche de l'acétone dans l'urine.** — Les urines riches en acétone ont une odeur caractéristique qui peut déjà les faire reconnaître. On peut caractériser directement l'acétone dans l'urine à l'aide des réactions de Legal et de Penzoldt; mais il faut, pour qu'elles réussissent, que l'urine soit assez riche en acétone, et l'on ne doit pas oublier que la première appartient également à l'acide acétylacétique. Il est infiniment préférable d'extraire l'acétone par la distillation, puis de soumettre le produit distillé ( $\frac{1}{10}$  au maximum) aux réactions de l'iодоforme et de l'oxyde mercurique, que l'on peut confirmer par celles de Legal et de Penzoldt, si l'on a assez de liquide.

L'acétone doit toujours être recherchée dans l'urine fraîche; elle peut provenir de la décomposition de l'acide acétylacétique pendant la distillation de l'urine acide, et peut ainsi être trouvée dans une urine qui n'en contenait cependant pas de préformée. C'est de cette façon que l'on explique le développement de l'odeur acétonique dans une urine qui ne sentait rien au moment de l'émission, et dans laquelle l'acide diacétique se décompose spontanément par le simple abandon à l'air.

**Dosage de l'acétone.** — On distille 100 centimètres cubes d'urine additionnés de 2 centimètres cubes d'acide acétique à 50 p. 100, et le produit est de nouveau redistillé avec 1 centimètre cube d'acide sulfurique au 1/8. Le liquide est agité avec 0<sup>cc</sup>,1 de solution normale d'iode et un peu de potasse; puis, par l'acide chlorhydrique, on libère l'iode non utilisé dans la production de l'iодоforme, et l'on en titre l'excès à l'aide de la solution normale d'hyposulfite de soude. — Sensibilité : 0<sup>cc</sup>,0035 à 0,004 p. 100 retrouvés, sur 0,005 mis en œuvre (Jolles) (3).

#### Présence de l'acétone dans l'urine, signification physiologique et pathologique

L'urine normale ne contient que des traces d'acétone, 0<sup>cc</sup>,01 au maximum dans les 24 heures (von Jaksch), de 0<sup>cc</sup>,006 à 0,018 d'après v. Engel; cette proportion

(1) Chautard, *Bull. de la Soc. chim.*, t. XLV, p. 85, 1886.

(2) Villiers et Fayolle, *J. de Pharm. et de Chim.*, t. XXX, p. 307, 1894.

(3) Jolles, *Wien. med. Wochensch.*, 1892, p. 17 et 18, et *Jahr. f. Th.*, 1892, p. 238.

peut monter jusqu'à 5 grammes dans les urines pathologiques. Markownikoff (1) a retiré 33 grammes d'acétone et 3 grammes d'alcool ordinaire de 73 litres d'urine d'un jeune garçon de seize ans atteint de diabète.

Le régime alimentaire exerce une influence manifeste sur l'excrétion de l'acétone, chez le chien (Baginsky) (2) aussi bien que chez l'homme (von Jaksch, Rosenfeld, Ephraïm, von Engel). Elle augmente surtout avec une nourriture riche en matières protéiques, de douze à treize fois la valeur primitive après 12 heures, de cinquante fois au bout de 24 heures, pour baisser après la suspension de la diète carnée (von Engel) (3). L'ingestion d'acides n'augmente pas l'élimination de l'acétone dans le cas de régime mixte, tandis que l'ingestion d'alcalis l'accroît notablement dans le cas de régime carné exclusif (Ephraïm) (4), ce qui explique l'augmentation de l'acétone chez les diabétiques quand on les soumet à ce dernier régime. C'est dans un cas semblable que Wolpe (5) a trouvé plus de 5 grammes par jour; mais cette acétone provenait aussi, pour une notable partie, de l'acide diacétique.

L'acétonurie pathologique a été observée dans les cas suivants :

1° Dans les fièvres de longue durée et à température élevée (ACÉTONURIE FÉBRILE, 0<sup>sr</sup>,5 d'acétone en 24 heures), telles que pneumonie, fièvre typhoïde, fièvres exanthématiques, rhumatisme articulaire, tuberculose aiguë, pleurésie, etc. La courbe de l'excrétion de l'acétone est à peu près parallèle à celle de la fièvre. Les enfants sont très sujets à l'acétonurie fébrile (Baginsky) (6);

2° Dans le diabète (ACÉTONURIE DIABÉTIQUE) à propos duquel von Jaksch a établi les distinctions suivantes : — a) cas légers, pas d'augmentation d'acétone qui reste à 0<sup>sr</sup>,01 — 0<sup>sr</sup>,02 à côté de 250 à 300 grammes de sucre dans les 24 heures ; — b) cas plus avancés dans lesquels l'urine, assez riche en acétone, ne donne pas la réaction du chlorure ferrique ; — c) enfin cas graves, avec imminence des accidents du coma diabétique, dans lesquels l'urine, très riche en acétone (2 à 5 grammes) et en sucre, donne la réaction du sel de fer; l'invasion du coma coïncide avec une énorme augmentation de l'acétone qui diminue ensuite pendant le coma (von Engel), mais peut de nouveau s'accroître peu à peu chez les malades gravement atteints, à mesure que la prostration s'accroît (Hirschfeld);

3° Dans les cachexies telles que la maladie d'Addison et certains cancers très avancés du tube digestif, et dans l'infection septique (Contejean);

4° Dans l'inanition (ACÉTONURIE D'INANITION) expérimentale ou de cause pathologique (maladies de l'estomac, catarrhe, dilatation, ulcère, gastro-entérites chroniques, obstruction de l'œsophage, etc.). Dans le cas du jeûneur Cetti, suivi par Müller (7), dès le troisième jour de jeûne, l'urine très riche en acide diacétique contenait une quantité colossale d'acétone dont le maximum d'excrétion fut atteint le cinquième jour; la réaction du perchlorure de fer persista constamment

(1) Cité par Wurtz, *Chim. biologiq.*, p. 779.

(2) Baginsky, *Deutsch. med. Wochenschr.*, p. 27, 1887.

(3) Von Engel, *Zeitsch., f. klin. Med.*, t. XX, p. 314, 1892.

(4) Ephraïm, *Jahresb. f. Thierch.*, 1883, p. 467.

(5) Wolpe, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XXI, p. 145, 1886.

(6) Baginsky, *Arch. f. Kadrlhklde*, t. IX, 1888.

(7) Müller, *Berl. klin. Wochenschr.*, t. XXIV, p. 434, 1887.

jusqu'au premier jour d'alimentation où, brusquement, elle disparut. Lorenz (1) fait remarquer la fréquence de l'acétonurie par troubles digestifs, dans laquelle on trouve simultanément l'acétone et l'acide diacétique dans l'urine; quand les affections du tube digestif, estomac ou intestin, sont primitives, l'acétone existe constamment dans l'estomac et dans l'intestin (fèces); sa présence dans ces organes est, au contraire, extrêmement rare dans les maladies secondaires et particulièrement dans les affections nerveuses;

5° Dans les psychoses avec agitation prononcée, où elle existe trente-sept fois sur quatre-vingt-onze cas (Rivano); de Bœck et Slosse (2) attribuent l'augmentation de l'acétone non à la psychose en elle-même, mais à la décomposition plus ou moins grande des albuminoïdes de l'organisme pendant les accès d'agitation;

6° Dans les attaques d'éclampsie (ACÉTONURIE ÉCLAMPSIQUE) où l'on trouve énormément d'acétone surtout chez les enfants atteints de convulsions, sans qu'elle ait son origine forcée dans ces convulsions, puisque, dans certains cas, on ne trouve que peu ou pas du tout d'acétone (Baginsky);

7° Dans la narcose chloroformique où l'on observe une excrétion d'acétone proportionnelle à la durée et à l'intensité de la narcose (Jufé) (3), ainsi que dans l'anesthésie plus ou moins prolongée, surtout chez les enfants, par d'autres agents tels que éther ordinaire, bromure d'éthyle, mélanges d'éther et de chloroforme, etc. (Backer) (4);

8° Dans certains cas de maladie de Bright où, tandis que l'albumine diminue dans l'urine, on voit y apparaître de grandes quantités d'acétone qui provoquent des accès d'asthme; c'est l'ASTHME ACÉTONIQUE de Pawinski (5);

9° Chez les femmes enceintes, dans les cas de fœtus mort et macéré (Vicarelli) (6).

On observe rarement l'acétonurie dans la prétendue ACÉTONHÉMIE; les malades sont alors apyrétiques, éliminent de grandes quantités d'acétone par les poumons et les urines qui donnent la réaction du chlorure ferrique. Dans les cas graves seulement, on observe des désordres nerveux, agitation cérébrale ou symptômes de dépression plus ou moins prononcés.

Lustig (7) a montré que l'extirpation du plexus cœliaque, sur des chiens et des cobayes, provoque une glucosurie transitoire avec acétonurie persistant jusqu'à la mort qui survient dans le coma.

#### Mode et lieu de production de l'acétone

L'ingestion de l'acétone à la dose de six grammes, chez l'homme, ne provoque aucun symptôme anormal, mais produit l'ivresse chez les animaux (Küssmaul) (8).

(1) Lorenz, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XIX, p. 13, 1891.

(2) De Bœck et Slosse, *Bull. d. l. Soc. d. med. ment. de Belgique*, 1891.

(3) Jufé, *Virchow-Hirsch's Jahreshb.*, t. 1, p. 254, 1887.

(4) Backer, *Arch. f. path. Anat. u. Physiol.*, 1895, t. CXL, p. 1.

(5) Pawinski, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1888, 50.

(6) Lustig, *Deutsch. med. Zeit.*, 1889, 78.

(7) Vicarelli, *Prager med. Woch.*, 1893, n° 33 et 35.

(8) Küssmaul, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XIV, p. 30, 1874.

A dose plus élevée, surviennent les accidents de l'acétonhémie expérimentale (Tappeiner), et l'on trouve que la dose mortelle, pour le chien, est de 6 à 8 grammes par kilogramme de poids vif (Albertoni) (1); les symptômes principaux de l'intoxication consistent en lésions rénales avec albuminurie (Pisenti) (2). Par conséquent, bien que Frerichs (3), Le Nobel, Dreschfeld, Lépine (4), etc., aient soutenu que l'acétone ne produisait pas d'effets toxiques chez l'homme, nous admettons avec Küssmaul, Foster, Tappeiner, Penzoldt, etc., qu'elle est un poison, à dose suffisante, et peut expliquer par sa présence les accidents du coma. D'ailleurs, Conti (5) a trouvé que les urines riches en acétone sont ordinairement hypertoxiques.

Mais où prend-elle naissance et aux dépens de quel principe constituant de l'organisme animal? On a soutenu que l'acétone se produirait dans l'intestin par un processus de fermentation anormal, mais on ne sait aux dépens de quo (Cantani, Petters et Kaulich). Bierner-Jœnicke et Kaulich (6) ont établi, d'une manière irréfutable, que l'introduction de la diète carnée dans le cours du diabète était toujours suivie d'une diacéturie; puis Rosenfeld (7) a démontré que l'acétonurie accompagnait la diacéturie, tantôt plus faible, le plus souvent plus intense. Cette association intime dans l'excrétion des deux substances, acide diacétique et acétone, dans l'alimentation carnée pure, association vérifiée par Rossbach en 1887, n'est pas seulement apparente pour la totalité des urines des vingt-quatre heures, mais se poursuit constamment quand on examine toutes les deux heures l'urine d'un diabétique mis à la diète carnée pure ou au régime mixte. D'ailleurs, on n'observe, dans le diabète, aucune relation entre l'excrétion de l'acétone et celle du sucre, tandis qu'au contraire, des variations de même sens se produisent pour l'acétone et l'azote total (Wright) (8).

Bien plus, l'addition d'une quantité de 50 à 100 grammes de certains hydrocarbonés à l'alimentation quotidienne, tels que glucose, lactose, saccharose, mannite qui sont, d'ailleurs, complètement comburés dans l'organisme du malade, détermine une diminution et même la disparition de l'acétone dans les cas de diabète pas très graves (Hirschfeld) (9). Dans les cas très graves où les hydrocarbonés ne sont plus utilisés en totalité, l'acétonurie persiste, d'après le même auteur; cependant von Engel (10) a vu, dans des cas très graves de diabète accompagnés d'une excrétion moyenne de 2<sup>gr</sup>,3184 d'acétone, cette acétone ne pas augmenter sous l'influence du régime carné ni être influencée par de fortes doses d'alcalins, mais diminuer sous l'influence d'une alimentation pauvre en substances protéiques, riche, au contraire, en hydrocarbonés, qui ne provoquait pas d'augmentation de la glucose urinaire. Il en est de même chez l'homme sain

(1) Albertoni, *Archiv. ital.*, 1884.

(2) Albertoni et Pisenti, *Arch. ital.*, 1887, t. XI, p. 2 et 3.

(3) Frerichs, *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1883.

(4) Lépine, *Rev. médic.*, 1887.

(5) Conti, « Sull'acetonuria », *Riforma*, sept. 1893.

(6) Bierner-Jœnicke, *D. Arch. f. klin. Med.*, 1882, t. XXX.

(7) Rosenfeld, *D. med. Wochenschr.*, 1885, p. 40.

(8) Wright, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 404, 1891.

(9) Hirschfeld, *Deutsch., med. Woch.*, 1893, n° 38.

(10) Von Engel, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XX, p. 514, 1892.

soumis au régime carné (Ephraïm). Il en résulte que l'acétonurie est une conséquence du régime carné, aussi bien chez le diabétique que chez l'homme bien portant, par suite, comme le dit Baker à propos de l'acétonurie d'origine anesthésique, d'une suractivité imprimée à la désassimilation des principes azotés de l'organisme.

Mais la marche de l'acétonurie est différente dans les deux cas; chez l'homme sain, elle ne se manifeste que quarante-huit heures après l'établissement de la diète carnée et d'abord sans diacéturie, tandis que, chez le diabétique, l'acétonurie apparaît immédiatement et accompagnée de diacéturie.

L'acétone ne peut donc dériver des hydrates de carbone, mais seulement des matières albuminoïdes; et ce qui a lieu dans le régime carné se produit encore dans l'inanition, dans les fièvres, les cachexies diverses; ainsi s'explique l'acétonurie des cancéreux, des débilités, etc. Mais il ne faut pas oublier que, comme le dit von Jaksch, l'acétone est un produit d'oxydation de l'acide  $\beta$ -oxybutyrique et de l'acide glycuronique.

Tous les composés que nous avons déjà étudiés et qui se rattachent à l'acétone, tels que l'acide diacétique et l'acide  $\beta$ -oxybutyrique, etc., sont considérés, ainsi qu'elle, par certains auteurs, comme des résidus de la combustion imparfaite de la glucose, par d'autres [Fr. Müller, von Jaksch (1), Ebstein (2), von Engel (3) et von Noorden (4)], comme les produits d'une destruction exagérée des matériaux albuminoïdes de nos tissus. L'expérience du régime carné aussi bien chez le diabétique que chez l'homme sain, et l'apparition de l'acétone dans les urines des femmes enceintes avec fœtus macéré, laquelle disparaît complètement au quatrième jour qui suit l'expulsion du fœtus (Vicarelli), donnent raison à ces derniers, et démontrent qu'il s'agit là d'une véritable auto-intoxication.

**Acétonurie expérimentale.** — Bœri (5) a provoqué l'acétonurie par l'ingestion de substances destructrices du sang, comme la pyrodine, sans modification de l'alcalinité du sang; aussi admet-il que la diminution de l'alcalinité du sang et l'acétonurie constituent, chez les diabétiques, des symptômes communs d'une auto-intoxication qui les provoque parallèlement.

L'acétonurie accompagnée de glucosurie et d'albuminurie est consécutive à l'extirpation ou à la dégénérescence provoquée du plexus solaire (Lustig) (6), ainsi qu'à des lésions variées du système nerveux central (Oddi) (7); mais Contejean (8) n'admet pas la spécificité de cette acétonurie par lésion nerveuse chirurgicale, parce que l'acétone se montre dans les urines dans les processus pathologiques les plus divers, particulièrement dans l'infection septique.

(1) Von Jaksch, *Ueber Acetonurie u. Diaceturie*, 1885.

(2) Ebstein, *Le Diabète*.

(3) Von Engel, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XX, 1892.

(4) Von Noorden, *Lehrbuch. der Pathol. des Stoffwechsels*, Berlin, 1893.

(5) Bœri, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 519, 1892.

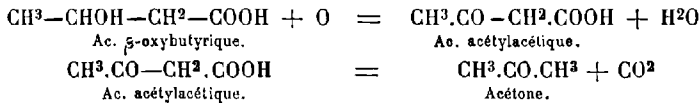
(6) Lustig, *Riv. gen. ital. di chir. med.*, 1891, n° 12 et 13, et *Centr. f. klin. Med.*, 1892, n° 31.

(7) Oddi, *Centralbl. f. Physiol.*, t. VI, n° 1, 1892.

(8) Contejean, *Arch. de Physiol.*, t. XXIV, p. 710, 1893.

### Relations de l'acétone avec les acides acétylacétique et oxybutyrique

Minkowski (1) ayant pu transformer l'acide  $\beta$ -oxybutyrique en acétone, au moyen de l'acide chromique, en conclut à la production vraisemblable de l'acide acétylacétique comme terme intermédiaire, ainsi que le montrent les formules suivantes :



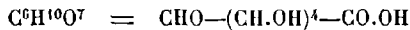
Cependant Albertoni (2) n'a pu constater la transformation de l'acide  $\beta$ -oxybutyrique en acétone urinaire après son administration à des animaux.

Plus tard, Wolpe (3), étudiant l'élimination des deux corps par l'urine, n'a jamais observé de parallélisme entre les quantités d'acide oxybutyrique et d'acétone, mais, au contraire, a plusieurs fois constaté des variations inverses entre les deux corps, ce qui est en harmonie parfaite avec le résultat précédent de Minkowski.

Enfin Araki (4) a fait ingérer de l'acide  $\beta$ -oxybutyrique à divers animaux, lapins, chiens, grenouilles, et démontré que, de même que dans l'expérience du laboratoire, cet acide est oxydé dans l'organisme animal et transformé en acétone avec, sans doute, l'acide diacétique comme terme intermédiaire.

Il existe donc entre ces trois corps, acide  $\beta$ -oxybutyrique, acide diacétique et acétone, d'étroites relations qui expliquent leur présence le plus souvent simultanée dans les urines pathologiques et dans celles qui suivent le jeûne rigoureux ou le régime carné exclusif. La production de ces acides en quantité exagérée est manifestée par l'augmentation énorme de l'ammoniaque urinaire qui atteint 4<sup>gr</sup>,64 en vingt-quatre heures, contre la moyenne normale de 0<sup>gr</sup>,75 (Wright).

### ACIDE GLYCURONIQUE



L'acide glycuronique, qui ne diffère de la glucose que par la transformation de la caractéristique alcoolique—CH<sup>2</sup>OH en caractéristique acide—COOH, est un corps à fonctions mixtes, aldéhyde, acide et alcool, qui se trouve dans les

(1) Minkowski, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVIII, p. 42.

(2) Albertoni, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVIII, p. 238.

(3) Wolpe, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXI, p. 153.

(4) Araki, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 1-12, 1894.

urines sous la forme d'éthers glucosides résultant de sa combinaison avec les alcools de la série grasse et de la série aromatique.

La première de ces combinaisons étherées, dont l'existence ait été reconnue, est l'acide urochloralique (acide trichloréthylglycuronique) découvert par Musculus et de Mering (1); Jaffé (2) a ensuite démontré l'existence vraisemblable de l'acide glycuronique qui fut préparé en partant de l'acide camphoglycuronique extrait de l'urine du chien, et étudié par Schmiedeberg et Meyer (3); ces derniers déterminèrent ensuite la constitution de ses éthers; il fit encore l'objet des recherches de Spiegel, Külz et surtout Thierfelder (4).

Les combinaisons de l'acide glycuronique que l'on trouve dans les urines normales se divisent en deux groupes, suivant qu'elles sont exemptes ou non d'azote. Le premier renferme les combinaisons avec l'indoxyle, le skatoxyle, les phénols divers, etc.; dans le second, l'on ne connaît que l'acide uramidoglycuronique qu'il ne faut pas confondre avec les sels d'urée que forment quelquefois les acides organiques dans l'urine, et dont l'ébullition avec l'eau de baryte fournit, outre une nouvelle combinaison non azotée de l'acide, de l'ammoniaque et du carbonate de baryum.

**Propriétés de l'acide glycuronique.** — Liquide sirupeux, soluble dans l'eau et dans l'alcool, et dextrogyre; par la chaleur, il se déshydrate en présence de l'eau et donne 20 p. 100 d'un anhydride lactoné répondant à la formule  $C^6H^8O^6$ , dont Fischer et Piloty (5) ont effectué la synthèse en réduisant l'acide saccharique par l'amalgame de sodium.

Cet anhydride, GLYCURONE, cristallise en tables incolores, épaisses et clinorhombiques, qui fondent à 167° sans décomposition; il est facilement soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, possède une saveur sucrée et un peu amère. Ses solutions sont dextrogyres, et le pouvoir rotatoire qui, suivant Thierfelder, paraît variable avec la concentration, a été cependant trouvé, par cet auteur, égal en moyenne à  $\alpha[D] = +19^{\circ},4$  pour des solutions variant de 5 à 14 p. 100, et au même chiffre, par Külz, pour une solution à 3 p. 100.

Stable quand il est bien sec, l'anhydride glycuronique devient brun et tombe en déliquium au contact de l'air humide et surtout d'une trace d'acide étranger; sa solution aqueuse, stable à froid, s'hydrate en partie et régénère l'acide glycuronique à la température du bain-marie. La même transformation s'effectue au contact des acides et des bases ou de leurs carbonates. L'ébullition prolongée de la solution le décompose avec production de dérivés ulmiques bruns.

Acide monobasique, l'acide glycuronique forme des sels bien définis, solubles dans l'eau, et cristallisables au moins pour les alcalins.

Le mélange en solution aqueuse d'une molécule d'acide glycuronique avec neuf molécules de chlorure de benzoyle et douze molécules de soude NaHO, donne naissance à un précipité visqueux d'acide dibenzoylglycuronique

(1) Musculus et von Mering, *Ber. d. chem. Ges.*, t. VIII, p. 662, 1875.

(2) Jaffé, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 59, 1878, 1879.

(3) Schmiedeberg et Meyer, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 422, 1879.

(4) Thierfelder, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 388, 1887, et t. XIII, p. 275, 1889.

(5) Fischer et Piloty, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft*, t. XXIV, p. 521, 1891.



$C^6H^8O^7$  —  $(CO.C^6H^5)^2$ , insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool surtout à chaud, fusible à  $107^\circ$  et à une température inférieure à  $100^\circ$  sous une couche d'eau, qui réduit la liqueur cupro-potassique (Thierfelder).

La phénylhydrazine forme, avec l'acide glycuronique comme avec la glucose, une combinaison qui se sépare lentement sous la forme de belles aiguilles jaunes (Thierfelder).

Le glycuronate de potassium peut se combiner avec une molécule d'aniline (et élimination de  $H^2O$ ) et avec deux molécules d'aniline ou une seule de toluylèndiamine (et perte de  $2H^2O$ ), sous la forme de combinaisons cristallisables et lévogyres, encore analogues à celles que forme la glucose (Thierfelder).

Chauffé longtemps au contact d'une solution concentrée de potasse, il est décomposé en pyrocatechine et acide protocatéchique, toujours comme la glucose, mais, en outre, en acide oxalique au lieu d'acide lactique (Thierfelder).

L'acide et son anhydride réduisent les solutions alcalines d'oxyde de cuivre et de bismuth, ainsi que l'azotate d'argent ammoniacal et la solution d'indigo, ce qui tient à son rôle d'aldéhyde. Le pouvoir réducteur à l'égard de la liqueur cupro-potassique est le même que celui de la glucose.

Les oxydants faibles (brome) transforment l'acide glycuronique en acide saccharique  $COOH-(CHOH)^4-COOH$ ; l'acide chromique décompose profondément sa molécule en acides carbonique et formique et en acétone. Ces dernières réactions fixent sa constitution en tant qu'acide monobasique, quatre fois alcool secondaire et une fois aldéhyde comme la glucose.

La fermentation vaseuse de l'acide glycuronique le décomposerait, d'après Thierfelder, en acide carbonique, acide lactique et acétique; l'acide lactique donnerait à son tour de l'acide acétique, de l'acide carbonique et de l'hydrogène, et l'acide acétique lui-même de l'acide carbonique et du méthane, d'où, en fin de compte, le dégagement observé de gaz carbonique, hydrogène et des marais.

### Combinaisons étherées ou conjuguées de l'acide glycuronique

L'acide glycuronique forme, avec un grand nombre de corps de la série grasse et de la série aromatique, particulièrement les alcools et les phénols, des combinaisons étherées qui se produisent exclusivement dans l'économie animale, du moins jusqu'à présent, après l'ingestion des dérivés alcooliques ou phénoliques, et sont excrétés par les urines. Le même phénomène suit l'absorption de certains hydrures de carbone et d'aldéhydes qui sont, au préalable, transformés en alcool par oxydation ou réduction. Les nombreuses expériences faites à ce sujet ont été effectuées sur le chien, le cobaye, et même sur l'homme, et l'on a observé que les diverses espèces ne produisaient pas indifféremment tous les dérivés conjugués de l'acide glycuronique.

Parmi les nombreux acides glycuroniques conjugués que l'on a pu ainsi retirer de l'urine, nous ne citerons que les principaux : les *acides trichloréthylglycuronique* (acide urochloralique) et *trichlorobutylglycuronique* (acide urobotyl-

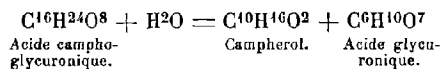
chloralique) obtenus chez le cobaye après ingestion des alcools ou aldéhydes trichlorés correspondants, par Musculus et de Mering (1).

Après la chloroformisation, l'urine dévie à gauche et réduit la liqueur cupropotassique (von Mering); elle devrait contenir l'acide trichlorométhylglycuronique et non l'acide urochloralique que l'on admet s'y former dans ce cas, mais que Kütz (2) n'a cependant pu retirer de l'urine.

On a extrait de l'urine les conjugués de l'acide glycuronique avec les composés aromatiques suivants: benzol et phénol (acide phénolglycuronique), thymol, hydroquinone et résorcine, naphthaline et naphтол (acide naphтолglycuronique), menthol, bornéol, camphre (acide camphoglycuronique), térébenthine (acide terpènglycuronique), acétophénone, acétanilide, paramidophénol, crésol, thymol, gaïacol, chlorophénol, nitrobenzine, acide et aldéhyde benzoïque, indol, skatol, kairine, morphine, etc. Ces conjugués dévient tous à gauche et réduisent, pour la plupart, les solutions alcalines d'oxydes métalliques.

Des composés précédents, beaucoup comme le phénol, la kairine, ne sont transformés en conjugués glycuroniques qu'après que tout l'acide sulfurique disponible est lui-même passé à l'état d'acide sulfoconjugué du phénol ingéré; d'autres, au contraire, comme le naphтол, l'indol, le skatol sont éliminés exclusivement sous la forme de conjugués glycuroniques.

**Propriétés générales des acides conjugués glycuroniques.** — Les acides conjugués glycuroniques sont tous monobasiques et lévogyres. Ils se dédoublent, par hydratation, en acide glycuronique et en alcool ou phénol, à la température ordinaire (acide terpènglycuronique) ou à 100°, ou bien seulement au contact de la vapeur d'eau surchauffée; l'ébullition avec les acides dilués produit le même effet: .



Ils sont donc absolument comparables aux glucosides et, comme ces derniers, se dédoublent dans les mêmes conditions mais, en donnant, au lieu de glucose, son dérivé par oxydation.

Les uns réduisent les solutions alcalines d'oxyde cuivrique et de divers oxydes métalliques (acide urochloralique), tandis que d'autres sont dépourvus d'action réductrice (acides butylchloralique, phénylglycuronique, camphoglycuronique); quelques-uns maintiennent l'oxyde cuivrique en solution au contact des alcalis. Les acides urochloralique, naphтол-, bornéol-, mentholglycuronique sont précipités par le sous-acétate de plomb, l'acide camphoglycuronique ne l'est pas.

#### Présence des acides conjugués glycuroniques dans l'urine normale

L'urine humaine normale possède un certain nombre de propriétés que l'on ne peut expliquer que par la présence des dérivés éthérés de l'acide glycuronique.

(1) Musculus et v. Mering, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. VIII, p. 662, 1875.

(2) Kütz, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 157.

L'urine normale dévie à gauche le plan de polarisation ; cette observation, due à Haas (1), a été confirmée ensuite par les nombreuses expériences de Johannowski (2), Galippe (3) et Külz (4).

Pour l'urine moyenne, la déviation est très faible, de 0°,05 à 0°,17 (Haas), de 0°,01 à 0°,18 (Johannowski) ; elle est plus forte pour l'urine de la nuit que pour celle de la journée (Haas).

L'urine des animaux agit comme celle de l'homme ; il en est de même des urines pathologiques, et, dans huit cas sur cinquante-deux de diabète, Külz a précipité de l'urine, par le sous-acétate de plomb et l'ammoniaque, une substance lévogyre bien différente de l'acide  $\beta$ -oxybutyrique.

Haas a étudié les propriétés de cette matière lévogyre encore indéterminée ; elle n'est pas volatile et se concentre, au contraire, par évaporation de l'urine, dont l'action rotatoire s'accroît par sa concentration. L'urine concentrée à sirop cède la substance active à l'alcool, au noir animal qui ne la restitue qu'en partie à l'eau distillée. Ses solutions sont toujours lévogyres, quelle que soit leur réaction ; cependant l'urine, très fortement alcalinisée par le carbonate de soude, donne un filtratum inactif qui reprend la déviation gauche par acidulation. Elle n'est précipitée que par le sous-acétate de plomb ammoniacal, et non par le sel plombique seul, neutre ou basique ; le précipité plombique, transformé par l'hydrogène sulfuré en sulfure de plomb, ne cède qu'à l'eau chaude, mieux encore à l'alcool, une substance dextrogyre, tandis que le liquide froid dans lequel s'est formé le sulfure métallique est sans action sur la lumière polarisée. Les solutions de la matière dextrogyre extraite du sulfure de plomb sont colorées en jaune brun par l'acide azotique ou la soude caustique et, en présence de cette dernière, maintiennent en dissolution beaucoup d'hydrate cuivrique qui n'est pas réduit à chaud.

Galippe a observé, de son côté, que l'acétate de mercure diminue le pouvoir rotatoire gauche de l'urine normale.

L'urine des herbivores se différencierait, d'après Külz, de celle de l'homme, en ce que la rotation gauche, qui n'est pas modifiée par l'acétate de plomb, diminue déjà par addition de sous-acétate pour disparaître encore complètement par addition finale d'ammoniaque ; ce qui paraîtrait indiquer la présence de plusieurs substances associées dans l'urine.

### Éthers glycuroniques de l'urine normale

Les dérivés conjugués de l'acide glycuronique que l'on peut s'attendre à rencontrer dans l'urine normale sont les acides phénol-, indoxyl-, et skatolylglycuronique qui ne sont encore que très imparfaitement connus.

1° *Acide phénolglycuronique.* — Schmiedeberg (5) a retiré, de l'urine d'un chien

(1) Haas, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1876, p. 149.

(2) Johannowski, *Arch. f. Gynækol.*, t. XII, 1877.

(3) Galippe, *Gaz. med. de Paris*, 1880, p. 259.

(4) Külz, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 166, t. XXIII, p. 338.

(5) Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XIV, p. 307, 1881.

qui avait absorbé de la benzine, une certaine quantité d'un mélange d'éthers glycuroniques, dont un cristallin et exempt d'azote; la plus grande partie du mélange était constituée par un acide azoté, sirupeux, ne donnant aucun sel cristallisé; la solution se décomposait en phénol et acide glycuronique par l'ébullition avec 8 à 10 p. 100 d'un acide minéral.

Après ingestion de phénol, l'urine de cobayes a fourni à Külz (1) un acide conjugué lévogyre, non azoté, sublimable et cristallisé, ne réduisant pas l'oxyde cuivrique, et encore dédoublé par les acides étendus en phénol et acide glycuronique. Ce conjugué ne semble pas toxique et apparaît encore dans les urines, même après l'ingestion de sulfate de soude ou d'acide sulfurique dilué avec le phénol.

L'acide phénolglycuronique paraît beaucoup plus facilement dédoublé par hydratation, en ses éléments générateurs, que l'acide phénolsulfurique; aussi doit-on lui attribuer le phénol que l'on peut extraire par simple distillation de l'urine sans addition d'acides.

2° *Acide indoxylglycuronique.* — Après ingestion d'indol, l'urine des cobayes devient nettement lévogyre (Külz); il en est de même après absorption d'acide orthonitrophénylpropionique, et l'urine réduit fortement l'hydrate cuivrique (Hoppe-Seyler) (2). La substance active est beaucoup moins stable que l'acide indoxylsulfurique, et se décompose rapidement pendant la fermentation ammoniacale de l'urine exposée à l'air, en abandonnant une assez grande quantité d'indigo cristallisé, absolument indépendante de l'acide indoxylsulfuré; Baumann a confirmé l'observation de Hoppe-Seyler. C'est à Schmiedeberg que l'on doit la première idée de la formation, dans ces conditions, d'un acide indoxylglycuronique.

3° *Acide skatoxyglycuronique.* — L'absorption du skatol, chez le chien, est suivie de l'émission d'une urine fortement lévogyre, réduisant la liqueur cupropotassique et contenant à la fois les dérivés conjugués de l'acide glycuronique et de l'acide sulfurique. L'urine, jaune rougeâtre au moment de l'émission, plus rouge à la surface, devient rouge foncé par l'addition d'acide chlorhydrique, et se fonce encore plus à chaud, puis passe enfin au violet. On n'a pu encore isoler l'acide skatoxyglycuronique (Mester) (3).

### Extraction des acides conjugués glycuroniques

On n'a réussi à constituer des méthodes d'extraction des éthers glycuroniques que pour ceux qui dérivent de principes étrangers à l'organisme, et non pas pour ceux qui existent normalement dans l'urine de l'individu sain. Schmiedeberg a obtenu l'acide phénolglycuronique, consécutif à l'ingestion de benzol, par le procédé qui lui avait servi à l'extraction de l'acide camphoglycuronique, et Külz a appliqué, à ce même éther phénolique résultant de l'ingestion du phénol, la méthode qui lui avait fourni l'acide urochloralique.

(1) Külz, *Pflüger's Arch.*, t. XXX, p. 485.

(2) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VII, p. 179 et 425, 1882-1883.

(3) Mester, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 132, 1888.

On peut employer le procédé suivant indiqué par Huppert : l'urine, ou mieux son extrait alcoolique, débarrassé d'alcool, est précipité successivement par l'acétate et le sous-acétate de plomb, puis, en cas de besoin, par ce dernier additionné d'ammoniaque. Le précipité plombique, lavé à l'eau, est décomposé par le carbonate d'ammonium ; ce liquide filtré est chauffé avec de l'eau de baryte jusqu'à disparition de toute l'ammoniaque ; l'excès de baryte est éliminé par un courant d'acide carbonique ; enfin la solution est précipitée par l'alcool. Le précipité (a) renferme le sel barytique glycuronique-conjugué, quelquefois mélangé à un sel sulfoconjugué ; on précipite la baryte par l'acide sulfurique, filtre et porte à l'ébullition le liquide additionné d'un léger excès d'acide sulfurique étendu pour décomposer les acides conjugués, précipite l'acide sulfurique par la baryte, filtre encore et traite le filtratum par un excès d'eau de baryte qui précipite l'acide glycuronique à l'état de sel basique. Au lieu d'employer l'acide sulfurique, on peut décomposer l'acide conjugué en maintenant une heure sa solution au contact de l'eau à 140°, sous pression, et précipitant directement par la baryte ; mais alors le liquide retient toujours un peu d'acide conjugué non dédoublé. Le sel barytique basique est lavé à l'eau de baryte, puis décomposé par l'acide sulfurique dilué, et la solution est examinée au point de vue de son action sur la lumière polarisée et sur la liqueur cupro-potassique qui démontrent la présence de l'acide glycuronique.

Il s'agit ensuite d'en établir l'existence en tant qu'acide conjugué ; et, pour cela, après avoir reconnu tout d'abord l'absence d'un sulfoconjugué dans le précipité barytique (a) dont une partie ne doit pas précipiter par le chlorure de baryum après ébullition avec l'acide chlorhydrique, on démontre la présence du phénol par la distillation avec l'acide chlorhydrique qui dissocie l'acide conjugué glycuronique ; quant à l'indol et au skatol, on les caractérise par la réaction de l'indican de Jaffé.

La déviation à gauche et l'action réductrice de l'urine ne suffisent pas pour admettre la présence d'un acide conjugué-glycuronique qui ne devient que plus probable quand on peut extraire de l'urine une proportion notable de phénol ou de substance analogue, coïncidant avec une faible quantité de dérivés sulfoconjugués (Huppert) (1).

### Origine, rôle physiologique des acides glycuroniques conjugués

On peut admettre que les éthers glycuroniques résultent d'une oxydation incomplète de la glucose physiologique dans l'économie, laquelle s'arrête à la phase d'acide glycuronique, son premier produit d'oxydation, sous l'influence des dérivés nombreux tels que phénols, phénétols, camphres, chlorals, etc., qui ralentissent le mouvement nutritif et l'assimilation de l'oxygène, et avec lesquels l'acide formé s'unit sous la forme de composés copulés complexes excrétés sous cette forme définitive par les urines (A. Gautier) (2).

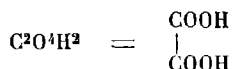
(1) Huppert, *Anal. des Urines* de Neubauer et Vogel, 1890, p. 124.

(2) A. Gautier, *Chimie biologique*, 1890, p. 289.

Il y aurait, dans cette synthèse spéciale à l'économie animale, un moyen d'assurer l'élimination des nombreux produits introduits dans l'organisme.

D'ailleurs, la transformation de l'excès du phénol ingéré en acide phénolglycuronique prouve que l'acide glycuronique est un élément constant de l'urine normale destiné à assurer l'élimination de nombreux dérivés de la série grasse, et surtout de la série aromatique; il doit trouver son origine dans la minime quantité de glucose que paraissent contenir toutes les urines normales, ou plutôt se former aux dépens de cette glucose dans le sang. Car on ne sait rien, ni du lieu où se produit l'acide glycuronique et ses conjugués, ni des conditions particulières qui régissent leur formation. Ils paraissent n'avoir qu'une voie d'élimination, le rein et l'urine.

#### ACIDE OXALIQUE



On peut admettre que l'acide oxalique fait partie constituante de l'urine normale puisqu'on l'y rencontre presque toujours, mais en très minime quantité, 0<sup>sr</sup>,02 pour les 24 heures (Fürbringer) (1), et à peu près exclusivement sous la forme d'oxalate de calcium. Il augmente notablement sous certaines influences physiologiques et dans certains cas pathologiques, et se trouve alors, soit à l'état libre, soit encore combiné à la chaux.

**Recherche de l'acide oxalique dans l'urine.** — L'acide oxalique se dépose le plus souvent, dans l'urine, sous la forme d'oxalate de calcium incolore que l'on reconnaît dans le sédiment isolé par le repos à ses cristaux caractérisés au microscope par leur forme octaédrique (enveloppe de lettre) pour le sel  $\text{C}^2\text{O}^4\text{Ca}.3\text{aq}$  et plus rarement en sabliers, par leur insolubilité dans l'acide acétique et leur grande solubilité dans l'acide chlorhydrique.

L'absence complète des cristaux d'oxalate calcique ne démontre cependant pas que l'urine soit exempte d'acide oxalique qu'elle peut même contenir assez abondamment. En pareil cas, la recherche doit être conduite de la manière suivante :

On alcalinise très légèrement 200 centimètres cubes d'urine par un lait de chaux, traite par le chlorure de calcium, évapore le tout, liquide et précipité. puis précipite l'ensemble par l'alcool. Le précipité lavé d'abord avec de l'alcool à 80° centésimaux, puis avec de petites quantités d'eau bouillante, est ensuite redissous dans le moins possible d'acide chlorhydrique étendu; le liquide filtré, neutralisé exactement par l'ammoniaque, puis enfin acidulé par l'acide acétique et abandonné au frais, laisse cristalliser l'oxalate de calcium en 24 heures (Salkowski) (2).

(1) Fürbringer, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XVIII, p. 143, 1876.

(2) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, p. 120, 1886.

### Présence de l'acide oxalique dans l'organisme animal

Si l'acide oxalique peut être considéré comme un élément constant de l'urine normale dans laquelle il existe sous la forme d'oxalate de calcium tenu en dissolution par le phosphate acide de sodium (Neubauer), il ne s'y trouve cependant qu'en proportion minime, variant depuis des traces jusqu'à 0<sup>sr</sup>,020 par 24 heures. Il augmente sensiblement avec le régime végétal, — ce qui explique que l'urine des herbivores (surtout celle des chevaux et des porcs) en renferme une plus grande quantité que celle de l'homme, — ainsi qu'après l'ingestion de boissons gazeuses, de vins mousseux, de bière et de tous les végétaux qui le renferment en quantités très appréciables, tels que l'oseille, la rhubarbe, les tomates, les épinards, les betteraves, le thé, le cacao, etc. ; dans ce dernier cas, il passe en partie dans les selles. On en a rarement constaté la présence dans le sang et quelques liquides de sécrétions. A l'état de concrétions ou de dépôt, il accompagne souvent l'acide urique ou les phosphates terreux dans les sédiments urinaires ; il forme de véritables calculs vésicaux, plus rarement biliaires et intestinaux ; on l'a trouvé aussi dans les canalicules urinifères, les ligaments ronds, la trompe de Fallope, et même la muqueuse utérine, pendant la grossesse.

### Origine, mode de formation de l'acide oxalique

L'acide oxalique a trois origines différentes, dont la plus simple est l'*origine alimentaire*.

Un grand nombre d'aliments végétaux usuels contiennent des oxalates acides, dont l'ingestion explique l'augmentation consécutive et immédiate de l'acide oxalique, urinaire et fécal.

Gaglio (1) a démontré, en effet, que l'acide oxalique n'est pas oxydé dans l'économie et que, après l'injection sous-cutanée d'une dose très minime de 0<sup>sr</sup>,0003, il passe intégralement dans les urines.

Voici, d'après A. Gautier (2), quelques chiffres calculés pour 1.000 grammes de substance fraîche et donnant les proportions d'acide oxalique trouvées par Esbach dans un certain nombre d'aliments usuels :

ACIDE OXALIQUE (EN GRAMMES) PAR KILOGRAMME D'ALIMENTS FRAIS

Oseille.....	2 <sup>sr</sup> ,74 à 3 <sup>sr</sup> ,63	Pruneaux.....	0 <sup>sr</sup> ,12
Épinards, .....	1 91 à 3 17	Poivre.....	3 25
Rhubarbe en branches .	2 47	Thé noir.....	3 75
Betteraves.....	0 39	Infusion de thé.....	2 06
Haricots verts.....	0 06 à 0 21	Cacao en poudre.....	4 50
Haricots blancs.....	0 31	Chocolat .....	0 90
Son de blé .....	0 85	Café.....	0 13
Groseilles en grappes,	0 13		

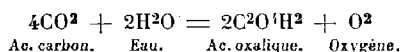
(1) Gaglio, *Maly's Jahresber.*, t. XVI, p. 404, 1886.

(2) A. Gautier, *Chimie biologique*, 1890, p. 630.

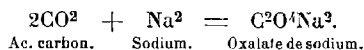
On trouve encore de l'acide oxalique dans les tomates, l'endive, le pourpier, les carottes, le panais, le persil, le céleri, le chou rouge, les asperges, les oranges, le raisin, les pommes, le miel, etc., ainsi que dans certaines plantes médicamenteuses : la rhubarbe, la saponaire, la scille, la valériane, le sureau, la cannelle, etc.

D'autre part, l'oxydation incomplète des corps ternaires, tels que les sucres, l'amidon, les corps gras, les acides tartrique et citrique, donnant de l'acide oxalique, ce dernier peut prendre naissance dans l'économie après l'ingestion de ces produits, comme l'ont démontré Müller et Kölliker pour l'acide citrique, comme aussi semble le prouver l'augmentation de l'acide oxalique dans les cas de troubles respiratoires accompagnés d'un ralentissement dans l'absorption de l'oxygène (Gaglio).

Quant à l'influence des boissons riches en acide carbonique (champagne, eau de Seltz, etc.) et des bicarbonates alcalins sur l'oxalurie, influence bien démontrée, elle ne peut s'expliquer que par une action chimique de réduction toujours corrélative d'une diminution dans les oxydations normales, ainsi qu'il résulte de la formule suivante :



que corrobore la réaction du sodium sur l'acide carbonique, avec production d'oxalate de sodium (Drechsel) :



Enfin, l'acide oxalique est encore un produit de l'oxydation des tissus, car W. Mills (1) a montré que, chez le chien (comme aussi chez l'homme), l'excrétion urinaire contenait le maximum d'acide avec l'alimentation exclusivement carnée. Il se produit d'ailleurs dans l'oxydation de l'acide urique, de la créatinine, de la leucine, etc., tous produits de déchets des matières albuminoïdes ; mais les expériences faites à ce sujet sur l'homme et les animaux sont pleines de contradiction. Ainsi, tandis que Frerichs et Wöhler ont vu l'ingestion et l'injection, dans le sang, de l'acide urique ou d'urates déterminer une augmentation de l'acide oxalique dans les urines, Zabelin n'a pu vérifier le fait chez le chien. Et cependant les relations intimes entre l'acide urique et l'acide oxalique que démontrent les réactions de laboratoire, sont confirmées par la fréquente coïncidence des deux acides dans les sédiments et dans les calculs urinaires, qui les fait résulter tous deux d'un processus commun d'oxydation incomplète.

Hammerbacher (2) a prétendu qu'il n'existait, entre les acides urique et oxalique, aucun lien physiologique.

(1) W. Mills, *Journ. of Physiol.*, t. V, 1884. — Bunge a contesté le fait en particulier et, d'une manière générale, déclare que l'acide oxalique ne paraît dériver normalement d'aucun des trois groupes d'aliments principaux (*Chim. biolog.*, trad. franç., 1891, p. 326.)

(2) Hammerbacher, *Pflüger's Arch.*, t. XXIII, 1883.



### Rôle physiologique, excrétion de l'acide oxalique

D'après ce que l'on vient de dire, il semble que l'acide oxalique doive être considéré comme un produit de déchet de l'organisme animal sous sa forme d'excrétion définitive, puisqu'il paraît traverser l'organisme sans décomposition (Mills). Cependant, après son ingestion à haute dose, comme dans les cas d'intoxication, une partie disparaît, peut-être brûlée dans l'économie (Schäffer) (1).

L'acide oxalique ingéré ou formé dans l'organisme animal paraît se trouver dans le sang à l'état d'oxalate de calcium maintenu en dissolution par le phosphate de soude; il est transporté à l'émonctoire rénal, sa principale voie d'élimination, mais peut encore être excrété par la bile, la salive. Suivant l'endroit où se forment ses cristaux, ceux-ci varient de forme; les octaèdres d'oxalate de chaux se déposent au milieu d'une masse de liquide urinaire dans les calices, bassinets, uretères, et dans la vessie; les cristaux en sabliers, beaucoup plus rares, prendraient naissance dans les canalicules urinaires du glomérule rénal (Russo-Giliberti) (2).

**Oxalurie.** — L'apparition de l'oxalate de calcium en quantité hypernormale, c'est-à-dire au-dessus de 0<sup>gr</sup>,020 dans les urines des 24 heures, constitue l'OXALURIE que Thomas (3) subdivise en quatre cas particuliers :

1<sup>o</sup> *L'oxalurie physiologique* est consécutive à l'ingestion de substances alimentaires végétales riches en acide oxalique.

2<sup>o</sup> *L'oxalurie symptomatique et accidentelle* se manifeste dans certaines maladies aiguës ou chroniques, et, d'ordinaire, transitoirement; comme l'acide oxalique est un produit d'incomplète oxydation des substances ternaires et principalement des hydrocarbonés, on le voit augmenter dans les maladies des organes digestifs, dans les affections nerveuses qui viennent troubler par ricochet les actes de la digestion, ainsi que dans les maladies dyspnéiques.

L'oxalurie symptomatique a été observée dans les affections qui diminuent l'hématose sanguine (Cantani), dans les maladies psychiques où elle s'accompagne de phosphaturie (Peyer), dans la spermatorrhée, l'ictère (de 0,5 à 0,75 d'acide oxalique par litre d'urine, Schultzen et Fürbringer), le typhus et le rhumatisme aigu à la période de convalescence (Cantani), les catarrhes de l'estomac (Boursier) (4) et de l'intestin, surtout après ingestion d'hydrocarbonés et de sucre, le catarrhe vésical (Hoppe-Seyler), l'albuminurie transitoire ou cyclique sans lésion anatomique du rein et caractérisée par la présence de globuline sans sérine (Gerhardt et Müller, Schreiber).

3<sup>o</sup> *L'oxalurie substitutive* se manifeste dans le diabète sucré; et son intensité est inversement proportionnelle à celle de la méliturie, ce qui constitue un argu-

(1) Schäffer, *Münch. med. Wochenschr.*, t. XXIII, p. 391, 1889.

(2) Russo-Giliberti, *Archiv. für die scient. med.*, t. IX, 1885.

(3) Thomas, *Anal. des Harns* de Neubauer et Vogel, 1890, 2<sup>e</sup> partie, p. 103.

(4) Boursier, *Ann. de la Soc. d'hydrologie*, 1894.

ment de plus en faveur de l'origine hydrocarbonée de l'acide oxalique. Fürbringer (1) en cite un cas qui se compliqua d'ictère déterminant une oxalurie symptomatique indépendante de l'oxalurie substitutive ; peu de temps avant la mort du sujet, l'urine totalement exempte de sucre contenait une énorme quantité d'oxalate de calcium.

4° L'oxalurie idiopathique ou diathèse oxalique, étudiée par Cantani, est la conséquence d'une prédisposition de l'organisme à la production d'une quantité anormale d'acide oxalique qui peut durer des années et même une dizaine d'années. L'augmentation de l'acide oxalique dans le sang (*oxalhémié*) est suivie d'une oxalurie qui augmente considérablement après l'ingestion de grandes quantités de sucres ou, tout simplement, d'amylacés, ce qui est l'inverse de ce qui a lieu chez l'individu sain.

Cette opposition se poursuit pour le régime exclusivement carné, qui diminue simultanément l'oxalhémié et l'oxalurie et peut même les faire disparaître définitivement, si on le prolonge plusieurs mois.

La conséquence fatale de la diathèse oxalique est l'apparition, dans l'urine, de sables oxaliques, et la formation de calculs dans les reins et la vessie avec toutes leurs conséquences : néphrites desquamatives avec albuminurie, hémorrhagies rénales, pyélite, coliques néphrétiques, etc. Nous verrons (calculs vésicaux) que, dans ces calculs, l'oxalate de chaux est très souvent accompagné d'acide urique et d'urates à l'égard desquels il agit comme noyau de cristallisation.

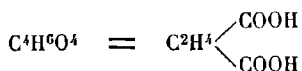
La question d'une oxalurie alimentaire a été agitée de nouveau dans les dernières années ; suivant Marfori (2), l'acide oxalique ingéré, surtout à l'état de sels alcalins ou calciques, est oxydé et brûlé pour la majeure partie dans l'économie ; une partie passe donc dans l'urine. Pour Abeles (3), au contraire, l'oxalurie alimentaire n'existe pas ; l'oxalate de chaux contenu dans les aliments se comporte comme un corps insoluble et indifférent dans l'organisme ; les oxalates solubles sont transformés dans l'intestin en oxalates de chaux, selon toute probabilité, et il faudrait que les aliments en contiennent de bien plus grandes quantités pour qu'une oxalurie pût résulter de leur ingestion. Il y a donc là une question d'insolubilité immédiate ou après réaction chimique, qui s'oppose à la pénétration de l'acide oxalique dans le sang et à son passage ultérieur dans l'urine ; car il suffit d'injecter, sous la peau, une quantité très minime d'oxalate de sodium pour provoquer une oxalurie passagère.

(1) Fürbringer, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XVI, p. 516, 1874.

(2) Marfori, *Ann. di. Ch. e di. Farm.*, 1890, t. XII.

(3) Abeles, *Wien. klin. Wochens.*, 1892, N° 19 et 20.

## ACIDE SUCCINIQUE



A la suite de nombreuses expériences sur l'homme et les animaux nourris de viande et de graisse, Meissner a conclu à la présence constante de l'acide succinique dans l'urine normale, ce qui a été confirmé par G. Pouchet (1), mais contredit par Salkowski.

**Extraction de l'urine.** — Salkowski précipite l'urine par la baryte, filtre, élimine l'excès de baryte par l'acide sulfurique, et évapore à sirop. Le résidu, fortement acidulé par l'acide sulfurique, est épuisé par agitation répétée avec l'éther; les solutions éthérées, évaporées, laissent l'acide succinique cristalliser.

**Caractères.** — L'acide succinique se volatilise sous l'influence de la chaleur en donnant des vapeurs blanches qui provoquent la toux. La solution aqueuse, saturée par le carbonate de magnésie puis filtrée, donne, avec le chlorure ferrique, un précipité floconneux ou gélatineux de couleur rouille de succinate ferrique que l'ammoniaque décompose en hydrate ferrique et succinate ammonique soluble, — avec le nitrate d'argent, un précipité blanc, pulvérulent, soluble dans l'acide azotique et l'ammoniaque, — avec l'acétate de plomb un précipité blanc, soluble dans un excès de réactif et reprécipité par la chaleur.

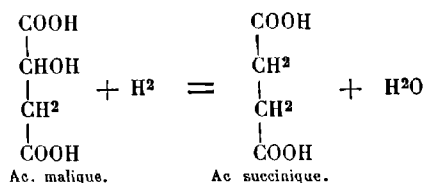
**Présence dans l'organisme, origine et rôle physiologique de l'acide succinique.** — L'acide succinique se trouve en faible quantité dans l'urine, surtout après l'ingestion d'aliments, fruits et légumes, contenant des acides organiques et particulièrement de l'acide malique ou de ses dérivés (asparagine); il apparaît dans l'urine de chiens nourris abondamment de viande et de graisse (Meissner), mais cependant pas d'une façon constante (Salkowski); on l'a trouvé dans la sueur, la salive et l'urine, après ingestion d'acide benzoïque (Meissner et Shepard). Il existe dans le suc de certaines glandes (rate, thymus, glande thyroïde), et dans certains produits pathologiques.

L'acide succinique paraît se former dans l'économie aux dépens de certains acides organiques d'origine alimentaire, tels que l'acide malique, l'asparagine (Hilger); mais la proportion qui apparaît ainsi dans les urines est notablement inférieure à celle de l'acide malique ingéré (Meissner et Koch), et Longo dit n'en avoir pas constaté la moindre trace après ingestion d'asparagine (ou d'asperges), d'acide aspartique et de succinate de soude. L'acide succinique peut encore provenir de l'oxydation des graisses, de la décomposition des albuminoïdes dont

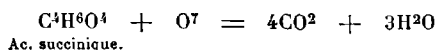
(1) G. Pouchet, *Contrib. à la connaiss. des mat. extract. de l'urine*, Paris, 1889, p. 23.

un des produits de dédoublement, l'acide aspartique ou amido-succinique amidé, accompagne la leucine et la tyrosine dans le suc de certains organes glandulaires et explique sans doute la présence des traces d'acide succinique trouvées simultanément.

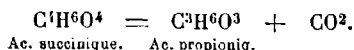
L'acide succinique qui se forme aux dépens de l'acide malique (et de l'acide tartrique) paraît en provenir par un phénomène de réduction utilisé d'ailleurs pour sa préparation en grand et traduit par la formule suivante :



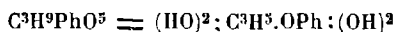
L'expérience de Longo, vérifiée par divers expérimentateurs qui tous démontrent que l'ingestion de l'acide succinique ne le laisse apparaître dans les urines que quand elle a eu lieu à haute dose, démontre qu'il doit être envisagé comme un produit intermédiaire et accessoire destiné à disparaître complètement, transformé par oxydation directe et immédiate, en acide carbonique, et eau :



ou, peut-être, avec production médiate d'acides gras qui passent aussi en partie dans les urines :



#### ACIDE PHOSPHOGLYCÉRIQUE



C'est à Ronalds (1), puis à Klüpfel et à Fehling, que l'on doit la première indication de la présence du phosphore dans l'urine sous la forme d'une combinaison acide de nature organique. Sotnischewsky (2) reconnut, dans cette combinaison, la présence de la glycérine. Robin (3) estime que l'acide phosphoglycérique

(1) Ronalds, *Philos. Mag.* (3), t. XXX, p. 253.

(2) Sotnischewsky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 214, 1880.

(3) Robin, *Archiv. de Pharm.*, t. II, p. 232.

est contenu dans l'urine sous la forme de lécithine, et deviendrait libre pendant les opérations d'extraction. Mais Hoppe-Seyler (1) a démontré que la lécithine n'existe jamais dans l'urine normale.

Il n'est pas impossible qu'une partie de l'acide phosphorique conjugué se trouve encore dans l'urine à l'état de nucléo-albumine. L'origine probable de l'acide phosphoglycérique dans les lécithines du cerveau et du sang n'est pas démontrée par l'expérience de Politis (2), qui n'a pu en constater la présence dans l'urine de chiens nourris avec de la cervelle.

On doit à Lépine, Eymonet et Aubert (3) une série de recherches quantitatives sur le phosphore organique urinaire qu'ils ont dosé dans le liquide privé, au préalable, de toute trace d'acide phosphorique minéral, par la mixture magnésienne; ils en ont ainsi trouvé jusqu'à 15 milligrammes par litre d'urine, soit 0,15 et 0,30 parties p. 100 d'azote. L'acide phosphorique organique forme environ la centième partie de l'acide en combinaison minérale; il augmente surtout dans la phthisie avec foie gras (5 à 10 p. 100 de  $\text{Ph}^2\text{O}^5$  total), dans l'apoplexie (4,1 p. 100), dans l'épilepsie après l'attaque (2,3 p. 100), l'hystéro-épilepsie (1,8 p. 100), le delirium tremens (1,4 p. 100), l'ictère, le typhus, la pneumonie, mais non dans la rougeole et la scarlatine; le méningite s'accompagne tantôt d'une augmentation, tantôt d'une diminution.

Zülzer n'a constaté la présence, dans l'urine normale d'un jeune homme de vingt à vingt-cinq ans, que de 1 à 2 milligrammes d'acide phosphoglycérique.

La proportion d'acide phosphoconjugué augmente sensiblement dans la leucémie (Hoppe-Seyler) et dans la chylurie. Cette fois, son origine n'est pas douteuse; elle provient de la lécithine des globules blancs dans le premier cas, et, dans le second, de la même substance qui apparaît alors dans les urines.

La narcose provoquée par les divers agents thérapeutiques, chloroforme, éther, chloral, morphine, etc., outre qu'elle amène une augmentation notable de la quantité absolue de l'acide phosphorique qui peut atteindre jusque 3<sup>es</sup>,8 (Hoffmann), agit surtout sur l'acide phosphoglycérique qui représente les  $\frac{29}{100}$  de l'excrétion phosphorique totale (Zülzer et Strübing) (4).

## ACIDE SULFOCYANIQUE

### CAzSH.

La découverte de la présence de l'acide sulfocyanique dans l'urine est due à Leared (1870) (5); mais il ne se trouve qu'à l'état de traces dans l'urine normale

(1) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. IV, p. 214, 1880.

(2) Politis, *Zeitsch. f. Biolog.*, t. XX, p. 200, 1884.

(3) Lépine et Eymonet, *C. R. Soc. de Biol.*, 1882, p. 622; — Lépine, Eymonet et Aubert, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XLVIII, p. 238; — *C. R. Soc. de Biol.*, 1884, p. 499.

(4) Zülzer et Strübing, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XVII, p. 402, 1887.

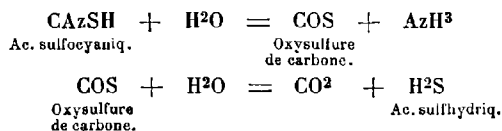
(5) Leared, *Proc. of the royal Soc. of London*, t. V, p. 18, 1870.

de l'homme, du chien, du chat, du cobaye, du cheval, du bœuf (Gscheidlen (1), Külz, Munk) (2). Le litre d'urine humaine contient 0<sup>gr</sup>,035 de sulfocyanate de potassium, d'après Gscheidlen, 0<sup>gr</sup>,11 d'après Munk. Bruylants (3) trouve ces résultats respectivement dix et quarante fois trop considérables; l'urine ne contiendrait, en moyenne, que 0<sup>gr</sup>,00197 d'acide sulfocyanique au litre (chiffres extrêmes, de 0 à 0,00496). Le soufre contenu dans l'urine à l'état d'acide sulfocyanique forme, dans les cas les plus favorables, le tiers environ du soufre neutre. Il a été trouvé aussi dans le lait (Musso) et le sang (Leared).

L'acide sulfocyanique paraît être un produit de désassimilation dont l'origine peut être rattachée aux matières albuminoïdes par le noyau cyané qu'elles contiennent très probablement. A. Gautier le fait provenir, d'ailleurs, du dédoublement initial des substances protéiques (4), tandis que Bruylants le rattache aux corps xanthiques, en faisant remarquer qu'il prend naissance dans la fusion de l'acide urique avec la potasse caustique et le sulfite de potassium, et que, dans les affections accompagnées de sédiments uriques, on observe une diminution de l'acide sulfocyanique ordinaire d'environ  $\frac{1}{20}$  de la quantité normale. Suivant Gscheidlen, il prendrait naissance dans les glandes salivaires dont la sécrétion en renferme constamment, chez les mammifères; avec Heidenhain, il a observé que la section des canaux de toutes les glandes salivaires, avec dérivation de la salive au dehors, était suivie de la disparition des sulfocyanates dans le sang et dans l'urine, alors qu'ils persistaient dans la salive rejetée hors de l'organisme et non résorbée.

Sa présence dans l'urine ne peut être directement démontrée par la coloration rouge qu'il donne avec le chlorure ferrique, ce dernier sel pouvant donner une coloration analogue avec d'autres éléments de l'urine; le mieux est d'employer un procédé d'extraction, comme, par exemple, celui de Gscheidlen.

**Extraction.** — L'urine (200 à 500 centimètres cubes), alcalinisée par la baryte, est précipitée par l'azotate de baryum et filtrée. Le liquide évaporé au bain-marie laisse un résidu sirupeux qu'on reprend par l'alcool; l'extrait alcoolique, évaporé et redissous dans l'eau, est traité par l'acétate neutre de plomb, puis filtré immédiatement. Le liquide concentré au bain-marie abandonné une poudre jaune et cristalline de sulfocyanate de plomb qu'on recueille et distille au contact de l'acide phosphorique du Codex; les produits condensés servent à caractériser l'acide sulfocyanique et ses produits de décomposition :



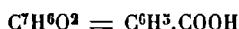
(1) Gscheidlen, *Pflüger's Arch.*, t. XIV, p. 401, 1877.

(2) Munk, *Virchow's Archiv*, t. LXIX, p. 354, 1877.

(3) Bruylants, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XVIII, p. 134, 1888.

(4) A. Gautier, *Chimie biologique*, 1890, p. 627.

## ACIDE BENZOÏQUE

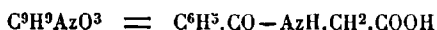


L'acide benzoïque présente un grand intérêt pour le physiologiste, comme substance génératrice et produit de décomposition de l'acide hippurique des urines. Chez les carnivores, il prendrait sa source, d'après Baumann (1), dans l'acide phénylpropionique résultant de la décomposition putride des matières albuminoïdes dans l'intestin, et, chez les herbivores, il proviendrait de substances aromatiques diverses contenues dans les aliments végétaux. Un certain nombre de produits de la série aromatique sont transformés par oxydation (Toluol  $C^6H^5.CH^3$ , alcool benzylique  $C^6H^5.CH^2OH$ , acide cinnamique  $C^6H^5.CH : CH.COOH$ , acide hydrocinnamique  $C^6H^5.CH^2.CH^2.COOH$ , ou par réduction (acide quinique  $C^6H^7(OH)^4.COOH$ ), dans l'économie animale, en acide benzoïque qui devient ensuite acide hippurique.

L'acide benzoïque se trouve quelquefois, à côté de l'acide hippurique, dans l'urine normale(2), et sa proportion augmente après ingestion d'acide benzoïque, de ses sels ou des composés qui peuvent lui donner naissance dans l'organisme.

L'acide hippurique se dédoublant dans la fermentation de l'urine, on conçoit qu'on ne trouve plus que de l'acide benzoïque dans l'urine putréfiée.

## ACIDE HIPPURIQUE



L'acide hippurique ou benzoylglycocolle, découvert par Rouelle dans l'urine de vache et de chameau, existe principalement dans l'urine des herbivores où il remplace l'acide urique des carnivores. Il existe néanmoins dans l'urine normale de l'homme, mais en quantité moindre, et augmente notablement après ingestion de préparations benzoïques.

**Préparation, synthèse de l'acide hippurique.** — Les procédés d'extraction de l'urine des herbivores sont très nombreux ; aussi nous bornerons-nous à en citer deux, l'un servant à la préparation en grand, l'autre à l'extraction et au dosage dans l'urine.

a) *Préparation en grand.* — L'urine de cheval ou de vache est saturée par un excès de lait de chaux, portée à l'ébullition, puis filtrée ; le liquide clair réduit par évaporation à  $\frac{1}{6}$  ou  $\frac{1}{8}$  de son volume est sursaturé, après refroidissement, par

(1) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, p. 131, 1886.

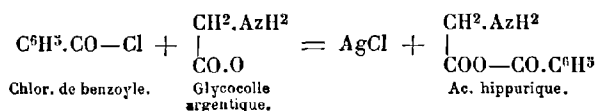
(2) Consulter, pour l'extraction et le dosage de l'acide benzoïque dans l'urine, l'*Analyse chim. des liquides et des tissus de l'organisme*, p. 128.

l'acide chlorhydrique, et abandonné au repos; l'acide impur cristallise fort coloré. On le sépare des eaux-mères, le lave à l'eau froide, le redissout dans un peu de lessive de soude ou même simplement dans l'eau bouillante, et traite la solution, pour la décolorer, soit par un peu de permanganate de potassium (Gössmann), ou bien par le chlorure de chaux (Liebig), par le chlore (Curtius, Cazeneuve), etc.; on filtre ensuite le liquide froid dans une solution d'acide chlorhydrique qui précipite l'acide hippurique blanc.

b) *Extraction et dosage.* — L'urine alcalinisée par le carbonate de soude est filtrée; le liquide, évaporé à sec au bain-marie, laisse un résidu qu'on épuise par l'alcool froid. La solution alcoolique distillée donne un extrait aqueux qui est acidulé par l'acide chlorhydrique et épuisé par agitation à cinq reprises, au moins, avec l'éther acétique. Les liquides étherés réunis, lavés avec un peu d'eau, puis évaporés à une température moyenne, laissent un résidu qui contient l'acide hippurique, de l'acide benzoïque et des graisses; on enlève les deux derniers par des lavages à l'éther de pétrole qui ne dissout pas l'acide hippurique. Ce dernier, dissous dans un peu d'eau chaude, est digéré avec quelques grains de noir animal; le filtratum est ensuite évaporé doucement à 50°-60°, jusqu'à cristallisation (Bunge et Schmiedeberg) (1).

c) *Synthèse de l'acide hippurique.* — Cette synthèse a été réalisée par divers procédés :

1° Par la réaction du chlorure de benzoyle sur le glyocolle argentique (Dessaignes) (2) :

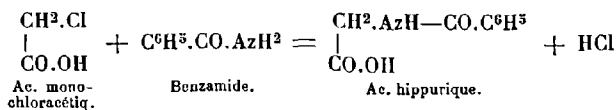


mais la monobasicité du produit montre qu'il doit contenir un radical COOH qui ne peut exister que par une transposition du benzoyle (C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>.CO) au lieu et place d'un H de l'amidogène AzH<sup>2</sup>, de telle sorte que l'acide hippurique doit être envisagé comme le *benzoylglyocolle* :

$$\begin{array}{c} \text{CH}^2.\text{AzH} - \text{C}^6\text{H}^5\text{O} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$$

Cette constitution est démontrée nettement par le procédé de synthèse suivant.

2° Par la réaction de l'acide monochloracétique sur la benzamide (Jazukowitsch) (3) :



ce qui en fait l'*acide benzoylamidoacétique*.

(1) Bunge et Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. VI, p. 234, 1876.

(2) Dessaignes, *C. R. Acad.*, t. XXXVII, p. 251.

(3) Jazukowitsch, *Zeitsch., f. Chem*, N. S., t. III, p. 466.



3° En maintenant à 150°, et sous pression, un mélange sec d'acide benzoïque et de glyccolle.

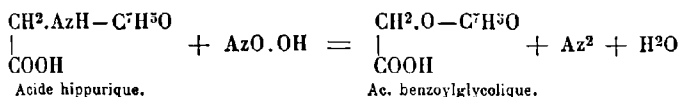
**Propriétés.** — L'acide hippurique cristallise en gros prismes quadratiques terminés par deux ou quatre facettes, ou en petites aiguilles groupées en étoiles, incolores, inodores, fusibles à 187°,5, décomposés à 250° en acide cyanhydrique, eau et benzonitrile C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>.CAz.

Il se dissout dans 600 parties d'eau à 0°, beaucoup plus dans l'eau bouillante ; de cette solution, la majeure partie cristallise à 60° (Curtius). Il est très soluble dans l'alcool, difficilement dans l'éther sulfurique, plus facilement dans l'éther acétique, insoluble dans le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine et l'éther de pétrole. Ses solutions rougissent fortement le tournesol.

Il forme avec les bases, mais non avec les acides, des combinaisons salines dans lesquelles il fonctionne comme acide monobasique. Les hippurates alcalins et terreux sont solubles dans l'eau et l'alcool ; ceux de cuivre, plomb, argent, le sont très peu ; le sel ferrique, en flocons de couleur isabelle, est insoluble (soluble dans l'alcool chaud).

L'acide hippurique est également soluble, comme l'acide urique, dans les solutions de phosphates alcalins ; PhO<sup>3</sup>Na<sup>2</sup>H en dissout 1 molécule, PhO<sup>3</sup>Na<sup>3</sup> en dissout 2 (Donath) (1).

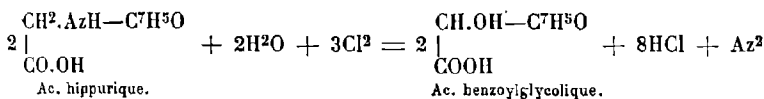
L'acide azoteux le transforme en *acide benzoylglycolique* :



Le mélange d'acides nitrique et sulfurique le convertit en *acide nitrohippurique*, C<sup>9</sup>H<sup>8</sup>(AzO<sup>2</sup>)AzO<sup>3</sup>, prismes brillants, incolores, fusibles à 150° et peu solubles dans l'eau.

Il n'est pas décomposé par l'hypobromite alcalin et ne perd pas d'azote (Knop, Hüfner, Esbach) ; mais, à chaud, il donne un précipité kermès (Denigès).

L'acide hippurique en solution aqueuse n'est pas décomposé par le chlore, même à l'ébullition (Curtius), tandis qu'en solution alcaline il est rapidement transformé en *acide benzoylglycolique* (Gössmann) :



L'acide hippurique est hydraté et dédoublé en glyccolle et acide benzoïque dans les circonstances suivantes :

1° par simple contact de l'eau à 170-180° ;

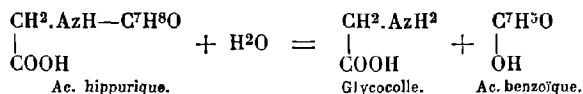
2° par ébullition prolongée avec les alcalis (plus difficilement avec le lait de chaux) ;

(1) Donath, *Journ. f. prakt. Chem.* (2), t. IX, p. 173.

3° par ébullition avec les acides minéraux (Dessaigues) ;

4° enfin, sous l'influence des microbes urophages de la fermentation ammoniacale de l'urine (van Tieghem) (1).

La formule suivante traduit le dédoublement :



**Réactions caractéristiques.** — 1° Examen microscopique des cristaux ; — 2° solubilité dans l'alcool et l'eau chaude ; — 3° chauffé dans un tube à essai, il fond en un liquide huileux qui se colore en rouge, donne un sublimé d'acide benzoïque et dégage de l'acide cyanhydrique reconnaissable à son odeur ; — 4° chauffé et évaporé à sec, avec de l'acide azotique concentré, puis calciné, il dégage une odeur manifeste de nitrobenzine (Lucke) (2) ; la réaction réussit même avec des traces d'acide hippurique ; — 5° action du chlorure ferrique sur la solution alcaline, donne un précipité floconneux, de couleur isabelle, d'hippurate ferrique insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool chaud ; — 6° calciné avec de la chaux, il dégage de l'ammoniaque et donne un sublimé d'acide benzoïque (distinction de ce dernier) ; — 7° par son point de fusion (187°,5), il se distingue de l'acide phénacéturique.

#### Présence de l'acide hippurique dans l'organisme

L'acide hippurique est spécial à l'urine ; contenu en faible proportion dans l'urine humaine normale (de 0,1 à 1 gr., en moyenne 0<sup>gr</sup>,65 par 24 heures) et dans celle des carnivores, il apparaît en proportion beaucoup plus considérable dans l'urine des herbivores, preuve manifeste de l'influence de l'alimentation sur sa production dans l'organisme animal. Il est très abondant dans l'urine du chameau et de l'éléphant. Il diminue et tombe à zéro sous l'influence de la diète carnée exclusive (Ranke et Dúchek).

On l'a trouvé déjà dans l'urine des nouveau-nés ; on a prétendu, mais il reste douteux, qu'il existe dans le sang, les capsules surrénales, la sueur.

L'urine le renferme certainement, vu sa très faible solubilité, à l'état d'hippurate de soude ou de calcium (urine de cheval), et l'on a vu le rôle que jouent à son égard les phosphates alcalins de l'urine (p. 883).

Il augmente très sensiblement dans l'urine des carnivores après l'ingestion de certains végétaux tels que : asperges, prunes reine-Claude, aïrelles, mûres, etc., de certains produits de la série aromatique : acides benzoïque, cinnamique, quinine, etc., et, en général, de composés renfermant le radical (C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>.C :). C'est peut-être à une cause de ce genre qu'il faut attribuer la richesse extraordinaire en acide hippurique de l'urine des habitants de la Jamaïque (Lawson).

(1) Van Tieghem, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LVIII, p. 210, 1864.

(2) Lúcke, *Arch. f. pathol. Anat.*, t. XIX, p. 196, 1860.

### Origine et mode de formation

On admet deux sources bien nettement démontrées, mais d'inégale importance, pour l'acide hippurique qui est excrété par les urines : d'une part, l'origine alimentaire qui a pour point de départ la découverte par Wœhler, en 1824 (1), de la transformation que subit l'acide benzoïque en acide hippurique dans l'économie, et, d'autre part, l'oxydation des matières albuminoïdes qui donne naissance à de petites quantités d'acide benzoïque et même d'aldéhyde correspondante.

L'origine albuminoïde paraît démontrée d'abord par la présence de dérivés benzoïques dans les produits de décomposition de la molécule d'albumine, puis par les faits physiologiques suivants : on trouve constamment de l'acide hippurique dans l'urine de chiens nourris exclusivement de viande ou, au contraire, inanitiés (Salkowski) (2), dans celle de l'homme inanité depuis quatorze jours (Schultzen), dans celle de malades nourris au lait et au bouillon (Weissmann). Ce dernier est arrivé à la même conclusion en se soumettant lui-même à un régime animalisé exclusif, quinze œufs et 500 grammes de viande par jour.

Mais la majeure partie de l'acide hippurique dérive des *substances alimentaires*, du moins chez les herbivores. Il est bien démontré que l'ingestion de l'acide benzoïque (3) est suivie d'une excrétion correspondante d'acide hippurique, aussi bien chez les herbivores que chez l'homme et les carnivores. Agissent de la même façon toutes les substances qui contiennent de l'acide benzoïque ou qui peuvent lui donner naissance par décomposition ou oxydation (acide cinnamique, aldéhyde benzoïque), et plus généralement celles qui contiennent un groupement  $C^6H^5.C$  : telles que toluol  $C^6H^5.CH^3$ , éthylbenzol  $C^6H^5.CH^2.CH^3$ , propylbenzol  $C^6H^5.CH^2.CH^2.CH^3$ , acide cinnamique  $C^6H^5.CH:CH.COOH$ , acide phénylpropionique  $C^6H^5.CH^2.CH^2.COOH$ , acide phénylamidopropionique  $C^6H^5.CH(AzH^2).CH^2.COOH$ , etc., ou un dérivé de ce radical : acide quinique (4)  $C^6H^7(OH)^4.COOH$ .

C'est également à la présence de dérivés aromatiques que l'on doit attribuer l'influence de certains aliments végétaux, chez l'homme, et du régime herbacé, chez les herbivores, sur la sécrétion hippurique : ainsi, les baies de myrtilles rouges contiennent de l'acide benzoïque ; les prunes renferment de l'acide quinique, l'extrait du foin contient le même acide (Løw). Cependant le résidu du fourrage, épuisé par les dissolvants et ne contenant plus que cellulose, ligneux, et substance cuticulaire, donne encore lieu à l'apparition de l'acide hippurique dans les urines (Shepard et Meissner). Quoi qu'il en soit, il est impossible de nier l'influence du régime végétal sur la formation de l'acide hippurique qui est

(1) Wœhler, in *Lehrbuch der Chemie* de Berzélius, t. IV, p. 376, Dresde, 1831.

(2) Salkowski. *Ber. d. deutsch. chem. Ges.*, t. XI, p. 500, 1878.

(3) Marchand a trouvé que 30 grammes d'acide benzoïque ingérés donnent 39 grammes d'acide hippurique urinaire (*J. f. prakt. Chem.*, t. XXV, p. 491, 1863).

(4) 8 grammes de quinate de calcium donnent 2 grammes d'acide hippurique en traversant l'organisme (Lautermann, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CXXV, p. 9).

si abondant chez les herbivores, et en quantité si faible chez l'homme et les carnivores; d'ailleurs, chez le veau qui tète, l'acide hippurique manque dans les urines et n'y apparaît en quantité notable qu'à partir du moment où il est fourragé (Wœhler).

Le *mode de production* de l'acide hippurique est toujours synthétique; il résulte forcément de l'union de l'acide benzoïque avec le glyco-colle qu'il doit rencontrer dans l'économie. Ce qui prouve cette synthèse *in anima vili*, c'est le passage dans les urines d'acides chloro-, nitro-, ou amido-hippurique après ingestion des acides benzoïques substitués correspondants; l'absorption d'acide salicylique est

suivie d'une sécrétion d'acides salicylurique ou oxyhippurique  $\left. \begin{array}{l} \text{CH}^2.\text{AzII}-\text{C}^7\text{H}^4(\text{OH})\text{O} \\ \text{COOH} \end{array} \right\}$

Quelle est l'*origine du glyco-colle* qui intervient dans ces synthèses? Sa formation dans l'économie est indéniable, puisque l'on ne peut expliquer sans lui la transformation de l'acide benzoïque, et que, d'ailleurs, il se trouve normalement dans la bile sous la forme copulée d'acide glycocholique. D'autre part, s'il est produit par l'action des ferments, des acides et des bases sur les matières gélatineuses, dérivés directs des albuminoïdes, on ne peut l'obtenir par la décomposition artificielle de l'albumine, et on ne l'a jamais trouvé en liberté nulle part dans l'organisme

Nous avons vu que le glyco-colle est un produit de décomposition de l'acide urique (avec les éléments de l'urée) sous l'influence de l'acide iodhydrique, et que, inversement, on réalise la synthèse de l'acide urique au moyen de l'urée et de glyco-colle. De là à conclure que la synthèse de l'acide hippurique dans l'organisme s'effectue au moyen de l'acide benzoïque alimentaire et du glyco-colle qui proviendrait d'une transformation de l'acide urique, il n'y a qu'un pas qu'ont franchi Ure et Keller, dont l'opinion a été combattue par Neubauer et Vogel. Cependant cette hypothèse tire un certain degré de plausibilité de l'observation suivante d'Adoue (1) : un goutteux dont l'urine contenait, par litre, 22<sup>gr</sup>,50 d'urée et 0<sup>gr</sup>,73 d'acide urique sans acide hippurique appréciable, soumis pendant trois années de suite à l'usage du benzoate de lithine, a donné ensuite une urine qui contenait, au litre, 13<sup>gr</sup>,8 d'urée, 0<sup>gr</sup>,095 d'acide urique et 0<sup>gr</sup>,21 d'acide hippurique, avec des cristaux sédimentaires bien nets de ce dernier.

Il semble donc que l'usage des préparations de benzoates alcalins ou calciques ait pour rôle, dans la diathèse urique, non seulement d'assurer la solubilité plus grande et, par suite, le départ en plus forte proportion de l'acide urique, par leur élément basique, mais encore de transformer une certaine quantité de cet acide urique en acide hippurique plus soluble.

### Lieu de formation de l'acide hippurique

Kühne et Hallwachs avaient considéré le foie comme le lieu de production de l'acide hippurique, en se basant sur des expériences qui ont été contredites

(1) Adoue, *Journal de Pharm. et de Chim.*, t. XXVI, p. 301, 1892.

par la plupart des physiologistes; d'ailleurs, Bunge et Schmiedeberg (1) ont observé la production de cristaux d'acide hippurique dans les sacs lymphatiques dorsaux et nulle part autre, après injection d'acide benzoïque et de glycocolle chez une grenouille privée de son foie. Puis on a constaté qu'un foie fraîchement enlevé à un animal, et injecté de sang contenant de l'acide benzoïque, ne donne pas d'acide hippurique, non plus que la pulpe hépatique fraîche mise au contact du sang benzoïné.

Il semble qu'aujourd'hui on doive placer le siège principal de sa formation dans les reins eux-mêmes.

Cette opinion, émise d'abord par Shepard et Meissner, a été corroborée par les recherches plus récentes de Bunge et Schmiedeberg, de Hoffmann, de Jaarweld et Stokvis.

Bunge et Schmiedeberg (2), après avoir lié les deux reins d'un chien et injecté dans le sang un mélange d'acide benzoïque et de glycocolle, n'ont pu trouver la moindre trace d'acide hippurique dans le sang, dans le foie et dans les muscles de l'animal saigné à blanc, trois ou quatre heures après l'injection; il n'y a donc pas production d'acide hippurique en dehors des reins. Et comme, d'autre part, des deux reins extirpés et encore vivants d'un autre animal, l'un soumis à une circulation artificielle avec du sang défibriné contenant du glycocolle et de l'acide benzoïque détermine la formation d'acide hippurique que l'on trouve dans le sang, le rein et le liquide donné par l'uretère, tandis que dans l'autre rein conservé comme témoin on n'en trouve pas trace, c'est bien dans le rein qu'a lieu la synthèse de l'acide hippurique.

Ce résultat est indépendant de la température, mais sous la dépendance des éléments histologiques du rein qui, détruits par le hachage, n'agissent plus sur le mélange sanguin de glycocolle et d'acide benzoïque.

Ces expériences, confirmées par Kochs (3), placent le pouvoir synthétique du rein dans ses éléments cellulaires et non dans un corps chimique défini.

En remplaçant le sang par du sérum, dans leur expérience de circulation artificielle, Bunge et Schmiedeberg n'ont plus obtenu d'acide hippurique; il en a été de même quand le sang était sursaturé d'oxyde de carbone ou additionné de quinine dont on connaît l'action ralentissante sur la vitalité des globules blancs (Schmiedeberg et Hoffmann) (4); donc le sang et, plus exactement, les globules du sang oxygéné jouent un rôle incontestable dans la formation de l'acide hippurique.

Bunge fait remarquer que la production exclusive de l'acide hippurique dans le rein n'a été observée que chez le chien. Avec Schmiedeberg, il a vu continuer la production de cet acide chez les grenouilles après l'extirpation des reins; plus tard, Salomon (5) a montré que l'ingestion d'acide benzoïque, par des lapins néphrotomisés, donne lieu à une production notable d'acide hippurique que l'on

(1) Bunge et Schmiedeberg, *Arch. f. exp. Pathol. et Pharm.*, t. VI, p. 233 et suivants, 1876.

(2) Bunge et Schmiedeberg, *loc. cit.*

(3) Kochs, *Pflüger's Archiv*, t. XX, p. 64 et 70, 1879.

(4) Schmiedeberg et Hoffmann, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. VII, p. 239, 1877.

(5) Salomon, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 365.

trouve dans le sang, les muscles, le foie. Enfin, de Velde et Stokvis (1) admettent que le foie et le tube digestif interviennent aussi dans cette formation.

### Transformation et élimination de l'acide hippurique

L'acide hippurique doit être considéré comme un produit de déchet arrivé à une forme définitive, puisque sa proportion dans les urines, après l'ingestion d'acide benzoïque, est en relation directe avec le poids de ce dernier. Il remplace, chez les herbivores, l'acide urique de l'urine des carnivores.

Il paraît exister un rapport inverse entre les quantités d'urée et d'acide hippurique éliminées par les urines (Hennebert et Stohmann, Meissner et Shepard, Adoue); il semblerait donc que la production de l'acide hippurique s'effectue aux dépens d'une substance qui, sans cela, donnerait de l'urée; cette substance n'est-elle pas le glycocole ?

L'acide hippurique ne paraît pas se dédoubler dans l'organisme; cependant il est à remarquer que le rein, qui concourt si activement à sa production, renferme, chez les carnivores mais non chez le bœuf et le lapin, un ferment, *hys-tozyme*, qui possède la propriété inverse de celle du tissu rénal de dédoubler l'acide hippurique en ses deux éléments constituants (Minkowski).

### Variations physiologiques et pathologiques de l'acide hippurique

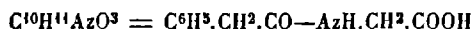
Nous avons vu que la nature de l'alimentation exerce une action prépondérante sur la sécrétion urinaire de cet acide qui se trouve en proportion minimum dans l'urine des carnivores, et maximum chez les herbivores. Un même animal, soumis successivement à un régime carné, puis à une alimentation végétale, excrète d'abord de l'acide urique, puis de l'acide hippurique, en même temps que les urines prennent les caractères généraux, dans le premier cas, de l'urine acide des carnivores, et, dans l'autre, de l'urine alcaline et jumentuse des herbivores.

L'excrétion hippurique augmente encore, et à peu près proportionnellement, après l'ingestion de composés de la série aromatique qui contiennent le groupe-ment ( $C^6H^5.C;$ ), et, en particulier, de l'acide benzoïque et de ses dérivés.

A l'état *pathologique*, l'acide hippurique augmente notablement dans l'urine des fortes fièvres qui lui doivent la plus grande partie de leur réaction acide (Lehmann), dans les affections du foie, le diabète, la chorée, etc. Dans ces circonstances, il peut se déposer à l'état solide et se trouver dans les sédiments urinaires sous forme de prismes rhombiques et quelquefois en cristaux aiguillés.

(1) De Velde et Stokvis, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XVII, 1883.

## ACIDE PHÉNACÉTURIQUE



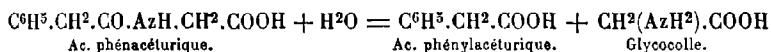
Découvert par Salkowski (1) dans l'urine du cheval qui en contient environ 0<sup>er</sup>,8 au litre, cet acide, qui est l'homologue supérieur de l'acide hippurique se rencontre aussi dans l'urine de l'homme et provient de l'acide phénylacétique ou  $\alpha$ -toluylique qui se forme dans la putréfaction intestinale des matières protéiques. Il augmente, d'ailleurs, notablement dans l'urine de chien et de cobaye après ingestion d'acide phénylacétique  $C^6H^5.CH^2.COOH$  (Salkowski), et, cependant, Hotter(2) ne l'a pas trouvé chez l'homme après absorption continuée pendant plusieurs jours d'une dose quotidienne de 3 grammes d'acide  $\alpha$ -toluylique.

**Extraction de l'urine de cheval.** — On réduit un litre d'urine par évaporation à 200 centimètres cubes, additionne l'extrait de 800 centimètres cubes d'alcool à 95°, filtre, chasse l'alcool par distillation et dissout le résidu dans l'eau. Après un repos suffisant au contact d'un excès d'acide chlorhydrique qui précipite l'acide hippurique, le liquide filtré est agité avec l'alcool étheré (ou mieux un mélange d'alcool et d'éther acétique); la solution étherée de l'acide organique le cède à un peu de lessive de soude en excès, et celle-ci, à son tour, après acidulation par un excès d'acide chlorhydrique, à de nouvel éther. L'extrait sirupeux de la dernière solution étherée est porté à l'ébullition au contact de 50 à 80 centimètres cubes d'eau, puis abandonné 24 heures; le liquide filtré est réduit à 15 centimètres cubes et abandonné à cristallisation. Les cristaux exprimés entre des doubles de papiers à filtre sont purifiés par cristallisation après décoloration de leur solution bouillante par le noir animal (Salkowski). On procéderait de la même manière pour l'urine de l'homme.

**Propriétés.** — Cristaux incolores, de forme variable suivant le dissolvant et la température, inodores, fusibles à 143°, décomposés entre 190 et 200°, solubles dans 136 parties d'eau à 10-12°, plus solubles dans l'eau chaude, solubles dans l'alcool et l'éther acétique, peu ou point solubles dans le benzol et le chloroforme même à chaud.

L'acide phénacéturique forme des sels dont les alcalins sont très solubles, les sels terreux moins, et les métalliques très peu ou pas du tout. On a préparé les sels de calcium  $(C^{10}H^{10}AzO^3)_2Ca.2aq$ , de zinc  $(C^{10}H^{10}AzO^3)_2Zn$ , de cuivre  $(C^{10}H^{10}AzO^3)_2Cu.1/2aq$ , de plomb  $(C^{10}H^{10}AzO^3)_2Pb.1/2aq$ , d'argent  $C^{10}H^{10}AzO^3Ag$ .

L'ébullition avec l'acide sulfurique concentré hydrate et dédouble l'acide phénacéturique en acide phénylacétique et glycocolle :



(1) Salkowski, *Ber. d. chem. Ges.*, t. XVII, p. 304, 1884; *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 229 et 501, 1885.

(2) Hotter, *Journ. f. prakt. Ch.* (2), t. XXXVIII, p. 117, 1888.

Cette décomposition, analogue à celle de l'acide hippurique dans les mêmes conditions, démontre l'analogie de constitution qui existe entre les deux homologues.

L'acide phénylacétique cristallise en lames minces et incolores, volatiles à 76°,5, peu solubles dans l'eau froide, très solubles à chaud.

Chauffé au-delà de son point de fusion, l'acide phénacéturique se colore en rouge, comme l'acide hippurique, et dégage une odeur aromatique agréable.

**Origine, rôle physiologique.** — On ne sait encore rien de précis sur l'origine et le rôle physiologique de l'acide phénylacéturique. Il peut prendre sa source soit dans les produits aromatiques de l'alimentation végétale, soit dans les dérivés phénoliques de la putréfaction intestinale des matières albuminoïdes, et ne paraît être qu'un produit d'excrétion, une des formes de l'élimination des dérivés qui contiennent le radical benzénique (C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>).

#### ACIDES BILIAIRES

L'urine normale renferme des traces des acides de la bile, suivant l'opinion de Høne et de Dragendorf, contestée d'ailleurs par Mackay et Udranszky. Le doute existe donc encore, à cet égard, malgré la perfection des procédés d'extraction, entre autres celui de Neukomm (1) qui permet de reconnaître la présence de 0<sup>sr</sup>,01 et même de 0<sup>sr</sup>,005 d'acides biliaires dans 500 centimètres cubes d'urine. Ils apparaissent en quantité notable dans l'ictère et en proportion variable, d'après Pouchet (2), dans le stade algide du choléra.

Les acides biliaires contenus dans la bile de l'homme, qui peuvent par suite passer dans les urines pathologiques, sont les combinaisons étherées avec le glycocole et la taurine, comparables à l'acide hippurique, de deux acides choliques, l'un l'acide cholique vrai C<sup>24</sup>H<sup>40</sup>O<sup>5</sup>, l'autre l'acide fellinique C<sup>23</sup>H<sup>40</sup>O<sup>4</sup> (Schotten) (3).

**Réactions caractéristiques des acides biliaires.** — La démonstration de la présence des acides de la bile dans l'urine (voir *Anal. chim. des liquides et tissus de l'organisme*, p. 121) est essentiellement basée sur la réaction de Pettenkofer dans laquelle intervient le furfurol produit par la réaction de l'acide sulfurique sur le sucre, ainsi que l'a démontré Mylius (4); de là des modifications diverses (Neukomm, Külz, Vitali, Drechsel, etc.) dont la plus sensible est la suivante due à v. Udranszky (5).

(1) Neukomm, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1860, p. 370.

(2) Pouchet, *C. R. Acad. des Sc.*, t. C, p. 362, 1885.

(3) Schotten, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, p. 175, 1886; t. XI, p. 268, 1887.

(4) Mylius, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 492, 1887.

(5) Von Udranszky, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. XII, p. 372, 1888.



**Réaction de Udránszky.** — A un centimètre cube de la solution aqueuse ou alcoolique de la substance à caractériser, l'on ajoute une goutte de solution aqueuse de furfural à 1/10 (ou de sucre à 10 p. 100), laissé couler au fond du mélange un centimètre cube d'acide sulfurique concentré, et refroidit pour modérer la réaction. En présence de 0<sup>msr</sup>,033 seulement d'acide biliaire, il se produit, après un repos suffisamment prolongé, une belle coloration rouge fleur de pécher, et avec 0<sup>msr</sup>,05 d'acide cholalique, le liquide est assez coloré pour montrer nettement, au spectroscope, les deux bandes d'absorption caractéristiques : l'une entre D et E, l'autre un peu en avant de F.

La réaction chimique précédente peut être corroborée par l'action paralysante qu'exercent les acides biliaires sur le cœur, utilisée de la manière suivante par Mackay (1) :

On précipite l'urine par deux à trois volumes d'alcool fort, distille le filtratum, et répète l'opération plusieurs fois de suite sur l'extrait aqueux ; la dernière solution alcoolique est précipitée par l'éther en excès ; le précipité, qui contient les sels biliaires, est dissous dans un peu d'eau. Le cœur d'une grenouille mis à nu et humecté avec une goutte de solution de sulfate d'atropine à 1 p. 100, pour annihiler l'action ralentissante du nerf vague, est ensuite arrosé goutte à goutte avec la solution aqueuse de l'extrait urinaire ; en présence des acides biliaires, l'énergie des contractions cardiaques va en diminuant jusqu'à leur arrêt complet.

### Excrétion pathologique des acides biliaires

La sécrétion des acides biliaires par les cellules du foie est indépendante de celle des pigments, et se produit à un tout autre moment (Stadelmann) (2), de telle sorte que ces deux sécrétions sont inverses l'une de l'autre. Après leur arrivée dans l'intestin, ils sont décomposés pour la plus grande partie, et leurs produits de décomposition retournent de nouveau à la bile, le reste va aux fèces. On conçoit donc que, dans les conditions normales, ils ne passent qu'en très minime proportion, du sang dans les urines, dont Dragendorff n'a pu extraire que 0<sup>sr</sup>,8 d'acide biliaire pour 100 litres d'urine normale.

Dans l'ictère par résorption de la bile (ICTÈRE HÉPATOGÈNE), ils apparaissent en quantité plus considérable dans l'urine, à côté de la bilirubine ; ils sont déversés par l'intermédiaire des lymphatiques du foie et du canal thoracique dans le sang, dans lequel ils passent plus facilement des cellules du foie engorgées par la bile que de l'intestin. L'augmentation des acides biliaires dans l'urine ictérique ne tient donc pas à une surproduction dans le foie, auquel cas ils passeraient en bien plus grande quantité par le rein qui est le plus important organe d'excrétion des éléments de la bile, dans les cas d'obstruction des canaux biliaires.

La proportion de sels biliaires qui passent dans les urines est loin de corres-

(1) Mackay, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XIX, p. 279, 1885.

(2) Stadelmann, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XLIII, p. 540, 1888.

pondre à la quantité qui se trouve dans la bile (de 20 à 120 grammes par kilogramme), et ne dépasse pas 0<sup>sr</sup>,34 en 24 heures (Bischoff, Hoppe-Seyler), même dans les ictères par rétention les plus prononcés ; ils peuvent descendre, dans l'urine, au chiffre de 0<sup>sr</sup>,04 p. 100 (Hanot), et même manquer complètement dans le sang (Salkowski), alors que l'excrétion du pigment persiste (Stadelmann). Ceci explique comment Legg (1) a trouvé que la proportion des sels biliaires excrétés par les urines, dans l'ictère, n'est que du quart de la quantité sécrétée par l'homme bien portant. Rosenheim (2) n'en a pu constater la présence dans l'urine, trente-six heures avant la mort, dans un cas d'atrophie jaune aiguë du foie ; est-ce parce qu'ils disparaissent plus vite de l'urine que les pigments biliaires dans les cas légers d'ictère ? (Baelde et Lavrand) (3).

L'ICTÈRE HÉMATOGÈNE ou urobilique, dans lequel les conduits biliaires ne sont pas obstrués, est cependant accompagné d'un trouble dans la fonction hépatique au point qu'il en résulte une moindre formation des acides biliaires ; car c'est à peine si l'on en peut démontrer la présence dans l'urine. Cependant, dans certains cas, ils y apparaissent en quantité non insignifiante, de telle sorte que l'absence des sels biliaires dans l'urine ictérique *ne peut jamais être considérée comme caractéristique de l'ictère urobilique*. Leur augmentation dans le sang peut être exceptionnellement consécutive à une surproduction dans le foie, malgré l'ictère hémotogène, ou à un arrêt de leur destruction dans le sang.

De cette discussion, il résulte que la valeur diagnostique de la proportion des acides biliaires contenus dans l'urine ictérique est bien faible ; une augmentation coïncide vraisemblablement avec un ictère hépatogène dont l'existence n'est pas exclue forcément par de minimes quantités. Leur présence en quantité un peu forte n'aurait peut-être d'importance pratique qu'en l'absence de pigment biliaire dans l'urine.

On doit à Feltz et Ritter (4) une étude expérimentale sur l'apparition des sels biliaires et du pigment, dans le sang et les urines, sous l'influence de certains corps toxiques, tels que phosphore en solution huileuse (ingestion stomacale) ou glycinée (injection veineuse), émétique en solution pris par l'estomac ou injecté dans le sang, acide arsénieux et arséniate de soude ingérés par voie digestive, etc. La présence des sels biliaires dans les urines implique forcément la contamination préalable du sang qui paraît précéder de 24 heures, en moyenne, le passage des sels biliaires dans les urines en quantité suffisante pour les caractériser avec certitude. Hilger avait déjà constaté le passage des acides et pigments biliaires dans l'urine à la suite de l'empoisonnement par le phosphore. La cause de la contamination du sang ne tient pas à une action directe de l'agent toxique employé, car elle manque presque toujours dans les empoisonnements aigus ou suraigus, mais plutôt à une hypersécrétion biliaire éliminatrice du poison, avec résorption partielle de ses sels et de son pigment.

(1) Legg, *V. H. Jahresber.*, t. II, p. 213, 1876.

(2) Rosenheim, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XV, 444, 1889.

(3) Baelde et Lavrand, *Centrabl. f. Physiol.*, t. II, p. 324, 1888.

(4) Feltz et Ritter, *C. R. Acad. des Sc.*, 2 nov. 1875, et *J. de l'anat. et de la physiol.* de Robin, janv. 1876.

## ACIDES OXYGÉNÉS AROMATIQUES

C'est à Baumann (1) que l'on doit la démonstration de la présence, dans l'urine normale, de deux acides aromatiques oxygénés et homologues, l'*acide paraoxyphénylacétique* et l'*acide paraoxyphénylpropionique*, qu'il a pu retirer de l'urine de l'homme, du cheval, du chien, du cobaye et de la poule ; ils y sont contenus en très faible quantité, de 0<sup>sr</sup>,01 à 0<sup>sr</sup>,02 par litre, chez l'homme, et doivent être rattachés à la putréfaction des matières albuminoïdes dans l'intestin et dans l'intimité même des tissus (Baumann) (2). Leur proportion devient de deux à huit fois plus forte dans les urines pathologiques riches en phénol, dans l'intoxication phosphorée, ainsi qu'après l'ingestion de tyrosine (Blendermann) (3). Ces acides se trouvent dans l'urine sous deux formes : la plus grande partie en liberté, l'autre, plus petite, à l'état d'acide sulfoconjugué.

A ce groupe appartiennent encore : l'*acide oxyamygdalique*, qui apparaît dans l'urine dans les cas de destruction du tissu du foie, l'*acide oxyhydroparacoumarique* après l'ingestion de tyrosine, l'*acide gallique* spécial à l'urine de cheval, l'*acide uroleucinique*, ancien alcaptone, l'*acide homogentisinique* également extrait des urines alcaptoniques, enfin l'*acide kynurénique*, de l'urine de chien (4).

**Caractères des urines à acides aromatiques oxygénés.** — L'urine riche en ces acides, traitée par un mélange de nitrate de mercure et d'azotite de potassium, donne, déjà à froid et après un temps très court, une coloration rouge foncé (réaction de Millon), tandis qu'en présence de beaucoup de phénol et en l'absence d'acides oxygénés, la coloration ne se produit à froid que très lentement et progressivement (Blendermann).

La présence de ces acides peut être démontrée avec plus de certitude en opérant comme il suit : on chauffe au bain-marie 20 centimètres cubes d'urine acidulée par l'acide chlorhydrique de façon à chasser les phénols volatils, épuise à trois reprises le résidu refroidi par l'éther, agite les solutions étherées avec un peu de carbonate de soude très dilué, qui s'empare des acides et laisse les phénols non volatils en solution dans l'éther. La solution alcaline, acidulée par l'acide sulfurique, est de nouveau épuisée par l'éther. L'extrait étheré, dissous dans un peu d'eau et chauffé avec le réactif de Millon, donne la coloration rouge foncé caractéristique des acides oxygénés et d'intensité proportionnelle à leur quantité (Baumann).

**Acide paraoxyphénylacétique**,  $C^8H^8O^3 = HO.C^6H^4-CH^2.CO^2OH$ . — Cet acide, dont les propriétés ont été déterminées par Baumann et par E. Salkowsky,

(1) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 304.

(2) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 307 ; t. X, p. 126.

(3) Blendermann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 247, 1882.

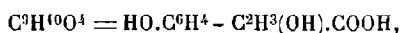
(4) Consulter, sur l'acide kynurénique, l'étude détaillée, faite par Huppert, in *Analyse des Harns* de Neubauer et Vogel, 1890, p. 157-162.

peut être extrait avec le suivant de l'urine par un procédé indiqué par Baumann (1). C'est un corps solide, cristallisé, fusible à 148°, dont la solution aqueuse est colorée en violet gris, puis en vert sale par le chlorure ferrique, en rouge foncé par le réactif de Millon; il est isomérique de l'acide amygdalique ou phénylglycolique  $C^6H^5.O.CH^2-COOH$ .

**Acide paraoxyphénylpropionique**,  $C^9H^{10}O^3 = HO.C^6H^4-CH^2.CH^2.COOH$ . — Cet acide a fait l'objet des recherches de Hlasiwetz et Malin (1867), Buchanan et Glaser (1869), et de Baumann (1880). De propriétés très voisines de celles du précédent, il s'en distingue surtout par son point de fusion, 125°.

**Acide oxyamygdalique**,  $C^8H^9O^4 = HO.C^6H^4-CH(OH).COOH$ . — L'acide oxyamygdalique ou paraoxyphénylglycolique a été trouvé dans l'urine par Schultzen et Riess (2) dans plusieurs cas d'atrophie aiguë du foie, et par Baumann (3) dans deux empoisonnements aigus par le phosphore.

L'acide oxyhydroparacoumarique ou paraoxyphénylactique,



homologue du précédent, a été découvert dans l'urine de cobayes après l'ingestion de tyrosine (Blendermann) (4).

L'acide gallique,  $C^7H^6O^5 = (HO)^3.C^6H^2.COOH$ , a été trouvé par Baumann (5) dans l'urine du cheval et se rattache sans doute aux substances tannifères contenues dans l'alimentation.

Les **acides uroleucinique et homogentisinique** constituent, soit séparément, soit par leur mélange, le principe réducteur des urines non diabétiques auquel Bædeker avait donné le nom d'*alcaptone*, et qui a été confondu ensuite avec la pyrocatechine.

#### MATIÈRE ALCAPTONIQUE

Le nom d'*alcaptone* a été donné, en 1859, par Bædeker (5) à une substance jaunâtre retirée de l'urine d'un diabétique, avide d'oxygène et colorée en noir au contact des alcalis, jouissant d'un grand pouvoir réducteur. Cette substance fut

(1) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 191, 1882.

(2) Schultzen et Riess, *Chem. Centrabl.*, 1869, p. 680.

(3) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 192, 1882.

(4) Blendermann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 256, 1882.

(5) Bædeker, *Zeitsch. f. rat. Med.* (3), t. VII, p. 138, 1859.

retrouvée, en 1875, dans l'urine d'un phthisique par Fürbringer, et à la même époque dans l'urine de plusieurs enfants par Ebstein et Muller (1), puis par Fleischer, et considérée par ces trois derniers comme identique avec la *pyrocatechine*.

Baumann démontra ensuite que la pyrocatechine est l'un des éléments normaux de l'urine du cheval, et qu'elle peut également se trouver dans l'urine humaine sous la forme de dérivé sulfoconjugué.

En 1886, Kirk démontra que l'urine peut renfermer plusieurs composés chimiques présentant les propriétés générales de l'alcaptone de Bødeker, et réussit à extraire tout d'abord un composé cristallisé qu'il nomma *acide urrhodinique* et qu'il reconnut, en 1889, n'être qu'un mélange d'*acide uroleucinique* cristallin et d'*acide uroxanthinique* amorphe.

Bien que ce dernier se rapproche le plus, par ses propriétés, de l'alcaptone de Bødeker, l'acide uroleucinique seul a été bien étudié, par Kirk (2) et Marshall (3) entre autres.

Enfin, en 1891, Volkow et Baumann (4) purent suivre pendant quelque temps l'évolution d'une urine à alcaptone, ce qui leur permit d'en bien déterminer les caractères généraux et d'en extraire un principe réducteur qu'ils reconnurent être l'homologue supérieur de l'acide gentisinique ou paraoxy-salicylique, et auxquels ils donnèrent, pour cette raison, le nom d'*acide homogentisinique*. Depuis cette époque, la littérature s'est enrichie de trois nouveaux cas d'alcaptonurie : l'un observé par Geyger en 1892, le second par Garnier et Voirin (5), et enfin le dernier par Embden (6) en 1894.

**Caractères physiques des urines alcaptoniques.** — L'urine à alcaptone, peu colorée au moment de l'émission, comme l'urine diabétique, se fonce peu à peu au contact de l'air en allant de la surface vers le fond du vase, plus rapidement et avec plus d'intensité après alcalinisation, en devenant brun foncé. Elle laisse sur le linge des taches rouge foncé ou brunes. La quantité émise a toujours été supérieure à la moyenne normale, de 2.000 à 2.030 centimètres cubes ; la densité, voisine de la normale, varie avec le régime, mais ne dépasse jamais 1.020.

**Caractères chimiques.** — Avec la potasse à froid, l'urine brunit rapidement en absorbant l'oxygène de l'air, tandis que la coloration ne se produit qu'à chaud avec l'urine sucrée. Le nitrate d'argent ammoniacal donne un précipité d'argent réduit, à froid avec l'alcaptone, à chaud seulement pour l'urine diabétique ; les solutions cupro-potassiques donnent un précipité d'oxydure de cuivre plus lent à se tasser que dans l'urine faiblement sucrée ; les urines alcaptoniques ne réduisent ni l'oxyde de bismuth, ni l'acide picrique en présence des alcalis,

(1) Ebstein et Müller, *Virchow's Archiv*, t. II, p. 554, 1875.

(2) Kirk, *Brit. med. Journ.*, 1886, p. 1017, 1888, p. 232.

(3) Marshall, *Jarh. f. Thierch.*, 1887, p. 225, et *Zeitsch. f. anal. Ch.*, t. XXVII, p. 120, 1888.

(4) Volkow et Baumann, *Zeitsch. f. physiol., Ch.*, t. XV, p. 228, 1891.

(5) Garnier et Voirin, *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, mars 1892.

(6) Embden, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIX, p. 304, 1894, avec un résumé complet de toute la littérature sur ce sujet.

sont complètement dépourvues de pouvoir rotatoire, ne fermentent pas alcooliquement, et conservent leur action réductrice assez longtemps après l'intervention négative de la levure de bière.

Des réactions très sensiblement analogues sont données par les urines qui contiennent de la pyrocatechine, de l'hydroquinone, de l'acide gallique, soit encore les acides uroleucinique et homogentisinique que nous allons étudier maintenant.

#### 1° ACIDE UROLEUCINIQUE



Cet acide est l'homologue supérieur de l'acide gallique, et paraît répondre à la formule de constitution  $(\text{HO})^3.\text{C}^6\text{H}^2.\text{C}^2\text{H}^4.\text{COOH}$  qui en fait l'acide pyrogallol ou mieux trioxyphénol-propionique (Huppert). On en a constaté la présence plus fréquente dans l'urine des enfants que dans celle des adultes, et quelques-uns de ces enfants étaient consanguins. Son apparition dans l'urine a été, en général, indépendante de l'état de santé; Marshall l'a observé dans un cas de simple affaiblissement général, Bøedeker chez un diabétique atteint d'une tumeur cérébrale. Kirk en a trouvé environ 0,2 p. 100 dans l'urine des enfants qui ont fait l'objet de ses recherches; il n'a pu en constater la présence dans l'urine du cheval et de la vache, et n'a observé aucune influence du phénol ou de l'acide salicylique sur son excrétion.

**Extraction de l'urine.** — On réduit l'urine au dixième par évaporation, épuise l'extrait par l'éther pour enlever des impuretés (et environ 1/20 de l'acide qui est perdu, d'après Kirk), acidule cet extrait purifié par 0,5 p. 100 d'acide chlorhydrique et l'épuise de nouveau par l'éther qui s'empare de l'acide uroleucinique et des phénols qui peuvent l'accompagner. La solution étherée est agitée à son tour avec des solutions renouvelées de carbonate de soude, jusqu'à ce qu'elle ne présente plus de réaction acide; à ce moment, l'éther retient les phénols en dissolution, tandis que le carbonate de soude s'est emparé de l'acide. Le liquide alcalin, acidulé de nouveau, cède à l'éther l'acide uroleucinique qui cristallise par évaporation du véhicule, mais peut être mélangé d'acide gallique.

**Propriétés de l'acide uroleucinique.** — Cristaux aiguillés incolores, groupés en mamelons, à saveur et réaction acide, odeur faiblement aromatique, fusibles à 130°,3, sans action sur la lumière polarisée, solubles dans 25 parties d'eau froide, 20 d'eau bouillante, 5 d'éther et 6 d'alcool, insolubles dans le chloroforme et l'éther de pétrole. Il est monobasique, et sa solution aqueuse, instable déjà à froid, est rapidement décomposée à chaud.

La solution alcaline ne se conserve qu'à l'abri de l'air, au contact duquel elle devient brune en absorbant l'oxygène; une solution à 0,5 p. 100 absorbe son volume de ce gaz (Kirk).

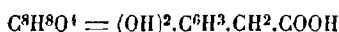
Même en solution très étendue, il réduit la liqueur cupro-potassique et agit de même sur le nitrate mercurique, l'azotate d'argent en solution neutre ou ammoniacale, l'acide chromique, le permanganate de potassium (en l'absence de l'acide chlorhydrique); il n'agit pas sur la solution alcaline d'oxyde de bismuth à un titre moindre de 0,5 d'acide p. 100 (Kirk), ni sur l'acide picrique (Brune).

L'action réductrice de l'acide uroleucinique sur la liqueur de Barressvill est environ cinq fois plus forte que celle de la glucose.

La levure de bière est sans aucune action sur lui (Brune, Marshall).

Au contact du réactif de Millon, il donne, comme l'acide gallique, un précipité rouge brique qui devient gris brun à chaud. Par la superposition d'une solution de l'acide au titre de 0,25 p. 100 à une solution diluée de chlorure ferrique, on obtient, à la surface de séparation, une coloration verte qui disparaît par le mélange des deux liquides (Kirk); dans les mêmes conditions, l'acide gallique donne un précipité noir bleuâtre soluble en vert dans un excès de réactif.

## 2° ACIDE HOMOGENTISINIQUE



Cet acide, homologue supérieur de l'acide gentisinique ou paraoxysalicylique  $C^8H^8O^4$ , a été extrait par Volkow et Baumann d'une urine alcaptonique par le procédé suivant.

**Extraction de l'urine.** — L'urine des 24 heures, acidulée par l'acide sulfurique (250 centimètres cubes à 1/12), est agitée avec la moitié de son volume d'éther qu'on sépare de l'urine quand il a pris une teinte rouge brunâtre; on renouvelle trois fois l'épuisement par l'éther. Les solutions éthérées, réunies et filtrées, sont distillées; et l'extrait éthéré, fortement coloré en brun et de réaction acide, est abandonné à l'évaporation spontanée à l'air libre. Il se sépare une masse cristalline, plus ou moins colorée en brun, qu'on dissout dans 250 centimètres cubes d'eau presque à l'ébullition et qu'on additionne d'environ 30 centimètres cubes d'une solution d'acétate de plomb à 1 5. On filtre rapidement, à chaud, et on laisse refroidir le filtrat dans lequel se déposent des cristaux un peu jaunâtres. Ces cristaux, repris par l'eau saturée d'hydrogène sulfuré, donnent naissance à un précipité noir de sulfure de plomb et à une solution qui présente les réactions générales de l'alcaptone. Concentrée à sirop dans le vide, puis abandonnée à elle-même, elle fournit de gros cristaux prismatiques d'acide homogentisinique.

**Dosage.** — 10 centimètres cubes d'urine sont additionnés, dans une capsule, de 10 centimètres cubes d'ammoniaque à 3 p. 100, puis immédiatement de quelques centimètres cubes de solution de nitrate d'argent à  $\frac{1}{10}$  de E; après

cinq minutes de contact, on ajoute 5 gouttes de chlorure de calcium à  $\frac{1}{10}$  et 10 gouttes de carbonate ammonique, on agite et on filtre. Le liquide brun, mais limpide, est essayé avec le nitrate d'argent qui ne doit plus précipiter en noir, et par l'acide chlorhydrique qui ne doit donner qu'un faible louche dû au chlorure d'argent. Si le nitrate d'argent est encore réduit, on recommence une opération en augmentant la dose de nitrate d'argent ajoutée à l'urine, jusqu'à ce qu'on obtienne, par HCl, le louche indiquant un petit excès d'argent, et en observant de traiter l'urine par 20 centimètres cubes d'ammoniaque, dès qu'on dépasse le chiffre de 8 centimètres cubes de solution argentique; 1 centimètre cube de celle-ci correspond à 0<sup>sr</sup>,004124 d'acide homogentisinique (Baumann) (1).

**Propriétés de l'acide homogentisinique.** — Prismes transparents, incolores et volumineux, contenant 1 molécule d'eau de cristallisation qu'ils perdent à 100°; ils sont efflorescents. L'acide fond entre 146°,5 et 147° en se colorant en jaune. Il est soluble dans l'eau et l'éther, insoluble dans le chloroforme et la benzine.

Sa solution aqueuse se colore à l'air et brunit rapidement après addition d'ammoniaque, de soude et même de carbonate de soude, en absorbant l'oxygène de l'air. Avec le nitrate d'argent, il ne précipite l'argent réduit qu'après quelques secondes, tandis qu'il précipite immédiatement en noir l'azotate d'argent ammoniacal. La solution cupro-potassique est également réduite, lentement déjà à froid, rapidement à chaud. Le réactif de Millou donne une coloration jaune, puis un précipité jaune qui devient rouge brique à chaud (comme l'hydroquinone); le chlorure ferrique dilué donne une coloration bleue.

Volkow et Baumann ont préparé divers dérivés de leur acide :

1° L'*homogentisinate de plomb*, cristallisé avec 3H<sub>2</sub>O, soluble dans l'eau bouillante, et en partie, à froid, dans un excès d'acétate de plomb;

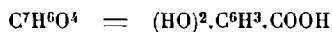
2° L'*éther éthylhomogentisinique*, cristallisant en prismes incolores fusibles vers 119°;

3° L'*éther diméthylhomogentisinique*, fusible à 124°,5;

4° La *lactone* ou *anhydride* de l'acide, C<sup>8</sup>H<sup>6</sup>O<sup>3</sup>, fusible à 191°.

**Constitution de l'acide homogentisinique.** — L'analyse élémentaire de l'acide libre et des dérivés divers énumérés précédemment conduit à la formule totale C<sup>8</sup>H<sup>8</sup>O<sup>4</sup>.

Par la fusion potassique, l'acide homogentisinique se décompose en un certain nombre de composés parmi lesquels les auteurs ont reconnu la quinone, l'hydroquinone et l'*acide gentisinique* qui répond à la formule :

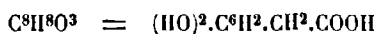


La chaleur le décompose en acide carbonique CO<sup>2</sup> et hydroquinone C<sup>6</sup>H<sup>4</sup>(OH)<sup>2</sup>;

(1) Baumann, *Zeitsch. f. physiol., Ch.*, t. XVI, p. 268, 1892.



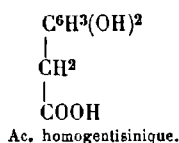
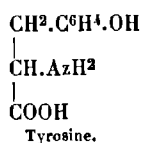
ces considérations conduisent tout naturellement à la formule de constitution



qui représente l'hydroquinone dont un H du noyau phénolique est remplacé par le résidu monoatomique ( $-\text{CH}^2.\text{COOH}$ ) de l'acide acétique. L'acide homogentisinique est donc, en résumé, l'*acide dioxyphénylacétique*, triatomique et monobasique.

**Origine, mode de formation.** — La plupart des composés aromatiques, notamment les phénols qui sont éliminés par les urines sous la forme de dérivés sulfoconjugués, prenant naissance dans l'intestin aux dépens des matières albuminoïdes, pendant la troisième phase de la digestion pancréatique (phase de fermentation bactérienne), Volkow et Baumann sont partis de ce fait pour rechercher théoriquement et expérimentalement si l'acide homogentisinique n'aurait pas une origine analogue.

Dans les produits de décomposition des albuminoïdes, on trouve constamment de la *tyrosine*, acide  $\alpha$ -amidoparaoxyphénylpropionique, dont la formule de constitution, comparée à celle de l'acide homogentisinique, montre de grandes différences dans les groupements chimiques :



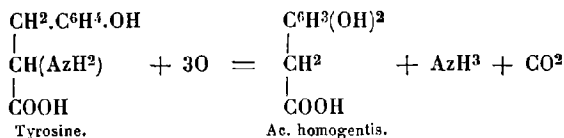
Il paraît donc bien difficile, à première vue, de rattacher ces deux corps l'un à l'autre. Mais, en faisant ingérer de la tyrosine à leur malade, Volkow et Baumann ont observé que l'excrétion d'acide homogentisinique était notablement augmentée, et son dosage par l'azotate d'argent ammoniacal leur a permis de constater que l'augmentation était exactement proportionnelle à la quantité de tyrosine ingérée. Ce fait nouveau semble donner la preuve que, dans certains cas d'ailleurs fort rares, et sous certaines conditions, la tyrosine produite dans l'intestin se transforme en matière alcaptonique ; l'acide phénylamidopropionique  $\text{C}^6\text{H}^5.\text{AzH}.\text{CH}^2.\text{CH}^2.\text{COOH}$  est également une substance mère de l'acide homogentisinique (1).

Le processus de cette transformation paraît de nature fermentative et provoquée par certains microbes encore inconnus ; en effet, l'ingestion du salol (6 grammes par jour), par le malade atteint d'alcaptonurie, fait baisser l'excrétion de l'acide homogentisinique qui peut tomber à la moitié de la quantité précédemment émise.

Dans ces conditions, la production d'alcaptone aux dépens de la tyrosine

(1) Volkow et Baumann, *loc. cit.*, p. 285.

s'effectuait avec mise en liberté d'ammoniaque et d'acide carbonique, d'après la formule :



Cette réaction se produirait surtout dans l'intestin grêle ; car on ne trouve pas d'acide homogentisinique dans les fèces. Ce dernier, absorbé sur place, serait transporté par le sang jusqu'à l'émonctoire rénal.

En suite de son ingestion, cet acide passe en nature dans les urines, pour une partie seulement ; une autre partie perd de l'acide carbonique et se transforme en tolyhydroquinone  $\text{C}^6\text{H}^3(\text{OH})^2.\text{CH}^3$  que les sulfates du tube digestif font passer à l'état de sulfoconjugué qui est résorbé et éliminé par l'urine dans laquelle on observe une notable augmentation des phénolsulfates.

Ce mode d'élimination de l'acide homogentisinique, observé par les auteurs cités, nous donne peut-être la clef de la formation d'une partie, tout au moins, des acides sulfoconjugés aromatiques dans l'organisme. Pendant leur digestion dans l'intestin grêle, les matières albuminoïdes se décomposent partiellement et donnent de la tyrosine qu'une fermentation transforme en partie, sur le lieu même de sa production, en acide homogentisinique. Si ce dernier n'est produit qu'en petite quantité, il se décompose complètement en acide carbonique et en dérivé sulfoconjugué de la tolyhydroquinone qui passe dans les urines ; mais que, pour une raison quelconque, la production de tyrosine vienne à augmenter, elle passe encore à l'état d'alcaptone dont une partie seulement subit la transformation physiologique précédente et donne lieu à une augmentation notable des phénolsulfates de l'urine, augmentation vérifiée par Volkow et Baumann ; quant à l'excès non modifié, il passe directement dans le sang et provoque l'alcaptonurie.

**Variations pathologiques des acides aromatiques oxygénés.** — Brieger a observé que la proportion des acides croît simultanément, en général, avec celle du phénol, dans les urines pathologiques, excepté dans l'anémie pernicieuse où, à côté d'une augmentation des acides, il n'a trouvé qu'une faible quantité de phénol. Ces acides persistent encore dans l'urine, alors même que la suppression de la putréfaction intestinale a déterminé la disparition complète de tous les dérivés sulfoconjugés (Baumann). Il résulte des recherches de Baumann, corroborant les observations de Brieger et établissant qu'en général il y a augmentation simultanée et à peu près proportionnelle des acides oxygénés et des sulfoconjugés aromatiques, que l'appréciation quantitative de ces derniers donne une mesure suffisante de la quantité des produits et par suite de l'intensité de la putréfaction.

## ACIDE SKATOLCARBONIQUE



Nous connaissons déjà deux dérivés du skatol qui se trouvent dans les urines, les acides skatoxylsulfurique et skatoxyglycuronique. Il en existe un troisième, l'acide skatolcarbonique, dont la présence paraît probable sans qu'on ait pu encore le retirer en nature de l'urine.

C'est en préparant les acides oxygénés aromatiques contenus dans l'urine que Baumann (1) a trouvé, à côté d'eux, un corps à fonction acide, azoté, très peu soluble dans l'eau, s'en séparant sous la forme de gouttelettes huileuses, donnant, sous l'influence de l'acide azotique rutilant, un précipité déjà rougeâtre et semblable à l'indol, devenant résineux au contact d'un excès d'acide; les solutions aqueuses étendues, au contact des microbes de la putréfaction, fournissaient une proportion non insignifiante de skatol, mais pas d'indol. L'ébullition prolongée de ce corps ou de l'urine avec l'acide chlorhydrique concentré produisait des dérivés résineux qui n'ont plus donné de skatol.

E. Salkowski (2) a pu retirer de l'urine humaine un acide soluble, que ses réactions semblent prouver identique à l'acide skatolcarbonique qu'il a découvert et étudié avec H. Salkowski (3); mais, comme on l'a vu, on n'a pu encore extraire cet acide de l'urine, de façon à le caractériser avec une certitude absolue.

Otto (4) n'a pas réussi à en démontrer la présence dans l'urine d'un diabétique très riche en dérivé sulfoconjugué skatolique.

L'acide skatolcarbonique (5), s'il existe réellement dans l'urine, trouve certainement son origine dans le skatol qui résulte de la putréfaction des matières albuminoïdes dans l'intestin.

Aux acides aromatiques qui viennent d'être décrits et qui appartiennent à l'urine humaine, il y a lieu de rattacher deux acides spéciaux à l'urine du chien, les acides *kynurénique* et *urocanique*, dont le premier, tout au moins, a des relations bien nettes avec les corps de la série aromatique.

(1) Baumann, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XIII, p. 284, 1880.

(2) E. Salkowski, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. IX, p. 32, 1885.

(3) H. et S. Salkowski, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XIII, p. 191 et 2217, 1880; *Zsch. f. phys. Ch.*, t. IX, p. 13, 1885.

(4) Otto, *Pflüger's Archiv*, t. XXXIII, p. 617, 1884.

(5) Consulter, sur cet acide, propriétés et reconnaissance dans l'urine, Huppert, in *Anal. d. Harn.* de Neubauer et Vogel, 1890, p. 163.

## ACIDE KINURÉNIQUE



L'acide kinurénique ou oxychinolincarbonique a été découvert, par Liebig (1), dans l'urine du chien où il se trouve en quantité variable, suivant la nature de l'alimentation ; la proportion atteint son maximum avec le régime carné, est plus faible avec le régime lacté et tombe au minimum avec l'alimentation exclusive de pain (Naunyn et Riess, A. Schmidt). Sa production serait indépendante, d'après Baumann (2), de la putréfaction intestinale, et cependant Haagen (3) a vu une moindre quantité d'acide kinurénique dans les urines, après l'ingestion d'aliments stérilisés. L'acide kinurénique n'existe pas dans l'urine humaine (Hofmeister).

**Extraction de l'urine.** — Liebig précipitait l'acide kinurénique de l'urine du chien au moyen de l'acide chlorhydrique, et obtenait ainsi un précipité très complexe et de purification assez difficile ; de tous les procédés imaginés depuis, par Schmiedeberg et Schultzen, Schneider, Hofmeister, etc., nous n'indiquerons que celui de ce dernier.

Hofmeister (4) recommande de ne mettre en œuvre que l'urine absolument fraîche du chien ; il ajoute au liquide  $\frac{1}{10}$  de son volume d'acide chlorhydrique concentré, puis une solution chlorhydrique d'acide phosphotungstique tout le temps qu'il se produit un précipité ; celui-ci est lavé par décantation avec une solution très diluée (au  $\frac{1}{20}$ ) d'acide sulfurique, jusqu'à disparition de toute trace de chlorure, exprimé et mis en ébullition avec un excès d'eau de baryte. Le liquide filtré, débarrassé de l'excès de baryte par un courant d'acide carbonique, refiltré, est réduit par évaporation à un petit volume, puis traité par l'acide chlorhydrique jusqu'à forte réaction acide, et abandonné au repos pendant 24 heures. L'acide kinurénique se sépare cristallisé en aiguilles soyeuses, mais toujours colorées par des pigments et souillé par un peu d'acide urique.

Pour le débarrasser de l'acide urique, on peut ou bien le faire bouillir avec du carbonate de baryte et de l'eau qui laisse l'acide urique insoluble, et précipiter par l'acide chlorhydrique la solution filtrée, ou bien le dissoudre dans l'ammoniaque qui transforme l'acide urique en urate ammoniacal insoluble, ou tout simplement le traiter par l'alcool absolu bouillant qui ne dissout que l'acide kinurénique.

On le décolore autant que possible en traitant sa solution ammoniacale diluée

(1) Liebig, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. LXXXVI, p. 125.

(2) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, p. 131, 1886.

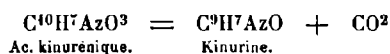
(3) Haagen, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1899, p. 214.

(4) Hofmeister, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V, p. 66, 1881.

par l'acétate de plomb, jusqu'à production d'un précipité moyennement abondant; le filtrat jaunâtre donne, par l'acide chlorhydrique, un acide à peine coloré, dont le sel de baryum est traité par le noir animal (Hofmeister). On peut, d'ailleurs, l'obtenir incolore en précipitant l'urine primitive par l'acétate de plomb, décomposant le précipité par l'hydrogène sulfuré et filtrant le liquide bouillant (Niggeler).

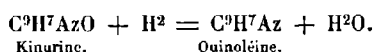
**Propriétés.** — L'acide kinurénique cristallise en fines aiguilles incolores et soyeuses; insoluble dans l'eau froide, peu soluble dans l'eau bouillante (1 p. 100) et l'alcool froid (1 p. 500), il est plus soluble dans l'alcool bouillant, ainsi que dans l'éther; il perd sa molécule d'eau de cristallisation à 150°.

Chauffé dans un tube, il fond en se colorant en brun, et se volatilise complètement, en laissant comme résidu une trace de charbon; le sublimé est blanc, soyeux et très soluble dans l'alcool (Liebig). A 265°, il fond et se dédouble en acide carbonique et en une base, la KINURINE, dont on a démontré l'identité avec l'oxyquinoléine :



Cette décomposition fixe la constitution de l'acide kinurénique et en fait un acide oxyquinoléincarbonique  $\text{C}^9\text{H}^5\text{Az} \begin{cases} \text{OH} \\ \text{CO}^2\text{H} \end{cases}$  (Schmiedeberg et Schultzen) (1).

D'ailleurs, par la distillation dans un courant de vapeur d'eau sèche avec la poudre de zinc, il donne de la quinoléine  $\text{C}^9\text{H}^7\text{Az}$ , et chauffé à 240° avec de l'acide chlorhydrique, il fournit un corps basique qui donne encore de la quinoléine par la distillation avec la poudre de zinc (Kretschy) :



L'acide kinurénique sature parfaitement les bases et forme des sels dont les alcalins seuls sont bien solubles. On a obtenu, cristallisés, les sels de potassium, calcium, baryum et cuivre (Liebig, Kretschy); c'est le sel barytique qui cristallise le plus facilement; la solution ammoniacale perd son ammoniaque par l'évaporation et laisse se déposer l'acide kinurénique libre.

Le sel barytique  $(\text{C}^{10}\text{H}^6\text{AzO}^3)_2\text{Ba}$ , obtenu en dissolvant l'acide dans la baryte chaude, dont on élimine ensuite l'excès par l'acide carbonique et filtrant la solution bouillante, cristallise très facilement par le refroidissement en lamelles minces triangulaires ou en aiguilles qui contiennent 3 molécules d'eau de cristallisation, suivant Schmiedeberg et Schultzen,  $4\frac{1}{2}\text{H}^2\text{O}$ , d'après Kretschy. Très peu soluble dans l'eau froide, il se dissout facilement dans l'eau bouillante,

(1) Schmiedeberg et Schultzen, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CLXIV, p. 153.

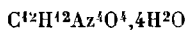
mieux encore dans la baryte chaude, et perd toute son eau de cristallisation à 150-160°.

L'acide kinurénique forme également, avec les acides minéraux, des combinaisons définies, solubles dans un excès d'acide, mais dont l'acide kinurénique est déplacé et précipité par un excès d'eau. La combinaison chlorhydrique  $C^{40}H^{7}AzO^3.HCl$  a été préparée par Brieger, et le chloroplatinate par Kretschy. Avec l'acide phosphotungstique, il donne un composé insoluble dans les acides minéraux, mais soluble dans l'acide acétique (Hofmeister).

Chauffé avec de l'acide chlorhydrique concentré à 240°, l'acide kynurénique se dédouble en acide carbonique et kinurine qui se combine avec l'acide minéral (Kretschy); l'acide chlorhydrique et le chlorate de potassium donnent de la *tétrachloroxykinurine*  $C^9H^3Cl^4AzO^2$ , et divers autres produits (Jaffé).

Les solutions d'acide kinurénique donnent, avec l'eau de brome, un abondant précipité jaune citron qui devient rapidement cristallin (Baumann), et se décompose, à chaud, en acide carbonique et *tétrabromokynurine*  $C^9H^3Br^4AzO$  (Brieger).

## ACIDE UROCANIQUE



Cet acide a été trouvé accidentellement et en quantité notable, 2 à 3 grammes par 24 heures, par Jaffé (1), dans l'urine d'un chien qui l'excréta pendant longtemps; mais il n'en put constater l'existence dans celle de plusieurs autres animaux de même espèce.

**Extraction.** — L'auteur a épuisé par l'éther l'extrait alcoolique de l'urine acidulé par l'acide sulfurique. Les solutions étherées, réunies et distillées, ont laissé un résidu qui s'est pris en une masse de cristaux; ces cristaux essorés, lavés avec un peu d'eau froide, puis d'alcool, pour enlever une trace d'urée, sont purifiés par une cristallisation dans l'eau chaude. La combinaison cristalline obtenue, redissoute dans l'eau, est décomposée par l'eau de baryte qu'on ajoute tant qu'il y a précipitation. Le liquide filtré et évaporé laisse se déposer des cristaux aiguillés qui constituent l'acide urocanique.

**Propriétés.** — L'acide urocanique cristallise en prismes ou en fines aiguilles renfermant 4 molécules d'eau de cristallisation qu'il perd à 105°; insoluble dans l'alcool et l'éther, peu soluble dans l'eau froide, il se dissout mieux dans l'eau chaude. Il s'unit à la fois aux acides et aux bases en donnant des combinaisons solubles dans l'eau et pour la plupart cristallines, et possède une réaction acide au tournesol.

Il fond à 212-213°, en se décomposant, perd de l'eau et de l'acide carbonique,

(1) Jaffé, *Ber. d. ch. Gesellsch.*, t. VII, 1669 et t. VIII, p. 811.

et laisse comme résidu une huile brunâtre, qui se prend\* par le refroidissement en une masse vitreuse, fluorescente et verdâtre, constituée par une base, l'UROCANINE, dont Jaffé représente la formation par la formule suivante :



L'UROCANINE  $\text{C}^{11}\text{H}^{10}\text{Az}^4\text{O}$  est très alcaline, amorphe, insoluble dans l'eau froide, plus soluble à chaud, peu soluble dans l'éther, très soluble dans l'alcool; elle forme, avec les acides, des sels solubles et amorphes, et un chloroplatinate  $\text{C}^{11}\text{H}^{10}\text{Az}^4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{PtCl}_4$ , qui se précipite en une poudre rouge, dense, insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, et devenant peu à peu cristalline.

Le dédoublement de l'acide urocanique sous l'influence de la chaleur, avec production d'un corps à fonction basique et d'acide carbonique, le rapproche de l'acide kinurénique.



## CHAPITRE VII

## DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES

## Généralités

C'est à Buliginsky (1) et à Hoppe-Seyler (2) que l'on doit d'avoir démontré la présence, dans l'urine normale de l'homme et des animaux et, surtout, des carnivores, de combinaisons phénoliques sulfoconjuguées auxquelles Baumann (3) attribue la formule générale  $R.O.SO^2.H$ . Les phénols qui sont excrétés sous cette forme sont multiples ; les principaux sont le phénol ordinaire, le paracrésol, la pyrocatechine (homme et cheval), l'indoxyle et le skatoxyle ; certains acides oxygénés aromatiques passent également dans les urines, en faible proportion, à l'état de dérivés sulfoconjugués, ainsi que Baumann (4) l'a constaté chez le cheval et le chien, mais sans pouvoir déterminer la nature de l'élément aromatique.

Les phénols ainsi excrétés par l'urine proviennent de la fermentation intestinale des matières albuminoïdes ou des dérivés benzoylés contenus dans l'alimentation végétale (Baumann).

En effet, les acides sulfoconjugués disparaissent de l'urine des chiens à la suite de l'injection de calomel antiseptique (Baumann, 1886), et diminuent notablement par l'antisepsie intestinale (Bouchard) ; d'autre part, la neutralisation de l'acide chlorhydrique du suc gastrique par le carbonate de chaux favorise la putréfaction intestinale et détermine une augmentation manifeste des sulfoconjugués urinaires (Kast, 1889).

Introduits directement dans les voies digestives, les phénols apparaissent encore dans les urines à l'état de sulfoconjugués, dont la proportion est également augmentée par l'ingestion d'acide sulfurique libre ; et si la quantité d'acide minéral

(1) Buliginski, *H. S., s. med. chem. Untersuch.*, 1886, p. 234.

(2) Hoppe-Seyler, *Pflüger's Archiv*, t. V, p. 470, 1872.

(3) Baumann, *Deutsch. ch. Gesellsch.*, 1878, p. 1907.

(4) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. X, p. 125, 1886.



qu'ils rencontrent est insuffisante pour déterminer la transformation de tout le phénol en éther sulfurique, l'excès apparaît alors sous la forme de dérivé glycuronique (Baumann (1), Schmiedeberg) (2).

Plus récemment, Reale (3) a montré que, dans ces circonstances (excès de phénol absorbé), une partie du phénol se combine à l'acide phosphorique et passe dans les urines sous la forme nouvelle d'*acide phénolphosphorique*, l'acide minéral ne provenant pas de la lécithine dont la quantité contenue dans le sang est beaucoup trop faible pour suffire à cette synthèse. De la sorte, nous connaissons aujourd'hui trois conjugués phénoliques qui peuvent coexister dans l'urine : les acides *phénylsulfurique*, *phénylphosphorique* et *phénylglycuronique*.

Après leur ingestion, les dérivés étherés du phénol, tels que carbonate, succinate, benzoate et salicylate de phényle, sont dédoublés dans l'économie en leurs éléments constitutants, et chacun d'eux est éliminé pour sa part sous sa forme habituelle par les urines, le phénol mis en liberté se transformant au préalable dans l'intestin en acide phénylsulfurique (Lesink) (4).

D'une façon générale, tous les corps à fonction phénolique subissent, dans l'économie animale, une transformation analogue en éther sulfoconjugué, transformation dont Baumann place le siège probable dans le foie en se basant sur ce que l'administration de phénol est suivie de l'apparition de phénylsulfate dans le sang (5), ce qui exclut le rein comme lieu de cette synthèse, et, en second lieu, sur ce que l'on trouve dans le foie une quantité bien plus considérable de sulfoconjugués que dans le sang. Baumann a montré que ces éthers ne sont pas volatils, résistent à l'action de l'acide acétique, mais sont dédoublés en phénol et acide sulfurique par les acides minéraux; il en est de même des acides phénylglycuroniques. Et des phénols mis en liberté, ceux qui sont monoatomiques, tels que le phénol ordinaire, le crésol, peuvent être extraits par distillation, tandis que les phénols polyatomiques, tels que la pyrocatechine, l'hydroquinone, sont fixes.

Nous allons étudier successivement les divers phénols que l'urine peut contenir à l'état d'éthers sulfoconjugués, à savoir : le phénol ordinaire, le crésol, la pyrocatechine, l'hydroquinone, l'indoxyle et le skatoxyle.

## PHÉNOL, ACIDE PHÉNIQUE



Extrait tout d'abord de l'urine de vache par Stœdeler (6), le phénol existe constamment dans l'urine des herbivores, non pas libre (Hoppe-Seyler) mais surtout sous la forme d'ACIDE PHÉNYLSULFURIQUE  $C^6H^5.O.SO^2.OH$ , improprement

(1) Baumann, *Pflüger's Archiv*, t. XIII, p. 229, 1876.

(2) Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XIV, p. 306, 1881.

(3) Reale, *Münch. med. Wochensch.*, 1890, n° 4, p. 70.

(4) Lesink, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXIV, p. 167, 1887.

(5) Baumann, *Pflüger's Archiv*, t. XIII, p. 285, 1876.

(6) Stœdeler, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. LXXVII, p. 17, 1885.

appelé encore acide phénolsulfurique. Le phénol a été trouvé aussi dans l'urine de l'homme, du cheval, du chien, du lapin, mais non dans celle des poulets et des grenouilles (Christiani).

L'urine normale de l'homme soumis à un régime mixte n'en contient que des traces, 0<sup>sr</sup>,003 à 0<sup>sr</sup>,028 (moyenne 0<sup>sr</sup>,015) pour les 24 heures (Brieger) (1); la proportion, plus faible encore avec un régime exclusivement animalisé, 0<sup>sr</sup>,0003 par litre (Munk), augmente avec le régime végétal; aussi en trouve-t-on beaucoup plus dans l'urine des herbivores (0<sup>sr</sup>,913 par litre d'urine de cheval) (Munk) (2). L'excrétion est également accrue après l'absorption du phénol en nature, de la benzine qui est oxydée et transformée d'abord en phénol, de l'acide paraoxybenzoïque qui se décompose, dans l'économie aussi bien que par la putréfaction, en phénol et acide carbonique.

Après l'ingestion du phénol, il n'en est excrété par les urines que 2 ou 3 p. 100 chez l'homme (Munk), de 42 à 70 p. 100 chez le chien (Auerbach), et 41 à 54 p. 100 chez le cheval (Munk).

A l'état pathologique, le phénol augmente jusqu'à 0<sup>sr</sup>,44 au litre, à la suite de la stagnation du contenu intestinal surtout dans les dernières parties du petit et du gros intestin, dans la péritonite, l'étranglement interne, le choléra (Hoppe-Seyler), dans les suppurations principalement avec pus fétide, la piémié (Sal-kowski, Brieger), et dans l'intoxication phosphorée (Blendermann) (3) ou par l'acide sulfurique (Litten) (4). L'ingestion de tyrosine agit dans le même sens (Brieger, Blendermann).

La proportion de phénol contenue dans les urines diminue, au contraire, dans l'anémie pernicieuse ou *post partem*, le scorbut, la chlorose, la scrofuleuse, la cirrrose du foie et l'ascite, l'ulcère de l'estomac, etc. (Brieger).

On a observé que les urines riches en indican l'étaient en même temps en phénol; mais l'inverse n'est pas exact, et une urine riche en phénol peut être pauvre en indican.

Baumann (5) a réussi à extraire l'acide phénylsulfurique de l'urine du cheval et de l'urine humaine; mais, dans la pratique, on se contente de le caractériser par les réactions du phénol qu'on extrait au moyen de la distillation de l'urine acidulée par un acide minéral (Voir *Chimie analytique des tissus et organes*).

**Coloration des urines phénoliques.** — Les urines très riches en phénol (absorption par voie interne ou par la peau, pansements chirurgicaux) possèdent une coloration particulière qu'elles acquièrent surtout au contact de l'air (Maly); après leur émission, elles se foncent et passent par le vert olive, pour devenir brun foncé et même noires. La coloration se propage, d'ailleurs, dans le liquide, du haut en bas, et se produit aussi après l'ingestion de l'hydroquinone, de la résorcine, de la pyrocatechine, de l'aniline, de l'acide salicylique et du salol, du paramidophénol, du pyrogallol, de la kairine, de l'acétylphénylhydrazine, etc. La

(1) Brieger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 243, 1878-79.

(2) Munk, *Pflüger's Archiv*, t. XII, p. 145, 1876.

(3) Blendermann, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. VI, p. 240, 1882.

(4) Litten, *Berl. klin. Wochensch.*, t. XLIV, p. 643, 1881.

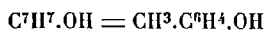
(5) Baumann, *Ueber Sulfosaäuren im Harn*, *Ber. d. d. ch. Gesell.*, t. IX, p. 54, 1876.

matière colorante ainsi développée a été attribuée, par Baumann et Preusse (1), à la présence de plusieurs produits d'oxydation de l'hydroquinone, mais le produit final paraît de nature humique; car Hoppe-Seyler (2) l'a obtenu, hors de l'organisme en partant des acides protocatéchiq. et pyrogallique, et Udranszky (3) a extrait des substances humiques de l'urine du chien.

Baumann et Preusse admettent que le phénol s'oxyde en grande partie dans l'économie, ce qui explique la proportion relativement faible qui passe dans l'urine humaine, et se transforme surtout en hydroquinone. Celle-ci apparaît dans les urines, pour la majeure partie, sous la forme de sulfoconjugué incolore; mais une autre partie serait transformée en produits d'oxydation brunâtres; une partie du phénol passerait, en outre, à l'état de pyrocatechine (Brieger).

**Extraction de l'acide phénylsulfurique.** — On évapore 8 à 10 litres d'urine de chien soumis à une ingestion journalière de plusieurs grammes de phénol, traite le résidu sirupeux par l'alcool à 95° centésimaux, et filtre la solution refroidie qu'on précipite ensuite par une solution alcoolique d'acide oxalique. Le filtratum nouveau est alcalinisé très légèrement par la potasse, jeté de nouveau sur filtre et enfin distillé pour chasser l'alcool. L'extrait sirupeux, abandonné au froid, mieux encore au contact d'un mélange réfrigérant, laisse déposer des cristaux lamellaires de phénylsulfate de potassium qu'on essore pour enlever l'eau-mère d'imprégnation et purifie par cristallisation dans l'alcool (Baumann) (4).

## CRÉSOL



Le crésol, ou méthylphénol, accompagne le phénol dans l'urine de l'homme et des herbivores; c'est le paracrésol (1,4) qui prédomine, accompagné d'orthocrésol (1,2) dans l'urine humaine, et de métacrésol (1,3) dans celle du cheval. La présence du crésol dans l'urine a été découverte, chez la vache, par Stædeler qui le désigna par le nom d'*acide taurylique*.

Chez l'homme aussi bien que chez les herbivores, le crésol constitue la majeure partie des dérivés phénoliques qui passent dans les urines (Baumann et Brieger) (5); et, comme phénol et crésol sont tous deux volatils et possèdent en commun un certain nombre de réactions de coloration, on ne peut caractériser le crésol par la simple distillation de l'urine fortement acidulée; il faut séparer les deux

(1) Baumann et Preusse, *Du Bois-Raymond's Archiv*, 1879, p. 245.

(2) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 99.

(3) Udranszky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 60.

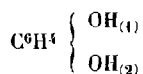
(4) Baumann, *Pflüger's Archiv*, t. XIII, p. 294.

(5) Baumann et Brieger, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XII, p. 804.

corps à l'état de dérivés sulfoconjugués, en formant leurs sels barytiques, celui de l'acide paracrésolsulfurique étant insoluble dans l'eau (Baumann), ou bien encore transformer les phénols volatils extraits de l'urine, par la fusion potassique, en dérivés acides de la série benzoïque, ce qui exige une proportion assez forte de ces composés.

L'acide crésolsulfurique peut être extrait en nature et sous forme de sel potassique, de l'urine du cheval, par le procédé appliqué par Baumann au dérivé correspondant du phénol.

### PYROCATÉCHINE



La pyrocatechine, orthodioxybenzol, existe également dans l'urine humaine en plus grande quantité que dans celle du cheval, et disparaît aussi bien chez les carnivores que chez les herbivores sous l'influence du régime carné exclusif; elle est également sous la forme de dérivé sulfoconjugué et provient de l'acide protocatéchique ou pyrocatechin-carbonique  $(\text{OH})^2.\text{C}^6\text{H}^3.\text{COOH}$ , très répandu dans le règne végétal (Prusse) (1). La proportion de pyrocatechine contenue dans l'urine augmente notablement après l'ingestion de phénol ou d'acide phénylsulfurique (Baumann et Prusse, Brieger), ou de benzine (Nencki et Giacoma, Schmiedeberg). Moscatelli (2) a constaté la présence de la pyrocatechine en certaine proportion dans l'urine du chien enragé.

L'ALCAPTONE de Bœdeker (3), observée dans certains cas d'urine se colorant en brun au contact de l'air et réduisant la liqueur cupro-potassique, est différenciée complètement aujourd'hui de la pyrocatechine avec laquelle on l'a longtemps confondue; elle est constituée par un mélange, en proportion variable, d'acide uroléucinique et d'acide homogéitisinique (voir p. 895).

**Extraction de la pyrocatechine.** — Les urines à pyrocatechine, alcalinisées, se colorent rapidement en brun au contact de l'air; il en est de même pendant leur fermentation ammoniacale. Pour en retirer la pyrocatechine, on distille l'urine acidulée fortement par l'acide chlorhydrique jusqu'à séparation complète des phénols volatils, et épuise le résidu fixe, successivement, par l'éther et l'éther acétique. Les solutions éthérées évaporées laissent un extrait qu'on redissout dans l'eau et sature par le carbonate de baryum; le filtratum est de nouveau

(1) Prusse, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 329.

(2) Moscatelli, *Virchow's Archiv*, t. CXXVIII, p. 181, 1892.

(3) Bœdeker, *Zeitsch. f. rat. Med.* (3) t. VII, p. 130, 1859, et *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXVII, p. 98, 1861.

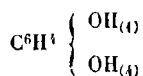
épuisé par l'éther qui laisse cristalliser par évaporation la pyrocatechine (Schmiedeberg) (1).

Mais, comme cette pyrocatechine peut être mélangée d'hydroquinone, on lave les cristaux desséchés avec de la benzine froide qui dissout la pyrocatechine et laisse l'hydroquinone insoluble.

**Réactions caractéristiques.** — La pyrocatechine cristallise en prismes incolores de ses solutions aqueuses ou alcooliques, en larges tables de la solution benzénique.

On la caractérise par la réaction de coloration qu'elle donne avec le chlorure ferrique, et que l'on applique de la manière suivante : La solution aqueuse de pyrocatechine est traitée par le chlorure ferrique très dilué qui produit une coloration vert foncé. Le liquide, additionné d'acide tartrique, puis neutralisé par l'ammoniaque sans excès, devient violet et passe au rouge cerise au contact d'un excès d'alcali ; la coloration rouge est beaucoup plus intense que la verte (Hlasiwetz et Barth, Ebstein et Müller) (2), en laquelle elle se transforme de nouveau sous l'influence de l'acide acétique.

## HYDROQUINONE



L'hydroquinone, ou paradioxybenzol (1,4), existe encore dans l'urine à l'état de dérivé sulfoconjugué, *acide hydroquinone-sulfurique*, mais ne semble y apparaître qu'après son ingestion ou celle du phénol ou du benzol (Baumann et Preusse, Nencki, Brieger). Elle lui communique aussi la propriété de se foncer, au contact de l'air, après alcalinisation.

On l'extrait de l'urine par le procédé de Schmiedeberg décrit à propos de la pyrocatechine, et la caractérise par les réactions suivantes : — elle cristallise en aiguilles ou en lamelles incolores ; — chauffée avec précaution dans un tube d'essai, elle fond vers 169°, et donne des vapeurs violettes qui se condensent en cristaux bleu indigo sur les parties froides du tube (Baumann et Preusse) (3) ; — chauffée avec le chlorure ferrique ou tout autre oxydant, elle donne l'odeur caractéristique de la quinone.

(1) Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XIV, p. 305.

(2) Ebstein et Müller, *Virchow's Archiv*, t. LXV, p. 394, 1875.

(3) Baumann et Preusse, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 157.

### Origine et rôle physiologique des phénols mono- et diatomiques

L'acide phénique est un produit de la putréfaction intestinale des matières albuminoïdes, et paraît se rattacher à la tyrosine ou hydroxyphénylalanine qui est un terme constant de leur dédoublement par hydratation, et dont l'ingestion en nature est suivie d'une augmentation notable des sulfoconjugués urinaires (Brieger) (1). La proportion de phénol formée dans l'intestin est difficile à déterminer; mais on peut admettre que 100 grammes de matière protéique ne donnent que 1<sup>er</sup>,5 au maximum de phénol, quantité suffisante pour expliquer celle des phénolsulfates contenus dans l'urine de l'homme et des carnivores. Pour les herbivores, qui ne consomment qu'une très minime quantité d'albuminoïdes, on est forcé de rattacher la quantité relativement considérable de phénol excrétée aux substances aromatiques contenues dans l'alimentation végétale, lesquelles sont transformées dans l'économie comme le sont la benzine, les acides oxygénés de la série benzoïque à fonction mixte (acide paraoxybenzoïque, par exemple), après leur ingestion.

L'origine albuminoïde du phénol urinaire est démontrée par sa présence dans l'urine des enfants nouveau-nés, par sa persistance avec le régime exclusivement animal, enfin par l'apparition de l'acide carbolique après l'alimentation carnée dans l'urine de poulets qui n'en contient point à l'état normal (Senator) (2). On le voit augmenter notablement dans toutes les circonstances qui déterminent la stagnation du contenu intestinal (obstruction intestinale, constipation, ligature de l'intestin, etc.) ou accélèrent et augmentent les phénomènes de putréfaction dans le tube digestif, en particulier la suspension de l'arrivée de la bile dans l'intestin, dans l'ictère catarrhal (Biernacki) (3). Inversement, les antiseptiques qui diminuent ou arrêtent cette putréfaction peuvent déterminer la disparition des phénolsulfates dans l'urine.

Le phénol ainsi produit dans le tube digestif pénètre dans le sang au fur et à mesure de sa formation, de sorte qu'on n'en trouve plus que des traces dans les fèces. Mais où et comment s'effectue sa transformation en sulfoconjugués? C'est ce que l'on ignore encore; car il ne paraît pas que ces derniers existent dans le sang normal, et ils ne se forment pas dans les reins (Christiani et Baumann). Serait-ce dans l'intimité des tissus qu'aurait lieu l'éthérification? Le seul fait qui parle en faveur de cette hypothèse est la production d'acide phénolsulfurique dans l'ébullition d'un mélange de phénol et de sulfate de soude au contact de la pulpe du muscle ou du foie, ou encore de sang défibriné, observée par W. Kochs.

Quant au crésol qui accompagne toujours le phénol dans l'urine de l'homme et des herbivores, il paraît avoir la même origine physiologique que le premier et dériver également des matières albuminoïdes dans la putréfaction desquelles il prend naissance en notable quantité (Baumann et Brieger). Suivant Baumann (4), le crésol serait un terme intermédiaire entre la tyrosine produite dans la décomposition des substances protéiques et le phénol, et dériverait de l'acide paraoxy-

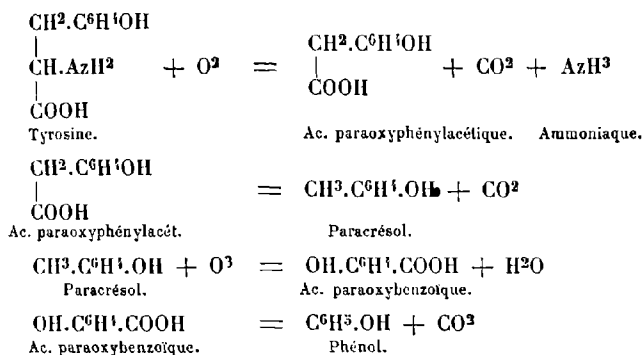
(1) Brieger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 241.

(2) Senator, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 1.

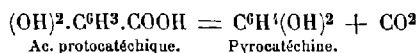
(3) Biernacki, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XLIX, p. 87, 1891.

(4) Baumann, *Ber. d. d. Gesellsch.*, t. 22, 1879, et *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, 1880.

phénylacétique que l'on trouve également dans l'urine humaine et qui se rattache lui-même à la tyrosine avec formation intermédiaire d'acide paraoxybenzoïque, ainsi que le montrent les formules suivantes :



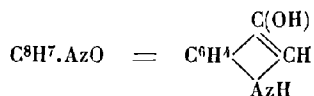
Des phénols diatomiques, la **pyrocatechine** a été rattachée, par Preusse, à l'acide protocatéchique qui est très répandu dans le règne végétal et dont elle dérive par perte de une molécule d'acide carbonique :



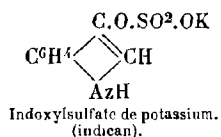
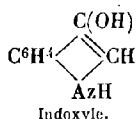
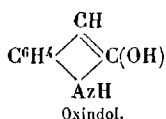
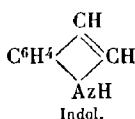
Mais elle peut provenir, ainsi que son isomère, l'**hydroquinone**, d'une oxydation du phénol ou même de la benzine, après leur ingestion, ce qui coïncide avec la disparition d'une partie de ce phénol dans l'économie animale, et surtout chez l'homme où l'on ne retrouve dans les urines que 2 à 3 p. 100 de la quantité ingérée. Il est vrai que, dans ce cas, l'ensemble des quantités totales des divers phénols excrétés à côté de l'acide phénique, tels que crésol, pyrocatechine et hydroquinone, est bien loin de représenter le phénol disparu dans l'organisme, ce qui suppose qu'une partie est comburée complètement ou transformée en produits encore inconnus.

De tout ce qui précède, et des relations entre eux des divers phénols contenus dans l'urine, on peut conclure qu'ils doivent être envisagés comme des produits de décomposition provenant des matières albuminoïdes dans l'intestin, qui ne font que traverser l'organisme pour être rejetés par l'émonctoire rénal; mais rien ne prouve qu'une partie ne doive être rattachée à la désintégration physiologique de la substance protéique des éléments cellulaires de l'animal, dont l'un des termes, la tyrosine, absente pendant la vie chez l'individu sain, apparaît rapidement après la mort, particulièrement dans les glandes de toute nature, pancréas, foie, rate, thymus, glandes salivaires, — ainsi qu'à l'état pathologique chez le vivant, dans le foie, la rate et l'urine, — et donne naissance au phénol dans les conditions que Baumann a déterminées théoriquement et expérimentalement.

## INDOXYLE



L'indoxyle, isomérique de l'oxindol, et, comme ce dernier, dérivé hydroxylé de l'indol, existe dans l'urine à l'état de sel potassique ou sodique de son dérivé sulfoconjugué  $\text{C}^8\text{H}^6\text{Az.O.SO}^2.\text{OH}$  qui constitue l'INDICAN ANIMAL et qui est l'une des sources de l'indigo bleu que l'on peut extraire des urines, d'où le nom d'INDIGÈNE qu'on lui donne encore. Les formules suivantes mettent en évidence les relations précédentes :



Depuis longtemps, on avait pu retirer des urines normales et pathologiques des matières colorantes bleue et rouge qui avaient reçu des dénominations diverses : *cyanurine* de Braconnot, *uroglaucine* et *urhodine* de Heller, *urocyanine* de Martin, *purpurine* de Golding-Bird, *bleu urinaire* de Virchow, et l'on avait reconnu que la matière bleue était identique avec le bleu d'indigo (Hill Hassall, 1833; Siche-  
rer, 1854). Heller rattacha ces deux matières bleue et rouge au pigment de l'urine qu'il appelait *uroxanthine*, tandis que Schunck considéra la substance mère de l'indigo bleu comme identique avec la matière chromogène des plantes indigotiques, avec l'indican végétal, et fit les premières tentatives dans le but d'isoler cette substance mère. Plus tard, Hoppe-Seyler reconnut que les deux indicans végétal et animal sont différents l'un de l'autre; Jaffé démontra que l'indican animal provenait de l'indol qu'il administra à divers animaux; enfin Baumann (1) établit que l'indican urinaire a une constitution analogue à celle des phénylsulfates, et qu'il est le dérivé sulfoconjugué de l'indoxyle, produit d'oxydation de l'indol. C'est aux travaux de Baumann, en commun soit avec Brieger (2), soit avec Tiemann (3), que l'on doit la connaissance des propriétés de l'indican animal.

Outre l'acide indoxylsulfurique, l'urine contient encore un second dérivé de l'indoxyle, l'acide *indoxylglycuronique* beaucoup moins stable et facilement

(1) Baumann, *Pflüger's Arch.*, t. XIII, p. 304, 1876.

(2) Baumann et Brieger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 254, 1879; — *Ber. d. ch. Ges.*, t. XII, p. 2166.

(3) Baumann et Tiemann, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XII, p. 1098 et 1192, 1879; t. XIII, p. 153, 1886.

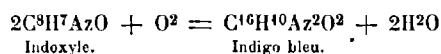


décomposé pendant la fermentation de l'urine, avec mise en liberté de cristaux d'indigo bleu.

**Propriétés de l'indoxyle.** — Que l'on prépare l'indoxyle par la décomposition de l'acide indoxylique ou indoxylcarbonique  $C^8H^6AzO.COOH$ , au moyen de la chaleur sèche ou par l'ébullition au contact de l'eau, ou par l'action de l'acide chlorhydrique à chaud sur l'acide indoxylsulfurique, il se présente sous l'aspect d'une huile brune à odeur fécaloïde, un peu soluble dans l'eau chaude avec fluorescence jaune verdâtre, non entraînée par la vapeur d'eau à  $100^\circ$ , et très instable, se transformant rapidement, par polymérisation, en un corps solide rouge brun et inodore ( $\alpha$ ), soluble en rouge dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Possédant à la fois un caractère faiblement acide et faiblement basique, il se dissout également dans les alcalis et les acides dilués.

Les solutions alcalines, très instables, sont rapidement oxydées au contact de l'air, avec production d'indigo bleu :



Dissous dans les acides chlorhydrique ou sulfurique étendus, il se transforme en un corps amorphe insoluble et rouge, avec dégagement d'une odeur désagréable.

La solution d'indoxyle dans l'acide sulfurique concentré, traitée par l'acide orthonitrophénylpropionique, donne de l'INDOÏNE, tandis que la solution alcaline produit de l'indigo.

L'indoxyle, traité par le chlorure ferrique, s'oxyde et donne un précipité blanc amorphe que l'acide chlorhydrique transforme en indigo bleu.

Le mélange d'indoxyle et d'isatine en solution alcoolique donne naissance à une combinaison des deux corps, l'INDIRUBINE  $C^{16}H^{10}Az^2O^2$ , quand on l'additionne de carbonate de sodium.

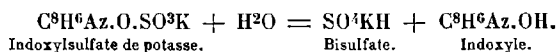
Par la calcination avec la baryte caustique, l'indoxyle dégage des vapeurs d'aniline à odeur aromatique ; le brome le transforme en tribromaniline insoluble dans l'eau ; enfin le permanganate de potassium l'oxyde et donne un corps à fonction acide qui possède les propriétés de l'acide anthranilique.

**Acide indoxylsulfurique**  $C^8H^6Az.O.SO^3H$ . — La solution concentrée d'indoxyle dans la potasse caustique, chauffée avec le bisulfate de potassium, donne naissance à l'indoxylsulfate de potassium (Baeyer)  $C^8H^6Az.O.SO^2.OK$  que Baumann et ses élèves ont extrait de l'urine, et dont l'acide libre est fort peu stable.

Ce sel cristallise dans l'alcool en lamelles incolores et brillantes ressemblant beaucoup aux dérivés sulfoconjugués correspondants du phénol et du crésol, très solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool froid, plus facilement à chaud.

La solution aqueuse, neutre au tournesol et relativement stable à la tempé-

rature ordinaire, est décomposée en sulfate de potassium et en un mélange d'indigo bleu et d'une matière rouge (b), quand on la chauffe à 120°, tandis qu'elle est stable, en présence d'un excès d'alcali, même après plusieurs heures d'exposition à la température de 160-170°. Additionnée d'acide chlorhydrique, la solution aqueuse est décomposée à l'ébullition en bisulfate de potassium et indoxyle qui se sépare en gouttelettes huileuses :



Calciné au rouge sombre dans un tube, l'indoxylsulfate de potassium donne des vapeurs rouges et un sublimé d'indigo bleu.

Si l'on détermine la décomposition de l'acide indoxylsulfurique en présence d'un corps oxydant, le liquide se colore en vert et en bleu, et l'indoxyle se transforme intégralement en indigo ; agit ainsi, par exemple, et à la température ordinaire, le mélange d'acide chlorhydrique et de chlorure ferrique. Mais en présence de composés facilement oxydables, comme ceux que l'on trouve dans l'urine, la décomposition exige l'intervention d'un agent d'oxydation plus énergique, tel que le chlore.

L'indican urinaire se décompose avec facilité, par un simple repos prolongé de l'urine ou par son évaporation ; cependant l'indigo bleu qui y prend naissance fréquemment pendant la fermentation du liquide à l'air provient tout d'abord, et même souvent d'une façon exclusive, de l'acide indoxylglycuronique encore plus instable que l'indican.

**Réactions caractéristiques de l'indican urinaire.** — Le meilleur moyen de caractériser l'indican dans l'urine consiste à le décomposer par l'hypochlorite de soude en présence d'un excès d'acide chlorhydrique (Jaffé), et à dissoudre et condenser l'indigo bleu produit au moyen du chloroforme (Stokvis).

En employant comme agents de décomposition soit l'acide sulfurique concentré (Heller), soit l'acide chlorhydrique chaud (Stokvis), on transforme toujours plus ou moins d'indigo bleu en urrhodine rouge, et l'on diminue la sensibilité de la réaction.

Quant aux cristaux d'indigo bleu que l'on pourrait avoir à caractériser soit dans des sédiments urinaires, soit dans la poussière d'un calcul, on détermine tout d'abord leur coloration au microscope, puis, après lavage à l'acide chlorhydrique dilué et dessiccation, on les dissout dans le chloroforme qui se colore en bleu et présente au spectroscope des raies d'absorption spéciales.

**Extraction de l'indoxylsulfate de potassium de l'urine.** — On peut mettre en œuvre l'urine normale du chien, comme l'a fait Hoppe-Seyler, ou l'urine humaine dans les cas pathologiques où elle se trouve enrichie en indican (Otto) ; mais il est préférable d'employer l'urine de chiens à l'alimentation desquels on a ajouté une des substances qui déterminent la formation de l'indoxyle dans l'économie, l'indol, suivant Baumann et Brieger, l'acide orthonitrophénylpropio-

lique, suivant Hoppe-Seyler. Nous ne décrivons que le procédé d'extraction de Hoppe-Seyler (1).

L'urine évaporée à sirop fluide est précipitée par l'alcool à 96°, et le filtratum agité avec un égal volume d'éther de  $D = 0,722$ . Après vingt-quatre heures de repos, le liquide clair décanté est précipité par une solution alcoolique froide d'acide oxalique, rapidement filtré, et faiblement alcalinisé à l'aide d'une solution concentrée de carbonate de potassium. On filtre encore et l'on distille l'éther; l'extrait légèrement alcalin est évaporé à sirop épais, refroidi et additionné de quinze à vingt volumes d'alcool absolu et abandonné vingt-quatre heures au repos dans un vase clos. Il se forme un précipité qu'on recueille et épuise à chaud par l'alcool à 95°; la solution est abandonnée à la cristallisation. Les eaux-mères, séparées des premiers cristaux, sont additionnées d'éther; on décante rapidement le mélange pour séparer les impuretés précipitées en premier lieu, puis on abandonne le liquide pendant longtemps au froid; on obtient ainsi une nouvelle quantité de cristaux qui, réunis aux premiers et purifiés par cristallisation dans l'alcool chaud, constituent l'indoxylsulfate cherché.

Si l'on emploie l'urine normale du chien, il faut, comme Hoppe-Seyler, opérer sur 25 litres d'urine au moins pour obtenir un rendement appréciable.

**Recherche qualitative.** — Le procédé de Jaffé présentant l'inconvénient de faire disparaître la coloration du bleu d'indigo sous l'influence du moindre excès de chlore, Obermayer (2) l'a modifié heureusement de la manière suivante: l'urine est précipitée par l'acétate de plomb sans excès; le filtratum est mélangé avec son volume d'acide chlorhydrique fumant contenant 20 p. 100 de chlorure ferrique, puis agité fortement une ou deux minutes. On introduit alors le chloroforme qui dissout instantanément, par agitation, tout l'indigo produit et donne un liquide limpide et d'un bleu pur qui peut servir pour un dosage calorimétrique. Le perchlorure décompose l'indican, mais n'altère en rien le bleu d'indigo.

### Présence de l'indican dans l'urine

L'urine normale de l'homme sain ne contient que fort peu d'indican, représentant depuis 0 jusqu'à 0<sup>sr</sup>,0495 d'indigo pour les 24 heures, soit en moyenne 0<sup>sr</sup>,0066 d'indigo par litre; l'urine du cheval en contient, au contraire, vingt-trois fois plus (Jaffé) (3), ce qui s'explique par la longueur considérable de l'intestin. Il n'existe pas dans l'urine des nouveau-nés, pas plus que dans celle d'enfants âgés de quelques jours à quelques semaines (Senator) (4) et, en général, des nourrissons quand ils sont alimentés exclusivement au sein, tandis que la présence de l'indican est presque constante dans l'urine des enfants nourris avec du lait de vache (Momidowski) (5).

(1) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VII, p. 423, 1882-83.

(2) Obermayer, *Wien. klin. Wochensch.*, 1890, n° 9.

(3) Jaffé, *Arch. f. d. ges. Phys.*, t. III, p. 469, 1870.

(4) Senator, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 3, 1880.

(5) Momidowski, *Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. XXXII, p. 192, 1893.

La proportion d'indican normal varie avec la nature de l'alimentation; si l'on représente par 1 l'excrétion chez le chien nourri de pois, elle monte successivement à 4,9 avec les féculents, 6,6 dans l'inanition et 11 avec le régime carné (Müller).

Pour Salkowski (1), l'indican diminue, mais ne disparaît pas complètement, dans l'inanition; et cependant, chez le jeûneur Cetti, l'excrétion de l'indican baissa dès le premier jour pour devenir nulle à partir du troisième jour (van Ackeren) (2); d'autre part, Tuczek (3) n'a trouvé d'indican dans les cas d'affections stomacales avec diète qu'après l'ingestion d'albumine en si minime proportion que ce fût. L'urine des habitants des régions tropicales serait, d'ordinaire, riche en indican (Lawson).

**Origine et rôle physiologique de l'indican.** — L'origine de l'indican a été établie par Jaffé (4), qui a montré que les injections sous-cutanées d'indol font apparaître l'indican dans les urines en quelques minutes, sans qu'il se manifeste d'intoxication; l'élimination est complète en vingt-quatre heures. L'*indicanurie* est donc le résultat de la décomposition des matières albuminoïdes dans l'intestin, avec production d'indol dans la troisième phase de leur digestion pancréatique, sous l'influence des microbes de la putréfaction. La majeure partie de l'indol est excrétée avec les fèces auxquelles il communique son odeur caractéristique, mais une partie est résorbée et éliminée sous la forme d'indican urinaire, et cela en quantité d'autant plus considérable que la partie résorbée devient elle-même plus forte, c'est-à-dire dans toutes les circonstances où il y a augmentation de la production d'indol (alimentation carnée) ou bien ralentissement ou stagnation des produits de la digestion dans l'intestin (ligature de l'intestin grêle, chez le chien).

On comprend dès lors pourquoi l'indican fait défaut dans l'urine des nouveau-nés (Senator, Hochsinger), chez lesquels l'absence de microbes dans l'intestin détermine l'asepsie de son contenu, le non-développement de phénomènes putrides, la non-production d'indol, et enfin l'absence d'odeur fécaloïde du méconium. Du reste, le régime purement lacté le fait presque aussi complètement disparaître chez l'adulte que chez le nourrisson, par suite de la disparition ou de l'inertie des microbes de l'intestin, mais peut-être encore de la rapidité de la peptonification du lait.

L'indican a été signalé aussi, dans certains cas, dans le sang et dans la sueur.

La production de l'indican, ou acide indoxylsulfurique, aux dépens de l'indol exige une oxydation spéciale de ce dernier, de façon à y introduire un oxhydrile OH en place d'un H; cette oxydation se produit certainement dans l'organisme, mais on n'a pu encore réaliser, au laboratoire, la transformation de l'indol en indoxyle. L'indoxyle, résultant de l'activité physiologique qui s'est exercée sur l'indol résorbé par la paroi de l'intestin, s'unit à l'acide sulfurique libre pour

(1) Salkowski, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, 1876.

(2) Van Ackeren, *Berl. kl. Wochensch.*, t. XIV, p. 294, 1889.

(3) Tuczek, *Neurol. Centralbl.*, t. XIII, p. 307, 1884.

(4) Jaffé, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1872, et *Virchow's Arch.*, t. LXX, p. 72, 1877.

donner, en fin de compte, l'acide indoxylsulfurique. Mais on ignore également le lieu où se produisent ces réactions chimiques, et les conditions spéciales de leur production.

De même que les phénylsulfates et son homologue, l'acide skatoxylsulfurique, l'indican urinaire doit être envisagé comme un produit d'excrétion.

### Variations pathologiques de l'indican

La proportion d'indican augmente dans un certain nombre de maladies, peut dépasser en vingt-quatre heures de dix à quinze fois l'excrétion normale et atteindre les chiffres de 0<sup>gr</sup>,100 à 0<sup>gr</sup>,150 d'indigo. Cette augmentation se manifeste dans les deux cas suivants: perturbation dans les mouvements physiologiques du contenu de l'intestin, et états de consommation ou d'inanition de toute nature, surtout quand l'affection retentit sur le système digestif.

Une circonstance accessoire, qu'il ne faut pas oublier, est celle de phénomènes putrides se produisant aux dépens des matières albuminoïdes dans toute autre cavité de l'économie. Dans tous ces cas, la cause première est toujours la production de l'indol, comme résultat de la décomposition de l'albumine par les ferments putrides.

Les urines riches en indican sont souvent fortement colorées en brun; cette coloration est due, non à l'acide indoxylsulfurique, mais à des produits d'oxydation plus avancée de l'indol (Baumann et Brieger) qui ont, avec l'indican, les mêmes relations que les matières colorantes brunes, vertes et noires des urines phéniquées avec l'acide phénylsulfurique.

Il n'existe aucune relation entre la quantité d'indican excrétée et la gravité plus ou moins grande de l'affection causale, par suite des facteurs nombreux qui peuvent influencer sur la formation de l'indol, tels que: état nutritif général de l'économie, état de l'estomac, du contenu intestinal, degré variable de la putréfaction dans l'intestin, variation dans les mouvements péristaltiques, activité plus ou moins grande de la résorption, etc.; tout ce que l'on sait, c'est que les maladies dans lesquelles la production d'indol et d'indican est accrue, s'accompagnent le plus souvent de modifications chimiques dans les actes de la digestion.

Dans les *maladies des organes digestifs*, on observe une augmentation considérable de l'indican urinaire: dans le cancer de l'estomac, l'étranglement du petit intestin, la péritonite aiguë, le cancer de l'intestin et du foie. L'excrétion est moins forte, mais encore abondante dans la dilatation et l'ulcère de l'estomac, surtout après les hémorragies, dans les catarrhes aigus ou chroniques de l'intestin avec ou sans ulcérations, la péritonite subaiguë, le choléra (Hoppe-Seyler) (1).

(1) Le bacille spécifique du choléra détermine une augmentation notable et toute particulière de l'indol, suivant Hoppe-Seyler (cité par Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.* t. XVII, p. 514, 1893).

le tabes méaraïque infantile, le typhus, les coliques de plomb, la trichinose, enfin après usage des purgatifs; elle diminue ou cesse complètement dans la constipation intense, mais simple, dans l'ictère catarrhal. Il n'est pas encore établi que les *maladies du pancréas* s'accompagnent d'une absence complète d'excrétion indicanique; la valeur diagnostique de ce signe est donc fort contestable (van Ackeren). Dind (1) explique, par une véritable auto-intoxication d'origine intestinale, la présence d'une grande quantité d'indican dans l'urine d'individus atteints de certaines *maladies de la peau* (pemphigus foliacé, psoriasis).

L'EXCRÉTION DE L'INDICAN AUGMENTE dans l'atrophie granuleuse des reins (la seule des affections renales), la maladie d'Addison, l'anémie pernicieuse progressive (Senator), les complications de la scarlatine (Arslan Ervant), l'hémoglobinurie paroxystique (Strübing), le choléra infantile (Hochsinger), la méningite (Ultzmann, Oppolzer), la tuberculose infantile (Kahane), l'empoisonnement par l'acide sulfurique (Litten (2), Wiss) (3), enfin à la suite de lésions de la moelle épinière et dans certains cas de surexcitation du système nerveux, tels que les névroses diverses, l'onanisme, les excès vénériens, l'hystérie et le nervosisme (Ultzmann), la manie aiguë et chronique (Bondurant, 1893).

Elle se fait en quantité moyenne dans la pleurésie aiguë et chronique, la pneumonie, la phthisie (Bondurant) surtout avec diarrhée et dégénérescence amyloïde des organes, la chlorose et la leucémie (Senator). L'INDICAN DISPARAIT presque complètement dans la tuberculose miliaire, l'hémorrhagie pulmonaire, les tumeurs de l'ovaire.

### Urines indigotiques bleues et rouges

La caractéristique de l'indican étant sa facile décomposition par les agents d'oxydation avec mise en liberté d'indigo bleu, cette coloration peut se développer spontanément dans l'urine qui se colore alors en bleu, et cela dans des circonstances diverses; des *urines bleues* ont été observées, par Prout après une purgation au sel de Sedlitz, par Beneke dans un cas de maladie de Bright (émission en bleu), dans le cancer du foie (Litten), la cystite chronique (Velsen); Bracnot en cite deux cas.

L'addition d'un acide minéral et le contact de l'air sont très favorables au développement de la coloration bleue qui, dans ces conditions, apparaît surtout dans la trichinose, la péritonite, le choléra nostras, le cancer du foie et de l'estomac (Hennige).

L'indigo peut se précipiter à l'état amorphe ou cristallin, et se trouver à l'état de sédiment urinaire; des cas nombreux sont connus et cités par Hassal, Virchow, Hennige, Gilchrist (femme rhumatisante), Prout et Beale, Ultzmann (tabes avec paralysie viscérale, péritonite mortelle), etc. L'indigo a été également trouvé dans des calculs urinaires ou rénaux par Ord (sarcome rénal), par Chiari (pyélite).

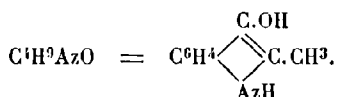
(1) Dind, *Réunion des médecins suisses à Lausanne*, 3-5 mai 1895.

(2) Litten, *Berl. klin. Woch.*, t. XLIV, p. 643, 1881.

(3) Wiss, *Arch. d. Heilk.*, t. X, p. 198, 1869.

Quelquefois les urines sont violettes et contiennent, à côté de l'indigotine, un pigment rouge soluble dans l'eau, l'eau ammoniacale, l'alcool, l'éther, le chloroforme, et décoloré par les réducteurs et les oxydants; il apparaît après l'ingestion d'isatine (Niggeler), ce qui le rattache au groupe de l'indigo, et provient sans doute de l'indol ou de l'indican. Cette matière colorante rouge a reçu, de Heller, le nom d'URRHODINE ou rouge d'indigo (voir p. 914).

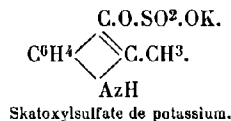
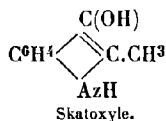
## SKATOXYLE



Le skatoxyle, homologue supérieur de l'indoxyle et dérivé hydroxylé du skatol

est contenu dans les urines

à l'état de sel potassique de l'acide skatoxylsulfurique  $C^9H^8Az.O.SO^2.OH$ . Les formules suivantes, parallèles à celles qui concernent l'indican, montrent les relations qui existent entre ces divers composés :



Comme l'urine normale de l'homme ne renferme d'ordinaire que des traces d'indican, elle prend, quand on la soumet à la réaction de Jaffé sans addition de chloroforme, une coloration rouge ou violette. Jaffé (1) estime que cette coloration provient d'une autre matière colorante que l'indican.

Brieger (2) a démontré que l'injection sous-cutanée de skatol, chez le chien ou le cobaye, détermine l'apparition dans les urines d'acide skatoxylsulfurique, de même que l'injection d'indol avait donné à Jaffé de l'acide indoxylsulfurique; son sel potassique est cristallisable, et sa solution, traitée comme l'urine par l'acide chlorhydrique, mieux encore par l'acide chlorhydrique et l'hypochlorite de calcium, détermine la précipitation d'une matière amorphe de couleur violet sale qui fournit de nouveau du skatol par sa réduction au contact de la poudre de zinc.

Mester (3) a observé que, en suite de l'ingestion réitérée du skatol par le chien,

(1) Jaffé, *Virchow's Archiv*, t. LXX, p. 73.

(2) Brieger, *Ber. d. chem. Ges.*, t. X, p. 1031, 1877; t. XII, p. 1985, 1879; t. XIII, p. 2238, 1880, et *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. IV, p. 416.

(3) Mester, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XII, p. 130, 1888.

l'acide skatoxylsulfurique est notablement augmenté au début dans l'urine, mais ne l'est plus ensuite, sans cependant faire complètement défaut; et comme, dans l'extraction du dérivé skatolique urinaire, il ne put obtenir que peu d'acide sulfoconjugué, il en conclut que le skatol devait se trouver sous une autre forme, vraisemblablement celle d'acide skatoxylglycuronique.

Otto (1) a réussi à extraire une grande quantité d'acide skatoxylsulfurique de l'urine d'un diabétique atteint de troubles digestifs, urine qui était très riche en produits colorants skatoliques. Dans un autre cas, Leube (2) paraît n'avoir trouvé que de l'acide skatolglycuronique.

**Propriétés du skatoxyle.** — On n'a pu encore isoler le skatoxyle, et l'on ne connaît bien que son dérivé sulfoconjugué, l'acide skatoxylsulfurique, que l'on peut extraire de l'urine à l'état de sel potassique par le procédé de Hoppe-Seyler précédemment décrit (p. 917). L'urine du chien est celle qui donne le meilleur rendement (Mester) (3).

**Skatoxylsulfate de potassium**  $C^9H^8Az.O.SO^2.OK$ . — Ce sel cristallise, d'après Otto, en petits globules groupés ensemble et entremêlés çà et là de prismes bien nets : il est soluble dans l'eau, très peu dans l'alcool. Par la calcination, il est décomposé avec dégagement de vapeurs rouges et résidu de sulfate potassique. La solution aqueuse est colorée en violet intense par le chlorure ferrique, en rouge par l'acide azotique concentré; additionné du tiers de son volume d'acide chlorhydrique concentré, elle donne un précipité rouge amorphe.

**Recherche dans l'urine.** — Les urines qui contiennent le skatoxyle se colorent déjà en rouge ou en violet, dans la réaction de Jaffé pour la recherche de l'indican, après l'addition d'acide chlorhydrique, en rouge cerise par l'acide azotique seul ou additionné d'une trace d'azotate de potassium, en rouge quand on les chauffe après les avoir traitées par le perchlorure de fer seul ou après addition d'acide chlorhydrique. Le pigment produit peut être extrait par l'éther, mieux encore par l'éther acétique; calciné avec la poudre de zinc, il donne du skatol, de même que le dérivé correspondant de l'indoxyle (l'indigo) donne de l'indol. Abandonnée au repos au contact de l'air, l'urine riche en skatoxyle se fonce de la surface vers le fond, comme les urines phénoliques, et prend ensuite une coloration rouge ou violette qui peut même être presque noire.

Cette matière colorante rouge, dérivée du skatoxyle probablement par oxydation, est amorphe, soluble dans les acides (HCl et  $SO^4H^2$ ) avec coloration rouge cerise, dans les alcalis et l'ammoniaque avec coloration jaune, dans l'éther, l'éther acétique, etc.

**Présence du skatoxylsulfate de potassium dans l'urine.** — Le skatoxylsulfate de potassium accompagne l'indoxylsulfate dans l'urine, et il semble résulter de

(1) Otto, *Pflüger's Archiv*, t. XXXIII, p. 615, 1884.

(2) Leube, *Virchow's Archiv*, t. CVI, p. 418, 1886.

(3) Mester, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. XII, p. 1 et 2, 1887.



toutes les recherches faites jusqu'à présent, comme le fait remarquer Thomas, que l'urine normale de l'homme contient plus de skatoxyde que d'indoxyle ; mais les proportions relatives peuvent varier dans une foule de conditions physiologiques mal déterminées, et le skatoxyde peut faire complètement défaut (E. et H. Salkowski). On ne possède aucune donnée numérique sur l'excrétion du skatoxyde.

Le skatoxyde augmente en suite des maladies de l'intestin grêle, tandis que c'est l'indoxyle qui prédomine dans les affections du gros intestin. Dans la péritonite aiguë, l'indoxyle prédomine, mais le skatoxyde reprend le dessus dès la terminaison de la maladie.

**Origine, rôle physiologique du skatoxyde.** — Comme son homologue, l'indoxyle, le skatoxyde est un produit d'oxydation d'un des nombreux corps qui se produisent dans la putréfaction des matières albuminoïdes, le skatol, qui accompagne l'indol dans la putréfaction pancréatique. Brieger (1) a démontré, d'ailleurs, en renouvelant l'expérience de Jaffé sur l'indol, que le skatol administré à des animaux passe dans les urines à l'état de skatoxydsulfate de potassium. Les observations et les réserves faites à propos de l'indican sont donc applicables à son homologue, le skatoxydsulfate de potassium qui, comme lui, est un produit d'excrétion.

**Pigment urinaire rouge dérivé du skatoxyde.** — Les urines traitées ou non par les oxydants faibles, peuvent renfermer des matières colorantes rouges, dont l'une au moins dérive de l'acide skatoxydsulfurique, comme l'indigo bleu provient de l'indican ; elle peut provenir, il est vrai, également de l'acide skatolglycuronique. Le pigment rouge skatolique, la couleur rouge dérivée de l'indoxyle, le rouge de Scherer qui apparaît dans le traitement des urines par les acides non oxydants, l'urrorhodine de Heller, l'urorubine de Plosz (2), le rouge d'indigo obtenu par Rosenbach et Rosin (3) par l'oxydation ménagée de certaines urines pathologiques (maladies graves de l'intestin, diarrhée intense, troubles graves de nutrition dans la phthisie, le cancer, etc.) par l'acide nitrique, l'indirubine de Schunck, enfin l'indigopurpurine de Bøyer (4) possèdent des propriétés d'une ressemblance telle qu'elles paraissent vraisemblablement ne former qu'une seule et même substance à des degrés de pureté variables. Malgré la prétendue présence du fer dans sa constitution, l'urohématine de Harley (5) et sans doute aussi la couleur de Giacosa (6) font partie de ce groupe de pigments rouges, tous dérivés d'une matière chromogène qui paraît identique.

(1) Brieger, *Zeitsch. f. physiol. Chim.*, t. IV, p. 414.

(2) Plosz, *Zeitsch. f. physiol. Chim.*, t. VI, p. 304, 1882, et t. VIII, p. 85, 1883-84.

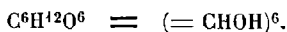
(3) Rosenbach, *Berl. klin. Voch.*, 1889, p. 1, 13, 17, 22, 23, et Rosin, *Centr. f. klin. Med.*, 1889, p. 29 et 305.

(4) Bøyer, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XII, p. 437, 1879 ; t. XIV, p. 1745, 1881.

(5) Harley, *Verhandl. d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg*, t. V, p. 1, 1854.

(6) Giacosa, *Ann. di chim. e di farmac.* (4), t. III, p. 201.

## INOSITE



L'inosite, que les travaux de Maquenne et Tanret ne permettent plus d'envisager comme une glucose dont elle ne possède, d'ailleurs, que la formule totale et la saveur sucrée, mais comme un hexahydrure d'hexaoxybenzine, et que l'on trouve dans de nombreux tissus et organes de l'économie animale, muscles, foie, reins, rate, cerveau, etc., est, d'après Hoppe-Seyler (1), une partie constituante de l'urine normale qui n'en contient, d'ailleurs, que des traces (0<sup>es</sup>,01 en 24 heures d'après von Jaksch); elle augmente un peu après l'ingestion de boissons aqueuses très abondantes (Strauss (2) et Külz) (3).

Son ingestion à haute dose (30 à 50 grammes) ne détermine pas une augmentation sensible de son excrétion par l'urine; la plus grande partie disparaît donc sous l'influence des processus de la digestion.

La présence de l'inosite dans l'urine a été signalée par Cloetta, Neukomm et Gallois, dans l'albuminurie et dans le diabète sucré. Vohl (4) a vu l'inosite remplacer peu à peu la glucose dans un cas de diabète. L'apparition de l'inosite dans le diabète et l'albuminurie est assez rare; aussi sur trente cas de glucosurie, Gallois n'a trouvé que cinq fois de l'inosite et deux fois seulement dans vingt-cinq cas d'albuminurie. On l'a trouvée aussi quelquefois, au lieu de glucose, dans l'urine d'animaux auxquels on avait pratiqué la piqûre du plancher du quatrième ventricule cérébral.

**Extraction de l'urine.** — On a dit que la présence de l'inosite dans l'urine pouvait être soupçonnée quand l'essai par la liqueur cupro-potassique donne un précipité floconneux vert chicorée (Cochot) (5). En réalité, pour caractériser l'inosite avec certitude, il faut absolument l'extraire de l'urine par le procédé suivant:

L'urine débarrassée de l'albumine, si elle en renferme, est précipitée par l'acétate de plomb sans excès ou par la baryte, filtrée et le liquide traité par le sous-acétate de plomb tout le temps qu'il se forme un précipité. Il est préférable de concentrer l'urine au 1/4 au bain-marie, avant de la traiter par les sels de plomb. Le dernier précipité plombique, séparé après un repos de douze heures, est lavé, délayé dans l'eau, puis décomposé par l'acide sulfhydrique. Le liquide filtré peut laisser déposer, par l'agitation, un peu d'acide urique qu'on élimine par filtration; on concentre la solution limpide le plus possible et la verse encore chaude dans trois ou quatre fois son volume d'alcool à 95° également chaud. Il se produit

(1) Hoppe-Seyler, *Hdbch. d. phys. u. path. Chem. Anal.*

(2) Strauss, *Centrlbl. f. d. med. Wiss.*, 1872, p. 438.

(3) Külz, *Centrlbl. f. d. med. Wiss.*, 1876, p. 559, 811.

(4) Vohl, *Archiv f. physiol. Heilkunde*, 1858.

(5) Cochot, *J. de pharm. et de chim.*, t. II, p. 128, 1883.

un précipité abondant qu'on sépare par simple décantation de la solution alcoolique chaude s'il adhère aux parois du vase, par filtration sur filtre chaud s'il est floconneux et en suspension, puis on laisse refroidir le liquide alcoolique limpide; au bout de vingt-quatre heures, l'inosite cristallise; on lave les cristaux à l'alcool froid. Le précipité donné par l'alcool chaud est redissous dans un peu d'eau chaude et traité à deux reprises par l'alcool chaud pour en extraire toute l'inosite qu'il pourrait retenir.

Si l'inosite n'a pas cristallisé de sa solution alcoolique refroidie, on additionne celle-ci d'éther, en agitant, jusqu'à commencement de trouble laiteux, et on laisse encore reposer vingt-quatre heures au froid; l'inosite cristallise en lamelles blanches et brillantes (Cooper-Lane) (1).

**Réactions caractéristiques.** — Ces réactions sont basées sur la transformation, étudiée par Maquenne (2), de l'inosite en *acide rhodizonique*  $C_6H^4(OH)_2$ , sous l'influence de l'acide azotique concentré :

1° On évapore dans une capsule de platine, jusqu'à presque dessiccation, le mélange de la solution d'inosite et d'acide azotique concentré, sature le résidu par un peu d'ammoniaque, l'additionne de quelques gouttes de solution de chlorure de calcium, et évapore de nouveau à sec; il se produit une coloration rouge rosé due au *rhodizonate calcique*, sensible encore avec 0<sup>gr</sup>,001 d'inosite (Scherer) (3);

2° On évapore à sec l'inosite arrosée d'un excès d'acide azotique, dissout le résidu dans un peu d'eau et ajoute un peu d'acétate de strontium qui détermine une coloration violette (Seidel); limite de sensibilité: moins de 0<sup>gr</sup>,003 (Frik);

3° On réduit à quelques gouttes, par évaporation, la solution d'inosite dans une capsule de porcelaine, y ajoute une goutte d'azotate mercurique qui donne un précipité jaune. On chauffe avec les plus grandes précautions le précipité qu'on étale sur les parois, et, après évaporation du liquide, il reste, en l'absence d'un excès de réactif, un résidu blanc jaunâtre qui vire au rouge plus ou moins foncé suivant la proportion d'inosite. La coloration disparaît par le refroidissement et reparait de nouveau à chaud (Gallois) (4).

**Origine, rôle physiologique de l'inosite.** — Comme l'inosite existe dans un certain nombre de plantes, pois, haricots verts, choux, jus de raisin frais, vin, etc. (Vohl), comme, d'autre part, elle est très répandue dans l'économie animale (muscles et glandes diverses), on peut naturellement rattacher celle qui passe dans les urines normales à l'alimentation. Sa présence dans les tissus et organes de l'individu vivant permet encore d'envisager, pour elle, la probabilité d'une origine albuminoïde.

Son rôle est absolument inconnu; elle n'est peut-être, comme on peut le supposer d'après son origine alimentaire, qu'un corps étranger qui traverse

(1) Cooper-Lane, *Ann. d. Chim. u. Pharm.*, t. CXVII, p. 118, 186.

(2) Maquenne, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CIV, p. 225, 297 et 1719.

(3) Scherer, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. LXXXI, p. 375.

(4) Gallois, *Zeitsch. f. analyt. Ch.*, t. IV, p. 264.

simplement l'organisme ; mais il en serait tout autrement si elle provenait de la métamorphose régressive des matières albuminoïdes. On a vu que l'ingestion de fortes doses d'inosite (30 à 50 grammes) ne la laissait passer qu'en très minime quantité dans l'urine ; elle paraît donc se détruire dans l'économie, mais par un processus aussi ignoré que les produits de sa décomposition.

---

## CHAPITRE VIII

## MATIÈRES COLORANTES DE L'URINE

## GÉNÉRALITÉS

L'étude des matières colorantes de l'urine normale a occupé de tout temps les physiologistes, et les travaux qu'elle a suscités sont aussi nombreux que peu satisfaisants pour la plupart, au point de vue des prétendues espèces chimiques nouvelles auxquelles ils ont abouti; car, à part l'indican et l'urobiline d'une part, la bilirubine, l'hématine et la mélanine de l'autre, les pigments multiples que l'on a pu retirer de l'urine n'ont encore qu'une existence ou plutôt des caractères des moins bien déterminés. Cependant, de ses recherches spectro-photométriques déjà anciennes, Vierordt (1) était arrivé à conclure que l'urine normale naturelle doit contenir plusieurs matières colorantes et non plus une seule, l'UROCHROME, comme Thudichum le croyait; les unes existent déjà dans l'urine au moment de son émission, tels par exemple le pigment de nature humique trouvé par Udranszky dans l'urine de cheval, et les matières jaune et rouge des sédiments uratiques (uroérythrine), et, à l'état pathologique, les matières dérivées de l'hémoglobine et les pigments biliaires, ainsi que certaines couleurs provenant ou bien d'agents médicamenteux (acide chrysophanique, santonine, etc.) ou d'aliments (cerises, myrtilles, groseilles noires, etc.). D'autres matières colorantes dérivent de substances chromogènes incolores contenues primitivement dans l'urine fraîche; parmi elles, nous ne citerons, pour l'instant, que les pigments bleu et rouge dérivés des acides indoxylsulfurique et indoxylglycuronique, et l'urobiline.

La quantité de matière pigmentaire contenue dans les urines est des plus variables, suivant une foule de circonstances; à l'état normal, elle a été évaluée par Vogel à environ 0<sup>sr</sup>,20 pour l'urine d'une heure, soit à 4<sup>sr</sup>,80 par 24 heures.

(1) Vierordt, *Die quantitative Spectralanalyse*, etc., Tubingen, 1875, p. 81.

Nous diviserons les matières colorantes ou pigments urinaires en deux groupes naturels : — 1° Matières colorantes préexistantes au moment de l'émission et donnant sa coloration à l'urine ; — 2° Matières colorantes dérivées de substances chromogènes incolores et n'apparaissant que tardivement dans l'urine, dans certaines conditions physiques et chimiques (influence de l'air et de la lumière, action de réactifs divers).

## I. — MATIÈRES COLORANTES PRÉEXISTANTES

Les pigments que l'on peut trouver dans l'urine, au moment de sa sortie des voies urinaires, sont ou bien seulement d'origine physiologique ou bien accrus par la présence de matières colorantes d'origine pathologique. Dans le premier groupe on trouve, comme couleurs normales, des *matières* de nature *humique* et l'*uroérythrine*, dans le second les *matières* colorantes dérivées de l'*hémoglobine* et les *pigments biliaires*.

### A. PIGMENTS NORMAUX

Aussitôt après son émission, l'urine normale, d'un jaune clair, examinée au spectroscope, ne présente, quelle que soit l'épaisseur du liquide, aucune bande d'absorption, mais absorbe la lumière avec une intensité variable dans les diverses régions du spectre, et croissante depuis le rouge jusqu'au violet. Cet examen a fait l'objet de nombreuses déterminations spectrophotométriques de la part de Vierordt qui a constaté toujours des différences entre les diverses urines, aussi bien dans le pouvoir absorbant pour une région déterminée du spectre, que pour une même urine dans les diverses régions, et en a conclu que l'urine normale doit contenir plusieurs pigments dont les proportions varient suivant l'origine. Le même auteur a trouvé que les urines pathologiques ont un pouvoir absorbant de une fois et demie à neuf fois plus considérable que l'urine normale, en moyenne, et que les coefficients d'extinction dans les diverses régions du spectre sont absolument différents de ceux de cette urine et, entre eux, dans une proportionnalité absolument dissemblable, ce qui démontre l'apparition, dans ces urines, d'autres pigments que ceux que contient l'urine normale.

La quantité absolue de ces pigments est si faible que, sauf pour quelques-uns, on n'est pas encore parvenu à les isoler en proportion suffisante pour en déterminer exactement les caractères. Pour leur ensemble, on sait seulement qu'ils sont entraînés, et encore incomplètement, par l'acétate de plomb et les acides phosphotungstique et phosphomolybdique ; l'acétate de plomb (et le sous-acétate moins énergique) entraîne tout particulièrement la matière colorante jaune qui absorbe surtout le bleu et le bleu vert (Vierordt).

Le précipité plombique de l'urine de l'homme sain aussi bien que malade a

fourni à Moller (1) un pigment coloré qui contient environ 5 p. 100 de soufre et quelquefois aussi du fer. La baryte ne précipitait qu'un peu de matière colorante de caractères différents de ceux de la mélanine ou phymatorhusine de Nencki et Berdez.

On ne possède encore, parmi les pigments normaux préexistants de l'urine, de données à peu près exactes que sur les substances de nature humique et sur l'uroérythrine des dépôts uriques.

### 1° Pigments humiques.

C'est à Udranszky (2) que l'on doit les premières recherches sur ces pigments auxquels il a cru devoir attribuer la coloration souvent très foncée de certaines urines fraîches. En partant de l'urine de cheval, il a trouvé une combinaison que les alcalis chauds transforment en produits semblables aux substances humiques qui prennent naissance dans l'action des acides sur l'urine normale; cette matière humique provient peut-être de l'alimentation spéciale de l'animal, et rien ne démontre encore que l'urine de l'homme en renferme de semblables.

Cette matière est précipitée de l'urine par l'acétate de plomb en milieu acide, et par le chlorure de calcium en liqueur ammoniacale; avec ce dernier réactif, elle forme une combinaison calcique amorphe, brune, insoluble dans l'eau froide, l'alcool et l'éther, très peu soluble dans l'eau bouillante, soluble dans les acides concentrés et surtout l'acide chlorhydrique. Cette dernière solution donne naissance spontanément à des flocons noirs solubles dans la soude et reprécipités par les acides. L'ébullition de la combinaison calcique avec les alcalis engendre toute la série de produits de décomposition des autres composés humiques dans les mêmes conditions. Ce composé calcique renferme :

C.....	22,6	} parties.
H.....	2,3	
Az.....	3,2	
O.....	54,2	
Ca.....	17,7	
Fe.....	traces.	

### 2° Uroérythrine

L'uroérythrine est la dénomination attribuée par Simon à la matière colorante des sédiments rouge brique d'acide urique et d'urates qui se déposent spontanément dans les urines. Cette substance est encore peu connue, malgré les travaux de Heller (3), de Thudichum (4), de Mac Munn (5); voici, brièvement résumées, les données que l'on possède sur elle.

(1) Moller, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 133-139, 1887.

(2) Udranszki, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 51, 1888.

(3) Heller, *Ses Archives* (2), t. III, p. 361, 1854.

(4) Thudichum, *Journ. of the chem. Soc.* (2), t. XIII, p. 399, 1875.

(5) Mac Munn, *Jakresber. f. Thierch.*, 1883, p. 321.

L'alcool chaud enlève, aux sédiments uriques, une matière colorante rouge dont la solution présente deux bandes d'absorption étroites à droite et à gauche et très près de F, et une troisième, peu intense, à gauche et très près de E (Thudichum). Plus récemment, Mac Munn a repéré, pour la solution alcoolique d'uroérythrine, une bande double s'étendant de D75E à F. La solution alcoolique, évaporée, laisse un résidu rouge brun, amorphe, de réaction acide, lentement soluble, à froid, dans l'eau, l'alcool et l'éther; cette difficile solubilité différencie l'uroérythrine de l'urrorhodine de Heller; les solutions rouges sont précipitées par l'acétate de plomb, les nitrates mercureux et mercurique, la baryte, et les précipités colorés en rouge cèdent une partie du pigment aux dissolvants chauds. L'uroérythrine n'est pas décomposée par les acides dilués, mais dissoute par les acides sulfurique ou chlorhydrique concentrés qui se colorent en rouge foncé (Heller).

L'érythrine desséchée devient verte au contact de la potasse et se décompose rapidement; la solution alcaline verte ne reprend pas la teinte rouge primitive par neutralisation au moyen d'un léger excès d'acide (*réaction caractéristique*, d'après Thudichum).

## B. — MATIÈRES COLORANTES ANORMALES

### a. Pigments dérivés de l'hémoglobine

#### 1° Hématine $C^{32}H^{34}Az^4FeO^3.OH$

L'apparition de l'hématine dans les urines sanguinolentes est loin d'être rare. Huppert en a constaté la présence dans un cas d'empoisonnement par l'acide sulfurique. D'après Lewin et Posner, les urines sanguinolentes, portées à 48°, donnent facilement des cristaux d'hémine, par suite de la décomposition de l'hémoglobine par les acides de l'urine.

La recherche de l'hématine dans l'urine se fait au moyen du spectroscope.

#### 2° Hématoporphyrine $C^{46}H^{48}Az^2O^3$ (Nencki et Sieber)

Neusser (1) a signalé, dans deux urines pathologiques, la présence d'une matière colorante rouge ressemblant à l'hématoporphyrine par ses propriétés spectroscopiques; on ne voyait que les bandes placées entre C et D; mais un examen approfondi a permis d'éliminer l'hypothèse de l'hémoglobine. Mac Munn (2) a constaté la présence de l'hématoporphyrine à côté de l'urobiline, dans l'urine couleur vin de Bordeaux foncé d'un goitre exophtalmique.

Olof Hammarsten (3) a observé plus tard quatre cas d'hématoporphyrinurie, dans deux desquels il a pu isoler le pigment à l'état cristallin. Le plus souvent, l'urine

(1) Neusser, *Wiener Sitzungsber.*, t. LXXXIV, 3<sup>e</sup> part., p. 536, 1881.

(2) Mac Munn, *Journ. of physiol.*, t. XI, p. 13, 1890.

(3) Olof Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, 1891, t. XXI, p. 423-426.



contient assez d'hématoporphyrine pour qu'on puisse caractériser directement celle-ci au spectroscope; dans les cas douteux, on épuise l'urine par agitation avec l'alcool amylique qui s'empare de la matière colorante (Nencki et Sieber, Riva et Zoja) surtout après addition de quelques gouttes d'acide acétique, et qu'on examine ensuite au spectroscope, après filtration (Arch. E. Garrod) (1).

L'hématoporphyrinurie a été constatée par Salkowski (2) chez trois malades soumis à l'action du sulfonal; l'urine avait une coloration rouge noirâtre qui disparaissait avec la cessation de l'usage de l'hypnotique pour réapparaître dès qu'on en reprenait l'emploi. L'intoxication par la sulfoaniline détermine encore le passage de l'hématoporphyrine dans l'urine (Jolles) (3).

Rappelons que l'hématoïdine se forme dans la décomposition de l'hématine par l'acide sulfurique concentré (Mulder), ou par une solution alcoolique d'acide au contact du zinc ou de l'étain (Hoppe-Seyler), enfin par l'action de l'acide bromhydrique gazeux sur sa solution dans l'acide acétique glacial (Nencki et Sieber), et que le dernier procédé doit être considéré comme le seul qui donne l'hématoïdine pure, tandis que, par celui de Hoppe-Seyler, on obtient, d'après Le Nobel, successivement l'hématoporphyrine (4), l'urohématine de Mac Munn (5), enfin l'urobilinoïdine différente de l'urobiline, bien qu'elle ait les mêmes caractères spectroscopiques.

L'urohématine ne paraît être qu'un mélange d'hématoporphyrine avec une matière spectroscopiquement semblable à l'urobiline; l'hématoporphyrine doit être également considérée comme de l'hématoporphyrine mélangée avec un peu d'urobilinoïdine.

Mac Munn a trouvé son urohématine dans le rhumatisme et la maladie d'Addison, dans la péricardite et une fois dans l'hémoglobinurie paroxysmale. Le Nobel en a constaté la présence dans le rhumatisme, dans deux cas de cirrhose du foie, enfin dans une pneumonie croupale.

Baumstark (6) a trouvé, dans l'urine d'un malade atteint de pemphigus lépreux compliqué de lèpre viscérale, deux matières colorantes nouvelles qu'il a pu isoler, analyser et caractériser; ce sont l'URORUBROHÉMATINE  $C^{68}H^{94}Az^8Fe^{20}O^{30}$  et l'UROFUSCOHÉMATINE  $C^{68}H^{106}Az^8O^{26}$ ; Huppert propose les formules plus simples  $C^{32}H^{13}Az^4FeO^{14}$  et  $C^{16}H^{26}Az^2O^6$  qui montrent, entre les deux corps, une relation analogue à celle de l'hématine par rapport à l'hématoporphyrine. L'urine du malade était, au début, rouge foncé et virait peu à peu au rouge brun, pour devenir brun pur, presque noire, aux approches de la terminaison fatale. L'urine rouge montrait un spectre d'absorption assez semblable à celui de l'hémoglobine oxygénée.

(1) Arch. E. Garrod, *Journ. of Physiol.*, t. XV, p. 188, et *Jahr. f. Th.*, 1893, t. XXIII, p. 391.

(2) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XV, p. 286-309, 1891.

(3) Jolles, *Jahr. f. Th.*, 1891, t. XXI, p. 429.

(4) Le Nobel, *Pflüger's Archiv*, t. XL, p. 509, 1887.

(5) Mac Munn, *Jahresber. f. Thierch.*, 1881, p. 214, 1885, p. 324.

(6) Baumstark, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. VII, p. 1170, 1874.

### b. Matières colorantes de la bile

La matière colorante de la bile fraîche est une : la BILIRUBINE, de laquelle dérivent, par oxydation et hydratation, la biliverdine, la bilifuscine, la biliprasine et, à des degrés plus avancés, la bilicyanine et la cholétéline. Les deux premières seules sont absolument dépourvues de bandes d'absorption.

**Présence dans l'urine.** — L'urine normale humaine est absolument exempte de pigments biliaires, ce qui se conçoit, étant donnée la haute toxicité de la bilirubinie (Bouchard et Tapret, de Bruin); on les trouve, au contraire, dans l'urine du chien.

Ce n'est que quand un obstacle s'oppose pendant un certain temps à l'écoulement normal de la bile vers l'intestin qu'elle peut arriver jusqu'à l'urine. La bilirubine paraît seule exister dans l'urine ictérique fraîche, les dérivés se formant aux dépens de la bilirubine dans l'urine abandonnée au contact de l'air. Ces pigments peuvent être entraînés en partie, et même en totalité, par les sédiments urinaires.

Heynsius a observé une seule fois, dans une urine ictérique, le spectre de la *cholécyanine*; il croit avec Campbell que la *cholétéline* se trouve fréquemment dans l'urine de l'ictère, alors que d'autres biologistes prétendent n'avoir décelé, à côté ou à la place des pigments biliaires, que l'urobiline dont les caractères spectroscopiques sont extrêmement rapprochés de ceux de la cholétéline, ce qui expliquerait la méprise des premiers.

Stokvis (1) a décrit une matière réductible dérivée de la bilirubine par l'oxydation complète et qu'il a trouvée dans l'urine ictérique, l'urine des maladies fébriles et celle des animaux affamés.

L'intensité de coloration de l'urine ictérique n'est aucunement en rapport avec sa richesse en bilirubine, qui peut être relativement abondante dans une urine peu colorée. D'ailleurs, la proportion de pigment est toujours très faible; Schwanda a trouvé de 2 à 15 milligrammes de bilirubine pour les vingt-quatre heures, au maximum 1 milligramme par 100 centimètres cubes d'urine.

**Procédés de recherche, réactions caractéristiques** (Analyse chimique des liquides et des tissus de l'organisme, p. 104-107). — L'urobiline, ou plutôt l'urine bilieuse, traitée avec précaution par une solution d'acide chromique à 5 p. 100 donne, par agitation, une très belle coloration verte relativement stable et d'une intensité maxima, virant au rouge brun par addition d'un excès d'acide; la teinte verte est sans mélange des autres couleurs que donne l'acide azotique fumant (Rosenbach) (2).

(1) Stokvis, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1872, p. 3.

(2) Rosenbach, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1892, n° 17.

## Conditions d'apparition dans les urines

Les éléments de la bile étant fabriqués de toutes pièces dans le foie (voir p. 671), on conçoit que le sang et l'urine n'en contiennent pas dans les conditions normales; mais qu'un obstacle quelconque vienne s'opposer à la perméabilité du canal cholédoque qui dirige le flux biliaire vers l'intestin (inflammation du duodénum, calculs biliaires, tumeur de la veine porte, du pancréas), des canaux ou des canalicules biliaires dans l'intérieur du foie (catarrhe du foie, prolifération interstitielle dans l'empoisonnement par le phosphore, œdème de la capsule de Glisson, stase et compression veineuse), il en résulte un excès de pression en amont, en suite duquel la bile résorbée par les lymphatiques est déversée dans la circulation générale par le canal thoracique. Lépine prétend même que, par suite d'un excès de pression, elle peut passer directement dans le sang. Une fois dans le sang, elle est transportée à tous les tissus qu'elle colore en jaune, et même, chez la femme enceinte, aux tissus du fœtus, et passe dans les diverses sécrétions, mais tout spécialement dans l'urine qui présente les caractères de l'urine ictérique très rapidement après le début de la résorption biliaire. C'est là l'ICTÈRE MÉCANIQUE OU HÉPATOGÈNE, que, plus exactement, on devrait nommer **ictère bilirubinique**, dans lequel l'élimination des éléments de la bile par le rein détermine souvent des lésions secondaires de l'organe d'excrétion manifestées par la présence de l'albumine, de cylindres urinaires de coloration jaune uniforme ou contenant de petits grains de pigment, etc.

Feltz et Ritter (1) ont étudié les conséquences de l'injection intra-veineuse de bile fraîche, chez les animaux. Jamais ils n'ont obtenu d'ictère; et tandis qu'une injection modérée faisait apparaître dans l'urine un peu de pigment additionné d'albumine et, dans certains cas, d'hémoglobine provenant de la dissolution des globules rouges par les sels biliaires, une injection très copieuse n'était suivie d'aucune excrétion de pigments mais de tous les signes caractéristiques d'une dissolution des globules sanguins et de troubles de la circulation rénale. L'injection de la matière colorante biliaire pure, en solution faiblement alcaline, était suivie de son élimination par les reins et s'accompagnait, à haute dose seulement, d'un ictère extrêmement faible. Ce résultat est en désaccord avec celui qu'a obtenu Tarchanoff (1), confirmé ensuite par Vossius, en opérant sur un chien muni d'une fistule biliaire; il observa que la bile qui s'en écoulait était plus riche en pigments qu'à l'ordinaire et que l'urine en était absolument exempte, ce qui tendrait à prouver que la présence des matières colorantes de la bile dans l'urine n'est sans doute que la conséquence d'une stase de la bile.

Dans des conditions spéciales, la bilirubine, que l'on voit passer dans l'urine, peut avoir une origine autre que le foie; ainsi, toutes les causes qui provoquent la

(1) Feltz et Ritter, *C. R. Acad. des Sc.*, 18 mai 1874 et 2 mars 1875, et *Journ. de l'Anat. et de la Physiol. de Robin*, juillet 1874 et janv. 1876.

(1) Tarchanoff, *Pflüger's Archiv*, t. IX, p. 332, 1874; — Vossius, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, t. II, p. 446, 1879; — voir aussi Kunkel, *Virchow's Arch.*, t. LXXIX, p. 463, 1880.

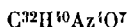
destruction des globules sanguins, telles que injection veineuse des sels biliaires, d'ammoniaque, de grandes quantités d'eau (Frerichs, Kühne, Hermann), empoisonnement par le phosphore, l'hydrogène arsénié (Hilger, Feltz et Ritter), aussi bien que l'injection directe d'une solution d'hémoglobine (Tarchanoff, Kühne), déterminent l'apparition de la matière colorante de la bile dans l'urine, c'est-à-dire un ICTÈRE CHIMIQUE OU HÉMATOGÈNE caractérisé (sauf le cas d'injection des acides de la bile) par l'absence des sels biliaires dans l'urine et la présence fréquente de la méthémoglobine ; Hoppe-Seyler a, d'ailleurs, presque toujours rencontré de la bilirubine dans les urines qui contiennent de la méthémoglobine en dissolution, ce qui prouve bien les relations intimes, quoique très obscures, qui existent entre les deux corps, matière colorante du sang et pigment biliaire.

C'est à cette seconde variété d'ictère chimique, dans lequel la bilirubine se forme probablement en dehors du foie qui ne présente pas de lésion appréciable et où le trajet de la bile ne paraît aucunement gêné, que l'on doit rattacher l'urine ictérique de certaines maladies infectieuses, telles que le typhus, la pyohémie, les fièvres intermittentes.

Outre sa présence en dissolution dans le liquide urinaire, la bilirubine peut s'y trouver à l'état cristallisé : ainsi dans l'urine de nouveau-nés atteints d'ictère septique (Birsch-Hirschfeld), dans l'ictère chronique par thrombose de la veine porte où elle était accompagnée d'acides gras solides, et dans l'atrophie jaune aiguë du foie chez un enfant (Rosenheim) ; c'est elle sans doute qui constituait les cristaux de prétendue hématoïdine observés dans la néphrite gravide (Leyden), dans l'atrophie granuleuse ou la dégénérescence amyloïde des reins, la néphrite scarlatineuse, l'éléotyphus, l'ictère avec carcinome du foie (Fritz).

## II. — MATIÈRES COLORANTES DÉRIVÉES DE CHROMOGÈNES

Les matières colorantes qui proviennent de substances chromogènes contenues dans l'urine fraîche et ne s'y développent que secondairement par abandon du liquide à l'air et à la lumière ou, plus rapidement, sous l'influence de réactifs divers, sont assez nombreuses ; nous avons étudié déjà, en leur temps, les colorations bleue et rouge qui proviennent de l'indican et de son homologue, l'acide skatoxylsulfurique (p. 921 et 923), ainsi que les colorations vert olive, brune et même noire des urines phénoliques (p. 908). Il nous reste à passer en revue l'*urobiline* qui est certainement le plus important des pigments de l'urine physiologique, l'*uroroséine* de Nencki et Sieber, les *matières humiques* de Udranszky, et enfin la *mélanine*.

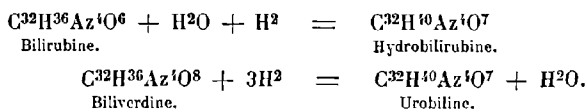
1° *Urobiline*

L'urobiline a été découverte par Jaffé (1868) (1) qui en a constaté la présence constante dans l'urine normale, et en quantité bien plus considérable dans l'urine des fébricitants. D'après Mac Munn (2), il existerait, outre l'*urobiline normale* de Jaffé, deux autres variétés : l'*urobiline fébrile*, aux propriétés optiques semblables à celles de la première, et une *urobiline intermédiaire*, optiquement différente des deux précédentes.

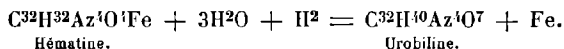
L'urobiline est identique à la *stercobiline* retirée par Vanlair et Masius des excréments (3).

On a réalisé, au laboratoire, la préparation de l'urobiline ou de corps très voisins, en partant de divers pigments animaux, tous dérivés de la matière colorante du sang :

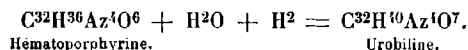
1° Par l'action réductrice de l'amalgame de sodium sur la bilirubine et la biliverdine, Maly a obtenu l'*hydrobilirubine* :



2° Hoppe-Seyler est arrivé au même résultat en réduisant l'hématine ou l'hémoglobine par l'étain et l'acide chlorhydrique, ou par la fusion potassique de l'oxyhémoglobine :



3° Nencki et Sieber ont fait réagir l'étain et l'acide chlorhydrique sur l'hématoporphyrine :



Ces divers produits ont des propriétés communes : tous absorbent la lumière dans le bleu du spectre et leur solution est fluorescente ; mais on observe, entre eux, certaines différences bien étudiées par Nencki et Sieber, par Le Nobel, etc. Cependant, comme il n'est pas prouvé que les produits artificiels sont dans un état de pureté plus grand que l'urobiline naturelle, il semble qu'on peut revenir à l'opinion première que l'urobiline de l'urine est identique à l'hydrobilirubine de

(1) Jaffé, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1868, p. 243; 1869, p. 177.

(2) Mac Munn, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XI, p. 211, 1881.

(3) Vanlair et Masius, *Medic. Centralblatt*, 1871, p. 369.

Maly, et que toutes deux sont, au même titre, des dérivés par rétrogradation de l'hémoglobine, comme l'ont dit Hoppe-Seyler et Maly.

**Préparation de l'hydrobilirubine.** — On dissout de la bilirubine ou de la biliverdine dans une solution étendue de potasse ou de soude, et l'on y ajoute de l'amalgame de sodium, en évitant le contact de l'air, jusqu'à ce qu'il se dégage de l'hydrogène libre et que le liquide ait pris une coloration jaune clair ou brun jaunâtre. Le mercure séparé, on neutralise ensuite par un excès d'acide chlorhydrique qui détermine la précipitation de la matière colorante sous la forme de flocons brun rouge qu'on recueille sur un petit filtre, redissout dans l'ammoniaque, reprécipite par l'acide et enfin lave à l'eau (Maly).

**Extraction de l'urobiline des urines.** — Pour retirer l'urobiline des urines normales, on précipite un volume considérable de liquide par le sous-acétate de plomb, après élimination préalable des sulfates et des phosphates par le nitrate de baryum, délaye le précipité plombique, lavé à l'eau et séché, dans l'alcool bouillant, puis, après décantation de l'alcool, le décompose par l'alcool contenant de l'acide sulfurique. La solution alcoolique filtrée est saturée par l'ammoniaque, puis filtrée; le filtrat, additionné de son volume d'eau, est traité par le chlorure de zinc qui donne naissance à un précipité brun rouge, le liquide étant décoloré. Le précipité zincique, lavé à l'eau froide puis bouillante, desséché à basse température, et épuisé par l'alcool chaud, est mis en digestion dans l'alcool acidulé par l'acide sulfurique. On filtre pour séparer le nouveau précipité, ajoute à la solution alcoolique la moitié de son volume de chloroforme et agite le mélange avec une grande quantité d'eau. La solution chloroformique décantée, lavée deux fois avec un peu d'eau, est enfin distillée. Le résidu, formé d'urobiline impure, cède à l'éther, d'après Esoff, une certaine quantité de pigment rouge étranger, et laisse l'urobiline sous la forme d'une masse brune amorphe (Jaffé).

Si l'on dispose d'urines fébriles plus riches en pigment, on les traite par l'ammoniaque, filtre pour séparer les phosphates terreux, et précipite le liquide par le chlorure de zinc. Le précipité rouge brun, lavé à l'eau froide puis chaude, à l'alcool chaud, desséché à une température modérée, est pulvérisé, puis dissous dans l'ammoniaque. La liqueur alcaline, filtrée, est de nouveau précipitée par l'acétate de plomb; ce dernier précipité est ensuite traité comme le précipité zincique du procédé précédent (Jaffé).

Mac Munn simplifie le procédé de la manière suivante : l'urine est précipitée par un mélange d'acétate et de sous-acétate de plomb; le précipité, lavé et séché, est décomposé par l'alcool sulfurique, et la solution alcoolique acide, étendue d'eau, est épuisée par le chloroforme qui laisse l'urobiline par évaporation.

Méhu (1) additionne l'urine de 4 à 2 grammes d'acide sulfurique par litre, et la sature, à la température ambiante, par le sulfate d'ammonium solide; le pigment se sépare lentement en flocons bruns qu'on recueille sur filtre et lave avec une solution saturée et acidulée du sel ammoniac. Le filtre, exprimé et additionné de quelques gouttes d'ammoniaque, est mis en digestion à une douce chaleur

(1) Méhu, *Bull. de l'Acad. de Médec.*, p. 26, 1878.

dans l'alcool absolu dont la solution, évaporée à une douce température, laisse l'urobiline comme résidu.

Grimm (1) épuise simplement l'urine acide par agitation avec de l'éther; la solution éthérée, décantée et filtrée, laisse l'urobiline comme résidu d'évaporation.

**Dosage de l'urobiline.** — On additionne 20 centimètres cubes d'urine de 2 centimètres cubes de solution saturée à froid de sulfate de cuivre, puis les sature de sulfate d'ammonium qui assure le passage complet du pigment dans le dissolvant, et agite le mélange avec 10 centimètres cubes de chloroforme, jusqu'à apparition d'une couche de cuivre rouge pulvérulent sur le véhicule qui s'empare de l'urobiline. Il suffit ensuite de comparer la teinte de la solution chloroformique avec une échelle de solutions titrées d'urobiline (Studensky) (2). Dans les conditions normales, l'urine contient de 0 gr. 08 à 0 gr. 14, soit en moyenne 0 gr. 123 d'urobiline (Hoppe-Seyler) (3).

**Propriétés.** — L'urobiline fébrile de Jaffé est une poudre amorphe, rouge, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther acétique, moins dans l'éther. Ses solutions étendues sont jaunes avec une pointe de rose; concentrées, elles sont jaune brun et neutres au tournesol. Elle se dissout également dans les acides et les alcalis. Les solutions neutres montrent une vive fluorescence verte que l'addition de chlorure de zinc (à la solution alcoolique) ne modifie pas sensiblement, tout en colorant le liquide en rouge. Ces mêmes solutions neutres, additionnées de sublimé corrosif, donnent encore une fluorescence verte (Schmidt). Elle est plus soluble dans les liquides salins que dans l'eau pure, et cependant elle est précipitée de ses solutions acidulées par le sulfate d'ammonium ajouté à saturation (Méhu).

La solution alcoolique acidifiée n'est pas jaune, ni fluorescente; sa teinte varie du rouge rosé au rouge brun foncé, suivant la concentration. La solution alcoolique alcalinisée est jaune ou brune, suivant la dilution; la solution alcoolico-ammoniacale est jaune tirant sur le vert et possède, mais non toujours, une fluorescence verte; l'addition de chlorure de zinc lui communique une couleur rose ou grenat et une vive fluorescence verte, qui disparaît par addition d'un acide, pour réapparaître au contact de l'ammoniac.

La solution alcoolique acide montre, d'après Jaffé, une large bande d'absorption un peu faible  $\gamma$  entre  $b$  et F, qui couvre et sépare même F quand elle est concentrée, tandis que les solutions neutres ou alcalinisées par la soude, ainsi que la solution ammoniacale et zincique donnent une bande  $\delta$ , exactement comprise entre  $b$  et F, adjacente au bleu, et beaucoup plus opaque dans sa partie centrale. Ces bandes sont exactement les mêmes que celles de la stercobiline. La solution neutre, additionnée de sublimé, donne deux bandes d'absorption (Schmidt).

La solution aqueuse d'urobiline est précipitée par les sels de plomb, de zinc,

(1) Grimm, *Virchow's Archiv*, t. CXXXII, p. 246, 1893.

(2) Studenski, *St-Petersb. med. Wochensh.*, 1893, n° 30.

(3) Hoppe-Seyler, *Virchow's Archiv*, t. CXXIV, p. 30, 1891.

d'argent, de cuivre, le chlorure de calcium ; le précipité, qui contient le pigment, est redissous par les acides. L'addition modérée de chlorure de zinc et d'ammoniaque la précipite presque complètement à l'état de combinaison zincique rouge ou brune, soluble dans l'ammoniaque en excès ; cette solution ammoniacale est rouge rosé ou grenat, et possède une belle fluorescence verte.

Les solutions acides ou alcalines très diluées d'urobiline, même celle dans l'acide azotique faible, peuvent être portées à l'ébullition sans qu'elle perde ses propriétés optiques (Jaffé). Ses solutions sont décolorées par l'amalgame de sodium et, plus rapidement encore, par l'étain et l'acide chlorhydrique (Disqué). Elle résiste longtemps à la putréfaction, ne donne pas la réaction de Gmelin (coloration verte par l'acide azotique), et réduit, d'après Méhu et Rabuteau, la solution alcaline d'oxyde cuivrique.

**Réactions caractéristiques de l'urobiline.** — 1° Solution alcoolique acide, rosée ou rouge, non fluorescente ; solution alcoolique alcaline, jaune ou brunâtre ; solution alcoolique ammoniacale, jaune tirant sur le vert et quelquefois avec fluorescence verte ; — 2° Solution alcoolico-ammoniacale, additionnée de chlorure de zinc, rose tendre avec forte fluorescence verte ; — 3° Bandes d'absorption entre *b* et F (voir ci-dessus) des solutions précédentes.

**Caractères distinctifs des diverses urobilines.** — L'urobiline normale préparée par Jaffé est rouge ou jaune rougeâtre.

L'urobiline normale obtenue par Mac Munn est jaune brunâtre ; ses solutions alcalines sont rouges ; les solutions acides présentent, outre une seule bande fréquemment visible en D, une bande d'absorption ( $\gamma$ ) en E50F — F, que les alcalis font disparaître et qui réapparaît de nouveau au contact des acides.

L'urobiline fébrile de Mac-Munn est rouge brun ; sa solution chloroformique est rouge et devient jaune au contact des alcalis. Ses solutions acides présentent, outre deux petites bandes à gauche et à droite de D, la même bande d'absorption  $\gamma$  que la précédente, mais plus foncée et mieux délimitée, persistant, mais déplacée un peu vers la gauche, par addition de soude. Elle est transformée par le permanganate de potassium en urobiline normale.

L'urobiline intermédiaire que Mac Munn a trouvée dans un cas de pleurésie est jaune rougeâtre. Quant à l'hydrobilirubine de Maly, produit artificiel obtenu par la réduction de la bilirubine, c'est une poudre brun rouge qui possède tous les caractères d'un acide faible, et dont les propriétés ressemblent étrangement à celles de l'urobiline de Jaffé. Sa solution ammoniacale présente, d'ailleurs, des bandes d'absorption identiques à celles de l'urobiline normale de Mac Munn, ce qui rend plus probable encore leur identité parfaite.

La stercobiline, trouvée par Vanlair et Masius dans les fèces, a été étudiée de nouveau par Mac Munn (1) ; le spectre de sa solution zinco-ammoniacale qui possède encore une fluorescence verte, montrerait, en outre des bandes d'absorption de l'urobiline normale et de l'hydrobilirubine, une bande supplémentaire ; mais le procédé d'extraction que nous avons mentionné est d'une simplicité

(1) Mac Munn, *Journ. of Physiol.*, t. X, p. 115.



telle que, appliqué aux matières fécales, on ne peut admettre qu'il puisse donner une espèce chimique homogène.

### Présence de l'urobiline dans l'organisme

On a constaté la présence de l'urobiline tout d'abord dans l'urine, puis dans les excréments (stercobiline), dans le placenta de la chienne et de la chatte; elle manque dans l'urine du chien et du cheval. Maly l'a décélée dans la bile fraîche de l'homme et dans le sérum du sang de bœuf. Vierordt a démontré qu'elle est l'un des principes, et le plus important, de la matière colorante des fèces qui ne renferment plus guère de pigment de la bile fraîche. Elle accompagne l'uroérythrine dans les sédiments briquetés uratiques.

Les travaux successifs d'Esoff, de Jaffé, de Disqué ont prouvé que ce n'est qu'exceptionnellement que l'urobiline existe dans l'urine normale au moment de son émission, et que celle-ci renferme une matière chromogène incolore, sans action sur le spectre, l'UROBILINE RÉDUITE de Disqué, UROBILINOGENE de Huppert, que Disqué (1) paraît avoir obtenue par la réduction de l'hydrobilirubine de Maly au moyen de l'amalgame de sodium, ou mieux encore de l'étain et de l'acide chlorhydrique.

L'urine, peu colorée au sortir de la vessie, se fonce peu à peu au contact de l'air, et présente alors seulement le spectre d'absorption de l'urobiline; cette modification est activée par les acides minéraux, et surtout par les oxydants, par exemple le permanganate de potassium (Moss).

L'urine normale ne contient qu'une très minime proportion d'urobilinogène et, par suite, d'urobiline; la quantité, très faible et même nulle chez l'individu sain, pendant le jeûne, augmente notablement vers la fin ou après l'achèvement complet de la digestion (Grimm). L'urobiline libre se rencontre, au contraire, en quantité notable dans les urines de fébricitants, ainsi que dans celles de certains cas pathologiques que nous aurons à revoir et qui sont beaucoup plus riches en pigment que l'urine normale (Mac Munn).

Le chromogène de l'urobiline est précipité au moins en partie par l'acétate de plomb; le précipité ne le cède pas intact à l'alcool acidifié qui le transforme en urobiline qui est dissoute (Rabuteau, Esoff, Disqué). Il est soluble dans le chloroforme qui peut servir à l'extraire de l'urine.

Vierordt a calculé, par sa méthode spectrophotométrique, en admettant l'identité du pouvoir absorbant de l'urobiline et de l'hydrobilirubine prise comme terme de comparaison, que, si colorées que soient les urines fébriles, elles ne renferment au maximum que  $\frac{1}{32}$  à  $\frac{1}{16}$  de pigment pour 100 parties.

### Origine, mode de formation

Les réactions formulées au début de cette étude sur l'urobiline montrent qu'elle peut avoir deux origines :

(1) Disqué, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 264.

1° Dans les conditions normales et habituelles, elle paraît prendre naissance par réduction de la bilirubine, dans l'intestin, sous l'influence de l'hydrogène naissant produit dans les putréfactions des matières albuminoïdes; de fait, la bilirubine et son premier produit d'oxydation, la biliverdine, lui donnent naissance dans de telles conditions. On en constate la présence dans le tiers inférieur de l'iléon, et surtout dans le gros intestin, immédiatement au-dessous de la valvule de Bauhin, et nous avons vu qu'elle prédomine comme matière colorante des excréments.

Une partie de l'urobiline, ainsi formée dans l'intestin, est résorbée et passe dans le sang, dans le sérum duquel Maly l'a trouvée chez le bœuf, puis, de là, va à son émonctoire naturel, le rein, par lequel elle est éliminée après son injection sous-cutanée.

Mais, comme les urines ne contiennent d'ordinaire que son chromogène, il faut admettre, ou bien que le dérivé de la bilirubine formé dans l'intestin est l'urobilinogène absorbé ensuite sur place, ou que l'urobiline qui a pénétré dans le sang y subit un phénomène complémentaire de réduction aboutissant à la production du chromogène incolore. Quoi qu'il en soit, le phénomène essentiel est que le pigment de l'urine normale (ou son chromogène) dérive de la matière colorante de la bile et, par cela, mérite bien le nom d'hydrobilirubine que lui a donné Maly. Ajoutons que l'antisepsie intestinale réalisée de diverses façons, en particulier par la diète lactée prolongée et les lavements simples mais abondants, produit, par ricochet, une diminution considérable de l'urobiline.

2° Hoppe-Seyler, Nencki et Sieber, en préparant l'hydrobilirubine au moyen de l'hémoglobine, de l'hématine et de l'hématoporphyrine, ont démontré expérimentalement que l'urobiline peut, dans certaines conditions, être considérée aussi comme un produit de rétrogradation directe de la matière colorante du sang, sans que celle-ci soit obligée de passer par le stade intermédiaire de la bilirubine; il est vrai que l'hématoporphyrine serait isomérique de la bilirubine, d'après Nencki et Sieber (1).

En est-il de même dans l'organisme, et l'hémoglobine peut-elle s'y transformer directement en urobiline en dehors du foie? L'expérience semble autoriser une réponse affirmative; en effet, outre que le pigment continue à se produire chez les animaux alors même qu'une fistule biliaire détourne complètement de l'intestin toute la bile que produit le foie, toutes les maladies qui déterminent une destruction abondante des globules sanguins ont comme conséquence une augmentation considérable de l'urobiline dans les urines: telles sont les fièvres typhoïde ou septique, le scorbut, le purpura hemorrhagica, etc.; l'ingestion d'acétylphénylhydrazine ou d'antifébrine (Mörner) produit un effet analogue. Il en est encore ainsi des extravasations sanguines de nature diverse: hémorragies cérébrales, abdominales, etc. (Kunkel, Bergmann, Dick).

Mais les extravasations du sang dans l'intimité des tissus y sont suivies de l'apparition de cristaux d'une matière colorante particulière, l'hématoïdine de Robin et Verceil, dont l'identité avec la bilirubine, indiquée d'abord par Virchow,

(1) Nencki et Sieber, *Monatshefte, f. Ch.*, t. IX, p. 115, et *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XXIV, p. 430, 1888.

(2) Salkowski, *Med. chem. Unters.*, t. III, p. 436, 1868.

a été démontrée ensuite par Robin, Jaffé et Salkowski (2). Langhans, Quincke, Cordua et v. Recklinghausen (1) ont vérifié expérimentalement cette transformation. D'autre part, la dissolution provoquée des globules sanguins ou l'injection d'une solution d'hémoglobine dans les vaisseaux sanguins est souvent suivie de l'apparition de la bilirubine dans l'urine. La conclusion, déjà indiquée, est que la bilirubine peut prendre naissance ailleurs que dans le foie, mais toujours aux dépens de la matière colorante du sang.

Enfin, l'hématoidine des extravasats anciens ne passe pas en nature dans les urines, mais est éliminée sous la forme d'urobiline dont elle augmente la proportion; de même, l'augmentation d'urobiline, que l'on constate au commencement et sur la fin de l'ictère bilirubinique, ne peut s'expliquer que par une transformation de la bilirubine, préalablement à son excrétion par la voie urinaire (Kunkel (2), Quincke (3), Geigel). Ces derniers faits doivent être rattachés, suivant Bunge, à l'action réductrice des tissus soustraits à l'action de l'oxygène de l'air et démontrée par Ehrlich (4).

De tout cela, il résulte que l'urobiline peut avoir une source autre que l'intestin, et qu'elle peut prendre naissance dans l'intimité des tissus ou dans l'intérieur des vaisseaux aux dépens de la matière colorante du globule sanguin; mais, dans cette rétrogradation, l'on observe encore des phases successives, avec production d'un terme intermédiaire qui paraît identique à celui qui se forme dans le foie, siège de la destruction normale des vieux globules rouges, c'est-à-dire à la bilirubine. Dans ce cas, il arrive souvent que celle-ci ne subit pas une transformation complète et qu'une partie, échappant à l'action réductrice des tissus ou de l'épithélium rénal, accompagne l'urobiline dans l'excrétion urinaire.

En 1890, Mac Munn (5) a publié un long travail dans lequel il donne les résultats de l'étude spectroscopique et de la mesure des bandes d'absorption des divers pigments urinaires normaux et pathologiques; il a étudié l'urobiline pathologique trouvée dans des urines de péritonite et d'hémorrhagies internes, l'urohématoporphyrine (ancienne urohématine) des urines de rhumatisants, de rougeole, méningite, péritonite et typhus, et l'urobiline normale, comparative-ment à divers produits de réduction de l'hématine en milieu acide ou alcalin. Il a constaté : — 1° l'identité de l'urobiline normale et du dérivé de l'hématine acide traitée par H<sub>2</sub>O<sup>2</sup>; — 2° la grande ressemblance qui existe entre l'urobiline normale et l'urobiline artificielle dérivée de l'hématine; — 3° une différence entre l'urobiline normale et l'hydrobilirubine; — 4° les relations intimes de l'hydrobilirubine avec la bilirubine de la bile; — 5° enfin, les rapports très voisins qui existent entre la stercobiline, l'urohématoporphyrine, et l'urobiline pathologique.

(1) V. Recklinghausen, *Handb. d. allg. Pathol. d. Kreislaufes u. d. Ernährung*, Stuttgart, 1883, p. 434.

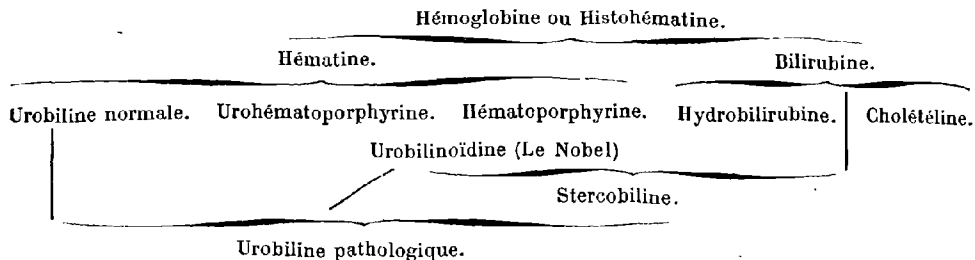
(2) Kunkel, *Virchow's Archiv*, t. LXXIX, p. 463, 1880.

(3) Quincke, *Virchow's Archiv*, t. XCV, p. 138, 1884.

(4) Ehrlich injecte dans le sang des matières colorantes bleues, bleu d'alizarine ou d'indophénol; ces matières circulent dans le sang avec leur coloration et vont se déposer dans certains tissus (tissu adipeux particulièrement) dont la coupe incolore se colore en bleu au contact de l'air (*Das Sauerstoffbedürfniss d. Organismus*, Berlin, 1885).

(5) Mac Munn, *Journ. of physiol.*, t. X, p. 71-121 et *Jahr. f. Thierch.* t. XX, p. 201, 1890.

Mac Munn présente les relations entre les différents pigments urinaires sous la forme du diagramme suivant :



Le stercobiline provient, en partie, suivant l'auteur, de l'hémoglobine contenue dans les aliments. Quant au chromogène de l'urobiline, il dérive de celle-ci par une réduction qui s'effectue dans le rein ou dans l'urine.

#### Rôle physiologique

Ce que l'on vient de lire sur le mode de formation et l'origine de l'urobiline montre assez qu'elle est un produit d'excrétion pour qu'il soit inutile d'insister.

#### De l'urobiline au point de vue pathologique

Si l'urobiline, ou plus exactement son chromogène, existe constamment dans l'urine normale, elle ne s'y trouve qu'en très minime proportion ; mais elle *augmente* notablement à l'état pathologique, dans toutes les maladies fébriles aiguës (fièvre intermittente, rhumatisme aigu, phthisie, pneumonie croupale, péritonite), et surtout celles qui sont accompagnées d'une destruction partielle des globules sanguins (Cazeneuve, Katz, Barquellini) (1) comme la fièvre typhoïde, la septicémie, la cirrhose du foie, le scorbut, etc., ainsi que dans les épanchements sanguins tels que hémorragies cérébrales, infarctus hémorragique du poumon, grossesse extra-utérine, hématocele rétro-utérin, suffusions sanguines, ecchymoses, etc., mais seulement quelques jours après l'hémorragie, quand l'hémoglobine du sang a subi les transformations nécessaires. Elle augmente encore à la suite des modifications qu'éprouvent les phénomènes d'assimilation ou de désassimilation dans le parenchyme hépatique, que ces modifications soient passagères ou persistantes, celles, par exemple, que provoquent les matières étrangères dont le sang est surchargé dans la fièvre ou après l'injection de tuberculine ou les troubles circulatoires de l'ictère et de la cholélithiase (Katz) (2), — dans la stase de la bile dans le foie, quand la diurèse est abondante (Hoppe-Seyler).

L'urobiline *diminue*, au contraire, dans les maladies accompagnées d'un ralentissement notable dans les phénomènes de nutrition générale, la chlorose, l'anémie, l'hystérie, la convalescence des fièvres graves, ainsi que

(1) Barquellini, *Lo sperimentale*, 1892, fasc. 2, p. 119.

(2) Katz, *Wien. med. Wochenschr.*, 1891, n° 28-32.

dans toutes les circonstances où l'activité du foie se ralentit, dans la stase de la bile sans écoulement vers l'intestin accompagnée d'une faible diurèse, et peu après la fin d'un ictère (Hoppe-Seyler) (1).

C'est à l'urobiline que l'on doit attribuer la coloration foncée des *urines hémaphéiques* de Gubler, très ressemblantes aux urines bilieuses par la coloration brunâtre du liquide et la couleur jaune de la mousse (Liebermann, Maly), urines accompagnées d'un ictère très léger, *ictère hémaphéique* limité à la face et aux sclérotiques, sans les démangeaisons vives et la décoloration des fèces que l'on observe dans l'ictère d'origine hépatique.

C'est là l'ICTÈRE UROBILINIQUE de Gerhardt, dont Quincke a contesté la réalité en ne voulant y voir qu'un faible degré d'ictère bilieux véritable; et, en effet, chez certains malades atteints de cirrhose hypertrophique du foie, l'ictère hémaphéique pur, après une durée variable, fait place à l'ictère bilieux décelé par la réaction de Gmelin. Dans ces cas, le sérum du sang contient toujours une certaine quantité de pigment biliaire non modifié, alors que l'urine ne renferme qu'un excès d'urobiline (Hayem, *Soc. méd. des hôpit.*, 17 mai 1895). Leube (2) a d'ailleurs, contrairement à l'opinion de Gerhardt, en constatant la présence de la bilirubine dans la sueur alors que l'urine ne contient que de l'urobiline, démontré que la coloration ictérique de la peau moyennement foncée, jaune verdâtre pâle ou sale, doit être attribuée à la bilirubine qui, pendant son passage à travers l'épithélium rénal, est réduite en hydrobilirubine, à moins cependant que l'urobiline qui se trouve à la fois dans le sang et dans l'urine ne soit transformée en bilirubine pendant son excrétion à travers les glandes sudoripares.

En résumé, comme la sortie de la matière colorante du sang hors des globules rouges a pour conséquence une production simultanée ou plutôt successive de bilirubine et d'urobiline, on comprend que l'ictère hémotogène et l'ictère urobilinique coexistent fréquemment et donnent lieu à des formes mixtes. Il doit en être de même, par surcroît, dans le cas d'ictère biliaire pur primitif, dans lequel les sels biliaires, déversés dans le sang en même temps que le pigment de la bile, déterminent une dissolution des globules sanguins avec production consécutive d'urobiline et d'une nouvelle quantité de bilirubine indépendante de celle qui provient du foie.

Grimm (3) a institué une série de recherches expérimentales dans le but de démontrer que, dans les divers cas d'urobilinurie, l'origine de l'urobiline doit être cherchée dans le foie. Il fait ingérer à un individu sain, et à jeun, des œufs crus, mollets ou durs, au nombre de trois à six, et étudie l'urine émise ensuite de temps en temps; c'est au bout de une à trois heures qu'il constate l'apparition de l'urobiline dans l'urine, mais avec des différences manifestes suivant l'état des œufs ingérés. L'excrétion est minimum, quelquefois nulle, avec les œufs durs, maximum avec les œufs crus, et persiste pendant une heure, plus longtemps si l'on ingère de nouveaux œufs; ces résultats montrent la périodicité de l'urobili-

(1) Hoppe-Seyler, *Virchow's Arch.*, t. CXXIV, p. 30, 1891.

(2) Leube, *Wüzb. Sitzungsber.*, 1888, 8.

(3) Grimm, *Virchow's Archiv*, t. CXXXII, p. 246, 1893.

urine qui dépend de la nature des aliments et de l'état de la digestion gastrique dont les produits traversent le foie avant d'arriver dans la circulation générale. L'auteur invoque également l'apparition simultanée, si fréquente dans l'ictère, des pigments biliaires et d'une quantité anormale d'urobiline. Suivant lui, la cause première de l'urobilinurie chez l'individu sain paraît être un trouble biliaire; une partie des matières premières apportées en excès aux cellules du foie se transforme en urobiline au lieu de donner uniquement des pigments biliaires; il en est précisément ainsi à la suite d'hémorragies internes dont les produits sont résorbés, et de toutes les circonstances dans lesquelles il y a décomposition pathologique des globules rouges, en un mot, quand le courant sanguin amène au foie des matières colorantes extravasées du globule; dès lors, les matériaux destinés à la formation de la bilirubine arrivent encore en quantité exagérée, comme dans les troubles biliaires, et produisent l'urobilinurie. Grimm conteste l'existence d'un ictère urobilique.

Dans l'ictère des nouveau-nés, on trouve souvent, dans le sédiment de l'urine, de l'urobiline solide libre, ou encore adhérente à la surface, ou bien contenue dans l'intérieur de cylindres urinaires.

#### 2° Uroroséine.

Nencki et Sieber (1) ont donné le nom d'uroroséine à la matière colorante rouge qui se développe en quelques minutes dans certaines urines abandonnées à l'air après addition d'un acide minéral, mais non pas organique. Les auteurs l'ont trouvée dans environ 10 p. 100 des urines pathologiques les plus diverses, dans la chlorose, la néphrite, le carcinome de l'œsophage, l'ulcère de l'estomac, la fièvre typhoïde, la pérityphlite, l'ostéomalacie, le diabète; la coloration disparaît souvent de l'urine pendant quelques jours sans cause saisissable, pour réapparaître ensuite.

Rosin (2) a constaté que la couleur rouge qui apparaît dans l'urine normale traitée par son volume d'acide chlorhydrique ou nitrique se comporte, à l'égard de l'éther et des alcalis, comme l'uroroséine de Nencki et Sieber. Elle paraît indépendante du régime alimentaire. Les conditions particulières d'apparition de l'uroroséine ont fait présumer à Rosin (3) qu'elle dérive d'un chromogène spécial qu'il a réussi à isoler en partant de l'urine du cheval et particulièrement des bovidés qui en renferme une proportion relativement énorme. Ce chromogène existe en faible quantité dans l'urine normale de l'homme, mais augmente notablement dans les affections pathologiques qui sont accompagnées d'une altération profonde dans les phénomènes d'assimilation et de désassimilation et

(1) Nencki et Sieber, *Journ. f. prakt. Chem.* (2), t. XXVI, p. 333, 1882.

(2) Rosin, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1889, p. 510.

(3) Rosin, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1893, n° 3, p. 51 et *Jahr. f. Thierch.*, 1893, p. 535.

d'une diminution notable des forces : diabète sucré, néphrite, cancer, dilatation stomacale, anémie pernicieuse, typhus et phthisie.

**Extraction du chromogène de l'uroroséine.** — L'urine de cheval ou de bœuf est précipitée par l'acétate de plomb; le filtratum, traité par l'ammoniaque, donne un nouveau précipité qu'on recueille encore; les précipités plombiques réunis et séchés à 70°, sont épuisés par l'alcool absolu dans un appareil à reflux jusqu'à ce qu'ils ne cèdent plus de matière colorable en rose par le mélange d'acide chlorhydrique et chlorure de chaux. Les solutions alcooliques, privées de plomb par l'hydrogène sulfuré, sont filtrées et concentrées à sirop. L'extrait, qui contient le chromogène, des sels, des dérivés aromatiques, un pigment jaune, etc., est précipité par l'éther; la solution aqueuse limpide est évaporée et le résidu épuisé par l'éther qui enlève les dérivés phénoliques. On le dissout ensuite dans le moins possible d'alcool et additionne le liquide filtré d'éther jusqu'à commencement de trouble. Par le repos, le chromogène cristallise en aiguilles transparentes et incolores (Rosin).

La substance mère de l'uroroséine n'appartient pas à la classe des sulfoconjugués. Ses solutions incolores sont colorées en rose, lentement par simple acidulation et contact des éléments oxydants naturels de l'urine, plus rapidement au contact de l'air ou mieux d'un agent d'oxydation tel que eau de chlore ou solution de chlorure de chaux; la coloration est activée par une température de 70 degrés.

**Extraction de l'uroroséine.** — On additionne l'urine décolorée au préalable par le noir animal ou l'acétate de plomb (Rosin), de  $\frac{1}{10}$  de son volume d'acide sulfurique ou chlorhydrique en refroidissant le mélange qui prend en quelques minutes une coloration rouge rosé, si elle renferme le pigment en quantité suffisante. On épuise le liquide acide par l'alcool amylique en agitant avec précaution pour éviter une émulsion; l'alcool s'empare de la matière rouge. — Pour obtenir une solution plus concentrée, on réduit rapidement, par évaporation au bain-marie, deux ou trois litres d'urine à la moitié, acidule le liquide refroidi à 30° par l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique dilué, introduit dans le mélange de la laine décreusée, et y ajoute un excès d'acétate de sodium qui détermine la fixation du pigment sur la laine. Celle-ci est soigneusement lavée à l'eau, séchée à l'air et épuisée par l'alcool absolu bouillant acidulé très légèrement par l'acide sulfurique qui dissout l'uroroséine. La solution, ainsi préparée, est la plus pure et la plus stable qu'on ait pu obtenir; elle se décolore, il est vrai, peu à peu, mais présente encore après des semaines ses bandes d'absorption caractéristiques (Nencki et Sieber).

**Propriétés.** — On n'a pu préparer l'uroroséine en quantité suffisante pour l'obtenir à l'état solide dans un état de pureté suffisante. Ce ne sont donc que ses solutions dont les propriétés ont été étudiées.

Elle se dissout avec coloration rouge dans l'eau, l'alcool, l'alcool amylique, plus difficilement dans l'éther acétique. La solution aqueuse ne la cède pas à

l'éther, au chloroforme, à la benzine, ni au sulfure de carbone. Ces diverses solutions, rouges, cèdent la matière colorante à la laine qu'on y plonge; la laine teinte cède à son tour l'uroroséine à l'alcool un peu acidulé.

La solution alcoolique, examinée au spectroscope, possède une bande d'absorption dans le vert, entre et presque au milieu des raies D et E, laquelle s'étend plus loin, vers la droite, dans les solutions concentrées.

L'uroroséine libre a les propriétés d'un *acide*; aussi forme-t-elle avec les solutions aqueuses, alcooliques ou éthérées d'alcalis, des sels solubles et incolores qui régénèrent la coloration primitive par saturation au moyen de l'acide chlorhydrique. La solution alcoolique acidulée est également décolorée par la poudre de zinc, mais vire de nouveau au rouge par abandon au contact de l'air, et montre encore la bande d'absorption de l'uroroséine.

Ainsi que le laisse prévoir sa préparation, l'uroroséine est très instable; elle est décomposée par évaporation de ses solutions aqueuses ou alcooliques, avec production de gouttelettes résineuses brunâtres, ainsi que par la putréfaction. D'ailleurs, l'urine qui la renferme, colorée en rose par l'acide chlorhydrique, se décolore déjà au bout de quelques heures à la température ambiante.

**Réactions caractéristiques.** — L'uroroséine est caractérisée par la bande d'absorption de sa solution amylique, à laquelle peut s'ajouter, en F, une bande analogue à celle de l'urobiline; le rouge d'indigo donne aussi une bande d'absorption dans le vert, mais distincte de celle de l'uroroséine, parce que le pigment passe de l'urine acidifiée dans l'éther (qui n'entraîne pas l'uroroséine) et qu'il n'est pas décoloré par l'alcalinisation de l'urine.

Pour reconnaître la présence du chromogène, on épuise l'urine alcalinisée par agitation avec de l'éther qui s'empare du sel formé; l'éther décanté est traité par un acide minéral en présence d'un peu de chlore; l'acide s'empare de l'uroroséine et se colore en rose, tandis que le rouge d'indigo reste dissous dans l'éther (Rosin).

On ne sait encore rien sur l'origine et le rôle de l'uroroséine ou plutôt de son chromogène; elle ne paraît pas non plus, du moins jusqu'à présent, avoir une valeur diagnostique sérieuse.

### 3° *Matières colorantes humiques*

Sous l'influence de l'air, les urines additionnées d'acides minéraux prennent souvent, surtout à chaud, une coloration brunâtre plus ou moins foncée due à la formation de substances brunes ou noires, que les recherches de Udranski (1) ont démontrées être constituées par des produits humiques à formation plus ou moins complète, qui résulteraient de la décomposition par les acides des matières hydrocarbonées que contiennent les urines normales. Il a déjà été question de colorations foncées constatées quelquefois dans des urines fraîche-

(1) Udranski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 537, 1897; t. XII, p. 13, 1888.



ment émises et dues encore à des pigments humiques dont on doit à Udranski une étude spéciale (p. 929); mais il s'agit, cette fois, de dérivés analogues non préexistants dans l'urine.

**Préparation.** — L'urine réduite au sixième, par évaporation, est additionnée de  $\frac{4}{10}$  d'acide chlorhydrique concentré, abandonnée au repos pendant quarante-huit heures à l'air, puis filtrée; le liquide bouilli pendant plusieurs heures (de 2 à 18) abandonne une poudre noire qu'on lave à l'eau d'abord froide, puis bouillante, à l'alcool, à l'éther; on la dissout dans trois à quatre volumes de lessive de soude, décante le liquide clair, la reprécipite par l'acide sulfurique, la lave encore, et sèche le produit final dans le vide sur l'acide sulfurique.

**Propriétés.** — La matière humique ainsi extraite de l'urine normale forme des lamelles brillantes et fragiles, brun noir, insolubles ou très peu solubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, les acides étendus et même concentrés, très solubles dans l'alcool amylique et tous les alcalis, ainsi que dans l'acide azotique concentré contenant un peu d'acide nitreux (coloration rouge fugace); les solutions ne montrent aucune bande d'absorption. La chaleur la décompose sans volatilisation, avec dégagement d'une odeur d'acide formique, et laisse, après la calcination, une trace de cendres exemptes de fer. Par la fusion potassique, elle donne de l'ammoniaque, les acides gras en C<sup>1</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>4</sup> et d'autres très élevés dans la série, les acides oxalique et protocatéchique, de la pyrocatechine et de l'acide hymatomélanique. Sa composition centésimale, un peu variable suivant son origine (urine normale, urine diabétique, mélange de solutions de glucose et d'urée), est la suivante :

C	53,3 — 57,8
H	4,0 — 4,25
Az	6,7 — 10,30

Ce groupe de matières colorantes humiques renfermé certainement des produits aussi nombreux qu'insuffisamment déterminés, d'ailleurs souvent peu différents les uns des autres, et qui représentent peut-être chacun une étape dans la transformation des substances génératrices; on doit y faire rentrer l'UROMÉLANINE de Plosz (1), l'UROPHÉINE de Heller (2), l'UROCHROME de Thudichum (3), l'URIANE et l'URIANINE de Schunck (4), le pigment brun et ferrugineux (?) qui, d'après Kunkel (5), imprègne l'acide urique précipité de l'urine par l'acide chlorhydrique.

(1) Plosz, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 89, 1884.

(2) Heller, *Ses Archives* (2), t. I, p. 87, 1852.

(3) Thudichum, *Brit. mod. Journ. N. S.*, t. CCI, p. 509, 1864, et *Journ. of the Soc. chem.* (2) t. XIII, p. 397 et 401, 1875.

(4) Schunck, *Jahresber. f. Chem.*, 1866, p. 750.

(5) Kunkel, *Jahresber. f. Thierch.*, 1881, p. 246.

### Urochrome

Thudichum a extrait son urochrome de l'urine par divers procédés ; ce pigment constituerait la seule matière colorante jaune de l'urine normale. Il forme des croûtes jaunes solubles dans l'eau ; la solution, d'un jaune pur, s'oxyde à l'air et devient rouge ; elle renferme alors un corps voisin de l'uroérythrine, auquel beaucoup d'urines pathologiques devraient leur coloration. L'ébullition avec les acides la décompose en trois produits insolubles dans l'eau, l'uro-mélanine brune de l'auteur, l'uropittine jaune, enfin l'acide omicholique rouge, analogue à l'oxyde d'omichmyle de Scharling. Il est soluble également dans l'alcool et l'éther, ainsi que dans les acides et les alcalis étendus. Les solutions alcoolique ou aqueuse un peu acidulée, mais non alcalines, montrent un spectre d'absorption particulier contenant une bande noire étroite mais peu intense, entre F et G, très près de F, disparaissant par l'addition d'un alcali. D'après Maly (1), l'urochrome extrait du précipité plombique par l'acide sulfurique dilué est rougeâtre et possède un spectre d'absorption identique à celui de l'urobiline.

### 4° Mélanine

L'urine des malades atteints de tumeurs mélaniques est quelquefois noirâtre au sortir de la vessie, mais, le plus souvent, ne devient brun noir et même noire que par le repos au contact de l'air ou de la lumière ou, plus rapidement, au contact d'agents d'oxydation tels que l'acide azotique, l'acide chromique, l'eau de brome, le perchlorure de fer. Le pigment qui se développe dans ces conditions et qui est complètement différent des matières humiques dont il vient d'être question, a été étudié spécialement par Mörner (2), et la matière chromogène qui lui donne naissance par Gangholfer et Przibram (3) ; il paraît identique à la *PHУМАТНОРУСИНА* extraite par Berdez et Nencki (4) des tumeurs mélaniques, chez l'homme.

**Extractions et propriétés du chromogène mélanique.** — Cette matière étant précipitée incomplètement par les terres alcalines, mais en totalité par le sous-acétate de plomb, on traite l'urine par ce dernier réactif qui entraîne le chromogène ; le précipité, lavé à l'eau bouillie, est mis en suspension dans de l'eau purgée d'air, puis décomposé par un courant de gaz sulfhydrique ; le liquide

(1) Maly, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CLXIII, p. 90.

(2) Mörner, *Zeitch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 66, 1887.

(3) Gangholfer et Przibram, *Prager Vierteljahrsch.*, t. CXXX, p. 77, 1876.

(4) Berdez et Nencki, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XX, p. 346, 1886. La mélanine des tumeurs mélaniques a été étudiée précédemment comme néoformation du tissu conjonctif (V. p. 436).

filtré, incolore, se colore peu à peu en brun pendant son évaporation et laisse un résidu amorphe, brun noir, qu'on lave à l'alcool et à l'éther et dessèche.

Ce résidu est insoluble dans l'eau, l'alcool froid, l'éther, les acides minéraux étendus, l'acide acétique, partiellement soluble en brun dans l'alcool chaud. Par la distillation sèche, il se décompose en produits ammoniacaux divers avec résidu ferrugineux peu abondant; la fusion potassique donne des acides gras liquides à odeur butyrique. Dans certaines préparations (précipitation de l'urine par l'eau de chaux), le produit obtenu se composait de deux parties, l'une identique au résidu précédent, la seconde soluble avec coloration brune dans l'alcool, l'éther, les acides et les alcalis.

**Extraction et propriétés de la mélanine urinaire.** — L'urine noircie par un contact suffisant avec l'air est précipitée par la baryte; le précipité jaune brun foncé lavé à l'eau, puis à la soude caustique, cède à celle-ci son pigment qu'on reprécipite de la solution alcaline filtrée par saturation sulfurique; on le purifie par des solutions dans les alcalis et des reprécipitations par les acides, le lave à l'eau, à l'alcool et à l'éther, et enfin le dessèche sur le bain-marie.

On obtient ainsi une poudre brun noir, amorphe, non fusible à 120°, insoluble dans l'eau, l'alcool amylique, l'éther, les acides dilués et l'acide acétique, un peu soluble à chaud dans l'alcool acidulé par l'acide sulfurique, en partie soluble dans l'acide sulfurique concentré et chaud et reprécipité par addition d'eau, très soluble dans les alcalis avec coloration allant du jaune au rouge brun et reprécipitée par les acides, ainsi que par la baryte, le chlorure de baryum, le sulfate de magnésium, le sous-acétate de plomb. Elles se dissout aussi dans l'acide azotique à 25 p. 100, avec une coloration jaune que l'ammoniaque fonce.

Les solutions ne montrent aucune bande d'absorption au spectrophotomètre, mais absorbent partiellement la lumière avec une activité croissante du rouge vers le violet.

Les chiffres suivants donnent la composition centésimale comparée de la mélanine de l'urine et de celle de néoplasmes :

	Uromélanine.	Mélanine des tumeurs.
C	53,76	55,72
H	5,95	6,00
Az	12,27	12,30
S	9,01	7,97
Fe	0,20	0,07

La concordance de ces chiffres montre l'analogie extrême des deux variétés de mélanine, analogie que vient encore accentuer cette remarque que l'uromélanine, mise en digestion dans l'acide chlorhydrique chaud à 10 p. 100, perd la majeure partie de son fer et n'en garde plus que 0,028 p. 100.

#### Conditions d'apparition de la mélanine dans l'urine

L'uromélanine a été rencontrée surtout chez les malades atteints de cancer mélanique, mais ne constitue pas un signe nécessaire et constant de cette affec-

tion, bien que, par sa présence, elle ait une valeur diagnostique considérable. On a pu en signaler la présence exceptionnelle dans le cancer non pigmentaire, dans le marasme simple et même dans des inflammations et dans la tuberculose intestinale (1). On ignore, d'ailleurs, si la mélanine est un pigment spécial au cancer mélanique, ou si elle ne provient pas de l'augmentation anormale d'une matière pigmentaire dont l'urine physiologique ne contiendrait que des traces.

La mélanine est le plus souvent en dissolution, mais peut se trouver sous forme de grains microscopiques noirs mélangés au sédiment urinaire. On a dit que ce n'est qu'exceptionnellement qu'elle préexiste dans l'urine fraîchement émise et qu'elle s'y trouve d'ordinaire sous la forme d'un chromogène incolore, le MÉLANOGÈNE de Thomas, qui lui donne naissance par oxydation, au contact de la lumière; aussi l'urine mélanogénique garde-t-elle sa coloration primitive quand on la soustrait au contact de l'air et de la lumière. Il n'y a aucune proportion entre la quantité de mélanogène urinaire et l'intensité du cancer mélanique; outre que cette quantité varie constamment, qu'elle peut même devenir momentanément nulle, on la voit quelquefois diminuer lentement jusqu'à disparition complète de la réaction, alors que la néoformation continue sa progression ascendante.

On ne sait encore où est le siège de la réduction du pigment de la tumeur entraîné par le sang avec transformation en mélanogène incolore; Ganghofner et Pzribram le placent dans le foie.

Sous le nom de MÉLANÉMIE, Thomas (2) entend une modification pathologique du sang et de l'urine observée surtout au cours de la malaria grave et de longue durée, et consistant en la présence, dans ces deux liquides, d'un pigment foncé, de nature insuffisamment déterminée, et qu'on trouve encore dans des états morbides autres que la néoplasie mélanique. On a pu extraire ce pigment du sang; il est noir ou brun noir, et circule dans les vaisseaux à l'état solide, en partie libre sous la forme de grains très fins arrondis ou irréguliers, de la grosseur des globules sanguins, en partie incorporé dans le protoplasma des globules blancs. On a dit depuis longtemps qu'il manque dans la rate (Virchow, Frerichs), et même quelquefois dans le sang (Arustein) (3), retenu qu'il est dans les capillaires des divers organes et spécialement des reins où il forme de petits amas foncés dans le glomérule et les canaux contournés; de là, il se répand dans tout l'organe et passe dans l'urine. Par suite d'inflammations localisées autour des vaisseaux obstrués par ces amas de matière noire, l'urine renferme souvent, outre le pigment libre, de l'albumine, du sang, divers éléments cellulaires, des cylindres dans lesquels il peut encore être englobé.

L'apparition de ce pigment dans l'urine vient confirmer l'existence antérieure d'une affection malarienne intense.

Leube (2) a eu l'occasion d'étudier une nouvelle matière spéciale qui colorait en noir l'urine d'un malade de soixante-seize ans atteint d'ostéomalacie compliquée de néphrite et de cystite.

(1) Lire à ce sujet, dans *Jahr. f. Thierch.*, 1892, t. XXII, p. 542, un travail sur une urine noire dans un cas de tuberculose intestinale.

(2) Thomas, *Anal. des Harns*, Neubauer et Vogel, 1890, semiotischer Theil, p. 61.

(3) Leube, *Virchow's Archiv*, t. CVI, p. 418, 1886.

## CHAPITRE IX

## HYDROCARBONÉS

## Généralités

La présence constante de petites quantités d'hydrocarbonés dans l'urine normale paraît aujourd'hui démontrée (Udranszky) (1) : on y trouve de la *gomme animale* de Landwehr et de la *glucose*, mais celle-ci en quantité si faible qu'on ne peut la déceler par les réactions habituellement employées pour sa recherche ; elle peut contenir également quelque peu des hydrocarbonés qui résultent de la présence de la *mucine*.

La fermentation ammoniacale de l'urine détermine la disparition, par combustion, d'une partie au moins, sinon de la totalité, des hydrocarbonés qu'elle contient normalement (Salkowski) (2).

Après l'ingestion d'une grande quantité d'un sucre quelconque, glucose, sucre de cannes ou sucre de lait, une minime proportion passe dans les urines (Worm-Müller) (3) ; dans ces conditions, c'est la lactose et la galactose qui passent le plus facilement, la glucose, la lévulose et le sucre de cannes étant plus complètement et facilement assimilés (Hofmeister) (4).

A l'état pathologique, l'urine peut contenir, en proportion d'ailleurs très variable, de la glucose (glucosurie), mélangée ou non de *lévulose* et de *lactose* (diabète sucré) ; quelques urines de diabète renferment du glycogène. On a signalé, récemment, la possibilité de l'apparition d'un nouveau groupe de matières sucrées, des *pentoses* dans les urines.

La présence d'hydrocarbonés dans l'urine normale est décelée par un ensemble de réactions que nous allons passer en revue :

(1) Udranszky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII et XIII.

(2) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 270, 1889.

(3) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXXIV, p. 576, 1884.

(4) Hofmeister, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XXV, p. 240, 1889.

### Réactions communes aux hydrocarbonés contenus dans l'urine normale

Ces réactions se divisent en trois groupes : — 1° Réaction du furfurole; — 2° réaction du chlorure de benzoyle en milieu alcalin; — 3° enfin action réductrice de l'urine.

**1° Réaction du furfurole.** — Cette réaction est basée sur la décomposition de tous les hydrocarbonés au contact de l'acide sulfurique concentré et chaud, avec production de furfurole (Guyard) (1) que l'on décèle à l'aide, soit de la xylidine (Schiff) (2), soit du thymol ou du naphthol- $\alpha$  (Molisch) (3).

a) *Réaction de la xylidine.* — Une bandelette de papier à filtre blanc trempée dans un mélange de volumes égaux de xylidine et d'acide acétique glacial additionné d'un peu d'alcool, puis bien desséchée et exposée aux vapeurs de furfurole, se colore en rouge; la réaction réussit encore avec les vapeurs qui se dégagent d'une goutte d'une solution à 0,2 p. 100 de glucose chauffée avec 1 centimètre cube d'acide sulfurique, et se montre souvent d'une exquise sensibilité pour l'urine normale (Udranszky).

b) *Réaction du thymol.* — Le mélange de 1/2 à 1 centimètre cube de solution sucrée et de deux gouttes d'une solution à 15 ou 20 p. 100 de thymol dans l'alcool prend, par l'addition de 1 à 2 volumes d'acide sulfurique concentré, une coloration cinabre, rubis ou rouge carmin. Le liquide étendu d'eau reste coloré en rouge et abandonne, après quelque temps, des flocons rouges d'une matière soluble dans l'alcool, l'éther et les lessives alcalines, avec une coloration jaunâtre que l'ammoniaque rend franchement jaune. On peut ainsi déceler jusqu'à 0<sup>es</sup>,000.01 p. 100 de sucre en solution. La réaction s'applique également bien aux hydrocarbonés et aux glucosides.

c) *Réaction du naphthol- $\alpha$ .* — En opérant comme pour le thymol, avec une solution alcoolique de naphthol- $\alpha$  à 15 ou 20 p. 100, on obtient un mélange de couleur violet foncé un peu pourpre. L'addition d'eau provoque la formation d'un précipité bleu violet ou bleu sombre, soluble en jaune dans l'alcool et l'éther, en jaune d'or dans les lessives alcalines; l'ammoniaque le réunit en gouttelettes jaune brun. La réaction de coloration réussit encore avec une solution de sucre à 0,000.01 p. 100, mais l'addition d'eau ne détermine plus la formation du précipité au-dessous de 0,1 p. 100 de sucre. Cette réaction décèle aussi bien les sucres et les glucosides que la cellulose, les gommages, la lichénine, la dextrine, l'inuline, le glycogène.

Le mélange sulfurique concentré, coloré en violet bleu, présente, au spectroscope, deux bandes d'absorption, l'une entre D et E, l'autre allant de F jusqu'à l'extrémité du violet (Udranszky) (4).

(1) Guyard, *Bull. d. la Soc. chim.* (2), t. XLI, p. 289, 1884.

(2) Schiff, *Ber. d. ch. Ges.*, t. XX, p. 540, 1888.

(3) Molisch, *Monatsh. f. Ch.*, t. VII, p. 198, 1886, et *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1888, p. 34 et 49.

(4) Udranszky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 364, 1888.

On ne connaît pas le résultat de la réaction du furfurole sur la gomme animale; pour l'acide glycuronique, il serait positif, d'après Udranszky, négatif au contraire, suivant Molisch.

**2° Réaction du chlorure de benzoyle.** — Baumann (1) a montré que, si l'on traite l'urine par le chlorure de benzoyle, puis par une solution de soude pour le décomposer, on obtient un précipité formé par les combinaisons benzoylées de diverses substances, parmi lesquelles Wedensky (2) a constaté la présence constante de la gomme animale et d'un corps très ressemblant à la glucose.

Ce précipité forme une poudre non nettement cristallisée, jaunâtre, ramollie à 40°, fusible à 60°, qui réduit la liqueur cupro-potassique et se décompose, au contact de l'acide sulfurique dilué, en acide benzoïque et en une substance soluble qui réduit les oxydes cuivrique et bismuthique en milieu alcalin et peut régénérer la combinaison benzoïque dont elle provient (Wedensky).

100 centimètres cubes d'urine fournissent de 0<sup>sr</sup>,138 à 1<sup>sr</sup>,309 d'éther benzoïque, proportion essentiellement variable suivant les individus, le moment de la journée et diverses circonstances (Wedensky).

La réaction est assez sensible pour que l'on obtienne encore un précipité floconneux très net avec une solution de 1 ou 2 milligrammes de glucose dans 100 centimètres cubes d'eau que l'on additionne de 2 centimètres cubes de chlorure de benzoyle et de la quantité suffisante de soude.

**3° Action réductrice de l'urine normale.** — L'urine normale possède souvent (quinze fois sur soixante urines d'après Worm-Müller (3), quatorze fois sur cent d'après Nylander) (4) un pouvoir réducteur manifeste, bien qu'extrêmement faible, aussi bien pour les solutions alcalines d'oxyde cuivrique ou mercurique que pour l'acide orthonitrophénylpropionique qu'elle transforme en indigo bleu en présence des alcalis (5); nous verrons plus tard que, par suite de son peu d'intensité, cette action réductrice ne gêne en rien la recherche et la détermination quantitative du sucre dans le diabète, ainsi qu'on pourrait s'y attendre.

La réduction de la liqueur de Barreswill par l'urine normale varie proportionnellement à la densité du liquide, et correspond à celle d'une solution de glucose de 0,15 à 0,40 p. 100 (Flückiger, Munk, Salkowski), de 1<sup>sr</sup>,50 à 1<sup>sr</sup>,75 seulement, pour les vingt-quatre heures, suivant Stillingfleet Johnson (6); elle diminue de 1/3 par l'évaporation de l'urine à 60°, des 5 6 par l'évaporation à 100°. Les éléments réducteurs de l'urine sont solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther, précipités plus ou moins complètement par la baryte, l'acétate et le sous-acétate de plomb, l'acide phosphotungstique (Flückiger) (7).

(1) Baumann, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XIX, p. 3220, 1888.

(2) Wedensky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 122, 1888.

(3) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXVII, p. 110, 1882.

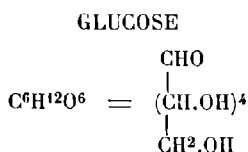
(4) Nylander, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 181, 1883-1884.

(5) La production d'indigo bleu par l'urine, aux dépens de l'acide orthonitrophénylpropionique, a été étudiée par Heckenhain (*Über das Vorkommen reduzierender Substanzen im Harn*, Diss. Erlangen, 1887) qui a montré qu'elle est indépendante de la présence des éléments azotés de l'urine, acide urique et créatinine, sans influence sur le réactif.

(6) Flückiger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 333, 1885.

(7) Stillingfleet Johnson, *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 68, 1890.

Outre les hydrocarbonés, l'urine contient des principes azotés auxquels revient une part de son action réductrice ; ce sont l'acide urique et la créatinine, auxquels Salkowski attribue de  $\frac{1}{6}$  à  $\frac{1}{3}$  de cette action, tandis que Worm-Müller (1) en donne  $\frac{1}{4}$  à l'acide urique et seulement une partie insignifiante à la créatinine, et que Stillingfleet Johnson en attribue les  $\frac{3}{4}$  à la créatinine et  $\frac{1}{4}$  seulement à l'acide urique, c'est-à-dire n'admet pas la présence de la glucose. Cependant Worm-Müller a montré que la levure de bière fait disparaître, dans l'urine normale, une proportion de substance réductrice correspondant à 0,01-0,02 p. 100, rarement 0,05 p. 100 de sucre, sans faire tomber complètement l'action réductrice du liquide fermenté. D'après Flückiger (2), la majeure partie de l'action réductrice de l'urine, abstraction faite de la part revenant à l'acide urique et à la créatinine, paraît devoir être attribuée à une combinaison conjuguée et azotée de l'acide glycuronique analogue à celle que Schmiedeberg (3) a pu en retirer ; mais cette combinaison possède-t-elle seulement une action sur la liqueur de Barreswill ? en tout cas, l'acide phénylglycuronique pur, préparé par Külz (4), en est dépourvu.



C'est à Brücke que l'on doit les premières recherches sur la présence de la glucose dans l'urine de l'homme sain soumis à un régime mixte. Plus tard Bence-Jones et Kühne, se rangeant à l'avis de Brücke, admirent que, dans les conditions ordinaires de l'existence, l'urine normale contient des traces de sucre, opinion d'ailleurs contestée par d'autres physiologistes et en particulier par Seegen, qui déclarèrent absolument insuffisantes les preuves expérimentales données par Brücke.

Aujourd'hui la question semble devoir être résolue par l'affirmative, et l'on peut admettre, avec Pavy et Abeles, que l'urine normale de l'homme contient toujours des traces de glucose estimées à 0,005 p. 100 par le premier, à 0,02 p. 100 par Abeles. Ces chiffres sont trop faibles, d'après les résultats de Quinquaud (5) qui a déterminé le pouvoir réducteur de l'urine avant et après fermentation avec la levure de bière, et trouvé ainsi que la quantité de glucose physiologique excrétée par jour, chez l'homme sain, oscille entre 0<sup>gr</sup>,38 et 0<sup>gr</sup>,62. Seegen lui-même n'a plus contesté la possibilité de la présence du sucre dans l'urine, d'autant plus que les faits physiologiques l'expliquent parfaitement ; outre que le sang, d'où proviennent les principes de l'urine, contient normale-

(1) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXXIII, p. 211, 1884.

(2) Flückiger, *loc. cit.*

(3) Schmiedeberg, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XIV, p. 307, 1881.

(4) Külz, *Pflüger's Archiv*, t. XXX, p. 485, 1883.

(5) Quinquaud, *C. R. Soc. de biol.*, t. XLI, p. 349, 1890.



ment et constamment de la glucose, on sait que l'injection directe de glucose dans le sang comme l'ingestion d'une proportion notable soit de glucose (Vogel) (1) soit de toute substance transformée par la digestion en glucose, l'amidon par exemple (Hofmeister, 1890) (2) détermine l'apparition consécutive, mais passagère, d'une certaine quantité de sucre dans l'urine (3) (GLUCOSURIE ALIMENTAIRE).

Mais, pour démontrer d'une manière irréfutable la présence de la glucose à l'état de traces dans l'urine physiologique, les réactions qualitatives et, en particulier, les phénomènes de réduction qu'elle provoque sont absolument insuffisants; de toute façon, l'on doit procéder à l'extraction préalable du sucre de l'urine et caractériser le produit de l'opération, aussi longue que délicate. Nous verrons bientôt les procédés analytiques que l'on peut utiliser dans ce but.

A l'état pathologique, la quantité de sucre peut augmenter considérablement dans l'urine et constituer soit la glucosurie passagère, soit le diabète sucré persistant; le type d'élément sucré que contient alors l'urine est la glucose dont la quantité, très variable suivant les cas, peut atteindre et même dépasser les chiffres de 300 à 800 grammes dans les vingt-quatre heures; dans les cas très graves, l'élimination du sucre ne subit que des variations insignifiantes ou de peu d'importance dans une même journée, tandis que, dans les cas légers, elle éprouve une augmentation manifeste et momentanée après les principaux repas, ainsi qu'après l'ingestion d'hydrocarbonés.

La GLUCOSURIE PASSAGÈRE se produit dans des conditions très diverses, dont la plupart sont de nature expérimentale; ainsi, après la piqûre du plancher du quatrième ventricule (Cl. Bernard), l'extirpation ou la dégénérescence provoquée du plexus solaire (Lustig) (4), dans la sciatique, dans les empoisonnements par l'oxyde de carbone, le nitrite d'amyle et le curare, après ingestion de phloridzine, de vératrine (Araki), dans le choléra, après l'injection d'une grande quantité d'eau un peu salée ou d'une solution sucrée dans le sang. Lépine attribue la glucosurie passagère provoquée par la phloridzine comme par la vératrine, chez les grenouilles (Araki), à une exagération de l'action saccharifiante du sang dont on peut trouver alors le ferment diastasique en excès dans l'urine (5).

**Propriétés de la glucose.** — Nous ne passerons en revue que celles, des propriétés de la glucose, qui nous intéressent soit au point de vue de son extraction de l'urine, soit à celui de sa caractérisation.

(1) Vogel (*Virchow's Pathol.*, t. VI, 2, p. 490) a observé la présence du sucre en quantité notable dans l'urine des trois premières heures, après l'ingestion de 100 grammes de sucre ou plus, en solution, par l'homme sain. Cependant Worm-Müller et Hofmeister ont constaté que, dans les conditions normales, des quantités de 200 grammes de glucose sont complètement assimilées (cités par Kraus et Ludwig, *Wien. klin. Woch.*, 1891, n° 46).

(2) Hofmeister, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, t. XXVI, p. 355, 1890.

(3) Kratschmer (*Centr. bl. f. d. med. Wissensch.*, 1886, p. 257) a observé, après l'ingestion de grandes quantités de bière, l'excrétion d'une urine peu colorée, de faible densité (1005 à 1008) et contenant du sucre; mais cette glucosurie passagère, d'origine alimentaire, ne s'observe pas chez tout le monde. Helfreich (Dissert. Würzburg) a démontré que, si le régime exclusivement végétal fait apparaître le sucre dans l'urine, il n'en est jamais ainsi avec la diète carnée.

(4) Lustig, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1892, n° 31.

(5) Lépine, *C. R. Soc. Biol.*, t. XLIV, p. 544, 1892.

La glucose est très soluble dans l'eau froide, peu soluble dans l'alcool froid, plus soluble à chaud ainsi que dans l'alcool méthylique, insoluble dans l'éther; elle cristallise à l'état anhydre de ses solutions alcooliques, avec 1 aq de ses solutions aqueusés.

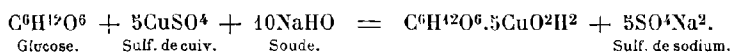
La glucose forme un certain nombre de combinaisons très intéressantes, parmi lesquelles nous citerons celles qu'elle donne avec le chlorure de sodium, les alcalis, l'oxyde de plomb, l'hydrate cuivrique, l'acide benzoïque et la phénylhydrazine.

1° *Glucose et chlorurè de sodium*  $(C^6H^{12}O^6)_2NaCl, H^2O$ , cristallise de l'urine diabétique concentrée par évaporation, ou des mélanges de solutions de sel et de glucose, et se dissout dans l'alcool méthylique.

2° *Glucosate de potassium*  $C^6H^{10}O^6K$ , précipité amorphe, obtenu en mélangeant une solution alcoolique de potasse à une solution de glucose dans l'alcool fort, très soluble dans l'eau; la solution aqueuse jaunit à la lumière.

3° *Glucosate de plomb*, complètement insoluble quand il est préparé par l'action successive de l'acétate de plomb et de l'ammoniaque sur une solution de glucose.

4° *Glucose et hydrate cuivrique*  $C^6H^{12}O^6, 5CuO^2H^2$ , précipité bleu complètement insoluble, obtenu par le mélange de solutions aqueuses de glucose, sulfate de cuivre et soude dans la proportion de 1 molécule de glucose, 5 d'hydrate cuivrique et 4 d'hydrate alcalin (Salkowski, Worm-Müller et Hagen), d'après la formule :



Pour que la précipitation soit complète, il faut un léger excès de soude, parce que 1 mol.  $SO^4Cu$  n'est pas complètement décomposée, à froid, par  $2NaHO$ , et, en second lieu, que le mélange total contienne seulement de 0,5 à 1 p. 100 de glucose (Salkowsky) (1).

Le précipité est soluble en bleu dans la potasse ou la soude.

5° *Benzoylglucose*, combinaison insoluble dans les alcalis, obtenue en traitant une solution aqueuse de glucose par le chlorure de benzoyle, puis par un excès de soude (Baumann) (2).

En employant les proportions de 1 molécule de glucose (5 grammes), 9 de chlorure de benzoyle (30<sup>cc</sup>) et 18 mol. de  $NaHO$  (210<sup>cc</sup> de solution à 10 p. 100), et ajoutant d'un seul coup le chlorure au mélange alcalin, l'auteur obtient un précipité de TÉRABENZOYLGLUCOSE, blanc, mal cristallisé, fusible à 60-64°, soluble dans l'alcool, l'éther et la benzine, tandis que le chlorure ajouté par fractions successives donne une combinaison liquide ou demi-fluide qui paraît être la *dibenzoylglucose*.

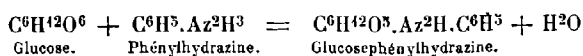
Les combinaisons polybenzoylées sont lentement décomposées, à chaud, par les acides et les alcalis, plus facilement cependant par les acides, avec mise en liberté d'acide benzoïque et d'un corps réducteur résultant de la décomposition

(1) Salkowski, *Pflüger's Archiv*, t. VI, p. 220, 1872, et *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 79, 1879.

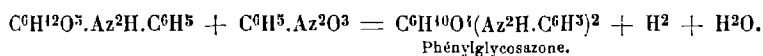
(2) Baumann, *Ber. d. ch. Gesells.*, t. XIX, p. 3218, 1886.

du sucre par l'acide ; elles ne réduisent pas la solution cupro-potassique, ce que font les glucoses mono- ou dibenzoylés (Wedensky) (1).

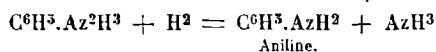
6° *Glucose et phénylhydrazine.* — La glucose s'unit, à froid, à la phénylhydrazine, en présence de l'acétate de sodium, en donnant de la *glucose-phénylhydrazine* soluble et incolore :



laquelle fixe une nouvelle molécule de phénylhydrazine, à la température de 100°, et se transforme en *phénylglucosazone*  $\text{C}^{12}\text{H}^{22}\text{Az}^6\text{O}^4$  :



tandis que l'hydrogène mis en liberté transforme une troisième molécule de phénylhydrazine en aniline et ammoniacque (Fischer) (2).



La phénylglucosazone cristallise en aiguilles jaunes, groupées en houppes, fusibles à 204-205°, presque insolubles dans l'eau et l'alcool absolu bouillant, plus solubles dans l'alcool bouillant marquant 60°, et reprecipitées à l'état cristallin par addition d'eau. Mise en suspension dans l'eau, elle réduit la solution cupro-potassique avec une activité égale à la somme de celle de ses éléments constituants, glucose et phénylhydrazine. La solution dans l'acide acétique est lévogyre.

Bien que la précipitation du sucre ne soit pas complète, la réaction cristalline se produit encore avec une solution de 0<sup>gr</sup>,1 de glucose dans 50 centimètres cubes d'eau.

La glucose éprouve, sous l'influence de divers réactifs, des décompositions fort intéressantes au point de vue analytique.

1° **Action des lessives alcalines.** — Le mélange de solution aqueuse de glucose et de potasse ou de soude caustique se colore lentement en jaune, puis en brun à la température ordinaire ; la coloration est très rapide à chaud, et son intensité est fonction des quantités de sucre et d'alcali contenues dans le mélange (réaction de Moore-Heller).

Dans cette réaction, la glucose est décomposée par les alcalis, au contact de l'oxygène de l'air, en divers produits parmi lesquels on trouve de la pyrocatechine, de l'acide formique et surtout de l'acide lactique (Hoppe-Seyler) en lequel 41 p. 100 de sucre se transformeraient intégralement (Nencki et Sieber), ainsi que de l'acétone (Rochleder et Kawalier).

(1) Wedensky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 126, 1888.

(2) Fischer, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XVII, p. 579, 1884 ; t. XX, p. 821 et 2568, 1887.

2° **Action des oxydants en milieu alcalin.** — Il existe toute une série de réactions dans lesquelles la glucose en solution alcaline agit comme réducteur à l'égard soit d'oxydes métalliques (oxydes d'argent, d'or, de mercure, de cuivre, de fer), soit d'acides organiques (acides picrique, indigosulfurique, ortho-nitro-phénylpropionique), soit enfin de certains sels (ferricyanure de potassium).

a) *Réduction de l'hydrate cuivrique.* — Quand on chauffe une solution potassique ou sodique de la combinaison glucose + hydrate cuivrique  $C^6H^{12}O^6,5CuO^2H^2$ , on voit apparaître un précipité d'abord jaune, puis rouge, d'oxydure de cuivre hydraté, puis anhydre (Becquerel, Trommer). Théoriquement, la molécule de glucose réduit 5 molécules d'hydrate cuivrique; dans la pratique, pour assurer l'oxydation complète de cette molécule, il faut employer 5,26 molécules d'hydrate cuivrique; ce dernier chiffre se rapproche d'autant plus du chiffre théorique 5 que la solution cuivrique est plus diluée (Soxhlet) (1).

Ainsi, le coefficient 5,26 s'applique à la composition de la liqueur de Fehling, solution sodique de sel de Seignette et de sulfate de cuivre à 34<sup>gr</sup>,64 de  $SO^4Cu.5aq$  au litre, et dans laquelle les proportions des divers éléments doivent être les suivantes :

	Nombre de molécules.	Poids correspondants.	Rapports.
Sulfate de cuivre à 5 aq.	1	249	100
Sel de Seignette à 4 aq.	2	282	226,5
Soude NaHO.	4	40	64,26

tandis que, pour une solution cuivrique 5 fois plus étendue, le coefficient devient 5,055.

Pour maintenir en solution aqueuse l'hydrate cuivrique obtenu par la réaction de la soude sur la solution de sulfate de cuivre, on emploie des corps inertes à l'égard de cet oxyde, tels que un tartrate alcalin (Fehling) ou la glycérine (Kleczinski, Löwe), etc., et l'on obtient la réaction de la manière suivante : on alcalinise par la soude ou la potasse une solution aqueuse de sel de Seignette, et on y verse goutte à goutte, en agitant, du sulfate de cuivre jusqu'à coloration bleu foncé. Le liquide chauffé ne doit pas laisser précipiter d'oxyde de cuivre noir s'il renferme assez de tartrate, ni se réduire spontanément en oxydure rouge en l'absence de glucose. La réduction par celle-ci est extrêmement sensible et donne encore un précipité net (par le tassement) d'oxyde cuivreux rouge avec  $\frac{1}{100.000}$  et même  $\frac{1}{1.000.000}$  de sucre (Trommer) (2); Worm-Müller et Hagen ont décelé, au moyen de la liqueur de Fehling, 8 milligrammes de glucose dans 1 centimètre cube de solution à l'ébullition, et même 3 milligrammes dans 5 centimètres cubes à la température ordinaire.

La température à laquelle s'opère la réduction dépend de la quantité de soude que contient le mélange; avec les proportions de 1 molécule de sucre, 5 d'hydrate cuivrique et 1 de soude NaHO, il faut chauffer une heure durant pour pré-

(1) Soxhlet, *Journ. f. prakt. Chem.* (2), t. XXI, p. 254.

(2) Trommer, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. XXXIX, p. 360, 1844.

cipiter tout l'oxyde cuivreux, tandis que, avec 2 molécules de soude, la réaction est complète en quelques minutes, et que, avec une plus forte proportion d'alcali, elle se produit au-dessous de la température de l'ébullition et même déjà à la température ordinaire (Worm-Müller et Hagen) (1).

L'hydrate cuivrique est réduit non seulement par la glucose, mais aussi par des principes normaux ou pathologiques de l'urine, tels que l'acide urique, la créatinine, l'allantoïne, la mucine, l'acide glycuronique, la pyrocatechine et l'hydroquinone, l'acide uroleucique, l'urobiline et peut-être l'indican, les pigments biliaires, etc., ainsi que par des matières excrétées par les urines après l'ingestion et l'absorption d'acide benzoïque, salicylique, oxalique, de glycérine, d'essence de térébenthine (Vetlesen), de copahu (Quincke), et dans les empoisonnements par la soude caustique, l'acide sulfurique, l'arsenic (Von Jaksch) (2); il est vrai que tous ces corps n'ont qu'une action réductrice beaucoup plus faible que celle de la glucose, et leur miuime proportion dans l'urine vient encore diminuer considérablement, sinon annuler leur influence. Puis, les deux plus importants, l'acide urique et la créatinine, restent sans action sur la solution cupro-alcaline à la température de 60°, à laquelle la glucose garde son activité (Worm-Müller) (3).

b) *Réduction de l'acétate de cuivre.* — La glucose réduit à l'ébullition une solution diluée d'acétate cuivrique (0,5 à 4 p. 100) additionnée de 1 p. 100 d'acide acétique, tandis que la lactose est sans action (Barfoed) (4). Comme dans le cas précédent, le réactif peut être encore influencé par des principes urinaires autres que le sucre (Worm-Müller).

c) *Réduction de l'oxyde de bismuth.* — Un mélange de volumes égaux de solution sucrée et de carbonate de soude à 25 p. 100 additionné d'un peu de sous-nitrate de bismuth donne, à l'ébullition, un précipité noir de bismuth métallique (Bœttger) (5).

d) *Réduction de l'oxyde mercurique.* — La glucose réduit, à l'ébullition, à l'état de mercure métallique noir, les solutions alcalines de cyanure de mercure (Knapp) ou d'iodure mercurico-potassique (Sachsse). L'acide urique est sans action, mais l'urine renferme d'autres principes, en particulier la créatinine, qui ne sont pas sans influence sur le réactif mercurique.

e) *Réduction de l'acide indigo-sulfurique.* — La solution bleue d'acide indigo-sulfurique, sursaturée par le carbonate de sodium et bouillie au contact de la glucose, passe par les teintes successives vert, pourpre, rouge et enfin jaune, par suite de la transformation de l'indigo bleu en indigo blanc (Mulder) (6).

f) *Réduction de l'acide orthonitrophénylpropionique.* — La glucose réduit encore, à chaud, la solution alcaline et incolore d'acide orthonitrophénylpropionique, et donne d'abord de l'indigo bleu, puis ensuite de l'indigo blanc (Baeyer) (7); cette réaction appartient aussi aux combinaisons indoxyliques.

(1) Worm-Müller et Hagen, *Pflüger's Archiv*, t. XXII, p. 349, 1880.

(2) Von Jaksch, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XI, p. 22, 1886.

(3) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXVII, p. 47, 63, 81, 1882.

(4) Barfoed, *Zeitsch. f. anal. Ch.*, t. XII, p. 27, 1872.

(5) Bœttger, *Chem. Centralbl.*, 1857, p. 704.

(6) Mulder, *Arch. f. d. holländ. Beiträge*, t. II, p. 44, 1861; t. III, p. 186, 1862.

(7) Baeyer, *Ber. d. ch., Gesellsch.*, t. XIII, p. 2260, 1880.

**3° Réaction de l'acide diazobenzosulfonique.** — L'addition d'acide diazobenzosulfonique à une solution alcalinisée de sucre produit, au bout de dix à quinze minutes, une coloration rouge qui passe ensuite peu à peu au violet (Penzoldt et Fischer) (1). Après une dilution convenable, le liquide coloré présente au spectroscope une bande d'absorption entre D et F, et une seconde en G; la coloration disparaît par le repos prolongé ainsi que par la neutralisation exacte du liquide, un excès d'acide minéral faisant réapparaître une nouvelle coloration rouge avec bande plus écartée à droite de D (Petri) (2). Aucun élément de l'urine, sauf la lactose, l'acétone et la pyrocaltéchine, n'est influencé par le réactif (Penzoldt).

**Extraction de la glucose de l'urine.** — Nous pouvons maintenant aborder la démonstration de la présence de traces de glucose dans l'urine normale, présence que peut seule prouver l'extraction en nature de ce principe et sa caractérisation ultérieure; on a vu, ailleurs (3), l'un des procédés que l'on peut employer pour extraire le sucre de l'urine diabétique.

C'est à Brücke (1858) que l'on doit les premiers essais dans cette direction; il précipitait de l'urine, au moyen de l'acétate de plomb et de l'ammoniaque, une substance fermentescible et réduisant les solutions alcalines des oxydes métalliques. Bence Jones (1862) montra que ce corps était dextrogyre. Mais il faut arriver jusqu'en 1879, pour voir Abeles (4) réussir à isoler la glucose en nature en opérant sur un volume considérable d'urine normale; il substitue le chlorure à l'acétate de plomb pour précipiter un corps dont la fermentation au contact de la levure de bière donne de l'alcool et de l'acide carbonique; dans une première expérience, la substance extraite de 25 litres d'urines lui donne, outre l'alcool, 0<sup>sr</sup>,403 d'acide carbonique, ce qui correspond à 0<sup>sr</sup>,2 de sucre; une autre fois, le produit final représente, par la polarisation, 0<sup>sr</sup>,5 de sucre p. 100 de sa solution, 0<sup>sr</sup>,45 par les liqueurs titrées. Enfin, de 300 litres d'urine, il arrive à extraire à l'état de glucosate de potassium une quantité de 3 grammes de glucose (déterminée par le polarimètre).

Schilder (5) a complété ces recherches en préparant la combinaison avec la phénylhydrazine de la substance précipitée de l'urine par l'acétate de plomb ammoniacal; en opérant seulement sur 200 à 500 centimètres cubes d'urine de treize jeunes gens et d'un chien, il a obtenu constamment des cristaux très nets de glycosazone.

Enfin, Wedenski (6) a retiré de l'urine normale, sous forme de combinaison benzoylée, un corps présentant toutes les propriétés de la glucose.

Le résumé historique qui précède montre, par les difficultés que rencontre la démonstration de la présence de traces de glucose dans l'urine normale, que la

(1) Penzoldt et Fischer, *Ber. d. ch. Gesellsch.*, t. XVI, p. 657, 1883.

(2) Petri, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 293.

(3) Voir Encyclopédie de Frémy, Ch. physiolog., 1<sup>re</sup> partie, anal. des liq. et des tissus de l'organisme, 1888, p. 98.

(4) Abeles, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1879, p. 33, 209, 385.

(5) Schilder, *Wiener med. Blätter*, 1886, p. 384.

(6) Wedenski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 122, 1889.

recherche de cet élément, dans les cas pathologiques, ne peut être sérieusement entravée par ces traces de matière sucrée dont l'action réductrice, dans les conditions habituelles de recherche, peut être considérée comme nulle.

Aujourd'hui, les méthodes sont nombreuses et très sensibles que l'on peut employer pour extraire de l'urine et caractériser de très petites quantités de glucose; on peut mettre à profit la production de glucosate de potassium, de glucosate de plomb, de la combinaison glucose-hydrate cuivrique, de glucose benzoylé; enfin, on peut l'obtenir sous forme de phénylglucosazone; nous ne décrirons que le procédé de précipitation sous forme de *combinaison cuivrique*.

On additionne 20 centimètres cubes d'urine de 10<sup>cc</sup>,46 de sulfate de cuivre à 99<sup>gr</sup>,52 de sel cristallisé au litre, puis de 17<sup>cc</sup>,6 de soude normale, laisse en contact vingt à vingt-cinq minutes, étend de 100 centimètres cubes d'eau et filtre; le filtre, égoutté et exprimé entre des doubles de papier, est arrosé avec 50 centimètres cubes d'acide chlorhydrique dilué (1 de HCl de D = 1,12 pour 10 d'eau); la solution acide, précipitée par un courant d'hydrogène sulfuré, perd son cuivre que l'on sépare à l'état de sulfure par le filtre; le liquide filtré, neutralisé par le carbonate de soude, évaporé et réduit à 20 centimètres cubes, donne les réactions très nettes de la glucose qu'il peut contenir; par ce procédé, Salkowski (1) déclare que l'on peut reconnaître facilement la présence de 0<sup>gr</sup>,5 de glucose pour 100 centimètres cubes d'urine, limite que Einhorn (2) recule jusqu'à 0,05 p. 100.

En opérant sur un volume plus considérable d'urine, on peut obtenir la glucose cristallisée en complétant le procédé de Salkowski par celui de Leconte (3); la solution sulfhydrique est neutralisée par le carbonate de potassium, concentrée par évaporation, traitée par un excès d'acide tartrique qui précipite la potasse à l'état de crème de tartre, neutralisée par digestion à froid sur du carbonate de chaux, filtrée et enfin évaporée; le résidu repris par l'alcool, est mis en cristallisation.

**Réactions caractéristiques de la glucose.** — 1<sup>o</sup> Coloration jaune ou brune par ébullition avec les alcalis (réaction de Moore-Heller, p. 963); — 2<sup>o</sup> réduction, à chaud, des solutions cupro-potassiques (réaction de Trommer, p. 964); — 3<sup>o</sup> réduction, à chaud et en présence des alcalis, du sous-nitrate de bismuth (R. de Bøttger, p. 965), du cyanure de mercure (R. de Knapp), de l'iodure mercurico-potassique (R. de Sachsse), de l'acide sulfo-indigotique (R. de Mulder, p. 965), de l'acide ortho-nitrophénylpropionique (R. de Baeyer, p. 965); — 4<sup>o</sup> coloration de l'acide diazobenzolsulfonique (R. de Penzold, p. 966); — 5<sup>o</sup> production de phénylglucosazone: on chauffe trente minutes, au bain-marie, un mélange de 50 centimètres cubes d'urine et de solutions aqueuses de 0,5 à 1 gramme de chlorhydrate de phénylhydrazine et 1 gramme à 2 grammes d'acétate de soude; après refroidissement, la phénylglucosazone cristallise en une masse amorphe qu'on recueille sur filtre, et lave à l'alcool bouillant marquant 60° qui dissout la combinaison: la solution,

(1) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 96, 1879.

(2) Einhorn, *Virchow's Archiv*, t. CII, p. 284, 1883.

(3) Leconte, *Journ. de la physiol.*, t. II, p. 599, 1857.

additionnée d'eau et chauffée pour chasser l'alcool, abandonne les aiguilles jaunes de phénylglycosazone caractéristique. La réaction, non gênée par de petites quantités d'albumine, permet de reconnaître jusqu'à 0<sup>sr</sup>,01 de glucose dans un litre d'urine (Grocco); — 6° fermentation alcoolique au contact de la levure de bière.

La réaction de Trommer a été modifiée de la façon suivante, par Worm-Müller, pour augmenter sa sensibilité à l'égard de la glucose urinaire.

**Réaction de Worm-Müller (1).** — On emploie deux solutions : sulfate cuivrique à 2,5 p. 100, et mélange alcalin de sel de Seignette 10 p. 100, plus soude 4 p. 100 ou potasse caustique 5,6 p. 100. L'urine doit être limpide et exempte d'albumine. Dans deux tubes d'essais, on mesure d'une part 5 centimètres cubes d'urine, de l'autre 2<sup>cc</sup>,5 de solution tartrique alcaline et 1 centimètre cube de solution cuivrique. On porte simultanément les deux liquides à l'ébullition, laisse reposer de vingt à vingt-cinq secondes exactement et mélange le tout qu'on abandonne ensuite au repos. La température du mélange, d'environ 80 à 85°, descend bientôt à 60° et au dessous, de telle sorte qu'il en est comme s'il avait été chauffé à 65-70°, température à laquelle les substances réductrices de l'urine autres que la glucose sont sans action sur la liqueur cupro-potassique. Si, au bout de dix minutes au maximum, le liquide ne s'est pas troublé, on recommence l'essai avec 0<sup>cc</sup>,5 de solution cuivrique en plus, et cela jusqu'à ce que l'on en ait employé au maximum 4<sup>cc</sup>,5; le liquide vivement éclairé et examiné sur un fond sombre est troublé par un précipité d'oxydure cuivreux très ténu, en suspension dans toute la masse du liquide et de coloration vert jaunâtre sale, s'il renferme de la glucose. La réaction donne encore un résultat positif avec une urine qui contient seulement 0<sup>sr</sup>,025 de sucre p. 100. De quinze urines donnant la réaction de Worm-Müller sur soixante examinées par l'auteur, onze perdirent leur action réductrice après fermentation au contact de la levure.

### De la glucose urinaire à l'état pathologique, glucosurie, diabète sucré

De la longue discussion qui précède, sur la présence des matières hydrocarbonées dans l'urine normale, on peut conclure que celle-ci ne renferme ou, plus exactement, ne peut contenir, quand elle en renferme, que des traces de matière sucrée décelable seulement par des procédés spéciaux très délicats tels que celui de Worm-Müller, et que l'apparition d'une quantité appréciable de glucose décèle ou un trouble momentané de l'organisme (glucosurie passagère) ou une affection grave et persistante (diabète sucré).

Cette proposition n'est pas applicable au fœtus. Cl. Bernard (2), puis Moriggia (3), ont démontré que, dans les derniers temps de la vie fœtale, chez l'homme aussi bien que chez les animaux, l'urine est franchement sucrée; le fœtus est alors

(1) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXVII, p. 112, 1872.

(2) Cl. Bernard, *Compt. Rend.*, t. XLVIII, 1859.

(3) Moriggia, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1875, p. 154.



véritablement diabétique; d'ailleurs, ses divers liquides et tissus contiennent du sucre qui provient du glycogène accumulé dans le placenta et les organes de l'embryon, avant la formation du foie. Il persiste pendant tout le restant de la vie utérine, mais disparaît très vite après la naissance, brûlé par la respiration et le fonctionnement des muscles.

On observe la GLUCOSURIE PASSAGÈRE dans un grand nombre de circonstances que l'on peut distribuer en trois groupes principaux qui constituent :

1° la *glucosurie d'origine nerveuse*, consécutive à certaines lésions anatomiques naturelles ou provoquées du système nerveux et surtout de la région de la moelle allongée, telles que commotions cérébrales, fractures du crâne et de la colonne vertébrale, méningite cérébro-spinale, sclérose cérébrale diffuse, tumeurs, piqûre du plancher du quatrième ventricule (Cl. Bernard), affections nerveuses d'origine centrale (tétanos) ou périphérique (lésions du sympathique, ischiose), attaques d'épilepsie, troubles psychiques divers, puis lésions qui paraissent provoquer la glucosurie par action réflexe, par exemple affections des organes génitaux dans les deux sexes, blessures abdominales avec lésion traumatique du sympathique péritonéal, enfin, affections du sympathique aboutissant à la dégénérescence des organes qu'il innerve.

La glucosurie symptomatique de la lésion nerveuse disparaît si la lésion est guérissable, persiste jusqu'à la mort au cas contraire.

2° La *glucosurie par troubles digestifs* ou *insuffisance assimilatrice des cellules hépatiques*, catarrhe stomacal, congestion du foie d'origine alcoolique, cirrhose du foie (Colrat) (1), thrombose de la veine porte, affections du pancréas, ligature inférieure de l'artère mésentérique supérieure (Kolisch, 1872), maladie de Basedow (Chvostek, 1892).

Cette glucosurie, toujours consécutive à une ingestion d'hydrocarbonés ou de sucre, est en définitive physiologique, et se manifeste également chez l'homme sain après l'absorption d'un excès de sucre (au-delà de 100 grammes de glucose; 300 grammes au moins chez l'homme, suivant Maginelle) (2). On peut faire rentrer dans ce groupe la glucosurie provoquée par le régime lacté longtemps continué chez les albuminuriques et les scarlatineux, encore consécutive à une surcharge alimentaire en hydrocarbonés (lactose), et celle que l'on observe chez les nourrissons anciens atteints de troubles de la digestion de nature diverse (Grosz).

3° La *glucosurie par intoxication*, provoquée par toute une série de principes chimiques qui paralysent les nerfs vaso-moteurs du foie, tels que : oxyde de carbone, chlorure de carbone, acides chlorhydrique et phosphorique, arsenic, sublimé corrosif, alcool, nitrite d'amyle, chloral, morphine, méthylmorphine, vératrine, phloridzine, essence de térébenthine, injection sous-cutanée de nitrobenzine et de nitrotoluène, injections intraveineuses de solutions faibles de

(1) Colrat, *Lyon médical*, 1875.

(2) Maginelle, *Thèse de Lyon*, 1891. Linossier et Roque ont constaté l'existence de la glucosurie alimentaire chez 16 p. 100 des sujets bien portants auxquels ils faisaient ingérer seulement de 50 à 100 grammes de sucre, c'est-à-dire moins que la quantité employée pour rechercher ce symptôme à l'état pathologique (*Arch. de med. exp.* 1895, n° 2).

chlorure, carbonate, acétate, phosphate, benzoate, valérianate ou hyposulfite de soude, de gomme arabique, de glucose, qui provoquent sans doute un trouble de circulation dans le foie. Cette variété de glucosurie, ordinairement peu intense, est le plus souvent de très faible durée et disparaît en même temps que la cause provocatrice est éliminée et que le rétablissement de la circulation normale s'effectue. A l'inverse de la forme précédente, cette glucosurie ne se produit pas chez les animaux inanitiés et privés, par le jeûne prolongé ou de toute autre manière, des réserves glycogéniques du foie.

En mettant à part les cas de glucosurie qui rentrent dans le second groupe et que l'on rattache à une transformation insuffisante des matières sucrées en glycogène par les cellules du foie qui les laissent passer immédiatement dans la grande circulation, on ignore encore aujourd'hui les relations intimes qui existent entre la glucosurie et les diverses affections du premier groupe ainsi qu'avec l'action physiologique des substances énumérées dans le troisième groupe, relations qui constituent le rapport de cause à effet, que seul nous observons sans pouvoir en pénétrer l'essence.

La GLUCOSURIE PERSISTANTE, trouble de nutrition d'une gravité considérable qui constitue la maladie chronique à laquelle on réserve le nom de DIABÈTE SUCRÉ (1) a fait l'objet de recherches et de travaux extrêmement intéressants dont le nombre croît tous les jours et permet d'espérer, dans un avenir prochain, la découverte de la cause première d'une affection très répandue. Il ne peut être question ici de passer en revue tous les travaux auxquels on vient de faire allusion, mais simplement d'exposer, en un résumé très succinct, les recherches dont le résultat est capital au point de vue de la nature et de l'origine du diabète.

Le mot diabète ne désignait primitivement que des caractères accessoires de l'affection, c'est-à-dire l'augmentation corrélatrice et de la soif et du volume des urines; aussi a-t-on dû distinguer le diabète sucré du diabète insipide auxquels appartient en commun la polyurie; il est cependant des cas de diabète sucré où ce dernier caractère manque.

**Caractères de l'urine du diabète sucré.** — Généralement très abondante et pouvant atteindre jusqu'à 15 litres et plus en vingt-quatre heures, elle a une densité élevée, par suite de la présence du sucre (caractère distinctif de la polyurie simple), une odeur aromatique particulière et une réaction acide. Quelquefois, la polyurie fait défaut et la densité est faible, mais avec une teneur également faible en sucre. La proportion des divers éléments constituants de l'urine, matières azotées et sels, est, en général, plus ou moins considérablement augmentée, sauf pour l'acide urique. Fréquemment, la glucose est accompagnée d'albumine et, quelquefois, de corps gras. Dans les complications nerveuses de la fin du diabète

(1) Consulter à sujet : Cl. Bernard, *Leçons sur le diabète*, Paris, 1877.

Frerichs, *Über den Diabetes*, Berlin, 1884.

Teschemacher, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1888, p. 11, *Etude sur le diabète intermittent*.

Lépine, *Revue de médecine*, 10 oct. 1894, *Etiologie et pathogénie du diabète sucré*.

Lancereaux, *Etiologie et pathogénie du diabète sucré*, Paris, 1895.

(coma, asthme diabétique), l'urine renferme de l'acétone et, souvent, à côté de cette acétone, ses générateurs les acides  $\beta$ -oxybutyrique et acétylacétique. Outre la glucose qui est l'élément sucré habituel, l'urine peut contenir d'autres variétés d'hydrocarbonés tels que : dextrine, glycogène, lévulose, maltose, pentose, et même de l'inosite.

Le diabète a été observé à tout âge de la vie, mais c'est généralement à l'âge mûr qu'il apparaît le plus souvent. Il peut être congénital, car il frappe plusieurs membres d'une même famille (Bouchard), et, dans certains cas, il paraît contagieux et transmissible de l'un des membres d'un couple à l'autre membre (Lecorché, Debove, Teissier, etc.).

Si nous recherchons l'origine du sucre non utilisé par le diabétique et éliminé par ses urines, nous le trouvons dans le foie et le système musculaire.

**Sucre diabétique d'origine hépatique.** — La découverte de la glycogénèse animale par Cl. Bernard a établi que le diabète n'est pas un simple désordre dans la fonction du rein, comme on l'a cru, à l'origine, ni le résultat d'un trouble dans les actes de la digestion (Tiedemann et Gmelin, Bouchardat), mais la conséquence d'une anomalie de la fonction glycogénique du foie, causée ou non par un trouble du système nerveux; Bernard est le premier qui ait fait la remarque que la glycémie, qui a pour conséquence la glucosurie, ne constitue pas la maladie. « La cause du diabète est plus profonde que les causes de la « glycémie, qui n'est que l'expression d'une tendance physiologique salutaire. « Le véritable élément étiologique du mal est la cause inconnue, pour le « moment, qui amène l'affaiblissement organique primitif. C'est à cette cause « qu'il faut s'adresser et non aux symptômes glycémiques et glycosuriques; cette « cause retentit sur le foie pour produire la glycémie... Pour pénétrer dans l'étude « de ces mécanismes complexes, il faudrait tout d'abord posséder quelques données sur l'anatomie pathologique du diabète » et, à ce sujet, l'illustre physiologiste exprime le doute que les autopsies des cas de diabète permanent et mortel puissent, de sitôt, fournir des éléments utilisables à la physiologie pathologique.

Nous devons admettre, aujourd'hui, que le sucre contenu en excès dans le sang des diabétiques provient surtout du glycogène du foie. A l'état normal, les matériaux alimentaires apportés aux cellules du foie par le sang de la veine porte déterminent l'accumulation du glycogène, qui est le résultat de l'activité spéciale de ces cellules et qui constitue une réserve d'hydrocarboné insoluble qui est dispensée ensuite méthodiquement pour assurer la richesse constante du sang en sucre, après que l'activité spéciale des éléments cellulaires du tissu hépatique lui a restitué la forme de glucose (Dastre) (1). La glycogénèse se produit peu aux dépens des aliments gras; les albuminoïdes donnent un meilleur résultat; mais les vrais générateurs du glycogène sont les hydrocarbonés assimilables, matières amylacées et sucres, auxquels on peut joindre la cellulose, la lichénine et la glycérine.

(1) Dastre n'a pas trouvé de ferment diastasique dans le foie et a montré que, dans le foie lavé et maintenu à basse température, il ne se forme plus de sucre, ce qui est contraire à l'hypothèse de l'existence d'un tel ferment que le froid ne paralyserait pas complètement (*Arch. de physiol.*, 1888, 1<sup>er</sup> sem., p. 69.)

La transformation des sucres contenus dans le sang de la veine porte en glycogène exige naturellement un temps matériel indispensable ; si ce temps nécessaire manque aux cellules de foie pour l'utilisation des générateurs du glycogène, ou s'il se produit, par la veine porte, un afflux surabondant de sucre, d'une façon générale s'il y a insuffisance des cellules du foie, une partie de la matière sucrée passe, non transformée, à travers le foie, jusque dans la circulation générale, et, en cas de non utilisation par les tissus, est excrétée par les reins.

Il en est de même si la cellule hépatique transforme trop facilement le glycogène accumulé en glucose, quelle qu'en soit d'ailleurs la cause première.

En effet, la proportion de sucre contenue dans le sang ne peut dépasser le chiffre de 4 p. 1.000 sans que le rein intervienne pour éliminer l'excès de sucre par les urines. Et, toutes les fois que, pour les causes indiquées précédemment, le foie déverse dans le sang une quantité de sucre supérieure aux besoins de la nutrition, le sucre en excès déborde pour ainsi dire, et passe par le rein.

**Sucre diabétique d'origine musculaire.** — Il n'y a pas que le sucre provenant du foie qui peut être cause de la glucosurie ; le système musculaire peut également contribuer à la production du diabète (Zimmer) (1). L'activité musculaire, par la production de chaleur et le travail mécanique qui en sont la conséquence, consomme continuellement du sucre, et cela en telle proportion que l'on constate une rapide disparition, non seulement de celui qui est amené au muscle par le sang et provient du foie, mais encore de celui qui résulte de l'hydratation, sur place, du *glycogène du muscle* (Nasse) (2).

On a démontré que le travail musculaire suffit à lui seul pour faire disparaître momentanément le diabète d'origine hépatique, à la condition que la quantité de glucose déversée par le foie dans le sang ne soit pas trop abondante pour que sa combustion soit assurée par le travail du muscle, et que l'aptitude au travail du système musculaire n'ait pas été atteinte, aptitude qui dépend de l'âge du sujet, de l'état de la nutrition du muscle, de l'état de son innervation, de la composition du sang qui l'irrigue.

On est donc en droit de conclure à une modification pathologique de la fonction régularisatrice du sucre dans le sang, fonction qui appartient au muscle, quand, par une activité plus grande du muscle, on n'obtient pas une diminution de la glucosurie dans un cas de diabète léger. Mais alors, on observe une facile et rapide destruction du glycogène spécial au tissu musculaire et une augmentation consécutive de la glycémie déjà excitante, c'est-à-dire *qu'un diabète d'origine musculaire se greffe sur le diabète hépatique*.

Zimmer a insisté sur l'action caractéristique des *troubles de nutrition du système musculaire* dans le diabète dont l'une des causes principales est, pour lui, l'état de marasme des muscles qui peut survenir dans la sénilité, à la suite de maladies graves aiguës ou chroniques (phtisie) ou d'hémorrhagies ; mais il ajoute que la dégénérescence graisseuse, les affections nerveuses, les troubles

(1) Zimmer, *Die Muskeln etc. bei Diab.* Carlsbad, 1880.

(2) Nasse, cité par Hermann, *Handb. d. Physiol.*, t. I, p. 1.

de digestion, l'alcoolisme peuvent, suivant les circonstances, agir simultanément sur les muscles et le foie qui concourront ensemble à la production de l'hyperglycémie.

La diète carnée fait disparaître plus ou moins complètement la glucosurie, dans le diabète d'origine hépatique pure, suivant les conditions particulières au malade, de telle sorte qu'il y a là un criterium qui permet de juger si une glycosurie provient non seulement du foie, mais en outre d'une modification pathologique du système musculaire, auquel cas la diminution ne se produit pas.

La possibilité d'une glucosurie qui prend sa source ailleurs que dans le foie, résulte encore de cette observation que, si la cirrhose du foie et l'ictère chronique par obstruction calculieuse des conduits biliaires sont souvent accompagnés de glucosurie, d'autres affections, qui lèsent encore davantage le tissu hépatique et provoquent par suite une incapacité fonctionnelle manifeste de son parenchyme, comme la dégénérescence graisseuse d'origine alcoolique ou consécutive à l'intoxication phosphorée, ne sont pas suivies de l'apparition du sucre dans les urines.

Le diabète d'origine musculaire peut prendre sa source non seulement dans le glycogène du muscle, mais encore très probablement dans la matière albuminoïde même du tissu. C'est le diabète *protoplasmique* d'Ebstein (1), qui persiste malgré l'élimination des hydrocarbonés de l'alimentation. Si l'on considère, d'une part, la présence de la glucose dans l'édifice si compliqué de la molécule d'albumine (Schutzenberger) (2), si, d'autre part, on admet, avec Pavy, Lépine et Métroz (3), la production du sucre aux dépens des matières albuminoïdes comme démontrée, on conçoit, comme le dit Lépine (4) « que la fragilité de la molécule d'albumine soit un élément possible du diabète sucré », particulièrement dans certaines formes graves accompagnées d'un état de consommation très prononcé.

Tels sont, parmi les éléments pathogéniques si nombreux du diabète sucré, ceux qui intéressent la chimie biologique; l'anatomie pathologique donnant raison à Cl. Bernard n'est venue que tardivement apporter quelque lumière au milieu de l'obscurité encore bien profonde qui entourait la pathogénie et l'étiologie de l'affection. Quelques auteurs avaient signalé l'atrophie du pancréas chez certains diabétiques, et Bouchardat avait cru à une relation entre la glande et l'apparition du sucre dans les urines, mais sans retenir de ce côté l'attention des cliniciens, lorsque Lancereaux, en 1877, publia deux observations de diabète aigu grave dans lesquelles l'autopsie révéla une atrophie de la glande pancréatique, en laquelle l'auteur vit la cause du diabète. En 1888, il ajoutait vingt nouvelles observations aux deux précédentes.

Tous ces malades atteints de diabète maigre présentaient la symptomatologie complète du diabète grave : apparition presque subite marquée par la polydipsie, la polyurie et une glucosurie de 300 à 600 grammes par vingt-quatre heures; autophagie avec amaigrissement extrême en trois ou quatre mois, perte des forces,

(1) Ebstein, *Zuckerharnruhr*, Wiesbaden, 1887.

(2) Schutzenberger, *C. R. Acad. des Sc.*, 25 juillet 1892.

(3) Lépine et Métroz, *C. R. Acad. des Sc.*, 27 février 1893.

(4) Lépine, *Rev. de Medec.*, 1894, n° 10.

affaiblissement génésique et intellectuel, et terminaison, en un espace de temps variable de six mois à trois ans, dans la cachexie, le coma diabétique, la tuberculose ou les complications pulmonaires. Tous ces sujets présentaient, à l'autopsie, une atrophie du pancréas de cause variable: oblitération calculeuse du canal de Wirsung, ou bien lésion des éléments glandulaires, ou encore sclérose conjonctive. L'auteur rappelle que Brigt, Frerichs et Harley ont également observé le diabète maigre consécutif à l'épithélioma de la tête de la glande pancréatique.

**Types pathologiques du diabète sucré.** — Lancereaux est ainsi amené à admettre l'existence de trois types pathologiques bien distincts du diabète sucré: le diabète pancréatique, le diabète nerveux, enfin le diabète goutteux: — 1° le *diabète pancréatique* lié à la destruction du pancréas, *diabète maigre*, à terminaison presque toujours fatale et dont nous avons résumé l'évolution, est sans contredit le plus grave; — 2° le *diabète nerveux*, ou de Cl. Bernard, a pour cause une lésion du système nerveux; c'est l'analogue du diabète expérimental produit par la piqûre du plancher du quatrième ventricule; il ressemble au précédent par ses caractères cliniques, sauf que son évolution est plus lente; — 3° le *diabète goutteux* ou arthritique, ou *diabète gras*, diabète constitutionnel des auteurs, le plus commun et aussi le moins grave puisqu'il se termine rarement par la mort, diffère complètement des précédents, d'abord par l'absence d'une lésion spéciale, puis par son début insidieux et souvent inaperçu, et par son évolution; la glucosurie est faible, de 15 à 20 grammes par jour, rarement 100 grammes, et souvent intermittente; les malades conservent leur embonpoint, d'où le nom de diabète gras et ne maigrissent que tardivement, vers quarante-cinq à cinquante ans; l'affection dure non rarement trente et quarante ans et se termine par des complications du côté des reins, du cœur ou de l'encéphale, consécutives à l'artério-sclérose des vaisseaux de ces organes, telles que urémie, asystolie, ramollissement ou hémorrhagie cérébrale, gangrène des membres. Cette forme de diabète a pour cause principale l'hérédité; c'est elle qui peut frapper plusieurs membres d'une même famille, et même se transmettre d'un membre à un autre, par une véritable contagion qu'entretient la vie en commun.

**Diabète pancréatique.** — Tel était l'état de la question de l'étiologie du diabète, lorsque, en 1889, von Mering et Minkowski (1) vinrent confirmer le résultat des observations de Lancereaux en produisant expérimentalement le diabète par l'extirpation *totale* du pancréas qui détermine, chez l'animal en expérience, une rapide disparition du glycogène hépatique et la consommation du sujet, sans qu'on puisse invoquer une lésion du plexus solaire; on observe tous les signes du diabète grave: grande soif, polyurie, glucosurie intense (8 p. 100, montant à 13 p. 100 après ingestion de saccharose), boulimie, amaigrissement, puis consommation et mort. Minkowski démontra, en outre, que l'extirpation doit être totale, et que le diabète ne se produit pas si on laisse en place un petit fragment de la glande (2), et même si une portion du pancréas est greffée loin de l'abdo-

(1) V. Mering et Minkowski, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVI, 1889.

(2) Minkowski, *Centralbl. f. Klin. Med.*, 1890, n° 5.

men, sous la peau par exemple (1). Ces expériences, reprises et confirmées par Hédon (2), Thiroloix (3), Lépine, etc., montrent que l'action physiologique anti-glucosurique du pancréas est indépendante de sa sécrétion dite externe, c'est-à-dire du suc pancréatique, mais s'exerce au moyen d'une *sécrétion interne* déversée dans le sang de la veine porte et dont l'absence ou le défaut se traduit par l'apparition du diabète pancréatique.

Deux théories ont été proposées pour expliquer le mode d'action de cette sécrétion interne, celle de MM. Chauveau et Kaufmann qui font jouer le plus grand rôle au système nerveux, et celle de M. Lépine qui admet l'existence, dans la sécrétion pancréatique interne, d'un ferment doué de la propriété de détruire d'une façon continue et régulière le sucre du sang.

I. — Suivant MM. Chauveau et Kaufmann (4), le foie et le pancréas, considérés au point de vue de la fonction glucosofornatrice, constituent un appareil couplé avec deux centres nerveux intermédiaires qui agissent comme régulateurs de la glande hépatique; l'un est un centre *frénateur*, situé dans la moelle allongée dont la lésion déterminée par la piqûre du bulbe laisse le foie, entièrement soumis à l'action du centre excitateur, produire de grandes quantités de sucre, c'est-à-dire l'hyperglycémie avec glucosurie consécutive; l'autre est un centre *excitateur*, situé près de l'extrémité supérieure de la moelle cervicale, dont la lésion produite par la section de la moelle épinière entre la quatrième paire cervicale et la sixième paire dorsale laisse subsister la seule action du centre frénateur, si bien que la dépancréatation ne produit plus de diabète. Plus tard, Kaufmann (5) considérant que l'énerivation complète du foie chez un animal sain n'empêche pas l'ablation du pancréas de produire l'hyperglycémie, en conclut que l'excrétion interne du pancréas qui, auparavant et à la fois, stimulait le centre bulbaire fréno-sécréteur et modérait la fonction du centre médullaire excito-sécréteur, exerce une action frénatrice directe sur le foie, sans l'intermédiaire nécessaire de la moelle. En résumé, dans la théorie de Chauveau et Kaufmann, il n'existe qu'un seul foyer de production du sucre dans l'organisme, le foie, dont la fonction glycogénique est placée sous la dépendance de l'action frénatrice ou stimulante de la sécrétion interne du pancréas, avec ou sans intermédiaire de centres nerveux fréno-sécréteur ou excito-sécréteur, ce qui n'explique pas pourquoi un fragment de pancréas, greffé sous la peau, suffit en l'absence de pancréas intra-abdominal à empêcher le diabète, bien que la sécrétion interne du fragment ne se rende plus au foie.

II. — La seconde théorie, soutenue par M. Lépine, suppose qu'un principe provenant du pancréas communique au sang la propriété de comburer la glucose, ce qu'il nomme *pouvoir glycolytique* du sang. Suivant l'auteur, la sécrétion interne du pancréas contient un ferment qui, déversé dans le sang, se fixe plus

(1) Minkowski, *Berl. klin. Wochensch.*, 1892, n° 5.

(2) Hédon, *Arch. de physiol.*, oct. 1892, p. 617.

(3) Thiroloix, *Arch. de physiol.*, oct. 1892, p. 716.

(4) Chauveau et Kaufmann, *C. R. Soc. de Biol.*, 1893.

(5) Kaufmann, *Soc. de Biol.*, 1894, 254.

particulièrement sur les globules blancs (1); c'est le *ferment glycolytique* qui a pour rôle, en détruisant le sucre du sang d'une manière continue et régulière, de maintenir dans ce liquide une proportion toujours constante de ce principe, de telle sorte que la destruction totale du pancréas le faisant disparaître dans le sang, il en résulte une hyperglycémie immédiate suivie bientôt de glucosurie et du diabète pancréatique.

Lépine s'appuie, pour soutenir la réalité de l'existence du ferment glycolytique, sur la diminution de la consommation du sucre chez les diabétiques; en effet, tandis que le quotient respiratoire de Pflüger, rapport entre le volume de CO<sup>2</sup> exhalé et de O absorbé pendant le même temps par le poumon, se rapproche de l'unité chez l'homme sain après ingestion d'une grande quantité d'hydrocarbonés (pommes de terre), Hanriot (2) n'a pas observé d'augmentation de ce quotient chez deux diabétiques dont l'un était atteint de diabète grave, Léo (3) a obtenu le même résultat après le repas chez divers diabétiques, enfin Weintraud et Laves (4) n'ont fait que confirmer le fait par l'observation d'un diabétique grave après ingestion de glucose. Tous ces résultats, ajoutés à l'excrétion de la glucose qui augmente dans l'urine proportionnellement à l'ingestion des hydrocarbonés, prouvent la non-utilisation du sucre par le diabétique; ce qui est d'accord avec la diminution du pouvoir glycolytique du sang que Lépine et Barral (5) ont constaté chez ces malades, ainsi que chez plus de cent cinquante chiens rendus diabétiques par l'ablation du pancréas. Les deux auteurs précédents ont pu, en outre, sinon isoler le ferment glycolytique à l'état de pureté parfaite, du moins en préparer des solutions aqueuses plus ou moins concentrées (6).

Lépine a démontré récemment (7) qu'une macération de pancréas frais, dans de l'eau additionnée de 0,20 p. 100 d'acide sulfurique, donne lieu à une production manifeste de ferment glycolytique, par un processus d'hydratation analogue à celui qui, d'après Heidenhain, détermine la production de la trypsine. Ce ferment proviendrait de la diastase saccharifiante si abondante dans le pancréas; l'auteur a observé, en outre, un curieux balancement entre la sécrétion externe et la sécrétion interne du pancréas, le pouvoir glycolytique du sang de la veine pancréatique disparaissant pendant l'écoulement du suc pancréatique dans l'intestin pour redevenir considérable dans les heures qui suivent l'arrêt de cet écoulement.

Cette théorie du ferment glycolytique de Lépine est aussi simple qu'ingénieuse; elle explique, par la persistance de la sécrétion interne et du pouvoir glycolytique correspondant, l'absence de diabète dans le cas de greffe d'un fragment de pancréas sous la peau; mais elle a contre elle ce fait, qui résulte des expériences de Cl. Bernard, que le sucre n'est pas détruit dans le sang, mais

(1) Lépine, *Revue de médecine*, 1892, p. 487.

(2) Hanriot, *Arch. de physiol.*, 1893, p. 248.

(3) Leo, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XIX, supplément.

(4) Weintraud et Laves, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIX, 19 avril 1894.

(5) Lépine et Barral, *C. R. Acad. des Sc.*, 25 mai 1892.

(6) Lépine et Barral, *Revue de médéc.*, 1892, p. 485.

(7) Lépine, *C. R. Acad. des Sc.*, 21 janv. 1895.



dans les tissus eux-mêmes. Lépine répond à cette objection que, en effet, la glycolyse a bien lieu dans les tissus, mais qu'elle y est puissamment aidée par le ferment contenu dans les globules blancs et apporté par eux aux tissus dans lesquels il joue le rôle que la chaleur et l'électricité remplissent dans les réactions chimiques.

Quoi qu'il en soit de la cause, on admet aujourd'hui que la plupart des affections destructives du pancréas s'accompagnent de glycosurie. Le cancer primitif du pancréas lui-même qui, d'après Bard et Pic, faisait exception, présente une première période glucosurique, avec symptômes de diabète maigre, et une seconde terminale non glucosurique, avec ictere et cachexie, dont la succession a été bien observée par Mirailhé, puis par Courmont et Bret (1).

### SUCRES LÉVOGYRES

On a constaté, à diverses reprises, l'existence d'urines diabétiques qui contiennent une matière sucrée lévogyre (v. Wentzke, Zimmer et Czapek, Worr-Müller, etc...) révélée par un pouvoir réducteur de l'urine supérieur de 1 p. 100 et au delà à la quantité de glucose déterminée par le polarimètre.

L'urine observée par Seegen (2) déviait à gauche de  $1^{\circ},5$ , réduisait la solution cupro-potassique, dégageait de l'acide carbonique au contact de la levure de bière et ne montrait plus aucune action rotatoire après la fermentation alcoolique. Mauthner a dosé, dans cette urine, 1,59 p. 100 de lévulose par la liqueur de Fehling, tandis que le saccharimètre en indiquait 1,78 p. 100 d'après le pouvoir rotatoire déterminé par Jungfleisch et Grimbort. La rotation eût été plus forte pour un mélange de dextrose et de laïose.

Cotton (3) a rencontré plusieurs fois des urines à pouvoir lévogyre, le plus souvent dans les cas d'ictère : il cite quatre cas d'urines ictériques dont le pouvoir rotatoire variait de  $1^{\circ},25$  à  $2^{\circ}$ . Cette observation a été confirmée par Personne et Henninger (4).

Mehring (5) signale quelques cas de diabète dans lesquels l'urine contenait une substance réductrice, lévogyre et fermentescible après ébullition avec les acides étendus.

Les sucres lévogyres qu'on a pu rencontrer dans l'urine sont au nombre de deux : la lévulose et la laïose.

(1) *Rev. internat. de med. et chir. pratiq.*, 1894, n° du 5 nov., p. 382.

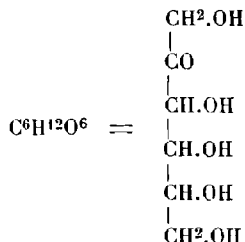
(2) Seegen, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1844, p. 753.

(3) Cotton, *Bull. de la Soc. chim. Paris* (2), t. XXXIII, p. 546, 1880.

(4) Personne et Henninger, *ibid.*, p. 547.

(5) V. Mehring, *Jahresb. f. Thierch.*, 1896, p. 114.

## I. — LÉVULOSE, SUCRE DE FRUIT



La lévulose, cristallisable avec 4 molécule d'eau, présente toutes les réactions chimiques de la glucose et en diffère par l'action rotatoire et une moindre stabilité; car sa solution aqueuse se colore déjà en jaune à 40°, d'après Jungfleisch et Grimbert. Elle fermente alcooliquement, mais plus difficilement et en un temps plus long que la glucose (Dubrunfaut).

L'urine à lévulose n'est admissible que si elle dévie à gauche, ou bien est inactive, ou dévie faiblement à droite, alors que le dosage par la liqueur cupropotassique y décèle une quantité de sucre plus considérable que celle qu'on pourrait calculer en partant du pouvoir rotatoire. Mais il ne faut pas oublier que d'autres substances peuvent se trouver dans l'urine, qui dévient également à gauche : la laïose, les matières albuminoïdes, l'acide glycuronique, l'acide β-oxybutyrique (1).

Zimmer et Czapek (*D. med. Wissensch*, 1876) ont observé un cas très net de *lévulosurie* : l'urine de D = 1.033 en contenait 2,2 p. 100; sa présence a encore été constatée en minime proportion, par Seegen (*Centralb. f. d. med. Wissensch.*, 1884, 43, p. 753), dans une urine qui ne contenait que cette matière sucrée.

## II. — LAÏOSE



La laïose est le nom donné par Huppert à une matière sucrée que Léo (2) a trouvé trois fois sur vingt et une urines diabétiques qu'il a examinées; comme pour la lévulose, la laïose se révèle par l'excès de matière sucrée dans le dosage volumétrique (1,2 à 1,8 p. 100) par rapport au chiffre donné par le saccharimètre. Une des urines de Leo était optiquement inactive et donnait cependant 1<sup>sr</sup>,8 p. 100 de sucre par la liqueur de Fehling.

La laïose se distingue des autres glucoses par l'absence de saveur sucrée, la non fermentescibilité, un pouvoir rotatoire spécial ( $\alpha_{[D]} = - 26^{\circ},07$ ) et une

(1) Voir, pour la différenciation précise de la lévulose et de la laïose : Huppert, *Analyse des Harns* de Neubauer et Vogel, 1890, p. 67 et 69.

(2) Hans Leo, *Virchow's Archiv*, t. CVII, p. 108, 1887.

action réductrice un peu plus faible que celle de la glucose (1 moléc. laïose réduit 2 mol.,012 CuO).

**Extraction de l'urine.** — L'urine est précipitée par l'acétate de plomb, puis le filtratum par l'ammoniaque ; ce dernier précipité, qui contient glucose et laïose, est lavé à l'eau, puis décomposé par l'hydrogène sulfuré. Le liquide filtré est concentré par distillation dans le vide, le mieux au voisinage de l'acide sulfurique. Le résidu sirupeux, repris par l'alcool méthylique, donne une solution qui est additionnée d'une solution méthylique de baryte jusqu'à réaction alcaline franche. On filtre rapidement et abandonne le filtratum sous une cloche à acide sulfurique jusqu'à dégagement de toute l'ammoniaque, en même temps que le carbonate de baryum et que la petite quantité de sucrate de baryum encore présente se précipitent. On sature le liquide d'acide carbonique, chasse, sans filtrer au préalable, l'alcool méthylique par la distillation dans le vide, reprend le résidu par l'eau et précipite par l'acide sulfurique la baryte restée en solution. Enfin on élimine le chlore qui reste par une quantité équivalente de sulfate d'argent. L'évaporation de la solution laisse un résidu sirupeux jaunâtre, incristallisable, qui renferme la laïose.

## PENTOSE



De même qu'à la mannite  $C^6H^{14}O^6$ , alcool hexatomique, correspondent des aldéhydes de formule générale  $C^6H^{12}O^6$  qui sont les glucoses, et des anhydrides de ces dernières  $C^6H^{10}O^5$ , lesquels à l'état naturel constituent les matières amylacées végétales ou animales, de même, des alcools pentatomiques saturés  $C^5H^{12}O^5$  ou *pentites* (arabite, xylite et adonite) dérivent des aldéhydes  $C^5H^{10}O^5$  ou *pentoses* qui correspondent aux glucoses, et des anhydrides de celles-ci, les *pentosanes*  $C^5H^8O^4$  (arabane, xylane), contenues à l'état naturel dans divers végétaux, et que l'on doit mettre en regard des matières amylacées. Le tableau suivant montre nettement les analogies des deux groupes de composés :

$C^6H^{14}O^6$	$C^5H^{12}O^5$
Mannite.	Pentite.
$C^6H^{12}O^6$	$C^5H^{10}O^5$
Glucose.	Pentose.
$C^6H^{10}O^5$	$C^5H^8O^4$
Amylose, Glucosane.	Pentosane.

Des pentosanes, la plus répandue, la xylane, existe sous diverses formes dans le bois de hêtre (Winterstein); comme les matières amylacées, ces pentosanes s'hydratent par l'ébullition avec les acides étendus et se transforment en pentoses ; par la distillation avec l'acide chlorhydrique, elles donnent (ainsi que les pentoses) environ la moitié de leur poids de furfurool.

Cette dernière réaction permet, en dosant le furfurole produit, à l'état d'hydrazone et multipliant le résultat par 2, de calculer la quantité de pentosane et de pentose contenues dans les aliments fourragés. C'est ainsi que Tollens (1) a trouvé que les fibres crues de la paille d'avoine peuvent donner 13 p. 100 de penta-glucose, et que la paille des céréales contient souvent, à l'état de pentose, plus de la moitié du poids de l'extrait exempt d'azote qu'elle fournit ; de Chalmot (2) a extrait la faible proportion de 0,05 à 0,4 p. 100 de pentose soluble des feuilles fraîches et d'écorces d'arbres, bien inférieure à celle des hexoses (glucose) qu'elles fermentent.

Les pentoses sont solubles dans l'eau, possèdent un pouvoir réducteur comparable à celui des glucoses, ne fermentent pas alcooliquement, n'ont pas toujours une action sur la lumière polarisée, et donnent toutes, ainsi que les substances mères, la réaction de Tollens.

**Réaction de Tollens.** — Cette réaction, basée sur la coloration rouge que donne le furfurole en solution acide au contact de la phloroglucine, doit être conduite de la manière suivante : La solution aqueuse de la substance, additionnée de son volume d'acide chlorhydrique concentré, est chauffée avec précaution avec une solution chlorhydrique de phloroglucine (mélange de volumes égaux d'eau et d'acide chlorhydrique concentré, saturé à froid de phloroglucine) ; il se développe rapidement une belle coloration rouge, et le liquide coloré montre, au spectroscope, une bande d'absorption épaisse, à droite de la raie du sodium.

**Pentaglicosurie.** — Ebstein (3) a observé, le premier, que beaucoup d'urines (14 sur 22 examinées) donnent la réaction de Tollens, mais en prenant la précaution de les décolorer au préalable par un traitement à l'acétate de plomb ou au moyen du charbon de sang calciné, avec filtration sur la laine de verre pour éviter d'entraîner la pentosane du papier à filtre.

Salkowski et Jastrowitz (4) ont étudié l'urine d'un morphinomane, laquelle réduisait fortement la liqueur de Fehling, mais n'avait presque pas d'action sur la lumière polarisée et ne fermentait pas alcooliquement. Le principe réducteur, bien différencié des glucoses par ces derniers caractères négatifs, a été extrait à l'état de dérivé phénylhydrazinique cristallisé en forme d'aiguilles d'un jaune citron et fusibles à 159° ; en outre, cette ozazone ne cristallise pas dans l'eau bouillante, ce qui la distingue de la phénylglucosazone ; cette propriété et le point de fusion indiquent que l'urine avait ses propriétés réductrices à une matière sucrée identique à la xylose ou à l'arabinose, qu'elle contenait dans la proportion d'environ 0,8 p. 100. Plus tard, éclairé par les résultats obtenus par Ebstein, Salkowski (5) a reconnu que la substance qu'il avait extraite de l'urine était une pentose, et très probablement la xylose, parce que l'arabinose agit for-

(1) Tollens, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XXII, p. 45, 1892.

(2) De Chalmot, *Amer. chim. Jour.*, t. XV, p. 21.

(3) Ebstein, *Virchow' Archiv*, t. CXXIX, p. 401 et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 51, 1892.

(4) Salkowski et Jastrowitz, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1892, n° 19.

(5) Salkowski, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1892, n° 32.

tement sur la lumière polarisée, tandis que l'urine en question ne montrait qu'une très minime rotation dextrogyre.

La pentosurie persista longtemps après que le malade eut été sevré de morphine ; elle n'avait donc aucun rapport direct avec le morphinisme.

**Origine de la pentose urinaire.** — La présence de la pentose dans les urines serait assez fréquente, si l'on admet que la réaction positive de Tollens, obtenue par Ebstein avec beaucoup d'urines, soit exclusivement attribuable à un tel genre de corps. Dans ces conditions, il paraît naturel de lui attribuer, jusqu'à nouvel ordre, du moins dans les conditions biologiques normales, une origine alimentaire végétale ; d'ailleurs, les urines donnent nettement la réaction de Tollens après l'ingestion de cerises et de prunes sèches, ce qui est dû sans doute à la richesse de ces fruits en pectine dont Tollens a démontré les étroites relations avec l'arabinose (Ebstein).

**Assimilation des pentoses dans l'économie humaine.** — L'apparition d'une pentose dans l'urine de l'homme soulève immédiatement la question de l'assimilation de ces matières sucrées pentatomiques ; sont-elles utilisables par l'organisme ?

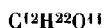
Ebstein a observé que, après l'ingestion d'une dose minime de 0<sup>sr</sup>,05 de xylose, celle-ci était facilement reconnaissable dans l'urine, et que l'excrétion durait assez longtemps après absorption d'une dose de 25 grammes. Il a expérimenté ensuite sur un diabétique et trouvé que, tandis qu'une dose de 100 grammes de lévulose dans les vingt-quatre heures est parfaitement assimilée, après l'ingestion de 25 grammes de xylose, on obtient avec les urines la réaction de Tollens très prononcée et persistant encore après dix jours ; l'arabinose donne des résultats analogues.

M. Cremer (1) a étudié comparativement l'absorption des pentoses et des hexoses, et démontré que, à la différence des dernières, les pentoses ne sont pas retenues dans le sang par le rein et passent dans l'urine aussi bien chez l'homme que chez les herbivores ; cependant une partie de ces matières sucrées paraît assimilée, du moins chez les lapins. C'est là, d'ailleurs, le résultat auquel est arrivé Salkowski (2) en administrant de l'arabinose à des lapins inanitiés depuis cinq ou six jours ; l'animal est tué au bout de dix-neuf heures. Dans ce laps de temps, 1 5 seulement de l'arabinose a passé dans les urines ; on en trouve dans le sang et les muscles, et l'on constate que la proportion de glycogène contenue dans le foie est normale (0<sup>sr</sup>,59 à 2<sup>sr</sup>,06) malgré l'inanition prolongée, ce qui ne peut s'expliquer que par la transformation de la pentose ; l'auteur en conclut que, chez le lapin et chez les herbivores en général, les pentoses sont assimilées et utilisées. En résumé, les résultats d'Ebstein paraissent démontrer que les pentoses n'ont aucune valeur alimentaire pour l'homme dans l'urine duquel elles passent en totalité, tandis que, d'après Cremer et Salkowski, elles sont assimilées, au moins en partie, par les animaux et spécialement les herbivores.

(1) M. Cremer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXIX, p. 484.

(2) Salkowski, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1893, n° 11.

## LACTOSE, SUCRE DE LAIT



La lactose existe en petite quantité dans l'urine de la femme (environ 1 p. 100 au maximum) et des femelles des mammifères, au moment du sevrage (Sinéty, Hofmeister (1), Kaltenbach) (2), et dans tous les cas d'engorgement des glandes mammaires, en d'autres termes quand il y a surproduction ou rétention du lait dans la glande (Berberoff). Elle apparaît dans l'urine, en proportion suffisante pour la nettement caractériser, après l'ingestion d'au moins 100 grammes de sucre de lait (Worm-Müller) (3), ou à la suite du régime lacté longtemps prolongé chez des malades (Méhu) (4) et même chez les enfants à la mamelle [Pollak] (5), Eichhorst (6)].

Il y a lieu cependant de remarquer que, chez le diabétique, l'ingestion de lactose [Voit (7), Bourquelot et Troisier (8)] ou de galactose (Voit) (9) ne donne lieu qu'à une excrétion de glucose, c'est-à-dire que, dans cette affection, lactose et galactose sont transformés plus facilement et plus complètement en glucose que chez l'homme sain (Voit).

Une dizaine d'analyses ont donné à Ney (10) les chiffres de 0,8 à 1 p. 100 de sucre de lait, une fois celui de 2 p. 100 dans l'urine de nourrices sevrées; la lactose persiste longtemps si l'alimentation est riche et le sujet au repos, disparaît rapidement, au contraire, avec un régime insuffisant, accompagné d'un fort travail.

**Caractérisation directe de la lactose.** — Par suite de la faible quantité de lactose que peuvent renfermer les urines, il est difficile d'arriver à en caractériser directement la présence. La réaction de Barfoed n'est pas à recommander, à cause de l'action réductrice de substances non sucrées contenues normalement dans l'urine. Celle de la phénylhydrazine n'a pas réussi nombre de fois entre les mains de von Jaksch, surtout à cause de la minime quantité de sucre présente.

Comme la lactose ne subit pas directement la fermentation alcoolique, on peut, avec Worm-Müller, abandonner pendant deux jours l'urine additionnée de levure de bière; si, après ce temps, le liquide filtré donne la réaction de

(1) Hofmeister, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. I, p. 303, 1877.

(2) Kaltenbach, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 360, 1878.

(3) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXXIV, p. 587, 1884.

(4) Méhu, *Journ. de Pharm. et Chim.* (5), t. XVI, p. 143.

(5) Pollak, *Jahresb. f. Kinderheilk.*, t. II, p. 31, 1869; t. XII, p. 177, 1878.

(6) Eichhorst, *Pflüger's Arch.*, t. IV, p. 617, 1871.

(7) Voit, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 52, 1892.

(8) Bourquelot et Troisier, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 39, 1891.

(9) Voit, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 53, 1892.

(10) Ney, *Arch. f. Gynéc.*, t. XXXV, p. 250, 1889.

Worm-Muller (p. 962) encore sensible avec 0,02 p. 100 de sucre, la présence de la lactose est vraisemblable. Il en est de même si la *réaction de Rubner* (1) donne un résultat positif: on dissout 3 grammes d'acétate de plomb dans 10 centimètres cubes d'urine, filtre et chauffe le liquide trois à quatre minutes; on ajoute ensuite de l'ammoniaque qui produit d'abord une coloration rouge brique, puis un précipité de couleur rouge cerise ou cuivre, tandis que le liquide se décolore; la sensibilité de cette réaction est de 0,03 à 0,02 p. 100.

Mais il est préférable d'extraire tout d'abord la lactose de l'urine, pour la caractériser ensuite.

**Extraction de l'urine.** — On ne soumet pas l'urine à l'action de la chaleur qui décompose toujours la lactose, mais on la précipite immédiatement, à froid, par l'acétate de plomb et l'ammoniaque; le filtratum et les eaux de lavage du précipité sont à nouveau traités par les mêmes réactifs jusqu'à ce que le filtratum n'agisse plus sur la lumière polarisée. Le précipité lavé, mis en suspension dans l'eau froide, est décomposé par l'hydrogène sulfuré; le liquide filtré est débarrassé de la plus grande partie de l'acide chlorhydrique libre qu'il contient par agitation avec l'oxyde d'argent, et du reste, par neutralisation, traité encore par l'acide sulfhydrique, filtré à nouveau, et enfin évaporé après addition de carbonate de baryum jusqu'à consistance sirupeuse. La masse, traitée par l'alcool à 90° en excès, donne un précipité floconneux, dense, ne contenant aucune substance active ou réductrice. La solution alcoolique, soumise à l'évaporation, laisse déposer des cristaux de lactose qu'on lave à l'alcool faible, décolore par agitation de sa solution aqueuse avec un peu de noir animal, fait cristalliser à nouveau, et enfin débarrasse de quelque substance grasseuse par l'ébullition avec l'alcool à 60-70°.

Le produit final présente les caractères de la lactose et, en particulier, réduit la liqueur cupro-potassique et ne donne pas la réaction de Barfoed (réduction à chaud d'une solution d'acétate de cuivre à 0,5-4 p. 100 additionnée de 1 p. 100 d'acide acétique en oxydule de cuivre, par la glucose, mais non par la lactose).

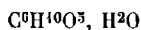
**Interprétation de la présence de la lactose dans l'urine.** — Étant donné les circonstances dans lesquelles on voit la lactose faire son apparition dans l'urine, soit à la suite d'une alimentation lactée exclusive, soit au moment du sevrage, on peut en conclure qu'elle n'est assimilée qu'après avoir éprouvé les modifications spéciales à la digestion (dédoublément en glucoses), et qu'alors, dans le cas du régime lacté exclusif, la partie qui apparaît dans les urines a échappé à l'action des sucs digestifs par suite d'une ingestion trop abondante, tandis que, pendant les premiers jours qui suivent le sevrage, la continuation de la sécrétion lactée ou plutôt du fonctionnement de la glande mammaire, avec résorption forcée des produits sur place, introduit encore dans le sang une matière sucrée que les éléments cellulaires de l'organisme animal ne peuvent utiliser directement et qui, pour cette raison, va à l'émonctoire rénal.

(1) Rubner, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 403, 1884.

## MALTOSE

Le Nobel (1) attribue, à la présence de la maltose, l'action réductrice de l'urine d'un homme âgé de soixante et un ans, atteint de diabète avec selles graisseuses causées probablement par une maladie du pancréas; d'ailleurs, van Ackeren (*Zetsch. f. klin. Med.*, t. XII) voit dans la maltose urinaire un signe diagnostique des affections pancréatiques, bien que Wedenski prétende en avoir constaté la présence dans une urine normale.

## GOMME ANIMALE



La gomme animale, achrooglycogène, a été découverte et étudiée par Landwehr (2). C'est, d'après lui (3), un élément constant de l'urine, où elle existe en proportion très variable, ce qu'a confirmé Wedenski (4). Elle paraît augmenter dans certaines affections chroniques. Landwehr (5) admet que la *néphrozymase* de Béchamp est constituée principalement par de la gomme animale. Celle-ci, facilement décomposable, est la cause probable de la présence dans l'urine des acides gras, acétique, butyrique, etc., mais n'a aucun rapport avec l'acétone.

**Extraction de l'urine.** — Les urines riches en gomme sont additionnées de sulfate de cuivre, puis de soude caustique, qui déterminent la précipitation de flocons de la substance en combinaison avec l'oxyde de cuivre, flocons bleus que l'ébullition ne colore pas en noir comme l'hydrate cuivrique. Le précipité est lavé à l'eau, séché sur du papier à filtre, dissous dans le moins possible d'acide chlorhydrique, additionné de trois volumes d'alcool absolu, et enfin porté à 60°. On obtient un précipité en flocons très fins qu'on lave à l'alcool, redissout dans l'eau, précipite à nouveau par l'alcool et dessèche enfin dans le vide sur l'acide sulfurique.

Ce procédé est entaché de pertes notables tenant à ce que la gomme animale est un peu soluble dans l'alcool, et d'autant plus que cet alcool est plus acide.

**Propriétés.** — Poudre blanche amorphe, inodore et insipide, contenant 1 molécule d'eau de cristallisation qu'elle perd à 120°, et devenant translucide

(1) Le Nobel, *D. Arch. f. kl. Med.*, t. XLIII, p. 285.

(2) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 74, 1882; t. VIII, p. 122, 1883-4; t. IX, p. 368, 1885, et *Pflüger's Archiv*, t. XXXIX, p. 193, 1886, et t. XL, p. 35, 1887.

(3) Landwehr, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1885, t. XXI, p. 369.

(4) Wedenski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 124, 1888.

(5) Landwehr, *Centr. f. d. med. W.*, 1865 et 1881.



comme la gomme arabique, au contact de l'air humide. Elle donne, avec l'eau, une solution sirupeuse jaunâtre et non opalescente qui produit, par l'agitation, une mousse épaisse et persistante (une journée entière). La matière, desséchée à 120°, se gonfle seulement au contact de l'eau. Par l'ébullition, la solution aqueuse additionnée d'acides ou d'alcalis prend l'aspect colloïdal. Insoluble dans l'alcool et l'éther, la gomme animale en solution aqueuse, chauffée au préalable vers 60°, est précipitée en flocons par l'addition de trois à quatre volumes d'alcool; l'acide chlorhydrique diminue l'insolubilité dans l'alcool. Les solutions aqueuses concentrées sont précipitées par l'acide acétique.

La solution aqueuse dévie faiblement, à droite, le plan de polarisation. Elle n'est pas colorée par l'iode (achrooglycogène), mais en rouge par le violet de méthyle et seulement quand elle est impure.

La gomme animale forme, avec les alcalis et les bases terreuses, des combinaisons insolubles dans l'alcool; elle n'est précipitée par l'acétate de plomb qu'après addition d'ammoniaque; le précipité plombique, décomposé par l'hydrogène sulfuré, donne un liquide dont on ne peut séparer le sulfure de plomb par filtration. La solution, traitée par le chlorure ferrique, donne, par l'ammoniaque ou par l'agitation avec le carbonate de chaux, une combinaison ferrique insoluble; elle est précipitée par l'addition successive de sulfate cuivrique et de soude caustique en flocons bleu clair très stables, qui ne deviennent pas noirs comme l'hydrate cuivrique par le repos prolongé ou la chaleur.

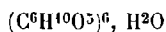
L'ébullition prolongée avec les acides la transforme en une matière sucrée, *gommeuse*, de saveur douce et un peu amère, incristallisable, soluble dans l'eau, peu dans l'alcool, réduisant lentement la liqueur cupro-potassique et ne fermentant pas alcooliquement.

La gomme animale résiste à l'action de la levure de bière et des diastases de l'orge germé, de la salive, du pancréas et du foie.

Elle est transformée en acide oxalique par l'acide azotique concentré, et en acide lévulinique par l'acide chlorhydrique.

**Réactions :** — La gomme animale donne, par l'ébullition avec l'acide sulfurique dilué, une substance qui réduit les solutions cupro-potassiques, et elle n'est pas colorée par l'iode, ce qui la distingue du glycogène.

## GLYCOGÈNE OU ÉRYTHRODEXTRINE



Reichardt (1) a constaté la présence, dans l'urine d'un diabétique, après extraction ou disparition complète du sucre sous l'influence de l'eau de Carlsbad, d'une substance analogue à la dextrine, colorée en rouge brun par l'iode et qu'il crut être de la dextrine. Leube (2) observa le même fait dans deux nouveaux

(1) Reichardt, *Arch. d. Pharm.* (3), t. V, p. 302, 1874.

(2) Leube, *Virchow's Arch.*, t. CXIII, p. 391, 1888.

cas de diabète et admit la nature glycogénique du corps qui ne réduisait la liqueur cupro-potassique qu'après une ébullition prolongée; a-t-on eu affaire à du glycogène véritable ou à de l'érythro-dextrine? les deux hypothèses sont physiologiquement aussi vraisemblables l'une que l'autre. D'ailleurs, Reichardt (1), dit avoir trouvé une fois de la dextrine en place de sucre, dans un cas de diabète.

Leube (2) attribue la formation du glycogène à l'action des cellules épithéliales des anses de Henle sur l'élément sucré très abondant dans le sang; le glycogène ainsi produit, mais toujours en très minime quantité, est entraîné par l'urine.

**Extraction de l'urine.** — Leube précipite l'urine de diabétique par l'alcool fort, et élimine du précipité le sucre entraîné soit par des lavages à l'alcool, soit par dissolution dans l'eau et précipitation nouvelle par l'alcool. Le résidu, insoluble dans l'alcool et bien exempt de glucose, est caractérisé par les réactions suivantes :

Coloration brun foncé par l'iode; — réduction de la liqueur cupro-potassique après une demi-heure d'ébullition avec de l'acide sulfurique dilué à 10 p. 100, puis neutralisation par le carbonate de soude; — production de phénylglycosazone, avec le produit de la saccharification qui, cependant, ne fermente pas alcooliquement, probablement à cause de l'excès des sels minéraux en présence.

(1) Reichardt, *Zeitsch. f. analyt. Ch.*, 1875.

(2) Leube, *loc. cit.*

## CHAPITRE X

## MATIÈRES ALBUMINOÏDES

## Généralités

L'urine normale ne contient, comme matière protéique, qu'une très minime quantité de *nucléoalbumine*, *mucine* des anciens. En revanche, sous l'influence d'états pathologiques très divers, elle peut renfermer de l'albumine dont on a longtemps attribué la présence à un vice de composition du sang ; mais, outre que cette vieille théorie, qui disait que l'albuminurie était la suite d'une décomposition des matières albuminoïdes du sang dont les produits allaient à l'urine, n'avait pu fournir aucune preuve de la réalité de cette décomposition ni établir une différence quelconque entre l'albumine de l'urine et celle du sang, les vingt-cinq dernières années ont vu considérablement s'étendre et se perfectionner nos connaissances sur l'albumine urinaire. Nous savons aujourd'hui que, dans l'albuminurie, l'urine contient, soit mélangées en nombre variable, soit séparément, les variétés suivantes : *nucléoalbumine*, *sérine* ou *sérumalbumine*, *sérumglobuline*, *fibrine* et probablement *fibrinogène*, *albumose* ou *propeptone*, *peptone*, *hémoglobine* et *méthémoglobine*, et quelquefois d'autres matières albuminoïdes d'une moindre importance.

## NUCLÉOALBUMINE

La nucléoalbumine constitue ce qu'autrefois on appelait la *mucine* de l'urine ; elle est très voisine de celle que contient la bile et qui est l'élément fondamental du mucus biliaire ; la présence du phosphore dans sa constitution la fait rentrer dans la catégorie des composés dont l'ensemble constitue l'acide phosphorique organique de l'urine.

La nucléoalbumine se trouve en quantité plus ou moins faible dans l'urine

physiologique, de 0<sup>gr</sup>,06 (Noorden) à 0<sup>gr</sup>,10 (Reissner) p. 100. Elle provient du mucus sécrété par les glandes mucipares des canaux urinaires et n'a, par suite, dans les conditions habituelles, aucune signification pathologique. La nucléoalbumine est plus abondante dans l'urine de la femme, parce qu'elle provient en grande partie du mucus vaginal enlevé aux parties les plus extérieures de l'organe par le liquide urinaire.

La nucléoalbumine augmente notablement dans certaines circonstances pathologiques, particulièrement dans les affections catarrhales primitives ou secondaires des voies urinaires (catarrhe vésical), les fièvres, la leucémie, la néphrite, etc.

Par suite de la réaction acide de l'urine, une partie tout au moins de la nucléoalbumine se coagule et se sépare en flocons légers qui s'accroissent au fond du vase en entraînant avec eux, sous la forme d'un nuage, des éléments cellulaires, corpuscules de mucus et cellules épithéliales visibles au microscope. Dans les cas pathologiques, le nuage muqueux devient très épais, riche en cellules, et prédispose l'urine à la fermentation ammoniacale.

**Caractères de la nucléoalbumine.** — L'urine assez riche en nucléoalbumine donne, par l'acide acétique, un précipité peu soluble dans un excès de réactif facilement soluble dans l'acide glacial, dans l'acide formique et dans les acides minéraux en excès; la précipitation est entravée et rendue incomplète par les sels neutres. Le précipité acétique est redissous par la potasse, et la solution reprécipitée par l'acide acétique.

Traitée avec précaution par un acide minéral, l'urine à nucléoalbumine donne encore un précipité, mais qui se dissout dans le moindre excès d'acide.

La nucléoalbumine est précipitée de l'urine par l'alcool, sous la forme d'une masse d'abord gélatineuse, puis floconneuse, plus ou moins complètement soluble dans l'eau.

La solution aqueuse du précipité alcoolique précédent, chauffée à 74-76°, donne un trouble qui se résout en un précipité floconneux par addition d'un peu d'acide acétique. L'urine à nucléoalbumine ne précipite pas par la chaleur seule, mais après addition d'acide acétique.

L'urine nucléoalbumineuse, saturée à 30° par le sulfate de magnésie solide, puis neutralisée par le phosphate disodique, donne un précipité qui, après lavage par une solution concentrée de sulfate de magnésium, se redissout presque intégralement dans l'eau. La solution jaunâtre donne, par l'acide acétique, un précipité floconneux presque insoluble dans un excès d'acide, très soluble dans le carbonate de soude et reprécipité par la chaleur. Le précipité magnésique, mis en dialyse, se redissout d'abord, puis le liquide se trouble, et la nucléoalbumine est presque complètement précipitée par cette élimination du sel magnésien (Müller).

La nucléoalbumine extraite de l'urine, en solution acétique (Reissner) ou chlorhydrique (Müller) est précipitée complètement par le cyanure jaune, et cependant l'addition du sel à l'urine, traitée d'abord par l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique, ne donne lieu à aucun précipité (Reissner).

Elle donne toutes les réactions de coloration des matières albuminoïdes, et sa solution neutre est précipitée par des sels d'aluminium, cuivre, argent, plomb, mercure, etc.

Enfin, de même que la nucléoalbumine de la bile, celle de l'urine ne donne naissance à aucune matière réductrice par l'ébullition avec l'acide sulfurique à 2 p. 100 (Müller, Schreiber).

**Recherche de la nucléoalbumine dans l'urine.** — 1° L'urine diluée au quart est versée dans deux tubes d'essais dont l'un sert de témoin ; l'autre, acidulé fortement par l'acide acétique, doit donner un précipité, s'il contient de la nucléoalbumine. Le précipité recueilli sur un petit filtre est redissous par l'eau alcalinisée et se reforme par saturation avec le sulfate de magnésium solide. Chauffé au bain-marie pendant huit heures, avec de l'acide sulfurique à 5 p. 100, le précipité ne doit pas réduire la liqueur de Fehling en l'absence de toute trace de mucine (Obermayer) (1) ; — 2° par la coction et l'addition d'un peu d'acide acétique, il se produit un faible trouble ; — 3° par la réaction de Heller, l'urine à nucléoalbumine ne donne d'abord rien, puis, après quelque temps, un léger trouble à la surface de séparation des deux liquides, et enfin une deuxième couche trouble au-dessus de la première ; — 4° l'urine, étendue de 2 à 3 volumes d'eau pour atténuer l'action dissolvante des sels urinaires sur la nucléoalbumine coagulée, est encore soumise à la réaction de Heller qui donne alors immédiatement un coagulum à la surface de séparation (Mörner) (2).

Mais l'acide acétique et l'acide nitrique peuvent ne pas produire de coagulation dans l'urine. En ce cas, on traite au moins 500 centimètres cubes de liquide, soit par trois volumes d'alcool, soit par une solution concentrée de tannin (qui, comme le réactif de Tanret, précipite aussi bien la nucléoalbumine que l'albumine) ; il se forme un précipité qu'on soumet aux réactions de coloration des matières albuminoïdes et dont la solution dans l'acide acétique glacial est précipitée par le cyanure jaune, l'acide picrique, le tannin, etc. On parvient ainsi à caractériser la prétendue *albumine physiologique de Posner* (3).

La nucléoalbumine peut être reconnue avec une certaine certitude en présence de l'albumine, après avoir éliminé celle-ci par la coction dans le liquide naturellement acide ; le filtratum est troublé par l'acide acétique. Elle se distingue de l'albumine en ce qu'elle n'est coagulée par la chaleur dans l'urine qu'en présence de l'acide acétique et par la solubilité de son coagulum alcoolique, — de la sérumbulbine et du fibrinogène, parce que la solution, dans l'eau, de son précipité par le sulfate de magnésium donne, par l'acide acétique, un précipité qui ne se dissout que dans un très grand excès de réactif, tandis que la solution alcaline de sérumbulbine donne un précipité soluble dans le moindre excès d'acide.

**Nucléoalbumine urinaire dans les affections pathologiques.** — On sait, depuis longtemps, que ce qu'on nommait autrefois *mucine augmentée* notablement dans les catarrhes des voies urinaires et la plupart des maladies aiguës, consécutivement à un surcroît de sécrétion de la muqueuse des conduits urinaires. La nucléoalbumine accompagne d'ordinaire l'albumine qui apparaît dans l'urine dans les cas de compression du thorax (Schreiber).

(1) Obermayer, *Centrbl. f. klin. Med.*, t. XIII, p. 1, 1892.

(2) Mörner, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XXII, p. 241, 1892.

(3) Posner, *Virchow's Arch.*, t. CIV, p. 502, 509.

Obermayer (1) a signalé l'existence d'une véritable nucléoalbuminurie dans l'urine de la leucémie, de l'ictère, de la diphtérie, etc.; il a constaté la présence d'une proportion assez notable de nucléoalbumine dans 6 cas de leucémie et 32 cas d'ictère; dans cette dernière affection, il a toujours observé la simultanéité de la disparition de la nucléoalbumine et de la maladie. La nucléoalbumine se présente aussi dans les cas de lésion secondaire du rein, ainsi dans la diphtérie et la scarlatine, la varicelle (Garnier), ou en suite de l'ingestion de principes irritants pour le rein, tels que pyrogallol, naphтол, sublimé, arsenic, goudron, etc.

L'auteur admet une nucléoalbuminurie *vésicale*, distincte de la nucléoalbuminurie *rénale*, celle-ci résultant d'une altération de l'épithélium des pyramides en particulier; il y a peut-être encore une troisième forme, la nucléoalbuminurie *hématogène*.

La nucléoalbuminurie serait très fréquente, suivant Flensburg (2), et se rencontrerait dans 84 p. 100 des cas d'albuminurie; dans beaucoup de cas, elle constituerait l'albuminurie transitoire.

Ott (3) a constaté la présence de la nucléoalbumine dans 500 échantillons d'urines, particulièrement dans l'ictère, la pneumonie, le typhus, la scarlatine, etc.; elle précède et dépasse même de beaucoup l'albumine proprement dite dans les cas d'albuminurie survenant au cours d'affections fébriles. Elle a été trouvée également dans l'urine d'un enfant idiot atteint d'une atrophie du corps thyroïde et d'une albuminurie due à la présence de la nucléoalbumine (Haushalter et Guérin) (4).

### SERUMALBUMINE, SÉRINE

On a cru trouver, dans certaines urines normales, ou, peut-être plus exactement, comme le dit A. Gautier, presque normales, des traces d'albumine en l'absence de toute lésion rénale, mais probablement à la suite d'un trouble momentané de l'état de santé habituel.

Leube (5), examinant soigneusement l'urine de 119 jeunes soldats soumis à une marche forcée, en trouva 5 avec traces d'albumine avant la marche, tandis qu'ils étaient 19 légèrement albuminuriques après; cette matière albuminoïde, dont la proportion maxima était de 1 p. 100, avait disparu après quelques heures de repos; elle était précipitée par l'acide acétique et colorée par le réactif de Millon. Fürbringer, cité par Gautier (6), a trouvé onze fois les urines albumineuses sur 61 enfants. Posner (7) a examiné, dans 70 cas, l'urine de personnes bien por-

(1) Obermayer, *Centralbl. f. klin. Méd.*, t. XIII, p. 41, 1892, et *Jahr. f. Th.*, t. XXII, p. 523.

(2) Flensburg, *Jahr. f. Thierch.*, 1892, p. 524.

(3) Ott, *Congr. f. inn. Méd.*, Munich, 5 avril 1895.

(4) Haushalter et Guérin, *C. R. Soc. de Biol.*, 30 nov. 1893.

(5) Leube, *Maly's Jahresb.*, t. VIII, p. 187, 1878.

(6) A. Gautier, *Ch. Biolog.*, 1892, p. 626.

(7) Posner, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1883, p. 41.

tantes et, par diverses méthodes, dit avoir trouvé constamment de l'albumine; Vogel et Ultzmann ont obtenu des résultats analoges.

Peterssen (1) a examiné, par la réaction de Heller, l'urine de plus de 1.000 soldats, et trouvé de l'albumine dans les proportions suivantes : 3,79 fois sur 100 dans l'urine du matin, 15,11 fois p. 100 avant midi, et 9,02 fois p. 100 après midi. L'albumine se montra le plus souvent à l'âge de vingt à vingt-cinq ans, et quelquefois aussi à celui de quarante et un à cinquante ans dans l'urine de l'homme sain; elle est plus fréquente chez l'écolier que chez l'adulte.

On ne sait encore rien de la cause de ces albuminuries passagères qu'on a observées aussi à la suite de refroidissements et de bains froids, si tant est qu'elles soient réelles; car il est vraisemblable, comme le dit Huppert (2) après Malfatti (3), que le composé ainsi envisagé comme identique à l'albumine du sérum, et que Posner a dénommé *albumine urinaire physiologique*, n'est constitué que par une substance analogue, sinon identique à la nucléoalbumine.

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous pouvons donc admettre que la présence manifeste de l'albumine dans l'urine est toujours d'origine pathologique; il s'agit ici de la sérumalbumine.

#### Conditions d'apparition de la sérumalbumine dans l'urine, signification pathologique (4)

De toutes les variétés d'albumine que l'on peut rencontrer dans l'urine, la sérumalbumine est la plus fréquente et aussi la plus importante.

L'albumine contenue dans l'urine à la sortie des voies urinaires peut avoir diverses origines. Elle peut provenir du sérum sanguin transsudé dans l'intérieur même du glomérule, et constitue l'*albuminurie rénale pure*; mais elle peut aussi résulter du mélange, avec l'urine normale et non albumineuse, d'un liquide albumineux tel que le sang, le pus, le chyle, la lymphe, le sperme, etc.; c'est alors l'*albuminurie accidentelle* qui peut être d'origine intra-rénale, ou provenir d'un segment sous-jacent des organes urinaires; enfin, il peut y avoir des formes mixtes.

Dans l'albuminurie accidentelle, la proportion d'albumine contenue dans l'urine est toujours très faible, parce que l'urine, en dehors du cas d'une hémorragie d'ailleurs très rare, n'est jamais mélangée qu'à une quantité de liquide albumineux étranger trop faible pour y introduire beaucoup d'albumine. Dans l'albuminurie rénale et, par suite, dans la forme mixte, l'albumine peut ne se rencontrer qu'en très minime quantité, mais peut être assez abondante pour que l'urine se transforme par la coction en un magma gélatineux.

L'ALBUMINURIE RÉNALE PURE est la plus importante et la plus fréquente des diverses formes d'albuminurie. Le mécanisme exact de sa production est encore inconnu; si, à l'état normal, le revêtement épithélial des tubes de Malpighi

(1) Peterssen, *Jahrb. f. Thierch.*, t. XXI, p. 408 et 409, 1891.

(2) Huppert, *Anal. des Harns*, de Neubauer et Vogel, 1890, p. 260.

(3) Malfatti, *Zulzer's Intern. Centralbl.*, t. I, p. 66.

(4) Lire tout particulièrement, sur ce sujet, le beau chapitre de Thomas, sur la signification médicale de l'albumine urinaire, en général, pour le médecin, dans Neubauer et Vogel, *Anal. des Harns*, 1890, t. II, p. 15 à 41.

s'oppose au passage de l'albumine du sang avec le liquide salin qui va constituer l'urine, il est probable que l'albuminurie peut provenir de la non-intégrité physiologique de cet épithélium ; mais la pression normale du sang à l'intérieur du glomérule, ainsi que la composition de ce liquide physiologique, doivent entrer encore en ligne de compte, ainsi qu'on le verra. En effet, l'observation clinique montre que l'albumine passe dans l'urine dans les conditions diverses que nous allons étudier.

### 1° Lésion glomérulaire

Les éléments du glomérule rénal, épithélium ou peloton vasculaire, seuls ou en même temps que les parties les plus voisines des canaux urinifères, sont atteints d'une lésion du tissu interstitiel, c'est-à-dire des modifications de la néphrite aiguë ou chronique ou de la dégénérescence amyloïde qui constituent les plus fréquentes des affections réunies sous l'ancienne et insuffisante dénomination de « maladie de Bright » ; on se trouve, dès lors, en présence d'une ALBUMINURIE NÉPHRÉTIQUE à laquelle concourent primitivement la lésion glomérulaire et, en second lieu, les modifications consécutives dans la pression et la composition du sang du réseau capillaire intraglomérulaire.

Les caractères particuliers de cette forme sont : présence continue et constante, dans l'urine, d'une forte proportion d'albumine, de cylindres épithéliaux et de débris épithéliaux plus ou moins dégénérés provenant des canalicules urinifères, avec ou sans éléments du sang. Les modifications de pression et de composition du sang sont manifestées par l'hypertrophie du ventricule gauche du cœur et par de l'hydropisie.

La gravité de l'affection dépend d'un certain nombre de circonstances, parmi lesquelles on doit mentionner, surtout au point de vue physiologique, les conséquences pour l'organisme de pertes plus ou moins considérables d'albumine. En effet, le sang contenant environ moitié de son poids de sérum à 80 grammes d'albumine p. 1.000, sur 12 kilogrammes de sang, l'adulte possède environ 6 kilogrammes de sérum contenant  $80 \times 6 = 480$  grammes d'albumine ; si l'on suppose l'existence d'une albuminurie d'intensité moyenne éliminant quotidiennement 10 grammes d'albumine par les urines, on voit qu'en dix jours la maladie occasionne une perte de 100 grammes et ramène le titre du sérum à  $\frac{480 - 100}{6} = 6\frac{1}{3}$  p. 1.000 d'albumine, ce qui correspond à un degré moyen d'hydrémie. Au bout de vingt-six jours, le titre du sérum serait abaissé à 37 p. 1.000, nombre minimum observé par Becquerel et Rodier dans l'hydrémie la plus forte. De là la gravité extrême de ces albuminuries aiguës, rares heureusement, avec fièvre, détérioration de l'appétit et des fonctions digestives qui ne permet plus de compenser les pertes de l'économie, tandis que, grâce à une alimentation azotée suffisante, les malades apyrétiques, qui conservent leur appétit et digèrent bien, peuvent supporter pendant des mois et même des années une albuminurie assez forte sans symptômes apparents. Il suffit de remarquer, pour avoir l'explication du fait, que comme 100 grammes de viande contiennent de 15 à 20 grammes d'albuminoïdes qui, bien digérés, passent à peu près intégralement dans le sang sous forme d'albumine soluble, la perte quotidienne de



10 grammes d'albumine peut être compensée par l'ingestion d'environ 50 grammes de viande ou de tout autre aliment albumineux équivalent.

Tandis qu'à l'état aigu, sauf dans les cas très légers, l'albuminurie néphrétique donne lieu à une sécrétion continue de l'albumine, elle peut être intermittente dans les formes chroniques légères.

## 2° Modification de la pression sanguine dans le glomérule

L'albumine peut passer dans l'urine à la suite de modifications apportées à la circulation du sang dans les reins et de la transfusibilité plus grande qui en résulte pour les parois des vaisseaux qui participent à la dialyse urinaire. Ces modifications peuvent avoir une origine tantôt mécanique, tantôt chimique, d'autrefois aussi nerveuse, et tenir à la fois de plusieurs de ces origines. Il ne s'ensuit pas que, dans cette forme d'ALBUMINURIE MÉCANIQUE, les glomérules soient exempts de toute lésion histologique ; celle-ci est, au contraire, fréquente, mais très minime et insuffisante pour expliquer le passage de l'albumine ; elle n'est, d'ailleurs, que secondaire et consécutive à la modification de la circulation sanguine.

L'inactivité ou inertie dialytique de l'épithélium glomérulaire à l'égard de l'albumine peut être modifiée par des variations de pression sanguine ; mais alors que, pendant longtemps, on n'a admis comme cause de l'albuminurie mécanique que l'augmentation de pression artérielle dans les glomérules, on est conduit aujourd'hui à reconnaître également l'influence manifeste de la diminution de pression.

Runeberg (1) attribue la filtration de l'albumine à une plus grande perméabilité de l'épithélium qui recouvre les vaisseaux dans le glomérule, laquelle laisse passer des particules albumineuses en suspension dans le sérum sanguin et qui vont à l'urine ; cette augmentation de perméabilité dans le rein primitivement sain est provoquée par une importante diminution dans la différence primitive entre la pression du sang dans le glomérule et la contrepression inverse dans le canalicule urinaire, de telle sorte que l'albuminurie peut être à la fois la conséquence d'une diminution de pression sanguine dans le glomérule et d'une augmentation de pression dans le tube urinaire.

Bamberger (2) invoque à la fois le ralentissement du courant sanguin dans les vaisseaux du rein et des perturbations vasomotrices qui peuvent aboutir à une augmentation de pression.

Grützner (3) fait observer avec raison que toute perturbation dans la circulation sanguine ne doit pas nécessairement retentir sur le rein, dont les vaisseaux possèdent une certaine indépendance et peuvent, quand la pression sanguine diminue, approvisionner cependant l'organe d'une quantité de sang suffisante pour assurer et maintenir l'intégrité de son fonctionnement. Ce n'est qu'à la suite de troubles de circulation d'intensité et de persistance suffisante que se manifeste l'albuminurie.

(1) Runeberg, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXIII, p. 41 et 225, 1879.

(2) Bamberger, *Vien. med. Wochens.*, 1881, n° 7.

(3) Grützner, *Pflüger's Archiv.*, t. XXIV, p. 462.

Voici, d'ailleurs, résumée très succinctement d'après Thomas, la liste des formes diverses d'albuminurie que l'on a rattachées à une modification des vaisseaux sanguins du rein :

Alb. *par hyperémie artérielle du rein* avec sang et cylindres, par action secondaire de matières toxiques telles que : cantharidine, essence de moutarde, huile de cade, essence de térébenthine, nitre (Bartels).

Alb. *par substances toxiques* agissant directement sur les parois des capillaires du rein : chloroforme et anesthésiques divers (Hegar et Kaltenbach), phénol, acide salicylique, iode (Jacubasch), pétrole, styrax (Lassar et Unna), acide oxalique (Frankel), phosphore, arsenic, antimoine, plomb, acides minéraux, alcool, acides biliaires (ictère); affections bactériennes diverses : infection néphrétique de la rougeole, de la diphtérie (90 p. 100 des cas, Koloman Szegö) (1), de la variole, de la scarlatine, du typhus, des fièvres récurrentes.

Dans la narcose chloroformique, Stokvis (2) a constaté de l'albuminurie trente-trois fois sur cent, et quarante-huit fois sur cent après usage de l'éther ; le plus souvent l'albumine passe déjà dans la première émission qui suit l'opération chirurgicale. Il s'agit là d'une véritable néphrite toxique, manifestée par la présence fréquente de cylindres urinaires (12,12 p. 100 après chloroformisation, 27 p. 100 après emploi de l'éther), laquelle disparaît complètement en deux ou trois jours, et dont l'intensité paraît dépendre de la quantité de narcotique inhalé et de la durée de la narcose.

Alb. *par hyperémie veineuse des reins*, consécutive à une maladie du cœur ou des poumons, à des phénomènes de compression (grossesse, tumeurs), de thrombose, etc.

Alb. *par ischémie rénale*, dans le choléra asiatique, l'entérite suraiguë (Fischl, Abeille), le choléra infantile (Kjellberg).

Alb. *par occlusion prolongée des uretères*, provoquée par des calculs (Bartels) et corroborant la théorie de Runeberg.

Alb. *par bains froids* (Johnson, 1873), — *par compression artificielle du thorax* (Schreiber, 1885), — *après accès épileptique* (M. Huppert, 1874), — *par influence nerveuse ancienne* (Utzmann, 1881; Fürbringer, Schiff, Longet, Cl. Bernard, Liouville, etc.).

Alb. *des nouveau-nés* (Virchow, 1856; Dorn, Martin et Rudge, 1876; Utzmann, 1881, etc.).

Alb. *des enfants et jeunes gens*, transitoire; maximum d'albumine : 0,1 p. 100 (Gull et Dukes).

Alb. *des femmes enceintes et des parturientes*, 58 fois (dont 22 avec cylindres) sur 1127 femmes enceintes (L. Meyer, 1889).

Alb. *des adultes sains* (Vogel, Fürbringer, Utzmann, Leube, Posner, Péterssen; 0,1 p. 100 d'albumine au maximum).

Alb. *par violent travail musculaire et sucur* (Leube; 0,1 p. 100 au maximum).

Alb. *par situation mécanique du corps accidentelle* (Bartels, Vogel).

Alb. *par état fébrile*, avec globuline et peptone (Gerhardt, 1871; Senator, Leh-

(1) Koloman Szegö, *Jahr. f. Th.*, t. XXI, p. 411, 1891.

(2) Stokvis, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 576, 1893.

mann), à distinguer de l'albuminurie par infection néphrétique consécutive aux maladies exanthémiques.

Alb. *concomitante de la lipurie* ou chylurie.

Alb. *avec hémoglobinurie*.

Sauf dans les deux premières formes où la proportion d'albumine est plus ou moins considérable, le chiffre maximum ne dépasse pas, dans toutes les autres, 0,1 p. 100 ; elle peut même être si faible, dans certains cas (adultes sains, bains froids, travail excessif), qu'il y a lieu alors d'en discuter la réalité (voir albumine physiologique, p. 983).

### 3° Albuminurie essentielle ou hémotogène

Enfin, quand l'urine contient de l'albumine, alors que l'on ne constate ni lésion glomérulaire, ni modification de la pression sanguine, et que l'on ne peut en expliquer le passage à travers le rein que par quelque changement dans sa diffusibilité ou dans la composition du sang, on est en présence d'une ALBUMINURIE ESSENTIELLE OU HÉMATOGÈNE.

Se basant sur ce que le sang est plus aqueux dans une albuminurie déjà ancienne et dans d'autres troubles de nutrition, on a voulu rattacher l'albuminurie essentielle à la présence d'un sérum plus riche en eau, ce qui, d'ailleurs, n'a jamais été observé au début de la maladie. Et si l'albuminurie n'est pas rare chez les animaux à la suite d'injection d'eau dans les vaisseaux, elle tient alors à des troubles de circulation provoqués par l'injection ou à la dissolution des globules rouges, auquel cas l'urine contient de l'hémoglobine.

Stokvis (1) a démontré expérimentalement que l'appauvrissement du sang en chlorure de sodium ne produit pas l'albuminurie, comme l'avaient dit Wundt et Rosenthal, et il conteste même qu'on puisse constater, chez l'homme, dans des conditions pathologiques, un degré de dilution du sang tel qu'il amène une dissolution partielle des globules rouges et l'hémoglobinurie.

On a obtenu l'albuminurie par injection dans le sang d'une albumine qui lui est étrangère ; et de nombreuses expériences montrent qu'une variété d'albumine qui ne se trouve pas dans le sang normal passe rapidement dans les urines après son injection (Berzelius, Cl. Bernard, Adams, Creite, Brown-Sequard, Sée, etc.).

Les travaux plus récents de Grützner (2) semblent indiquer que l'état de la circulation dans les reins joue le principal rôle dans ces expériences ; il compare l'albumine injectée à une solution gommeuse de même fluidité qui, après sa pénétration dans le sang, trouble la circulation dans le rein et modifie d'une manière pathologique l'activité de l'organe ; d'ailleurs, Lehmann a démontré, dès 1864, que la quantité d'albumine urinaire dépasse celle qui a été injectée, ce qui est loin de prouver que celle-ci est rejetée en sa qualité de matière étrangère au sang.

De cette longue discussion il résulte, au point de vue de l'existence réelle d'une

(1) Stokvis, *Journ. de Brux.*, 1867.

(2) Grützner, *Pflüger's Archiv*, t. XXIV, p. 463.

véritabile albuminurie hémotogène ou essentielle, chez l'homme, qu'aucun cas n'en a encore été observé et qu'elle doit être considérée comme de la *pseudo-albuminurie*, dans les conditions expérimentales où on l'a provoquée chez les animaux, ce qui nous conduit à la formule suivante énoncée par Thomas :

*La sérumalbuminurie rénale véritable est due, soit à des altérations histologiques du tissu rénal, soit à des variations de la pression sanguine à l'intérieur du glomérule, quelquefois aux deux simultanément. L'albuminurie (légère) a pu être observée chez l'homme sain, mais il n'y a pas d'albuminurie physiologique réelle.*

Thomas subdivise l'albuminurie, d'après les quantités d'albumine excrétées dans les vingt-quatre heures, en trois catégories : — La perte est *peu importante* (mais non insignifiante) et presque sans influence sur la composition du sang et la nutrition générale quand elle est inférieure à 2 grammes, — *d'importance moyenne* pour 6 à 8 grammes par jour, — *considérable* quand elle dépasse 10 à 12 grammes.

Des quantités de 20 grammes et plus sont énormes, exceptionnelles, et ne se maintiennent que rarement longtemps; 28<sup>gr</sup>,3 est le maximum que Vogel ait observé parmi un grand nombre de recherches.

### SÉRUMGLOBULINE

(PARAGLOBULINE, SUBSTANCE FIBRINOPLASTIQUE)

**Conditions d'apparition dans l'urine, signification pathologique.** — On peut dire aujourd'hui que toute urine albumineuse contient de la sérumglobuline à côté de la sérumalbumine. Le fait, découvert d'abord par Lehmann, contesté par Gerhardt, a été confirmé ensuite pleinement par Edlefsen (1) qui, dans trente et un cas d'albuminurie, a trouvé les deux corps constamment associés, puis par Senator (2) qui, à la différence du précédent observateur, n'a pas constaté une proportionnalité constante entre les deux variétés, mais un rapport essentiellement variable suivant la nature de l'affection rénale, la dégénérescence amyloïde donnant l'urine la plus riche en globuline. D'ailleurs, Edlefsen a fait observer que, du moment que l'albumine du sang peut passer dans l'urine, on ne voit pas pourquoi la sérine, seule entre les diverses matières albuminoïdes du sang, transfuserait; et Lehmann a démontré que la réaction acide de l'urine n'apporte aucun obstacle au passage de la globuline.

Hammarsten, dans une longue série de recherches inédites, n'a constaté que dans des cas très rares la présence d'une trace seulement de sérumglobuline, et une fois seulement, sur quarante cas, la globuline sans sérine. Il est donc extraordinaire que Pétri (3) n'ait trouvé que treize fois la globuline sur quarante et un cas d'albuminurie, et deux fois seulement sur quinze cas de dégénérescence amyloïde.

La sérumglobuline accompagnant toujours la sérine dans l'urine, il en résulte pour elle une valeur diagnostique nulle; elle peut avoir une certaine impor-

(1) Edlefsen, *D. Arch. f. klin. Méd.*, t. VII, p. 67.

(2) Senator, *Virchow's Archiv*, t. LX, p. 476, 1874.

(3) Pétri, *Dissert. Berlin*, 1876.

tauce quand elle se combine au fibrinogène excrété en même temps qu'elle, pour donner un coagulum de fibrine dans l'urine. Edlesen croit que, outre quelques coagulums de fibrine pure visibles à l'œil nu qui se forment dans la vessie et se retrouvent dans les sédiments urinaires, les produits de la coagulation constituent les cylindres urinaires, de telle sorte que la paraglobuline en solution dans l'urine représente l'excès de cette matière non utilisé dans la production de la fibrine.

## FIBRINE

**Conditions d'apparition dans l'urine, signification pathologique.** — La présence de la fibrine dans l'urine résulte du mélange à celle-ci d'un liquide renfermant ses éléments générateurs. Ce liquide ne peut être que le plasma du sang, dont l'épanchement a lieu le plus souvent dans le rein, mais peut aussi se produire en un endroit quelconque des voies urinaires.

La fibrine résultant de l'union du fibrinogène dissout dans le plasma sanguin avec la sérumglobuline ou fibrinoplastique des globules blancs sous l'influence du ferment de Schmidt, celui-ci s'extravasant avec la paraglobuline, hors des globules blancs, quand le sang est sorti de ses vaisseaux, il en résulte que l'urine qui contient de la fibrine doit renfermer de la sérumglobuline ou paraglobuline en dissolution.

La matière fibrineuse peut se trouver dans l'urine soit coagulée, soit en dissolution. Coagulée, elle se présente sous forme de filaments ou de flocons incolores, compacts ou gélatineux, comme dans la chylurie ou à la période finale du croup et de la diphtérie. Quand elle est en solution, elle se coagule postérieurement à l'émission de l'urine, tantôt en flocons adhérents aux parois du vase, tantôt dans toute la masse du liquide qui prend une consistance gélatineuse; l'urine spontanément coagulable est très rare et a été observée dans les pays exotiques, au Brésil et à l'île de France, où elle accompagne la chylurie endémique.

La fibrinurie a été également constatée dans un cas de maladie de Bright, par Vogel, puis par Müller, après application de vésicatoires et absorption de cantharidine, par Senator (1).

La fibrine est le plus souvent accompagnée de globules rouges qui indiquent son origine, au moins pour une partie, si elle est relativement très abondante comme dans la chylurie (voir p. 849).

## ALBUMOSES OU PROPEPTONES

Sous le nom d'albumoses (1), on comprend aujourd'hui des produits intermédiaires entre l'albumine et la peptone formés pendant la digestion pepsique et

(1) Senator, *Virchow's Archiv*, t. LX, p. 490, 1874.

(2) C'est aux travaux de Kühne et de ses élèves que l'on doit les connaissances

pancréatique des matières albuminoïdes, ainsi que dans l'action, sur celles-ci, des acides, de l'eau surchauffée, de solutions salines, etc. C'est la *propeptone* de Schmidt-Mülheim; les  $\alpha$ - et  $\beta$ -peptone et la métapeptone de Meissner ne sont que des albumoses. Comme pour les peptones, on peut dire que chaque matière albuminoïde donne une albumose particulière, les diverses albumoses ne différant cependant que par certains points l'une de l'autre.

**Propriétés des albumoses.** — Les recherches de Kühne et Chittenden ont établi que les produits de la digestion des matières albuminoïdes contiennent trois albumoses : l'*hétéro-*, la *proto-* et la *deutéroalbumose*. Sans étudier en détail toutes leurs propriétés communes et distinctives, disons seulement que les albumoses sont solubles dans l'eau, les acides et les alcalis dilués, que ces solutions sont lévogyres, non dialysables, précipitées par l'acide nitrique, picrique, métaphosphorique, ferrocyanhydrique (acide acétique plus cyanure jaune); ces précipités se dissolvent à chaud pour reparaitre à froid. Les mêmes solutions sont précipitées encore par le sulfate d'ammonium ajouté jusqu'à saturation. L'alcool ne précipite que les solutions neutres.

Kühne et Huppert ont reconnu que l'albumose qu'ils ont trouvée dans l'urine est identique à l'hétéroalbumose.

L'urine étudiée par Kühne (1) était très *acide*, se troublait par la chaleur entre 43° et 50°; le précipité dissous à l'ébullition se reformait par le refroidissement; l'acide nitrique produisait un précipité soluble à chaud, insoluble à froid. Le liquide donnait les réactions de Millon et du biuret et précipitait à froid par le tanin, l'acide picrique, l'acide ferrocyanhydrique, le mélange de sel marin à saturation et d'acide acétique, etc. L'albumose précipitée complètement par l'alcool fort, lavée à l'alcool absolu, se redissolvait intégralement dans l'eau froide. Traitée par quelques gouttes de soude (le carbonate ne donne pas la réaction), puis filtrée, l'urine neutralisée ensuite par l'acide acétique donnait un précipité d'albuminate sodique soluble à chaud et reparaisant à froid, comme le fait l'hétéroalbumose dans les mêmes conditions.

Voici maintenant les caractères de l'urine observée par Huppert: liquide à réaction *alcaline* au moment de l'émission, se troublant par la chaleur (entre 53° et 59°) après acidulation légère par l'acide acétique, devenant laiteuse par le refroidissement et s'éclaircissant presque complètement à l'ébullition; après refroidissement, précipité floconneux, abondant, occupant environ un quart du volume total. L'urine diluée au cinquième donnait des réactions aussi intenses que le liquide non dilué. Quant aux divers réactifs de coagulation, ils se comportaient comme avec une solution alcaline d'albumose.

Neumeister (2) a indiqué un procédé qui permettrait la séparation des diverses albumoses de la digestion qui pourraient passer dans l'urine.

**Conditions d'apparition dans l'urine, signification pathologique.** — L'albumose n'existe jamais qu'en faible proportion dans l'urine, et d'une façon qui semble le

actuelles sur les albumoses; consulter à ce sujet, tout particulièrement: Kühne et Chittenden, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 11; t. XXII, p. 409; t. XXV, p. 358.

(1) Kühne, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XIX, p. 211.

(2) Neumeister, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 282, et t. XIV, p. 267.

plus souvent passagère; cependant, comme pour la glucose, on observe quelquefois une seconde forme continue d'albumosurie.

On ignore l'origine exacte de l'albumose urinaire; elle apparaît sans doute dans les mêmes conditions que la peptone qu'elle accompagne souvent et avec laquelle elle peut alterner; mais elle peut provenir, comme la peptone d'ailleurs, de l'action des bactéries sur l'albumine de l'urine abandonnée au repos.

On ne connaît encore qu'avec bien peu de certitude les rapports de l'albumosurie avec les diverses maladies.

L'albumosurie *continue*, toujours symptomatique, d'après Kahler(1), des tumeurs myéliquies multiples des os, n'a été observée que trois fois dans l'ostéomalacie, par Bence-Jones (1848), par Kühne (1883) (2), enfin par Huppert (1889) (3). Un quatrième cas, signalé par Stokvis (4), est relatif à une ostéoporose avec sarcomes multiples, enfin le dernier, de Ribbinck (5), est relatif à un ostéosarcome.

Les cas d'albuminurie *transitoire* sont plus nombreux: l'albumose faisant partie du sperme a été trouvée naturellement dans l'urine mélangée de sperme (Noorden et Posner); absente constamment dans l'urine de l'ostéomalacie même la plus grave (Kahler, Langendorff et Mommsen, Bence-Jones et von Jaksch), ainsi que dans le rachitisme (von Jaksch), on l'a trouvée dans la dermatite, la pneumonie croupale, l'abcès du foie, l'ulcère intestinal, la péritonite carcinomateuse, la néphrite, la paramétrite, l'endocardite, la phthisie, la carie péripleurétique, la coxalgie réséquée, etc. (Senator et Ter-Gregorianz), la scarlatine et la rougeole (Løb), l'urticaire (Leube), l'atrophie jaune aiguë du foie (Rosenheim), une grossesse molaire (Kottnitz), les maladies cérébrales (Köppen, Fürstner), l'albuminurie intermittente (Senator).

Köppen a observé souvent l'apparition de l'albumose avant l'albuminurie, dans les affections cérébrales dont elle paraît être le signe précurseur.

Elle a été trouvée dans l'urine de cobayes enduits de pétrole avant l'établissement de l'albuminurie franche (Lassar), et dans celle d'autres animaux de même espèce après injection sous-cutanée de glycérine (Jitta).

La *proportion* d'albumose que peut contenir l'urine varie beaucoup suivant les circonstances; ainsi, tandis que Kühne a eu entre les mains une urine tellement riche qu'une partie de l'albumose ne pouvait pas se tenir en dissolution, Bence-Jones n'en trouvait que 6,7 p. 100 et Huppert descendait à 0,3 p. 100.

## PEPTONES

On connaît aujourd'hui deux espèces de peptones: — 1° celles qui constituent la partie des produits de la digestion des albuminoïdes vrais dont la solution, en

(1) Kahler, *Prag. med. Wochens.*, t. V, 1889.

(2) Kühne, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XIX, p. 209, 1883, et t. XX, p. 40, 1884.

(3) Huppert, *Prager med. Wochens.*, 4, 1889.

(4) Stokvis, *Jahr. f. Thierch.*, 1891, p. 413.

(5) Ribbinck, *Diss. Amsterdam*, 1892, et *Jarh. f. Th.*, 1892, p. 491.

présence d'un sel neutre, n'est pas précipitée par l'acide ferrocyanhydrique : ce sont les peptones de Brücke ; — 2° celles qui forment la partie de ces produits non précipitable par saturation de leur solution au moyen du sulfate d'ammonium : ce sont les peptones de Kühne.

D'après ce que l'on sait des albumoses, il semble que les peptones de Brücke devraient représenter un mélange, en proportions variables, de peptones de Kühne et d'albumoses (deutéro- et protoalbumose), ce qui est complètement en désaccord avec les propriétés de la peptone de Kühne. D'ailleurs, on ne sait pas si la peptone de Brücke contient réellement de l'albumose, et, d'autre part, le sulfate ammonique ne permet pas de séparer de la peptone de Kühne la deutéro-albumose qui provient de la proto-albumose.

**Conditions d'apparition dans les urines, signification pathologique.** — Le sang normal ne contenant pas trace de peptone, il est évident que l'urine normale doit en être également exempte, ainsi que l'ont démontré successivement Stokvis, Lehmann, Hofmeister (1), Leube, Plosz, Drosdorff et tant d'autres. Quand la peptone prend naissance en grande quantité en un point quelconque de l'économie par la décomposition de tissus organisés physiologiques comme le foie, l'utérus, ou pathologiques comme les néoplasmes ou les exsudats riches en éléments cellulaires (pus), elle transfuse de son lieu de production dans le sang, et de là dans l'urine. Cette décomposition doit atteindre un degré tel que la peptone déversée dans le sang puisse, après s'être diffusée dans tout l'organisme, arriver en quantité suffisante au filtre rénal ; il y a là une condition *sine qua non* de la peptonurie.

Ce n'est que sous des influences pathologiques assez rares que la peptone passe dans l'urine, et les conditions de son apparition n'ont rien de commun avec celles de la sérine et de la globuline ; jamais elle n'est la conséquence d'une néphrite ou de troubles de la circulation rénale, du moins elle n'apparaît alors qu'à côté des albumines citées ; il y a donc *peptonurie avec ou sans albuminurie concomitante*. Maixner, à qui l'on doit des recherches si nombreuses et si soignées sur la peptonurie, nie toute relation entre les deux corps ; au cas où peptone et sérumalbumine transsudent ensemble, leur apparition est due à deux processus simultanés, mais absolument distincts et sans rien de commun. Rappelons cependant que Senator prétend que la peptone se trouve dans toute urine albumineuse, et que Petri dit en avoir constaté la présence dans la majeure partie des cas de maladies du rein.

Rien ne prouve l'identité de la peptone urinaire et des peptones de la digestion (Maixner) ; elle paraît identique avec celle des collections purulentes.

On a depuis longtemps tenté une classification de la peptonurie ; mais, outre que les divers groupes constitués ne sont pas toujours délimités par une ligne de démarcation suffisamment nette, ils ne permettent pas d'y faire rentrer tous les cas très divers de peptonurie qu'on a pu observer. Voici cette classification :

1° *Peptonurie pyogène*. — Se produit quand il y a, en un endroit quelconque de l'organisme, un foyer purulent, et que le pus, riche en peptone, stagne long-

(1) Hofmeister, *Zeitsch. f. physiq. Chem.*, t. IV, p. 253, 1880.



temps ou s'épanche brusquement dans une cavité à vaste surface permettant la résorption ; les peptones résorbées par le sang vont ensuite aux urines.

Cette forme a été observée dans la pneumonie croupale, la pleurésie purulente, la bronchorrhée, la fonte purulente des poumons tuberculeux, les abcès profonds, la méningite suppurée (1), la méningite cérébro-spinale épidémique (Maixner) (2), le rhumatisme articulaire aigu (assez rarement), la septicémie avec foyers purulents, dans un cas de rupture de kyste ovarique purulent (von Jaksch) (3), dans l'ostéite purulente (Wassermann) (4), la pleurésie chronique, l'angine, le rhumatisme musculaire, la parotidite (Pacanowski) (5), la péritonite et la pleurésie purulentes (Brieger) (6).

La *peptonurie puerpérale*, qui apparaît dès la seconde moitié du jour de l'accouchement pour disparaître au plus tard au douzième jour suivant [Fischel (7), Biagio (8)], se rattache sans doute à la précédente.

Cependant Fischel a constaté la présence fréquente de la peptone en petite quantité dans l'urine des femmes enceintes à partir de la huitième semaine avant l'accouchement, sans en trouver la cause. La proportion de peptone était plus forte dans un cas d'utérus gravide avec fœtus mort observé par Kottnitz (9).

2° La *peptonurie entérogène* que Maixner attribue au passage direct de la peptone de l'intestin dans le sang à travers la paroi privée par places de muqueuse, a été constatée dans le typhus abdominal (Maixner), à la période de défervescence des maladies exanthémiques diverses: typhus abdominal, typhus exanthématique, variole, rougeole, érysipèle, etc... (Pacanowski), dans le typhus et la malaria (Grocco) (10).

3° La *peptonurie hématogène*, qui est consécutive à l'extravasation du sang sous la peau et résulte soit de la résorption des globules du sang, soit de troubles de nutrition analogues à ceux de l'embolie, s'observe dans le scorbut (von Jaksch), le purpura hemorrhagica (Grocco), les ecchymoses traumatiques (Pacanowsky), après injection sous-cutanée de gajacol ou ingestion d'antipyrine (Piccinini) (11).

4° La *peptonurie hépatogène* est causée par la destruction des éléments cellulaires du foie dans la cirrhose (Brieger) et l'atrophie aiguë (Brieger, Schultzen et Riess) (12), l'hépatite interstitielle, le carcinome (Stadelmann) (13), la tuméfaction

(1) Application au diagnostic différentiel d'une méningite suppurée et d'un cholestéatome voisin de l'oreille interne, pouvant également expliquer les accidents cérébraux observés (Senator, *D. med. Wochens.*, 1895, p. 217).

(2) Maixner, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. VIII, p. 234, 1884.

(3) Von Jaksch, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. VI, p. 413, 1882.

(4) Wassermann, *De la peptonurie*, thèse inaugur. Paris, 1885.

(5) Pacanowski, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. IX, p. 429, 1885.

(6) Brieger, *Ueber das Vorkommen von Pepton im Harn*, Diss. Breslau, 1888.

(7) Fischel, *Centralbl. f. Gynæk.*, 1889, p. 27.

(8) Biagio, *Centralbl. f. Gynækol.*, 1887, p. 529.

(9) Kottnitz, *Deutsch. med. Woch.*, 1888, p. 613.

(10) Grocco, *Annali univ. di medic.*, août 1884.

(11) Piccinini, *Ann. di chim. e di farm.*, t. XVIII, p. 330, 1893.

(12) Schultzen et Riess, *Chem. Centralbl.*, 1869, p. 681.

(13) Stadelmann, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 526, 1883.

tion du foie dans des maladies apyrétiques (Bouchard) (1), l'empoisonnement aigu par le phosphore, accidentel (Schultzen et Riess, Maixner, von Jaksch, Harnack, Robitschek (2) ou expérimental (Fischel) (3), l'injection de la lymphe de Koch (Stokvis).

5° Enfin la *peptonurie carcinomateuse*, que Maixner a observée dans un cas de cancer intestinal, Pacanowski dans des cancers de l'œsophage, du rectum et de l'utérus, et Brieger dans des cancers de l'œsophage, du duodénum et de l'intestin, mais non de l'utérus, du cerveau, du foie, de la glande mammaire, du péritoine, etc. Pacanowski rattache la peptonurie à la diathèse cancéreuse quel que soit son siège, tandis que Maixner prétend qu'elle est spéciale au cancer de certaines régions, particulièrement du tube digestif, ce qui est conforme aux résultats des observations de Brieger.

Le peptonurie accompagne souvent les troubles de la digestion et particulièrement la dilatation de l'estomac (Bouchard).

Malgré l'augmentation considérable du nombre des globules blancs, la leucémie ne provoque pas la peptonurie (von Jaksch, Senator) qui, par contre, apparaît assez fréquemment chez les aliénés (Senator).

Dans la néphrite, la peptone n'accompagne jamais les diverses albumines du sérum (Huppert); cependant elle passe dans l'urine des diverses complications de la scarlatine (Arslan-Ervant) (4).

Maixner a dosé la peptone à l'aide de la méthode colorimétrique de Hofmeister, et trouvé que sa proportion varie dans de très grandes limites, même pour une seule maladie; ainsi l'empyème a donné de 0<sup>sr</sup>,66 (4<sup>sr</sup>,96 pour 24 heures) à 0<sup>sr</sup>,063 p. 100, une pneumonie croupale de 0<sup>sr</sup>,69 à 0,76 p. 100 ou 4 grammes au moins dans les vingt-quatre heures; il a trouvé de 0,33 à 0,74 p. 100 dans une péritonite supprimée.

La recherche et l'extraction des peptones se font au moyen des procédés imaginés par Hofmeister (5) qui précipite la peptone de Brücke par l'acide phosphotungstique et celle de Kühne par le tannin. Arslan-Ervant opère beaucoup plus simplement; il élimine l'albumine par la coction ou le ferrocyanure de potassium acétique, puis ajoute, à 5 centimètres cubes du filtratum, 10 gouttes d'acide acétique et autant du réactif suivant : HgCl<sup>2</sup> 1 gramme, IK 3 grammes, pour eau 60 grammes; il considère comme formé de la peptone le précipité qui prendrait naissance dans ces conditions et serait insoluble dans de l'alcool absolu.

Dans sa thèse inaugurale sur l'albumosurie et la peptonurie, Sens (6) s'est attaché à rechercher si la peptonurie existe réellement; l'auteur considère, comme seules vraies peptones, les peptones de Kühne non précipitables par saturation de leur solution au moyen du sulfate d'ammonium qui élimine, au contraire, les albumoses. Ses recherches ont porté sur l'urine des suppurations,

(1) Bouchard, *Union médicale*, 1886, p. 136-137.

(2) Robitschek, *Jahr. f. Tierch.*, t. XXIII, p. 616, 1893.

(3) Fischel, *Centralbl. f. Gynækol.*, 1889, p. 420.

(4) Arslan-Ervant, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLV, p. 433, 1893.

(5) Hofmeister, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 253, 1880.

(6) Sens, *Ueber Albumosurie und Peptonurie*, *Ing. Dissert.*, Berlin 1892, et *Jahr. f. Th.*, 1892, p. 491.

dégénérescences et décompositions des tissus (pneumonie croupale, phtisie avec crachats abondants, pleurésie purulente et séreuse, pyopneumothorax, pérityphlite, néphrite hémorragique, etc.). Il élimine d'abord la majeure partie des albumoses par l'ébullition avec le mélange d'acétate de soude et de chlorure ferrique, précipite le filtratum par le tanin, dissout le précipité dans la baryte et le fait bouillir, filtre à nouveau, neutralise le liquide par l'acide sulfurique étendu, puis le sature par le sulfate ammonique pour éliminer toute trace d'albumose, filtre encore après vingt-quatre heures, et consacre enfin le produit final à la réaction du biuret. Dans tous les cas précédemment énumérés et considérés, d'après les anciens procédés d'analyse, comme accompagnés de peptonurie, il n'a jamais pu constater dans les urines la présence de la peptone de Kühne. Les produits d'exsudations purulents et autres ne contiennent que des albumoses et non de véritables peptones que l'on devrait retrouver aussi dans l'urine à côté des albumoses; et, par suite, la peptonurie, qui n'existe pas, doit être remplacée par le terme d'*albumosurie* qui est seul exact.

Enfin, dans une récente communication à la Société de médecine de Berlin, Senator (1) vient, après Stadelmann, Von Noorden et Sens, de soutenir que ce que l'on a pris pour des peptones n'est, en réalité, que de la propeptone ou albumose; car jamais il n'a obtenu la réaction du biuret en traitant d'abord l'urine par le sulfate d'ammonium à saturation qui précipite les albumoses. Cette propeptone lui paraît être la protalbumose plutôt que la deutéroalbumose. Le procédé de recherche qu'il préconise, pour l'examen rapide et sûr des urines, est celui de Salkowski, modification simplifiée de celui de Hofmeister, et qui consiste à soumettre à la réaction du biuret la solution sodique, faite à chaud, du précipité phosphotungstique obtenu dans l'urine.

## HÉMOGLOBINE ET MÉTHÉMOGLOBINE

Ces matières colorantes de nature protéique n'apparaissent dans les urines qu'à l'état pathologique, dans les cas d'hématurie et d'hémoglobinurie; nous avons vu, ailleurs (2), tout ce qui leur est relatif à ce point de vue spécial de leur histoire chimique. Ajoutons seulement que, dans l'hémoglobinurie paroxystique essentielle, l'urine contient non de l'hémoglobine, mais de la méthémoglobine dont Hayem (3) rattache la production à la présence, dans le sang, d'une substance toxique méthémoglobinisante encore inconnue.

## DIASTASES

Jusqu'à présent, l'on a démontré la présence certaine, dans l'urine, de deux diastases: la pepsine et une sucrase. Benderski (4) dit avoir trouvé, dans l'urine

(1) Senator, *D. med. Wochensch.*, 1895, n. 14, p. 217.

(2) Voir *Anal. chim. des liq. et des tissus de l'organisme*, p. 108-111.

(3) Hayem, *Soc. med. des hôpit.*, 7 juin 1895.

(4) Benderski, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XX, p. 190, 1890.

normale et dans certaines urines pathologiques, à côté des deux diastases précédentes qu'il nomme uropepsine et uroptyaline, un ferment soluble analogue, sinon identique à la trypsine, l'*urotrypsine*. Quant au ferment coagulant de la caséine ou lab, sa présence est douteuse.

**Pepsine.** — La pepsine existe non seulement dans l'urine normale de l'homme, mais aussi dans celle des animaux (chien, cobaye), et apparaît surtout en dehors des heures de la digestion stomacale; ainsi, tandis que le minimum correspond toujours aux premières heures qui suivent le principal repas, on observe des maxima, le matin à jeun, avant le repas de midi, puis avant le dernier repas de la journée.

On constate la présence de la pepsine dans l'urine par le procédé suivant : on immerge pendant deux heures, dans l'urine, quelques flocons de fibrine fraîche, les retire et les lave à l'eau; puis, on les met digérer à 40° dans de l'eau contenant 2 p. 100 d'acide chlorhydrique. La fibrine se dissout, et l'on constate dans le liquide la présence des propeptones et surtout de la peptone (Sahli) (1).

**Sucrase.** — Béchamp a retiré depuis longtemps, de l'urine, une diastase qui saccharifie l'amidon et qu'il a nommée *néphrozymase*. Ce ferment saccharifiant existe encore aussi bien dans l'urine de l'homme que dans celle des animaux, chiens et cobayes, et sa sécrétion maximum a lieu après le principal repas, tandis qu'on observe des minima, la nuit, avant le repas et pendant l'inanition. Comme la *néphrozymase* de Béchamp, il est précipité de l'urine par l'alcool.

Pour caractériser cette diastase, on peut faire réagir sur de l'empois d'amidon frais, à 40°, soit l'urine naturelle, soit la solution aqueuse du précipité qu'elle donne avec l'alcool, soit enfin les flocons de fibrine qui, par macération dans l'urine, ont fixé toutes les diastases qu'elle contient, et constater la production de sucre par la liqueur cupro-potassique.

La présence du *lab* dans l'urine, indiquée par Grätzner, Holovtschiuer et Helwes, est contestée par Boas (2).

(1) Sahli, *Pflüger's Archiv*, t. XXXVI, 1885.

(2) Boas, *Centr. f. d. med. Wissensch*, 1887, p. 418, et *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XIV, p. 264, 1888.

## CHAPITRE XI

## MATÉRIAUX INORGANIQUES DES URINES

## Généralités

L'urine contient en dissolution des matières minérales, parmi lesquelles le chlorure de sodium prédomine ; à côté de lui, on trouve, en outre du chlorure de potassium, des phosphates terreux et alcalins, des sulfates de sodium et de potassium, une minime quantité de sulfates terreux, des sels ammoniacaux, enfin des traces d'acide silicique, de fer, de fluor. Outre ces éléments minéraux préexistants, les cendres qui proviennent de l'incinération de l'urine contiennent, à l'état de phosphates, sulfates et carbonates, la petite quantité des bases minérales qui étaient unies à des acides organiques (dérivés sulfoconjugués, phosphoconjugués, nitrates, oxalates, etc.).

Les sels de l'urine proviennent, pour une partie, des aliments, pour l'autre, de la désassimilation de nos tissus ; l'influence la plus manifeste sur leur proportion et leur nature est due à l'alimentation. Avec une alimentation moyenne, le poids des matières minérales excrétées dans les vingt-quatre heures oscille entre 9 et 25 grammes. Quand on supprime de l'alimentation tous les sels minéraux, les autres espèces chimiques de nature organique étant toujours absorbées en quantité suffisante, les matières minérales baissent considérablement dans les urines sans jamais disparaître complètement ; celles qui continuent ainsi à être excrétées proviennent des tissus et des liquides de l'économie ; la privation d'aliments minéraux se traduit par des symptômes pathologiques tout spéciaux : apathie, débilité, hébètement, paralysie des extrémités, convulsions et accès de fureur (Föster).

Le tableau suivant donne la composition, répartie entre les éléments acides et les éléments basiques, des sels minéraux contenus dans les urines des vingt-quatre heures ; ses chiffres représentent une moyenne des résultats des analyses d'urines

(1) Stadelmann, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVII, p. 433, 1885.

normales dues à Stadelmann (1). Dans la première colonne se trouvent les poids des éléments en grammes; la seconde contient la valeur, en équivalents, de ces divers poids rapportés à celui du sodium Na, celui de l'anhydride phosphorique étant calculé d'après la formule du phosphate monosodique  $\text{PhO}^{\text{I}}\text{NaH}^{\text{I}}$ .

ÉLÉMENTS	POIDS	ÉQUIVALENTS
	EN GRAMMES	
Acide chlorhydrique $\text{HCl}$ .....	10,1263	6,3811
Anhydr. sulfurique $\text{SO}^{\text{I}}$ .....	2,3157	1,3315
Anhydr. phosphorique $\text{Ph}^{\text{I}}\text{O}^{\text{I}}$ .....	3,0334	0,9827
Potassium K.....	2,5830	1,5194
Sodium Na.....	5,4780	5,4780
Calcium Ca.....	0,0405	0,0233
Magnésium Mg.....	0,0880	0,0843
Ammoniaque $\text{AzH}^{\text{I}}$ .....	0,5977	0,8087

Les résultats, calculés d'une manière très originale en équivalents, dans la seconde colonne, conduisent à d'intéressantes considérations dont nous ne gardons que les suivantes : tandis que la somme des équivalents acides est de 8,6953, celle des équivalents basiques 7,9137, sensiblement inférieure, montre qu'une partie de l'acidité urinaire est due à un excès d'acides minéraux ; en supposant tout le sodium uni au chlore, on voit qu'il reste encore un excès d'acide chlorhydrique que l'on peut admettre combiné à du potassium.

## I. — ÉLÉMENTS ACIDES DES SELS MINÉRAUX DE L'URINE

### ACIDE CHLORHYDRIQUE, CHLORURES

La majeure partie du chlore contenue dans l'urine est combinée au sodium, et le chlorure de sodium ainsi excrété prend son origine, pour la presque totalité, dans le sel de cuisine dont nous additionnons nos divers aliments. La proportion de chlorure de sodium contenue dans les urines est sujette à d'assez grandes variations qui peuvent aller de 0<sup>re</sup>,20 à 1<sup>re</sup>,32 par heure, d'après Hegar ; pour l'adulte, elle est en moyenne de 12 grammes par vingt-quatre heures (1), avec limites extrêmes ordinaires de 10 à 16 grammes, soit 0<sup>re</sup>,176 par kilogramme de poids du corps (2).

(1) Quantité correspondante à  $12 \times \frac{10}{16,5} = 7^{\text{re}},3$  de chlore Cl.

(2) Freund et Tœpfer recommandent, quand on fait un dosage clinique des chlorures dans l'urine, d'opérer en solution acétique, pour éviter la précipitation de combinaisons argentiques d'acide urique et des bases xanthiques ; à 10 centimètres cubes d'urine, on ajoute 20 centimètres cubes d'eau, 2<sup>re</sup>,5 de la solution ( $\text{C}^{\text{I}}\text{H}^{\text{I}}\text{O}^{\text{I}}$  2 p. 100 +  $\text{C}^{\text{I}}\text{H}^{\text{I}}\text{O}^{\text{I}}\text{Na}$  10 p. 100), et quelques gouttes d'une solution de bichromate à 10 p. 100 ; puis on dose le chlore avec la solution titrée argentique. Dans ce procédé, l'albumine ne gêne pas l'opération et ne fausse pas les résultats (*Jahr. f. Thierch.*, 1892, p. 223).

### Variations physiologiques

La proportion est un peu plus faible chez la femme que chez l'homme, plus faible encore chez les enfants et les vieillards qui ne boivent pas trop.

L'abus des aliments très salés peut faire monter l'excrétion au double du chiffre précédent ; la privation de sel la fait diminuer et tomber à 2 ou 3 grammes dans les vingt-quatre heures, sans qu'il disparaisse complètement à cause de la quantité considérable emmagasinée dans les tissus et liquides et, surtout, dans le sang. Dans le cas de jeûne absolu, l'urine finit par n'en plus contenir que moins de 1 gramme pour vingt-quatre heures ; ainsi, chez le jeûneur Cetti, l'excrétion de 5 grammes était descendue progressivement jusqu'à 0 gr. 6 au dixième jour (Munk) (1). La suppression complète du sel provoque, par suite de l'accoutumance, des troubles particuliers qui deviennent même de véritables souffrances si elle se prolonge trop ; et, par suite de l'appauvrissement du plasma sanguin en chlorure de sodium, le pouvoir osmotique de l'albumine du sérum est modifié de telle façon qu'elle passe dans les urines.

En effet, l'élimination normale du chlorure de sodium est régie par une condition physiologique très importante, la constance de la proportion du sel contenue dans le sang (4 gr. 138, 4 gr. 148 et 4 gr. 081 p. 1000 dans trois analyses de sangs différents, Lehmann), destinée à maintenir l'intégrité histologique du globule sanguin et les propriétés osmotiques de l'albumine circulante du plasma.

L'ingestion d'une forte dose de sel, après plusieurs jours de privation absolue, est suivie de l'émission d'une urine fortement alcaline et troublée par des phosphates terreux en suspension (Gruber) (2).

L'élimination du chlorure de sodium est sujette à des variations suivant les diverses heures du jour, variations liées naturellement aux repas, mais qui sont plus surprenantes quand on sait qu'elles sont déterminées aussi par le travail physique et intellectuel. L'excrétion est plus abondante après tous les repas et montre deux maximums, l'un dans la matinée, l'autre dans l'après-dîner, et un minimum pendant la nuit. L'ingestion de boissons aqueuses très abondantes produit encore une augmentation de la quantité rejetée dans un temps donné, par un phénomène d'entraînement et de lixiviation des tissus que rachète ensuite une forte diminution compensatrice.

Tandis qu'il diminue pendant le sommeil, son excrétion est notable aussi bien pendant le travail musculaire que pendant le travail cérébral qui, tous deux, stimulent l'activité du rein ; aussi est-elle beaucoup plus considérable chez les personnes qui se livrent pendant la nuit à un travail intellectuel que chez celles qui dorment. Le massage, qui n'est qu'un travail musculaire provoqué, augmente simultanément la quantité de chlorure de sodium et le volume de l'excrétion urinaire (Keller) (3).

Certains produits chlorés organiques, ingérés ou inhalés, déterminent une

(1) Munk, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1887, n° 24, p. 431.

(2) Gruber, *Maly's Jahrb. f. Thierch.*, 1886, t. XVI, p. 179.

(3) Keller, *Schweiz Corrbt.*, 1889, n° 13, p. 396.

augmentation du chlore inorganique dans les urines; se comportent ainsi le chloroforme (Zeller, Kast), le chlorure de méthyle, l'acide trichloracétique, l'acide trichlorobutyrique (Levdansky), mais non le chloral, l'acide dichloracétique et le tétrachlorure de carbone qui sont sans action.

### Variations pathologiques

Les modifications pathologiques qu'éprouve l'organisme retentissent souvent sur la sécrétion des chlorures qui augmentent ou diminuent suivant les circonstances.

On observe une DIMINUTION RAPIDE des chlorures urinaires dans toutes les *maladies fébriles aiguës*; dans la *fièvre continue*, elle paraît marcher proportionnellement au degré de fièvre; pendant la période aiguë de la *pneumonie*, de la *pleurésie*, de la *fièvre typhoïde*, la *scarlatine*, la *variole*, la *fièvre récurrente*, l'*atrophie aiguë du foie*, les urines sont pauvres en chlore qui peut descendre presque jusqu'à la centième partie de la proportion normale. L'excrétion se relève dès que la situation s'améliore et, pendant la convalescence, arrive même à dépasser le chiffre normal; sa courbe est parallèle à celle du volume de liquide et inverse de celle de la densité et de l'intensité de coloration de l'urine; également inverse de celle de l'urée, elle lui devient presque parallèle pendant la convalescence.

Cette diminution est due, pour la plus grande partie, à la perte d'appétit et à l'abstention d'aliments qui en est la conséquence; mais elle peut, en outre, provenir de la soustraction de chlorures au liquide sanguin par des diarrhées aqueuses (*choléra*) ou des épanchements séreux (*pneumonie*, *pleurésie*). Salkowski et Leube (1) ont démontré que, chez les fiévreux, cette diminution des chlorures de l'urine était corrélative d'une rétention du sel marin par les tissus du malade, sans laquelle l'excrétion épicrotique observée après la chute de la fièvre, non seulement dans les cas d'exsudats dont le chlorure de sodium fait partie intégrante, mais aussi dans d'autres maladies fébriles, ne pourrait se produire avec une telle intensité; d'après A. Gautier (2), le chlorure de sodium formerait, avec les matières extractives de l'urine, des combinaisons assez stables qui restent sous cet état dans le plasma sanguin et, jusqu'au moment de la défervescence, empêchent la dialyse du chlorure de sodium à travers les reins.

Röhmman (3), qui n'admet pas une insuffisance rénale comme cause première de cette rétention, croit que l'excrétion épicrotique est constituée par le chlorure qui était uni à l'albumine circulante et que la combustion de celle-ci met en liberté.

Il peut encore se faire qu'il y ait une relation directe entre la diminution de l'excrétion des chlorures éminemment solubles et dialysables et la diminution notable du volume de l'urine, dans toutes les maladies fébriles aiguës.

On constate une diminution des chlorures dans toutes les *affections rénales*

(1) Salkowski et Leube, *Lehre vom Harn.*, 1882, p. 174.

(2) A. Gautier, *Chim. biol.*, 1892, p. 641.

(3) Röhmman, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. I, p. 312.



*aiguës ou chroniques* accompagnées d'albuminurie; accumulés dans les tissus, ils passent momentanément en plus grande quantité dans l'urine, en même temps que l'eau, sous l'influence des diurétiques.

Une AUGMENTATION considérable des chlorures urinaires s'observe dans tous les cas pathologiques où il y a eu, au début, une rétention du sel marin par l'organisme: c'est elle qui constitue l'excrétion épicrotique des maladies fébriles aiguës dont il vient d'être parlé. Elle devient particulièrement forte en suite de la *résorption d'exsudats* ou de *liquides hydropiques* qui ont immobilisé de grandes quantités de chlorures, lesquels passent abondamment dans l'urine dès que s'établit la diurèse. C'est ainsi que Vogel a trouvé dans les urines d'un malade, pendant trois jours consécutifs, 33 grammes (correspondant à 55 de chlorure de sodium), 28 et 21 grammes de chlore.

Le *diabète insipide* est également accompagné d'une excrétion très forte des chlorures pouvant monter jusqu'à 29 grammes de chlore en vingt-quatre heures (Vogel); la cause n'en est pas due uniquement au volume considérable d'urine, puisque, dans le diabète sucré, Frerichs n'a pas trouvé de modification appréciable des chlorures.

Brueff (1) a vu une augmentation considérable des chlorures allant jusqu'à 29<sup>gr</sup>,6 par jour dans le *prurigo*. L'*hépatite interstitielle* est également accompagnée de superexcrétion du chlore (Stadelmann) (2).

La *fièvre intermittente* seule est accompagnée d'une élimination plus considérable du chlorure de sodium pendant l'accès; Vogel a trouvé, dans ces cas, 0<sup>gr</sup>,15 de NaCl par heure, avant l'accès, 4<sup>gr</sup>,12 pendant la fièvre et 0<sup>gr</sup>,06 le lendemain.

Dans les MALADIES CHRONIQUES, on constate presque toujours un parallélisme entre l'ingestion du sel, l'excrétion des chlorures et le volume des urines; mais le plus souvent, il y a diminution dans la quantité absolue, par suite d'une nutrition générale languissante et d'une alimentation rendue insuffisante par le défaut d'appétit; il en est ainsi dans tous les *états anémiques et cachectiques*, dans la *phthisie*, le *scorbut*, la *leucémie*, la *diathèse cancéreuse*, etc. Cependant Schöpp (3) a observé, dans le cancer, une diminution manifeste de l'excrétion des chlorures comparativement à la quantité ingérée, surtout dans les cas d'ulcération des néoformations dont les produits liquides sont riches en chlore (1,15 p. 100); cette diminution s'accroît proportionnellement au développement du néoplasme.

L'*empoisonnement saturnin chronique* réduit les chlorures jusqu'au tiers de la quantité normale (Gaucher) (4). En général, les poisons qui provoquent la destruction des globules rouges augmentent l'excrétion des chlorures (Kast) (5).

En résumé, en se plaçant au point de vue plus spécial du médecin praticien, on peut dire que l'activité d'excrétion des chlorures est en raison inverse de la gravité de l'affection au moment considéré, dans les cas de maladies aiguës; dans les maladies chroniques, elle renseigne sur l'état de la digestion et de la

(1) Brueff, *Wien. med. Wochens.*, 1871, p. 552.

(2) Stadelmann, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 526, 1883.

(3) Schöpp, *Deutsch. med. Wochens.*, 1893, p. 1153 et 1213.

(4) Gaucher, *Schm. Jahrbuch.*, n° 195, p. 122.

(5) Kast, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 267, 1888.

nutrition générale qui sont encore satisfaisantes quand le chiffre des chlorures reste compris entre 5 et 10 grammes, mais dont l'insuffisance est manifestée par une chute des chlorures au-dessous de 5 grammes.

**Rapport de l'urée au chlorure de sodium.** — Poehl (1) a eu l'idée d'étudier les variations du rapport de l'excrétion du chlorure de sodium à celle de l'urée, dans les urines normales et pathologiques.

Chez l'individu sain, vivant dans des conditions normales, avec un régime mixte, sans exagération de la consommation de sel, le rapport en question est égal à  $1/2$ , c'est-à-dire que l'excrétion de l'urée est double de celle du chlorure sodique.

La diminution de ce rapport et, par suite, des chlorures de l'urine est toujours liée à des états pathologiques divers, particulièrement à ceux dans lesquels les oxydations internes sont diminuées, où il y a accumulation de leucomaines xanthiques, créatiniques, ptomaines, etc., c'est-à-dire auto-intoxication plus ou moins prononcée. C'est dans ces cas que la spermine, en relevant le coefficient d'oxydation, détermine une augmentation rapide de l'excrétion des chlorures et le rapprochement du rapport précédent de la valeur normale  $1/2$ .

Pour expliquer l'existence de ce rapport, à l'état normal, Poehl admet que l'excrétion de l'urée se fait normalement sous la forme soit du sel double [urée + chlorure de sodium + eau] ou sous celle de chlorhydrate d'urée (p. 734.)

## ACIDE PHOSPHORIQUE, PHOSPHATES

L'acide phosphorique est contenu dans les urines en proportion bien moindre que l'acide chlorhydrique. Les chiffres moyens donnés par les divers auteurs sont assez variables; l'homme adulte et bien portant excrète, en vingt-quatre heures, une moyenne d'anhydride  $\text{Ph}^2\text{O}^3$ , de  $3^{\text{r}},5$  d'après Vogel et Huppert, de  $2^{\text{r}},5$  (2 grammes à  $3^{\text{r}},5$ ) d'après A. Gautier,  $2^{\text{r}},8$  ( $2^{\text{r}},5$  à  $3^{\text{r}},5$ ) d'après Beaunis soit, pour ce dernier, environ  $0^{\text{r}},044$  par kilogramme de poids vif; mais ces chiffres peuvent être notablement dépassés, par exemple à la suite d'une alimentation animale surabondante.

Un tiers environ de cet acide phosphorique est uni à la chaux et à la magnésie, et l'urine étant acide, on doit admettre, avec Liebig, qu'elle renferme les phosphates acides solubles  $(\text{PhO}^4)^2\text{CaH}^1$  et  $(\text{PhO}^4)^2\text{MgH}^4$ , ainsi que les sels neutres solubles dans l'acide carbonique  $\text{PhO}^4\text{CaH}$  et  $\text{PhO}^4\text{MgH}$ . Ce sont ces derniers qui se précipitent quand on porte à l'ébullition une urine neutre ou peu acide; le précipité très ténu reste en suspension dans le liquide et se redissout par addition d'une trace d'acide acétique (distinction de l'albumine). Quand on alcalinise une urine, la plus grande partie de l'acide phosphorique se précipite à l'état de

(1) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Medic.*, 1894, t. XXVI, fasc. 1 et 2.

phosphate calcique et de phosphate ammoniaco-magnésien, en entraînant la quantité totale des bases terreuses, à moins qu'il n'y ait des carbonates ou bicarbonates présents; car la proportion de  $\text{Ph}^2\text{O}^5$  contenue dans les urines dépasse généralement celle qui est nécessaire pour saturer la chaux et la magnésie. Il reste en dissolution du phosphate disodique  $\text{PhO}^4\text{Na}^2\text{H}$ ; c'est, d'ailleurs, le sel qui, comme on le sait depuis longtemps, se dépose en cristaux par l'évaporation spontanée de l'urine putréfiée et filtrée; mais il ne préexiste pas dans l'urine acide, qui contient normalement le phosphate monosodique  $\text{PhO}^4\text{NaH}^2$  (peut-être avec un peu de  $\text{PhO}^4\text{KH}^2$ ) dans lequel on retrouve environ les deux autres tiers de l'acide phosphorique des urines, dont une très minime partie est peut-être combinée à l'ammoniaque, à la créatinine et même à l'urée (Huppert), tandis qu'une dernière est excrétée sous la forme d'acide phosphoconjugué (voir acide phosphoglycérique, p 878).

D'après Ott (1), les proportions d'acide phosphorique excrétées à l'état de sels dibasiques  $\text{PhO}^4\text{M}^2\text{H}$  et de sels monobasiques  $\text{PhO}^4\text{MH}^2$  seraient entre elles comme 4 : 6.

### Variations physiologiques

L'élimination des phosphates est moindre chez la femme (2<sup>sr</sup>, 6, Yvon et Berlioz) que chez l'homme (3<sup>sr</sup>, 2 Y. et B.), plus faible encore pendant la grossesse, ainsi que chez les enfants pendant la période de croissance. L'excrétion chez l'enfant, par rapport à celle de l'adulte, serait dans le rapport de 1 à 2,7-3,3 (Cruse); c'est vers l'âge de trente ans que l'adulte excrète le plus d'acide phosphorique dans ses urines; de là, la proportion va en décroissant constamment jusqu'à l'extrême vieillesse (Beaunis) (2).

L'acide phosphorique urinaire provient directement ou indirectement de l'alimentation carnée, les herbivores n'en excréant que des traces, parce que leurs fourrages ne contiennent que des phosphates terreux très difficilement solubles dans les sucs de l'intestin et peu assimilables. Son élimination est donc augmentée par un régime très animalisé, ainsi que par le vin, la bière, les carbonates et phosphates alcalins, les condiments, tandis qu'elle diminue par une alimentation riche en corps gras ou en alcool. Les trois quarts environ, ou 75 p. 100 de l'acide phosphorique ingéré avec les aliments, passent dans les urines; le reste, non absorbé, est rejeté dans les fèces.

Nous ne citerons pas tous les chiffres qu'on a trouvés et donnés comme preuve de cette origine alimentaire des phosphates de l'urine; ils sont, en effet, peu comparables, parce qu'ils proviennent d'individus de poids différents soumis aux régimes alimentaires les plus variés, et surtout parce que les méthodes de détermination diverses sont souvent d'une exactitude très relative. Nous nous bornerons aux suivants, dus à Lehmann (3) :

(1) Ott, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, p. 1, 1886.

(2) Beaunis, *Physiologie*, 3<sup>e</sup> édition, 1888, p. 170.

(3) Lehmann, *Virchow's Archiv*, t. LXVI, p. 240.

100 <sup>cc</sup> D'URINE HUMAINE CONTIENNENT	D'ACIDE PHOSPHORIQUE
Régime alimentaire mixte.....	0 <sup>gr</sup> ,298 — 0 <sup>gr</sup> ,301 — 0 <sup>gr</sup> ,313
Alimentation carnée.....	0 <sup>gr</sup> ,410 — 0 <sup>gr</sup> ,562
Nourriture végétale.....	0 <sup>gr</sup> ,293 — 0 <sup>gr</sup> ,394 — 0 <sup>gr</sup> ,299
Aliments complètement exempts d'azote....	0 <sup>gr</sup> ,247 — 0 <sup>gr</sup> ,208

et à ceux, plus récents, de Kumagawa (1).

L'URINE DES 24 HEURES CONTIENT	D'ACIDE PHOSPHORIQUE Ph <sup>206</sup>
Alimentation végétale spéciale aux Japonais.....	1 <sup>gr</sup> ,451
Alimentation japonaise mixte.....	2 337
Alimentation conforme aux habitudes européennes.....	2 527

L'excrétion de l'acide phosphorique ne se produit pas uniformément dans les différentes heures de la journée; elle atteint son maximum, comme celui des chlorures, après le principal repas (0,28 à l'heure), diminue pendant la nuit (0,21) mais n'arrive au minimum que dans la matinée (0,11), c'est-à-dire après le réveil (Edlfsen (2), Beaunis).

Le travail musculaire augmente l'acide phosphorique urinaire (Lehmann, Mosler, Klug et Olsavszky) quoi qu'en aient dit Peltenkofer et Voit ainsi que Byasson, qui lui contestent cette action. Lehmann a reconnu qu'elle ne se manifeste qu'après le travail. L'acide provient, dans ce cas, des tissus dans lesquels les phosphates se localisent sous leur forme ou sous celle de la *nucléine* des noyaux cellulaires, jusqu'à ce que la désassimilation normale des éléments cellulaires vienne les remettre en liberté.

D'après Mossler et Byasson (3), l'activité cérébrale déterminerait un accroissement très sensible de la sécrétion phosphatique. Cette opinion, partagée par Sülzer et Strubing, est encore très controversée aujourd'hui, et il semble à Gautier que l'augmentation que l'on a cru observer n'est probablement due qu'à une alimentation plus abondante. Cependant l'acide phosphorique est le produit normal et incontestable de la désassimilation de la *lécithine* presque spéciale au tissu nerveux.

Comme le chlorure de sodium, les phosphates peuvent, dans certaines circonstances, être retenues avec énergie dans l'intimité des tissus de l'organisme, de telle sorte que leur excrétion tombe momentanément à peu de chose; ainsi, après une excrétion passagère et exagérée de 0<sup>gr</sup>,216 d'acide phosphorique par heure, Vogel a pu constater une diminution allant jusqu'à 0<sup>gr</sup>,084. Il est vrai que ce genre de recherches présente des difficultés particulières, par suite de l'élimination d'une partie assez notable de l'acide phosphorique par les intes-

(1) Kumagawa, *Virchow's Archiv*, t. CXVI, p. 408, 1889.

(2) Edlfsen, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXIX, p. 417, 1881.

(3) Byasson, *Essai sur la relation entre l'activ. cérébrale et la compos. des urines*, Paris, 1868.

tins (de 1/5 à 1/4 de la proportion contenue dans les urines, Haxthausen), puis avec les cheveux et l'épiderme.

La suppression complète des aliments détermine une augmentation de l'excrétion phosphatique, consécutive sans doute à la combustion du tissu osseux, ce que démontre, d'ailleurs, la variation proportionnelle de la chaux et de la magnésie et la perte de poids du tissu osseux chez les animaux inanitiés (Chossat, Bidder et Schmidt). Aussi, le rapport de l'acide phosphorique à l'azote de l'urine, primitivement de 1 à 7, monte-t-il, au dixième jour de jeûne, à 1/4,5 (Munk) (1).

Les boissons aqueuses très abondantes suractivent l'excrétion de l'acide phosphorique, comme celle du chlore et de l'urée; cette action, beaucoup trop forte pour être due uniquement à un phénomène d'entraînement, doit être attribuée, pour une notable part, soit à l'augmentation des phénomènes d'assimilation et de désassimilation cellulaire, soit à une augmentation de l'activité sécrétoire des reins, et plus probablement aux deux à la fois.

Excrétion en 24 heures	d'acide phosphorique (Genth) (2)
Après ingestion de 2 à 4 litres d'eau.	3 <sup>gr</sup> ,0 à 4 <sup>gr</sup> ,3
Après abstention d'eau.....	2 <sup>gr</sup> ,7 à 3 <sup>gr</sup> ,9

On a voulu admettre une relation entre les proportions d'acide phosphorique et d'azote excrétées par les urines; elle serait d'environ 18 p. 100 (Lépine) (3). Wurtz (4) émet un doute à l'égard de la réalité de ce rapport dont Bischoff (5) avait le premier fait mention. Ce dernier admettait, en effet, que les phosphates de l'urine provenaient exclusivement de la désassimilation des matières albuminoïdes de notre économie, de telle sorte que azote total et acide phosphorique des urines devaient varier parallèlement, monter ou diminuer simultanément. Les recherches ultérieures de Pettenkofer et Voit, puis celles de Bidder et Schmidt, enfin celles de Lépine semblaient venir à l'appui de cette conclusion; mais les travaux de Engelmann, de Weiske et de Forster lui sont absolument contraires.

**Valeur relative de l'acide phosphorique urinaire à l'azote total.** — On doit admettre aujourd'hui, comme le veut Zülzer (6) et comme il est absolument logique de le faire, qu'une partie déterminée de l'acide phosphorique urinaire et proportionnelle à l'azote total provient de la décomposition des matières albuminoïdes; par conséquent, le rapport entre les deux doit être fixe. Mais une autre partie de l'acide phosphorique résulte de la désassimilation de la lécithine si importante dans la formation des cellules diverses et si abondante dans le tissu nerveux dont elle est partie essentielle, et cette lécithine contient beau-

(1) Munk, *Berl. kl. Wochensch.*, n° 24, p. 432, 1887.

(2) Genth, *Unters. üb. Wassertrinken*, 1856.

(3) Lépine, *Rev. mens. de méd. et chir.*, t. III, p. 163, 1879.

(4) Wurtz, *Chim. biol.*, 1885, p. 741.

(5) Bischoff, *Zeitsch. f. Biol.*, t. III, p. 309.

(6) Zülzer, *Virchow's Archiv*, t. LXVI, p. 223 et 282, 1875; consulter aussi, du même auteur: *Unters. üb. d. Semiologie des Harns*, Berlin, 1884.

coup plus de phosphore que l'albumine (1) ; il en résulte que, suivant le degré d'intensité avec lequel la lécithine participe aux phénomènes de mutation de matière dans notre organisme, les proportions de l'acide phosphorique à l'azote total coexistant varient dans de larges limites. Zülzer désigne ce rapport, essentiellement variable, par la dénomination de *valeur relative de l'acide phosphorique urinaire*, et base sur sa détermination un mode d'appréciation de la part que prennent les divers tissus et organes à l'assimilation et à la désassimilation générales. Edlefsen (2) a mis à profit la détermination du coefficient relatif de l'acide phosphorique dans un travail important sur l'excrétion des phosphates.

Cette valeur relative de l'acide phosphorique rapportée à 100 parties d'azote a été déterminée par Zülzer pour l'urine et pour divers aliments ; nous lui empruntons, ainsi qu'à Edlefsen, quelques-uns de ses résultats :

Rapport $\frac{\text{Ph}^{205}}{\text{Az}}$ dans l'urine (Zülzer)		Rapport $\frac{\text{Ph}^{205}}{\text{Az}}$ dans les aliments (Zülzer)	
Adulte sain, nourriture mixte.....	17-20 p. 100	Lait.....	55 p. 100
Alimentation de sang..	10	Pain.....	30
Viande de bœuf.....	11	Sang.....	3
Cerveille.....	32	Viande de bœuf.....	12,1
		Cerveille.....	44
		Os.....	426-430
Rapport $\frac{\text{Ph}^{205}}{\text{Az}}$ dans les urines (Edlefsen).			
Urines des 24 heures, chez un adulte.....			13,2 p. 100
Urines de 6 h. matin à midi.....	8,8	de 6 h. m. à 6 h. s....	11,15
— de midi à 6 h. soir.....	13,5		
— de 6 h. soir à minuit.....	15,4	de 6 h. s. à 6 h. m....	16,15
— de minuit à 6 h. matin.....	16,9		

C'est chez le nourrisson que Zülzer a trouvé le rapport le plus considérable (jusqu'à 58,5 p. 100), ce qui tient certainement à l'alimentation lactée ; le minimum (jusqu'à 8,7 p. 100) a été observé, suivant les individus, entre trente-deux et quarante-cinq ans ; il remonte ensuite un peu jusque dans la vieillesse. L'auteur conclut que le rapport moyen normal étant de 17 à 20 p. 100, toute valeur inférieure doit indiquer une prédominance de la désassimilation albuminoïde, tandis qu'une valeur supérieure correspond à une décomposition plus forte de la lécithine (et de la nucléine).

**Influence des moyens thérapeutiques.** — Les divers AGENTS OU MOYENS THÉRAPEUTIQUES ont, sur l'excrétion des phosphates, une action plus marquée que sur celle des chlorures.

*Produisent une augmentation* des phosphates : l'alcool à haute dose (Keller), le sel de Glauber à hautes doses (v. Mering), le salicylate (Schreuder), l'acide

(1) A la lécithine, nous devons joindre, comme autre source importante de l'acide phosphorique, la nucléine que l'on trouve dans tous les noyaux cellulaires et accumulée tout spécialement dans le lait (nucléoalbumine), dans le cerveau, le foie et les globules blancs.

(2) Edlefsen, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXIX, p. 409, 1881.

phosphorique et les phosphates solubles, l'acide lactique (Teissier) et l'acide borique (Forsser) à hautes doses ; — *déterminent*, au contraire, *une diminution*, les bicarbonates de chaux et de magnésie (eau de Wildunger, Lehmann), le bromure de potassium (Schülze, Chittenden et Culbert) — par suite d'une réaction du sel sur le phosphate de sodium du sang avec mise en réserve du phosphate potassique formé (Politis) (1), ainsi qu'il résulte également, d'après Bunge (2), de l'action des citrate et chlorure potassiques, — la cinchonidine (Chittenden), l'injection sous-cutanée de cocaïne (Fleischner), la quinine (Prior), les bains tempérés à 18° répétés (Sassetzki), les bains à 39-40° (Koch) et les bains de boue (Kisch).

La saccharine est sans action (Rey) ; v. Jaksch prétend que l'alcool à haute dose produit une diminution des phosphates.

LA VALEUR RELATIVE DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE, ou rapport de cet acide à l'azote total des urines (Zülzer), est également influencée par un certain nombre de moyens thérapeutiques. Elle est *augmentée* par le chloroforme, le chloral, l'éther, la morphine et le bromure de potassium, malgré leur action hyposténisante à l'égard du système nerveux, les acides minéraux et organiques (Zülzer et Strübing) (3), les courants continus (Bokai), les bains chauds d'une heure (augmentation de 17,2 à 37,2, Zülzer), les bains romains (de 16° à 28-35°) (Hoffmann), les bains russes (Godlewsky), la température froide de l'hiver (Lépine et Flavard), et, bien entendu, l'acide phosphorique et les phosphates. — Elle est *diminuée*, au contraire, par tous les agents qui déterminent un état d'excitation cérébrale, comme la strychnine, le phosphore, l'alcool à faible dose, l'essence de valériane, la liqueur ammoniacale anisée (Zülzer), par les bains froids (14°) très courts (de 16,2 à 13,9) (Zülzer) et par les bains d'eau alcaline sursaturée d'acide carbonique (Sotiers).

### Variations pathologiques

L'excrétion phosphorique éprouve de notables variations sous des influences pathologiques diverses.

LA QUANTITÉ D'ACIDE PHOSPHORIQUE contenue dans les urines des vingt-quatre heures AUGMENTE :

Dans la *convalescence des maladies fébriles*, et proportionnellement à la perte subie pendant la fièvre ;

Dans la période fébrile de la *variole* (Robin) et dans le *choléra infantile* (Mörner) ;

Dans la *leucémie*, surtout dans la forme aiguë où elle peut atteindre 7 grammes de  $\text{Ph}^2\text{O}^3$  (Ebstein) ;

Dans la *phosphaturie* (Sendtner, Peyer) et le *diabète insipide* ;

Dans la *diabète sucré*, où de Renzi a trouvé une moyenne d'excrétion de 5<sup>sr</sup>,036  $\text{Ph}^2\text{O}^3$  ; dans certains cas où l'on observe les symptômes ordinaires du diabète, mais non plus les réactions du sucre, Teissier (4) a constaté une augmentation

(1) Politis, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 193, 2° p.

(2) Bunge, *Zeitsch. f. Biol.*, t. IX, p. 404.

(3) Zülzer et Strübing, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XVII, p. 402, 1887.

(4) Teissier, *Thèse de Paris*, 1876.

énorme de l'acide phosphorique atteignant jusqu'à 30 grammes dans les vingt-quatre heures, de là le nom de DIABÈTE PHOSPHATIQUE qu'il a donné à cette affection spéciale ; il a même observé un cas curieux de marche inversement proportionnelle de la phosphaturie et de la glucosurie, analogue à la relation inverse entre l'excrétion du sucre et l'oxalurie constatée par Fürbringer (1).

Dans un certain nombre de *maladies du système nerveux*, l'épilepsie vraie qui se distingue ainsi de l'hystérie (G. de la Tourette et Cathelineau), la méningite surtout cérébro-spinale (Grimm), la manie avec délire aigu ou excitation (Mairet (2), Lailler), la paralysie agitante (Chéron, Mossé et Barral), dans l'état d'épilepsie après l'accès (Mairet) et dans un cas de rage (Robin). Dans le vertige épileptique, les phosphates terreux seuls augmentent, les sels alcalins prédominant au contraire dans l'accès, par suite de l'activité musculaire concomitante ; de même, Lépine et Jacquin (3) ont vu les phosphates terreux prédominer en dehors des accès, alors que les sels alcalins reprenaient le dessus après une série d'accès.

Dans certains cas de dyspepsie (Golding-Bird, Teissier), dans l'hypersécrétion gastrique où le chiffre normal peut être doublé (A. Robin et Lyon) (4) ;

Après les excès de *coût* (Ritter).

#### L'EXCRÉTION PHOSPHATIQUE EST DIMINUÉE :

Dans la plupart des *maladies fébriles aiguës* consécutives à une infection (Vogel), telles que la *pneumonie*, le *typhus*, les *fièvres récurrente et intermittente*, non constamment dans la *pneumonie croupale*.

On a voulu expliquer cette diminution pendant la fièvre en admettant que les produits de déchets azotés qui augmentent dans l'urine proviendraient exclusivement de la destruction des globules rouges qui sont pauvres en phosphore. Cette hypothèse ne satisfait pas Edlefsen (5) qui voit, dans la tuméfaction de la rate, des follicules de l'intestin, des glandes mésentériques et autres du système lymphatique, une preuve de la néoformation des globules blancs suractivée par la fièvre ; ces globules ne trouvant pas, dans les aliments, le phosphore nécessaire par les combinaisons phosphorées de leurs noyaux (nucleine) et par les phosphates contenus dans leur protoplasma, l'emprunte à l'organisme lui-même et particulièrement au tissu musculaire dont la matière albuminoïde, en rentrant en dissolution dans le sang, combinée avec les alcalis, avec l'acide phosphorique, etc., va concourir à la production nouvelle des globules blancs et de produits pathologiques.

Dans la *fièvre*, chez les *phthisiques* dont les crachats contiennent beaucoup d'acide phosphorique (Stokvis) ;

Dans les *maladies du rein*, *néphrite aiguë* (Fleischer), *néphrite chronique*, *dégénérescence amyloïde*, par suite de l'obstacle apporté à l'excrétion urinaire ;

(1) Fürbringer, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XVI, p. 449, 1875.

(2) Mairet, *C. R. Soc. de Biol.*, 1884, n° 27 et 23.

(3) Lépine et Jacquin, *Revue mensuelle*, 1879.

(4) Lyon, *Analyse du suc gastrique*, Th. de Paris, 1890.

(5) Edlefsen, *Schmid's Jahresh.*, n° 196, p. 59.



Dans les *maladies du système osseux*, où l'on eût dû s'attendre à une augmentation que de nouvelles recherches ont démontrée nulle, par suite ou bien de la substitution de l'intestin à la voie normale d'élimination des phosphates, ou d'une immobilisation de ceux-ci dans l'organisme ; — ainsi, dans l'*ostéomalacie*, Langendorff et Mommsen n'ont trouvé que 1<sup>er</sup>,395 de Ph<sup>2</sup>O<sup>3</sup> dans les urines de vingt-quatre heures, et Leube 1<sup>er</sup>,55 contre 2<sup>er</sup>,68 contenus dans une urine normale (1) ;

Dans l'*arthritisme* (0<sup>er</sup>,689 de Ph<sup>2</sup>O<sup>3</sup>, Stokvis) et dans le *rhumatisme articulaire aigu* ou chronique (Fischer, Marrot) ;

Dans l'*anémie*, surtout dans la forme chronique avec démence ou manie subaiguë (Decke), dans la *maladie d'Addison* (0<sup>er</sup>,15 Ph<sup>2</sup>O<sup>3</sup>, Rosenstirn) le *carcinome de l'œsophage* avec alimentation artificielle (Cario) ;

Dans l'*atrophie musculaire progressive* (Bamberger) et la *myosite ossifiante progressive* (Pinta) ;

Dans un cas d'*atrophie jaune aiguë* (Frerichs) et un autre de *cirrhose du foie* (Hegar), où elle était réduite à zéro ;

Dans les *maladies chroniques du cerveau* et le délire furieux (Mendel), dans la *cataplexie* et proportionnellement à la gravité du cas (Strübing, dans l'*hypnose* (Brock, Strübing). dans l'*hystérie* pure et la *léthargie hystérique* (G. de la Tourette et Cathelineau) ; ces deux auteurs considèrent comme pathognomonique de la *crise d'hystérie* et du *sommeil hypnotique*, la diminution simultanée de l'urée, de l'azote total et de l'acide phosphorique dans les urines et, en outre, l'*inversion de la formule des phosphates*, c'est-à-dire l'interversion du rapport normal 1 à 3 des phosphates terreux aux alcalins, le rapport devenant, dans les cas mentionnés, égal à 3/1 (2).

Pendant la *grossesse*, et la diminution porte surtout sur le phosphate de chaux ;

(1) Depuis la première opération de castration de l'ovaire faite, en 1887, par Fehling, chez une femme atteinte d'ostéomalacie, comme traitement de cette dernière affection, elle a été renouvelée maintes fois avec guérison ou, du moins, amélioration manifeste. Restait à expliquer le rôle des ovaires dans la production de l'ostéomalacie ; sans rappeler les diverses théories proposées dans ce but, nous nous bornerons à donner les résultats de la castration expérimentale faite par Curatulo et Tarulli (*Centralbl. f. Gynæc.*, 1895, n° 21) sur les échanges nutritifs. Ils ont opéré sur des chiennes mises à la ration d'entretien et dosé l'azote et l'acide phosphorique urinaire, avant et après l'opération ; toujours celle-ci a été suivie pendant longtemps d'une moindre excretion phosphatique ; ainsi une chienne qui, avant l'ablation des ovaires, éliminait 9<sup>er</sup>,93 d'azote et 1<sup>er</sup>,50 d'acide phosphorique, a excrété, après la castration et pendant trois mois, à peu près la même quantité d'azote et seulement 0<sup>er</sup>,60 de Ph<sup>2</sup>O<sup>3</sup> par vingt-quatre heures. Les auteurs italiens croient pouvoir en conclure que les ovaires sécrètent un produit encore inconnu qui, déversé dans le sang, favorise l'oxydation des substances organiques renfermant du phosphore ; sans cette oxydation, ce phosphore entrerait dans la constitution des os ; l'ablation des ovaires favorise l'accumulation d'une plus grande quantité de phosphore organique, d'où l'existence dans l'économie d'une plus grande quantité de phosphore de calcium et de magnésium qui assurent la consolidation des os, c'est-à-dire la guérison de l'ostéomalacie.

(2) Gilles de la Tourette et Cathelineau, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLII, p. 29 et 701, 1890. Voir aussi, à propos de la discussion soulevée par leur proposition, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLIV, p. 260, 303, 330, 333, 376, 379, 407 et 777, 1892.

Dans l'*empoisonnement chronique par le plomb*, où  $\text{Ph}^2\text{O}^3$  tombe à 1/3 du chiffre normal (Gaucher) (1);

La VALEUR RELATIVE DE L'EXCRÉTION PHOSPHORIQUE, par rapport à celle de l'azote total, est également influencée par l'état de maladie. Elle est *augmentée* dans les maladies du cerveau avec phénomènes de dépression (Zülzer), dans le stade d'agitation de la manie (Mairet), par les tumeurs cérébrales (Lépine et Jacquin), dans la méningite cérébro-spinale (Grimm), le tabes (Zülzer), la paralysie agitante (Chéron), l'arthrite déformante (30/100, Zülzer), la myosite ossifiante (24/100, Pinter), l'anémie grave avec hémorrhagie répétée (23,8 à 35/100, Foucherand), l'anémie pernicieuse progressive (jusqu'à 58/100, Eichhorst). — Elle est *diminuée*, au contraire, dans la période de fièvre des maladies fébriles et tombe ainsi à 5-7/100 dans la pneumonie, l'érysipèle, la rougeole, etc., dans l'anémie ordinaire même avec polyurie (Strumpell), dans le diabète sucré (de 13 à 15/100, Zülzer), la maladie d'Addison (1 à 1,7/100, Rosenstirn), dans l'hyperostose au début (11,7/100, Rathery et Leloir), dans les maladies chroniques du cerveau et le délire furieux (Mendel), le stade de dépression de la manie (Mairet), les divers états de surexcitation cérébrale (Zülzer), dans la paralysie progressive et l'épilepsie (8,6 0 0 avant l'accès, 13/100 après deux accès, Lépine et Jacquin), dans le scorbut, Duchek, Stokvis) et l'anévrysme de l'aorte (Stokvis, 2,2/100), probablement par suite d'une perturbation dans la désassimilation des organes provoquée par l'altération très prononcée du sang.

Dans le choléra asiatique, Zülzer a constaté une augmentation relative de l'acide phosphorique coïncidant avec les basses températures, une diminution, au contraire, pour les températures plus élevées que la normale.

**Valeur relative de l'acide urique à l'acide phosphorique des phosphates neutres alcalins de l'urine. — Coefficient de Zerner.** — Des analyses nombreuses d'urines diverses, au point de vue de l'acide urique et des phosphates neutres et acides (2), ont conduit Zerner (3) à cette conclusion que, pour que l'acide urique se précipite spontanément dans l'urine, il existe une relation déterminée et nécessaire entre les quantités de cet acide et celle de l'acide phosphorique des phosphates neutres alcalins.

La valeur normale du coefficient de Zerner est de 0,2 à 0,35, et la formation spontanée d'un sédiment d'acide urique dans l'urine n'a pas lieu tout le temps que ce rapport reste au-dessous de 0,35 à 0,40, c'est-à-dire quand la quantité d'acide urique éliminée est faible ou quand celle du phosphate disodique est augmentée. Ce coefficient devient considérable dans la diathèse urique en général et la goutte en particulier, par suite d'une surexcrétabilité de l'acide urique, la quantité de phosphate bisodique n'augmentant pas dans la même proportion.

(1) Gaucher, *Schmidt's Jahrb.*, 193, p. 122.

(2) Principe de la méthode de dosage de  $\text{Ph}^2\text{O}^3$  neutre et acide : — 1<sup>er</sup> dosage sur l'urine primitive, donne  $\text{Ph}^2\text{O}^3$  total ( $p$ ); — 2<sup>e</sup> dosage sur l'urine traitée par le chlorure de baryum qui précipite les phosphates neutres  $\text{PhO}^4\text{M}^2\text{H}$ , donne  $\text{Ph}^2\text{O}^3$  des phosphates acides  $\text{PhO}^4\text{MH}^2$  ( $p'$ ); la différence ( $p-p'$ ) représente  $\text{Ph}^2\text{O}^3$  des phosphates neutres (E. Freund, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1862, n° 28, p. 689).

(3) Zerner, *Wien. klin. Wochens.*, 1893, n° 15.

Dans quelques cas, il atteint même une valeur énorme ; ainsi Poehl (1), à qui l'on doit l'étude des variations du coefficient de Zerner dans la diathèse urique, l'a vu atteindre 3,29 quelque temps avant la mort, chez un neurasthénique alcoolique porteur d'une cirrhose du foie.

La création du coefficient de Zerner, c'est-à-dire la démonstration d'une relation entre l'acide urique et le phosphate bisodique régissant les conditions de production du sédiment urique, vient éclairer d'un jour nouveau la question de la relation qui existe entre l'excrétabilité de cet acide et l'acidité de l'urine dont se sont occupés H. Seyler, Gautier, Salkowski, Chevreul, etc.

Pochl(4) fait remarquer que la faible quantité de phosphate alcalin contenue dans les urines permettrait de diagnostiquer une diathèse urique avant l'apparition manifeste des symptômes de la goutte. Il a observé également que l'absorption de la spermine, dans ce cas, fait généralement baisser le coefficient de Zerner en diminuant la quantité d'acide urique ou augmentant celle du phosphate de soude des urines.

## ACIDE SULFURIQUE, SULFATES

L'acide sulfurique éliminé par les urines s'y trouve sous deux formes : — 1° *acide minéral* combiné aux métaux alcalins, et — 2° *acide sulfoconjugué* avec des produits divers de la série aromatique, tels que phénols, indoxyle et skatoxyle (Baumann); ces deux acides sont saturés par la soude et la potasse en proportions à peu près égales. En Allemagne, on désigne l'acide des sulfates minéraux par la lettre A et celui des sulfoconjugués par B.

### Variations physiologiques

La quantité d'acide sulfurique excrétée dans les vingt-quatre heures par l'adulte, sous l'influence d'un régime mixte, varie de 1<sup>re</sup>,5 à 3 grammes (2) comptés en anhydride SO<sup>3</sup> (Vogel, Huppert), dont 1/10 environ, exactement  $\frac{0,10451}{1}$ , sous la forme de dérivés éthers (v. d. Velden) (3).

La proportion des *sulfoconjugués*, extrêmement variable, d'ailleurs, dépend de la nature des aliments, de la putréfaction plus ou moins grande dans l'intestin, enfin de l'absorption de composés aromatiques capables de s'unir dans l'organisme à l'acide sulfurique ; ainsi, dans l'intoxication par le phénol, l'acide des sulfates est réduit à des traces, la presque totalité se combinant au phénol pour passer ensuite dans l'urine.

(1) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1894, t. XXVI, fasc. 1 et 2.

(2) Les chiffres varient beaucoup suivant les auteurs ; voici en effet, les moyennes, exprimées en SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> cette fois, que l'on trouve citées dans la littérature : Grüner 2<sup>re</sup>,565, — Clare 2,802, — Neubauer 2,780 et 3,038, — Sick 3,003, — Weidner 2,572, — Beck et Benedickt, 2,948 et 3,249, — Voirin 2,9471, dont la moyenne totale est 2,8782 (Voirin, *Thèse inaug.* Nancy, 1894).

(3) Van der Welden, *Virchow's Archiv*, t. LXX, p. 343.

L'inanition fait monter l'acide sulfoconjugué jusqu'à 30 0/0 de l'acide sulfurique total (Müller) (1); il diminue, au contraire, avec un régime très riche en amylacés (Hoppe-Seyler) (2). Le tableau suivant contient, d'ailleurs, quelques données relatives à l'influence de l'alimentation sur le rapport de l'acide minéral A à l'acide conjugué B.

ESPÈCE ANIMALE	RAPPORT $\frac{A}{B}$	RÉGIME	AUTEUR
Chiens .....	5,3/1 en moyenne.	Pain de chien.	Röhmnn.
<i>id.</i> .....	4,2/1 —	Pain et beurre.	<i>id.</i>
<i>id.</i> .....	2½/1 —	Viande.	<i>id.</i>
Mouton .....	0,82/1 —	Foin.	Weiske.
<i>id.</i> .....	1,18/1 —	Foin et fèves.	<i>id.</i>
<i>id.</i> .....	1,36/1 —	Foin seul.	<i>id.</i>
Cobayes.....	3,9/1 —	Pomme de terre.	Salkowski.

L'influence de l'alimentation se fait également sentir sur les sulfates minéraux dont la proportion augmente notablement avec le régime carné, le soufre de l'albumine (de 0,5 à 1,5 p. 100) donnant, par oxydation, de l'acide sulfurique qui est résorbé et saturé dans le sang dont il diminue l'alcalinité, tandis que, comme conséquence, il relève l'acidité de l'urine; inversement, on observe une diminution des sulfates avec un régime végétal. Une partie de l'acide sulfurique provient certainement des aliments et des boissons dans lesquels il préexiste en petite quantité; d'après Kunkel, on retrouve dans les urines, à l'état d'acide sulfurique, de 60 à 70 p. 100 du soufre ingéré, le reste passant dans les fèces.

L'influence acidifiante des aliments albuminoïdes à l'égard du sang est compensée, chez les omnivores, par les carbonates alcalins qui résultent de la combustion, dans l'organisme, des sels alcalins à acides végétaux que contiennent les aliments végétaux et qui saturent plus ou moins complètement l'acide sulfurique dérivé des substances protéiques; chez les carnivores, Gautier (3) fait remarquer que le même résultat se produit grâce à l'ammoniaque qui provient de l'oxydation de l'albumine, de telle sorte que le sulfate d'ammonium prédomine dans les urines de ces animaux; malgré cela, nous devons retenir que c'est le régime carné qui donne le maximum d'acidité aux urines.

La moyenne d'excrétion journalière de 1<sup>er</sup>,5 à 3 grammes de SO<sup>3</sup> représente 0<sup>sr</sup>,09 par heure, et 0<sup>sr</sup>,032 par kilogramme de poids vif en vingt-quatre heures. L'excrétion horaire est d'ailleurs variable avec le moment de la journée, ainsi qu'il résulte des chiffres suivants qui prouvent que le maximum a lieu l'après-midi et le minimum le matin:

Quantité de SO <sup>3</sup> excrétée par heure : l'après-midi....	0 <sup>sr</sup> ,108
— la nuit.....	0 <sup>sr</sup> ,070
— le matin.....	0 <sup>sr</sup> ,063

Elle varie cependant considérablement chez le même individu, à des inter-

(1) Müller, *Berl. klin. Wochensch.*, 1887, p. 438.

(2) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 15, p. 15, 1888.

(3) A. Gautier, *Ch. biol.*, 1892, p. 633.

valles de temps peu éloignés : ainsi deux heures après une sécrétion de 0<sup>sr</sup>,165 (à l'heure), on ne trouve plus que 0<sup>sr</sup>,002 et 0<sup>sr</sup>,016 après 0<sup>sr</sup>,317.

La quantité d'acide sulfurique éliminée par la femme est un peu plus faible que chez l'homme, surtout pendant la grossesse.

À l'état normal, l'excrétion sulfurique est influencée par les causes suivantes :

1<sup>o</sup> Elle montre une notable augmentation après l'ingestion d'acide sulfurique, de sulfates et de composés soufrés facilement oxydables, tels que la cystine ou la cystéine (Goldmann (1), expériences sur des chiens) et, pour une partie aussi, la taurine, au moins chez le lapin. Les sulfates alcalins (Na<sup>2</sup>SO<sup>4</sup>), ingérés, passent en entier dans les urines jusqu'au prorata des deux tiers de la quantité normale qu'elles contiennent ; au-delà de cette limite, une partie de l'excédent passe encore par les reins, mais la majeure partie est évacuée par le tube digestif (Sick) (2). L'acide sulfurique libre est également excrété par l'urine dont il augmente l'acidité, bien qu'il détermine une augmentation de la proportion de potassium, sodium et ammonium, mais en quantité insuffisante pour saturer l'excès d'acidité du liquide ;

2<sup>o</sup> Une augmentation considérable est la conséquence, ainsi qu'on l'a dit précédemment, de l'ingestion très abondante de viandes quelconques dont le soufre (0,5 à 1,5 p. 100 de substance) oxydé passe dans l'urine à l'état d'acide sulfurique ; l'augmentation se manifeste plus ou moins vite, tantôt quelques heures déjà après le repas, d'autres fois seulement après douze ou vingt-quatre heures, probablement par suite d'une durée très variable de la digestion. L'alimentation végétale produit, au contraire, une diminution de l'excrétion sulfurique (Clare). Bunge (3) a, d'ailleurs, trouvé les chiffres suivants, suffisamment caractéristiques des deux régimes différents, pour l'excrétion des vingt-quatre heures, chez un homme adulte et sain :

	Acide sulfurique total en SO <sub>3</sub>
Alimentation exclusive de viande.....	4 <sup>sr</sup> ,674
— — — pain.....	1 265

3<sup>o</sup> L'inanition fait baisser beaucoup l'excrétion de l'acide sulfurique, et surtout celle des sulfates minéraux ; Müller (4) a trouvé, chez le jeûneur Cetti, la proportion des sulfoconjugués notablement augmentée ; la quantité de phénol, très minime au premier jour, atteint, le huitième et le neuvième jour de jeûne, jusqu'à sept et huit fois l'excrétion moyenne habituelle de l'homme sain, et l'acide sulfurique conjugué qui, au premier jour, n'était que de 2 p. 100 du soufre total, monta au huitième jour jusqu'à 30 p. 100.

4<sup>o</sup> Enfin, il existe un certain nombre de circonstances dans lesquelles des variations se produisent, sans qu'on puisse encore déterminer avec précision les conditions de leur apparition. Ainsi, tandis qu'on admet une augmentation sous

(1) Goldmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 269, 1885.

(2) Sick, in Hoppe-Seyler, *Physiol. Ch.*, p. 877.

(3) Bunge, *Ch. biolog.* Trad. franç., 1891, p. 313.

(4) Müller, *Berl. klin. Wochensh.*, t. XXIV, p. 433, 1887.

l'influence de l'exercice musculaire, Laehr (1) a constaté également une augmentation par le repos au lit, et une diminution de  $\frac{1}{16}$  environ, comme pour l'urée, pendant le sommeil. Les boissons aqueuses très abondantes restent sans influence (Grüner et Clare).

Les sulfates alcalins pris à dose minime, mais pendant longtemps, produisent une certaine diminution de l'excrétion sulfurique, probablement en suite d'une rétention par l'organisme.

**Influence des agents médicamenteux.** — Certains *agents médicamenteux* ont une action manifeste sur l'élimination sulfurique urinaire, qui augmente sous l'influence de fortes doses de morphine (Eliassow), du bromure de potassium (Schulze), du salicylate de soude (augmentation de 10 à 20 p. 100, Kumagawa), de l'antifébrine, après le bain russe (Godlewsky). La saccharine (Rey) aussi bien que le sulfonal (Smith) sont sans action.

Les sulfoconjugués sont plus que doublés après l'ingestion d'ichtyol :  $\frac{B}{A} = \frac{1}{10}$  au lieu de  $\frac{1}{25}$  avant l'absorption (Baumann et Schottin) (2); le naphтол- $\beta$  produit également une diminution des sulfates qui sont remplacés par des naphтоlsulfates (Mauthner); la tyrosine ingérée fait encore hausser les sulfoconjugués (Brieger).

### Variations pathologiques

Les observations sont encore bien peu nombreuses que l'on a faites sur les variations qu'éprouve l'excrétion urinaire de l'acide sulfurique à l'état pathologique.

#### LA PROPORTION D'ACIDE SULFURIQUE AUGMENTE :

Presque toujours dans les *maladies fébriles aiguës*, pneumonie, rhumatisme, affections aiguës du cerveau et de la moelle, où elle suit une marche à peu près parallèle à celle de l'excrétion azotée. Fürbringer (3) a trouvé que le maximum de l'excrétion a lieu dans la pneumonie et dans la myélite aiguë; voici, d'ailleurs, ses chiffres exprimés en  $SO^4H^2$  :

	Dans la fièvre.	Fièvre disparue, diète.	Fièvre disparue, alimentation abondante.
Pneumonic . . . . .	3 <sup>gr</sup> , 51	1,47	2,25
Myélite . . . . .	2 62	1,52	2,33

On voit que la quantité de sulfate diminue pendant la convalescence des affections fébriles, pour ne remonter que lorsque l'alimentation du malade devient

(1) Laehr, *Allg. Zeitsch. f. Psych.*, t. XLVI, p. 286.

(2) Baumann et Schottin, *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, t. IX, p. 264, 1883.

(3) Fürbringer, *Virch. Arch.*, t. LXXIII, p. 39 et *Cbl. f. d. med. Wiss.*, 1877, p. 48.

très abondante. Cette diminution persistante doit être attribuée, d'une part, à ce que la sécrétion biliaire (taurine) reprend son activité, et à ce que les albuminoïdes ingérés doivent tout d'abord réparer les pertes subies par les tissus, sous l'influence de la fièvre.

Dans les *affections chroniques* et, tout particulièrement, dans la *leucémie*, pour laquelle on a trouvé une moyenne journalière de 2<sup>sr</sup>,46 contre 1<sup>sr</sup>,51 chez un individu bien portant (Fleischer et Penzoldt) (1), et même 5<sup>sr</sup>,8 au dernier jour d'un cas aigu (Ebstein) (2), dans le *diabète sucré* (Gaethgens) (3) et le *diabète insipide*, dans le *cancer de l'œsophage* avec inanition (Cario) (4), dans l'*atrophie musculaire progressive* (Bamberger), l'*eczéma* (Beale);

Dans les premiers jours de l'*empoisonnement par l'acide sulfurique*, 2<sup>sr</sup>,5 à 3<sup>sr</sup>,5 dans des cas graves, dans l'*intoxication expérimentale par le phosphore* (Cazeneuve) (5).

On a trouvé une augmentation relative des *sulfoconjugués* urinaires dans le *typhus*, la *péritonite*, la *tuberculose intestinale* et d'autres maladies qui s'accompagnent d'une résorption plus faible ou imparfaite des produits de la digestion, éminemment favorable au développement des fermentations putrides dans l'intestin (Hoppe-Seyler) (6); il en est de même des *affections de l'estomac* dans lesquelles les aliments font un séjour prolongé dans le ventricule et contiennent souvent d'abondants produits de fermentations anormales. La stagnation simple des matières fécales (constipation) ne provoquerait pas d'augmentation.

L'augmentation se produit encore dans l'*inflammation rénale* avec diète lactée (de deux à huit fois plus qu'à l'état normal), dans la *néphrite hémorrhagique*, dans l'*ictère* avec rétention de la bile (Biernacki) (7).

#### LA QUANTITÉ D'ACIDE SULFURIQUE DIMINUE :

Ainsi qu'on l'a vu précédemment, dans la *convalescence des maladies fébriles aiguës*, dans le *cancer de l'œsophage* dès qu'on soumet le patient à une alimentation artificielle (Cario), dans l'*empoisonnement par l'acide sulfurique*, après l'augmentation des premiers jours, à cause de l'inanition qui en résulte (1 gramme à 1<sup>sr</sup>,5 SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> au troisième jour), dans l'*ictère catarrhal* (Biernacki), tandis que les sulfoconjugués augmentent, dans les *maladies chroniques des reins*, en même temps que l'acide phosphorique.

Dans la *gravité*, le rapport  $\frac{A + B}{B}$  est plus petit qu'à l'état normal, mais remonte dans les derniers moments de la grossesse, par suite de l'augmentation de l'acide sulfurique A; après l'accouchement, A est encore plus faible qu'à l'état normal, mais il continue à remonter graduellement en même temps que le rapport  $\frac{A + B}{B}$  (Pinzani) (8).

(1) Fleischer et Penzoldt, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXVI, p. 368.

(2) Ebstein, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XLIV, p. 346.

(3) Gaethgens, *Centrabl. f. d. med. Wiss.*, 1867.

(4) Cario, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVIII, p. 282, 1888.

(5) Cazeneuve, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXXIX, p. 990.

(6) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 15, 1888.

(7) Biernacki, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1890, n<sup>o</sup> 49 et 50.

(8) Pinzani, *Ann. di chim. e di form.*, 1893, t. XVIII, p. 129.

Une diminution *relative* porte tout particulièrement sur les *sulfoconjugués* dans les *fièvres paludéennes*, la *variole*, la *pneumonie*, le *rhumatisme*, la *méningite*, la *fièvre typhoïde*, la *phthisie*, la *leucémie*, l'*anémie*, la *syphilis*, la *scarlatine*, l'*érysipèle*, la *diphthérie*, la *pyohémie*, et surtout le *choléra*, dans lequel Pouchet n'en a trouvé que des traces et souvent pas du tout.

Baumann (1) attribue le résultat négatif de Pouchet à une résorption intestinale momentanément nulle ou très faible; car Hoppe-Seyler (2) a constaté, dans le choléra, une augmentation considérable des sulfoconjugués urinaires qu'il rapporte à une production notable d'indol par le bacille spécifique.

La valeur diagnostique de la détermination de l'acide sulfurique contenu dans les urines est, en somme, nulle ou insignifiante à elle seule; mais associée à la détermination d'autres éléments de l'urine, en particulier de l'urée, elle peut servir à juger de l'activité relative des phénomènes d'assimilation et de désassimilation.

**Valeur relative de l'acide sulfurique à l'azote total.** — Comme pour l'acide phosphorique, Zülzer (3) a déterminé la VALEUR RELATIVE DE L'ACIDE SULFURIQUE OU rapport de cet acide à l'azote urinaire total; elle est égale, chez l'homme sain, à 20 p. 100.

Le rapport  $\frac{SO^4H^2}{Az}$  ne subit que des modifications insignifiantes dans la fièvre, excepté en quelques cas où il augmente un peu (Fürbringer). Cependant Zülzer et, plus récemment, Cario (4) ont observé généralement une augmentation que l'on peut attribuer à la production directe de l'acide par la décomposition des albuminoïdes, et aussi, d'après Zülzer, à un ralentissement de la sécrétion biliaire avec afflux moindre de la bile vers l'intestin, mais que Edlefsen (5) rattache à la décomposition des matières albuminoïdes riches en soufre et contenant, pour 14 d'azote, 1,8 de S p. 100, ce qui correspond à 5<sup>rr</sup>,512 de  $SO^4H^2$  et donne le rapport  $\frac{SO^4H^2}{Az} = \frac{39,4}{100}$ , matières albuminoïdes telles que la paraglobuline et la nucléalbumine des globules blancs.

La valeur relative de l'acide sulfurique diminue dans la convalescence des maladies fébriles aiguës, dans le scorbut où l'on observe, au summum de l'affection, une diminution de sept à douze centièmes, coïncidant avec une valeur relative de l'acide phosphorique de 11 à 13 p. 100 (Duchek, Hohlbeck, Stokvis, Zülzer), ainsi que dans la cystinurie (Kiemann et Læbisch), probablement par suite d'une hypersécrétion biliaire (Zülzer).

(1) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVII, p. 54, 1893.

(2) Hoppe-Seyler, *Berl. klin. Wochensh.*, 1892, n° 43.

(3) Zülzer, *Unters. üb. d. Semiol. d. Harns*, Berlin, 1884.

(4) Cario, *Jahresber. f. Thierch.*, 1888.

(5) Edlefsen, *Mitth. d. Ver. Schl. Holst. Aertze*, t. III, p. 3, 1882.



## LE SOUFRE NEUTRE URINAIRE (1)

Outre les deux formes d'acide sulfurique que nous venons d'étudier, acide à l'état de sels alcalins (sulfates, acide sulfurique A) et acide sulfoconjugué (acide sulfurique B), dont l'ensemble constitue le *soufre acide* de Salkowski (2), l'urine contient encore du soufre, *soufre neutre* du même auteur, sous la forme de composés qui ne sont pas tous bien connus. Jusqu'à présent, sous le nom de soufre neutre, on compte :

1° Des *sulfocyanures* qui existent normalement dans l'urine et, dans les cas les plus favorables, ne représentent que un tiers du soufre non sulfurique (voir p. 880);

2° Des dérivés de l'*acide hyposulfureux* que Heffter (3) prétend avoir constamment trouvés dans l'urine humaine, ce qui est contesté par Salkowski (4) qui n'admet pas leur présence à l'état normal; en tous cas, Strumpell (5) a pu caractériser l'acide hyposulfureux dans l'urine d'un typhique, et Schmiedeberg (6) ainsi que Meisner (7) le considèrent comme partie constituante de l'urine du chat et, le plus souvent, de l'urine du chien. D'après Heffter, cet acide représenterait de 0 à 13,3 p. 100 du soufre urinaire total, la proportion variant avec l'alimentation; les chiffres que rapporte l'auteur sont manifestement exagérés. Ainsi Presch, après les résultats de ses recherches au moyen de procédés très délicats, conclut que l'urine normale doit contenir moins de 0<sup>sr</sup>,01 d'acide hyposulfureux au litre, si elle en contient;

3° De l'*acide sulfhydrique* qui n'existe que très rarement dans l'urine où il peut prendre naissance par suite d'une fermentation particulière (Müller (9), Rosenheim) (10). Il peut encore provenir d'une communication anormale entre le rectum et la vessie, d'une diffusion entre les deux organes (Betz) ou d'une résorption préalable dans le sang (Senator) comme, par exemple, dans les cas de dilatation de l'estomac où Boas (11) et Zawadzki (12) en ont trouvé des traces dans l'urine. Il n'apparaît pas dans l'urine des maladies liées à des processus de fermentation, non plus qu'après l'ingestion de sulfures alcalins ou l'usage de bains sulfureux (Müller);

4° De la *cystine*, dont la proportion peut devenir assez notable pour constituer une maladie spéciale, la cystinurie (voir p. 834);

(1) Consulter: Voirin, Variations physiologiques et pathologiques du soufre urinaire, Thèse de Nancy, 1894.

(2) Salkowski, *Virchow's Archiv*, t. LVIII, p. 472, 1873.

(3) Heffter, *Pflüger's Archiv*, t. XXXVIII, p. 476, 1886.

(4) Salkowski, *Pflüger's Arch.*, t. XXXIX, p. 221, 1887.

(5) Strumpell, *Arch. d. Heilk.*, t. XVII, p. 397, 1876.

(6) Schmiedeberg, *Arch. d. Heilk.*, t. VIII, p. 422, 1867.

(7) Meisner, *Zeitsch. f. rat. Med.* (3), t. XXXI, p. 322, 1868.

(8) Presch, *Virchow's Archiv*, t. CXIX, p. 148, 1890.

(9) Müller, *Berl. klin. Woch.*, 1887, p. 405.

(10) Rosenheim, *Fortschritte d. Med.*, t. V, p. 345.

(11) Boas, *Deutsch. med. Wochensh.*, 1892.

(12) Zawadzki, *Centralbl. f. klin. Med.*, n° 50, 1894.

5° De la *taurine*, probablement sous la forme d'acide taurocarbamique (Salkowski) ;

6° Des *corps* à fonction *alcaloïdique*, dont l'un a été isolé et étudié par Guérin (1), en 1883, et l'autre, en 1891, par M<sup>me</sup> Eliacheff (2).

MM. Lépine, Guérin et Flavard donnent, au soufre acide, la dénomination plus exacte de soufre complètement oxydé, au soufre neutre, celle de soufre incomplètement oxydé, et subdivisent les composés de ce second groupe en deux variétés : ceux que le mélange d'acide chlorhydrique et de chlorate de potassium ou le brome en excès oxydent facilement (cystine, sulfocyanure, etc.), et ceux qui résistent à ces agents chimiques et ne sont décomposés que par la fusion avec le nitre (taurine). De là, la classification suivante des divers constituants du soufre urinaire total :

1° *Soufre complètement oxydé* (soufre acide des Allemands), qui comprend l'acide sulfurique des sulfates (ac. sulf. A) et celui des sulfoconjugués (ac. sulf. B.) ;

2° *Soufre incomplètement oxydé* (soufre neutre des Allemands), subdivisé en : — a) soufre *facilement oxydable* : cystine, acides sulfocyanique et hyposulfureux, etc., et : — b) soufre *difficilement oxydable* : taurine.

C'est au père Le Canu (1839) que l'on doit les premiers essais de détermination du soufre total urinaire ; il oxyde par 25 ou 30 grammes d'acide azotique l'extrait sec de 500 grammes d'urine, jusqu'à production d'un résidu blanc dans lequel il trouve une quantité de soufre, exprimée en  $SO^4H^2$ , variant de 0<sup>rs</sup>,988 à 3<sup>rs</sup>,730, soit en moyenne 2<sup>rs</sup>,173. Vauquelin, puis Renals (1846), dosent le soufre acide et le soufre neutre, entre lesquels le dernier trouve une différence de 1/5 ; mais ce n'est qu'en 1860 qu'il est parlé du soufre incomplètement oxydé, par Voit, qui réclame, en 1874, la priorité de sa découverte, après l'apparition des travaux de Salkowski (1873) sur le soufre neutre, consécutivement à l'ingestion de taurine. Viennent ensuite les recherches de Falck (1875) sur l'influence de l'inanition, celles de Lépine et Guérin (1882) qui établissent la différence entre le soufre facilement et difficilement oxydable et, avec Flavard (1880-1883), étudient les variations du soufre neutre, suivant l'état normal ou pathologique du foie, et en indiquent l'origine probable ; celles de Spiro et Kunkel qui s'occupent de son excrétion chez le chien, de Presch (1890) qui démontre l'augmentation du soufre neutre urinaire après ingestion de fleur de soufre, enfin, en 1893, celles de Munk sur les jeûneurs Cetti et Breithaupt, et de Beck et Benedickt qui constatent une augmentation du soufre neutre sous l'influence du travail musculaire.

**Dosage des diverses variétés du soufre urinaire.** — Nous connaissons les procédés de dosage de l'acide sulfurique salin et sulfoconjugué (*Anal. chim. des liquides et tissus de l'organisme*, p. 60, dosage de l'acide sulfurique, 1° et 2°) ; nous n'avons qu'à indiquer, ici, comment on détermine le soufre total, ainsi que

(1) Guérin, *Thèse de pharmacie*, Lyon, 1883.

(2) Eliacheff, Contribution à l'étude des matières non dialysables de l'urine (*Soc. de biol.*, 16 mai 1891).

le soufre neutre, et les variétés de soufre facilement ou difficilement oxydables.

1° *Soufre total*. — On évapore à siccité, au bain de sable, dans une capsule de platine, 50 ou 100 centimètres cubes d'urine additionnés d'un peu de carbonate de soude, et de 4 ou 8 grammes de nitre pur; le résidu sec est calciné à feu nu et le résidu dissous, après refroidissement, dans de l'eau acidulée par l'acide nitrique; le liquide filtré, réuni aux eaux de lavage du filtre, est porté à l'ébullition pour chasser les vapeurs rutilantes, additionné ensuite de chlorure de baryum et abandonné au frais. Le précipité de sulfate de baryum recueilli sur filtre est lavé, puis calciné et enfin pesé avec les précautions habituelles. Du poids trouvé, on calcule, soit en S, soit en  $\text{SO}^2\text{H}_2$ , tout le soufre contenu dans 1 litre d'urine.

2° *Soufre facilement oxydable*. — Dans l'urine complètement débarrassée du soufre acide ou soufre complètement oxydé à la température de l'ébullition, au moyen de l'acide chlorhydrique et du chlorure de baryum, on précipite l'excès de sel barytique par le carbonate de soude et filtre le liquide. Le filtratum, additionné d'un excès d'acide chlorhydrique, puis de brome encore en excès (Lépine et Guérin), est chauffé au bain de sable jusqu'à décoloration, et enfin traité par le chlorure de baryum qui précipite, à l'état de sulfate barytique, tout le soufre facilement oxydable. Le brome est à préférer comme oxydant au chlorate de potassium, parce qu'il respecte la taurine que le chlore naissant décompose en partie.

3° *Soufre difficilement oxydable*. — On le dose par différence, en retranchant du poids du soufre total la somme des diverses autres variétés de soufre déjà déterminées.

### Origine du soufre neutre

Le soufre neutre provient certainement de la bile, pour la majeure partie, ainsi que le démontrent les expériences de Kunkel, Spiro, Lépine et Guérin: en effet, l'établissement d'une fistule biliaire chez le chien fait tomber le soufre neutre de 30-36 p. 100 à 20 p. 100 (Kunkel), tandis que l'ictère provoqué soit par la ligature du canal cholédoque, soit par l'augmentation artificielle de pression par injection d'eau, dans la vésicule biliaire, détermine une augmentation qui porte ce soufre jusqu'à 64 p. 100 (Lépine et Guérin), par suite d'une résorption plus considérable de la taurine de la bile qui est excrétée à l'état d'acide taurocarbamique; une augmentation analogue se manifeste, d'ailleurs, chez l'homme dans les diverses variétés d'ictère (Lépine). Mais le soufre difficilement oxydable ne disparaissant pas complètement de l'urine quand, par une fistule, on détourne la bile de l'intestin, il est évident que d'autres substances que la taurine concourent à sa production.

A l'état normal, l'excrétion du soufre neutre se trouve donc en relation avec la proportion de taurine contenue dans la bile et avec les repas; en effet, la digestion proprement dite coïncide avec le maximum de la sécrétion biliaire vers l'intestin, c'est-à-dire avec un minimum d'excrétion du soufre d'origine biliaire par l'urine, tandis que la résorption des produits de la digestion et des suc digestifs qui leur sont mélangés a pour conséquence une augmentation du soufre neutre urinaire.

Le soufre d'origine biliaire ne représentant que  $\frac{1}{3}$  du soufre urinaire total, il en résulte que l'excrétion du soufre neutre n'est pas sensiblement influencée par des troubles de peu d'importance dans la sécrétion biliaire, alors qu'une diminution notable de cette sécrétion, consécutive à des troubles dans la formation de ses principes et non à une entrave à son écoulement normal, ainsi qu'il arrive chez certains phthisiques à foie gras, se traduit par une augmentation relative du soufre acide.

### Proportion et variations physiologiques du soufre neutre

Les moyennes de soufre neutre données par les divers auteurs sont assez variables; voici en effet, par rapport à 100 de soufre total, les chiffres qui représentent l'excrétion moyenne journalière d'un adulte en bonne santé:

15 p. 100 d'après Salkowski, 14 p. 100 dont  $\frac{1}{3}$  de S facilement oxydable d'après Stadthagen, 25,6 p. 100 d'après Heffter (1), avec un régime richement azoté (viande, lait, pain), 20 p. 100 dont 10 à 12 p. 100, soit environ moitié, en S difficilement oxydable d'après Lépine, Guérin et Flavard (2), 16,9 à 18,3 p. 100 d'après Beck et Benedickt (3), 10,7 p. 100 d'après Voirin; en résumé, l'adulte sain excrète une *moyenne de 17 de soufre neutre urinaire sur 100 parties de soufre total.*

La proportion de soufre neutre est de 30 à 43 p. 100 chez le chien (Heffter), de 11 p. 100 chez le mouton nourri de foin et de 14 p. 100 chez le même animal fourragé avec du foin et des fèves (Weiske), de 21 p. 100 chez le cobaye nourri de pommes de terre (Salkowski), et de 24,6 p. 100 chez le cheval.

Chez l'homme, les quantités de soufre neutre (et aussi de soufre acide) varient avec l'alimentation, le jeûne, le moment de la journée, l'activité musculaire, enfin sous l'influence d'agents médicamenteux:

Le régime carné détermine une augmentation manifeste du soufre neutre aussi bien que du soufre acide, tandis qu'on observe une diminution avec un régime végétal; voici, d'ailleurs, quelques chiffres empruntés à Voirin (4):

RÉGIME	S NEUTRE	S ACIDE	S TOTAL	RAPPORT $\frac{S \text{ NEUTRE}}{S \text{ TOTAL} = 100}$
Végétal.....	0,197	2,527	2,724	7,30
Mixte.....	0,233	3,096	3,328	6,99
Animal.....	0,257	3,637	3,895	6,60

Quant au rapport du soufre neutre au soufre total, il semble rester à peu près constant.

(1) Heffter, *Pflüger's Archiv*, t. XXXVIII, Die Auscheidung des Schwefels im Harn.

(2) Lépine, Guérin et Flavard, *Rev. de médéc.*, 1881, p. 27.

(3) Beck et Benedickt, Ueber der Einfluss der Muskelarbeit, etc., *Pflüger's Archiv*, t. LIV, 1893.

(4) Voirin, *loc. cit.*, p. 25.

Les quantités des diverses variétés de soufre subissent des oscillations sensibles suivant les divers moments de la journée, ainsi qu'il résulte du tableau suivant :

QUANTITÉ DE SOUFRE EXCRÉTÉ A L'HEURE AUX DIVERS MOMENTS DE LA JOURNÉE  
(BECK ET BENEDICT)

	S NEUTRE	S ACIDE	S TOTAL
Après dîner.....	0,0111	0,0317	0,0628
Nuit.....	0,0115	0,0301	0,0616
Matin.....	0,0038	0,0298	0,0336

Comme pour le soufre acide et le soufre total, c'est après le repas de midi et pendant la nuit que l'excrétion du soufre neutre est maximum, tandis qu'elle tombe le matin au minimum.

Le travail musculaire détermine une augmentation du soufre urinaire total (Hammond, Byasson, Engelmann, Beck et Benedict) (1), mais en agissant de préférence sur le soufre neutre, qui croît et décroît avant le soufre acide (Beck et Benedict). D'après Thorion (2), le travail intellectuel agirait en sens inverse, ou du moins diminue l'excrétion totale du soufre.

Tandis que l'inanition fait baisser le soufre acide, on voit le soufre neutre subir une très notable augmentation, en d'autres termes, sous l'influence du jeûne, une quantité de soufre notablement inférieure à la quantité habituelle échappe à l'oxydation physiologique, ainsi que le prouvent les expériences de Munk sur les jeûneurs Cetti et Breithaupt et les observations de Tuzcek sur les aliénés jeûneurs.

Enfin, le tableau suivant contient la liste des agents médicamenteux qui agissent sur l'excrétion du soufre urinaire :

CORPS QUI AUGMENTENT L'EXCRÉTION DU SOUFRE

SOUFRE NEUTRE	SULFATES	SULFOCONJUGUÉS	SOUFRE TOTAL
Cystine.	Ac. phosphorique.	Hydrocarbonés.	Bromure de potassium.
Taurine.	Soufre et dérivés.	Phénols et dérivés.	Salicylate de soude.
Alcalins.	Cystine.	Glucosides.	Antipyrine.
Fleur de soufre (3).	Taurine.	Tyrosine.	Chloral hydraté.
Chloral hydraté.	Morphine.	Ichtyol.	»
Hydrate d'amylène.	»	Chloral.	»
»	»	Huile de ricin.	»
»	»	Antipyrine.	»
»	»	Acétanilide.	»
»	»	Phénacétine.	»
»	»	Phénocolle.	»

(1) Beck et Benedict, *Pflüger's Archiv*, t. LIV, p. 27, 1893.

(2) Thorion, *Thèse inaugur.*, Nancy, 1893.

(3) Un quart environ du soufre en fleur ingéré est transformé en soufre organique, Presch, *Virchow's Archiv*, t. CXIX, p. 148, 1890.

## COMPOSÉS QUI DIMINUENT L'EXCRÉTION DU SOUFRE

SOUFRE NEUTRE	SULFATES	SULFOCONJUGUÉS	SOUFRE TOTAL
»	Naphtol.	Calomel.	Quinine.
»	Chloral.	Camphre.	»
»	Hydrate d'amylène.	Térébenthine.	»
»	Antipyrine.	Hydrate d'amylène.	»
»	Acétanilide.	»	»
»	Phénacétine.	»	»
»	Phénocolle.	»	»

L'ingestion d'*ichthyol* à dose élevée (10 grammes) est suivie d'une augmentation du soufre neutre de 1/15 de sa moyenne normale (Baumann et Schottin). Le  $\beta$ -*naphtol* amène une diminution de l'excrétion des sulfates qui sont remplacés par une quantité équivalente de naphtholsulfates (Mauthner).

Salkowski et Ken Taniguti (1) ont observé une augmentation de la quantité absolue du soufre neutre par rapport au soufre acide, après l'ingestion, par un chien, de 13 à 16 grammes d'*acétate de sodium* que l'organisme brûle et transforme en carbonate alcalin;

Rapport	$\frac{S \text{ neutre}}{S \text{ acide}}$	$\frac{S \text{ total}}{Az \text{ total}}$
Période normale.....	$\frac{1}{2,46}$	$\frac{1}{13,5}$
Période d'alcalinisation....	$\frac{1}{2,10}$	$\frac{1}{14,8}$

Ces résultats démontrent que l'ingestion d'un alcalin n'augmente pas l'oxydation du soufre des tissus, mais au contraire la ralentit, alors que la proportion des acides phosphorique et urique croît légèrement.

Les purgatifs salins ou huileux déterminent une augmentation des sulfoconjugués, de telle sorte que le rapport  $\frac{A+B}{B}$  ou celui de  $\frac{A}{B}$ , simplement, diminue; mais le calomel, qui agit comme désinfectant, fait baisser les sulfoconjugués et, par suite, monter le rapport précédent; c'est également ce qui se produit dans les diarrhées qui atténuent les fermentations intestinales par un phénomène d'entraînement mécanique (Bartoschewitsch) (2).

L'*hydrate de chloral* détermine une augmentation de l'excrétion du soufre total de 18 p. 100; et tandis que le soufre inorganique (A ac. sulfurique minéral + C ac. hyposulfureux) diminue de 81 à 49 p. 100, le soufre organique (B sulfoconjugués + D soufre non oxydé) monte de 49 à 51 p. 100. L'*hydrate d'amylène* ne modifie pas le soufre total, mais diminue le soufre acide (A + B + C) et augmente celui des combinaisons organiques D, lequel monte de 41,8 à 20 p. 100 (Harnack et Remertz) (3). Les mêmes auteurs ont constaté, après Peiser, que le chloral provoque une augmentation notable de la désassimilation azotée et de l'urée dans l'urine, tandis que l'*hydrate d'amylène* agit en sens inverse.

(1) Salkowski et Ken Taniguti, *Virchow's Archiv*, t. CXVII, p. 584, 1889.

(2) Bartoschewitsch, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVII, p. 35, 1892.

(3) Harnack et Remertz, *Fortsch. d. Med.*, t. XI, p. 265, 1893.

La VALEUR RELATIVE DU SOUFRE NEUTRE par rapport à l'azote,  $\frac{S}{Az}$ , a été déterminée par Voirin (1), mais seulement par rapport à l'azote de l'urée et non à l'azote total; elle a été trouvée égale à 1/100 environ avec le régime mixte et à 0,75/100 pour le régime exclusivement végétal. Voici, d'ailleurs, les moyennes diverses exprimées en S obtenues par l'auteur :

	Régime mixte.	Régime végétal.
Soufre { neutre.....	0 <sup>gr</sup> ,127	0 <sup>gr</sup> ,070
{ acide.....	0 962	0 843
Azote de l'urée.....	12 929	9 314
Rapports : $\frac{S \text{ neutre}}{Az}$ ...	$\frac{1}{100}$	$\frac{0,75}{100}$
$\frac{S \text{ acide}}{Az}$ ...	$\frac{7,5}{100}$	$\frac{9}{100}$
$\frac{S \text{ total}}{Az}$ .....	$\frac{8,3}{100}$	$\frac{10}{100}$

### Variations pathologiques du soufre neutre

On doit à Lépine une étude toute spéciale des variations que montre le soufre neutre par rapport au soufre acide, dans les *affections pathologiques qui modifient la sécrétion biliaire*. Dans l'ictère de nature diverse, il a observé, chez l'homme, de 24 à 62 p. 100 de soufre neutre et une proportion de soufre difficilement oxydable de quatre à cinq fois plus considérable qu'à l'état normal, ce qui paraît en opposition avec le résultat de la fistule biliaire chez le chien, laquelle ne produit qu'une diminution insignifiante du soufre difficilement oxydable. Lépine et Guérin ont vu le soufre neutre monter jusqu'à 25 et 40 p. 100 du soufre total, consécutivement à des obstacles artificiellement opposés au cours normal de la bile; il en est de même chez l'homme, en suite de l'obstruction du canal cholérique par le cancer ou par des calculs biliaires, dans la fièvre intermittente avec ictère, dans l'ictère chronique et, à un moindre degré, dans la cirrhose atrophique du foie (Lépine, Voirin).

On peut donc dire que tout obstacle naturel ou artificiel à l'écoulement normal de la bile vers l'intestin détermine l'augmentation du soufre neutre par rapport au soufre total, mais, en outre, d'après Zülzer, une augmentation relative de ce dernier. C'est, d'ailleurs, ce que viennent confirmer les chiffres suivants, obtenus par Robin (2) dans l'urine des vingt-quatre heures d'un cas d'acholie sans ictère (3.000 centimètres cubes d'urine peu colorée) :

	en SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	en SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>
Acide sulfurique préexistant.	2 <sup>gr</sup> ,510	2 <sup>gr</sup> ,283
	{	{
	des sulfates.....	0 227
	des sulfoconjugués....	0 441
Soufre neutre .....	1 <sup>gr</sup> ,944	1 503
	{	{
	facilement oxydable...	1 503
	difficilement oxydable..	1 503

(1) Voirin, *Thèse inaug.*, p. 32 et 33.

(2) Robin, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XIV, p. 471, 1881.

Robin rattache la forte proportion de soufre difficilement oxydable à la taurine, c'est-à-dire à la persistance du processus de formation des acides biliaires, les pigments normaux se trouvant remplacés par l'urohématine; il s'agit donc là d'un cas d'*acholie pigmentaire*.

Dans la *cystinurie*, Stadthagen a trouvé plus de soufre neutre (22,4 p. 100) que dans l'urine normale; presque la moitié de ce soufre (3/7) était constitué par du soufre facilement oxydable, ce qui s'explique tout naturellement; d'ailleurs, l'ingestion de cystine est suivie d'une augmentation simultanée du soufre neutre et du soufre acide (Goldmann) (1).

Dans d'autres maladies, particulièrement dans la *pneumonie* sans ictere, le soufre neutre peut encore être augmenté, mais affecter, dans ce cas, tout spécialement le soufre facilement oxydable, tandis que, dans les affections hépatiques, c'est le soufre difficilement oxydable qui est accru.

Le soufre neutre augmente également dans la plupart des *maladies aiguës d'origine microbienne*, telles que tuberculose, fièvre typhoïde, pneumonie, probablement par suite de l'action irritante, sur les cellules du foie, de toxines et autres produits azotés de déchet qui provoquent une hypercholémie avec exagération de la production d'acide taurocholique et, consécutivement, de la taurine qui est résorbée dans l'intestin; mais, dans les affections chroniques, le rapport du soufre neutre au soufre total reste normal, pourvu que le foie garde son intégrité fonctionnelle (Voirin).

Dans les *intoxications lentes* par les poisons minéraux ou organiques qui exercent sur le foie une action élective, dans l'empoisonnement expérimental par l'arsenic, le phosphore, l'acide pyrogallique par exemple, on observe encore une augmentation relative du soufre difficilement oxydable, mais après une période préalable et plus ou moins longue de diminution, ce qui fait supposer qu'il est nécessaire de laisser au toxique le temps de s'accumuler dans le foie. Si l'on agit mécaniquement sur la cellule hépatique, soit en détruisant le foie, soit en le privant de sa circulation, on constate une augmentation analogue, mais qui se produit d'emblée (Voirin et Lambert) (2).

## SOUFRE TOTAL

Nous avons dit que c'est au père Le Canu que l'on doit la première tentative de détermination du soufre total, que l'auteur avait trouvé compris entre 3<sup>sr</sup>,73 et 0<sup>sr</sup>,988 d'acide sulfurique SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup>, soit une moyenne de 2<sup>sr</sup>,473. Mais la plupart des chimistes qui ont étudié l'excrétion du soufre urinaire ont donné le nom de soufre total à la somme des sulfates et des sulfoconjugués, c'est-à-dire au soufre acide, et ont négligé le soufre neutre. Il faut arriver jusqu'à Beck et Benedickt (1893) pour voir une première détermination exacte de la totalité absolue du soufre urinaire; voici les résultats obtenus par les auteurs précédents, puis par Thorion et par Voirin :

(1) Goldmann, *Zetsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 260, 1885.

(2) Voirin et Lambert, *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, janvier 1893, p. 59.



SOUFRE TOTAL COMPTÉ EN SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup>			
3 <sup>er</sup> ,652,		moyenne de 23 déterminations (Beck et Benedickt).	
3 342,	—	41	— (Thorion).
3 0825 à 3 <sup>er</sup> ,2854	—	84	— (Voirin).
3 34		moyenne calculée des 108 déterminations précédentes.	

On peut donc estimer qu'un adulte bien portant, mis à un régime moyen, excrète, dans les vingt-quatre heures, une quantité totale de soufre correspondant à 3<sup>er</sup>,34 de SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> et composée de 83 p. 100 de soufre complètement oxydé et de 17 p. 100 de soufre incomplètement oxydé.

Le soufre total subit des modifications journalières, aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique, modifications qui sont la résultante de celles qu'éprouvent les divers constituants de ce soufre total.

Ainsi, sous l'influence du régime, le soufre total atteint son maximum avec une alimentation carnée, son minimum avec un régime végétal (Voirin) (voir p. 1022). Par rapport aux divers moments de la journée, l'excrétion est maximum l'après-midi (trois heures après le repas), minimum au matin, intermédiaire pendant la nuit (Beck et Bénédickt) (p. 1023); elle augmente sous l'influence du travail musculaire (Beck et Benedickt) et diminue par le travail cérébral (Thorion); enfin elle diminue pendant le jeûne.

L'action des médicaments sur le soufre total a été indiquée précédemment (p. 1023); il y a lieu d'insister sur celle du salicylate de sodium, qui provoque une hypersécrétion dépassant la moyenne normale de quelquefois  $\frac{1}{5}$  (Kumagawa).

A l'état pathologique, le soufre total subit des variations parallèles à celle de l'azote, ce qui se conçoit étant donné l'origine albuminoïde des deux éléments; dans les affections aiguës, Voirin a constaté que la moyenne journalière est inversement proportionnelle à la durée de la maladie; plus l'évolution fébrile est courte (pneumonie), plus grande est la quantité de soufre rejetée dans les vingt-quatre heures, l'inverse se produisant dans les pyrexies à long cycle fébrile, par exemple dans la fièvre typhoïde; d'ailleurs, dans la pneumonie, le soufre total et la température ont des tracés parallèles. Enfin, dans les maladies chroniques, si le soufre total diminue, cela tient sans doute plutôt au régime alimentaire qu'à l'affection elle-même.

#### ACIDES MINÉRAUX DIVERS

On a encore signalé la présence, dans l'urine, d'autres acides, tels que l'acide carbonique, l'acide fluorhydrique, l'acide silicique, les acides azoteux et azotique, et enfin de l'eau oxygénée.

**Acide carbonique.** — L'urine renferme d'autant plus d'acide carbonique que sa réaction tend davantage vers l'alcalinité; ainsi, tandis que l'urine normale et moyenne de l'homme, à réaction acide et de densité 1020, ne donne, à la pompe

à mercure que 40 à 50 centimètres cubes de gaz  $\text{CO}_2$ , l'urine neutre ou alcaline en dégage plus de 100 centimètres cubes (Wurster et Schmidt) (1). Cette proportion varie, d'ailleurs, dans des limites très larges, pour lesquelles on a donné les chiffres de 17 à 294 centimètres cubes.

Dans les urines normales, à réaction acide, le gaz carbonique est dissous, mais certainement en combinaison instable et à l'état de tension avec les phosphates neutres alcalins qui l'abandonnent sous l'influence du vide; il n'apparaît sous forme de carbonate alcalin de potassium et de sodium qu'à la suite d'une augmentation notable de l'alcalinité du sang, consécutive à une ingestion d'alcali ou à une alimentation végétale, et l'urine alcaline ne perd son gaz carbonique qu'après addition d'un acide fort; mais, dans les conditions normales, comme par exemple après les repas, l'alcalinité de l'urine, quand elle n'est pas exagérée, doit être attribuée à la présence des phosphates monoacides et basiques et des urates basiques de potassium et de sodium (Van Nüys et Lyons) (2).

De tous les aliments, ce sont les végétaux, et particulièrement les fruits ou baies acides, ainsi que les pommes de terre qui, par suite de la combustion de leurs sels végétaux et de la transformation de ceux-ci en carbonates alcalins, introduisent dans l'urine la plus forte proportion d'acide carbonique sous la forme de carbonates; ils peuvent même rendre l'urine alcaline, comme l'est normalement celle des herbivores et, dans ce cas, déterminer la précipitation partielle de carbonates de chaux et de magnésie mélangés de phosphates terreux.

**Acide fluorhydrique.** — La présence de traces d'acide fluorhydrique dans l'urine a été signalée d'abord par Berzélius (1812), et confirmée plus tard par Nicklès (3).

**Acide silicique.** — On a également reconnu avec certitude la présence de traces de silice dans les cendres de l'urine (3 milligrammes au litre); comme le précédent, elle ne paraît jouer aucun rôle dans l'organisme animal et provient de l'alimentation.

**Dérivés acides de l'azote.** — C'est aux recherches de Wulfius (1861) et de Schœnbein (4) que l'on doit la démonstration de l'existence de l'acide azotique dans l'urine humaine; mais celle-ci n'en renferme que des traces qui prennent leur origine dans les nitrates que contiennent les eaux potables, ainsi que certains aliments végétaux, tels que les choux, les épinards, la salade. L'urine fraîche est toujours exempte de nitrites (Schœnbein) qui s'y développent ultérieurement par réduction des nitrates, et jamais par oxydation de l'ammoniaque, ainsi que cela se produit dans les eaux potables (Röhmann) (5). Cependant, Pétrone (6) dit avoir trouvé des nitrites en abondance dans l'urine des

(1) Wurster et Schmidt, *Centralbl. f. Physiol.*, 1887, p. 421.

(2) Van Nüys et Lyons, *Amer. chem. Journ.*, t. XIV, p. 14, 1892.

(3) Nicklès, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XLIII, p. 385.

(4) Schœnbein, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. XCII, p. 452, 1864.

(5) Röhmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V, p. 241, 1881.

(6) Pétrone, *Riforma medicale*, 1892.

femmes atteintes d'ostéomalacie, ainsi que dans celle des chiens auxquels il a inoculé le micrococcus nitrificans de Winogradsky.

**Eau oxygénée.** — C'est également à Schœnbein (1) que l'on doit la découverte de traces d'eau oxygénée dans l'urine.

## II. — ÉLÉMENTS BASIQUES DES SELS MINÉRAUX DE L'URINE

L'urine renferme, comme éléments basiques combinés aux éléments acides qui viennent d'être passés en revue : des traces d'oxyde de fer, de la chaux et de la magnésie, de la soude, de la potasse et de l'ammoniaque.

### FER

On ne trouve, dans les cendres de l'urine, que des traces d'oxyde ferrique. Le fer ne paraît pas exister dans l'urine sous la forme de sel, mais plutôt combiné à une matière organique, probablement à l'un des pigments qu'elle contient. En effet, la matière colorante qui est entraînée par l'acide urique dans l'urine acidulée par l'acide chlorhydrique, renferme du fer, suivant Kunkel; et l'on sait, d'autre part, que, dans la chlorose et l'anémie, les urines décolorées sont très pauvres en pigment.

Magnier de la Source, cité par A. Gautier (2), a trouvé, dans les urines des vingt-quatre heures d'un homme bien portant et de poids ordinaire, de 3 à 11 milligrammes de fer, soit, pour 11 dosages, une moyenne de 0<sup>sr</sup>,007 de fer par litre.

L'ingestion des sels de fer ne fait apparaître, dans l'urine, que de très minimes traces de ces sels.

### CHAUX ET MAGNÉSIE

La chaux et la magnésie contenues dans l'urine s'y trouvent combinées, pour la majeure partie, à l'acide phosphorique sous forme de phosphates acides ou de phosphates neutres bimétalliques, ces derniers unis à l'acide carbonique qui les tient en dissolution; une proportion minimale, et d'ailleurs très variable, est à l'état de carbonates, sulfates, oxalates, urates, etc.

L'excrétion moyenne journalière, chez l'homme sain, est, d'après Neubauer (3), de 0<sup>sr</sup>,16 de chaux (CaO) avec limites extrêmes de 0<sup>sr</sup>,12 et 0<sup>sr</sup>,25, et pour la magné-

(1) Schœnbein, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. XCII, p. 168, 1864.

(2) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1892, p. 635.

(3) Neubauer, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. LXVII, p. 65.

sie  $MgO$ , de  $0^r,23$ , avec limites de  $0^r,18$  à  $0^r,28$ . Senator donne, pour la chaux, la moyenne de  $0^r,2$  à  $0^r,35$ , avec limites extrêmes de  $0^r,081$  à  $0^r,774$ , tandis que Bœdeker a trouvé les chiffres de  $0^r,2$  à  $0^r,6$  et que Toralbo admet une moyenne de  $0^r,20$ . Les résultats indiqués par les divers observateurs sont, d'ailleurs, assez différents les uns des autres.

La quantité de chaux correspondant au kilogramme de poids vif est, d'après Neubauer, de  $0^r,005$ ; d'après Wolff, de  $0^r,0294$ ; chez de petits enfants, Seemann a obtenu une moyenne de  $0^r,0033$ .

On a vu précédemment (p. 000) que, dans l'urine, l'acide phosphorique est combiné pour les deux tiers aux alcalis et pour un tiers seulement aux métaux terreux. L'adulte bien portant excrète, dans les vingt-quatre heures, d'après les nombreuses recherches de Neubauer, une quantité moyenne de phosphates terreux de  $0^r,941$  à  $1^r,012$ , avec maximum observé de  $1^r,554$  et minimum de  $0^r,328$ ; Neubauer estime que les deux sels sont entre eux dans un rapport tel qu'ils renferment 4 équivalents de Ca pour 3 équivalents de Mg correspondant à 33 de phosphate de chaux pour 67 de phosphate magnésien. Ici encore, les moyennes données par les divers expérimentateurs sont divergentes; nous venons de citer les chiffres de Neubauer ( $0,941$  à  $1^r,012$ ); Beneke a trouvé  $1^r,2$  de phosphates terreux, Bœcker  $1^r,48$ , Hegar  $1^r,31$ .

Le phosphate de magnésium forme, en général, plus de la moitié des phosphates terreux; Neubauer en a trouvé, dans les vingt-quatre heures, de  $0^r,178$  à  $0^r,938$ , soit une moyenne de  $0^r,64$ .

### Variations physiologiques

La proportion des bases terreuses contenues dans les urines varie suivant les diverses circonstances physiologiques: moment de la journée, alimentation, âge, etc.

On doit à Schetelig (1) une étude sur les *variations horaires* de l'excrétion calcaire; ses résultats sont résumés dans le tableau suivant:

VARIATIONS HORAIRES DE L'EXCRÉTION DE LA CHAUX DANS LES URINES (SCHETELIG)

MOMENT DE LA JOURNÉE	CHAUX (CaO) EXCRÉTÉE PAR HEURE	VALEUR PAR RAPPORT A 1000 de matériaux urinaires solides
Matin, 7 heures .....	$0^r,206$	10,1
Avant midi, 11 h. 1/2 .....	0 038	4,4
Après midi, 5 à 6 heures .....	0 062	5,4
Soir, 10 heures.....	0 084	6,2

On voit que, comme pour les autres éléments de l'urine, le maximum de l'excrétion de la chaux se produit au matin où l'on rejette les trois quarts de la

(1) Schetelig, *Virchow's Archiv*, t. I.XXXII, p. 437, 1880.

quantité totale des vingt-quatre heures ; le minimum arrive avant midi, seize heures après le repas du soir avec privation de petit déjeuner du matin, la moyenne se montrant deux fois, après chacun des repas.

Les quantités de chaux et de magnésie qui passent dans les urines varient avec l'alimentation qui peut contenir plus ou moins de ces bases, mais dépendent aussi du fonctionnement de la digestion dans l'estomac et l'intestin, et des évacuations alvines, du volume des boissons ingérées et de leur teneur en sels terreux. Bunge (1), dans son expérience d'alimentation diverse, chez un même individu, a obtenu les résultats suivants :

	ALIMENTATION DE VIANDE	ALIMENTATION DE PAIN.
Volume des urines.....	1672 <sup>cc</sup>	1920 <sup>cc</sup>
Chaux.....	0 <sup>gr</sup> ,328	0 <sup>gr</sup> ,339
Magnésie.....	0 294	0 130

L'ingestion abondante de l'eau favorise l'absorption de la chaux, mais encore plus son élimination par les urines (Schetelig).

L'excrétion de la chaux diminue sous l'influence de l'inanition (Schetelig), ainsi qu'à la suite de selles répétées qui détournent vers le rectum une quantité notable des sucs digestifs contenant toujours plus ou moins de chaux, laquelle n'est pas résorbée ainsi qu'elle devrait l'être normalement.

Tandis que Schetelig considère la diminution des sels calcaires de l'urine, ainsi d'ailleurs que celle des autres parties constituantes solides, comme caractéristique de l'inanition, Sadowen (2) dit en avoir constaté l'augmentation chez un homme de vingt-six ans bien portant. De même, Munk (3) a observé, chez le jeûneur Cetti, une augmentation simultanée de la chaux et de la magnésie que l'on ne peut rattacher aux sels calcaires de l'eau de boisson ; comme, en outre, le rapport  $\frac{\text{CaO}}{\text{MgO}}$  qui était de  $\frac{100}{142}$  avant le jeûne, devint égal à  $\frac{100}{51 \text{ à } 63}$  pendant le jeûne, il lui semble qu'on peut attribuer l'augmentation absolue de la chaux et de la magnésie à la désintégration plus active du système osseux, dans lequel les phosphates de chaux et de magnésie sont dans le rapport de 100 à 3,3.

L'élimination de la chaux serait plus faible chez les personnes âgées que chez les jeunes, d'après Hirschfeld (4) qui a trouvé de 0<sup>gr</sup>,104 à 0,51 de CaO chez les individus de quarante et un à soixante-dix-sept ans. Seemann (5) a calculé la quantité de chaux excrétée par kilogramme de poids vif, chez les jeunes enfants, et s'est arrêté au chiffre moyen de 0<sup>gr</sup>,0033 (extrêmes 0<sup>gr</sup>,0025 à 0<sup>gr</sup>,00435) pour des sujets âgés de cinq semaines à quatre ans et demi, tandis que, pour les adultes, Neubauer avait obtenu, comme moyenne, 0<sup>gr</sup>,005.

(1) Bunge, *Chimie biologique*, trad. franç., 1891, p. 313.

(2) Sadowen, *Jahresb. f. Thierch.*, 1888, t. XVIII, p. 281.

(3) Munk, *Berl. kl. Wochensch.*, 1887, t. XXIV, p. 432.

(4) Hirschfeld, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1878, p. 90.

(5) Seemann, *Virchow's Archiv*, t. LXXVII, p. 299, 1879.

Chez les femmes, la *grossesse* détermine une diminution notable de l'élimination du phosphate de chaux (Senator) (1) qui peut tomber à des traces seulement (Lehmann, Donné (2) et Delattre) (3).

L'excrétion des bases terreuses est influencée par certains *agents médicamenteux* et, en particulier, par les sels terreux correspondants. L'ingestion des *sels calcaires* à dose un peu élevée (Saborow, Perl) provoque une élimination rapide de la chaux par les urines, tandis que, à dose faible, il semble n'y avoir aucune modification appréciable (Neubauer, Pacquelin et Joly); voici, d'ailleurs, les données des auteurs précédents et les résultats numériques correspondants :

ESPÈCE EN EXPÉRIENCE	SEL INGÉRÉ	CHAUX ÉLIMINÉE EN 24 HEURES	AUTEUR
2 Hommes.....	8 et 10 gr. craie.	0,7022 et 0,9829 au 3 <sup>e</sup> et 4 <sup>e</sup> jour.	Saborow.
Chien .....	1,8 à 3,15 chlorure de calcium an- hydre.	Monte de 0,037, avant l'expé- rience, à 0,048 à 0,126.	Perl.
Homme .....	1 gr. sel calcaire.	Quantité à peu près normale.	Naubauer.

Après ingestion de 10 grammes de carbonate de chaux, Riesell (4) a observé une augmentation absolue et relative des phosphates terreux qui représentaient les deux tiers de l'acide phosphorique total et non plus le tiers, comme dans les conditions normales; de même, Lehmann (5) a constaté une augmentation du phosphate correspondant après administration de craie ou de magnésie calcinée, le mélange des deux carbonates maintenant intacte la proportion relative du phosphate de chaux et du phosphate de magnésium.

L'ingestion de phosphate acide de chaux donne lieu à une élimination de chaux double de celle qui suit l'absorption de phosphate bicalcique (Tereg et Arnold) (6), ce qui tient à l'action dissolvante de l'excès d'acide ingéré; car Schetelig a observé une augmentation de l'excrétion calcaire après absorption de limonade chlorhydrique, et Teissier a obtenu le même résultat de l'absorption d'acide lactique. D'ailleurs, une manière détournée d'absorber de l'acide lactique consiste à en provoquer la formation dans le tube digestif par l'ingestion de grandes quantités d'amidon; c'est ainsi que Zülzer, en administrant journellement 50 grammes d'amidon à un petit chien, trouva 0<sup>r</sup>,30 de chaux dans les urines des vingt-quatre heures.

L'usage des *sels de magnésium* détermine une augmentation urinaire de la magnésie, mais à la condition qu'ils ne provoquent pas de diarrhée, auquel cas ils traversent directement l'intestin et sont éliminés en totalité avec les fèces.

Keller a observé que le *massage* modifie à peine l'élimination de la chaux.

(1) Senator, *Charité-Annal.*, t. VII, p. 401, 1882.

(2) Donné, *Gaz. méd. Paris*, 1844, p. 347.

(3) Delattre, *Union médic.*, 1881, n° 22.

(4) Riesell, *Hoppe-Seyler's Unters.*, 1869, t. III.

(5) Lehmann, *Berl. klin. Woch.*, 1882, n° 21.

(6) Tereg et Arnold, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1884, n° 13, p. 246.

### Variations pathologiques des bases terreuses

A l'état pathologique, on ne s'est occupé, jusqu'à présent, que de la plus importante des deux bases, nous pouvons ajouter de la plus commode à doser, c'est-à-dire la chaux, pour en étudier les variations.

LA PROPORTION DE CHAUX contenue dans les urines des vingt-quatre heures AUGMENTE :

Dans la *convalescence des maladies fébriles* aiguës, par suite de la reprise de l'alimentation;

Dans la plupart des *maladies nerveuses*, particulièrement dans la *chorée idiopathique* (Torlbo) (1);

Dans l'*épilepsie*, où les phosphates terreux augmentent dans la période prodromale; il en est de même dans l'*épilepsie* et la *paralyse générale*, toutes deux d'origine syphilitique, dans certains cas de *tumeurs cérébrales* (Lépine) (2), dans la *myélite chronique* (Furbringer) et, bien entendu, dans la *phosphaturie* (Sendtner). Schetelig estime que, dans les affections du système nerveux central, l'augmentation de la chaux urinaire est aussi peu vraisemblable que non démontrée.

Dans le *rachitisme*, les opinions sont assez divergentes, ainsi, d'ailleurs, que dans l'ostéomalacie. En général, on admet dans le rachitisme une élimination plus abondante du phosphate de chaux par les urines, consécutive à une diminution du coefficient d'utilisation de la chaux contenue dans le sang par le système osseux. Lehmann (3) a trouvé, dans l'urine des vingt-quatre heures d'un enfant rachitique, 0<sup>sr</sup>,496 de phosphates terreux contre 0<sup>sr</sup>,345 que fournissait un enfant de même âge, bien portant et nourri de la même façon que le petit malade; il y a donc bien eu, dans ce cas, augmentation de l'excrétion calcique, ce qu'admet Senator, mais ce que Hirschberg, Neubauer et Seemann déclarent n'avoir pu constater; bien au contraire, les auteurs précédents soutiennent que le rachitisme est accompagné d'une diminution notable des sels calcaires de l'urine. Seemann, en particulier, a observé et suivi quatorze enfants malades, et trouvé chez eux, comme élimination moyenne journalière, par kilogramme de poids vif, 0<sup>sr</sup>,00145 de chaux, c'est-à-dire moitié du coefficient 0<sup>sr</sup>,0033 relatif aux enfants sains; dans la convalescence du rachitisme, l'excrétion augmente et atteint 0<sup>sr</sup>,00282. Dans un cas grave, on n'a même pas trouvé de chaux du tout dans l'urine. On explique cette diminution par une assimilation insuffisante des sels calcaires contenus dans les aliments, probablement consécutive à une absence d'acide chlorhydrique dans le suc gastrique. Ce qui paraît confirmer l'exactitude de cette hypothèse, c'est que les fèces d'un rachitique gravement malade contiennent de 0<sup>sr</sup>,052 à 0<sup>sr</sup>,07 de calcium et 0<sup>sr</sup>,0027 de magnésium, contre 0<sup>sr</sup>,03 de Ca et 0<sup>sr</sup>,003 de Mg chez un enfant bien portant (Baginsky) (4) : c'est encore l'observation, faite par Haubner (5), que l'usage

(1) Torlbo, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1890, t. XI, p. 19.

(2) Lépine, cité par Zülzer, *émiologie des Harns*.

(3) Lehmann, cité par Seemann, *Virchow's Archiv*, t. LXXVII, p. 303, 1879.

(4) Baginsky, *Veröff. d. Ges. f. Reilk. in Berlin*, 2<sup>e</sup> fasc. 1879.

(5) Haubner, *Jahresber. der Dresd. Ges. f. N. u. Heilk.*, 1876.

alimentaire de fourrages imprégnés des vapeurs industrielles d'acide sulfurique produit le rachitisme, chez les animaux.

Plus récemment, Rüdél (1) a repris cette question; de ses observations, il résulte que la résorption et l'excrétion des sels calcaires est exactement la même chez les rachitiques que chez d'autres enfants bien portants; et sa conclusion, que le rachitisme n'est pas dû à une résorption insuffisante de la chaux par l'organisme, a été confirmée ensuite par Vierordt (2).

Dans l'*ostéomalacie*, Gerster a constaté une augmentation de la chaux dans les urines, et Wagner a observé un cas dans lequel l'urine renfermait un dépôt abondant de sels de chaux; Leube a obtenu, de ses analyses, les résultats les plus variables, et Schmuziger n'a trouvé qu'une diminution sensible, soit 0<sup>gr</sup>,0716 de chaux en vingt-quatre heures, ce qui correspond à 0<sup>gr</sup>,1322 de phosphate. Cependant, Schmidt et Weber prétendent avoir constaté la présence de l'acide lactique libre dans le tissu osseux des ostéomalaciques; en tout cas, Heitzmann a vu l'addition de cet acide au régime normal produire l'ostéomalacie chez des chiens et des chats, et il en est de même alors qu'on contrebalance l'action nuisible de l'acide par l'addition de phosphate de chaux sous la forme de lactophosphate (Gautier, Rabuteau). Si ces derniers faits sont exacts, ils doivent coïncider avec une augmentation notable des bases terreuses dans les urines.

Dans la plupart des *maladies des os*, où l'on trouve dans les urines beaucoup de phosphates terreux, et sensiblement moins de phosphates alcalins: ainsi dans la *pseudo-arthrose* de la jambe 0<sup>gr</sup>,41 et 0<sup>gr</sup>,45 de CaO, dans la *tumeur blanche* du genou 0,335 et 0,384 CaO contre 0,21 à 0,31 chez un individu sain (Soborow), dans l'*hyperostose diffuse* 0<sup>gr</sup>,87 (Rathery et Leloir);

L'arthrite ne donne lieu à aucune modification sensible (Stokvis).

Dans l'*anévrisme des gros vaisseaux* (Toralbo);

Dans la *phthisie pulmonaire chronique* (Senator); Toralbo a constaté que l'excrétion de la chaux n'augmente qu'au commencement de la maladie et diminue ensuite, d'accord en cela avec Senator, qui n'admet pas que l'augmentation tienne à une absorption alimentaire de chaux plus considérable que chez l'homme sain, et qui rattache la diminution aux troubles croissants de la digestion. Quelle peut être la cause réelle de l'augmentation du début? Kussmaul et Schmidt (3) ont trouvé, dans les poumons tuberculeux, une quantité de chaux presque double de celle que renferment les poumons sains, et il se pourrait qu'une partie au moins de la chaux urinaire ait d'abord séjourné dans le poumon; mais il est plus vraisemblable que les phtisiques puisent, dans leur système osseux, l'excès de chaux que contiennent leurs urines. Orth et Litten (4) ont constaté, dans les maladies chroniques accompagnées d'une diminution des humeurs, et principalement dans la tuberculose pulmonaire, que la moelle des os longs s'hyperémie et, de jaune, devient rouge; il est probable que cette modification anatomo-pathologique donne naissance à des composés acides qui dis-

(1) Rüdél, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, t. XXXIII, p. 79 et 90, 1893.

(2) Vierordt, *Congr. f. inn. Medic.*, 1893, p. 230.

(3) Kussmaul et Schmidt, *D. Arch. f. kl. Med.*, t. II.

(4) Orth et Litten, *Berl. klin. Wochensch.*, n° 51, 1877.



solvent la chaux du tissu osseux et, par son passage dans la masse humorale, expliquent l'excrétion d'une certaine partie de la base par les reins. Ajoutons que Stokvis n'a pu vérifier cette augmentation de la chaux du commencement de la phthisie;

Dans certaines diathèses, telles que le *cancer du foie*, le *scorbut* (Zülzer), l'*empoisonnement chronique par le plomb*, dans la *chylurie* et l'*hémoglobinurie* (Torlbo);

Dans le *diabète sucré* (Neubauer) où la chaux peut monter jusqu'à 2<sup>rs</sup>,58 par jour (Torlbo), pour diminuer dès qu'un régime convenable détermine une amélioration des symptômes de dénutrition;

Dans les cas d'*anévrismes* (Reale, 0<sup>rs</sup>,629 dans quatre cas, contre 0,21 chez l'homme sain) (1);

Dans les *maladies d'estomac* accompagnées de vomissements très abondants, qui évacuent l'acide chlorhydrique au dehors et déterminent l'excrétion d'une urine fortement alcaline au moment de son émission et riche en sédiments de phosphate magnésien, mais non calcique (Ebstein (2), Tollens et Stein); chez les *malades obligés de garder le lit*, par suite d'affections chirurgicales; l'urine contient alors, en moyenne, 0<sup>rs</sup>,721 de phosphate bicalcique, tandis qu'on n'en trouve que 0<sup>rs</sup>,3785 chez des malades atteints d'affections chirurgicales légères leur permettant de rester debout (Hoppe-Seyler) (3).

#### On observe une diminution de l'excrétion calcaire :

Dans les *maladies fébriles aiguës* (Senator), sans doute par suite d'une alimentation insuffisante (Hoppe-Seyler), ainsi que dans l'*érysipèle* et le *rhumatisme articulaire* (Zülzer), dans le *typhus abdominal* où elle peut faire complètement défaut (Schetelig), et, dans tous ces cas, par suite d'une alimentation insuffisante qui n'introduit pas de sels de chaux dans l'organisme. C'est sans doute pour la même raison que le phosphate de magnésium (et les chlorures) diminuent et peuvent même disparaître dans l'urine de la *variole* (Marigliano);

Dans l'*atrophie jaune aiguë du foie* (Frerichs), dans l'*ictère* et la *leucocythémie splénique* (Torlbo) où elle peut manquer totalement;

Dans l'*athérome artériel*, où Hirschberg n'a trouvé que 0<sup>rs</sup>,016 à 0<sup>rs</sup>,255 de phosphate de chaux, ce qu'il attribue à l'infiltration des tissus par la chaux qui y reste localisée, comme cela se produit dans les exsudats et foyers purulents anciens, dans l'induration du sommet des poumons, dans la *myosite ossifiante*; dans cette dernière maladie, la proportion de chaux des urines peut tomber à un dixième de la proportion moyenne normale (Patsch, Pinter).

(1) Reale, *Riv. Clin. e Terapeut.*, t. XIII, nov. 1891, Naples.

(2) Ebstein, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. XXXI, p. 203.

(3) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XV, p. 161, 1891.

## POTASSE ET SOUDE

**Variations physiologiques.** — Les quantités de potasse et de soude excrétées avec l'urine sont assez variables et dépendent avant tout de l'alimentation. Les chiffres suivants correspondent à un régime mixte :

VOLUME D'URINE des 24 heures	URÉE	POTASSE KOH	SOUDE NaHO	AUTEURS
{ 1490 <sup>cc</sup> { 1940 { 1755	29 <sup>sr</sup> ,05	3,442	5,692	Salkowski (1) (expériences sur lui-même).
	28 13	2,929	4,385	
	28 96	2,282	4,633	
{ » { » { »	»	2,513	4,332	Zülzer (2) (expériences sur trois sujets différents).
	»	5,071	6,221	
	»	3,486	3,053	
1360 <sup>cc</sup>	»	3,850	6,850	Beckmann (3) (moyennes de 83 jours d'obser- vations sur lui-même).

Les résultats obtenus par Bunge (4), avec son sujet nourri successivement de viande, puis de pain, font nettement ressortir l'influence du régime :

	VIANDE	PAIN
Volume d'urine.....	1672 <sup>cc</sup>	1920 <sup>cc</sup>
Potasse K <sup>2</sup> O.....	3 <sup>sr</sup> ,308	4 <sup>sr</sup> ,314
Soude Na <sup>2</sup> O.....	3 991	3 923

On voit que l'alimentation carnée augmente l'élimination des sels potassiques, ce qui est d'accord avec l'observation faite par Salkowski sur un syphilitique de l'alimentation duquel on retranchait, autant que possible, l'albumine, de telle sorte que la potasse urinaire tomba à 1<sup>sr</sup>,28 — 2<sup>sr</sup>,36, tandis que l'excrétion sodique restait normale : 4<sup>sr</sup>,20 à 7<sup>sr</sup>,04.

Avec l'alimentation moyenne habituelle, l'excrétion sodique l'emporte sur celle de la potasse, les deux bases se trouvant dans l'urine dans la proportion de  $\frac{\text{NaHO}}{\text{KHO}} = \frac{3}{2}$ ; ce rapport augmente quand le régime devient de plus en plus végétal, diminue, au contraire, avec la nourriture animalisée; la raison en est que,

(1) Salkowski, *Virchow's Archiv*, t. LIII, p. 215, 1871.

(2) Zülzer, *Harn's Analyse*, p. 140.

(3) Beckmann, *Cbl. f. d. med. Wiss.*, 1890, t. XV, p. 266.

(4) Bunge, *Ch. biolog.*, trad. franç., 1891, p. 313.

chez l'homme, l'ensemble des aliments usuels contient une plus grande quantité de sels sodiques que de combinaisons potassiques.

Dans l'inanition, le rapport précédent est inversé, la potasse l'emportant sur la soude; en effet, en l'absence complète d'aliments, les sels de l'urine proviennent exclusivement des tissus et liquides de l'économie; or, les cendres des tissus sont riches surtout en potasse et acide phosphorique, et le rapport de la potasse à la soude qu'elles renferment est de  $\frac{3}{1}$ . On comprend, dès lors, que leur combustion, suractivée par le jeûne, fasse apparaître dans les urines une quantité hypernormale de potasse, celle du sodium marchant en sens inverse, si bien qu'avec la prolongation du jeûne, le rapport primitif  $\frac{\text{KOH}}{\text{NaOH}}$  égal à  $\frac{2}{3}$  devienne  $\frac{3}{2}$ .

C'est ce que l'on observe dans le cas du jeûneur Cetti suivi par Munk (1); avant le jeûne, ses urines contenaient la proportion normale  $\frac{\text{KHO}}{\text{NaHO}} = \frac{2}{3}$  à  $\frac{2}{5}$ ; à la fin de l'expérience, elle était devenue  $\frac{3}{1}$  et, dès la suspension du jeûne, elle se mettait à redescendre en prenant la valeur  $\frac{35}{65}$ .

L'excrétion des sels alcalins, dans leur ensemble, décroît en valeur absolue du commencement à la fin du jeûne, comme d'ailleurs celle du chlore, ainsi que le montrent les chiffres suivants :

MOMENT DE L'EXPÉRIENCE	SOMME DES ALCALIS URINAIRES	CHLORE
Dernier jour avant le jeûne....	6 <sup>sr</sup> ,50	5 <sup>sr</sup> ,4
4 <sup>e</sup> jour de jeûne.....	4 00	»
7 <sup>e</sup> jour — .....	2 75	»
10 <sup>e</sup> jour — .....	0 75	0 <sup>sr</sup> ,6
1 <sup>er</sup> jour après le jeûne.....	1 50	1 0
2 <sup>e</sup> jour — .....	1 50	2 4

La décroissance rapide de l'excrétion des alcalis excrétés pendant le jeûne montre avec quelle énergie les tissus retiennent leurs éléments salins; la croissance lente, après la suspension du jeûne, est la preuve de l'activité avec laquelle ils récupèrent les pertes subies en s'assimilant les sels contenus dans les aliments.

On doit à Bunge (2) une explication très ingénieuse de l'influence considérable qu'exerce la nature du régime alimentaire sur l'excrétion urinaire des alcalis.

Si nous observons les animaux qui cherchent à satisfaire leurs besoins naturels et ne sont pas sujets, comme l'homme, à des sensations factices, nous voyons que les carnivores sont satisfaits par la viande naturelle dont ils s'alimentent, et manifestent une répugnance caractéristique pour les aliments fortement salés; les herbivores, au contraire, ont besoin d'un supplément de sel de cui-

(1) Munk, *Berl. kl. Wochensch.*, 1887, n° 24, p. 432.

(2) Bunge, *Ch. biol.*, trad. franç., 1891, p. 109-123.

sine, et profitent de toutes les occasions pour satisfaire ce besoin; donc, d'un côté, suffisance des sels normalement contenus dans les aliments, de l'autre insuffisance de chlorure de sodium, bien que, en valeur absolue, les quantités de sel marin rapportées à l'unité de poids vif ne soient pas beaucoup inférieures dans les végétaux qu'absorbent les herbivores à celles que contient l'alimentation animale des carnivores. Mais il y a, dans la proportion de potasse, une différence fondamentale entre les deux régimes; l'herbivore absorbe, en effet, une quantité de potasse au moins quatre fois plus grande que le carnivore et, ainsi qu'on va le voir, c'est l'excès de potasse de l'alimentation végétale qui cause le besoin de sel chez les herbivores.

En effet, le chlorure de sodium est le composant minéral le plus important du plasma sanguin au point de vue quantitatif (3,54 de NaCl sur 8,50 de sels minéraux contenus dans 1000 de plasma, C. Schmidt); or, du contact des sels potassiques et du chlorure de sodium en solution aqueuse il résulte, aussi bien dans le sang que dans une expérience de laboratoire, une double décomposition partielle avec formation de chlorure de potassium et du sel de soude de l'acide auquel la potasse était unie, lequel sel sodique nouveau ne fait pas partie du sang normal ou ne s'y trouve d'ordinaire qu'en quantité minime. Mais le rein, ayant pour fonction de maintenir la composition du sang dans des limites déterminées et d'éliminer les corps qui lui sont étrangers, aussi bien que tout excès des éléments normaux, va excréter le chlorure de potassium et le nouveau sel sodique, d'où résulte, en fin de compte, de l'ingestion des sels potassiques en excès, appauvrissement du sang en chlore et en sodium. C'est pour compenser cette perte que l'organisme doit absorber une quantité supplémentaire de chlorure de sodium, et c'est parce que l'alimentation des herbivores est trop riche en sels de potasse qu'ils éprouvent le besoin d'y ajouter du sel de cuisine.

*En résumé, le régime végétal rend l'urine riche en chlorure de sodium et autres sels sodiques, tandis que l'inanition et l'alimentation carnée déterminent une prédominance des sels potassiques.*

Les résultats de l'expérimentation démontrent l'exactitude de la théorie de Bunge. Après s'être soumis lui-même, pendant plusieurs jours, à un régime alimentaire constant, il prend en vingt-quatre heures 18 grammes de potasse  $K_2O$  sous forme de phosphate ou de citrate, et constate le passage, dans ses urines, d'un excès, sur les jours précédents, de 6 grammes de chlorure de sodium plus 2 grammes de sodium sous une autre forme saline telle que albuminate, sulfate, carbonate de soude. Or, 6 grammes de sel marin représentent juste la moitié (?) de la quantité contenue dans les cinq litres de sang d'un homme; il est certain que le sang est primitivement atteint par cette soustraction, mais que les tissus y participent secondairement après lui avoir restitué une partie de ce qu'il a perdu.

La quantité de potasse absorbée dans l'expérience précédente, 18 grammes, n'a rien d'exagéré; car, avec une nourriture exclusive de pommes de terre, on ingère jusqu'à 40 grammes de potasse en vingt-quatre heures, d'où la nécessité instinctive de saler ces tubercules ou de les manger associés à des aliments très salés. Aussi, tandis qu'avec une alimentation de viande ou de pain sans addition

de sel, un adulte rejette de 6 à 8 grammes d'alcalis à l'état salin, avec un régime exclusif de pommes de terre additionnées de la quantité de sel correspondante, il en excrètera 50 ou 60 grammes.

On n'a pas étudié, jusqu'à présent, l'influence, sur l'excrétion des métaux alcalins, du sexe, de l'âge, des divers moments de la journée, etc. Quelques travaux existent, en revanche, sur l'action *médicamenteuse* de certains sels et, en particulier, des sels de potassium et de sodium.

*A priori*, on peut dire que l'ingestion de sels potassiques ou sodiques détermine une augmentation correspondante des métaux alcalins dans l'urine, mais à la condition de ne pas les administrer à des doses purgatives dont l'effet est, comme pour les sels de magnésium, de les faire rejeter en totalité par les évacuations alvines.

Les expériences précédemment décrites de Bunge (1) démontrent que l'ingestion de sels potassiques à dose un peu élevée suractive l'excrétion des sels sodiques. Le citrate de soude agit de la même façon, et proportionnellement à la dose ingérée : une dose de 3<sup>r</sup>,2 fait monter la soude urinaire de 53 p. 100, et 19 grammes de citrate déterminent une hausse de 100 p. 100 (Bechmann) (2). Comme tous les sels à acide organique, le citrate de soude doit théoriquement être comburé dans l'organisme et transformé en carbonate; et cependant, chose curieuse, l'ingestion d'une dose de 5 grammes de carbonate de soude n'augmente pas l'excrétion de la soude et du chlore, ainsi que le fait le sel organique. En parfait accord avec la théorie de Bunge, Bechmann a vérifié que, à leur tour, de hautes doses de sels sodiques provoquent une déperdition plus considérable de chlorure de sodium et de *chlorure de potassium*; ainsi, après ingestion de 9 grammes de citrate de sodium, la potasse monte dans l'urine à 4<sup>r</sup>,80; et l'absorption de doses croissantes de 9 à 30 grammes du même sel fait perdre à l'organisme 21<sup>r</sup>,6 de potasse en quatorze jours; ce résultat paraît corroborer l'opinion de Garrod sur la cause première du scorbut, l'insuffisance des sels potassiques consécutive ou non à une alimentation exclusivement salée.

### Variations pathologiques des bases alcalines

Les recherches sur les variations que peuvent subir la potasse et la soude, dans les divers états pathologiques, sont des plus restreintes, à ce jour, ce qui s'explique par la difficulté que présente leur extraction et leur dosage.

Neubauer (3) a observé une *augmentation* des alcalis dans l'urine du *diabète sucré*.

Les *maladies fébriles aiguës* sont toujours accompagnées d'une *diminution* des sels alcalins dans l'urine, qui décroissent de plus en plus à mesure que se prolonge l'affection; cette diminution porte surtout sur la soude (et sur le chlore), par suite de l'alimentation nulle ou insuffisante, moins sur la potasse

(1) Voir aussi: Bunge, *Zeitsch. f. Biol.*, t. IX, p. 104.

(2) Bechmann, *Dissert* Dorpat, 1889.

(3) Neubauer, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. XVII, p. 65.

qui s'accroît, par une compensation partielle, des produits de la désassimilation fébrile des tissus déversés dans le sang.

Aussi, dans les maladies à crise fébrile terminale, voit-on la soude tomber à quelques décigrammes au moment du maximum de la fièvre et ne plus former que 3 p. 100 des alcalis urinaires ; d'ordinaire, après la crise, l'excrétion sodique remonte tellement que la reprise de l'alimentation ne suffit plus à expliquer le phénomène, et qu'on doit invoquer une rétention des sels sodiques par les tissus pendant la fièvre ; à ce moment, la soude représente, en effet, 85 à 87 p. 100 de la somme des alcalis.

Quant à la potasse, son minimum d'excrétion ne se produit d'ordinaire qu'après la crise, après la chute de la fièvre qui arrête la décomposition des tissus antérieurement suractivée et le déversement correspondant des sels potassiques dans le sang ; à ce moment, la quantité de potasse peut n'être que  $\frac{1}{3}$  ou  $\frac{1}{4}$  et même quelquefois  $\frac{1}{7}$  de la valeur moyenne de la sécrétion journalière pendant la fièvre. (Salkowski). On peut encore invoquer, pour la potasse, à ce moment, une rétention par les tissus, mais qui se manifeste alors déjà que la soude est en accroissement notable.

En somme, on constate d'ordinaire le minimum de la soude urinaire au moment du summum fébrile terminal, et celui de la potasse après la crise et la défervescence, pendant que la soude remonte vers l'excrétion normale. On peut ajouter que le fiévreux excrète plus de potasse que de soude, et le convalescent plus de soude que de potasse. La transition entre l'urine fébrile et celle de la convalescence est tantôt graduelle, d'autres fois si rapide qu'elle s'effectue en deux jours.

Les conclusions qui précèdent sont le résultat des observations faites par Salkowski (1) sur la pneumonie, la fièvre récurrente, le typhus, l'érysipèle et la variole.

Il est peut-être bon, pour arriver à bien comprendre la cause des variations pathologiques de la soude et de la potasse dans les urines, d'en rappeler l'origine dans l'organisme. Toutes deux coexistent partout ; mais la potasse prédomine de beaucoup dans les éléments cellulaires, globules sanguins, muscles (9 à 40 de K et 4,6 à 2,3 de Na p. 100 d'Az) et surtout dans ceux qui sont riches en lécithine, par exemple dans le cerveau et les nerfs (24 de K et 8 à 9 de Na p. 100 d'Az), et la soude, sous forme de chlorure de sodium, dans les liquides parenchymateux, le plasma sanguin, le chyle, la lymphe, etc. L'excrétion sodique est sous la dépendance presque unique du sel de cuisine ingéré, tandis que celle de la potasse dépend de l'alimentation azotée et, naturellement, du degré d'intensité de la combustion des tissus de l'organisme.

Nous avons vu précédemment (p. 1010) qu'Edlefsen explique la diminution de l'excrétion phosphorique, pendant la fièvre, par l'utilisation de celui qui provient de la désassimilation du tissu musculaire pour la formation de globules blancs nouveaux ; dans cette genèse, l'acide restant combiné à une partie de la potasse

(1) Salkowski, *Virchow's Archiv*, 4871, t. LIII, p. 221.

qui provient, elle aussi, de l'albumine du muscle en désintégration, ou comprend la diminution simultanée de l'alcali dans les urines ; quant à la chute de la potasse après la fièvre, elle s'explique par l'absorption de l'alcali fourni par les aliments pour la régénération compensatrice de la substance musculaire.

Suivant Edlefsen (1), tout le temps que la fièvre détermine la désassimilation du tissu musculaire, le phosphate de potassium mis en liberté dans le plasma sanguin et le chlorure de sodium subissent des phénomènes de double décomposition avec production de nouveaux sels qui restent dans le plasma enrichi en matières azotées solubles, ce qui explique la diminution de la soude urinaire ; d'autant plus que, dans beaucoup d'affections, le chlorure de sodium s'accumule dans les transsudats ou infiltrations pathologiques, dans la sécrétion bronchique, dans le pus, ou sort avec la sueur.

On a constaté une absence complète de soude dans les urines de l'*atrophie jaune aiguë du foie*, mais avec une forte proportion de potasse (Schmeisser) ; les alcalis diminuent également dans les premiers jours de l'*arthrite* (Stokvis).

Dans le *scorbut*, on constate une diminution des alcalins contenus dans l'urine et notamment des sels de soude (Duchek, Hohlbeck) ; ce qui est loin d'être d'accord avec la théorie de Garrod qui rattache l'affection à un manque de sels de potassium, d'autant plus que, pendant la convalescence, le sodium augmente notablement, tandis que la potasse tombe encore plus bas (Duchek).

Dans les *affections stomacales* qui imposent une abstention presque complète d'aliments, on observe une diminution des alcalis, mais tout particulièrement de la potasse qui tombe à 0<sup>sr</sup>,625 — 0<sup>sr</sup>,80 pour 0<sup>sr</sup>,862 à 1<sup>sr</sup>,755 de soude (Salkowski) (2).

**Valeur relative de l'excrétion des alcalis à l'azote total.** — Zülzer a également déterminé la VALEUR RELATIVE DE L'EXCRÉTION DES ALCALIS PAR RAPPORT A celle de l'AZOTE TOTAL. Pour les vingt-quatre heures, il a trouvé 25 de K et 40 de Na par rapport à 100 d'azote ; on observe, dans les conditions normales, une proportionnalité parfaite entre l'excrétion de l'azote, celle des alcalis (surtout KOH) et aussi celle de l'acide phosphorique, parce que tous ces éléments proviennent de la désassimilation des tissus.

Aux divers moments de la journée, on trouve des variations dans la valeur des coefficients relatifs des alcalis qui deviennent :

	Pour la potasse.	Pour la soude.
Avant midi . . . . .	40	30
Après midi . . . . .	30	30
De nuit . . . . .	20	40

Zülzer a constaté une augmentation du coefficient relatif de la potasse, comme, d'ailleurs, de celui de l'acide phosphorique, dans les *lésions cérébrales* et les divers *états dépressifs*, après absorption de chloroforme, d'éther, de chloral, de mor-

(1) Edlefsen, *Mitth. d. Ver. d. Schl.-Holst. Aerzte*, t. III, p. 3, 1882.

(2) Salkowski, *Virchow's Archiv*, t. LIII, p. 221, 1871.

phine, de bromure de potassium, d'alcool à hautes doses, etc.; il en est de même du *tabes dorsalis*, dont deux cas lui ont fourni les chiffres suivants :

	Potasse.	Soude.
Avant midi.....	34,5 et 39,0	41,8 et 56,1
Nuit.....	28,5 et 31,5	35,8 et 40,1

Au contraire, une diminution du coefficient de la potasse se produit dans tous les *états d'excitation*, après absorption de la strychnine, du phosphore, d'huile éthérée de valériane, de l'alcool à doses variables; de même, aussitôt après l'attaque d'*apoplexie*, par suite de l'irritation cérébrale (14,2), tandis que le coefficient augmente après dix-sept jours (51,7).

Cette diminution se manifeste également dans le *scorbut*, pour les deux métaux, mais surtout pour le potassium, avec relèvement pendant la convalescence, surtout pour le sodium (Duchek et Hohlbeck), ainsi que dans l'*atrophie des reins*, dans laquelle Zülzer a trouvé :

	Potasse.	Soude.
Avant midi.....	14,1 et 7,2	12,2 et 8,6
Nuit.....	2,0 et 5,1	8,9 et 12,2

Ici, il semble y avoir rétention des métaux alcalins, ainsi que Fleischer l'a constaté pour l'acide phosphorique, par suite de la diminution continue du nombre des globules rouges dans la néphrite.

## AMMONIAQUE

L'urine normale et fraîche contient des sels ammoniacaux dont l'ammoniaque est dégagée à froid par la chaux ou la magnésie. La proportion d'alcali, toujours faible, est de 0<sup>sr</sup>,7 en moyenne pour les vingt-quatre heures, chez l'adulte (Neubauer) (1), mais varie de 0<sup>sr</sup>,3 à 1<sup>sr</sup>,2. Knieriem donne, comme moyenne, le chiffre 0<sup>sr</sup>,625, peu différent de celui de Neubauer. Latschenberger (2) a trouvé, dans l'urine d'un adulte sain, 0<sup>sr</sup>,8325 d'ammoniaque pour les vingt-quatre heures, soit, à raison d'une émission totale de 1500 centimètres cubes avec densité de 1021, la proportion de 0<sup>sr</sup>,0555 AzH<sup>3</sup> p. 100. Schwarz (3) donne, comme moyenne, 0<sup>sr</sup>,155 avec limites extrêmes de 0 à 0<sup>sr</sup>,4325, chiffres notablement inférieurs à la moyenne de Neubauer.

Chez le chien (22 kilogrammes), Salkowski a trouvé de 0<sup>sr</sup>,8 à 0<sup>sr</sup>,9 d'ammoniaque dans les urines après une alimentation mixte de lard et de viande; elle fait défaut chez le cobaye.

Suivant Coranda (4), l'alimentation carnée détermine le passage d'une plus

(1) Neubauer, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. LXIV, p. 177.

(2) Latschenberger, *Wien. akad. Sitzgsber*, 1884.

(3) Schwarz, *Wien. med. Wochensch.*, 1893, 3.

(4) Coranda, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XII, p. 76, 1830.



grande quantité d'alcali dans les urines (0<sup>sr</sup>,88) qu'avec le régime mixte, et celui-ci en donne plus encore que le régime végétal, dans lequel la proportion d'ammoniaque tombe à 0<sup>sr</sup>,4 pour les vingt-quatre heures. Chez un chien soumis successivement aux trois régimes différents, Caranda a trouvé que les proportions d'ammoniaque respectives étaient entre elles dans le rapport suivant : 2,4 : 1,53 : 1,0.

Cette production d'ammoniaque en excès, chez les carnivores qui ne reçoivent pas assez de sels de potasse ou de soude capables de se transformer en carbonates, favorise l'élimination de l'acide urique produit en grande quantité et qui, sans cela, s'accumulerait dans le sang (A. Gautier) (1).

L'ingestion d'acides libres, minéraux ou organiques, pourvu que ceux-ci ne soient pas transformés dans l'économie en acide carbonique, détermine, chez l'homme et les carnivores (Walter (2), Hallervorden) (3), une augmentation de l'ammoniaque urinaire, tandis que les alcalins agissent d'une manière inverse (Coranda, Munk et Salkowski). Si, au contraire, on fait ingérer soit du carbonate ammoniacal, soit d'autres sels ammoniacaux à acides organiques combustibles, on détermine une augmentation proportionnelle de l'urée chez les mammifères, de l'acide urique chez les oiseaux, sans influencer sensiblement l'élimination de l'ammoniaque. Les sels ammoniacaux à acide minéral fort (sulfate, chlorure) ou à acide organique incombustible augmentent la teneur de l'urine en ammoniaque (Neubauer et Feder).

Chez les herbivores, l'action des acides et des alcalis est précisément l'inverse de ce qui se produit chez les carnivores (Salkowski) (4).

L'ammoniaque contenue dans les urines a deux origines bien distinctes : une partie, qui atteint au maximum 0<sup>sr</sup>,5 pour vingt-quatre heures, provient des ingesta solides et liquides et de l'air inhalé par les poumons ; dans des conditions anormales, cette partie de l'ammoniaque excrétée peut augmenter notablement par suite d'ingestion de sels ammoniacaux, de préparations ammoniacales, ou de certains condiments riches en ammoniaque, comme le raifort, ou après l'inhalation de la fumée de tabac. L'autre source de l'ammoniaque, et la plus importante, est la décomposition des matières albuminoïdes dans la désassimilation physiologique ; nous avons vu que la théorie la plus généralement admise aujourd'hui veut que l'albumine donne, comme produit final ultime, de l'ammoniaque et de l'acide carbonique qui, par leur union, forment le carbonate d'ammonium dont l'urée résulterait par une déshydratation (p. 738). Il est donc naturel qu'une minime partie du sel ammoniacal échappe à cette transformation et passe en nature dans les urines.

**Variations pathologiques.** — A l'état pathologique, on a constaté une AUGMENTATION absolue, aussi bien que par rapport à l'urée, DE L'EXCRÉTION AMMONIACALE dans l'hépatite interstitielle (2,6 fois plus), dans la cirrhose (Hallervorden et Sta-

(1) A. Gautier, *Chim. biol.*, 1892, p. 634.

(2) Walter, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. VII, p. 148.

(3) Hallervorden, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XII, p. 237, 1880.

(4) Salkowski, *Virchow's Archiv*, t. LIII, p. 1, 58 et 486.

delmann) (1) par suite de la lésion du foie, siège de la transformation physiologique de l'ammoniaque en urée; aussi est-ce dans les maladies du foie que l'on voit l'ingestion d'acides exercer l'influence la plus grande sur la sécrétion urinaire de l'ammoniaque;

Dans les *maladies fébriles aiguës* (typhus, tuberculose, fièvre récurrente, pneumonie) et proportionnellement à l'intensité de la fièvre (Duchek, Hallervorden), probablement à la suite de la formation pathologique d'une quantité d'acide beaucoup plus forte qu'à l'état normal et que l'alcali neutralise dans le sang, préalablement à leur excrétion rénale;

Dans le *diabète* (Hallervorden (2) Stadelmann) (3), surtout avec application du régime carné exclusif, auquel cas Minkowski a trouvé jusqu'à 2 grammes et 2<sup>r</sup>,5 d'ammoniaque dans les vingt-quatre heures, peut-être pour la même raison que précédemment, ce qui expliquerait l'influence du carbonate de soude qui, en saturant les acides produits en excès (acide lactique, acide glycuronique, etc.), diminue l'élimination de l'alcali par les urines (Wolpe) (4).

L'AMMONIAQUE DIMINUE dans la *leucémie splénique* (Hallervorden, Stadelmann, Leube) et dans quelques cas de *néphrite* (Leube).

Les maladies chroniques paraissent, en général, sans influence sur l'élimination de l'ammoniaque (Leube, Hallervorden).

L'excrétion ammoniacale est augmentée à la suite de l'ingestion de la morphine à hautes doses (Eliassow) (5), diminuée, au contraire, sous l'influence de l'eau chargée de protoxyde d'azote (Ritter) (6) et des bains froids, alors que les bains chauds sont sans action, malgré la diurèse et l'hypersécrétion de l'urée (Hallervorden).

#### GAZ DES URINES (7)

Comme tous les liquides de l'économie, les urines contiennent des gaz en dissolution, oxygène (2), azote et surtout acide carbonique, ce dernier en partie libre, en partie combiné. Les proportions de ces divers gaz sont assez variables, ainsi qu'il résulte des analyses de Planer, Pflüger et Cl. Bernard.

1.000 centimètres cubes d'urine donnent, suivant les circonstances, de 62 à 164 centimètres cubes de gaz composés, pour cent volumes de mélange, de :

Oxygène.....	0 <sup>cc</sup> ,5 à 2 <sup>cc</sup> ,5
Azote.....	5 5 à 20 6
Acide carbonique.	78 6 à 94 05

(1) Hallervorden et Stadelmann, *Jahr. f. Thierch.*, t. X, p. 260, 1880, et t. XIII, p. 249, 1883.

(2) Wolpe, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXI, p. 138, 1886.

(3) Stadelmann, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 526, 1883.

(4) Halleorden, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XII, p. 237, 274, 1880.

(5) Eliassow, *Neurol. Centralbl.*, 1882, p. 369.

(6) Ritter, *Rev. méd. de l'Est.*, 1874, p. 41.

(7) Voir: *Ch. des liq. et des tissus de l'organisme*, 3<sup>e</sup> partie, I, Gaz des sécrétions et excréctions, p. 294.

C'est donc l'acide carbonique qui domine. Quant à l'oxygène, il provient de l'air extérieur qui s'est introduit dans l'appareil à extraction; car l'urine fraîche, prise au sortir de l'uretère, est absolument exempte d'oxygène que ne parvient pas à déceler la réaction de l'hémoglobine réduite (Hoppe-Seyler) (1).

Presque tout l'acide carbonique se dégage sous l'action prolongée du vide de la pompe à mercure, mais avec une certaine difficulté tenant à ce qu'il sort d'une combinaison dissociable, telle que le carbo-phosphate de soude (Pflüger), et probablement aussi un carbo-phosphate terreux; nous savons, en effet, que l'ébullition détermine souvent, dans les urines normales, l'apparition d'un louche plus ou moins prononcé dû à la précipitation de phosphate de chaux qui se redissout dans une goutte d'acide acétique; il semble logique d'admettre que ce sel terreux est sorti de sa combinaison soluble avec l'acide carbonique chassé par l'ébullition.

Ce n'est que dans des cas exceptionnels et après l'ingestion d'alcalins ou de sels alcalins à acides organiques combustibles dans l'économie (Planer), que l'urine contient de l'acide carbonique combiné déplaçable seulement par les acides.

---

(1) Hoppe-Seyler, *Jahresb. f. Thierch.*, t. VII, p. 408 et 412, 1877.

## CHAPITRE XII

## SÉDIMENTS ET CALCULS URINAIRES

## I. — SÉDIMENTS URINAIRES

**Division, caractères généraux, signification.** — Nous avons déjà étudié ailleurs (1) les conditions de production des sédiments urinaires et leurs caractères distinctifs au point de vue physique et chimique : il ne nous reste donc que peu de choses à ajouter ici sur ce sujet.

On peut admettre que les sédiments urinaires les plus fréquents, tels qu'ils se trouvent dans une urine mixte de vingt-quatre heures, se *divisent* en quatre groupes principaux, au point de vue de leurs caractères et de ceux de l'urine qui les renferme : — 1° Le sédiment est briqueté, très dense, d'aspect cristallin, et l'urine très acide, quand il est de nature urique ou *uratique* ; les cristaux uriques peuvent être mélangés d'octaèdres d'oxalate de chaux en plus ou moins grande abondance ; — 2° le dépôt est blanc, moins dense ; l'urine est alcaline et dégage une odeur ammoniacale particulière, quand il est constitué par des *phosphates terreux accompagnés* quelquefois d'oxalate de chaux et d'urate ammonique ; — 3° le dépôt est blanc, un peu muqueux, quoique assez dense, et se produit dans un liquide à réaction acide, quand il est formé de *globules de pus* en grande quantité, avec de plus ou moins nombreux éléments épithéliaux, et quelquefois, des cylindres du rein ; — 4° enfin, le dépôt est rouge sang et donne au liquide urinaire à réaction acide dans lequel il est mis en suspension par l'agitation, un aspect sanguinolent caractéristique qui disparaît souvent après que le dépôt s'est tassé de nouveau, quand ce dernier est constitué par des *globules de sang*.

En dehors de ces quatre variétés presque typiques, on observe fréquemment des formes mixtes.

On peut, d'ailleurs, *caractériser* avec une certaine exactitude la nature des

(1) *Analyse chimique des liquides et des tissus de l'organisme*, p. 133-140.

dépôts avant de recourir à l'emploi du microscope, par des réactions extrêmement simples. Si par l'échauffement de la masse liquide à réaction naturellement acide dans laquelle ils sont en suspension, ils disparaissent, plus ou moins complètement redissous, ils sont constitués par des urates acides et étaient colorés en rouge brique; s'ils persistent avec leur coloration primitivement blanc grisâtre, ils peuvent contenir mucus, pus, bactéries ou spermatozoaires; dans le cas d'une urine alcaline, le dépôt grisâtre est dissous, à chaud, après addition d'un peu d'acide acétique, avec dégagement de bulles gazeuses s'il est formé de carbonates terreux, sans dégagement s'il est constitué par des phosphates; si, dans ces conditions, il n'est pas dissous, c'est qu'on a affaire à du pus.

Au point de vue clinique, la *signification* des sédiments urinaires est double : 1° ils donnent des indications sur les phénomènes de désassimilation dans l'organisme malade, et, par l'apparition de principes sédimentaires particuliers qui n'existent normalement que dissous et en petite proportion, tels que acide urique, acide oxalique, acide hippurique, etc., ils traduisent une production anormale de ces principes; 2° ils permettent de reconnaître la nature et le siège de certains processus pathologiques locaux qui affectent les organes uropoïétiques.

C'est ainsi que la présence du pus dans une urine indique l'existence d'un processus purulent dans une partie ou immédiatement au contact des voies urinaires, que celle des cylindres urinaires correspond à certaines modifications pathologiques du parenchyme rénal, que la composition chimique d'un sédiment salin renseigne sur la nature probable d'un calcul vésical dont la présence a été diagnostiquée préalablement. D'autre part, la présence d'un sédiment préexistant dans l'urine au moment de son émission est plus grave que celle d'un dépôt qui ne se forme qu'après le repos d'une urine qui était limpide au sortir de la vessie; car elle constitue une prédisposition aussi favorable pour la production de calculs que fâcheuse pour celui qui en est le sujet. Ceci montre encore l'importance, pour le praticien, de renseignements précis sur l'état de limpidité de l'urine au moment de la miction et sur les conditions pathologiques qu'elle peut présenter; il nous suffira de rappeler, à ce sujet, dans le cas d'urine sanguinolente, l'utilité qu'il y a, pour le diagnostic de l'origine du sang, de savoir dans quelles conditions s'effectue le mélange du sang à l'urine (Voir *Anal. chim. des liquides et tissus de l'organisme*, p. 16).

**Traitement préalable de l'urine sédimentaire.** — Quelquefois, malgré une filtration répétée, on n'arrive pas à obtenir une urine suffisamment limpide pour l'examen chimique, ce qui se présente particulièrement en présence de bactéries qui passent avec persistance à travers les pores du papier. En pareil cas, Ullmann (1) conseille d'agiter l'urine, dans un verre à expériences, avec deux ou trois centimètres cubes de carbonate de baryte en poudre, et de jeter le mélange sur filtre; le liquide passe limpide, cette fois, et non altéré dans sa composition chimique.

Pour éviter toute fermentation ou putréfaction de l'urine, pendant qu'elle est

(1) Ullmann, *Vorl.*, 1 Heft, Wien, 1888.

abandonnée au repos pour permettre la séparation des sédiments, et, en outre, pour empêcher la précipitation, ultérieure à l'émission, d'un sédiment urique dont la formation ne fait qu'ajouter aux difficultés de l'examen microscopique du sédiment préformé, on peut additionner l'urine de 20 à 30 p. 100 d'une solution presque saturée de borax et acide borique à parties égales, obtenue en dissolvant 12 grammes de chaque produit dans 100 d'eau chaude et filtrant (Wendriner) (1). En présence de ce mélange, les urates précipités se redissolvent seuls, la précipitation des phosphates terreux par suite d'une fermentation ammoniacale est empêchée par l'acide borique libre, enfin les éléments organisés se tassent au fond du vase sans la moindre altération morphologique.

On peut avoir intérêt à assurer la *conservation d'un sédiment urinaire organisé* (épithéliums, cylindres, globules de pus), pendant longtemps. Voici le procédé que recommande Heitzmann (2) : après tassement du sédiment, on décante le liquide surnageant et additionne le résidu boueux de cinq à six fois son volume d'une solution aqueuse d'acide chromique à 0,5 p. 100 qu'on laisse en contact au moins trois semaines, mais en la renouvelant tous les deux jours pour éviter la formation de moisissures. Quand le sédiment a pris une teinte jaune verdâtre, on remplace la solution chromique par de l'alcool dilué, et l'on met à l'abri dans un flacon bien bouché où le dépôt urinaire peut se garder plusieurs années, à la seule condition de changer l'alcool tous les ans. On monte ensuite les préparations microscopiques dans la glycérine.

### 1° Sédiments phosphatiques

Les sédiments phosphatiques sont constitués par des sels terreux et sont caractéristiques de la réaction alcaline de l'urine indispensable à leur formation. Si l'alcalinité est due à l'ammoniaque résultant de la fermentation de l'urée, le sédiment est constitué par un mélange de phosphate ammoniaco-magnésien et de phosphate tricalcique, dans la proportion de 67 du premier pour 33 du second, d'après Neubauer; la réaction est-elle provoquée par des alcalins autres que l'ammoniaque, c'est le phosphatique bicalcique  $\text{PhO}^4\text{CaH}$  qui paraît se précipiter.

La présence de sédiments phosphatiques dans une urine constitue la PHOSPHATURIE, caractérisée par une urine à réaction alcaline, quelquefois neutre ou amphotère, avec trouble blanc grisâtre ou blanc verdâtre qui, d'ordinaire, se tasse assez vite en laissant un liquide surnageant clair, mais peu coloré. La densité est habituellement normale.

La dénomination de phosphaturie ne devrait être appliquée qu'aux cas où l'urine en présente les caractères au moment même de son émission, c'est-à-dire quand le trouble urinaire s'est déjà produit dans la vessie; mais, par extension, on la donne également aux cas où le trouble phosphatique ne se produit qu'après l'émission, pendant le refroidissement ou par le repos de l'urine.

(1) Wendriner, *Centralbl. f. Bakteriolog.*, t. V, p. 290.

(2) Heitzmann, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1889, n° 36, p. 624.

La phosphaturie peut se manifester dans des conditions physiologiques, quand le sang, beaucoup plus alcalin que d'ordinaire, donne lieu à une excrétion urinaire moins acide, neutre ou alcaline. L'excès d'alcalinité du sang peut tenir à diverses causes : il peut y avoir ou ingestion d'alcalis à haute dose (eaux de Vichy, bicarbonate de soude), ou bien les alcalis proviennent de l'alimentation exclusivement végétale dont les sels alcalins à acides organiques sont transformés, par leur combustion dans l'organisme, en carbonates alcalins. Dans d'autres circonstances, il y a soustraction au sang d'une quantité notable d'acide, par exemple d'acide chlorhydrique sécrété en surabondance pendant la digestion d'un repas très riche en matières protéiques ; mais, en ce cas, l'alcalinité de l'urine est essentiellement passagère ; car la combustion ultérieure de l'albumine assimilée déversera dans le sang une proportion notable d'acide sulfurique.

Au point de vue pathologique, la phosphaturie a une grande importance diagnostique ; elle place en effet le malade en puissance de formation de calcul dans la vessie atteinte de cystite.

Quant à la cause de la phosphaturie pathologique, en dehors d'une cystite primitive, si fréquente chez le vieillard, on en est encore réduit à des hypothèses sur sa nature ; Finger la rattache à un excès d'alcalinité dans le sang, sans dire d'où vient cet excès ; Peyer la considère comme une sécrétion anormale des reins, particulièrement consécutive à des anomalies sexuelles et produite alors par une action réflexe, ou par hystérie, ou par neurasthénie. L'oxalurie se produit de la même façon et peut alterner avec la phosphaturie ; enfin Sentner attribue la phosphaturie à une augmentation de l'excrétion calcaire qu'il a constatée dans un cas.

## 2° Sédiments uratiques

Le plus souvent, les sédiments briquetés se forment dans l'urine après son émission, pendant son refroidissement ; c'est dans ces cas que, mis en suspension dans le liquide que l'on chauffe à 40°, ils se redissolvent, pour se précipiter de nouveau par l'abaissement de température du liquide. Mais souvent, dans la diathèse urique, particulièrement chez les goutteux, l'urine renferme déjà, au sortir de la vessie, des cristaux d'acide urique ; et, dans ce cas, le dépôt ne se dissout pas intégralement, loin de là, quand on restitue à l'urine refroidie la température du corps.

Il y a intérêt, en pareil cas, à se rendre compte de la proportion de sable urique préexistant dans la vessie ; il est facile de le faire en filtrant sur un petit filtre taré un certain volume de l'urine fraîchement émise, lavant à l'eau froide, séchant et pesant (Rosenfeld) (1).

Quant à la cause première de la présence de ces cristaux uriques dans l'urine de la miction, consiste-t-elle en une surproduction urique, ou en une diminution de la capacité dissolvante de l'urine pour l'acide urique, ou encore en une augmentation de la concentration et de l'acidité de l'urine qui diminue son pouvoir

(1) Rosenfeld, *Centralbl. f. inn. Med.*, 1895, n° 28, p. 273.

dissolvant par l'acide urique? Il est probable qu'elle est mixte, et que les divers éléments qui viennent d'être énumérés interviennent simultanément pour déterminer l'insolubilité partielle de l'acide urique.

### 3° Sédiments de cystine

Nous savons que l'on ne trouve qu'exceptionnellement de la cystine dans les urines et que, par sa présence, elle constitue la *cystinurie* (p. 833).

Ces sédiments ne sont pas préformés d'ordinaire et n'apparaissent, dans la plupart des cas, que quelques heures après l'émission; la cystine ne se sépare à l'état cristallisé que très lentement, si bien que la cristallisation dure encore que l'urine est déjà en voie de putréfaction.

La cystine adhère fortement aux parois du vase qui semble recouvert de petits grains de sable, et se présente au microscope sous l'aspect de paillettes incolores, transparentes, brillantes et hexagonales, souvent réunies en groupe, solubles dans l'ammoniaque et l'acide chlorhydrique (Czapeck). Elle est fréquemment associée, quand l'urine est acide, à des cristaux d'acide urique et d'oxalate de chaux, et quelquefois même, avant l'établissement de la fermentation alcaline de l'urine, à des cristaux de phosphate tricalcique.

### 4° Sédiments de xanthine

Les sédiments de xanthine sont encore plus rares que les précédents. Bence-Jones (1) l'a trouvée, en 1868, sous forme de cristaux microscopiques ovalaires et aplatis dans le sédiment urinaire d'un garçon de neuf ans et demi. Weiske (2) a observé un sédiment de xanthine dans une urine de bœlier atteint de leucémie.

### 5° Sédiments de cholestérine

La présence de la cholestérine dans l'urine est d'une extrême rareté, ce qui n'a rien d'étonnant étant donnés ses caractères de solubilité spéciaux, son origine et sa voie d'élimination normale, la bile. Aussi ne la rencontre-t-on jamais dans l'urine de l'homme sain, mais seulement et exclusivement dans des circonstances pathologiques; dans ce dernier cas, elle ne provient pas d'une excrétion rénale, mais des voies génito-urinaires, et doit être rattachée à la décomposition des principes immédiats des globules rouges, de l'épithélium rénal, des globules de pus, etc. Elle se dépose en cristaux tabulaires caractéristiques aussi bien dans les urines acides que dans les urines alcalines, puisqu'elle n'est dissoute que par les savons alcalins (Gliński) (3).

(1) Bence-Jones, *Journ. of the chem. soc.*, 1862, p. 68.

(2) Weiske, cité par Hoppe-Seyler, *Physiol. Ch.*, p. 395.

(3) Gliński, *Wratsch.* 1893, n° 35, p. 972, et *Jahr. f. Th.*, 1893, p. 584.



## II. — CALCULS URINAIRES (1)

Les conditions de production des calculs urinaires dans la vessie ou les bassinets sont celles qui président à la formation des sédiments, avec cette différence que la solidification de la matière saline qui devient moins soluble ou insoluble, s'effectue par cristallisation autour d'un centre d'attraction solide déposé dans les voies urinaires, soit naturellement (fragment de mucus, petit caillot sanguin, etc.), soit artificiellement (débris de sonde, grain de blé, etc., introduit dans la vessie). Dans ces conditions, l'accroissement du calcul se fait le plus souvent par couches concentriques nettement visibles sur une coupe transversale, et aboutit à la formation de concrétions plus ou moins volumineuses, plus ou moins denses, plus ou moins dures, suivant la nature de la substance qui les constitue. Les couches concentriques sont quelquefois séparées les unes des autres par une mince épaisseur d'une matière étrangère, de mucus par exemple, qui agglomère ces couches entre elles.

Les calculs sont le plus souvent homogènes, c'est-à-dire formés d'une seule substance à l'exclusion presque complète d'autre matière : calculs d'urates, de phosphates terreux, d'oxalate de chaux ; plus rarement la nature des couches peut alterner, une couche de phosphate de chaux recouvrant par exemple une couche d'acide urique, une couche d'oxalate de chaux se trouvant intercalée entre deux couches uriques. Cependant, certains calculs volumineux sont constitués, dans la partie centrale, d'un très gros noyau d'une matière déterminée, xanthine par exemple, tandis que la périphérie, très épaisse également, est formée uniquement de phosphates terreux. Cette disposition montre deux natures de cristallisations bien différentes qui se sont succédées ; la première phase a donné naissance, dans une urine acide, à la concrétion xanthique ; mais celle-ci a déterminé, par sa présence, une irritation de la vessie, une cystite avec modification consécutive de la réaction du contenu qui, d'acide, est devenu alcalin et a provoqué la précipitation des phosphates terreux. Ceux-ci, en s'agglomérant autour du premier calcul rose de xanthine, ont ainsi provoqué la formation de la nouvelle couche extérieure blanche et de nature phosphatique.

Les concrétions urinaires sont plus ou moins denses, plus ou moins dures ; de tous, ce sont les calculs d'oxalate de chaux qui sont les plus lourds, par suite de leur extrême compacité, et aussi les plus durs ; aussi résistent-ils à la lithotritie ; les plus légers et les plus friables sont les calculs de phosphates terreux ; les concrétions uriques tiennent le milieu entre les deux variétés précédentes. Les concrétions phosphatiques sont d'ordinaire gris blanchâtre à la coupe, et d'aspect terreux homogène ; les calculs uriques, toujours colorés par le pigment urinaire, sont gris jaunâtre ou jaune brunâtre avec structure nettement concentrique ; ceux d'oxalate de chaux sont plus ou moins foncés, avec couches con-

(1) Voir : *Analyse chimique des liquides et des tissus de l'organisme*, p. 140.

centriques le plus souvent mal définies, et surface souvent colorée en brun par des pigments sanguins.

Nous allons dire quelques mots de chaque variété de calculs urinaires, en les plaçant dans l'ordre décroissant de fréquence, c'est-à-dire commençant par les calculs uriques et terminant par ceux de xanthine et de cystine.

**1° Calculs uriques.** — De beaucoup les plus nombreux, les calculs uriques sont jaune rougeâtre quand ils sont frais, jaunâtres une fois desséchés. Leur volume peut atteindre celui d'un petit œuf de poule. Leur surface est lisse et leur dureté assez grande, pas assez cependant pour qu'ils soient réfractaires à l'action du lithotriteur. Divisés par la scie, ils présentent toujours une structure confusément cristalline, mais formée de couches concentriques très nettes, de couleurs variables et alternant du gris jaunâtre au brun. Leur poussière est jaune et se dissout plus ou moins facilement dans une grande quantité d'eau bouillante; par le refroidissement, la solution laisse se reprécipiter des cristaux blancs d'acide urique et d'urates acides. En effet, outre l'acide urique libre, les calculs uriques renferment quelquefois de l'urate acide de potassium, les urates acides de calcium et de magnésium, plus rarement le sel ammoniac.

La formation de ces calculs dépend de conditions diverses, parmi lesquelles les plus importantes sont la richesse de l'urine en acide urique et le pouvoir dissolvant très variable de l'urine pour l'acide urique, lequel est le plus souvent indépendant du degré d'acidité du liquide. On comprend, dès lors, le rôle des alcalins à doses un peu élevées, qui interviennent pour assurer la solubilité de l'acide urique, en outre de leur aide éminemment favorable à l'action oxydante de la spermine (Poehl); cependant, s'ils peuvent éviter la formation ou arrêter l'accroissement des calculs uriques, on ne peut espérer qu'ils exerceront leur action dissolvante sur les calculs une fois formés.

**2° Calculs phosphatiques.** — En général volumineux et souvent irréguliers de forme, leur surface est assez lisse, grisâtre, leur densité beaucoup moindre que celle des précédents; ce sont les plus friables de tous les calculs; leur cassure est blanche ou grisâtre, poreuse et leur poussière blanche; la surface de section n'est guère cristalline, sauf pour le phosphate ammoniaco-magnésien. Prenant toujours naissance dans une urine alcaline, ils sont formés des phosphates terreux de ce liquide précipités à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien et de phosphate tricalcique, avec une très minime quantité de carbonate de chaux. Quelquefois on observe des calculs dans lesquels prédomine de beaucoup l'un ou l'autre des phosphates terreux; ceux de phosphate ammoniaco-magnésien sont blancs, d'aspect cristallin à la coupe, et leur poudre fond quand on la chauffe, en dégageant de l'ammoniac et laissant un résidu de pyrophosphate de magnésium; les calculs de phosphate de chaux, blancs ou grisâtres, ont une cassure terreuse, et leur poudre ne fond pas, ni ne dégage d'ammoniac quand on la calcine. Souvent les deux phosphates forment des couches alternantes dans un même calcul.

Les calculs phosphatiques exigeant, pour leur production, une urine alcaline, il suffit, pour en empêcher la formation, arrêter leur accroissement et même provoquer leur dissolution partielle, de recourir aux limonades à acide minéral,

qui combattront l'alcalinité de l'urine et, en lui restituant son acidité normale, désagrégeront les calculs déjà formés et les réduiront en une gangue sédimenteuse pour laquelle l'urètre sera suffisamment perméable.

3° *Calculs d'oxalate de chaux*. — Ces calculs, encore nommés *calculs muraux* à cause de leur surface extérieure mamelonnée rappelant l'aspect d'une mûre, sont les plus denses, les plus compacts, les plus durs et les plus dangereux de tous les calculs. En effet, ils sont formés d'oxalate cristallin et dur, fortement cimenté par une gangue organique, et leur surface irrégulière, hérissée d'aspérités, irrite continuellement la vessie, provoque un suintement continu de mucus et de sang qui agrègent la masse des cristaux et colorent la surface en brun plus ou moins foncé. Leur cassure est nettement cristalline, de coloration variable du gris au brun, suivant la quantité de pigment sanguin incorporé; leur poussière est insoluble dans l'acide acétique, soluble seulement dans les acides minéraux.

Les calculs muraux joignant à une dureté extrême, que la lithotritie n'arrive pas à vaincre, une insolubilité complète dans les acides organiques, ne peuvent être éliminés de la vessie que par l'opération de la taille; les limonades à acides minéraux restent sans effet sur eux.

4° *Calculs de carbonates terreux*. — Assez fréquents chez les herbivores dont l'urine, dite *jumentuse*, est troublée par du carbonate de chaux, ils sont fort rares chez l'homme; on ne connaît qu'un seul calcul de carbonate de magnésium. En revanche, le carbonate de chaux accompagne souvent les phosphates terreux dans les calculs phosphatiques.

5° *Calculs de xanthine*. — Ces calculs, dont on compte les exemplaires connus à ce jour, sont fort rares. Le premier, signalé par Marcet (1), présentait une couleur cannelle (d'où le nom de la xanthine) et une texture lamellaire. Liebig et Wöhler ont analysé un calcul de xanthine qui pesait 18 à 20 grammes. Un autre calcul, analysé par Hoppe-Seyler (2) qui y a trouvé 97 à 98 p. 100 de xanthine, sans trace d'hypoxanthine, acide urique et guanine, montrait une stratification concentrique, une cassure d'un brun clair avec éclair cireux. Gobel a constaté la présence de la xanthine dans certains bézoards orientaux. Lebon (3) a étudié un calcul très curieux, formé d'un noyau de xanthine avec trace d'urate de chaux, de coloration brun cannelle, amorphe, prenant l'éclat de la cire par le frottement et constituant la masse principale, enveloppé d'une couche d'oxalate de chaux de 1 millimètre d'épaisseur, puis d'une dernière couche superficielle de même épaisseur, de phosphates tricalcique et ammoniaco-magnésien mélangés.

Un autre calcul extrait par la taille, de la vessie d'un garçon de quinze ans, a été étudié par Garnier (4). Il est formé d'un noyau olivaire très régulier, de dimensions axiales 38 et 20 millimètres, constitué par des couches concentriques de xanthine très régulièrement emboîtées et alternativement brun lilas et lilas

(1) Marcet, *Ann. de Ch. et de Ph.* (2), t. XIII, p. 44, 1820.

(2) Cité par Wurtz, *Chimie biologique*, p. 789.

(3) Lebon, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. LXXIII, p. 47.

(4) Garnier, *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1884, n° 6, 15 août.

clair, de  $\frac{1}{4}$  de millimètre d'épaisseur, se laissant très facilement déboîter les unes des autres. Leur substance amorphe, très dure et très fragile, prend le brillant de la cire pour le frottement. Ce noyau est enveloppé d'une couche de 5 à 8 millimètres d'épaisseur d'une matière blanche, crayeuse, constituée par un mélange de phosphate de chaux qui prédomine, de phosphate ammoniaco-magnésien avec un peu de carbonate de chaux. Voici, d'ailleurs, les données numériques de ce calcul encore plus remarquable que celui de Lebon, et dont la genèse probable, en deux phases distinctes, a été donnée précédemment (p. 1051):

Poids total.....	58 grammes.
Volume total.....	37 cent. cubes.
Volume du noyau.....	8 cent. cubes.
Densité moyenne.....	1,56 —
DIMENSIONS : Grand axe du calcul entier.....	51 millimètres.
Petit — .....	22 —
Grand axe du noyau ellipsoïde.....	38 —
Petit — .....	20 —

6° *Calculs de cystine.* — Ces calculs, encore fort rares, ont un aspect et des propriétés physiques toutes spéciales. De forme assez régulièrement ronde, ils sont d'ordinaire assez petits, de la dimension d'un pois environ, et souvent en nombre multiple dans la vessie (Czapeck) (1); cependant, on en a rencontré de la grosseur d'un œuf de poule et pesant 45 grammes (Ultzmann) et même 53 grammes (Beneke). Ils sont légers, blanc jaunâtre ou verdâtre, translucides, à surface hérissée par les pointements des cristaux de cystine, faciles à entamer et à couper; leur section montre une texture cristalline radiée et un éclat jaunâtre cireux.

La plupart de ces calculs sont constitués par de la cystine pure; ils peuvent cependant avoir un noyau d'une autre substance, particulièrement d'acide urique, et, par réciprocité, l'acide urique peut entourer un noyau de cystine. Ils peuvent encore renfermer des phosphates terreux et de l'oxalate de chaux; ce qui n'a rien d'étonnant, si l'on se souvient de la facilité avec laquelle les urines de cystine subissent la fermentation ammoniacale.

On a observé des calculs de cystine chez des enfants d'un an (Ultzmann), et on en a vu se produire également chez le chien.

7° *Calculs mixtes.* — Les calculs mixtes, encore assez fréquents, sont d'ordinaire formés de couches successives d'éléments divers, tels que acide urique, oxalate de chaux et phosphates terreux, cystine ou xanthine et phosphates, etc. Dans des cas très rares, on a également reconnu la présence, dans certains calculs, de bleu ou de rouge d'indigo.

8° *Calculs de cholestérine.* — Ce que l'on a dit précédemment de l'origine de la cholestérine, que l'on peut rencontrer exceptionnellement dans les sédiments

(1) Czapeck, *Prag. med. Wochensch.*, 1888, n° 50, p. 543.

urinaires, explique la plus grande rareté encore des calculs de cholestérine. Horbaczewski (1) en décrit un, extrait par l'opération de la taille de la vessie d'une petite fille de six ans; ce calcul, très curieux, pesait 25<sup>rr</sup>,5 et présentait la composition suivante:

Matières organiques....	95,99	} Cholestérine..... 95,84 Matières diverses.. 0,15
Sels minéraux.....	0,55	
Eau.....	3,46	
	<u>100,00</u>	

Le même auteur a constaté la nature grasseuse de cinq petits calculs de 0<sup>rr</sup>,5 chacun, extraits de la vessie d'un homme de cinquante-six ans; ils contenaient, pour 100 parties, 51,5 d'acides gras, 33,5 de graisses avec des traces seulement de cholestérine, 11,7 de matières organiques diverses, 0,8 de cendres et 2,5 d'eau.

**Matériaux divers trouvés dans les calculs urinaires.** — En dehors des éléments qui entrent dans la composition des calculs urinaires et qui permettent de les distribuer dans les classes décrites précédemment, on a encore signalé la présence accidentelle d'autres principes, tels que la *silice*, qui est cependant extrêmement rare dans les calculs de l'homme, mais peut se rencontrer dans la proportion de 71,05 p. 100 dans les calculs urinaires du mouton (Liebner) (2), la *cholestérine* qui formait la partie principale d'un calcul urinaire recouvert d'une couche d'acide urique et d'origine féminine (Güterbock) (3), enfin une matière assez mal déterminée, molle et d'aspect gras, que Heller (4) a nommée *urostéatite* et qui serait un acide particulier, l'*acide lithurique*  $C^{29}H^{36}Az^{20}O^{17}.H^2$  ou  $C^{30}H^{36}Az^{20}O^{18}.H^2$ , contenu à l'état de sel de magnésium dans des calculs mous de bovidés nourris avec du maïs vert (Roster) (5).

(1) Horbaczewski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 335, 1893.

(2) Liebner, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CLXV, p. 104.

(3) Güterbock, *Arch. f. Pathol. Anat.*, t. LXVI, p. 273.

(4) Heller, *Arch. f. physiol. u. pathol. Ch.*, 1845, p. .

(5) Roster, *Ann. d. ch. u. Pharm.*, t. CLXV, p. 104.

## CHAPITRE XIII

**INFLUENCE DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES  
OU AUTRES  
SUR LA COMPOSITION DE L'URINE****Généralités**

Un grand nombre de substances non alimentaires, introduites dans l'organisme par une voie quelconque, bouche, anus, injection sous-cutanée, application dermique, inhalation, à titre médicamenteux ou non, sont absorbées et conduites plus ou moins vite à l'émonctoire rénal, par lequel elles sortent du corps, tantôt sous leur forme primitive, tantôt après avoir subi des modifications plus ou moins profondes dans leur nature et leur composition. Les corps très solubles et non susceptibles d'une oxydation passent d'ordinaire très rapidement dans les urines, sous leur forme primitive (iodures, bromures); ceux qui sont l'objet de modifications chimiques, sous l'influence de l'activité biologique des liquides et des tissus de l'économie humaine, peuvent échapper en partie à cette modification et apparaître en nature dans l'urine, surtout quand la dose ingérée est assez considérable pour que la transformation n'ait pas le temps suffisant de devenir complète (acides benzoïque, salicylique).

C'est à Wöhler que l'on doit les premières recherches faites dans cette direction; en 1827, il a publié les résultats de son travail et en a tiré des conclusions d'une importance capitale sur les processus d'oxydation dont l'économie est le siège, en faisant ressortir le rôle que jouent les alcalins dans les combustions intraorganiques. Ce travail, si remarquable pour l'époque, a été le point de départ de nouvelles et nombreuses recherches auxquelles, dans les trente dernières années, de nombreux physiologistes, comme Baumann, Jaffé, Brieger, Salkowski, E. et R. Külz, Poehl, et tant d'autres ont consacré toute leur activité.

Dans l'exposé succinct des résultats acquis à l'heure actuelle, nous diviserons les composés dont nous aurons à parler en deux séries naturelles: — 1° corps ou composés minéraux; — 2° composés organiques.

## I. — COMPOSÉS MINÉRAUX

1° **Métaux lourds.** — Les sels métalliques proprement dits, dont les bases forment avec l'albumine des combinaisons absorbables seulement après leur redissolution par les alcalis ou les chlorures alcalins, n'apparaissent guère dans l'urine que lorsqu'ils sont introduits à haute dose dans l'organisme, leur voie d'élimination normale étant la bile. L'urine paraît alors souvent contenir le métal sous la forme d'une combinaison organique dans laquelle l'électrolyse ne peut le mettre en évidence qu'après la destruction préalable de la combinaison par le chlorate de potassium et l'acide chlorhydrique; le fait a été démontré récemment, pour le plomb, par Frankel (1). Il n'en est plus de même des préparations arsenicales qui passent assez facilement dans l'urine, bien qu'elles soient également éliminées par la bile dans laquelle on retrouve les dernières traces de la substance active que contenait encore l'économie. Pour le mercure et le plomb, on peut activer leur excrétion par l'urine, en recourant à l'iodure de potassium dont Melsens a démontré l'action sur le mercure qu'il fait sortir des combinaisons albuminoïdes contenues dans le corps et transforme en iodure double soluble, dialysable et plus rapidement éliminé par les reins.

2° **Métaux terreux.** — Les sels alcalino-terreux de baryum, calcium et magnésium qui ne peuvent pas être modifiés dans les liquides de l'organisme, comme le sont ceux des métaux proprement dits, passent assez facilement dans les urines après leur ingestion, ainsi qu'on le constate pour les sels de magnésium quand la dose n'est pas purgative (p. 1032), auquel cas ils sont presque intégralement évacués par le rectum avec les selles diarrhéiques qu'ils provoquent.

3° **Sels alcalins.** — Les alcalis et carbonates alcalins sont saturés par les sels acides de l'urine dont ils diminuent l'acidité, à laquelle ils peuvent même substituer une réaction alcaline quand ils sont ingérés en quantité notable; il en est de même des sels alcalins à acides organiques végétaux qui sont brûlés dans l'économie et transformés en carbonates (Wöhler), ainsi que des borates et des silicates. Quant aux sels alcalins neutres à acide minéral, tels que chlorures, bromures, iodures, chlorates, sulfates, phosphates, nitrates, ils passent rapidement et inaltérés dans les urines. Les sulfures sont transformés en sulfates. Les sels ammoniacaux, carbonate et chlorure, donnent lieu à une augmentation de l'urée dont il a été question ailleurs (p. 738).

4° **Acides minéraux.** — Les acides minéraux passent rapidement dans les urines, transformés en sels alcalins, sodiques, potassiques, ammoniques et calciques. L'acide sulfurique, en particulier, donne naissance, pour une partie, à des dérivés phénoliques sulfoconjugués dont on trouve la proportion notablement augmentée, par exemple les premiers jours qui suivent l'intoxication aiguë par l'acide sulfurique; l'augmentation porte aussi sur l'acide indoxylsulfurique ou

(1) Frankel, *Chem. Centralbl.*, 1893, t. II, p. 294.

indican (Litten) (1). Une partie de ces acides se retrouve en liberté dans l'urine, à la suite de l'usage prolongé des limonades dont ils font la base.

5° *Métalloïdes*. — La plupart des métalloïdes sont transformés après ingestion, par les liquides alcalins, en un mélange de sels haloïdes (iodures, sulfures, phosphures) et de sels oxygénés (iodates, hyposulfites, hypophosphites) qui passent sous cette forme dans l'urine, quand ils ne sont pas transformés d'ordinaire par l'économie (iodures, bromures, iodates, hypophosphites), ou ne sont éliminés qu'après oxydation complète (sulfates, phosphates des sulfures et phosphures). Il en est de même de ceux qui pénètrent par la voie pulmonaire (vapeur d'iode, de brome, de chlore, etc.) ou par la peau (iode, soufre).

## II. — COMPOSÉS ORGANIQUES

Parmi les composés organiques, il y a lieu de faire, dès maintenant, une différence entre ceux de la série grasse et ceux de la série aromatique, parce que ces derniers résistent beaucoup mieux à l'oxydation et donnent lieu, avant leur élimination, à des réactions toutes spéciales.

### A. — COMPOSÉS DE LA SÉRIE GRASSE

1° *Dérivés alcooliques*. — L'alcool, pris à dose modérée, est brûlé complètement dans l'organisme; ce n'est qu'à haute dose, et surtout après un usage continu qui en sature, pour ainsi dire, le corps, qu'il apparaît en nature dans les urines (Dujardin-Beaumetz). On a dit que, chez les buveurs invétérés, il est éliminé en partie à l'état d'aldéhyde, à laquelle l'haleine des ivrognes devrait son odeur spéciale; Silvio Plevani (2) n'a pu, cependant, déceler la moindre trace d'aldéhyde dans les tissus d'un individu mort à la suite d'un accès d'alcoolisme aigu.

La *glycérine*, ingérée sous la forme de corps gras, est complètement brûlée dans l'économie; il en est de même de la glycérine libre, quand la dose ingérée en une fois est inférieure à 20 grammes. Mais, au-dessus de ce chiffre, elle apparaît dans les urines et produit une irritation du rein et de la vessie; d'ailleurs, elle devient toxique et tue à la dose de 8 grammes par kilogramme d'animal, avec lésions rénales encore plus graves que celles de l'alcoolisme aigu, et hématurie. Administrée en injection hypodermique ou dans le sang, elle provoque de l'hémoglobinurie.

Le *chloroforme*, inhalé, passe en partie par les urines, dans lesquelles on le recherche en caractérisant le chlore dans les produits de décomposition de ses vapeurs entraînées par un courant d'air barbotant à travers l'urine chauffée à 60°-70°, et portées au rouge dans un tube de porcelaine (Fubini) (3). L'urine qui renferme du chloroforme réduit la liqueur cupro-potassique.

(1) Litten, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XI, p. 245, 1831.

(2) Plevani, *Jahresb. f. Thierch.*, t. IX, p. 68, 1879.

(3) Fubini, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XI, p. 194, 1831.



L'hydrate de chloral, souvent employé à l'intérieur comme hypnotique, subit, dans l'organisme, une transformation remarquable, découverte et étudiée par Musculus et v. Mering. Il passe dans les urines, en combinaison avec l'acide glycuronique, sous la forme d'acide urochloralique, des traces tout au plus échappant à cette transformation (Vitali et Tornali) (1). Le butylchloral est également éliminé sous la forme d'acide urobtylchloralique, homologue de l'acide urochloralique (Külz). L'urine qui contient ces dérivés dévie légèrement à gauche d'environ 1° (Bornträger) (2), réduit la liqueur de Fehling, le sulfate d'indigo, mais ne donne pas la réaction de Böttger.

L'iodoforme, absorbé après application externe ou ingéré par l'estomac, est transformé dans l'économie animale et éliminé par les urines sous la forme d'iodure alcalin et, un peu, à l'état d'acide iodique (Harnack et Gründler, Quaedvlig, Zeehuisen) (3).

Le sulfonal est éliminé un peu en nature; mais la majeure partie est transformée en acide éthylsulfonique  $\text{HO.SO}_2.\text{C}_2\text{H}_5$  (W.-J. Smith) (4).

Les corps sucrés, glucose, saccharose, maltose et lactose, sont comburés complètement, à moins que leur ingestion n'ait été trop considérable, auquel cas il se produit de la glucosurie alimentaire. Injectés dans la circulation générale, ils passent sous leur forme primitive dans l'urine. Jaffé (5) a observé que, chez les chiens nourris avec du pain, la mannite se retrouve dans les urines.

**2° Dérivés acides.** — Les acides organiques sont partiellement brûlés, partiellement éliminés par le rein; en revanche, leur combustion est complète quand ils sont ingérés sous la forme de sels des métaux alcalins, même de sels acides, et apparaissent dans l'urine sous la forme de carbonates qui peuvent modifier complètement la réaction du liquide, comme ils l'ont fait de celle du sang en remontant fortement son alcalinescence.

L'ingestion des acides amidés de la série du glyocolle est suivie, pour la plupart, d'une augmentation, dans l'urine, de la proportion d'urée en laquelle ils semblent se transformer; il en est ainsi du glyocolle (Schultzen, Nencki et Salkowski) (6), de la sarcosine ou méthylglyocolle (E. Salkowski), de l'alanine, son isomère. Mais une partie de ces acides amidés échappe à la transformation par une synthèse avec les éléments de la carbimide  $\text{COAzH}$ , se transforme en acides uramiques et passe ainsi dans l'urine (Voir Acides uramiques, p. 1065). L'ingestion de la sarcosine est, en outre, suivie de l'apparition, dans l'urine, d'une petite quantité de méthylurée.

L'acide hydantoïque passe également dans l'urine, chez les lapins (Salkowski).

La taurine, ingérée volontairement ou résorbée dans l'intestin comme produit de dédoublement de l'acide taurocholique, s'unit aux éléments de l'urée et se retrouve dans l'urine sous la forme d'acide taurocarbamique ou uramidoiséthio-

(1) Vitali et Tornali, *Jahresb. f. Tierch.*, t. XV, p. 89, 1885.

(2) Bornträger, *Zeitsch. f. anal. Ch.*, t. XX, p. 314.

(3) Zeehuisen, *Jahr. f. Tierch.*, 1893, p. 90-92.

(4) W. J. Smith, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVII, p. 1, 1892.

(5) Jaffé, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VII, p. 297.

(6) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 55 et 101, 1880.

nique (p. 820) qui constitue, dans le soufre neutre urinaire, la partie difficilement oxydable (Salkowski) (1).

Dans la plupart des cas, les modifications chimiques éprouvées par les composés organiques que nous venons de passer en revue sont le résultat d'oxydations; en effet, par l'ensemble de ses réactions, l'organisme animal est un foyer d'oxydation, mais il s'y produit cependant, même à l'état normal, des réductions; ainsi le ferricyanure de potassium est excrété à l'état de ferrocyanure; l'acide malique et l'asparagine sont transformés, en partie tout au moins, en acide succinique.

### ACIDE UROCHLORALIQUE

(TRICHLORÉTHYLGLYCUONIQUE)



Cet acide, découvert par Musculus et v. Mering (2), se rencontre dans l'urine après ingestion de chloral; il a été extrait aussi en quantité notable de l'urine de chien par Külz (3).

Une dose de 4 à 5 grammes de chloral, par jour, est suivie de l'excrétion de 10 à 12 grammes d'acide urochloralique.

**Extraction.** — L'extrait sirupeux de l'urine, additionné d'acide sulfurique, est épuisé à plusieurs reprises par l'alcool éthéré (1 p. 2); la solution distillée laisse un résidu qu'on neutralise par la potasse, évapore à consistance d'extrait et reprend par l'alcool à 90°; la solution filtrée, additionnée d'éther, donne un précipité d'urochloralate de potassium qu'on purifie par cristallisation aqueuse, en présence du noir animal. Le sel, additionné d'acide chlorhydrique, met en liberté l'acide urochloralique.

**Propriétés.** — L'acide urochloralique cristallise en aiguilles groupées en étoiles, solubles dans l'eau et l'alcool, presque insolubles dans l'éther.

Il est lévogyre, réduit à chaud la liqueur cupro-potassique, brunit par ébullition avec la potasse, décolore l'indigo sulfurique, et se distingue de la glucose (ou lévulose) par son inactivité à l'égard des réactifs de Böttger ou de Trommer (Bornträger) (4). Monobasique, il forme des sels solubles et bien cristallisés avec la plupart des métaux et répondant à la formule  $C^8H^{10}Cl^2O^7M$ .

Külz lui a attribué la formule  $C^8H^{13}Cl^2O^7$ , à la suite de l'analyse de son sel

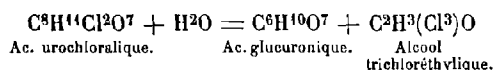
(1) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 100.

(2) Musculus et v. Mering, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. VIII, p. 662, 1875.

(3) Külz, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1881, p. 337, et *Ber. d. ch. Gesellsch.*, 1881, p. 2291.

(4) Bornträger, *Arch. Pharm.* (3), t. XVI, p. 415.

sodique; v. Mering (1) a proposé, comme seule exacte, la formule  $C^8H^{14}Cl^{2}O^7$ , en se basant sur la décomposition de ce composé par l'ébullition avec l'acide sulfurique ou chlorhydrique étendu, en acide glycuronique et alcool trichloréthyl-ique :



L'ingestion du butylchloral est suivie de l'excrétion, par les urines, du sel potassique de l'ACIDE UROBUTYLCHLORALIQUE ou trichlorobutylglycuronique (Külz), qui prend naissance dans des conditions analogues à celles qui régissent la production du précédent.

#### B. — COMPOSÉS DE LA SÉRIE AROMATIQUE

Un certain nombre de corps de la série aromatique peuvent traverser l'économie et se retrouver inaltérés dans les urines, tels, par exemple, la plupart des alcaloïdes et diverses matières colorantes d'origine végétale; mais beaucoup y subissent des modifications profondes avant d'arriver aux urines, modifications qui, à la différence de ce qui se passe pour beaucoup de corps de la série grasse; n'arrivent pas à une simplification ou à une désagrégation moléculaire complète, et donnent, par des processus d'oxydation ou de synthèse, des composés plus complexes qui passent dès lors dans l'excrétion urinaire. De ces synthèses dans l'organisme animal, la première connue est celle de la transformation de l'acide benzoïque ingéré en acide hippurique excrété (Wöhler, 1827), après union préalable au glyocolle en un point de l'organisme aussi inconnu encore aujourd'hui que l'origine certaine de ce glyocolle. Comme pour les corps de la série grasse, nous allons distribuer entre plusieurs classes les composés de la série aromatique qui doivent retenir notre attention.

1° **Hydrocarbures.** — La benzine est éliminée, après transformation en phénol, sous la forme d'acide phénylsulfurique (Baumann), et pourrait même, d'après Nencki et Giacosa (2), subir une oxydation plus avancée et se transformer en dioxybenzine ou pyrocatechine :



qui est également éliminée à l'état de sulfoconjugué.

L'acide picrique est excrété une partie en nature, une autre partie à l'état d'acide sulfoconjugué, et une dernière probablement à l'état d'acide picramique (Karplus) (3).

Les deux éléments de la créosote, le créosol et le gaïacol, passent également dans l'urine sous forme d'acides sulfoconjugés; après injection sous-cutanée,

(1) V. Mering, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 480.

(2) Nencki et Giacosa, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XI, p. 223, 1881.

(3) Karplus, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XXII, p. 210, 1893.

l'élimination est terminée en vingt-quatre heures ; les lavements créosotés sont suivis d'une élimination, en nature, d'une notable partie de la créosote, 30 à 60 p. 100. On recherche les dérivés de la créosote dans l'urine par la distillation avec un peu d'acide sulfurique ; on agite un centimètre cube du produit avec un centimètre cube de chloroforme ; on ajoute un fragment de potasse, et l'on chauffe à 60° ; il se produit une coloration rouge (Imbert) (1).

Les *homologues supérieurs de la benzine* subissent également des oxydations, mais, cette fois, de préférence dans les chaînes latérales qui se transforment en carboxyles et donnent alors des acides homologues de l'acide benzoïque, ainsi :

Le toluène*	$C^6H^5.CH^3$	devient l'acide benzoïque	$C^6H^5.CHOH$ ;
Le xylène	$C^6H^4(CH^3)^2$	devient l'acide toluïque	$C^6H^4.CH^3.COOH$ ;
Le cymène	$C^6H^4 \begin{cases} C^3H^7 \\ CH^3 \end{cases}$	devient l'acide cuminique.	$C^6H^4 \begin{cases} C^3H^7 \\ COOH \end{cases}$
La propylbenzine	$C^6H^5.C^3H^7$	devient l'acide phénylpropionique	$C^6H^5.C^2H^4.COOH$ .

Une oxydation analogue se produit sur les *dérivés de substitution* chlorés, bromés et nitrogénés des hydrocarbures précédents, et donne des dérivés homologues, cette fois, des acides benzoïques substitués. Ainsi :

- La benzine monochlorée  $C^6H^4Cl$  donne le phénol chloré  $C^6H^4Cl.OH$  ;  
 Le bromotoluène  $C^6H^4Br.CH^3$  devient l'acide bromobenzoïque  $C^6H^4Br.COOH$  ;  
 Le nitrotoluène  $C^6H^4(AzO^2).CH^3$  devient l'acide nitrobenzoïque  $C^6H^4(AzO^2).COOH$ .

**2° Composés à fonctions diverses.**— Un grand nombre d'autres produits aromatiques, aldéhydiques, aminés, amidés, acétoniques, etc., subissent une transformation analogue dans les chaînes latérales greffées sur le noyau  $C^6H^5$ , lesquelles se convertissent, par oxydation, en carboxyle  $CO^2H$  qui, restant uni à  $C^6H^5$ , constitue l'acide benzoïque. Citons, comme exemple :

L'aldéhyde benzoïque	$C^6H^5.CHO$
La benzylamine	$C^6H^5.CH^2.AzH^2$
La benzamide	$C^6H^5.CO.AzH^2$
L'acétophénone	$C^6H^5.CO.CH^3$
L'acide cinnamique	$C^6H^5.CH = CH.CO^2H$ , etc.

Ici encore, nous pouvons donner un exemple d'un phénomène de réduction concomitant des oxydations habituelles à l'économie : l'ingestion aussi bien que l'injection sous-cutanée, chez le lapin, de la méthanitrobenzaldéhyde  $C^6H^4(AzO^2).CHO$ , est suivie de l'apparition, dans les urines, de l'acide acétylamidobenzoïque  $C^6H^4(AzH^2).COOH$ . Le processus de réduction ne peut évidemment prendre sa source dans l'intestin, mais seulement dans les tissus, après l'inject-

(1) Imbert, *Bull. gen. de thérap.*, 1892, 15 juin.

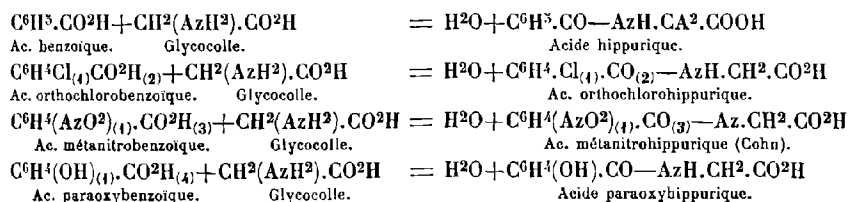
tion sous-cutanée, et cependant l'injection de l'acide méτανitrobenzoïque donne lieu seulement à une excrétion d'acide nitrohippurique (R. Cohn) (1).

Tous les nouveaux acides, substitués ou non, obtenus par oxydation des carbures d'hydrogène, de leurs dérivés substitués, des autres composés aromatiques à fonctions diverses, sont éliminés par les urines, au moins en partie, sous la forme d'acides hippuriques, par suite de leur combinaison avec le glycocole. Mais une partie des composés primitifs, échappant à l'oxydation, passe dans l'urine à l'état d'acides sulfoconjugués (hydrocarbures, phénols) et d'acides glycuroniques également conjugués (benzol, phénol, naphтол, camphre, etc., (Voir p. 868).

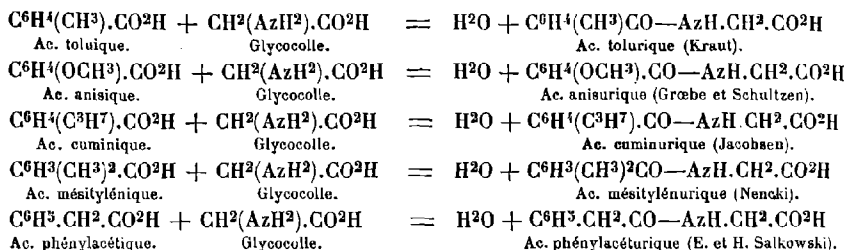
Nous avons fait ailleurs l'étude des composés glycuroniques contenus dans l'urine normale, et indiqué tout au moins la production accidentelle des autres après l'absorption des divers composés aromatiques qui leur donnent naissance ; à propos de la cystine, nous avons parlé de la combinaison glycuronique de l'acide chlorophénylmercaptopurique, qui apparaît dans l'urine du chien après injection de benzol chloré dont une partie seulement, transformée par oxydation en phénol chloré, est éliminée sous la forme d'acide chlorophénylsulfurique. Nous connaissons également le mode d'élimination des composés à fonction phénolique dans l'état de dérivés sulfoconjugués: il ne nous reste donc plus qu'à montrer que la synthèse de l'acide hippurique au moyen du glycocole et de l'acide benzoïque, dans l'organisme animal, n'est qu'un cas particulier d'un processus général.

#### a. Acides hippuriques substitués

On a dit précédemment que c'est à Wöhler que remonte la découverte de la synthèse de l'acide hippurique dans l'économie animale, après l'ingestion d'acide benzoïque. Celui-ci se combine au glycocole pour donner naissance à l'acide qui est caractéristique de l'urine des herbivores. Beaucoup d'autres acides de la série aromatique subissent, après leur ingestion, une transformation synthétique du même genre aboutissant à la production de dérivés substitués de l'acide hippurique; les substitutions effectuées dans les acides originaires, ainsi que les isoméries de position, se retrouvent intactes dans les dérivés synthétiques correspondants, comme le montre le tableau suivant :



(1) R. Cohn, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 433, 1893.



Après son injection sous-cutanée, chez le lapin, la pyridine apparaît également dans les urines sous la forme d'*acide  $\alpha$ -pyridinurique*; de même l'acide  $\beta$ -naphthoïque, ingéré par le chien ou le lapin, est excrété sous la forme d'*acide  $\beta$ -naphthurique*, tandis que l'acide  $\alpha$  passe non transformé (R. Cohn) (1).

De tous ces acides de synthèse, à part l'acide hippurique, le plus intéressant est l'acide oxhippurique ou salicylurique, par suite de l'emploi thérapeutique si fréquent de l'acide salicylique et de ses dérivés (salicylate de soude, salol, etc.), à l'intérieur.

#### 1. — ACIDE SALICYLURIQUE



L'acide salicylurique ou oxhippurique a été découvert par Bertagnini (1).

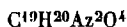
**Extraction.** — On concentre l'urine à sirop et épuise la masse fluide, séparée des sels cristallins, au moyen de l'éther; la solution étherée, évaporée, laisse un résidu aqueux très acide qui se prend en une masse cristalline par évaporation dans le vide sec. Ces cristaux essorés sont purifiés par cristallisation dans l'eau bouillante; on les chauffe enfin à 150°, dans un courant d'air qui entraîne l'acide salicylique non transformé et laisse l'acide salicylurique plus fixe. On trouve que, en général, un tiers de l'acide salicylique ingéré passe dans les urines à l'état d'acide salicylurique.

**Propriétés.** — L'acide salicylurique est un corps solide, cristallisé en aiguilles incolores, minces et brillantes, de saveur amère; sa réaction est fortement acide. Très soluble dans l'eau bouillante, il se dissout encore dans l'alcool et l'éther; il fond à 160°, devient brun et commence à se décomposer à 170°. — Les acides bouillants le dédoublent en acide salicylique et glycocolle. Comme l'acide salicylique, il donne, avec le chlorure ferrique, une coloration violette très foncée. Acide monobasique, il forme des sels bien cristallisés.

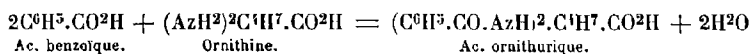
(1) R. Cohn, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, 1893.

(1) Bertagnini, *Ann. de Ch. et de Phys.* (3), t. XLVII, p. 178.

## 2. — ACIDE ORNITHURIQUE

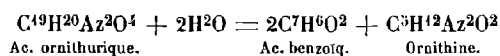


Jaffé (1) a découvert que l'ingestion d'acide benzoïque par les oiseaux était suivie de l'apparition, dans leurs excréments, non pas de l'acide hippurique, mais d'un corps particulier, également à fonction acide et résultant de l'union de l'acide benzoïque à une matière azotée particulière, l'*ornithine*, qui paraît être l'acide diamido-valérique. Pour rappeler les conditions spéciales de sa formation synthétique, Jaffé a nommé ce nouveau composé *acide ornithurique* :



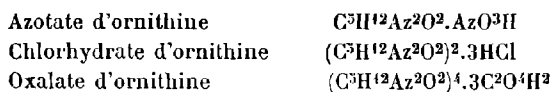
Cet acide cristallise en fines aiguilles incolores, fusibles à 182°, peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool bouillant. Sa solution rougit le tournesol et se comporte comme un acide monobasique dont les sels alcalins sont cristallins et solubles.

L'acide chlorhydrique le dédouble, à l'ébullition, en ses générateurs, l'acide benzoïque et l'ornithine :



Le toluène, administré à des oiseaux, est de même transformé en acide ornithurique, ce qui exige son oxydation préalable avec production d'acide benzoïque.

**Ornithine**  $C^3H^{12}Az^2O^2$ . — L'ornithine est une base solide, déliquescente, faiblement alcaline et caustique, d'une odeur désagréable ; elle rougit à l'air et dissout aisément les oxydes d'argent et de cuivre ; elle forme des sels cristallisables :



## b. Acides uramiques

De même que, dans la série grasse, les acides amidés de la série du glycolle, la taurine et la tyrosine, sont transformés dans l'économie, par une synthèse avec les éléments de la carbimide  $COAzH$ , en acides uramiques, de même certains dérivés amidés de la série aromatique peuvent être éliminés de l'économie

(1) Jaffé, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, t. X, p. 1926, 1877, et t. XI, p. 406, 1878.

animale, après leur ingestion, sous une forme semblable. C'est ainsi que l'acide sulfanilique  $\text{HO.SO}^2.\text{C}^6\text{H}^4.\text{AzH}^2$  se retrouve dans les urines du chien à l'état d'acide sulfanilcarbamique  $\text{HSO}^3.\text{C}^6\text{H}^4.\text{AzH.CO.AzH}^2$  (Ville) (1), et que les acides ortho- et para-amidosalicyliques  $\text{C}^6\text{H}^3(\text{OH})(\text{CO}^2\text{H})(\text{AzH}^2)$  se transforment, chez le chien et le lapin, en acides salicylcarbamiques correspondants  $\text{C}^6\text{H}^3(\text{OH})(\text{CO}^2\text{H})(\text{AzH.CO.AzH}^2)$  (Pruszyński) (2).

3° Bases. — L'aniline passe dans les urines sous la forme de la combinaison sulfo-conjuguée du paramidophénol  $\text{H}^2\text{Az.C}^6\text{H}^4.\text{O.SO}^3\text{H}$  (Müller) (3), et n'y apparaît en nature qu'après l'ingestion d'une dose trop forte. De même, l'acétanilide ou antifebrine est excrétée partie à l'état d'acétylparamidophénolsulfate alcalin  $\text{CH}^3.\text{CO}-\text{HAz}-\text{C}^6\text{H}^4.\text{O.SO}^2.\text{OM}$ , partie en nature des combinaisons glycuroniques du paramidophénol et de l'acétylparamidophénol (Mörner (4), Jaffé et Hilbert).

La phénacétine et la salicylphénacétine passent inaltérées dans l'urine (Schubenko) (5).

L'antipyrine passe en nature dans les urines, mais détermine une augmentation des sulfoconjugués (Müller).

La plupart des alcaloïdes sont éliminés en forte proportion par les urines, en particulier la morphine, la quinine, la caféine, le théobromine, et la strychnine.

Il y aurait lieu d'étudier l'élimination des matières alcaloïdiques, leucomaïnes, toxines, etc., qui constituent les principes actifs des sérums divers employés aujourd'hui dans la pratique de la sérothérapie.

4° Matières colorantes et odorantes. — Beaucoup de matières colorantes, on pourrait dire presque toutes, sont éliminées par les urines; telles sont les pigments de l'indigo, de la garance, de la gomme-gutte, de la rhubarbe, du séné, du campêche, des carottes, des mûres, des cerises, etc. Il en est de même des principes odorants de la valériane, du safran, des baumes, de l'asa fœtida, du castoreum; l'ingestion de l'essence de térébenthine ou son inhalation est suivie de l'apparition d'une odeur manifeste de violettes dans les urines qui ne sentent rien après usage de la terpine, laquelle n'est cependant qu'un hydrate cristallisé de la précédente. L'urine devient jaune verdâtre sous l'influence de la santoline.

En somme, l'étude de l'élimination des matières colorantes et odorantes, naturelles ou artificielles, ou de leurs modifications et transformations dans l'organisme, laisse encore beaucoup à désirer.

(1) Ville, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXIV, p. 228, 1892.

(2) Pruszyński, *Jahr. f. Tierch.*, t. XXII, p. 76, 1892.

(3) Müller, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1887, p. 25.

(4) Morner, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 12, 1888.

(5) Schubenko, *Jahr. f. Tierch.*, t. XXII, p. 76, 1892.



## EXCRÉTION LACRYMALE; LES LARMES

### Sécrétion des larmes

Les larmes sont sécrétées par les *glandes lacrymales* au nombre de deux, une pour chaque œil. Ces glandes en grappe ont une structure analogue à celle des glandes salivaires. Leurs acini sont tapissés par des cellules épithéliales transparentes qui deviennent opaques au moment où la sécrétion est suractivée.

La sécrétion lacrymale est *continue*, mais extrêmement faible dans les conditions normales : 6<sup>sr</sup>,4 en vingt-quatre heures, d'après Magaard (1); le liquide qu'elles donnent en très petite quantité, et qui sert à lubrifier le globe oculaire, possède-t-il la même composition que les larmes proprement dites? Le défaut d'analyse n'autorise aucune affirmation, ni dans un sens, ni dans l'autre. Cette sécrétion paraît être une simple filtration, sans desquamation ni fonte épithéliale, et sans accompagnement de sécrétion muqueuse; la mucine trouvée par quelques expérimentateurs (Gorup-Besanez) (2) provient vraisemblablement des glandes de Meibonius.

On conçoit alors que les variations locales de la *pression sanguine* influencent le flux lacrymal qui augmente d'intensité dans tous les cas où la circulation veineuse est gênée ou arrêtée momentanément, comme dans la toux, l'effort, le rire, le vomissement, etc.

Le *nerf sécréteur* principal est le lacrymal, dont l'excitation du bout périphérique provoque, chez les animaux, des larmes abondantes; sa section est suivie plus ou moins rapidement d'une sécrétion continue, analogue à la sécrétion paralytique du pancréas. La *sécrétion réflexe* est indépendante du nerf lacrymal et se fait principalement par le sympathique du cou qui détermine une sécrétion trouble et fortement alcaline, et par le trijumeau qui provoque une sécrétion limpide.

La sécrétion lacrymale augmente sous l'influence de l'ésérine, diminue ou s'arrête après absorption d'atropine.

(1) Magaard, *Virchow's Arch.*, t. LXXXIX, 1882.

(2) Gorup-Besanez, *Ch. physiol.*, trad. franç., 1880, t. II, p. 571.

Les larmes s'étalent sur la partie extérieure du globe oculaire; là, une partie disparaît par évaporation, une autre partie rentre dans le canal lacrymal et, dans le cas de sécrétion surabondante (pleurs), l'excès, débordant les paupières, s'écoule le long des joues.

### Propriétés et composition des larmes

Le liquide lacrymal est incolore, inodore, d'une saveur franchement salée et de réaction alcaline. Au microscope, il ne montre que de très rares débris épithéliaux et quelques globules muqueux. Les analyses suivantes, dues à Lerch (1) et à Magaard, donnent la composition des larmes :

ÉLÉMENTS	LERCH	MAGAARD
Eau.....	982,00	981,20
Albumine et traces de mucus..	5,00	14,60
Chlorure de sodium.....	13,00	4,20
Sels minéraux divers.....	0,20	
	1000,20	1000,00

Les larmes renferment donc environ 18 p. 1000 de principes solides, dans lesquels la proportion des matières organiques et des sels minéraux varie dans d'assez fortes proportions, ainsi qu'il paraît résulter des chiffres précédents. Cependant Harnack (2) a obtenu, plus récemment, des résultats qui sont en harmonie avec ceux de Lerch; d'après lui, le liquide lacrymal contient 14 p. 1000 de chlorure de sodium, et la proportion de cet élément salin à l'extrait sec total est de 72,2 p. 100.

Les matières organiques sont formées d'un peu d'*albumine* coagulable par la chaleur et précipitable par l'eau en excès (*globuline? dacryoline*), de traces de *mucine* et de *corps gras*, et d'une minime proportion d'une matière azotée jaunâtre. Les sels minéraux, constitués pour la presque totalité par le *chlorure de sodium*, ne contiennent que des traces de *phosphates alcalins* et *terreux*.

La *DACRYOLINE*, albumine de Lerch, ne se trouve qu'en très minime quantité dans le liquide lacrymal normal, mais augmente notablement dans les conjonctivites; visqueuse et non miscible aux larmes, elle forme sur la conjonctive, et parfois sur la cornée, une couche transparente; elle n'est coagulée ni par la chaleur ni par les acides, mais par l'eau pure qui la transforme en une masse floconneuse ou grumelée.

La graisse, la mucine et la matière azotée jaunâtre paraissent provenir des glandes de Meibonius dont on n'a pas encore étudié le liquide de sécrétion.

### Origine, rôle physiologique

Le liquide lacrymal paraît être un simple produit de filtration de certains éléments salins du sérum sanguin, dont les matières albuminoïdes restent dans les

(1) Arit, *Analyse des larmes par Lerch*, Arch. f. Augenheilkunde, t. II, p. 137.

(2) E. Harnack, *Forsch. d. Med.*, 1893, p. 91, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 260, 1893.

capillaires, retenues par la non-perméabilité, pour elles, des membranes animales. A l'état normal, dans les conditions habituelles de pression du système artériel, il n'est sécrété qu'en quantité si faible qu'on ne peut lui attribuer d'autre rôle que celui de lubrifier la surface du globe oculaire et d'assurer sa mobilité dans l'orbite ; il peut également entraîner ou dissoudre un corps irritant déposé entre les paupières.

Le liquide des larmes possède des propriétés bactéricides manifestes, suivant J. Bernheim (1).

### CALCULS LACRYMAUX, DACRYOLITHES

Les dacryolithes, calculs des conduits excréteurs de la glande lacrymale, sont extrêmement rares, probablement à cause de la minime quantité des éléments solides que contient le liquide lacrymal. La littérature scientifique en cite trois cas, dont la description n'entraîne, pour aucun, l'absolue certitude de leur formation dans les canaux glandulaires, c'est-à-dire leur différenciation des concrétions calcaires de la conjonctive, productions pathologiques moins rares.

Le premier est relatif à un petit calcul blanc resté engagé dans un des conduits lacrymaux, sans qu'on ait pu l'extraire (Laugier et Rochelot) (2). Dans le second cas, il s'agit de calculs multiples, rejetés au nombre de vingt-trois en quatre jours, avec symptômes douloureux dans l'orbite et écoulement de larmes ; ces calculs petits, rugueux, très durs et d'un blanc sale, rappelaient des fragments de mortier ; le plus gros avait deux millimètres un quart de diamètre. Au microscope, ils ressemblaient à de la chaux impure subdivisée par de petites cloisons siliceuses. L'analyse chimique y décéla du phosphate de chaux avec très peu de carbonate, et une trace seulement de matière organique. Suivant l'auteur de cette observation, Meade (3), ces calculs étaient probablement logés dans les conduits lacrymaux.

Le troisième cas, observé par Walther (4), est analogue au précédent ; pendant quelque temps, l'œil gauche d'abord, puis ensuite l'œil droit rejeta un, deux ou trois calculs anguleux, gros au maximum comme un pois, d'une matière peu compacte s'écrasant sous la pression du doigt en un sable grisâtre ; l'affection dura dix semaines et récidiva dix ans plus tard. On ne fit pas l'analyse de ces calculs.

(1) J. Bernheim, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 674, 1893.

(2) Laugier et Rochelot, *Observation de dacryolithe*, trad. de Mackenzie, notes, p. 6 et 7, 1844.

(3) Meade, *London. med. Gaz.*, t. XV, p. 628, 1835.

(4) Walther, *Observ. de dacryolithe*, *Zeitsch. f. Chir. u. Augenheilk.*, t. I, hft. 1.



## EXCRÉTIIONS CUTANÉES

### 1° SUEUR

#### Sécrétion sudorale

La sueur est sécrétée par des glandes en tubes, *glandes sudoripares*, formées d'un cul-de-sac sécréteur replié sur lui-même et constituant un glomérule glandulaire logé dans la couche profonde du derme ; ce glomérule de 4 centièmes de millimètre de diamètre environ, présente l'aspect d'un paquet intestinal microscopique. Son canal excréteur, qui s'ouvre à la surface de la peau par un petit orifice libre, traverse l'épiderme sans être limité par une membrane spéciale, et les cellules épithéliales qui le constituent sont en contact direct avec les cellules épidermiques périphériques. Le tube glomérulaire possède, entre son épithélium glandulaire sécréteur et sa membrane propre, une couche musculaire de fibres lisses (Ranvier). Ces glandes sont disséminées sur toute la peau, en nombre variable suivant les régions ; au total, leur nombre est d'environ deux millions, et leur surface sécrétante représente environ le quart de la surface sécrétante des reins.

L'excrétion de la sueur est *continue*, comme sa sécrétion ; mais, dans les conditions ordinaires, le liquide, arrivé dans le canal excréteur dépourvu de membrane propre, pénètre par imbibition dans les interstices des cellules épithéliales périphériques les plus superficielles, s'y diffuse et disparaît par évaporation en constituant la *perspiration insensible*. Ce n'est que quand la quantité de sueur devient considérable qu'elle dépasse la capacité d'imbibition de l'épiderme et apparaît sous forme de gouttelettes plus ou moins volumineuses, à l'orifice des canaux sudoripares.

Dans la PERSPIRATION CUTANÉE, l'excrétion de l'eau augmente avec l'élévation de la température, que la peau soit nue ou couverte de vêtements ; mais elle diffère en valeur absolue ; ainsi, c'est à 36° que l'excrétion par la peau *nue* atteint le même volume que celle de la peau *couverte* à 32°. La quantité d'eau éliminée par la seule perspiration de la peau couverte à 32-33°, est plus forte que celle de la peau nue, entre 34 et 45°, sous forme de perspiration et de sueur ; l'excrétion

abondante de la peau couverte, au-dessous de 32°, provient donc uniquement d'une augmentation de la perspiration, et il en résulte encore que l'excrétion sudorale n'est pas déterminée par la nécessité d'un accroissement brusque de l'élimination aqueuse par la peau, mais par des causes encore inconnues. Le volume d'eau éliminé par la perspiration insensible, dans les vingt-quatre heures, à la température de 32° qui est la moyenne habituelle de la peau couverte de vêtements, et pendant le repos, oscille entre deux et trois litres (Schierbeck) (1).

La sécrétion sudorale paraît encore être une *simple filtration*, comme celle des larmes; et, malgré l'activité relativement considérable de la desquamation épithéliale qui l'emporte de beaucoup sur celle des reins, ce n'est que dans les premières parties de sueur recueillie que l'on trouve des débris épithéliaux entraînés par le liquide et provenant surtout de la couche cornée de l'épiderme.

La sécrétion de la sueur est sous la dépendance quelquefois simultanée de la pression sanguine et de l'innervation. D'une manière générale, toute *augmentation de pression* dans les capillaires de la peau est suivie d'une augmentation de la sécrétion sudorale; agissent ainsi, la chaleur qui dilate les capillaires et les artérioles de la peau, l'exercice musculaire, mais avec des variations individuelles considérables, les boissons très abondantes; les substances dites sudorifiques ou diaphorétiques interviennent en augmentant la pression générale du sang dans l'organisme. Certains composés alcalins provoquent directement une hypersécrétion sudoripare: la pilocarpine et le jaborandi, la muscarine, la nicotine, la morphine et l'opium, la physostigmine, l'ammoniaque, tandis que l'atropine, l'agaric, etc., ont une action inverse. Suivant Luchsinger (2), l'action prolongée du froid et de la chaleur diminue également l'excrétion de la sueur.

La sécrétion de la sueur, comme la plupart des sécrétions, peut être provoquée par des *nerfs vasculaires* d'une part, par des *nerfs sécréteurs* ou excito-sudoraux de l'autre. Le plus souvent, les deux genres de nerfs interviennent simultanément, et l'action excito-sécrétrice est accompagnée d'une dilatation des capillaires cutanés; mais, quelquefois, cette dernière manque, comme par exemple dans les sueurs froides de l'agonie et de certains accès fébriles. Il existe des centres nerveux sudoripares, centres spinaux, centres corticaux, à position encore mal définie, qui entrent en activité par action réflexe dans certains cas tels que: excitation mécanique de certains nerfs, action de la chaleur sur la peau, irritation de certaines muqueuses, émotions morales, peur, etc., ou par excitation directe sous l'influence de la pilocarpine, de la nicotine, de la physostigmine, ou dans l'asphyxie, la dyspnée, etc.

Certains alcaloïdes ont, en outre, une action locale; ainsi, tandis que l'injection sous-cutanée de pilocarpine ou de muscarine produit localement une sécrétion de sueur, l'atropine, la duboisine et la piturine font disparaître cette sudation locale (Strauss, Cloetta).

(1) Schierbeck, *Etude sur l'excrétion de l'acide carbonique et de l'eau par la peau entre 30 et 39°*. *Du Bois Raymond's Arch., physiol. Abth.*, 1893, p. 116, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 424, 1893.

(2) Luchsinger, *Pflüger's Archiv*, t. XXII, 1880.

Outre les nerfs vasculaires et sécréteurs, il est probable que les glandes sudoripares reçoivent encore des filets destinés aux fibres musculaires de leur paroi.

L'excrétion et, par suite, la sécrétion de la sueur est favorisée par la diminution de pression à la surface de la peau (François Franck) (1).

**Recueil de la sueur.** — Pour recueillir la sueur, on place le sujet nu dans une cuve métallique couverte et à fond incliné, chauffée par un jet de vapeur extérieur (Favre) 2); si l'on veut avoir celle d'une partie déterminée du corps, on l'enveloppe soit d'un tube de verre, soit d'un sac de caoutchouc avec tubulure, dont les bords s'appliquent exactement à la peau, et l'on provoque la sudation par la chaleur artificielle, l'exercice, l'insolation, l'injection d'agents médicamenteux, etc.

### Sueur normale

La sueur est un liquide incolore, plus ou moins limpide, d'une odeur caractéristique, d'ailleurs variable avec la région dont elle provient, d'une saveur salée.

La quantité excrétée dans les vingt-quatre heures, également très variable, est en moyenne de 700 à 900 grammes par jour, mais peut monter à 2 litres, et même au delà, sous l'influence de la chaleur, de l'exercice violent, etc. ; en forçant la sécrétion par le séjour dans une étuve à 45-50° et l'ingestion de boissons abondantes, on peut arriver à des chiffres dix fois plus considérables.

Examinée au microscope, la sueur laisse voir des lamelles épidermiques détachées de la peau et des gouttelettes de graisses provenant des glandes sébacées; par la filtration, elle devient limpide. Sa densité, très faible, est de 1004 à 1006.

On a dit longtemps que la sueur a une réaction acide, sauf à l'aisselle et à l'aîne où elle est neutre ou alcaline, et Hoppe-Seyler a attribué cette acidité au phosphate acide de soude ; cependant Gilibert (3) et Favre ont constaté que, dans la transpiration, le liquide sécrété en premier lieu est toujours acide, puis ensuite la sécrétion devient et reste alcaline pendant toute sa durée. On a attribué cette acidité aux acides gras de la matière sébacée mélangée aux premières portions de la sueur, de sorte que la réaction de la sueur provenant d'un corps dont la peau a été savonnée et rincée à l'eau, serait alcaline. Luchsinger et Trümper ont, d'ailleurs, trouvé que la sueur est toujours alcaline à la paume des mains qui est dépourvue de glandes sébacées; il en est de même de la sueur plantaire du chat, du chien, de la sueur du cheval, etc. Il résulterait, des recherches plus récentes de Tourton (4) vérifiées par François Franck, puis de E. Heuss (5), que la sueur normale est toujours acide et ne devient neutre ou alcaline que dans la sécrétion profuse provoquée par la pilocarpine, les

(1) François Franck. Art. *Sueur*, du Dictionn. encyclop., 1833.

(2) Favre, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XXXV, p. 721, et *Arch. gén. de méd.*, juillet 1833.

(3) Gilibert d'Her court. *Gaz. méd. de Lyon*, mai 1833, et *Rev. médic.*, juin et sept. 1833.

(4) Tourton, *Essai sur la réaction de la sueur*, Th. inaug., Lyon, 1879.

(5) E. Heuss, *Monatsch. f. prakt. Dermat.*, t. XIV, n° 9, 10, 12, 1892.

bains de vapeur (Heuss). Moriggia (1) avait prétendu que la réaction de la sueur dépend de l'alimentation, et que, par suite, la sueur des herbivores est alcaline et celle des carnivores, au contraire, acide.

### Constitution chimique de la sueur

Les éléments constitutants de la sueur peuvent être répartis en deux groupes, suivant qu'ils sont normaux et constants ou anormaux.

LES ÉLÉMENTS CONSTANTS et normaux sont l'eau ; — comme substances azotées, l'urée et peut être la créatinine, la leucine, et la tyrosine ; — des matières organiques non azotées : graisses et acides gras volatils, formique, acétique, propionique, butyrique, caproïque, etc., qui, suivant la prédominance de l'un ou de l'autre, donnent à la sueur son odeur caractéristique variant suivant les régions du corps, les acides stéarique, oléique, succinique, cérotique, oxalique, phénolsulfurique et skatolsulfurique, ainsi que des acides oxygénés aromatiques rougissant la réactif de Millon (Kast), de la cholestérine, de l'acide lactique (Favre), et peut-être de l'acétone (Devoto), — enfin des sels minéraux, chlorures, phosphates et sulfates alcalins, phosphates terreux, parmi lesquels le chlorure de sodium prédomine, et de l'acide carbonique libre.

COMME ÉLÉMENTS INCONSTANTS ou douteux, on a trouvé dans la sueur : de l'albumine dans la transpiration abondante provoquée par l'enveloppement dans une couverture de laine, à la suite d'un bain très chaud ou d'un séjour à l'étuve de vapeur humide. Leube attribue cette albumine, dont on ne trouve, d'ailleurs, que des traces, à une hyperémie cutanée comparable à l'hypersecretion rénale qui s'accompagne d'un peu d'albuminurie ; Gaube (2) a signalé récemment la présence, dans la sueur humaine, indépendamment de l'albumine (0,452 p. 1000), des traces de ferments digestifs : diastase, pepsine et émulsine ; — l'acide hydrotique de Favre, acide spécial à la sueur, de nature azotée, mal défini ; — l'acide lactique à l'état de sel sodique, signalé par Favre ; — la créatinine, à la suite de bains de vapeur (Capranica) ; — des pigments diversement colorés, peut être d'origine sébacée, comme les matières grasses et les acides gras.

LES ÉLÉMENTS ANORMAUX qu'on a signalés à l'état pathologique, dans la sueur, sont : l'albumine, l'acide urique, la glucose chez les diabétiques, les pigments biliaires dans l'ictère, la chromidrose bleue, l'hématidrose rouge, l'urée en excès dans l'urémie, les sels ammoniacaux, l'oxalate de chaux dans la goutte, etc.

### Composition de la sueur

On doit à Favre, Funke, Schottin et Anselmino des analyses quantitatives de la sueur ; mais le tableau suivant, qui résume leurs résultats, montre qu'ils sont incomplets et surtout peu comparables :

(1) Moriggia, *Molesch. Unters. zur Naturlehre*, t. IX, p. 129, 1873.

(2) Gaube, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1891, p. 115.



## ANALYSE DE LA SUEUR

ÉLÉMENTS	FAVRE	FUNKE	SCHOTTIN	ANSELMINO	
				I	II
Eau.....	995,573	988,44	977,40	995,00	987,50
Matières solides.....	4,427	11,60	22,60	5,00	12,50
Epithélium.....	»	2,49	4,20	0,40	0,25
Graisses.....	0,013	»	»	»	»
Lactates.....	0,317	»	»	»	»
Hydrotates.....	1,562	»	»	»	»
Matières extractives.....	0,005	»	11,30	1,45	3,62
Urée.....	0,004	1,55	»	»	»
Chlorure de sodium.....	2,230	»	3,60	2,40	6,00
— potassium.....	0,024	»	»		
Phosphate de soude.....	Traces	»	»	»	»
Sulfates alcalins.....	0,011	»	1,31	1,05	2,62
Phosphates terreux.....	Traces	»	0,39	»	»
Total des sels.....	»	4,36	7,10	»	»

Dans ce tableau, les matières extractives sont constituées par le résidu de l'extrait alcoolique, les lactates, acétates et l'acide acétique libre, ainsi que par un corps nommé albuminate de potasse par Fabre, mais insuffisamment caractérisé; dans l'analyse de Schottin, les 11<sup>rs</sup>,30 de matières extractives représentent toutes les matières organiques trouvées par l'auteur.

Des chiffres qui précèdent, il résulte que la sueur présente une composition très variable, ce qui n'a, d'ailleurs, rien d'étonnant; elle contient de 4,4 à 22,6 p. 1000 d'éléments solides dont environ un tiers de matières minérales, parmi lesquelles prédomine le chlorure de sodium. Cette composition est absolument différente de celle de l'urine.

La sueur contiendrait également, d'après Favre, 0<sup>rs</sup>,3 environ d'acide lactique à l'état de sel sodique, par litre; l'acide sudorique ou hydrotique, du même auteur, répondant à la formule  $C^{10}H^{16}Az^2O^{13}$  d'ailleurs fort douteuse, serait également sous la forme de sel sodique. La proportion d'urée contenue dans la sueur paraît très variable; tandis que Favre n'en a trouvé que 0<sup>rs</sup>,04 pour les vingt-quatre heures, Funke (1) donne le chiffre de 1<sup>rs</sup>,3 par jour ou 1<sup>rs</sup>,55 par litre de sueur, et admet qu'elle peut monter jusqu'à 10 grammes dans des circonstances exceptionnelles.

Argutinsky (2) a fait une étude approfondie de l'excrétion azotée par la sueur provoquée à l'aide de bains de vapeur et recueillie dans deux expériences sous le volume de 225 et 330 centimètres cubes.

Voici les résultats de l'analyse de ces deux liquides :

(1) Funke, *Moleschott's Unters.*, t. IV, p. 36.

(2) Argutinsky, *Pflüger's Archiv*, t. XLVI, p. 594, 1890.

## PROPORTION DES ÉLÉMENTS AZOTÉS DE LA SUEUR

	LIQUIDE A COMPOSITION		LIQUIDE B COMPOSITION	
	Pour 100 p.	Pour 225 <sup>cc</sup>	Pour 100 p.	Pour 330 <sup>cc</sup>
Azote total.....	0,110	0,2475	0,0774	0,2555
Azote de l'urée.....	0,0753	0,1694	0,0580	0,1914
Urée calculée.....	0,161	0,363	0,124	0,410
Ammoniaque préformée.....	0,0042	0,0095	0,0055	0,0181
Urée pour 100 d'Az total.....	68,5	»	74,9	»

L'auteur a fait encore quelques recherches sur l'influence du travail dans les conditions normales de vêtue et autres, en dosant l'azote dans le liquide obtenu par la macération des flanelles et des vêtements dans une solution aqueuse d'acide oxalique à  $\frac{1}{1000}$ ; à la suite de longues promenades estivales, il a obtenu les chiffres de 0,759 et 0,7539 d'azote total dans la sueur, 18,85 d'azote total dans l'urine de la journée, soit une proportion de 4,7 p. 100 de l'azote urinaire; l'expérience renouvelée en octobre, et cette fois avec une sudation faible, lui a donné 0,3755 et 0,2195 d'azote total. Ces résultats démontrent que le travail musculaire un peu violent détermine une élimination d'azote par la sueur qui n'est pas négligeable.

Des recherches quantitatives spéciales ont eu pour objet la détermination des éléments salins de la sueur. Favre a comparé la composition moyenne des éléments minéraux de 14 litres d'urine et d'autant de sueur provenant du même individu; voici les chiffres auxquels il est arrivé :

	URINES	SUEUR
Chlorures.....	57,02	34,64
Sulfates.....	21,77	0,16
Phosphates.....	5,38	Traces
Alcalis comptés en soude.....	2,49	4,18
Somme des matières organiques.....	139,65	22,92

Ainsi que nous l'avons déjà vu auparavant, la comparaison de ces résultats montre la différence complète qui existe entre les deux excréctions. Elle permet également, comme le dit Gautier (1), de constater que la sueur est un mode puissant d'élimination des alcalis, puisque, pour un gramme d'alcali éliminé par les urines, il y a 4<sup>es</sup>,67 par la sueur sous le même volume.

Cloëz (2) a trouvé, dans le résidu de la calcination de la sueur humaine (*salin*), pour 100 parties :

(1) Gautier, *Ch. biol.*, 1892, p. 477.

(2) Cloëz, *Bull. de la Soc. chim.*, N. S. t. XII, p. 23.

## COMPOSITION DES CENDRES DE LA SUEUR (CLOEZ)

Carbonate de potassium.....	31,82
Sulfate — .....	11,76
Chlorure — .....	16,02
Chlorure de sodium.....	38,54
Pertes.....	1,36
	100,00

On doit à E. Harnack (1) des recherches récentes sur la composition de la sueur et la teneur relative en chlorure sodique des divers liquides de l'économie. Il a opéré sur la sueur d'un rhumatisant obtenue dans un bain de vapeur; deux bains lui ont donné respectivement 710 centimètres cubes de liquide en une heure et 595 centimètres cubes en deux heures. Les deux liquides avaient sensiblement la même composition; nous nous bornerons, par conséquent, à donner l'analyse du premier échantillon :

Densité.....	1005,8	
Extrait sec (pour 1000 parties).	9,1	
Matières organiques.....	2,4	
Chlorure sodique.....	5,2	} Soit 6,6 de sels minéraux.
Phosphate de chaux.....	0,2	
Phosphate de magnésium.....	0,1	
Acide sulfurique.....	0,6	
Potasse.....	0,5	

Disons, en passant, que l'urée représentant environ moitié des matières organiques et 13 p. 100 du résidu sec, l'auteur en déduit que, dans ses observations, il s'est produit une excrétion horaire moyenne de un gramme d'urée environ.

Harnack a dressé un tableau des proportions de chlorure de sodium, en valeur absolue et par rapport à 100 de résidu solide, contenues dans les divers liquides de l'économie; voici quelques-uns de ses résultats :

	CHLORURE DE SODIUM	
	Pour 1000 de liquide	Pour 100 d'extrait sec
Plasma sanguin.....	8,5	8,6
Urine de régime carné.....	12,0	21,9
Urine d'alimentation au pain.....	7,0	30 à 40
Humeur aqueuse.....	7,7	64,1
Larmes.....	14,0	72,2
Sueur.....	6,6	75,0

Les chiffres de la première colonne montrent que, dans les liquides les plus dilués de l'économie humaine, les sels minéraux transsudent à peu près dans la même proportion que les contient le plasma sanguin; mais ceux de la deuxième fournissent la preuve que, de tous ces liquides, la sueur est le plus riche relativement en chlorure sodique, bien qu'elle soit le plus dilué.

(1) E. Harnack, *Forsch. d. Med.*, 1893, p. 91, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 260, 1893.

### Variations physiologiques de composition de la sueur

La composition de la sueur varie dans un certain nombre de circonstances physiologiques qu'il est intéressant de passer en revue :

*a) Influence du mode de sécrétion.* — Plus la sécrétion sudorale est abondante et se prolonge, plus elle s'appauvrit en éléments organiques ternaires, acides gras et graisses, mais beaucoup moins en matières salines; ainsi, elle est d'autant plus concentrée et moins aqueuse que la sécrétion est moins considérable; tandis que les premières parties sont relativement riches en acides gras et produits organiques et de réaction acide, les dernières ne contiennent plus guère que des sels minéraux et sont alcalines. La quantité d'urée augmente avec le volume de la sueur, sans cependant lui être proportionnelle (Funke).

*b) Variations locales.* — Alors que l'odeur particulière de la sueur de certaines régions du corps semble indiquer la présence de produits odorants différents (acides gras et bases volatiles), l'analyse démontre des différences très sensibles dans la proportion des éléments inorganiques. Tandis que le résidu sec de la sueur des pieds donne 4 p. 100 de cendres, celui de la sueur des aisselles n'en donne que 2,4 (Funke); pour 39 de potassium contenu dans 100 parties de cendres de la sueur de l'aisselle, on en trouve 57 dans la sueur des pieds (Schottin). La sueur des aisselles, de l'aîne, des pieds est toujours alcaline et plus riche que celle d'autres parties du corps en principes odorants, graisses et acides gras, et sels minéraux. L'odeur de la sueur tient à la fois à la nature des acides gras qu'elle renferme, et peut être, pour certaines sueurs sinon agréable du moins non désagréable, à la présence d'éthers butyrique, valérique, caproïque, etc., de bases volatiles (méthylamine, triméthylamine), et d'un produit volatil sulfuré d'odeur alliagée, d'origine indéterminée (Gautier).

*c) Influence de l'alimentation.* — On a vu précédemment que, suivant Moriggia, la sueur des herbivores serait toujours alcaline, et celle des carnivores acide. L'ingestion des aliments et surtout la nourriture animale augmente la quantité de sueur; il en est de même, et d'une façon encore plus marquée, de l'ingestion de boissons, surtout chaudes et alcooliques. D'après Meissner, l'alimentation végétale diminue notablement la proportion d'urée contenue dans la sueur.

*d) Influences fonctionnelles.* — La quantité de sueur est notablement augmentée par tout ce qui active la circulation générale et surtout la circulation cutanée, ou appelle le sang à la peau, ainsi : l'exercice musculaire, les bains chauds, les bains de vapeur ou d'étuve, la chaleur artificielle (étuve sèche, insolation). Les impressions psychiques, crainte, honte, douleur, provoquent une sudation anormale, froide, visqueuse et localisée. Il existe une corrélation bien marquée entre les deux excrétions cutanée et urinaire; la quantité d'urée contenue dans l'urine diminue en raison inverse de l'intensité de la transpiration cutanée, cette diminution restant indépendante de celle de l'eau de l'urine (Leube) (1).

*e) Influences extérieures.* — On a vu que l'élévation de la température de

(1) Leube, *Arch. f. path. Anat.*, t. XLVIII, p. 181 et t. L, p. 301; *Arch. f. klin. Med.*, t. VI, p. 55.

la peau par les bains chauds ou de vapeur provoque une transpiration abondante; il en est de même de la température de l'air atmosphérique. En outre, l'état hygrométrique faible, l'agitation de l'air qui accélèrent l'évaporation à la surface de la peau, sont éminemment favorables à la sécrétion sudorale qui disparaît au fur et à mesure de sa production. Il en est tout différemment après les orages ou les pluies des journées chaudes en été; la sueur provoquée par la température extérieure et l'activité du corps produit une sensation particulière de gêne, par suite de son accumulation à la surface de la peau, le calme de l'air extérieur et son état hygrométrique très élevé suspendant l'évaporation superficielle.

f) *Excrétion de substances odorantes ou thérapeutiques.* — Certaines matières odorantes sont éliminées par la sueur, ainsi les essences d'ail et d'oignon, l'asa fœtida, etc.; il en est de même de beaucoup de substances médicamenteuses, par exemple les huiles essentielles, le camphre, l'alcool, les iodures, les arsenicaux et les antimoniaux, le sublimé, les acides succinique, tartrique, benzoïque, le sulfate de quinine, etc.

L'élimination des arsenicaux par la peau se fait sous le même degré d'oxydation que la préparation ingérée (Bergeron et Lemaître); l'arséniate de fer se décompose en arséniate de potassium qui va à la sueur et en métal qui passe dans l'urine; l'acide hippurique apparaît dans la sueur après absorption d'acide benzoïque ou de baumes qui contiennent des éthers de cet acide (baume de Tolu, du Pérou), ainsi que sous l'influence du régime lacté.

### Sueurs pathologiques

On ne connaît encore qu'un très petit nombre de faits relatifs aux modifications imprimées à la composition de la sueur par les affections pathologiques.

Elles peuvent subir des changements de *teinte* et devenir jaunes et même rouges dans l'ictère, bleues dans certaines affections ganglionnaires ou du foie; les sueurs bleues de la chromidrose doivent leur coloration à un corps voisin de l'indigo (Bizio); on a signalé aussi des sueurs noires et des sueurs de sang, rouges (Gendrin) (1). Dans un cas de tétanos traumatique, la sueur contenait une matière verdâtre insoluble dans l'éther, virant au rouge sous l'influence des acides et repassant au vert au contact des alcalis (Schwarzenbach).

Le pigment de la sueur de la *chromidrose* a été étudié par Robin (2); il remplit les glandes sudoripares sous l'aspect d'une substance bleu noirâtre semi-liquide, formée de grains ardoisés microscopiques de trois millimètres au maximum de diamètre, insolubles dans les acides et l'ammoniaque, colorés en bleu foncé par l'acide sulfurique, décolorés par l'acide nitrique et par les réduc-

(1) Hématidrose, voir l'article de Chomel, *Dictionn. en trente vol.*, et le *Traité des Maladies cutanées* de Hébra, traduit par Doyon, Paris, 1872, p. 93.

(2) Robin, *Arch. gén. de méd.*, 1863; voir aussi, de Leroy de Méricourt, *Memoire sur la Chromidrose*, Paris, 1864.

teurs, reprenant leur coloration primitive par l'oxydation (Fook). Il contient du fer.

La *réaction* de la sueur devient fortement alcaline dans l'urémie, la goutte, le typhus, resto acide, au contraire, dans le rhumatisme, le rachitisme et la scrofule, la fièvre typhoïde, peut-être à cause de la présence d'acide urique ou d'acide lactique. Les sueurs visqueuses sont neutres ou alcalines.

L'*urée* augmente considérablement dans la sueur, à la suite d'affections rénales (urémie), dans le choléra et dans l'intoxication phosphorée (Bergeron et Ranvier), et peut cristalliser dans le voisinage des glandes, à la surface de la peau de la face (Schottin, Landerer, Leube, etc.). Les *sels ammoniacaux* ont été signalés dans les sueurs de la rétention d'urine d'origine néphrétique scarlatineuse (ammoniaque libre, Deininger) et de la goutte.

On a trouvé, dans la sueur, de l'*acide urique* chez les malades atteints de calculs urinaires et les gouteux, de la *glucose* chez les diabétiques, de l'*albumine* chez les rhumatisants (Anselmino), de l'*acide lactique* dans la fièvre puerpérale et la scrofulose, de l'*acétone* dans deux cas de malaria, un de typhus, un de diabète et chez deux convalescents mis à la diète carnée (14 et 19 milligrammes par litre de sueur, Devoto) (1).

Chez les arthritiques, les *matières minérales* sont augmentées; les *phosphates* augmentent après les accès de goutte, et la sueur contient, en outre, de l'*oxalate de chaux* (Garrod).

### Origine, rôle physiologique de la sueur

L'absence de principes organiques spéciaux à la sueur montre qu'elle n'est qu'un produit de filtration, à travers une membrane organique, de la partie aqueuse et saline du sérum sanguin. C'est donc uniquement un produit d'excrétion; et, malgré la faible proportion des principes qu'elle contient, son volume, assez notable dans les conditions normales, pouvant devenir considérable sous certaines influences thérapeutiques, lui attribue un rôle indéniable dans l'élimination des produits de déchets de l'organisme qui peut être utilisé dans des circonstances déterminées. Il faut remarquer, en outre, que, par son évaporation à la surface de la peau et l'absorption d'une certaine quantité de chaleur de volatilisation qu'elle emprunte à l'organisme, elle exerce une influence manifeste sur la régularisation de la température de l'économie; c'est en fournissant à la peau l'eau nécessaire à l'évaporation superficielle que, en été, les travailleurs des champs peuvent résister à une chaleur torride.

### Sueur dans la série animale

Nos connaissances sont très restreintes sur la composition de la sueur des animaux qui, jusqu'à présent, n'a guère attiré l'attention des chimistes, sauf en

(1) Devoto, *Rev. gen. ital. di chim. med.*, 1890, n° 14.

ce qui concerne le suint, produit d'évaporation de la sueur du mouton incorporé dans sa toison.

Gaube (1) a démontré que, tandis que la sueur humaine est acide, celle des chevaux, bœufs, chèvres, chats et porcs est alcaline ; la sueur du cheval contient une assez forte proportion d'albumine, 1,56 p. 1000, ainsi que des traces de diastase et de pepsine.

La présence de l'albumine dans la sueur du cheval, déjà indiquée par Leclerc en 1888, avait été confirmée de nouveau par Smith (2), qui étudia la sueur produite sous l'influence du travail ; le liquide trouble, jaune rougeâtre après filtration, très alcalin, de  $D = 1020$ , contenait, pour 100 parties : 0,5288 de matières organiques dont 0,43 de matière albuminoïde (sérum-albumine et sérum-globuline) et 5,0936 de cendres riches surtout en potasse ( $KOH = 1,2135$  p. 100 et  $NaHO = 0,8265$ ). Alors que, dans l'urine, le rapport  $\frac{NaHO}{KOH} = \frac{1}{14,7}$ , il devient  $\frac{1}{4,467}$ , dans la sueur de l'animal ; la diminution d'excrétion des alcalis par l'urine est donc compensée, pendant le travail, par l'excrétion sudorale.

### Suint

Le suint est une substance complexe, d'aspect gras, onctueuse, très odorante qui provient du dégraissage de la laine des moutons. Il contient, mélangé à des impuretés, le produit de l'évaporation de la sueur et des sécrétions cutanées des animaux, et, à ce titre, sa composition nous intéresse au point de vue de la physiologie comparée.

C'est à Vauquelin (3) que l'on doit les premières recherches sur les éléments constitutifs du suint ; il y reconnaît la présence d'un savon à base de potasse qui domine, d'un peu de carbonate de potassium, d'acétate de potassium en proportion notable, d'une combinaison calcique à acide inconnu, d'une trace de chlorure potassique, enfin d'une matière animale odorante. En 1857 (4), Chevreul publie un long travail dans lequel il signale vingt-neuf substances diverses constitutives du suint ; ce sont toujours les sels de potasse qui prédominent. C'est à Hartmann (1868) que l'on doit la première idée de la présence de la *cholestérine* que Schulze a réussi à isoler du suint en 1870 (5), en même temps qu'un autre alcool isomérique l'*isocholestérine*  $C^{26}H^{40}O$ , fusible à 137-138°.

L'étude prolongée du suint a conduit Maumené et Rogelet (6) aux conclusions suivantes : — 1° le suint de mouton est neutre ; l'alcalinité que Vauquelin et Chevreul attribuaient à un excès de potasse est due au carbonate d'ammoniaque produit par une fermentation putride ; — 2° le suint ne renferme, comme base, que de la potasse, avec des traces de chaux et de magnésie, et pas de soude ; — 3° le

(1) Gaube, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1891, n° 115.

(2) Smith, *Journ. of physiol.*, t. XI, p. 947, 1890.

(3) Vauquelin, *Ann. de Ch.*, t. XLVII, p. 276, 1803.

(4) Chevreul, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXIII, p. 130, 1857.

(5) Schulze, *Zeitsch. f. Chem.*, t. VI, p. 453, 1870.

(6) Maumené et Rogelet, *Bull. de la Soc. ch.*, t. IV, p. 472, 1865.

mélange des sels potassiques qui constitue la partie soluble du suint (*suintate brut*) laisse, par la calcination, du carbonate de potassium mélangé de chlorure, sulfate et silico-aluminate de la même base, sans trace de soude.

Une toison de mouton, pesant en moyenne 5 kilos, fournit environ 0<sup>kg</sup>,800 de *suintate brut*, outre le mélange de cholestérine et d'ischolestérine avec des acides gras qui porte le nom de *suintine*. Cette toison contient, en moyenne, pour 100 parties :

Laine.....	46,00
Suintate sec.....	22,00
Suintine.....	10,00
Eau.....	22,00
	100,00

Quant au *suintate brut*, il donne, par la calcination, 52 p. 100 de résidu contenant encore, pour 100 parties :

Carbonate de potassium.....	86,78
Chlorure — .....	6,18
Sulfate — .....	2,83
Silice, alumine, chaux, magnésie, acide phosphorique, oxydes métalliques de fer, manganèse, cuivre.....	4,21

Le sulfate paraît provenir presque complètement d'un sulfoconjugué contenu dans la sueur du mouton.

Rogelet et Maumené ont insisté sur l'absence du sodium dans le suint. Leur conclusion, contraire à celle de divers observateurs qui ont trouvé de 3 à 4 p. 100 de soude dans les potasses provenant du suint, et à l'observation que le sodium doit se retrouver dans les sécrétions des moutons qui mangent des aliments salés (Chevreul), a attiré l'attention de Cloez (1) qui a démontré que, si le suint des moutons pâturant dans les prés salés contient une quantité assez notable de soude, cette base ne fait pas plus défaut dans le suint des animaux nourris loin de la mer, et se trouve toujours en relation quantitative avec la proportion de soude contenue dans les aliments (voir précédemment, Salin de la sueur humaine, p. 1077).

L'analyse du suint et la détermination précise de ses éléments organiques a été l'objet de nouvelles recherches de Buisine (2), qui a constaté que le résidu de la sueur du mouton contient parties égales de matières organiques et minérales et 3,4 p. 100 d'azote. Dans les matières organiques, on trouve de l'urée, du *glyco-colle*, de la *leucine* et des homologues, de la *tyrosine*, du carbonate d'ammonium provenant d'une hydratation partielle de l'urée, des *urate* et *hippurate* de potassium, la *cholestérine* et l'*ischolestérine* de Schultze, enfin des *acides gras* dans les proportions suivantes :

(1) Cloez, *Bull. de la Soc. Ch.*, N. S., t. XII, p. 23.

(2) Buisine, *Bull. scient. du Nord*, 1886, p. 326 et 329, et 1887, p. 507.



100 PARTIES DE RÉSIDU SEC DE LA SUEUR DU MOUTON CONTIENNENT :

Acide acétique.....	7,00
— propionique.....	3,60
— butyrique.....	0,80
— caproïque.....	0,17
— valérique.....	0,80
— lactique.....	2,50
— benzoïque.....	1,60

Le suint du suint est utilisé industriellement pour la fabrication du carbonate de potassium, des cyanures, etc. Quant au mélange de cholestérine et isocholestérine que l'on extrait du suint par un dissolvant approprié, il est utilisé en pharmacie et parfumerie sous le nom de lanoline.

### LANOLINE

C'est à Liebreich que l'on doit la découverte de la lanoline ; car, si Berthelot, en effectuant la synthèse des éthers de la cholestérine, regardait comme possible, dès 1860, l'existence normale ou pathologique de certains d'entre eux dans l'organisme ; si Hartmann et Schultze, en 1868, reconnaissaient dans la graisse de la laine la présence de la cholestérine et de l'isocholestérine, c'est à Liebreich que l'on doit l'honneur d'avoir démontré que ces deux alcools isomères se trouvent à l'état de combinaisons étherées avec les acides gras dans la suintine de Rogelet et Maumené, et que, par leur mélange, ces éthers constituent une masse grasse cholestérinée, à laquelle il a donné le nom de lanoline (lana-oleum). Cette lanoline existe en assez grande quantité dans le suint de la laine de mouton, mais mélangée à un excès d'acides gras, à de l'albumine et à beaucoup d'autres impuretés.

**Propriétés.** — La lanoline sèche est une substance jaune brun, d'aspect cireux, d'une odeur particulière très faible, absolument neutre au tournesol, fusible vers 55°, qui possède la propriété d'incorporer, sous la forme d'une masse homogène et permanente, le double de son poids de glycérine et un peu plus de son poids d'eau (110 parties). Elle n'est pas soluble dans les carbonates alcalins qui ne la saponifient pas, même à chaud ; les alcalis caustiques ne l'attaquent qu'à la longue et partiellement.

La *lanoline des pharmaciens* est une masse crémeuse, blanc jaunâtre, de la consistance du saindoux, qui renferme 25 p. 100 de son poids d'eau et fond vers 42°.

**Composition et analyse chimique de la lanoline.** — On peut admettre que la lanoline est un mélange, en proportion variable, d'au moins deux principes

(1) Liebreich, Ueber das Lanolin, *Berl. klin. Wochensch.*, 1885, n° 47, et *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CVI, p. 1176, 1888.

immédiats, la cholestérine et son isomère, l'isocholestérine de Schulze et Urich (*Ber. d. chem. Gesell.*, VII, 570), en combinaisons éthérées plus ou moins complètes avec des acides gras.

Pour séparer la cholestérine des autres corps cholestérinés auxquels elle est mélangée, Liebreich (1) emploie l'éther éthyldiacétique ou son dérivé éthylé qui dissout beaucoup plus facilement la cholestérine que les autres graisses cholestérinées ; par des cristallisations répétées, après dissolution de la lanoline dans le véhicule chaud et refroidissement, on finit par obtenir des graisses cholestérinées absolument exemptes de cholestérine ; c'est par ce procédé que l'auteur a réussi à démontrer la présence de la lanoline dans le *vernix caseosa*.

Obermüller (2) extrait l'isocholestérine de la lanoline au moyen de l'alcool sodé ; puis il utilise, pour la séparer de la cholestérine, la plus faible solubilité de l'éther benzoïque ou succinique de la dernière dans l'éther sulfurique.

La lanoline et les graisses cholestérinées donnent la *réaction de Liebermann* (3) qui permet encore de caractériser  $\frac{1}{20.000}$  de cholestérine : la solution de cholestérine dans deux centimètres cubes de chloroforme est additionnée de dix gouttes d'anhydride acétique et d'une goutte d'acide sulfurique, et prend successivement les colorations rose, rouge, puis bleue.

**Isocholestérine.** — L'isocholestérine est donc l'un des termes de ce que Liebreich dénomme graisses cholestérinées, dont le mélange constitue la lanoline ; de même formule que la cholestérine,  $C^{26}H^{44}O$ , elle est incolore, cristallisée en fines aiguilles fusibles à 138° et volatiles sans décomposition. Elle peut être distinguée des diverses cholestérines, cholestérine biliaire, physostérine, caulostérine, etc., par la *réaction de Schulze* (4).

On dissout l'isocholestérine dans l'anhydride acétique chaud, traite le mélange refroidi par une goutte d'acide sulfurique concentré, et observe une coloration jaune immédiate devenant ensuite jaune rouge, en même temps que le liquide prend une fluorescence verte. Burchard (5) dit avoir obtenu une coloration verte avec fluorescence de même couleur.

**Origine, rôle physiologique de la lanoline.** — L'origine et le rôle physiologique de la lanoline ont été étudiés par Liebreich (6) dont nous allons résumer les conclusions.

On sait que les plantes excrètent à leur superficie des matières cireuses qui leur servent de gaine protectrice, par suite de la résistance de ces matières aux agents chimiques ; la cholestérine, l'isocholestérine et leurs éthers, qui sont chimiquement indifférents, paraissent jouer un rôle analogue chez les animaux

(1) Liebreich, *Du Bois Raymond's Arch.*, 1890, p. 363.

(2) Obermüller, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 31, 1892.

(3) Liebermann, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIX, p. 85, 1889.

(4) Schulze, *Zeitsch. f. physiol.*, XIV, p. 522, 1890.

(5) Burchard, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIX, p. 85, 1889.

(6) Liebreich, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CVI, p. 1176, 1888 ; *Du Bois Raymond's Archiv*, 1890, p. 363, et *Berl. klin. Woch.*, 1892, n° 5.

les plus élevés dans la série. Dès 1885, Liebreich a démontré la présence de graisses cholestérinées dans beaucoup de substances kératinées, telles que la peau et les cheveux de l'homme, le *vernix caseosa* du nouveau-né, les plumes d'oiseaux, les sabots et les boulets des chevaux, les cornes des bovidés, l'écaille de tortue, les fanons de la baleine, le bec de la corneille, les piquants du porc-épic et du hérisson. Leur excrétion est indépendante des glandes sébacées, ainsi qu'on l'observe dans le sabot du cheval et la peau de l'aï paresseux qui sont complètement dépourvus de ces glandes, et paraît être spéciale aux tissus kératinisés ; car ces éthers de la cholestérine, introduits dans le tube digestif, le traversent sans être absorbés (J. Munck). Il semble donc que le revêtement cutané de tous les animaux est imprégné d'une couche superficielle de dérivés cholestériques, qui doit leur servir, à eux aussi, de gaine protectrice ; car Gottstein a prouvé que les graisses cholestérinées se distinguent des graisses à base de glycérine par leur résistance aux microorganismes.

Il est facile de reconnaître la présence des graisses cholestérinées dans tous les produits kératiniques. L'examen des ongles humains ne donne cependant pas de résultat très net (peut-être à cause des soins hygiéniques spéciaux à l'homme), tandis que c'est un jeu de démontrer l'existence de ces corps, fusibles à une température élevée, dans les cornes de la vache.

Cependant la théorie de Liebreich a trouvé des contradicteurs, et tous, Santi (1) en particulier, n'admettent pas que la peau humaine contienne de la lanoline ; suivant Liebreich lui-même, la peau ne doit, en tous cas, en contenir que bien peu ; car le derme n'en renferme presque pas, le tissu cellulaire sous-cutané en est absolument exempt, et c'est dans la couche cornée épidermique superficielle qu'elle doit seulement se former ; c'est là, d'ailleurs, que, seulement, on peut la caractériser au microscope, comme l'a indiqué Lewin (2).

Par suite de sa facile résorption par l'épiderme et de sa stabilité à l'air, la lanoline remplace avantageusement les corps gras et la vaseline, comme excipient de pommades médicamenteuses ou cosmétiques pour le système pileux.

(1) Santi, *Monatsch. f. prakt. Derm.*, t. XV, p. 269, 1890.

(2) Lewin, *Berl. klin. Wochens.*, 1886, n° 2.



## 2° EXCRÉTION SÉBACÉE

---

Gorup-Besanez réunit, au même titre de produits de la sécrétion sébacée de la peau, la *matière sébacée* proprement dite, le *cérumen*, la *sécrétion préputiale* et le *vernix caseosa* des nouveau-nés.

### I. — MATIÈRE SÉBACÉE

La matière sébacée est sécrétée par les *glandes sébacées* annexées aux poils et répandues sur toute la surface du corps, excepté à la paume des mains, à la plante des pieds, au dos des troisièmes phalanges et sur le gland. Ces glandes sont formées de petites alvéoles oblongues, débouchant dans un canal commun qui s'ouvre dans le follicule pileux. Les cellules des alvéoles sécrétrices s'infiltrent de granulations graisseuses qui finissent par se réunir en gouttelettes huileuses ; les cellules gonflées par la graisse, refoulées par des cellules de nouvelle formation, se détachent de la paroi des culs-de-sacs glandulaires, et sont poussées dans le canal sécréteur en augmentant toujours de volume. L'enveloppe et le noyau de la cellule disparaissent, et la sécrétion, à l'orifice de la glande, n'est plus constituée que par une matière grasse, homogène, mélangée de débris épithéliaux. Cette sécrétion, analogue à celle de la glande mammaire, consiste donc en une transformation graisseuse du protoplasma cellulaire accompagnée d'une desquamation épithéliale.

La *matière sébacée* ou *sébum* est une substance semi-liquide, huileuse, qui s'épaissit à l'air et se transforme en une masse onctueuse, blanche, un peu poisseuse. L'examen microscopique y révèle des lamelles épithéliales, des globules de graisses très abondants, des cellules adipeuses et quelquefois des cristaux de cholestérine. Sa réaction est acide ou neutre.

Elle renferme, comme principes constituants : de l'eau, une *matière* de nature albuminoïde analogue à la caséine, des *matières grasses*, palmitine, oléine, de la *cholestérine*, des *savons alcalins* (palmitates et oléates), des *sels minéraux* principalement formés de *chlorures* et *phosphates alcalins* et de *phosphates terreux*. On y trouve souvent, en outre, des principes odorants caractéristiques.

Schmidt et Vogel (1) ont constaté que le produit de sécrétion contenu dans un follicule pileux énormément distendu présentait la même composition que celle de la matière sébacée proprement dite, soit :

COMPOSITION DE LA MATIÈRE SÉBACÉE (SCHMIDT ET VOGEL)

Eau.....	317,0
Acides gras (butyrique, valérique, caproïque).....	12,1
Palmitine et traces de cholestérine.....	41,6
Épithélium et albumine.....	617,5
Sels inorganiques.....	11,8
	1000,0

La matière sébacée des follicules pileux des animaux paraît formée des mêmes éléments. C'est au sébum qu'il faut rattacher les matières grasses du suint de mouton et particulièrement la lanoline.

La matière sébacée a pour rôle de lubrifier les cheveux et les poils, et de les rendre moins hygroscopiques, plus souples et moins fragiles ; elle lubrifie également l'épiderme et le rend imperméable à l'eau.

## II. — SÉCRÉTION CÉRUMINEUSE

Les *glandes cérumineuses* du conduit auditif externe, analogues aux glandes sébacées, n'en diffèrent guère que par la présence d'une matière pigmentaire jaunâtre dans les cellules épithéliales des culs-de-sac sécréteurs.

Le *cérumen* est une substance onctueuse, jaunâtre, amère, mélange de graisses, de cellules adipeuses, de débris épithéliaux visibles à l'œil nu et d'un pigment brun clair.

Ramolli par l'eau dans laquelle il se dissout en partie, il cède à l'alcool les  $\frac{5}{8}$  de son poids en laissant, comme résidu insoluble, une matière albuminoïde et des phosphates terreux. Il présente la composition suivante :

COMPOSITION DU CÉRUMEN (PÉTREQUIN ET CHEVALIER) (2)

	HOMME	CHEVAL	ANE	PORC	MOUTON	CHIEN
Eau.....	10,0	3,9	12,5	10,1	10,3	4,9
Matières grasses.....	26,0	38,7	38,7	30,0	15,0	46,9
Corps solubles dans l'alcool....	38,0	9,2	17,5	5,1	4,3	12,4
Corps solubles dans l'eau.....	14,0	20,4	16,3	17,9	19,4	7,4
Résidu insoluble.....	12,0	27,8	25,0	36,9	50,0	28,4

Le consistance du cérumen est due, suivant Pétrequin, à la présence d'un savon de potasse. Son amertume paraît provenir de la matière colorante jaune qui est soluble dans l'eau.

(1) Vogel, *Arch. f. klin. Med.*, t. V, p. 522.

(2) Pétrequin, *C. R. Acad. des Sc.*, 1869, I, p. 940, II, p. 987, *Journ. de Pharm. et Ch.*, août 1872.

## III. — SÉCRÉTION PRÉPUTIALE

Le *smegma* du prépuce, chez l'homme, analogue au produit des glandes sébacées, est toujours mélangé de cellules épithéliales du gland et du prépuce ; il contient de 1 à 8 p. 100 de principes solubles dans l'éther ; voici, d'ailleurs, une analyse de Lehmann que nous reproduisons, d'après A. Gautier :

Epithélium et matières protéiques.....	56	pour 1000 parties.
Graisses, acides gras, sels ammoniacaux.....	528	—
Extrait alcoolique.....	74	—
Extrait aqueux.....	61	—

**Castoreum.** — Le castoreum est un produit de sécrétion particulier qui recouvre le pénis et le clitoris du castor, et qui est accumulé dans deux vésicules formant partie constituante de l'appareil génital. C'est un corps brunâtre, onctueux, mou, d'une odeur forte caractéristique, d'une saveur amère, irritante ; par la dessiccation, il devient presque noir, dur et cassant. Voici, d'après Lehmann, sa composition, d'ailleurs variable suivant son origine (Allemagne, Russie, Canada):

Extrait éthéré.....	25	- 8,5
— alcoolique.....	41,3	- 67,7
— aqueux.....	1,9	- 4,8
— acétique.....	14,2	- 21,4
Résidu insoluble.....	5,7	- 18,4
Albuminoïdes.....	2,4	- 5,8

L'extrait éthéré contient des *graisses neutres*, de la *cholestérine*, de la *castorine*, matière grasse spéciale.

La distillation avec l'eau fournit l'*HUILE DE CASTOREUM*, jaune pâle, visqueuse, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, de saveur amère, dans laquelle se trouvent de l'*acide phénique*, de l'*acide benzoïque* et de la *salicine* (Wöhler).

Comme matières minérales, il contient des *chlorures de sodium* et d'*ammonium*, des *phosphates alcalins* et *alcalino-terreux*.

## IV. — VERNIX CASEOSA

Cette substance forme une couche épaisse, onctueuse et grasse, à la surface du fœtus, pendant la vie utérine, et présente une certaine analogie avec la matière sébacée de la peau de l'adulte ; elle contient des matières albuminoïdes, des graisses et de la cholestérine. Son rôle est de protéger le fœtus contre la macération par le liquide amniotique, et elle doit cette action aux graisses cholestérinées qu'elle renferme (Liebreich) (1).

(1) Liebreich, Ueber das Lanolin, *Berl. klin. Woch.*, 1883, n° 47.





## EXCRÉTION MUQUEUSE

### Sécrétion muqueuse

Toutes les muqueuses sécrètent un liquide visqueux auquel on a donné le nom de mucus. Ce mucus paraît avoir trois origines différentes, suivant qu'il est produit : — 1° dans certaines *glandes* dites *muqueuses* ou dans certaines cellules muqueuses appartenant à des glandes composées (glandes salivaires); — 2° dans des *cellules caliciformes* constituant une glande unicellulaire qui renferme la matière mucinogène enfermée dans les mailles du réseau protoplasmique; — 3° par une fonte épithéliale de certaines muqueuses (intestin), comparable à une desquamation épidermique; Beaunis doute qu'il s'agisse réellement, dans ce dernier cas, de véritable mucus. Les cellules à mucus le sécrètent en se vidant de leur contenu protoplasmique.

Le mucus existe aussi dans le ciment interstitiel du derme et des fibrilles conjonctives d'un grand nombre d'organes. On le trouve, mêlé à d'autres produits de sécrétion, dans la salive, le contenu de l'estomac surtout en dehors de la digestion, dans la bile, la synovie. La viscosité de la synovie et de la bile de la vésicule biliaire est attribuée, par Landwehr (1), à la mucine qui serait une combinaison ou un mélange d'une matière albuminoïde avec la gomme animale; Hammarsten (2) soutient, au contraire, que ces liquides ne contiennent pas de véritable mucine, mais une nucléalbumine analogue à celle qui constitue, dans l'urine, ce que l'on a pris pendant longtemps pour la mucine. Le mucus se trouve également dans les sécrétions bronchiques, les crachats, et les tumeurs myxomateuses.

Sécrété en petite quantité, à l'état normal, il augmente notablement dans les affections pathologiques, particulièrement dans les catarrhes auxquels participent les diverses muqueuses. Dans le myxœdème, Halliburton (3) a constaté une augmentation anormale de mucine dans le muscle cardiaque et surtout dans les

(1) Landwehr, *Pflüger's Arch.*, t. XXXIX, p. 493.

(2) Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, t. XII, p. 484, 1882.

(3) Halliburton, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 569, 1892.

piliers et les valvules du cœur qui, au lieu de 0 à 1,916 pour 1000, chez l'homme sain (1,395 chez la brebis), en contenaient jusqu'à 5,20 p. 1000 chez une femme atteinte de cette affection.

On a signalé récemment, et pour la première fois, l'existence d'un véritable *mucus* à mucine dans le règne *végétal*, le mucus des racines de Yam (*dioscorea japonica*) [Ishii] (1).

### Caractères physiques du mucus

Le mucus est un liquide transparent, incolore, d'autres fois opalescent et même opaque et, alors, blanchâtre, jaunâtre ou jaune verdâtre, plus ou moins consistant, mais toujours filant et visqueux. Ordinairement inodore et insipide, il a une réaction en général alcaline, quelquefois neutre et même acide. Le mucus ne traverse pas les pores du filtre et dialyse à peine.

Examiné au microscope, il montre : — 1° des *cellules épithéliales* provenant des muqueuses et quelquefois en quantité plus abondante que la partie liquide ; c'est de la proportion relative de ces débris épithéliaux que dépend la transparence, l'opacité et la couleur du mucus ; — 2° des *globules de mucus* tout à fait semblables aux globules blancs du sang et de la lymphe, dont le nombre augmente considérablement dans les inflammations des muqueuses ; — 3° des *cellules isolées à noyaux*, de fines gouttelettes de *graisses*, des *globules à couches concentriques* analogues aux grains d'amidon (globules de Hassal), quelquefois des cristaux de *cholestérine*, et des *granulations pigmentaires* (mucus pulmonaire).

### Composition chimique du mucus

Le mucus renferme de l'eau, de la *mucine*, quelquefois de l'*albumine*, des *corps gras*, des *matières extractives* et des *sels minéraux* parmi lesquels prédomine encore le *chlorure de sodium*, à côté de *phosphates* et *sulfates alcalins* et de *phosphates terreux* ; il contient également des traces de *fer*.

La difficulté, pour ne pas dire l'impossibilité de se procurer du mucus pur, explique suffisamment l'absence d'analyse rigoureuse de ce liquide ; sous le nom de mucus, on n'a, en effet, étudié que des liquides mixtes d'origine très diverse que nous réunissons dans le tableau suivant, en plaçant en regard les éléments muqueux de la grenouille.

(1) Ishii, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 29, 1894.

## ANALYSE DE LIQUIDES MUQUEUX

	MUCUS de la VÉSICULE BILIAIRE	MUCOSITÉS DES POUMONS ET DE LA TRACHÉE		MUCUS NASAL		MUCOSITÉS d'un ESTOMAC DE FOETUS	MUCOSITÉS d'un KYSTÉ	ÉLÉMENTS MUQUEUX DE LA GRENOUILLE	
	Quévenne	Nasse	Wright	Berzélius	Simon	Schloss- berger	Scherer	Gorup- Besanez	Gmelin
Eau.....	985,00	955,5	956,0	933,7	880,0	986,0	887,01	850,29	946,0
Principes fixes..	45,00	44,5	44,0	66,3	120,0	14,0	112,99	49,71	54,0
Mucine.....	6,25	23,7	32,0	53,3	84,0	4,4		29,86	»
Matières extrac- tives.....	5,54	9,8	4,0	10,4	25,2		104,33		»
Corps gras.....	»	2,9	»	»	6,0	1,0		19,85	»
Sels inorgani- ques.....	3,30	8,0	5,0	5,6	»	8,6	8,65	»	»

Malgré la proportion relativement faible des matières solides contenues dans les divers liquides muqueux, leur consistance est toujours plus ou moins épaisse, par suite de la présence d'un composé spécial de nature albuminoïde mixte, la mucine, que nous étudierons bientôt.

Cette MUCINE paraît se trouver dans le mucus sous deux états différents, suivant l'origine du liquide muqueux et son alcalinité relative; certaines mucosités renferment la mucine en solution; d'autres, au contraire, qui ne sont pas miscibles avec l'eau, le mucus nasal, par exemple, la contiennent sous forme d'une gelée non filtrable analogue à un mucilage végétal. Simon attribue ces caractères différents à la quantité relative d'alcali dont il faut une certaine proportion pour maintenir la mucine en solution, ce qui est d'accord avec la transformation de la substance mucinogène en mucine par les alcalis étendus (Hammarsten) (1).

**Mucus à mucine soluble.** — On peut obtenir un liquide muqueux contenant de la mucine en solution en épuisant, par l'eau froide, des glandes salivaires broyées avec du verre pilé (Stœdeler) (2). Le liquide, tout filant qu'il est, peut être filtré, mais la filtration est très lente; sa réaction est alcaline; traité par quelques gouttes d'acide acétique, il devient plus visqueux, plus épais et abandonne, après quelque temps, un précipité floconneux qui se transforme en filaments élastiques ressemblant à la fibrine du sang. L'alcool précipite le principe muqueux qui se redissout dans l'eau, sauf quand il a été évaporé à sec au bain-marie.

Ce mucus ne donne pas de trouble à l'ébullition quand il est exempt d'albumine, et semble, au contraire, devenir plus fluide.

**Mucus à mucine mucilagineuse.** — Le mucus nasal, type du mucus à mucine glaireuse insoluble, se gonfle peu à peu et devient transparent au contact de l'eau. Le liquide obtenu, qui est filant même quand il ne contient que 1 p. 100

(1) Hammarsten, *Pflüger's Archiv*, t. XXXVI, 1885, Ueber Mucin und mucinähnliche Substanzen.

(2) Stœdeler, *Ann. d. Chim. u. Pharm.*, t. CXI, p. 14.

de mucine, jeté sur filtre, perd sa partie aqueuse, la mucine restant sur le papier en s'épaississant de plus en plus. L'ébullition ne coagule et ne modifie pas la mucine qui garde sa viscosité. L'acide nitrique dilué coagule et colore en jaune la surface du mucus qui finit par se dissoudre après un contact suffisant. L'acide acétique le contracte. La potasse le rend mucilagineux et le dissout à la longue. Par évaporation, le mucus laisse une croûte opaque, jaunâtre et d'aspect corné. L'ébullition avec l'acide sulfurique dilué le décompose avec production de leucine et de tyrosine.

**Caractères spéciaux des mucus suivant leur origine.** — Le mucus *nasal*, excrété pendant le coryza aigu, renferme de l'albumine et du mucus, des globules de mucus et des matières salines : il pourrait donc être un mélange de mucus et de liquide séreux transsudé ; à la fin de l'affection, le mucus s'épaissit et prend une teinte jaune due à une matière grasse spéciale.

Le mucus *buccal*, comme celui des bronches et de la trachée, est transparent, épais et alcalin ; celui de l'estomac, filant et grisâtre, est également alcalin malgré la réaction du suc gastrique.

Le mucus *intestinal*, semblable à celui de l'estomac, quoique plus adhésif, est très riche en globules muqueux et en globules gras.

Le mucus du *col de l'utérus*, très alcalin, est visqueux et gélatiniforme ; enfin, celui du *vagin*, qui renferme beaucoup de cellules épithéliales pavimenteuses, est plus fluide et montre une réaction acide qu'il ne possède peut-être pas au moment de sa sécrétion.

#### CHONDROÏTES, CALCULS MUQUEUX

On a observé, dans quelques cas, la formation de concrétions dans diverses cavités, telles que les cavités nasales, les bronches, les organes génitaux de la femme, etc., concrétions résultant de la solidification et de l'agglomération des produits de la sécrétion muqueuse, le plus souvent autour d'un corps étranger qui agit comme centre d'attraction ; la production de ces *calculs muqueux* ou *chondroïtes* est donc analogue au mode de formation des autres calculs d'origine animale.

D'ailleurs, si les chondroïtes contiennent les éléments organiques du mucus, c'est-à-dire de la mucine et des corps gras, elles sont riches en sels minéraux parmi lesquels prédominent les phosphates et carbonates terreux. A ce titre, les chondroïtes se rapprochent beaucoup des calculs salivaires.

Le tableau suivant, que nous empruntons à Gorup-Besanez (1), contient les résultats de l'analyse de divers calculs muqueux provenant du nez, des amygdales, de la trachée et du poumon :

(1) Gorup-Besanez, *Chim. physiol.*, trad. franc., t. I, p. 649.

## COMPOSITION DES CALCULS MUQUEUX

	ORIGINE				
	NEZ		AMYGDALES	TRACHÉE	POUMONS
	Geiger	Brandes	Laugier	Préval	Gerup-Besauer
Eau.....	»	8,93	25,0	»	»
Matières organiques.....	23,3	4,52	»	27,5	»
Mucus.....	»	»	12,5	»	32,46
Graisses.....	»	»	»	»	17,17
Phosphate de calcium....	46,7	79,56	50,0	60,4	»
Carbonate de calcium....	21,7	6,41	12,5	»	50,37
Carbonate de magnésium..	8,3	»	»	»	»
Sels solubles.....	traces	0,58	»	»	traces

## MUCINE VRAIE

## Présence dans l'organisme

La mucine existe dans les produits de sécrétion des diverses muqueuses et tout spécialement dans les glandes muqueuses, les glandes salivaires et leur liquide de sécrétion, ainsi que dans la bile (1). C'est elle qui donne leur viscosité aux divers liquides muqueux et, en général, à ce que l'on nomme *mucus*. Elle se trouve également dans les liquides des bourses muqueuses, la synovie, le corps vitré, la périlymphe et l'endolymphe, le liquide amniotique, le tissu muqueux du cordon ombilical ou gélatine de Wharton, la glande thyroïde, les glandes lymphatiques, les fèces, la substance unissante du tissu conjonctif, le tissu cellulaire embryonnaire, et, à l'état pathologique, dans les liquides de kyste ovarique, d'hydrocéphale et, dans certaines tumeurs, myxomes, kystes muqueux. Elle n'existe pas dans l'urine.

## Préparation de la mucine

Le liquide provenant d'une glande salivaire broyée avec du verre pilé en présence de l'eau, ou le contenu d'un kyste muqueux est soumis à l'ébullition et filtré. Les liqueurs sont précipitées par l'acide acétique en excès; le précipité de mucine est lavé par décantation à l'acide acétique dilué, ensuite avec de l'eau,

(1) La bile ne peut servir à préparer la véritable mucine qui est cependant sécrétée par les glandes mucipares des canalicules biliaires, mais se dédouble, au contact des éléments biliaires, en *gomme animale* destinée à l'émulsion des graisses (voir fasc. 1, p. 387), et en *bilimucine* qui ne donne plus de produits réducteurs par l'ébullition, même prolongée, avec les acides (Landwehr, Paijkull).

puis redissous dans l'eau de chaux ou le carbonate de soude sans excès ; la solution filtrée est traitée de nouveau par l'acide acétique, et le précipité, lavé, est encore redissous dans l'alcali. On recommence plusieurs fois les précipitations et les redissolutions successives, pour enlever la nucléalbumine, et finalement le dépôt blanc est lavé successivement à l'eau, à l'alcool et à l'éther.

### Propriétés de la mucine

La mucine précipitée et humide est floconneuse, blanche ou jaunâtre suivant son état de pureté ; elle fixe directement l'hématoxyline et se colore en violet rouge sombre au contact de la thionine (réaction histo-chimique). Après dessiccation, elle devient brune, sèche, dure et cassante, et ne se dissout plus dans l'eau froide ou chaude. Elle est insoluble dans l'eau distillée, l'alcool, l'éther, le chloroforme ; si l'eau ne la dissout pas, elle la gonfle considérablement et donne une pseudo-solution (ne filtre pas) visqueuse, filante, translucide. Elle se dissout facilement dans les alcalis libres ou carbonatés et l'eau de chaux, ainsi que dans les acides minéraux concentrés ; ses solutions ne dialysent pas et ne sont pas coagulées par l'ébullition.

La mucine est légèrement *acide* au tournesol et se comporte, d'ailleurs, comme un acide ; elle sature l'eau de chaux qui la dissout en donnant un liquide neutre ; elle agit de même à l'égard des sels à réaction alcaline qui la dissolvent également.

Ses solutions dans les alcalis sont reprécipitées par les acides ; le précipité se dissout dans un excès d'acide minéral, mais non dans l'acide acétique (sauf la mucine du tissu conjonctif embryonnaire), ni dans l'acide chlorhydrique dilué à 5 p. 1000. Ces mêmes solutions sont précipitées par l'alcool et par les sels neutres solides de sodium, ammonium et magnésium, par le sous-acétate du plomb, mais non pas par les sels de cuivre, de plomb (neutre), d'argent, de fer, ni par le tannin et le ferrocyanure acétique. Le précipité produit par l'alcool se redissout complètement dans l'eau, même après deux jours de contact avec l'alcool (Halliburton). La mucine donne la réaction de Millon (un peu douteuse) et la réaction xanthoprotéique, et avec le sulfate de cuivre et la potasse, une coloration bleue.

Par l'ébullition prolongée avec l'acide sulfurique, elle donne de la leucine et de la tyrosine. L'ébullition avec la soude ou, mieux, la chauffe en tube scellé, donne un liquide qui renferme de la pyrocatéchine (Obolensky).

L'ébullition avec l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique étendu la dédouble rapidement (voir p. 1100) en une *acidalbumine* et en un principe différent de la glucose, bien que réduisant abondamment la solution cupro-potassique (Obolensky (1), Eichwald) (2). Cette matière réductrice proviendrait d'une substance

(1) Obolensky, *Tübingen med. Unters.*, 4<sup>e</sup>, p. 590.

(2) Eichwald, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 177.

(3) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V, 1881, et t. VIII, 1883.

(4) Löbisch, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, 1883, p. 40, et *Jahr. f. Thierch.*, 1885, t. XV, p. 42.

hydrocarbonée, la *gomme animale* de Landwehr (3), dont la formule serait, d'après Löbisch (1),  $C^{12}H^{20}O^{10} + 2H_2O$  et qui donnerait, par hydratation, un sucre  $C^6H^{12}O^6$ , réducteur mais incristallisable et non fermentescible.

La mucine est également dédoublée par l'ébullition avec l'eau sous pression; la matière albuminoïde est coagulée, et la gomme animale reste en solution. Le même résultat est obtenu par l'action des acides dilués à une température modérée et peu prolongée qui évite l'hydratation de la gomme animale (Löbisch); le liquide qui résulte de l'opération, saturé de sulfate d'ammonium, laisse se précipiter l'acidalbumine et l'hydrocarboné, tandis que le sulfate de soude ne rend insoluble que l'acidalbumine (Landwehr).

La mucine est digérée, à la longue, par le suc gastrique et surtout par le suc pancréatique, mais résiste aux bactéries de la putréfaction.

**Extraction et dosage de la mucine dans les tissus.** — On épuise rapidement les organes broyés ou dilacérés par de l'eau de baryte saturée, étendue au dixième; on précipite la solution filtrée par l'acide acétique à 10 p. 100 et on laisse le mélange reposer vingt-quatre heures; le précipité est alors recueilli, lavé avec l'acide acétique au 10°, à l'eau, puis à l'alcool, desséché à 110° et pesé. Il y a lieu de remarquer que, pendant les lavages, un contact de deux jours avec l'alcool n'empêche pas la mucine de se redissoudre ultérieurement dans l'eau (Halliburton) (2). Dans ce procédé, la mucine peut être mélangée à de la nucléine.

### Composition et constitution de la mucine

La mucine a été longtemps considérée comme dépourvue de soufre; mais elle en contiendrait, d'après les recherches de Landwehr, Hammarsten et Löbisch.

Nous réunissons, dans le tableau suivant, les analyses de la mucine des glandes salivaires, de la bile et de celle de la limace et des holothuries :

COMPOSITION CENTÉSIMALE DE LA MUCINE

ÉLÉMENTS	MUCINE DES GLANDES SALIVAIRES		MUCINE DE LA BILE	MUCINE DE LA LIMACE	MUCINE DES HOLOTHURIES
	Landwehr	Hammarsten	Pajkull	Eichwald	Hilger
Carbone.....	50,00	48,84	50,89	48,94	48,8
Hydrogène.....	7,27	6,73	6,73	6,81	6,9
Oxygène.....	»	»	»	35,75	»
Azote.....	14,00	12,02	16,14	8,50	8,8
Soufre.....	»	»	1,66	»	»
Cendres.....	»	0,843	1,00	»	»

(1) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 361, et *Jahr. f. Tierch.*, t. XV, p. 52, 1885.

(2) Halliburton, *Jahr. f. Tierch.*, t. XXII, p. 569, 1892.

Lobisch a proposé, pour la mucine, la formule  $C^{160}H^{256}Az_{32}SO^{90}$ .

Les produits de décomposition différents que donne la mucine sous l'influence de l'acide sulfurique concentré ou étendu, leucine et tyrosine d'une part, acidalbumine et gomme animale de l'autre, permettent de l'envisager comme une espèce de glucoside azoté contenant à la fois un groupement albuminoïde et un autre hydrocarboné (Liebermann) (1). Elle ne semble pas être un simple mélange de globuline et de gomme animale, mais un corps à individualité spéciale, bien que non encore exactement définie; en effet, une solution de mucine saturée de sulfate de soude supporte la présence d'une quantité beaucoup plus considérable d'acide acétique, sans être précipitée, que la même solution non additionnée de sel (Landwehr) (2). Elle est, en tout cas, absolument différente de la nucleïne et de la substance amyloïde auxquelles Morochowitz (3) avait voulu l'identifier.

### Origine, mode de formation, rôle physiologique de la mucine

La mucine est le produit de sécrétion spécial des cellules muqueuses caliciformes, dont l'agglomération constitue les glandes muqueuses. Ces cellules contiennent, dans les mailles de leur réseau protoplasmique, une matière transparente et claire, la substance mucinogène non colorable par l'hématoxyline et qui, au moment de la sécrétion, devient granuleuse et se transforme en mucine, laquelle passe dans le liquide sécrété, soit à l'état de dissolution, soit sous forme de corpuscules ou masses gélatineuses en suspension.

La substance mucinogène donne une solution de mucine au contact des alcalis étendus (Hammarsten). La mucine est peut-être également, mais en bien moindre proportion, un produit de l'activité de toutes les cellules épithéliales.

Quant à son rôle et à celui du mucus, il paraît exclusivement mécanique; le mucus forme un enduit protecteur à la surface des muqueuses, par exemple dans l'intestin qu'il préserve, jusqu'à un certain point, de l'action irritante des matières alimentaires et des sucs digestifs; il favorise ensuite, par sa viscosité, la progression des aliments dans le tube digestif. Enfin, s'il résulte réellement de l'activité de toutes les cellules épithéliales, ce n'est peut-être qu'un produit de déchet dont la raison d'être est encore inconnue.

On doit remarquer cependant que, par sa diffusion dans l'organisme animal, la mucine présente un certain intérêt à cause de ses produits de dédoublement qui contiennent un corps hydrocarboné, en ce qui concerne la production normale soit de glucose, soit de corps voisins, tels que l'acide glycuronique que l'on trouve constamment dans les urines.

(1) Liebermann, *Jahr. f. Thierch.*, 1887, p. 25.

(2) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 361, 1884.

(3) Morochowitz, *Petersb. medic. Woch.*, 1878.



## Variétés diverses de mucine

L'étude de la mucine extraite des divers liquides ou tissus qui la renferment montre souvent des différences sinon très importantes, du moins suffisantes pour qu'on ne puisse admettre aujourd'hui que la mucine est une et constitue un type bien défini; il semble plutôt qu'on doive reconnaître l'existence de plusieurs mucines; il nous reste, par suite, à indiquer les particularités qui distinguent la *synovine*, mucine de la synovie, la *bilimucine*, mucine de la bile, l'*hyalomucine* du corps vitré, la *funis-mucine* de la gélatine de Wharton, et la *mucine des tendons*.

**SYNOVINE.** — La synovie contient 0<sup>re</sup>,375 p. 100 d'une mucine précipitable par l'acide acétique en flocons muqueux, difficiles à séparer du liquide par le filtre. Cette variété se distingue de la mucine vraie, en ce que l'ébullition avec l'acide chlorhydrique à 7,5 p. 100 ne donne pas de corps réducteur au bout de dix minutes ou presque pas par une ébullition prolongée, — et de la nucléalbumine, par l'absence de phosphore dans sa molécule; elle constitue une troisième classe de composés protéiques précipitables par l'acide acétique et insolubles dans un excès d'acide, de laquelle se rapproche considérablement la

**MUCINE DE LA BILE.** — Cette dernière, d'après Landwehr et Pajkull, ne donne pas, non plus, de substance réductrice (E. Salkowski) (1).

**HYALOMUCINE.** — Cette variété de mucine se trouve dans la proportion de 0,075 p. 100 dans le corps vitré qui est un véritable tissu (Virchow), et non une transsudation muqueuse, comme l'ont prétendu Kessler et Beauregard; elle se distingue de la vraie mucine par sa solubilité dans un grand excès d'acide acétique dont elle se reprécipite cependant au bout de quelques heures.

**FUNIS-MUCINE.** — La funis-mucine, ou mucine du cordon ombilical, s'extrait de la gélatine de Wharton par digestion du tissu muqueux embryonnaire dans l'eau de baryte saturée (1 pour 5 à 10) et précipitation par l'acide acétique; suivant que la digestion est rapide ou prolongée, on obtient ou bien des filaments muqueux, ou des flocons blancs plus facilement dissous que les premiers dans le carbo-

(1) E. Salkowski (*Virchow's Archiv*, t. CXXXI, p. 304, et *Jahr. f. Thierch.*, 1893, p. 612) distingue les trois classes suivantes de composés protéiques précipitables par l'acide acétique et insolubles dans un excès d'acide: — 1<sup>re</sup> classe: a) *Mucine* de la glande *maxillaire* du bœuf; b) *paralbumine* des kystes de l'ovaire; bouillies dix minutes avec HCl à 7,5 p. 100, donnent toute leur substance hydrocarbonée réductrice; — 2<sup>e</sup> classe: a) *nucléohistone* du thymus; b) *caséine*; c) *nucléoalbumine du jaune d'œuf* ou vitelline; d) *nucléoalbumine de l'urine* (mucine ancienne); dans les mêmes conditions, ne donnent aucune réduction [sauf peut-être une réduction très faible en prolongeant l'action de l'acide sur leur dérivé *acide nucléinique*, ainsi que sur la nucléine des œufs de carpe, mais, en tout cas, jamais comparable à la réaction si nette et si rapide que donnent les composés du premier groupe]; — 3<sup>e</sup> classe: a) *synovine*, et probablement aussi b) *mucine de la bile*, qui ne donnent pas de composé réducteur par l'ébullition avec les acides dilués et ne contiennent pas de phosphore dans leur molécule.

nate de soude à 0,5 p. 100 et la potasse à 0,1 p. 100 et solubles dans l'acide acétique fort qui ne dissout pas les filaments. La funis-mucine possède une forte réaction acide, ne contient ni phosphore ni soufre en combinaison sulfoconjuguée comme dans le chondromucoïde, et, par l'ébullition avec l'acide chlorhydrique à 2 p. 100 pendant une demi-heure, se dédouble en acidalbumine, substance albumosique et en un corps réducteur. La digestion pancréatique, mais non gastrique, la transforme en mucinalbumose et mucinepeptone; l'ébullition avec la soude caustique concentrée ne donne pas plus de pyrocatechine que la mucine du tissu conjonctif n'en a donné à Halliburton. Cet ensemble de réactions rapproche la funis-mucine de la MUCINE DES TENDONS, dont elle se distingue cependant par une solubilité moins facile dans l'acide chlorhydrique (Young) (1).

En résumé, on peut dire avec Liebermann (2) qu'il existe plusieurs variétés de mucine comme il existe diverses albumines, que ces mucines peuvent contenir ou non du soufre, qu'elles proviennent de substances mucinogènes (Hammars-ten), et qu'elles dérivent des matières albuminoïdes dont elles constituent de véritables glucosides animaux qui se dédoublent, sous l'influence des alcalis et des acides minéraux, en une matière organique azotée de nature protéique et en un hydrate de carbone, la *gomme animale* de Landwehr.

#### GOMME ANIMALE

**Préparation.** — La gomme animale se prépare (3) facilement en partant de la mucine de la glande sous-maxillaire, extraite par la soude à 1 p. 100, précipitée par l'acide acétique et lavée à l'acide dilué, puis à l'eau simple. La mucine non lavée à l'alcool est redissoute à une douce chaleur dans l'acide chlorhydrique dilué; on neutralise la solution par la soude qui détermine l'apparition d'un précipité blanc floconneux, dont la proportion augmente considérablement en saturant le liquide de sulfate de soude et le chauffant. Le précipité, recueilli après refroidissement, débarrassé des sels par la dialyse, puis lavé à l'éther et à l'alcool, contient de 15,7 à 16 p. 100 d'azote; quant au liquide filtré, saturé de sel de Glauber, on en précipite la gomme animale, à chaud, par le sulfate de cuivre et la soude; la combinaison que forme la gomme animale avec l'hydrate cuivrique est redissoute, après lavage à l'eau, dans l'acide chlorhydrique dilué sans excès, et le liquide précipité par trois ou quatre volumes d'alcool; on recommence le traitement du produit, redissous dans l'eau, par le sel de cuivre, et on obtient finalement une matière absolument exempte d'azote.

**Propriétés.** — La gomme animale, desséchée, se présente (4) sous l'aspect d'une

(1) Young, *Journ. of physiol.*, t. XVI, p. 336, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 425, 1894.

(2) Liebermann, *Biol. Centralbl.*, t. VII, n° 2, Separat Abdruck, et *Jahr. f. Th.*, t. XVII p. 25, 1887.

(3) Landwehr, *Pflüger's Arch.*, t. XXXIX, p. 193, et t. XL, p. 21, et *Jahr. f. Thierch.* 1886, p. 33.

(4) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 122, et *Jahr. f. Thierch.*, 1883, p. 53.

poudre blanche, exempte d'azote, qui répond à la formule  $C^{12}H^{20}O^{10}$  quand elle a été portée à  $120^{\circ}$ , à  $C^{12}H^{20}O^{10}.2H_2O$  quand elle a été desséchée dans le vide sec. Elle attire l'humidité atmosphérique et prend alors un aspect gommeux et translucide; elle se gonfle au contact de l'eau, avec laquelle elle donne une solution sirupeuse qui mousse fortement par l'agitation et tient la mousse durant toute une journée. Elle est insoluble dans l'alcool et dans l'éther, non colorée par l'iode, et dévie très légèrement la lumière polarisée à droite. Elle forme, avec les hydrates métalliques ( $FeO^3H^3, CuO^2H^2$ , etc.), des combinaisons définies et insolubles dans certaines conditions; ainsi, sa solution alcaline donne, avec le sulfate de cuivre, une coloration bleu clair qui fait place au précipité de la combinaison basique, sous l'influence de la chaleur. Ces précipités se redissolvent dans les acides dilués, et l'addition d'alcool en précipite la gomme animale seule. La gomme animale résiste à l'action des sucs digestifs; par l'ébullition avec les acides minéraux étendus, elle donne une matière sucrée réductrice, mais non fermentescible.

La gomme animale peut être extraite de tous les tissus, organes ou liquides, qui contiennent de la mucine vraie, de la paralbumine ou de la métalbumine (Voir plus loin). Ainsi, Landwehr a pu en retirer du tissu pulmonaire où elle constitue peut-être l'hydrate de carbone signalé par G. Pouchet dans le poumon des phtisiques (*C. R. Acad. des Sc.*, 1883, p. 1, nos 20 et 21), des glandes à mucus diverses, de la synovie, du contenu d'un kyste colloïde, du tissu muqueux embryonnaire, etc. Il en a constaté la présence dans l'urine (1), et Freund (2) a pu en extraire, du sang normal humain, 0,015 et 0,017 p. 100, et 0,018 à 0,0205 p. 100 du sang du bœuf.

### Mucus des invertébrés

Tous les mollusques sécrètent un liquide onctueux, gluant, transparent ou opalescent, incolore ou jaunâtre. On a étudié le mucus de la limace et celui de l'escargot des vignes (Braconnot).

Pour préparer la mucine des invertébrés ou *limacine*, on prend des limaces ou des escargots de vigne débarrassés de leur coquille, qu'on coupe finement avec des ciseaux, broie avec du sable ou du verre pilé, et épuise par l'eau bouillante; les liqueurs filtrées, réunies, sont additionnées d'acide acétique; le précipité de mucine, mis en digestion dans de l'acide acétique dilué, est ensuite lavé à l'eau pure, puis dissous dans l'eau de chaux, et le liquide est filtré. On précipite de nouveau par l'acide acétique étendu, et lave encore à l'acide, puis à l'eau, le précipité floconneux gris brunâtre (Eichwald) (3).

La mucine ainsi obtenue se présente, à l'état humide, sous l'aspect de flocons grisâtres qui se gonflent dans l'eau sans se dissoudre, et possède toutes les propriétés de la mucine d'origine humaine ou animale. Cependant elle serait exempte de soufre, d'après Eichwald.

(1) Landwehr, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1885, n° 21, p. 369.

(2) Freund, *Centralbl. f. Physiol.*, 1892, p. 345.

(3) Eichwald, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 1771.

Hilger (1) a retiré, par l'ébullition avec l'eau, de l'enveloppe cutanée des holothuries, une substance albuminoïde qui paraît identique à la mucine d'Eichwald.

### Matière muqueuse des nids d'hirondelles

Les hirondelles des Indes et de Chine construisent leurs nids en se servant, comme matière agglomérante, d'une sorte de mucus qui s'écoule à ce moment de leur bec. C'est à cette matière que les nids d'hirondelles doivent leurs propriétés comestibles et leur valeur, du moins dans les pays d'origine où ils sont considérés comme un produit délicat, digne seulement d'un véritable gourmet.

La substance fondamentale de cette sécrétion, la NÉOSSINE, s'obtient en épuisant les nids d'hirondelle successivement par l'eau, puis par l'alcool bouillant ; il reste en moyenne 90 p. 100 d'une matière gélatineuse, transparente, que la dessiccation rend blanche, d'aspect corné, mais friable.

La néossine se gonfle dans l'eau et devient transparente, surtout à l'ébullition, mais ne se dissout pas dans l'eau, pas plus que dans l'alcool, l'acide acétique, les acides minéraux dilués et les alcalis très étendus ; elle n'est soluble que dans les alcalis et l'ammoniaque. La solution alcaline, traitée par l'acide chlorhydrique, donne un précipité soluble dans un excès de réactif.

Par sa composition centésimale, la néossine se rapproche assez de la mucine, bien qu'elle contienne un peu de carbone en plus et d'azote en moins.

### PARALBUMINE

Scherer (2) a donné le nom de paralbumine à une substance albuminoïde qu'il a trouvée dans certains liquides de kystes ovariens et qui leur donne une consistance épaisse, mucilagineuse et filante. Hilger (3) l'a extraite plus tard des sérosités de la cavité péritonéale. Le liquide des vésicules de de Graef serait une solution de paralbumine presque pure, d'après Waldeyer (4). Voici les caractères essentiels de cette matière :

1° Coagulation incomplète de la solution à la température de l'ébullition, même après avoir acidulé avec précaution par l'acide acétique ; — 2° solubilité dans l'eau du précipité alcoolique, même après plusieurs jours de contact avec l'alcool concentré et lavage réitéré à l'alcool sur le filtre (*caractères distinctifs de l'albumine*) ; — 3° précipitation de la solution aqueuse par l'acide acétique et redissolution du précipité dans un excès d'acide organique (*caractère distinctif de la mucine*).

La solution aqueuse de paralbumine ne précipite pas toujours par saturation

(1) Hilger, *Arch. f. Physiol.*, t. III, p. 169.

(2) Scherer, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. LXXXII, p. 135.

(3) Hilger, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CLX, p. 338.

(4) Waldeyer, *Jahr. f. Thierch.*, 1871.

avec le sulfate de magnésium, mais par l'acide azotique, le cyanure jaune et l'acide acétique, le sublimé, le sous-acétate de plomb et le tannin.

Le précipité fourni par l'alcool renferme, outre un corps albuminoïde, une substance soluble dans l'eau avec opalescence, comme le glycogène; l'ébullition de cette solution aqueuse ou du précipité alcoolique, avec l'acide sulfurique étendu, donne un liquide qui réduit la solution cupro-potassique et brunit au contact de la potasse caustique (Hoppe-Seyler (1), Plosz (2), Obolensky) (3).

Eichwald se base sur les divers caractères de la paralbumine pour soutenir que, loin de constituer une espèce chimique définie, elle est formée par un mélange d'albumine, de mucine et d'une matière muçoïde, mélange que l'on trouve d'ordinaire dans les kystes ovariens. Plosz et Obolenski la considèrent comme un mélange d'albumine avec un corps voisin de la mucine, que Hammarsten dit être le muçoïde ou pseudo-mucine (métalbumine de Scherer) que nous allons étudier immédiatement.

Quant à la *métalbumine* trouvée par Scherer dans des liquides d'hydropisie et de kystes ovariens, et qu'un certain nombre de caractères rapprochent de la paralbumine, elle s'en distingue en ce qu'elle n'est pas précipitée par le cyanure jaune acétique, et qu'elle ne donne qu'un léger trouble, à chaud, par l'acide acétique. Elle a été étudiée à nouveau par Hammarsten, qui a reconnu qu'elle se rapproche de la mucine et lui a donné le nom de pseudo-mucine ou de muçoïde.

### PSEUDO-MUCINE, MUÇOÏDE, MÉTALBUMINE

Hammarsten (4) a constaté trois fois la présence de la métalbumine de Scherer sur quarante liquides de kyste de l'ovaire qu'il a examinés; il l'a isolée par précipitation au moyen de l'alcool, dissolution dans l'eau, filtration et nouvelle précipitation par l'alcool; son analyse élémentaire et ses caractères lui ont permis, dès ce moment, de la différencier des matières albuminoïdes et de la rapprocher de la mucine dont elle se distingue cependant par certaines réactions; de là le nom de *pseudo-mucine* qu'il propose de substituer à celui de métalbumine.

Plus tard, il en a repris l'étude approfondie, que nous allons résumer d'après ses derniers travaux (5).

**Préparation.** — On part du liquide d'ascite ou du contenu d'un kyste de l'ovaire dont on élimine l'albumine par la coction à 100°, en présence d'un peu

(1) Hoppe-Seyler, *Traité d'anal. chimique*.

(2) Plosz, *Tub. med. chem. Unters.*, t. IV, p. 517.

(3) Obolensky, *Arch. f. Physiol.*, t. IV, p. 364.

(4) Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, t. XI, p. 11, 1881.

(5) Hammarsten, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, mars 1891, p. 202, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 419, 1890.

d'acide acétique; le filtratum, neutralisé exactement par la soude, est concentré au bain-marie, filtré à nouveau pour éliminer quelques flocons d'albumine, et enfin précipité par l'alcool. Le précipité, lavé, redissous dans l'eau, est encore précipité par l'alcool. La matière insoluble, mise en solution aqueuse, est débarrassée de toute trace de chlorure sodique par la dialyse, filtrée à nouveau au besoin et précipitée par l'acide acétique ( $\alpha$ ), lavée, redissoute dans le moins possible de potasse, encore reprécipitée par l'acide acétique, lavée à l'eau et enfin séchée.

L'eau-mère, séparée du premier précipité acétique de pseudo-mucine formé dans le liquide dialysé ( $\alpha$ ), contient une autre matière albuminoïde précipitable par un grand excès d'alcool de ses solutions concentrées par évaporation, la *mucine-albumose*.

Les proportions de substance mucoïde trouvées ainsi, par l'auteur, dans les liquides d'ascite, sont toujours extrêmement faibles, 0<sup>er</sup>,10 environ p. 100, et quelquefois moins encore, de telle façon qu'il devient impossible d'en réussir l'extraction.

**Propriétés de la pseudo-mucine.** — Elle a l'aspect d'une poudre grise, insoluble dans l'eau pure, mais soluble en présence d'une quantité excessivement minime d'acide ou d'alcali. La solution est précipitée par l'acide acétique dilué, par le cyanure jaune acétique ou chlorhydrique; le précipité se redissout dans un excès de réactif. La pseudo-mucine est précipitée par le chlorure ferrique et l'acétate neutre de plomb, par le réactif de Tanret (IK.HgI<sup>2</sup>.HCl), mais non plus par le sublimé corrosif. Elle est colorée en rouge, avec coagulation, par le réactif de Millon, et donne la réaction du biuret.

Par l'ébullition prolongée avec l'acide sulfurique dilué ou l'acide chlorhydrique à 2 p. 100, elle se dédouble, comme la mucine, en acidalbumine et en un principe qui réduit les solutions cupro-potassiques, précipite l'acétate de plomb ammoniacal et la phénylhydrazine, mais est inactif à la lumière polarisée, et que Landwehr (1) envisage encore comme le produit de l'hydratation de la gomme animale.

La MUCINE-ALBUMOSE est très soluble dans l'eau; sa solution ne précipite ni par saturation avec le chlorure de sodium, ni par addition d'acide acétique à la solution saturée de sel, mais par le sulfate d'ammonium, et réduit aussi la liqueur cupro-potassique après ébullition avec l'acide chlorhydrique à 2 p. 100.

La pseudo-mucine et la mucine-albumose sont toutes deux sulfurées; leur composition élémentaire, comparée à celle de la mucine d'Eichwald, est la suivante:

	Pseudo-mucine.	Mucine-albumose.	Mucine d'Eichwald.
Carbone.....	51,40	49,87	48,94
Hydrogène.....	6,80	6,88	6,81
Azote.....	13,1-12,4	11,4	8,50

Pajkull (2) a constaté ultérieurement la présence de la pseudo-mucine ou

(1) Landwk, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. VIII, p. 114.

(2) Pajkull, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 558, 1892.

mucoside, avec prédominance de la mucine-albumose, par le procédé de Hammarsten, dans seize liquides d'ascite, trois exsudats pleurétiques et cinq liquides d'hydrocèle; quatre fois seulement il a pu tenter une préparation de mucoside avec succès.

L'albumine de l'œuf de poule contient également une substance mucoside, *ovomucoside*, qui sera étudiée en son temps (Mörner, Salkowski, voir p...)

## COLLOÏDINE

On a donné le nom de matière colloïdale au produit muqueux ou gélatineux trouvé dans certains néoplasmes pathologiques; elle est en général insoluble aussi bien dans l'eau froide que dans l'eau bouillante qui ne la gélatinise pas, dans l'alcool, l'éther, dans l'acide acétique froid ou chaud.

L'acide azotique concentré la colore en jaune, puis la dissout; elle se dissout également dans la potasse; le réactif de Millon la colore en rouge brun.

Quelquefois, elle est diffluyente et molle, et peut alors se dissoudre dans l'eau; la solution n'est pas coagulée par l'ébullition.

Wurtz (1) a analysé la matière gélatineuse d'un cancer colloïde du poumon; elle était insoluble dans l'eau et, par évaporation au bain-marie, laissait une matière blanche sous forme d'écaillés, que l'alcool et l'éther bouillants réduisaient en une matière pulvérulente. Cette dernière se transformait de nouveau en une gelée par le contact prolongé de l'eau; la gelée donnait, avec les alcalis, une solution que l'acide acétique précipitait.

La colloïdine soluble a été extraite par Gautier, Cazeneuve et Daremberg (2), d'une tumeur colloïdale de l'ovaire, par l'ébullition avec l'eau, dialyse de la solution obtenue et précipitation par l'alcool.

Le précipité de colloïdine se redissout dans l'eau; la solution n'est pas coagulée par la chaleur, ni précipitée par l'acide acétique ou les sels métalliques, mais par le tannin et l'alcool. Le réactif de Millon la colore en rouge. Par la dessiccation, elle donne une masse amorphe, vitreuse, semblable à la gomme arabique.

Voici le résultat de l'analyse élémentaire de la colloïdine :

	Wurtz.	G. C. et D.
Carbone .....	48,09	46,15
Hydrogène.....	7,47	6,95
Azote.....	7,00	6,00
Oxygène.....	37,44	40,80

La colloïdine renferme beaucoup moins d'azote que la mucine et beaucoup plus d'oxygène. Sa composition la rapproche de la chitine (Wurtz).

Gorup-Besanez (3) se base sur la production de la mucine par les mollusques

(1) Wurtz, *Virchow's Arch.*, t. IV, p. 203, 1852.

(2) Gautier, Cazeneuve et Daremberg, *Bull. de Soc. chim.* (2), t. XXII, p. 149.

(3) Gorup-Besanez, *Ch. physiol.*, t. I, p. 617.

aux tissus plus ou moins colloïdaux, pour émettre l'opinion que la matière colloïde doit finir par donner du mucus à la suite de transformations successives.

Il nous reste, pour terminer l'étude des sécrétions et excrétions, à nous occuper de l'histoire chimique des deux éléments ou germes qui interviennent dans la génération sexuelle destinée à assurer la conservation de l'espèce chez les animaux supérieurs. Ces deux germes sont : l'élément mâle ou spermatozoïde, contenu dans le sperme du mâle, et l'élément femelle, œuf ou ovule, dont la réunion, dans l'acte de la fécondation, a pour résultat le développement de l'ovule et la formation de l'embryon.

Nous allons donc étudier successivement le *sperme*, liqueur fécondante du mâle, et l'*ovule* que porte la femelle ; nous y adjoindrons le *lait*, liquide nourricier du nouveau-né des mammifères.

---



## LE SPERME

---

Le sperme, ou matière séminale, est sécrété par les testicules ; mais, dans son trajet jusqu'à l'extrémité de l'urèthre, c'est-à-dire pour arriver à l'éjaculation, il s'accroît des produits de la sécrétion des vésicules séminales, de la prostate et des glandes de Cowper. Il y a donc lieu de décrire séparément ces divers produits, pour terminer par l'histoire chimique du mélange total, le sperme éjaculé.

Ainsi que nous l'avons fait jusqu'à présent, l'étude du produit de la sécrétion doit être précédée de celle de l'organe qui lui donne naissance ; voyons donc, tout d'abord, quelle est la composition chimique des testicules.

### TESTICULES

Les testicules, au nombre de deux, sont des glandes que l'on peut se représenter simplement comme formées par des canalicules très étroits et contournés, *canalicules séminaux* soutenus par une charpente de tissu conjonctif, et aboutissant tous en un canal unique qui conduit aux vésicules séminales le produit de leur sécrétion. Ces canalicules à membrane propre sont revêtus intérieurement de plusieurs couches de cellules assez grosses (10  $\mu$ ) remplies d'un protoplasma incolore dans lequel on voit des granulations, les unes amylacées, les autres de nature grasseuse.

De ces cellules, dites *cellules spermatiques*, qui proviennent de la fragmentation des cellules mères, les plus centrales s'allongent vers le centre du canalicule, tout en se transformant peu à peu en spermatozoïdes dont la queue libre est dirigée vers l'axe du canalicule. Réunis d'abord en touffes par une substance granuleuse qui laisse les queues libres et qui disparaît ensuite par liquéfaction, les spermatozoaires deviennent peu à peu libres, avec la forme caractéristique qu'ils possèdent dans le sperme éjaculé.

Le parenchyme testiculaire est *alcalin* ; épuisé par macération dans l'eau froide, il donne une solution qui contient de l'*albumine* et une *globuline* précipitable par

le chlorure de sodium à saturation (Sertoli), des matières extractives et des sels, particulièrement des chlorures alcalins.

Le tissu testiculaire, outre les albumines solubles précédentes, contient encore des matières protéiques insolubles, du tissu conjonctif, de la *spermine* (Poehl), de la *nucléine* en grande quantité, de la *lécithine* et de la *cholestérine*, des *bases xanthiques* : *xanthine*, *hypoxanthine*, *guanine* et *adénine*, de l'*inosite*, des *graisses* et, comme éléments minéraux, principalement des *chlorures de sodium et de potassium*.

On a trouvé, dans les testicules du chien, une substance cristalline qui est peut-être de la *créatine* ; ils contiennent du *glycogène*, quand on les examine immédiatement après la castration. Les organes du taureau contiennent de la *leucine*, de la *tyrosine*, de la *créatine*, outre les composés précédemment énumérés (Treskin) (1). Dareste (2) a signalé l'existence, dans les canaux déférents des oiseaux et d'autres animaux, de petites granulations amylacées (?) qui disparaissent à partir du moment où s'établit la sécrétion spermatique.

Le fonctionnement des testicules ne commence guère, chez l'homme, qu'à douze ou quinze ans ; mais le sperme ne contient ses éléments figurés caractéristiques qu'à seize ou dix-sept ans. La sécrétion continue jusqu'à un âge très avancé, mais devient plus foncée et s'appauvrit en spermatozoaires qu'on trouve encore, bien que plus rares, chez les vieillards. La sécrétion spermatique est suractivée pendant l'érection. Un adulte du poids de 80 kilogrammes excrète, à chaque coït, d'après Mantegazza, de 6 centimètres cubes à 0<sup>o</sup>,75 de sperme, suivant la durée de la continence qui le précède.

Le sperme pur, tel qu'on le trouve dans le canal déférent, est un liquide épais, filant et homogène, incolore, de couleur blanchâtre un peu ambrée, neutre ou très faiblement alcalin.

Il contient, comme éléments microscopiques spéciaux, une quantité énorme de spermatozoïdes à tête piriforme et très longue queue effilée, insérée à la base et non au sommet de la tête, des granulations brillantes et quelques globules muqueux.

### SÉCRÉTIONS ACCESSOIRES

Le sperme pur se mélange successivement :

1<sup>o</sup> Dans son trajet *dans le canal déférent*, au liquide visqueux et gris jaunâtre des glandules contenues dans les parois de ce canal ;

2<sup>o</sup> Pendant son séjour dans les *vésicules séminales* où il se trouve collecté dans l'intervalle des éjaculations, au liquide brunâtre, crémeux et non visqueux que sécrètent les parois de ces vésicules ; ce liquide contient beaucoup d'albumine, de petits coagulums solubles dans l'acide acétique, et des éléments épithéliaux ;

3<sup>o</sup> Au *liquide prostatique*, blanc laiteux, alcalin, qui contient de 1 à 2 p. 100 de

(1) Treskin, *Arch. f. physiol.*, t. V, p. 122.

(2) Dareste, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXIV, p. 130. 1872.

matériaux fixes constitués surtout par de l'albumine, de la spermine (1) et du chlorure de sodium, et qui est assez abondant chez l'homme, particulièrement au moment de l'éjaculation ;

4° Au liquide des *glandes de Cowper*, déversé dans le canal de l'urèthre, filant, visqueux et alcalin.

### SPERME ÉJACULÉ

Le mélange, en proportion variable, des produits divers énumérés ci-dessus au sperme pur du canal déférent, constitue le sperme tel qu'il sort du canal de l'urèthre, dans l'éjaculation.

C'est un liquide blanchâtre, filant, visqueux, d'une odeur particulière rappelant celle du gluten frais, d'une saveur salée ; il n'est pas homogène et se compose d'une partie demi-solidifiée sous forme d'îlots blancs, opaques, mous et gélatineux, nageant dans un liquide limpide et filant ; ces îlots sont extrêmement riches en spermatozoïdes. Abandonné à l'air, il se prend en une masse gélatineuse qui se fluidifie à nouveau, puis se solidifie après évaporation de la partie aqueuse en donnant un résidu cassant qui empêche le linge. Projeté dans l'eau, le sperme se contracte en flocons blancs, élastiques, très adhésifs, une partie restant en solution.

La réaction est neutre ou faiblement alcaline ; cependant, chez le taureau, elle est acide, alors même que le tissu testiculaire présente une réaction alcaline.

### Principes chimiques constituants du sperme

Les principes chimiques contenus dans le sperme des mammifères sont l'eau, des matières albuminoïdes : *mucine* et *spermatine*, *albumine*, *propeptone* et *albuminate alcalin*, de la *spermine*, de la *lécithine* et de la *nucleïne* (Miescher) (2), de la *cérébrine* et du *protagon* (Fourcroy, Vauquelin, Gobley) qui proviennent sans doute des spermatozoïdes, de l'*hypoxanthine* et de la *guanine* (Piccard), de la *cholestérine*, des *grasses*, enfin des sels minéraux, *chlorures*, *sulfates*, *phosphates* et *carbonates alcalins*.

La *cérébrine*, que beaucoup de physiologistes considèrent comme un des éléments du liquide spermatique, n'a pu être isolée par Miescher dans le produit du taureau et du saumon. La laitance du saumon contient, en outre, un principe qui lui est spécial, la *protamine*, et qui s'y trouverait en combinaison avec la *nucleïne* (Miescher).

(1) La présence de la spermine à l'état libre, dans le liquide prostatique alcalin, explique l'odeur caractéristique de sperme de cette sécrétion spéciale (Poehl, *D. med. Woch.*, 1892, n° 49, p. 1125).

(2) Miescher, Les spermatozoaires de quelques vertébrés, *Verh. d. nat. Gesellsch. zü Basel.*, t. VI, p. 1 et 138, 1874.

### Propriétés chimiques du sperme et des spermatozoïdes

Abandonné à l'évaporation spontanée sur une lame de verre, le sperme de l'homme donne naissance à des cristaux monocliniques, d'autant plus gros et plus nombreux que l'évaporation est plus lente. Ces cristaux ont la forme de prismes à quatre pans avec faces terminales rhomboédriques, ou de doubles pyramides clinorhombiques à quatre faces. On les a pris longtemps pour une combinaison de matière albuminoïde (Gorup-Besanez) avec des phosphates, et Gorup-Besanez (1) va même jusqu'à admettre que le blanc d'œuf jouit de la même propriété; il est reconnu aujourd'hui que ces cristaux, dits de Charcot-Leyden, sont constitués par du phosphate de spermine. Charcot, le premier, en avait signalé la présence dans le sang des leucocythémiques.

Le sperme frais, délayé dans l'eau chaude, puis additionné d'une assez grande quantité de magnésie calcinée pour pouvoir obtenir un filtratum clair, donne une solution que l'acide azotique trouble faiblement, mais qui est abondamment précipitée par le ferrocyanure acétique. Cette solution additionnée à 1/6 de son volume de chlorure de sodium en solution saturée, puis d'acide acétique jusqu'à réaction acide, est chauffée longtemps, puis filtrée bouillante; le filtratum absolument exempt d'albumine donne, avec la plus grande netteté, toutes les réactions de la *propeptone* (Posner) (2). La présence de cette propeptone dans le sperme est absolument indépendante de celle des spermatozoaires (Posner) (3).

Le sperme (de la carpe, du saumon), épuisé par l'éther, laisse un résidu insoluble, d'aspect gras, dont les cendres acides au tournesol contiennent de l'acide phosphorique (Frerichs) (4).

Par l'agitation du sperme de saumon avec un mélange d'eau et d'éther, les spermatozoïdes se rendent à la surface de séparation des liquides d'où on peut les extraire; la solution aqueuse possède une réaction alcaline et contient, outre des matières organiques, particulièrement des albumines, les sels minéraux du sperme. On peut encore séparer les spermatozoïdes sous forme d'un dépôt blanc volumineux en traitant la laitance de saumon par l'acide acétique sans excès ou par les solutions de chlorure de potassium ou de baryum (Miescher).

L'incinération du sperme, dans des conditions spéciales, donne un résidu (5 p. 100) dans lequel on reconnaîtrait encore la forme des spermatozoaires (Valentin) (5).

Les spermatozoïdes extraits du sperme par le procédé de Miescher sont loin d'être purs; on n'est pas encore arrivé à les isoler convenablement et dans un état permettant une analyse rigoureuse.

Leurs mouvements, assez puissants pour déplacer des cristaux calcaires dix fois plus gros qu'eux, persistent pendant vingt-quatre heures sur le cadavre, et sept à huit jours après leur introduction dans les organes génitaux féminins;

(1) Gorup-Besanez, *Ch. physiol.*, trad. franç., t. I, p. 637.

(2) Posner, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1888, n° 21.

(3) Posner, *Centr. f. d. med. Wiss.*, 1890, n° 27.

(4) Frerichs, *Todd's Cyclop. of anat. a Phys.*, London, 1850, p. 680

(5) Valentin, *Repert. f. d. Physiol.*, t. I, p. 34.

ils sont favorisés, en effet, par les sécrétions normales des organes sexuels de la femme comme, d'ailleurs, par les solutions alcalines suffisamment diluées. Les solutions fortement alcalines ou acides même faiblement, les sels métalliques, l'alcool, l'éther, le chloroforme, les phénols en général, les essences, en particulier l'essence de menthe, le sirop de sucre, l'urine, les sécrétions pathologiques, utérines ou vaginales trop acides ou trop alcalines, l'eau elle-même, une température trop basse ou au-dessus de 53°, ralentissent ces mouvements et font disparaître tout signe de vitalité des spermatozoaires ; le café, la coca, l'albumine, l'urée, la glycérine et le sucre en solutions diluées, le chlorure de sodium, la morphine et les narcotiques, le curare paraissent être sans influence. Ils résistent longtemps à la putréfaction, et l'on a pu les retrouver dans une urine putride, même au bout de trois semaines (Donné).

Les spermatozoïdes sont légèrement colorés en jaune par les acides sulfurique et azotique, en rouge par le réactif de Millon ; ils sont dissous, mais incomplètement, par les acides minéraux concentrés et par l'acide acétique, par l'ammoniaque, plus facilement par les alcalis, surtout à chaud, mieux encore par les solutions à 10 ou 15 p. 100 de chlorure de sodium ou de nitrate de potasse qui agissent d'abord sur les têtes, puis seulement sur les queues, et donnent une masse gélatineuse transparente dans laquelle le microscope ne révèle plus trace d'organisation, et dont l'eau détermine la contraction en une masse filamenteuse (Miescher).

Miescher, à qui l'on doit la découverte de la protamine dans la laitance du saumon, n'en a pas constaté la présence dans les spermatozoïdes du taureau, mais a montré que leur corps se compose d'au moins trois substances : — 1° une nucléine exempte de soufre, pour la moitié ou le tiers de la masse totale ; — 2° une albumine libre ou en combinaison phosphorique avec la lécithine ou la cérébrine, et — 3° une matière organique très riche en soufre.

### Analyse du sperme

Les analyses du sperme sont rares et très souvent incomplètes ; les plus anciennes, dues à Vauquelin (homme) et à Kölliker (taureau et cheval), ne donnent que les proportions d'eau, de résidu fixe, de matières grasses et de sels :

COMPOSITION DU SPERME

1000 PARTIES CONTIENNENT	HOMME	CHEVAL	TAUREAU
Eau.....	900,00	819,40	822,13
Résidu fixe.....	100,00	180,60	177,87
Spermatine et matières extractives.....	60,00	164,49	150,89
Graisses.....	»	»	21,60
Sels.....	40,00	16,11	25,96
	(Vauquelin)		(Kölliker)

Le chiffre des cendres paraît trop élevé, par suite d'une incinération insuffisante ; elles sont constituées, pour les trois quarts, par du phosphate de chaux (Vauquelin).

Si nous ne possédons aucune analyse détaillée du sperme des mammifères, du moins pouvons-nous donner les résultats obtenus, d'abord, par Gobley avec la laitance de la carpe, et par Miescher avec la laitance du saumon du Rhin.

COMPOSITION DE LA LAITANCE DES POISSONS OSSEUX

	CARPE	SAUMON
Eau.....	74,805	»
Albumines.....	20,242	10,32
Lécithine.....	1,013	7,47
Cérébrine.....	0,210	»
Protamine.....	»	26,76
Nucleine.....	»	48,68
Cholestérine.....	0,160	2,24
Graisses.....	2,120	4,53
Matières extractives.....	0,360	»
Sels.....	1,050	»
	(Gobley)	(Miescher)

Les cendres de la laitance de carpe étaient formées, suivant Gobley, de chlorures alcalins 0,38, sel ammoniac 0,048, sulfates alcalins 0,140, phosphates terreux 0,522, et contenaient donc plus de la moitié de leur poids de phosphates.

Il y a lieu de remarquer la présence, dans le sperme des poissons, des principes immédiats que l'on trouve dans le cerveau et le jaune d'œuf, et particulièrement des substances organiques phosphorées diverses, lécithine, cérébrine et nucleine, ainsi que de la cholestérine.

#### Étude des principes constituants du sperme

Des principes immédiats, qui constituent le sperme, un assez grand nombre ont déjà été étudiés ailleurs, tels, par exemple, la lécithine, la cérébrine et le protagon, la nucleine et la cholestérine, etc. (voir cerveau et bile) ; il ne nous reste à parler que de ceux qui sont spéciaux à cette sécrétion, c'est-à-dire, parmi les matières albuminoïdes, de la *spermatine*, et parmi les substances basiques, de la *spermine* et de la *protamine*.

#### SPERMATINE

La spermatine paraît spéciale au sperme des mammifères ; c'est une matière albuminoïde naturellement soluble dans l'eau, non coagulée par la chaleur, mais précipitée par l'alcool, l'acide acétique et le ferrocyanure acétique ; le pré-

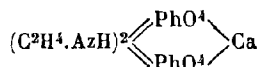
cipité acétique se redissout facilement dans un excès de l'acide organique; le précipité alcoolique non desséché se redissout également dans l'eau. Après dessiccation, la spermatine devient insoluble dans l'eau qui la gonfle seulement, mais elle peut être dissoute par les acides et les alcalis dilués.

## SPERMINE



**Généralités.** — La spermine est une substance alcaloïdique qui se trouve non seulement dans le sperme, mais aussi dans le produit de sécrétion de beaucoup d'autres glandes, dans le sang, et qui constitue, d'après Poehl, le principe actif du liquide testiculaire de Brown-Séguard.

Charcot avait signalé, dans le sang des leucocythémiques, l'existence de cristaux particuliers que Leyden, Vulpian et Robin retrouvèrent dans d'autres affections (cristaux de Charcot-Leyden, cristaux de l'asthme de Böttcher), et sur la nature desquels on discuta longtemps; on les prit d'abord pour une combinaison d'une matière albuminoïde avec des phosphates minéraux, parce qu'ils contiennent de l'acide phosphorique et sont colorés en rose par le réactif de Millon. Schreiner en constata la présence, en 1878, dans le sperme desséché, et reconnut qu'ils sont constitués par le phosphate d'une base nouvelle qu'il arriva à isoler, et à laquelle il donna le nom de SPERMINE et la formule  $C^2H^5Az$ . Plus tard, Ladenburg et Abel (1) identifièrent la spermine avec l'éthyléninine de synthèse  $C^2H^4 = AzH$ , et le premier admit que les cristaux de Charcot-Leyden sont le résultat de l'union de la spermine avec le phosphate de chaux et répondent à la formule :



Plus tard encore, on a cru à l'identité de la spermine avec la diéthyléninine ou pipérazine  $C^4H^{10}Az^2$  (Ladenburg) (2); ce qui a, d'ailleurs, été contesté successivement par Sieber (3), Hofmann (4), Majert et Schmidt (5), et enfin par Poehl (6), qui a démontré que la spermine est absolument différente de l'éthyléninine et répond à la formule  $C^3H^{12}Az^2$ , qui ne diffère que par  $CH^2$  de celle de la pipérazine.

**Préparation de la spermine.** — Les testicules ou la glande prostatique de jeunes bœufs ou de chevaux sont dilacérés et épuisés par l'eau acidulée; le liquide,

(1) Ladenbourg et Abel, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXI, p. 758, 1888.

(2) Ladenburg, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 3740, 1890.

(3) Sieber, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 326.

(4) Hofmann, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 3297.

(5) Majert et Schmidt, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXIV, p. 241, 1891.

(6) Poehl, *Berl. klin. Woch.*, 1891, n° 39, 40 et 43.

déarrassé des matières albuminoïdes par la coction, est additionné d'acide phosphotungstique qui détermine la précipitation de la spermine. Le précipité de phosphotungstate de spermine, délayé dans l'eau, est décomposé par la baryte qui met la base en liberté; le liquide filtré, évaporé à sec, donne un extrait qu'on épuise par l'alcool absolu qui dissout la spermine et la laisse comme produit final, par la distillation. On la purifie en décolorant sa solution aqueuse par le noir animal, et la précipitant de nouveau à l'état de phosphotungstate qu'on décompose encore par la baryte, et achevant comme précédemment (Poehl) (1).

**Propriétés de la spermine.** — La spermine est un liquide sirupeux, incolore et inodore, à réaction fortement alcaline, très soluble dans l'eau, l'alcool, insoluble dans l'éther, saturant parfaitement les acides avec lesquels elle forme des sels bien cristallisés, les uns solubles dans l'eau (chlorhydrate, azotate, sulfate), les autres insolubles (phosphate, phosphotungstate). La solution saline est précipitée par le tannin, l'acide phosphotungstique, le nitrate d'argent, le chlorure de zinc.

Le chlorhydrate cristallise en lamelles quadratiques insolubles dans l'alcool absolu, l'iodobismuthate en cristaux microscopiques rouge rubis. Le chlorhydrate forme, avec les chlorures d'or et de platine, des sels doubles bien définis  $C^5H^{12}Az^2 \cdot 2HCl \cdot PtCl^4$  et  $C^5H^{12}Az^2 \cdot 2HCl \cdot AuCl^3$ .

La spermine provoque les oxydations par une action catalytique analogue à celle de la mousse de platine, c'est-à-dire par simple contact, et sans qu'elle éprouve elle-même de modifications qualitative ou quantitative (Poehl); ainsi une solution de son chlorhydrate, même diluée à  $\frac{1}{10.000}$ , mise au contact de poudre de magnésium et additionnée de quelques gouttes de chlorure d'or, de platine, de cuivre, de mercuricum, détermine la formation de magnésie gélatineuse avec dégagement d'hydrogène et développement très net de l'odeur du sperme frais. De même, la spermine fait apparaître la coloration bleue de la résine de gaïac au contact d'une trace de sang; dans ces réactions, elle agit comme simple agent de transport de l'oxygène.

**Phosphate de spermine.** — De tous les sels que peut former la spermine, le plus intéressant, aussi bien au point de vue analytique qu'au point de vue biologique, est certainement le phosphate. Ce sel se prépare en traitant la solution de spermine par l'acide phosphorique; il se précipite dès que la réaction devient neutre ou presque neutre. Il existe à l'état cristallisé, mais aussi sous la forme de précipité amorphe qui se transforme peu à peu en cristaux (Poehl) (2); cette combinaison est insoluble dans l'eau, dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le chlorure de sodium et le sérum sanguin; soluble, au contraire, dans les acides et dans les alcalis, ainsi que dans l'ammoniaque. Sous l'influence de la chaleur, le phosphate de spermine jaunit vers 100° et fond en se décomposant vers 170°. Il est coloré en rose par le réactif de Millon.

(1) Poehl, *Petersb. med. Wochens.*, 1890, n° 31, et *Jahr. f. Thierch.*, p. 45, 1891.

(2) Poehl, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVI, p. 647, 1893.



On a dit que ce phosphate constitue la matière des cristaux de Charcot-Leyden, ainsi que l'a prouvé Poehl : — 1° par l'étude photomicroscopique des deux sortes, qui démontre l'identité des formes cristallines du phosphate de spermine du laboratoire et des cristaux naturels, aussi bien que — 2° par l'identité de leur point de fusion. On l'a trouvé dans le sang de la leucémie (Charcot), dans les crachats de l'asthme (Böttcher), dans le pus de la pleurésie (Gravitz), dans les fèces des individus atteints de parasites intestinaux (Leichtenstern) (1).

Le phosphate de spermine ne possède plus l'action oxydante de la spermine en milieu alcalin (*spermine inactive* de Poehl), et ne le reprend qu'en présence d'une quantité d'alcali suffisante pour le dissoudre et, sans doute, mettre la spermine en liberté (*spermine active* de Poehl).

**Réactions caractéristiques de la spermine.** — 1° Liquide incolore, inodore et très alcalin ; — 2° précipitation de sa solution aqueuse par l'acide phosphorique ajouté jusqu'à neutralisation (cristaux de Charcot-Leyden, avec formes microscopiques spéciales) ; — 3° odeur de sperme humain frais développée après introduction de chlorure d'or et de poudre de magnésium dans la solution de spermine ; — 4° l'évaporation de la solution de spermine, additionnée d'alloxane, fait apparaître une coloration lilas rose du liquide et laisse un résidu rouge prononcé, que la soude fait virer au violet.

**Constitution de la spermine.** — Schreiner avait attribué à la spermine, qu'il avait découverte dans les cristaux de Charcot, la formule  $C^3H^5Az$ . Poehl et Mendelejeff (2) préparèrent les chlorures doubles de spermine et d'or ou de platine dont ils firent l'analyse élémentaire qui les conduisit à la formule  $C^3H^{12}Az^2$  ou  $C^3H^{13}Az^2$ . Le tableau suivant fait bien ressortir leurs résultats ; la première colonne renferme les chiffres fournis par l'analyse, la deuxième ceux qui sont calculés en partant de la formule  $C^3H^{12}Az^2 \cdot 2HCl \cdot PtCl_4$ , la dernière ceux que donnerait le sel double de l'éthylénimine de Schreiner  $C^2H^5Az$  :

ÉLÉMENTS	SEL DOUBLE PLATINIQUE RÉSULTATS TROUVÉS	RÉSULTATS CALCULÉS POUR $C^3H^{12}Az^2 \cdot 2HCl \cdot PtCl_4$	RÉSULTATS CALCULÉS POUR $(C^2H^5Az)^2 \cdot 2HCl \cdot PtCl_4$
C.....	41,83	41,73	9,69
H.....	3,36	3,13	»
Az.....	5,89	5,47	»
Pt.....	38,21	38,04	39,2

(1) Leichtenstern a trouvé presque constamment les cristaux de Charcot dans les fèces des cas très nombreux de vermiase intestinale (ankylostome, anguillules, ascariides lombricoïdes, oxyures, tœnia saginata et solium) qu'il a pu observer, et les considère comme un signe diagnostique caractéristique de l'affection ; les cristaux de Charcot ne disparaissent complètement des fèces que quand il y a expulsion complète des vers intestinaux. Ces cristaux se distinguent au microscope de ceux d'acides gras par leur solubilité aussi bien dans les acides que dans les alcalins (*Deutsch. med. Woch.*, 1892, n° 26).

(2) Poehl, *Berl. klin. Wochens.*, 1891, n° 39, 40 et 43, et *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXV, p. 429, 1892.

Il y a donc une différence absolue entre la formule exacte de la spermine et celle de l'éthyléninine; car le rapport du nombre d'atomes de carbone à celui des atomes de l'azote, qui est de 5 à 2 pour la première, n'est que de 4 à 2 dans l'éthyléninine. Ajoutons, pour terminer, que Mendelejeff a également constaté des différences tranchées dans l'ensemble des propriétés des deux corps.

**Présence de la spermine dans l'organisme, origine, rôle physiologique.** — L'étude chimique et physiologique de la spermine a fait l'objet, dès 1890 à 1894, des recherches exclusives de Poehl, de Saint-Pétersbourg, qui a résumé ses résultats et formulé ses conclusions dans un long mémoire intitulé: *Action de la spermine sur les échanges de matière dans les auto-intoxications en général et la diathèse urique en particulier* (1), après de nombreuses communications tant à l'Académie des Sciences de Paris qu'aux divers journaux scientifiques allemands et russes.

Poehl a constaté la présence de la spermine surtout dans le testicule et la prostate, mais aussi dans le corps thyroïde, le thymus, le pancréas, la rate, les ovaires, ainsi que dans le sang, dont il est un élément normal. Elle n'est donc pas spéciale à l'homme, et se trouve également répandue dans l'organisme féminin.

L'EXTRAIT TESTICULAIRE DE BROWN-SEQUARD, dont l'action tonifiante et dynamogène (2) est indéniable, renferme, outre des matières albuminoïdes, de la lécithine, de la nucléine et des leucomaines nombreuses, une quantité notable de spermine (Tarchanoff, Maximowitsch) à laquelle Poehl (3) attribue son activité. Il se base sur une longue série d'expériences et d'observations pour émettre l'opinion que la dissémination de cette base a une signification physiologique importante, et qu'elle doit intervenir activement dans les actes de la respiration intime des tissus. Son action stimulante, surtout à l'égard du système nerveux, doit être attribuée à une accélération des oxydations qui assure la destruction complète des produits de désassimilation dans l'économie.

Voici, résumés dans l'ordre qu'il a adopté lui-même dans une de ses dernières communications sur le sujet, les divers arguments que Poehl invoque pour démontrer l'influence manifeste de la spermine sur les processus d'oxydation

(1) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Medic.*, t. XXVI, n° 1 et 2, 1894, Sondern Abdruck.

(2) Poehl, *Petersb. med. Wochensch.*, 1890, n° 31, p. 271.

(3) Brown-Sequard, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXIV, p. 1237, 1891. Voici, d'ailleurs, l'analyse d'un extrait, titré au  $\frac{1}{10}$ , préparé d'après les indications du regretté physiologiste :

ANALYSE D'UN LIQUIDE TESTICULAIRE BROWN-SÉQUARDIEN	
Sérum-albumine et fibrine.....	0,026 pour 100
Hémialbuminose et peptone.....	0,060 —
Nucléine et lécithine.....	0,810 —
Graisses et cholestérine.....	0,004 —
Cendres.....	0,138 —
Acide phosphorique.....	0,046 —

L'hypoxanthine, la guanine, l'adénine, la créatinine et la spermine ont été recherchées qualitativement, mais non dosées (Poehl, *D. med. Woch.*, 1892, n° 49, p. 1125).

intra-organique qu'elle suractive en restituant au sang son énergie oxydante momentanément diminuée :

1° Transformation, par la spermine, de la poudre métallique de magnésium en magnésie, au contact d'un chlorure de métal lourd (or, platine, cuivre, mercure), et oxydation, avec coloration bleue, de la résine de gaïac en présence d'une trace de sang (Poehl) (1);

2° L'injection de spermine libre ou à l'état de chlorhydrate augmente le pouvoir oxydant du sang, ou le lui restitue dans les cas de diminution notable des oxydations physiologiques sous l'influence d'agents chimiques tels que le chloroforme et l'alcool [Richet], le protoxyde d'azote, la strychnine, les acides libres, les éléments urinaires pathologiques, ou après section de la moelle [Quinquaud] (Expériences de Tarchanoff) (2);

3° L'injection de spermine produit une action tonique observée par maints praticiens, dans les opérations chirurgicales graves, et surtout dans les affections nerveuses compliquées d'anémie, neurasthénie, hémiplegie, histéro-épilepsie, méningite chronique, périencéphalite, tabes, — dans le scorbut, le diabète, la cachexie (3);

4° Cette injection est rapidement suivie d'une augmentation notable du rapport de l'azote de l'urée à l'azote total de l'urine, lequel, de 87 p. 100 à l'état normal, monte, chez l'individu sain, à 96 p. 100. En même temps on observe, outre l'augmentation rapide de l'urée, une diminution des leucomaines urinaires, ou bien une augmentation brusque et passagère des leucomaines bientôt suivie de l'augmentation définitive de l'urée et, comme conséquence, de la diminution corrélative des leucomaines (Poehl) (4);

5° Par sa présence, la spermine paralyse les phénomènes de réduction qui accompagnent, dans ses cultures, le développement du microbe du choléra, et supprime la coloration rouge caractéristique du bacille (Poehl) (5).

Il semble donc qu'on puisse admettre, avec Poehl, que la spermine, sous sa forme soluble et active, ait pour rôle, dans les conditions normales, d'entretenir dans un état satisfaisant l'énergie oxydante du sang qui irrigue les divers tissus et d'assurer la destruction des produits de déchets de ces tissus, particulièrement des leucomaines dont l'accumulation se traduit par des effets désastreux pour l'organisme. Par son action toute de présence, elle remplit le rôle d'un ferment destiné à régulariser les oxydations intérieures du corps, ferment

(1) Poehl, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXV, p. 129, 1892.

(2) Tarchanoff, *Bull. de la Soc. des méd. russes*, 7 février 1891.

(3) Poehl, *loc. cit.*, p. 521.

(4) Poehl, *loc. cit.*, p. 518. Poehl effectue les dosages d'urée et de leucomaines dans l'urine de la manière suivante : 100 centimètres cubes d'urine sont additionnés de 25 centimètres cubes d'acide chlorhydrique, 15 centimètres cubes d'eau et 10 centimètres cubes d'une solution d'acide phosphomolybdique à 10 p. 100; le précipité qui se forme, envisagé comme formé exclusivement de phosphomolybdate des diverses leucomaines, est recueilli et consacré au dosage de l'azote dont les résultats sont admis, par convention, être à peu près proportionnels aux quantités absolues d'alcaloïdes urinaires; dans le filtratum, qui représente l'urine diluée à  $\frac{1}{1,5}$ , on dose l'urée par l'hypobromite de soude.

(5) Poehl, *Berl. klin. Woch.*, 1893, n° 36.

dont l'existence avait été entrevue auparavant par Traube, puis par A. Gautier.

Cette fonction de la spermine est sous la dépendance immédiate du degré d'alcalinité du sang qui doit être telle qu'elle reste en liberté (SPERMINE ACTIVE de Poehl); mais que survienne telles maladies dans lesquelles l'alcalinité du sang est diminuée, ainsi que Kraus l'a constaté dans beaucoup d'affections, et cela par suite d'une augmentation dans la destruction des principes immédiats de nos tissus qui contiennent du soufre et du phosphore, lesquels passent dans le sang à l'état d'acide sulfurique et phosphorique libres, augmentation provoquée par une variation morbide locale, et, dès lors, la spermine en circulation dans le sang perdra son activité par suite de sa transformation, au contact de l'acide phosphorique, en phosphate de spermine insoluble et inerte (SPERMINE INACTIVE de Poehl). Effectivement, l'on ne constate la présence, dans le sang, des cristaux de Charcot-Leyden que dans les maladies accompagnées d'une diminution des oxydations intra-organiques. La diminution de l'alcalinité du sang et, corrélativement, la mise en inactivité de la spermine transformée en phosphate de spermine insoluble constituent donc, suivant Poehl (1), le moment étiologique de beaucoup de maladies; et dans ces cas, l'action manifestement bienfaisante de beaucoup d'eaux minérales alcalines doit être attribuée uniquement au relèvement de l'alcalinité du sang.

L'intervention de la spermine se montre efficace surtout dans les affections du système nerveux dont l'état d'irritation explique suffisamment l'inactivité de celle qui circule dans le sang; en effet, le tissu nerveux, normalement alcalin, sous l'influence de phénomènes d'irritation, prend une réaction fortement acide (Funke, Ranke, Afanasieff), probablement par suite de la mise en liberté d'acide phosphorique ou phosphoglycérique qui provient du dédoublement de la lécithine et sature partiellement, diminue notablement, en tous cas, l'alcalinité du sang qui le traverse et l'irrigue, d'où résulte, au contact de l'acide phosphorique produit de déchet du tissu nerveux, la précipitation de la spermine contenue dans le sang, à l'état de phosphate (cristaux de Charcot). On conçoit le concours heureux qu'apporte, à l'injection de spermine, l'ingestion d'eaux alcalines dans des conditions favorables à leur absorption (estomac vide); en même temps qu'elles relèvent l'alcalinité du sang et créent un milieu éminemment favorable pour l'exercice de la fonction catalytique de la spermine injectée, elles favorisent la redissolution du phosphate de spermine et le retour à l'activité de la spermine normale qui était immobilisée dans un état d'inertie complète. Mais l'intervention des alcalins n'est pas indispensable au bon résultat de l'injection de la spermine, l'augmentation même des oxydations pouvant faire remonter l'alcalinité du sang jusqu'à la normale. En effet, l'apport d'oxygène diminue la production, dans l'organisme, de l'acide lactique et du phosphate monopotassique qui contribuent tous deux à donner leur acidité aux tissus (Hoppe-Seyler, 1884).

L'abaissement de l'alcalinité du sang peut tenir non seulement à son mélange aux produits d'irritation du tissu nerveux, mais à une insuffisance dans les oxydations intra-organiques (Krause, Witkowsky, Swiateski, Horbaczewski, etc.)

(1) Poehl, *Berl. klin. Wochens.*, 1893, n° 36, et *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVI, p. 647, 1893.

consécutive à la vie anaérobie des tissus mous qui a été démontrée par A. Gautier (1).

Quelle est l'origine de la spermine dans l'économie animale? où se produit-elle et aux dépens de quels éléments? Poehl se base sur la présence constante de la spermine observée par lui dans les tissus à nucleine pour admettre qu'elle fait partie du groupe des bases xanthiques qui résultent du dédoublement physiologique de cette nucleine. Leyden (2) a constaté, le premier, la corrélation qui existe entre l'apparition, dans l'organisme, des cellules éosinophyles et des cristaux de phosphate de spermine qui s'accompagnent partout, dans la moelle osseuse, la rate, le sang leucémique, c'est-à-dire là où il produit une accumulation spéciale des globules blancs; il y a donc certainement un rapport intime et même une certaine proportionnalité entre les cristaux de Charcot-Leyden et les cellules éosinophyles, ce qui vient corroborer l'opinion de Poehl que la spermine est un produit de décomposition de ces cellules, c'est-à-dire d'éléments riches en nucleine.

PROTAMINE



La protamine est une base oxygénée que Miescher (3) a découverte dans la laitance mûre du saumon du Rhin et qui paraît lui être spéciale; car on ne l'a trouvée ni dans la laitance de la carpe, ni dans le sperme du taureau. Elle serait unie, dans la laitance, à la nucleine, sous forme d'une sorte de combinaison saline dans laquelle la nucleine serait l'élément acide.

**Extraction de la protamine.** — La laitance de saumon recueillie en décembre est d'abord épuisée par l'alcool bouillant qui enlève cholestérine et lécithine puis mise en digestion dans de l'acide chlorhydrique dilué à 1 p. 100 à plusieurs reprises successives de six heures de durée chacune; tandis que le chlorhydrate de protamine se trouve exclusivement dans les deux premiers liquides, les autres contiennent des bases xanthiques qui proviennent sans doute d'un commencement de décomposition de la nucleine. La solution acide de chlorhydrate de protamine est neutralisée en grande partie, puis versée goutte à goutte dans du chlorure de platine qui détermine la formation de grains cristallins de chloroplatinate de protamine insolubles dans l'eau et l'alcool, mais solubles dans l'acide chlorhydrique en excès, qu'on recueille et décompose par l'hydrogène sulfuré; en reprecipitant encore une fois la base à l'état de sel platinique, on obtient le chlorhydrate absolument exempt de phosphore, qu'on décompose à son tour par l'hydrate calcique tant que celui-ci se dissout; l'alcool fort enlève le chlorure de calcium formé et laisse la protamine insoluble.

(1) A. Gautier, *Arch. de physiol.*, janv. 1893.

(2) Leyden, *Deutsch. med. Wissensch.*, 1891, n° 38.

(3) Miescher, *Jahr. f. Tierch.*, t. IV, p. 341, 1874.

**Propriétés de la protamine.** — Masse gommeuse, volatile avec décomposition partielle, très soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther; la solution aqueuse, très alcaline, sature parfaitement les acides avec lesquels la protamine, qui est monobasique, forme des sels dont elle n'est pas déplacée par la magnésie. Le chlorhydrate et le nitrate, très solubles, ne cristallisent que difficilement par lente évaporation (Piccard) (1); leurs solutions sont précipitées par l'acide phosphotungstique, le ferrocyanure de potassium, le chlorure mercurique, l'iodure double de mercure et de potassium et par tous les réactifs généraux des alcaloïdes.

La protamine s'unit également aux bases métalliques, ainsi à l'oxyde d'argent avec lequel elle forme une combinaison insoluble.

Une solution aqueuse d'un sel de protamine, additionnée d'acide azotique, puis évaporée à siccité au bain-marie, laisse un résidu jaune citron qui passe au rouge par le contact de la soude caustique, puis au violet sous l'influence de la chaleur (réaction de la xanthine).

Quand on mélange une solution de chlorhydrate de protamine et une solution ammoniacale de nucleine, on obtient un précipité blanc, pulvérulent, dense, formé de petites sphères microscopiques, transparentes, analogues aux noyaux cellulaires. Cette combinaison de nucleine et protamine renferme de 4 à 6 p. 100 de phosphore; elle est soluble dans l'eau et l'ammoniaque et se gonfle au contact du sel marin.

Piccard a proposé une formule de la protamine,  $C^{16}H^{33}Az^9O^4(OH)^2$ , différente de celle de Miescher,  $C^9H^{20}Az^5O^2.OH$ , et qui répondrait mieux aux résultats de l'analyse centésimale.

### Du sperme à l'état pathologique

Charcot et, après lui, de nombreux observateurs ont démontré la présence des cristaux connus aujourd'hui pour être du phosphate de spermine, dans le sang des leucémiques; Neumann (2) a rattaché la production de ces cristaux à un état pathologique de la moelle osseuse. En effet, ils ne paraissent prendre naissance que dans les cas où les globules blancs du sang se distinguent par leur grosseur et l'abondance de leur protoplasma, et font défaut dans ceux, plus rares, où le sang ne rencontre guère que de petits leucocytes avec contenu protoplasmique rare; or, dans le premier cas, la moelle osseuse offre un aspect absolument semblable à du pus et contient de nombreux cristaux fusiformes de taille diverse, tandis que, dans l'autre, la moelle n'a éprouvé aucune modification apparente et ne renferme pas de cristaux.

Posner (3) a eu l'occasion de faire l'analyse d'un liquide de ponction de sper-

(1) Piccard, *Jahr. f. Tierch.*, t. IV, p. 355, 1874.

(2) Neumann, *Virchow's Arch.*, t. CXVI, p. 318, 1889.

(3) Posner, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1892, n° 13.

matocèle; il contenait des spermatozoaires nombreux, mais immobiles, et 2 pour 1000 d'albumine ; après ébullition en présence du chlorure de sodium, il ne donnait plus aucune réaction des matières albuminoïdes (action de l'acide nitrique et réaction du biuret négatives). Il en conclut que la *propeptone* qu'il a trouvée dans le sperme éjaculé provient certainement et exclusivement des glandes accessoires et non du testicule.

---





## L'ŒUF

---

On n'a encore étudié, jusqu'à présent, que les œufs des oiseaux, des poissons et des reptiles, à cause soit de leur volume, soit de leur nombre considérable donnant une matière première assez abondante pour les besoins de l'analyse.

### Constitution de l'ovule

Tandis que, chez les animaux inférieurs, les OVULES prennent naissance aux dépens de l'épithélium germinatif qui revêt la cavité du corps (céphalopodes et nombreux vers), chez les animaux supérieurs, ils se développent dans des organes spéciaux qui ont tantôt une forme de tubes ou de véritables glandes en grappe (mollusques, insectes), tantôt sont constitués par des vésicules closes (vésicules de de Graaf) contenues dans l'ovaire (vertébrés).

Pris isolément, l'ovule peut être considéré comme une cellule à composition complexe constituée par les éléments suivants :

1° Une membrane extérieure, ENVELOPPE VITELLINE, épaisse, résistante et transparente, très élastique, traversée, chez beaucoup d'espèces, par des canalicules reliés entre eux, beaucoup plus ténus chez les mammifères que chez les poissons osseux, et quelquefois, en outre, par une ouverture assez grande, le *micropyle*, qui correspond au germe (poissons, beaucoup d'invertébrés) ;

2° Un contenu, le VITELLUS, d'abord transparent et formé d'un protoplasma granuleux, ensuite rempli d'une masse de granulations grises noyées dans le protoplasma primitif quand l'œuf est mûr ; il est composé de deux parties, l'une active, *vitellus de formation* de l'embryon, qui contient un noyau (vésicule germinative) et un nucléole (tache germinative) et constitue à lui seul l'ovule primordial sans enveloppe des animaux inférieurs, l'autre, passive, *vitellus de nutrition*, avec ses granulations albumino-graisseuses (jaune d'œuf) ; ces deux parties sont tantôt mélangées intimement, comme dans l'œuf humain, et constituent ainsi l'œuf simple, tantôt, au contraire, nettement séparées comme dans l'œuf complexe de la truite et de la poule, avec prédominance du vitellus nutritif qui en forme la plus grande partie ;

3° Un noyau, la VÉSICULE GERMINATIVE ou DE PURKINGE, transparente, volumineuse, très fragile et contenant un nucléole, la *tache germinative*; d'abord centrale, elle devient ensuite excentrique par rapport au vitellus;

4° Le nucléole ou TACHE GERMINATIVE; ce nucléole, simple ou multiple suivant les espèces, présente des mouvements amœboïdes;

5° La VÉSICULE EMBRYOGÈNE, véritable organe mâle développé aux dépens de l'épithélium de la paroi de la vésicule de Graaf, qui pénètre dans le vitellus de l'ovule et fusionne avec la vésicule germinative pour former le germe par une véritable préfécondation (Balbiani).

L'ovule ainsi arrivé à maturité constitue l'œuf qui est ensuite expulsé de la vésicule de Graaf; après avoir accompli tout seul les premières phases de son développement, il dépérit et disparaît chez les animaux supérieurs quand il n'est pas fécondé, donne au contraire naissance à l'embryon, dès qu'il subit le contact de l'élément mâle ou spermatozoïde.

Telle est la constitution de l'œuf chez les mammifères, les poissons osseux, les batraciens, etc., où il reste simple, tandis que, chez les oiseaux, les reptiles à écailles, les poissons cartilagineux, les céphalopodes, etc., il s'accroît de parties accessoires qui constituent des réserves alimentaires pour assurer le développement complet du jeune être qui sortira tout armé de l'œuf éclos.

### Œuf de poule, œuf d'oiseau

L'œuf de poule, qui est le type habituel le plus répandu et, par suite, le mieux connu des œufs d'oiseaux, se compose :

1° D'une enveloppe solide extérieure, la COQUILLE, de nature calcaire, formée, en même temps que la membrane suivante, aux dépens d'un liquide lactescent sécrété par la partie villose de l'oviducte.

2° D'une MEMBRANE COQUILLIÈRE, dont les feuillets s'écartent du côté de la grosse extrémité de l'œuf pour constituer la *chambre à air* remplie de gaz.

3° Du *blanc d'œuf* ou ALBUMEN, de densité croissante de la périphérie vers le centre de l'œuf et divisé en loges par un tissu membraneux extrêmement mince; aggloméré autour du jaune d'œuf pendant son trajet dans l'oviducte de l'oiseau ou du reptile; et formé par une sécrétion de la tunique de ce conduit.

4° De la MEMBRANE VITELLINE qui contient le jaune suspendu au milieu de l'œuf, grâce à deux ligaments contournés, les *chalazes*, qui vont des deux pôles opposés du jaune s'attacher à la membrane coquillière suivant le grand axe de l'œuf.

5° Du JAUNE, formé d'une masse de cellules albumino-graisseuses noyées dans le protoplasma primitif.

Tous les éléments qui précèdent sont accessoires et étrangers à la partie active qui constitue l'ovule et qui se trouve placée à l'extrémité d'un diamètre du jaune perpendiculaire au grand axe, immédiatement sous la membrane vitelline; il y a donc ici séparation nette du vitellus nutritif et du vitellus prolifère qui constitue :

6° La CICATRICULE ou le DISQUE PROLIFÈRE, amas de cellules granuleuses en forme

de disque épaissi et renflé en son milieu, et contenant en son centre la *vésicule germinative* de Purkinge.

Un œuf de poule pèse en moyenne 27 grammes et contient, pour 100 parties en poids :

Coquille et membrane.....	de 9 à 11
Blanc d'œuf.....	60,5
Jaune.....	29,0

Le rapport du jaune au blanc varie beaucoup suivant les espèces et les circonstances les plus diverses; ainsi, tandis que Lehmann donne le rapport de  $\frac{40,3}{59,7}$ , Proust a trouvé  $\frac{32,3}{67,7}$ , enfin Poleck donne la valeur intermédiaire  $\frac{37,3}{62,7}$  p. 100. L'albumen est donc toujours beaucoup plus lourd que le jaune, d'une quantité variable de la moitié au poids entier de ce dernier (poids de l'albumen = 1,5 à 2 fois le poids du jaune).

**Description et étude chimique des diverses parties constitutives de l'œuf de poule**

**1. — Coquille**

La coquille est constituée par une matière organique de nature kérafinique contenant du soufre et fortement incrustée de sels calcaires, parmi lesquels prédomine le carbonate de chaux; les différences de coloration que montrent les œufs d'oiseaux (œufs verdâtres de cannes) proviennent de modifications qu'éprouvent les pigments biliaires à partir du cloaque. Elle ne contient que 1 p. 100 d'eau; voici, d'ailleurs, un tableau, emprunté à Gorup-Besanez, qui résume les analyses de coquilles d'œufs d'espèces diverses :

COMPOSITION DE LA COQUILLE D'ŒUFS D'ESPÈCES DIVERSES

ÉLÉMENTS CONTENUS DANS 100 PARTIES	ŒUFS D'OISEAUX						TORTUE	CROCODILE
	HÉRON	MOCETTE	FAISAN	POULE	CANARD	OIE		
Matières organiques.....	4,30	6,45	4,64	4,15	4,24	3,55	37,3	5,09
Carbonate de calcium.....	94,60	91,96	93,33	93,70	94,42	95,26	35,4	91,10
— magnésium...	0,69	0,76	0,66	1,39	0,50	0,72	»	2,33
Phosphate de calcium.....	0,42	0,83	1,37	0,76	0,84	0,47	7,3	0,54
— magnésium...	»	»	»	»	»	»	»	»
Eau.....	»	»	»	»	»	»	»	1,36
	Wicke (1)						Gmelin	Brumerst

(1) Wicke, *Ann. d. Chim. u. Phys.*, t. CXXV, p. 78, 1863.

La coquille de l'œuf des oiseaux se forme, comme on l'a dit précédemment, dans l'oviducte dont la muqueuse sécrète un liquide blanc, laiteux, très riche en sels calcaires et qui, mélangé à une matière organique agglomérante de nature kératinique, s'épaissit de plus en plus et se concrète en une masse de cristaux microscopiques autour de l'albumen de l'œuf revêtu de sa membrane coquillière; la présence du calcaire dans l'alimentation est indispensable pour la formation de la coquille, et, chez les poules enfermées, il arrive quelquefois que l'œuf pondu ne soit revêtu que de la membrane coquillière très épaissie par le dépôt de matière organique cimentaire sans incrustation calcaire. Les poules peuvent emprunter la chaux nécessaire à l'édification de leur coquille au sulfate de chaux (Irvine et Woodhead) (1).

D'ailleurs, l'addition aux aliments de carbonate de strontium ou de magnésium enrichit la coquille en ces principes (Roussin); de même, l'addition de garance en poudre aboutit à la ponte d'œufs colorés en rouge (Paolini).

Quand les œufs passent avec difficulté dans l'oviducte, l'albumine augmente considérablement, et l'œuf, devenu énorme, est revêtu d'une coquille très épaisse et très dure (Gorup-Besanez).

## 2. — Membrane coquillière

Cette membrane ne laisse par l'incinération qu'une petite quantité de cendres riches en phosphate de chaux. Elle est constituée par une matière organique qui a été isolée et étudiée par Lindwall (2) qui a reconnu qu'elle est identique à la *kératine*; elle contient: C = 49,78, — H = 6,64, — Az = 16,43, — S = 4,25 p. 100. La substance qui forme les loges si fragiles dans lesquelles se trouve l'albumen, est probablement de même nature que la membrane coquillière dont elle ne paraît être que le prolongement, ainsi qu'il semble résulter des recherches ultérieures de Liebermann (3).

## 3. — Chambre à air

Le contenu de la chambre à air est un mélange d'oxygène et d'azote, avec un peu d'acide carbonique. On a cru longtemps que ce mélange était plus riche en oxygène que l'air ordinaire et contenait de 23,5 (Bischoff) à 26,77 de ce gaz; des analyses plus récentes de Hufner (4) ont démontré l'inverse, c'est-à-dire que le contenu de la chambre à air est moins riche en oxygène que l'air atmosphérique; voici les chiffres que l'auteur a trouvés pour l'œuf non couvé :

### COMPOSITION DU MÉLANGE GAZEUX DE LA CHAMBRE A AIR (HUFNER)

Oxygène.....	18,94
Azote .....	79,97
Acide carbonique.....	1,09
	100,00

(1) Irvine et Woodhead, *Jahr. f. Tierch.*, t. XIX, p. 322, 1889.

(2) Lindwall, *Jahr. f. Tierch.*, t. XI, p. 38, 1881.

(3) Liebermann, *Jahr. f. Tierch.*, t. XVI, p. 25, 1886.

(4) Hufner, *Du-Bois Raymond's Arch.*, *physiol. Abth.*, 1892, p. 467.

## 4. — Albumen de l'œuf d'oiseau

L'albumen de l'œuf, désigné aussi sous le nom de blanc d'œuf cru, est constitué essentiellement par une solution concentrée d'albumine mélangée à un peu de corps gras, de matières extractives et de sels, disséminée et emprisonnée dans les loges que forment les membranes très minces et transparentes qui semblent être le prolongement de la membrane coquillière; le microscope y révèle, outre ces membranes, la présence de fines granulations et de fines aiguilles cristallines de palmitine (Lehmann).

**Principes constituants de l'albumen.** — Le blanc d'œuf cru renferme de l'eau, des *matières albuminoïdes* multiples: *albumine*, *globulines* (Dillner), *albumose* (Salkowski) et *substance mucoïde* (Mörner); de faibles quantités de *corps gras*: *palmitine* et *oléine*, et de *savons*: *oléate* et *palmitate de sodium*; de la *glucose* (Salkowski), des *matières extractives*, enfin des *sels minéraux* parmi lesquels prédomine le chlore et le sodium, et des gaz libres (Lehmann).

**Analyse immédiate de l'albumen.** — Le blanc d'œuf cru, battu dans un verre à pied (le mieux avec les coquilles broyées), passé à travers un linge, puis filtré, constitue un liquide à peine opalescent, un peu visqueux, de couleur ambrée, de saveur un peu salée, inodore et alcalin au tournesol; il contient, en effet, des carbonates alcalins (Lehmann).

Étendu de deux à trois volumes d'eau, ce liquide donne, par l'acide acétique très dilué ajouté avec précaution, par un courant d'acide carbonique ou par saturation à l'aide du sulfate de magnésium, un léger précipité d'une *globuline*, dont les caractères analytiques sont les mêmes que ceux de la paraglobuline; la proportion de globuline contenue dans l'albumen, toujours très faible, oscille entre 0<sup>sr</sup>,815 et 0,546 p. 100, la moyenne des déterminations étant 0,677 p. 100 (Dillner) (1).

Le liquide séparé par filtration de la globuline, soumis à l'agitation, même à l'abri de l'air, ou à l'action d'un courant inerte, donne un *précipité fibrineux* (Melsens) qui représente environ 0,5 p. 100 du poids de l'albumen, et qui a été étudié par A. Gautier (2). Cette substance décompose l'eau oxygénée, se dissout dans le chlorure de sodium à  $\frac{1}{10}$ , mais se différencie de la fibrine du sang par ce que sa solution n'est pas coagulée par les acides et difficilement par la chaleur, et aussi en ce qu'elle n'est ni gonflée ni dissoute dans l'ammoniaque. La solution saline, débarrassée par la dialyse d'une partie de son sel, devient cependant coagulable par les acides et la chaleur.

Les deux matières précédentes laissent dans le liquide, après leur élimination, la majeure partie de la matière protéique de l'albumen, l'albumine proprement dite ou *ovalbumine*, que nous étudierons en détail.

(1) Dillner, *Jahr. f. Thierch.*, t. XV, p. 31, 1885.

(2) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1892, p. 697.

Suivant Salkowski (1), l'albumen contiendrait une *albumose* spéciale qui se trouve dans le liquide séparé par filtration du coagulum formé dans le blanc d'œuf dilué par la chaleur aidée de la présence d'un peu d'acide acétique. Ce filtratum, d'une fluorescence verdâtre, traité par un grand volume d'alcool fort, donne un précipité qui est lavé à l'alcool et à l'éther, et laisse, après dessiccation, une poudre blanche, très soluble dans l'eau; cette solution presque incolore, mousseuse, abandonne l'albumose quand on la sature de sulfate d'ammonium. Cette substance est également précipitée par le tannin, l'acide phosphotungstique, mais non par le sublimé corrosif; par l'évaporation de sa solution au bain-marie, elle se transforme facilement en une modification complètement insoluble, même dans l'eau bouillante, dans les acides dilués, l'acide azotique fumant; elle n'est dissoute que par l'acide nitrique de  $D = 1,2$  et encore à chaud, avec coloration jaune virant à l'orangé par les alcalis et par les bases alcalines; ces dernières solutions ne sont pas précipitées par les acides. Cette albumose, qui forme environ 10 p. 100 de la matière sèche de l'albumen, ne paraît pas préexister dans le blanc d'œuf, mais résulter de l'action de l'eau bouillante sur l'albumine.

Le blanc d'œuf cru contient une *substance mucoïde* (Mörner) (2) déjà entrevue par Neumeister (3) qui lui a donné le nom de *pseudo-peptone*, et qu'on obtient en coagulant l'albumen étendu d'eau par la chaleur et l'acide acétique, filtrant et précipitant le liquide par l'alcool; le précipité redissous dans l'eau est précipité de nouveau par l'alcool; on peut encore précipiter le liquide séparé de l'ovalbumine par le sulfate de soude (Mörner) ou le sulfate d'ammonium (Neumeister) à saturation, dialyser le précipité redissous dans l'eau et traiter enfin par l'alcool. Cette matière existe sous deux formes, soluble et insoluble dans l'eau (4), cette dernière se dissolvant cependant dans l'eau bouillante; elle n'est pas précipitée par les acides, sauf par le tannin et par l'acide phosphotungstique, ni par les sels métalliques, en particulier le cyanure jaune acétique et le réactif de Millon, mais seulement par l'acétate de plomb ammoniacal et par la saturation de sa solution au moyen des sulfates de soude, de magnésium ou d'ammonium. L'acide azotique donne la coloration xanthoprotéique jaune ou rouge, mais pas de précipité; la réaction d'Adamkiewicz est négative, mais celle du biuret très nette. Par suite de sa teneur élevée en soufre (2,2 p. 100), de sa faible proportion d'azote (12,95 p. 100), et de la production d'une substance réductrice par l'ébullition avec les acides, cette matière doit être une substance mucoïde voisine de la mucine. Elle se trouve en proportion notable dans le blanc d'œuf, environ  $\frac{1}{8}$  de la matière sèche de l'albumen, et occupe ainsi la deuxième place après

(1) Salkowski, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1893, n° 31, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 7.

(2) Mörner, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 525, 1893, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 7.

(3) Neumeister, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVII, p. 309, 1891.

(4) Il y a lieu de remarquer l'analogie de caractères et de mode de préparation de l'albumose de Salkowski et de la substance mucoïde de Mörner, analogie indiquée, d'ailleurs, par Salkowski lui-même, entre son albumose et la pseudo-peptone de Neumeister (*Centr. f. d. med. Wiss.*, 1893, n° 43).

l'ovalbumine, la globuline de Dillner ne venant qu'en troisième rang (Mörner).

Les liqueurs alcooliques qui résultent de la précipitation de la matière mucosée de Mörner sont, cette fois, absolument exemptes de substances albuminoïdes et contiennent tous les autres principes de l'albumen que l'on peut séparer de la manière suivante :

Ces liquides réunis sont distillés pour recueillir l'alcool, et le résidu non volatil est évaporé à siccité au bain-marie, mieux encore dans le vide à 50°. L'extrait sec, très minime, est épuisé successivement par l'éther qui enlève les principes gras et une trace de cholestérine, avec un peu de matière pigmentaire qui colore en bleu clair le résidu de l'évaporation de la solution éthérée, — par l'alcool éthéré qui dissout les savons, palmitate et oléate de potassium, — enfin, par l'eau qui s'empare des matières extractives, de la glucose [0,8 à 0,03 p. 100 d'albumen frais, 5 (Lehmann), à 8 (Meissner) p. 100 de matière desséchée], et des sels solubles. Le résidu final abandonne, par la calcination, les sels insolubles.

Les tableaux suivants donnent la composition de l'albumen et de ses cendres :

COMPOSITION DE L'ALBUMEN DE L'ŒUF

PRINCIPES CONTENUS DANS 100 PARTIES	DAVY	LEHMANN	BOSTOCH	
			I	II
Eau.....	87,1	86,68	85,00	80,00
Matières solides.....	12,9	13,32	14,99	20,00
Albumine.....	»	12,27	12,00	11,50
Matières extractives.....	»	0,38	2,70	4,50
Corps gras.....	»	»	0,30	»
Sels inorganiques.....	»	0,66	»	»

ANALYSE DES CENDRES DU BLANC D'ŒUF

ÉLÉMENTS CONTENUS DANS 100 PARTIES DE CENDRES	POLECK		WEBER
	I	II	
Chlorure de sodium.....	9,16	14,07	39,30
Chlorure de potassium.....	41,29	42,17	»
Soude.....	23,04	16,09	12,09
Potasse.....	2,36	1,45	27,66
Chaux.....	1,74	2,79	2,90
Magnésie.....	1,60	3,17	2,70
Oxyde de fer.....	0,44	0,55	0,54
Acide phosphorique.....	4,83	3,79	3,16
— carbonique.....	11,60	11,52	9,67
— sulfurique.....	2,63	1,32	1,70
Silice.....	0,49	2,04	0,28

Dans le dernier tableau, Weber compte tout le chloré en chlorure de sodium, tandis que Poleck le partage entre une partie seulement du sodium et une partie du potassium.

Nicklès a trouvé une trace de fluor dans les cendres du blanc d'œuf.

Les cendres de l'albumen sont très riches en sels potassiques, particulièrement en chlorure; vient ensuite le chlorure de sodium. La proportion d'acide phosphorique est assez faible; quant à l'acide sulfurique, il paraît provenir du soufre des matières albuminoïdes. En somme, les éléments minéraux du blanc d'œuf renferment un excès de bases surtout alcalines; de telle sorte que si une notable partie est combinée aux acides phosphorique et carbonique et peut-être aussi sulfurique, une autre est unie à l'albumine.

### 5. — Vitellus, jaune de l'œuf

Le jaune de l'œuf d'oiseau, formé en presque totalité par le vitellus nutritif, est un liquide épais, visqueux, opaque, jaune ou rougeâtre, inodore, de saveur faible, à réaction alcaline, insoluble dans l'eau, mais formant avec ce liquide une émulsion persistante; il est constitué par une partie liquide tenant en suspension, et déjà à l'état d'émulsion, des gouttelettes de graisses jaunâtres et des granulations petites, grisâtres, transparentes, semi-cristallines et de nature albuminoïde (vitelline), qui correspondent aux grains d'aleurone des semences végétales (1).

La membrane d'enveloppe du jaune d'œuf, *membrane vitelline*, a été étudiée par Liebermann (2) qui a reconnu qu'elle se rapproche de la kératine par la plupart de ses propriétés et sa richesse relative en soufre (3,62 p. 100), mais s'en différencie par sa faible teneur en carbone (46,20 p. 100) et en azote (12,22 p. 100). La matière des *chalazes* paraît de même nature que celle de la membrane vitelline.

**Principes constituants du jaune d'œuf.** — Le jaune de l'œuf renferme de l'eau; comme *matières albuminoïdes*, de la vitelline soluble et insoluble (grains d'aleurone), mélange de *lécithine-albumine* et de *nucléo-albumine*, et un peu d'*albumine* soluble et coagulable par la chaleur; du *protagon*, de la *lécithine*, de la *cholestérine* et des *graisses*: *oléine* et *palmitine* (huile d'œuf), imprégnées de *pigments jaune et rouge*, vitellolutéine et vitellorubine (Maly); de la *glucose*, des grains d'*amidon* (?), un peu de *matières extractives azotées* et des *sels minéraux* dont la composition qualitative et quantitative se rapproche de celle des sels des globules sanguins (prédominance de l'acide phosphorique et de la potasse); Liebermann a constaté la présence de *gaz* dissous, dans le jaune d'œuf comme dans le blanc.

**Analyse immédiate du jaune d'œuf.** — *1<sup>re</sup> méthode*: le jaune d'œuf frais, agité avec un mélange d'eau et d'éther, laisse, comme résidu insoluble et décoloré, la

(1) La vitelline végétale, ou aleurone, par exemple celle des graines de lupin, occupe une place intermédiaire entre les globulines (solubilité dans NaCl à 10 p. 100, coagulation par la chaleur, les acides, etc.) et l'albumose ou propeptone, coagulum par l'acide nitrique, soluble à chaud, reparaisant à froid (Palladin, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXXI, p. 191, 1894).

(2) Liebermann, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVI, p. 22, 1886.



vitelline mélangée de nucléine; ce résidu, traité par le chlorure de sodium à 10 p. 100, lui cède la vitelline qu'on reprécipite de sa solution saline en la versant dans une grande quantité d'eau. Le résidu insoluble dans le chlorure de sodium au dixième renferme la nucléine.

La solution étherée, colorée en jaune, contient les corps gras, la cholestérine, la lécithine et du protogon qui se sépare par le repos au froid; le résidu de la distillation de la solution étherée est repris par l'alcool chaud qui laisse cristalliser la cholestérine pendant le refroidissement; la solution alcoolique colorée en jaune, distillée, laisse comme résidu fixe les corps gras et les pigments qu'on sépare en saponifiant les premiers au moyen de la soude alcoolique chaude; le produit de la réaction, évaporé à sec, cède les pigments et la glycérine à l'éther, les savons restant insolubles. La solution étherée est lavée à l'eau pour enlever la glycérine dissoute.

L'eau qui a servi à laver le jaune (avec l'éther) contient un peu de caséine, d'albumine, de protogon et de glucose, ainsi que les matières extractives solubles et les sels minéraux.

2<sup>e</sup> méthode : Le jaune d'œuf, battu et additionné de quelques gouttes d'acide acétique pour détruire les membranes, est agité avec l'éther aqueux qui enlève les graisses, la cholestérine, etc., comme dans la méthode précédente. Le résidu insoluble dans l'éther est lavé à l'alcool marquant 90°, puis à l'alcool absolu, et digéré à 45° dans l'alcool à 85° centésimaux; la solution alcoolique ainsi obtenue est filtrée et refroidie à 0° pour déterminer la séparation du protogon. La partie insoluble dans l'alcool à 85° tiède est essorée, puis reprise par le chlorure de sodium à 10 p. 100 qui dissout la vitelline et laisse la nucléine insoluble (A. Gautier) (1).

**Composition du jaune d'œuf.** — Nous citons ici des analyses du jaune d'œuf de poule faites par Gobley et Parke, celles de ce dernier portant sur des œufs frais et des œufs couvés, ainsi que des analyses de cendres du jaune de Poleck et Weber.

ANALYSE DU JAUNE D'ŒUF DE POULE

PRINCIPES CONTENUS DANS 100 PARTIES	GOBLEY		PARKE		
	ŒUF FRAIS	ŒUF FRAIS	10 JOURS DE COUVÉE	17 JOURS DE COUVÉE	
Eau .....	51,49	47,19	57,31	44,79	
Matières fixes.....	48,51	52,81	42,69	55,21	
Matières albuminoïdes.....	15,76	15,63	14,20	13,94	
Corps gras.....	21,30				
Cholestérine.....	0,44	36,21	27,58	39,93	
Lécithine.....	8,43				
Cérébrine.....	0,30				
Sels solubles.....	0,331	0,36	0,29	0,43	
Sels insolubles.....	1,022	0,61	0,62	0,91	

(1) A. Gautier, *Chim. biologique.*, 1892, p. 700, remarque.

Parke a trouvé, dans ses analyses les chiffres suivants, de cholestérine : 1,73, 1,28 et 1,46 p. 100 ; il n'a dosé, en outre, que les extraits alcoolique et éthéré, dont le total est exprimé par le chiffre placé en accolade au regard des substances contenues dans ces extraits.

D'après Miescher, le jaune d'œuf contient de 1 à 1,7 p. 100 de nucléine ; on y trouve, en outre, de la glucose (0<sup>re</sup>,18 environ par jaune entier moyen, A. Gautier) et des grains microscopiques, analogues aux *grains d'amidon*, mais très petits, qui sont colorés en bleu par l'iode ; ces grains, qui existent déjà dans l'œuf encore renfermé dans l'ovaire et disparaissent à mesure que l'embryon se développe (A. Gautier) (1), avaient été entrevus par Dareste (2) qui, longtemps auparavant, avait indiqué la présence de l'amidon colorable par l'iode dans le jaune d'œuf.

ANALYSE DES CENDRES DU JAUNE D'ŒUF

100 PARTIES DE CENDRES CONTIENNENT	POLECK		WEBER
	I	II	
Chlorure de sodium.....	»	»	9,12
Soude.....	5,12	6,57	1,08
Potasse.....	8,93	8,05	10,90
Chaux.....	12,21	13,28	13,62
Magnésie.....	2,07	2,11	2,20
Oxyde de fer.....	1,45	1,19	2,30
Acide phosphorique libre.....	5,72	»	»
Acide phosphorique combiné.....	63,81	66,70	60,10
Silice.....	0,55	1,40	0,62

Les analyses du jaune d'œuf montrent l'analogie de composition qui existe entre lui et la substance nerveuse, tous deux contenant une notable quantité de protagon, de lécithine et de cholestérine ; cette analogie se poursuit dans les cendres, où les sels potassiques l'emportent sur les sels sodiques, et qui contiennent presque exclusivement, comme élément acide, l'acide phosphorique avec peu de chlore, ce qui les rapproche des cendres du globule sanguin. L'acide phosphorique libre, signalé dans la première analyse de Poleck, provient sans doute de la lécithine, et il est certain que, dans les deux autres analyses, l'acide phosphorique produit dans la calcination de la lécithine a déplacé les acides volatils tels que acide carbonique, acide chlorhydrique, d'où l'absence de ce dernier dans les analyses de Poleck.

On a constaté que les substances immunisantes développées dans le sang des poules à la suite d'injections de cultures bacillaires diverses (diftérie), passent dans les œufs dont le blanc, aussi bien que le jaune, manifeste une action immunisante pour les cobayes (Solavo) (3).

(1) A. Gautier, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXXVIII, p. 552.

(2) Dareste, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXVI, p. 1125.

(3) Solavo, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 844, 1894.

**Étude des principes constituants de l'œuf**

Nous connaissons déjà un certain nombre des éléments qui entrent dans la composition de l'œuf d'oiseau ; nous n'avons à étudier spécialement ici que l'*ovalbumine* de l'albumen, la *vitelline* et les *pigments* du jaune.

## OVALBUMINE, ALBUMINE DU BLANC D'ŒUF

**Préparation.** — 1° *Procédé de Wurtz* (1). — On passe à travers un linge un certain nombre de blancs d'œufs délayés dans l'eau, et précipite le liquide par l'acétate de plomb sans excès. Le précipité est lavé avec soin, soit par décantation, soit sur filtre, délayé dans l'eau et décomposé par un courant de gaz carbonique qui forme du carbonate de plomb, tandis que l'albumine rentre en dissolution avec des traces de plomb. On élimine celles-ci en faisant passer dans le liquide filtré quelques bulles d'acide sulfhydrique et chauffant ensuite doucement au bain-marie pour emprisonner le sulfure de plomb dans les premiers flocons d'albumine coagulée. On filtre alors rapidement et abandonne le liquide à l'évaporation dans des assiettes plates, à l'étuve chauffée à 40-45° au maximum. On obtient ainsi une masse transparente, légèrement colorée en jaune et qui se détache en lamelles vitreuses, brillantes et cassantes après la dessiccation.

2° *Procédé de A. Gautier* (2). — Dans ce procédé, qui n'est qu'une amélioration de celui de Wurtz, on fait digérer le blanc d'œuf étendu de deux volumes d'eau sur de l'hydrate de plomb tout le temps que celui-ci se dissout ; la solution d'albuminate de plomb est précipitée par addition d'une nouvelle quantité d'albumine d'œuf, et le précipité, lavé à l'eau, est décomposé par l'acide carbonique. La solution albumineuse filtrée, traitée par un peu de gaz sulfhydrique, est débarrassée du sulfure de plomb par digestion à froid sur le noir animal qui absorbe tout le plomb. On évite aussi les pertes dues à la solubilité de l'albuminate de plomb dans un excès d'acétate, d'une part, et celles quelquefois considérables de la coagulation partielle.

L'albumine ainsi préparée est exempte de sels et d'acides libres, et ne laisse, par la calcination, que 0,3 à 0,5 de cendres p. 100 de matière sèche, mais peut contenir des traces de globulines qu'on évite par les procédés suivants :

3° *Procédé de Starke* (3). — Le blanc d'œuf, battu et passé à travers un linge fin, est saturé de sulfate de magnésie à 20° ; on sépare les globulines précipitées par le filtre, puis on soumet le liquide à une dialyse énergique, d'abord dans de l'eau de fontaine, puis dans de l'eau distillée. Quand le liquide extérieur ne laisse plus de résidu salin par l'évaporation et la calcination, on filtre encore au besoin et évapore à siccité à 40°-50° dans des vases plats à large surface ; le

(1) A. Wurtz, *Ann. de chim. et de phys.* (3) t. XII, p. 311, et *Ch. biologique*, 1880, p. 77.

(2) A. Gautier et Alexandrowitsch, *Bull. Soc. chim.*, t. XXV, p. 1.

(3) Starke, *Jahr. f. Thierch.*, t. XI, p. 17, 1881.

résidu est une masse gommeuse, transparente, soluble dans l'eau en donnant un liquide limpide.

4° *Procédé de Michailoff* (1). — Le blanc d'œuf, battu et passé à travers un linge est additionné de trois fois son volume d'une solution saturée de sulfate ammonique, puis le mélange est saturé par le même sel solide. Le précipité, qui contient la totalité des matières albuminoïdes, est lavé à l'aide d'une solution saturée de sulfate d'ammonium, redissous dans l'eau, puis dialysé. Les globulines se précipitent peu à peu, à mesure que le liquide perd ses sels ; quand il ne donne presque plus rien par le chlorure de baryum, on neutralise par l'ammoniaque l'acidité qu'il a contractée, et on poursuit la dialyse jusqu'à ce que le liquide ne soit plus coagulable par la chaleur. Il faut se défier, dans ce procédé, de la lenteur fréquente dans la séparation des globulines.

5° *Procédé de Kauder* (2). — Le blanc d'œuf battu et tamisé est additionné d'un égal volume de solution de sulfate d'ammonium saturé à froid ; le mélange contient ainsi 26 p. 100 du sel, proportion plus que suffisante pour précipiter toutes les globulines ; on filtre et l'on précipite l'albumine en achevant la saturation au moyen du sel solide. Puis on continue comme précédemment.

**Albumine cristallisée.** — Le liquide salé séparé des globulines du dernier procédé, soumis à une évaporation lente à la température ordinaire dans des vases à large surface, abandonne l'albumine, au bout de quelques jours, sous l'aspect d'un précipité blanc ou jaunâtre, finement granulé, formé de petites sphères transparentes et microscopiques ; ce sont les *globulites* de Hofmeister qui, redissoutes dans une solution à demi saturée de sulfate ammonique, puis traitées comme précédemment, se transforment, après deux ou trois opérations successives, en fines aiguilles isolées ou réunies en *sphérolites* radiées ; cette albumine cristallisée possède les réactions de l'albumine pure de Starke, mais contient du sulfate d'ammonium dont on ne peut la débarrasser par dialyse, le liquide final ne cristallisant plus (Hofmeister) (3).

**Albumine exempte de cendres.** — Harnack (4) obtient une albumine ne laissant plus aucun résidu par la calcination, à l'aide du procédé suivant : dix ou douze blancs d'œufs battus sont délayés dans l'eau, passés au tamis, puis traités par un léger excès d'acide acétique *très dilué* pour précipiter complètement les globulines. Le liquide est filtré, neutralisé par la soude, puis traité par une quantité suffisante de sulfate de cuivre saturé à froid ; il se produit un fin précipité floconneux qui augmente par la neutralisation, au moyen de la soude, du liquide devenu acide. Ce précipité, réuni sur filtre, est lavé à l'eau jusqu'à élimination de toute trace de cuivre soluble, puis traité par la potasse très diluée qui le redissout en un liquide violet foncé. On précipite de nouveau la solution par l'acide acétique et l'on renouvelle l'opération précédente une ou deux fois. On obtient ainsi une albumine pauvre en cuivre (1,35 p. 100 de Cu), la majeure partie du

(1) Michailoff, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIV, p. 7, 1884.

(2) Kauder, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XX, p. 34, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XVI, p. 119, 1886.

(3) Hofmeister, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIV, p. 165.

(4) Harnack, *Ber. d. chem. Gesell.*, t. XXIII, p. 3745, 1890, et t. XXV, p. 204, 1892.

métal ayant été enlevée par les liqueurs acides. Le précipité d'albumine, lavé à l'eau, est traité par la potasse concentrée qui donne d'abord une gelée violet foncé, puis une solution épaisse qu'on filtre au besoin; après vingt-quatre heures de repos, on reprécipite l'albumine par l'acide chlorhydrique très dilué en flocons blancs qui sont lavés à l'eau acidulée, puis à l'eau pure dans laquelle elle ne se dissout qu'à chaud.

Le produit final, que nous désignerons par la lettre A', n'est pas de l'albumine exempte de composés minéraux, comme le croyait Harnack; Werigo, Langbein, Stohmann y ont reconnu la présence du chlore que le dernier a dosé; l'albumine de Harnack contient 2,55 p. 100 de Cl. Harnack a admis la réalité du fait, mais il ne croit pas qu'il s'agisse là d'une acide-albumine; car celle-ci, en solution dans l'acide chlorhydrique très dilué, est précipitée par l'alcool et non par un excès d'acide minéral, alors que la solution de son produit ne donne rien avec l'alcool et précipite par l'acide chlorhydrique en léger excès, ainsi d'ailleurs que par tous les acides minéraux et les solutions salines neutres; les précipités formés se redissolvent dans l'eau comme les colloïdes inorganiques. Il la considère comme une combinaison d'albumine pure avec l'acide chlorhydrique, à laquelle une redissolution et une précipitation nouvelles ne laissent plus que 1,4 p. 100 de chlore que la dialyse finit par enlever presque complètement.

Le produit de la dialyse finale se présente sous l'aspect d'une gelée insoluble dans l'eau froide et qui prend un aspect cristallin (?) quand on la porte à la température de l'ébullition. Elle se dissout dans l'eau très faiblement acidulée, et l'on obtient ainsi une solution de l'albumine A' dont on a vu les propriétés particulières, et dont Harnack a pu préparer les formes cristallisées en lames et en prismes, suivant le procédé de Hofmeister; il a soumis cette modification cristalline à l'analyse et constaté que, à côté du sulfate d'ammonium, elle ne contient que 5 p. 100 d'albumine.

Suivant A. Gautier (1), l'albumine exempte de cendres de Harnack n'est probablement qu'une alcali-albumine ou une albumose, à cause de l'intervention des alcalis concentrés dans sa préparation.

**Composition de l'ovalbumine.** — L'analyse élémentaire de l'ovalbumine a été faite par Dumas et Cahours, Lieberkühn, Schutzenberger sur la variété coagulée, et par Wurtz sur l'albumine soluble.

Voici leurs résultats :

ANALYSE ÉLÉMENTAIRE DE L'OVALBUMINE

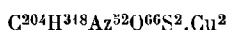
	ALBUMINE COAGULÉE			ALBUMINE SOLUBLE
	DUMAS ET CAHOURS	LIEBERKÜHN	SCHUTZENBERGER	WURTZ
Carbone.....	53,4	53,3	52,7	52,9
Hydrogène.....	7,1	7,1	7,1	7,2
Azote.....	15,8	15,7	16,5	15,6
Soufre.....	»	1,8	1,8	»
Oxygène.....	»	22,1	»	»

(1) A. Gautier, *Chim. biologique.*, 1892, p. 120.

**Poids moléculaire de l'ovalbumine.** — L'analyse de la combinaison que forme l'albumine avec la potasse caustique a conduit Lieberkühn à représenter la molécule d'albumine par la formule  $C^{72}H^{42}Az^{18}SO^{22} = 4.612$ .

Diakonow a étudié le précipité formé par l'addition du platinocyanure de potassium en liqueur acidulée à la solution d'albumine d'œuf, lequel contient 3,17 p. 100 de platine et l'a conduit au poids moléculaire, beaucoup plus considérable que celui de Lieberkühn, 5.944. En opérant en milieu fortement acide (production de syntonine), il n'a plus trouvé que le poids moléculaire 2.950, très sensiblement égal à la moitié du précédent. Schwarzenbach (1) a obtenu, par le même procédé, les chiffres de 6.000 pour l'albumine non acide, et 3.000 pour l'albumine fortement acidifiée. Fuchs (2) reproche à l'emploi du platinocyanure de donner des combinaisons albuminoïdes très instables et facilement dissociées par les lavages, d'où la variabilité extrême des résultats et la diversité des chiffres obtenus par d'autres opérateurs.

Harnack (3) a constaté que l'albumine ne forme, avec le sulfate de cuivre, que deux combinaisons d'albuminate cuivrique contenant respectivement 1,35 et 2,64 p. 100 de cuivre, et de l'analyse élémentaire desquelles il a déduit les deux formules :



Deux ans plus tard, Lœw (4) observait un fait analogue avec l'azotate d'argent et démontrait encore l'existence de deux combinaisons définies albumino-argentiques contenant 2,28 et 4,31 d'argent, alors que les proportions respectives d'argent, calculées d'après les formules de Harnack, eussent dû être 2,3 et 4,5 p. 100; les produits analysés par les deux observateurs qui précèdent sont donc bien des espèces chimiques définies, dont l'existence démontre que la formule de Lieberkühn en  $C^{72}$  doit être triplée.

Des combinaisons nouvelles ont été préparées par Chittenden et Whitehouse (1887) avec les sels de plomb, de fer, de zinc, d'uranium et de mercure.

Enfin, plus récemment, Harnack (5) ayant trouvé une moyenne de 157,81 p. 100 de soufre dans son albumine exempte de cendres, on conclut que si l'on adopte le poids moléculaire de 4.700 à 4.800 que lui et Lœw ont proposé pour l'ovalbumine, cette molécule contient trois atomes de soufre et peut être représentée par la formule  $C^{210}H^{330}Az^{52}S^3O^{66} = 4730$ , qui est, à peu de chose près, celle de Lieberkühn triplée, et correspond à la composition centésimale suivante :

$$C = 53,27; \quad - \quad H = 6,97; \quad - \quad Az = 15,40; \quad - \quad S = 2,03 \text{ et } O = 22,33.$$

(1) Schwarzenbach, *Bull. de la Soc. Ch.* (2), t. IV, p. 152.

(2) Fuchs, *Ann. d. Ch. u. Phys.*, t. 151, p. 372.

(3) Harnack, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V, p. 198, 1881.

(4) Lœw, *Pflüger's Archiv*, t. 31, p. 293, 1883.

(5) Harnack, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 40, 1890.

**Propriétés de l'ovalbumine.** — L'albumine d'œuf, desséchée dans le vide à 35 ou 40°, se présente sous forme de paillettes blanc jaunâtre, amorphes, translucides, cassantes, sans odeur et presque sans saveur, qui sont électrisées par le frottement ou la pulvérisation. Sa densité est de 1,2617 (Schmidt). Au contact de l'eau, elle s'humecte et se dissout lentement comme la gomme, sans se gonfler et en toutes proportions; la solution est limpide, incolore et mousse fortement par l'agitation. Elle dévie à gauche le plan de polarisation, et l'action varie suivant les réactions du milieu, ainsi que le démontrent les chiffres suivants :

POUVOIR ROTATOIRE DE L'ALBUMINE DU BLANC D'ŒUF POUR LA RAIE D

Albumine pure.....	$\alpha_{[D]}$ = — 35°,5	(Hoppe-Seyler)
— .....	= — 38°,08	(Haas)
— .....	= — 37°,5	(A. Gautier)
— .....	= — 37°,79	(Starke)
Solution chlorhydrique d'albumine.	$\alpha_{[D]}$ = — 37°,7	(Hoppe-Seyler)
— acétique —	= — 56° à — 71°	id.
— potassique —	= — 47°,7	id.

L'ovalbumine présente, dans le spectre ultra-violet, des bandes d'absorption particulières (Hartley, Soret) (1).

**Osmose, dialyse.** — L'ovalbumine est extrêmement peu diffusible; elle ne passe que très difficilement à travers la membrane du dialyseur. Une solution de deux grammes d'albumine dans 50 centimètres cubes d'eau ne perd, en onze jours de dialyse, que 0<sup>sr</sup>,052; Graham en conclut qu'elle est 1.000 fois moins osmatique que le sel marin et deux fois et demi moins que la gomme.

A. Gautier (2) a trouvé que 400 centimètres cubes d'une solution d'albumine à 2 p. 100 (soit 8 grammes d'albumine), soumise à la dialyse sans pression sur une surface de 1.920 centimètres carrés avec renouvellement lent et continu de l'eau extérieure (10 litres en quatre jours), n'avaient perdu que 0<sup>sr</sup>,05 d'albumine ou moins de 6 p. 100 du poids total de l'albumine.

La nature de la cloison du dialyseur et, pour les membranes organiques, le sens suivant lequel elles sont au contact du liquide albumineux, influencent manifestement la rapidité de la dialyse.

En outre, l'élévation de la température favorise à la fois la filtration du liquide albumineux et le passage d'une plus grande proportion d'albumine (Lœvy) (3).

On peut donc purifier une solution d'albumine et la débarrasser des sels solubles en la soumettant à une dialyse très active (Aronstein, 1874), c'est-à-dire en multipliant la surface de contact avec l'eau extérieure et renouvelant sans cesse cette dernière; et, pour empêcher le développement des microbes, il suffit d'ajouter au liquide albumineux une trace d'acide cyanhydrique, ainsi que l'a

(1) Hartley, *Chem. Soc.*, 1887, t. I, p. 58, et Soret, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XCVII, p. 642.

(2) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1892, p. 121.

(3) Lœvy, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IX, p. 537.

conseillé Gautier. Mais si l'on arrive, par ce procédé, à éliminer tous les sels solubles, l'albumine obtenue n'est, quand même, pas absolument pure et laisse par la calcination quelques millièmes de cendres composées de phosphates terreux et surtout de fer (0,032 à 0,16 par 100 grammes d'albumine sèche [Rosenberg]).

Si l'ovalbumine se différencie nettement des peptones par la différence dans le pouvoir dialytique spécifique, elle s'en distingue encore par une action sensiblement nulle sur l'ascension de l'eau dans les tubes capillaires (Bodlander et Traube).

**Propriétés de l'ovalbumine longuement dialysée.** — La solution d'albumine fortement dialysée présente des réactions particulières, et souvent contradictoires suivant les observateurs ; nous empruntons les données qui suivent et qui résument exactement l'état actuel de la question, à Rosenberg (1).

Si l'on soumet à la dialyse prolongée la solution d'ovalbumine (ou de sérine), avec son alcalinité naturelle ou bien après addition de 0,25 d'acide chlorhydrique pour 100, on observe des modifications de réactions qui peuvent être rattachées à trois phases successives :

1° Par suite de la dialyse des sels, plus rapide au début que celle des acides et des alcalis, le liquide n'est plus coagulé par la chaleur, au bout de dix à douze heures pour la solution acidulée, de quarante-huit heures pour la solution alcaline, et l'ébullition transforme en acidalbumine ou alcalialbumine l'albumine devenue extrêmement sensible à l'action de quantités même minimales d'acide et d'alcali, par suite de son appauvrissement en sels (Kieseritzky) (2) ; en effet, l'addition d'une trace de chlorure sodique au liquide dialysé le rend de nouveau coagulable par la chaleur ;

2° Après quelques jours de dialyse, la coagulabilité de la solution albumineuse reparaît et atteint son maximum au deuxième jour pour la solution acide, au cinquième ou au sixième pour la solution alcaline. Dans le premier cas, il reste encore assez d'acide pour coaguler l'albumine à chaud en l'absence des sels, et dans le second, il persiste encore une trace de sel suffisante pour favoriser la coagulation en l'absence d'alcali ;

3° Enfin la dialyse encore plus prolongée élimine les dernières traces d'acide et d'alcali et donne des solutions absolument neutres et devenues définitivement incoagulables par la chaleur, bien qu'elles ne contiennent ni alcali-, ni acide-albumine qui exigeraient, d'ailleurs, des quantités de réactifs très sensibles pour ne pas être non plus coagulées à chaud. Sous l'influence de l'ébullition, l'albumine ainsi dialysée devient opalescente, et d'autant plus qu'elle est plus riche en substance protéique.

Une solution à 7 p. 100 d'albumine dialysée prend à l'ébullition l'aspect du lait, et cependant elle ne contient aucune particule solide visible au microscope ou sépa

(1) Rosenberg, *Vergleichende Untersuchungen betreffend das Alcalialbuminat, Acidalbumin und Albumin*, Thèse Dorpat, 1883, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XIII, p. 49, 1883.

(2) Kieseritzky, *Die Gewinnung des Faserstoffes etc.*, Th. inaug., Dorpat, 1882, et *Jahr. f. Thierch.*, 1882, p. 6.



rable par le filtre ou la centrifugation. Et, de même que d'autres pseudo-solutions également opalescentes (glycogène, silice colloïdale), celle de l'ovalbumine polarise partiellement la lumière réfléchie, propriété qu'elle ne perd pas par addition d'un acide ou d'un alcali dilué, mais au contact de la soude concentrée ou de l'acide acétique fort à l'ébullition.

La solution opalescente d'ovalbumine, traitée avec précaution par l'acide carbonique, donne d'abord un coagulum qui se redissout ensuite dans un excès de gaz avec retour à l'opalescence. Sous un état de concentration suffisante, elle est transformée en une masse gélatiniforme et élastique par une trace de chlorure de sodium. Par évaporation dans le vide, elle laisse un résidu sec insoluble dans l'eau.

De ces résultats, on peut conclure que l'albumine complètement déminéralisée doit être réfractaire à l'action de la chaleur et ne plus donner aucun coagulum : mais, en pratique, la persistance presque indéfinie d'une trace de sel suffit pour donner au liquide cet aspect opalescent dû à un état de l'ovalbumine intermédiaire entre sa solution limpide et sa coagulation en flocons, état d'équilibre instable que rompt l'addition d'une trace de sel, à froid, en déterminant l'apparition immédiate des flocons caractéristiques.

L'alcool agit, au cours de la dialyse prolongée de l'ovalbumine, comme la chaleur, à cette seule différence près que son action coagulante persiste plus longtemps que celle de la chaleur.

Si l'on suit avec soin les modifications de réaction qu'éprouve la solution aqueuse d'ovalbumine naturelle ou neutralisée exactement au préalable, on s'aperçoit qu'elle devient nettement acide ; si l'on neutralise cette acidité au cours de la dialyse, elle se reproduit encore. L'albumine ainsi dialysée, outre qu'elle rougit le tournesol, coagule le lait et précipite l'émulsine. A. Gautier (1) a constaté que 100 parties d'albumine d'œuf naturelle et supposée sèche, après la dialyse, saturant 0<sup>gr</sup>,573 de soude et laissant, par la calcination, 0<sup>gr</sup>,296 à 0<sup>gr</sup>,43, de cendres formées de carbonate, sulfate et phosphate de chaux avec trace de magnésie, dont on peut admettre que les éléments acides proviennent en majeure partie du carbone, du soufre et du phosphore(?) de l'albumine ; il en conclut que l'albumine de l'œuf est une véritable combinaison saline de soude et de chaux, ou mieux peut-être, de soude et de phosphate de chaux, tandis que l'albumine libre est un *acide faible bibasique*. La combinaison saline naturelle, diluée dans l'eau et soumise à la dialyse, se dissocie partiellement avec mise en liberté de soude qui est entraînée et d'albuminate acide de chaux auquel est dû la réaction du liquide ; l'albuminate-acide de chaux est à son tour décomposé par les acides avec mise en liberté d'*acide albuminique*. On voit combien les résultats et la théorie de A. Gautier s'écartent de ceux de Rosemberg.

L'ovalbumine subit encore de profondes modifications à la suite de son passage à travers un corps poreux, tel que la paroi d'un vase de pile stérilisé au préalable. De l'albumine d'œuf, étendue de trois volumes d'eau et ainsi filtrée avec intervention du vide, donne un liquide limpide un peu alcalin qui est devenu

(1) Gautier, *Chim. biolog.*, 1892, p. 123.

incoagulable par la chaleur, même après l'action d'un courant d'acide carbonique, et que l'acide azotique ne coagule plus qu'à chaud (A. Gautier).

**Action de la chaleur.** — Parfaitement desséchée à 40-45°, l'ovalbumine peut être portée à 100° et même au delà, sans perdre sa solubilité dans l'eau. La solution d'albumine se coagule sous l'influence de la chaleur et passe de la modification soluble à la forme insoluble à une température d'autant plus élevée que la solution est plus diluée et plus pauvre en sels solubles. Ainsi, l'ovalbumine en solution concentrée, commence à se coaguler vers 60°; les solutions étendues ne le sont qu'au-dessus de 72 à 73°, et, très étendue d'eau, elle ne commence plus à se troubler qu'à 90°; la dilution agit de la même façon que l'élimination des sels par la dialyse. La solution d'albumine assez diluée pour ne plus donner de précipité à 100°, est coagulée par l'addition d'une trace d'acide et même, comme l'a montré Grimaux (1), par un courant de gaz carbonique.

Suivant A. Gautier (2), l'ovalbumine est constituée par le mélange d'au moins deux albumines dans la proportion de 1 à 5, la première coagulable à 63°, la deuxième à 74°; Béchamp (3) admet la présence d'au moins trois albumines de pouvoirs rotatoires différents.

Corin et Bérard (4) ont pu distinguer, par la méthode des coagulations fractionnées, la présence, dans l'ovalbumine, de cinq variétés d'albumines coagulables respectivement à 57°,5 et 67° (*oviglobulines*  $\alpha$  et  $\beta$  précipitables par le sulfate de magnésium, représentant 0,677 p. 100 d'ovalbumine totale, d'après Dilluer), à 72°, 76° et 82° (*ovalbumines*  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , constituant la masse principale de l'albumen).

Mais existe-t-il réellement, dans le blanc d'œuf, des albumines différentes, ainsi qu'il résulterait des observations précédentes; cela ne semble pas démontré par l'expérience de Ramsden (5) qui, en maintenant pendant longtemps l'ovalbumine entière à une température inférieure au point de coagulation 57°,5 de la première variété de Corin et Bérard, obtient un abondant coagulum, lequel amène la précipitation complète de toute l'albumine dissoute, par fractions successives. D'autre part, Duclaux (6) prétend que la coagulation fractionnée par la chaleur ne constitue pas un moyen suffisant pour qu'on puisse certifier l'existence de diverses variétés d'albumine dans l'œuf; en effet, la température de coagulation est rendue très inconstante par la plus ou moins grande rapidité et la durée plus ou moins prolongée (voir précédemment Ramsden) de l'échauffement, aussi bien que par les plus minimes différences dans la nature et la quantité des corps étrangers en présence (voir Rosenberg). Ces influences si diverses peuvent être observées avec des composés minéraux: ainsi une solution de phosphate bicalcique dans l'acide chlorhydrique très dilué donne, par la chaleur,

(1) Grimaux, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XCVIII, p. 1336.

(2) A. Gautier, *Bull. de la Soc. chim.*, (2) t. XIV, p. 477, et t. XXII, p. 51.

(3) Béchamp, *Bull. de la Soc. chim.*, (2) t. XXI, p. 368.

(4) Corin et Bérard, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVIII, p. 13, 1888.

(5) Ramsden, *Journ. of. physiol.*, t. XIV, n° 25 et 26, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 11, 1893.

(6) Duclaux, *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. VII, p. 641, 1894.

une série de précipités constitués par le sel calcique à divers états d'hydratation ; en ajoutant ensuite un peu de potasse, on obtient encore une nouvelle série de précipités du même genre (Duclaux).

On sait, d'ailleurs, depuis longtemps, que la température de coagulation varie beaucoup avec la dilution de l'ovalbumine et avec la nature des sels composés minéraux en présence ; tandis que les acides (traces) et les sels neutres, surtout de calcium et de baryum, favorisent la coagulation, les alcalis la retardent ou l'empêchent, et les carbonates alcalins élèvent le point de coagulation.

Pendant la coagulation, l'ovalbumine éprouve des modifications chimiques que Gautier (1) a bien étudiées. Après la coagulation, on constate que l'alcalinité du liquide a augmenté, par suite d'une dissociation de la molécule d'albumine naturelle avec départ de soude (0<sup>gr</sup>,1608 NaHO p. 100 d'albumine sèche) et d'un peu de soufre ou d'un corps sulfuré (0,5 à 0,7 p. 100 d'albumine, d'après Schutzenberger), et que ce liquide donne un nouveau précipité par addition d'une quantité modérée d'acide.

Cette dissociation est favorisée par la dilution, mais surtout par la présence d'acides dilués, de l'acide carbonique et des sels de chaux qui neutralisent en partie le sel de soude mis en liberté en suite d'une double décomposition avec formation de deux sels neutres (2) ; aussi, l'addition de chlorure de calcium à l'albumine détermine-t-elle une diminution apparente de l'alcalinité après la coagulation. En même temps que l'albumine est coagulée, elle subit une modification moléculaire ; deux molécules paraissent se souder l'une sur l'autre avec perte d'une ou plusieurs molécules d'eau, comme dans la formation des anhydrides (Grimaux).

L'acide albuminique que Gautier obtient par dialyse complète de l'ovalbumine, et qui ne contient plus que des traces de sels (0<sup>gr</sup>,339 de cendre p. 100), n'est plus coagulé que lentement et difficilement, mais encore nettement cependant à 100°, par suite probablement d'un phénomène de déshydratation comme précédemment. Si l'on concentre au bain-marie la solution acide de l'acide albuminique neutralisée au préalable par un alcali, la coagulation s'effectue encore, mais toujours très lentement, et donne un coagulum transparent.

**Ovalbumine coagulée.** — L'albumine coagulée constitue le blanc d'œuf cuit qu'on purifie par des lavages à l'eau, à l'alcool bouillant, puis à l'éther. C'est ou bien une poudre blanche, ou bien une masse jaunâtre, d'aspect corné, demi-transparente, qui se gonfle au contact de l'eau en devenant opaque. Insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, en général dans tous les dissolvants neutres, ainsi que dans les carbonates alcalins, elle se dissout lentement et partiellement dans l'eau bouillante en perdant une partie de son soufre ; difficilement attaquée par les solutions alcalines très diluées et par l'ammoniaque, elle est dissoute plus rapidement par la potasse ou la soude concentrée qui la transforment en albuminate alcalin. Insoluble, à froid, dans les acides minéraux dilués, elle s'y dis-

(1) A. Gautier, *Chim. biol.*, 1892, p. 124.

(2) La soude mise en liberté, saturée par l'acide carbonique du liquide, donne du carbonate sodique, lequel, au contact du sulfate de chaux, par exemple, est transformé en carbonate de chaux et sulfate de soude neutres.

sout lentement à chaud, à l'état de syntonine ; elle se dissout plus rapidement, à chaud, dans l'acide chlorhydrique concentré qui la décompose. Elle se gonfle d'abord au contact de l'acide acétique, puis se dissout peu à peu ; la solution acétique est précipitée par les solutions concentrées des sels neutres.

**Tata-albumine, tata-blanc.** — Tarchanoff (1) désigne ainsi le produit coagulé à 93° environ et *vitreux* du blanc de l'œuf des oiseaux qui naissent nus et aveugles (moineaux, pinsons, hirondelles, pigeons, etc.). Ce blanc d'œuf, cuit dans l'eau bouillante, constitue une masse molle, élastique, transparente et souvent un peu fluorescente, rappelant l'albuminate alcalin de Lieberkühn ; il présente donc des caractères particuliers, déjà signalés autrefois par Fremy et Valenciennes (2), et devrait être distingué du blanc d'œuf des oiseaux qui naissent complètement développés (poule, oie, canard, dindon, etc.).

Le caillot de tata-albumine est soluble dans l'eau bouillante ; la solution se comporte comme une solution d'alcali-albumine et précipite par l'acide acétique à 1 p. 100. Son pouvoir rotatoire est un peu différent de celui de l'albumine (1° en moins). La température de coagulation du tata-blanc est notablement abaissée par quelques gouttes d'une solution saline neutre ou d'acide acétique dilué, ou par un courant d'acide carbonique, et le coagulum est alors blanc et opaque. Pendant l'incubation, il se transforme peu à peu en albumine, sous l'action lente du jaune.

Duclaux (3) a contesté, non pas les résultats, mais les conclusions de Tarchanoff et, attribuant les différences analytiques constatées entre l'ovalbumine et le tata-blanc, au point de vue de la coagulation, à la présence d'éléments salins, il ne tient pas comme démontré qu'on se trouve là en présence de deux albumines distinctes.

**Action des acides sur l'ovalbumine.** — Les acides agissent de deux façons sur l'albumine, soit en modifiant simplement la solubilité (réactions qualitatives), soit en formant avec elles des combinaisons bien définies.

1° *Réactions qualitatives.* — Les acides minéraux coagulent, en général, l'albumine, à l'exception des acides phosphorique, chlorique et arsénieux ; mais un excès redissout le précipité, sauf pour les acides azotique et métaphosphorique qui sont employés comme réactifs spéciaux de coagulation des matières albuminoïdes solubles.

Les solutions dans un excès d'acide ont un pouvoir rotatoire beaucoup plus élevé que celui de l'albumine, et sont précipitées par un excès d'eau ; le précipité, recueilli et exprimé, se redissout dans l'eau pure et présente les caractères spéciaux de la syntonine ou *acidalbumine*.

L'acide acétique et la plupart des acides organiques ne précipitent pas l'albumine étendue, à l'exception de l'acide trichloracétique ; cependant, l'albumine

(1) Tarchanoff, *Pflüger's Archiv*, t. XXXI, p. 368, t. XXXIII, p. 303, t. XXXIX, p. 485, 1883, 84-86.

(2) Fremy et Valenciennes, *Ann. de Ch. et de Phys.* (3), t. L, p. 138.

(3) Duclaux, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. VII, p. 641, 1894.

non coagulée est modifiée, toujours par suite de sa transformation en syntonine. L'acide acétique concentré transforme l'albumine concentrée en une masse gélatineuse qui se dissout à chaud (Magendie, Lieberkühn, et gonfle l'albumine sèche.

2° *Combinaisons définies des acides et de l'albumine.* — En faisant digérer de l'albumine sèche dans les acides minéraux concentrés, Lœw (1) a obtenu diverses combinaisons, telles que l'*acide albuminosulfonique*  $C^{72}H^{141}(SO^3H)Az^{18}SO^{22}$ , poudre blanche, inodore et insipide, soluble dans les alcalis étendus, insoluble dans les acides dilués; l'*acide hexanitroalbuminosulfonique*  $C^{72}H^{105}(AzO^2)^6(SO^3H)Az^{18}SO^{22}$ , poudre jaune, amère, insoluble dans l'eau, l'alcool et les acides faibles, soluble en rouge dans les alcalis dilués, que les réducteurs transforment en *acide hexaminocalbuminosulfonique*  $C^{72}H^{105}(AzH^2)^6(SO^3H)Az^{18}SO^{22}$ , poudre jaune brunâtre, soluble dans les alcalis étendus.

St. Johnson (2) a obtenu les combinaisons pour la plupart *gélatineuses* de l'albumine avec divers acides, en plaçant l'albumine dans un dialyseur en parchemin végétal flottant à la surface de l'acide; il a ainsi préparé les composés Alb.  $2AzO^3H$ , — Alb.  $2HCl$ , — Alb.  $SO^4H^2$ , — Alb.  $(PhO^4H^3)^2/3$ , — Alb.  $C^2H^4O^2$ , etc., tous solubles dans l'eau et précipités par les acides sulfurique, chlorhydrique, azotique, métaphosphorique, picrique.

Il est démontré aujourd'hui que ces gelées, que l'on peut encore préparer en faisant passer de l'air chargé de vapeurs acides à travers la solution d'albumine, sont constituées par des acidalbumines, et que Johnson a compté, comme combiné à l'albumine, l'acide nécessaire pour maintenir l'acidalbumine en solution (Rollet) (3). Or, cette quantité d'acide varie avec la concentration des solutions dans des limites très considérables, par exemple de 1,044 à 0,078 d'acide chlorhydrique pour deux solutions d'acidalbumine contenant 4,087 et 0,4087 d'albumine p. 100; il n'y a donc aucune proportionnalité entre les quantités correspondantes d'acidalbumine et d'acide nécessaires à son maintien en dissolution, et, par suite, aucune combinaison définie (Rosenberg) (4).

**Action des bases sur l'ovalbumine.** — La potasse concentrée et sans excès, ajoutée à une solution concentrée d'ovalbumine, la transforme, en quelques instants, en une masse gélatineuse, transparente, à laquelle l'eau froide enlève l'excès d'alcali, et qui se dissout dans l'eau et l'alcool bouillant; c'est l'*albuminate alcalin de Lieberkühn*  $K^2O.C^{72}H^{142}Az^{18}SO^{22}$ ; en même temps, il se dégage de l'ammoniaque, et il se forme un peu de sulfure alcalin. En réalité, le produit de la réaction contient non pas l'albumine primitive combinée à la potasse, comme le croyait Lieberkühn, mais cette albumine transformée en *alcali-albumine*, identique non pas à la protéine de Mulder, mais à celle de Hoppe-Seyler et Soyka, et à l'albuminose de Wurtz, et sa combinaison avec l'alcali porte le nom d'*alcali-albuminate de potassium* (Hoppe-Seyler). Des gelées analogues peuvent

(1) Lœw, *Journ. f. prakt. Ch.* (2), t. III, p. 180, 1870.

(2) Still. Johnson, *Journ. of the chem. Soc.* (2), t. XI, p. 3, 1881.

(3) Rollet, *Jahr. f. Thierch.*, t. XI, p. 3, 1881.

(4) Rosenberg, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIII, p. 19, 1883.

être obtenues avec la soude, l'eau de baryte, le lait de chaux, soit par mélange direct (Fokker) (1), soit en laissant diffuser l'alcali vers l'albumine à travers la membrane d'un dialyseur (Michaïloff et Chlopin) (2).

La solution d'ovalbumine, traitée par les alcalis dilués (1 à 2 p. 1000), se transforme encore lentement à froid, plus rapidement à chaud, en alcali-albumine; le liquide n'est plus coagulé que partiellement et au-dessus de 100°, par la chaleur, et précipite par l'acide acétique; le précipité, lavé à l'eau, ne se redissout que très difficilement dans un excès d'acide, très rapidement dans les alcalis caustiques, moins vite dans les carbonates et phosphates alcalins. Dans ce cas, l'albumine perd encore une partie de son soufre sous l'influence de l'alcali.

**Action des sels.** — On doit distinguer, dans l'action des sels minéraux sur les solutions d'ovalbumine, celle des sels alcalins ou terreux, d'une part, de l'autre, celle des sels métalliques.

D'une façon générale, la présence des sels neutres non métalliques, en faible proportion, abaisse la température de coagulation de l'ovalbumine (de la sérine, de la vitelline), l'élève, au contraire, quand ils sont ajoutés en quantité plus forte. On observe qu'en présence d'une solution saline concentrée, par exemple de sulfate de magnésium, l'albumine est coagulée à basse température si on ajoute encore au liquide un second sel qui, par lui-même, élève cependant la température de coagulation; d'où cette curieuse conclusion qu'un sel neutre, qui élève notablement le point de coagulation de l'albumine, produit l'effet opposé si la solution albumineuse est déjà saturée d'un autre sel (Haycraft et Duggan) (3).

Deux sels neutres alcalins, seuls, déterminent la précipitation de l'albumine, quand on sature la solution à froid; ce sont le sulfate d'ammonium et l'acétate de potassium qui agissent ainsi à cause de leur extrême solubilité. L'action du sulfate d'ammonium, indiquée depuis longtemps par Méhu, a été étudiée plus attentivement par Kauder et Levith; Kauder (4) utilise l'action nulle sur l'ovalbumine du sulfate ammonique ajouté dans la proportion de 260 p. 1000 au blanc d'œuf, pour en précipiter et en séparer les globulines. Levith (5) a constaté que l'ovalbumine ne commence à être précipitée par le sulfate ammonique qu'à la dose de 336 grammes p. 1000, et que la précipitation est complète avec 472 p. 1000; de même, l'acétate de potassium ne précipite que les globulines entre 175 et 332 p. 1000, et ne commence à agir sur l'ovalbumine qu'à la dose de 646 grammes, pour donner son maximum d'effet à 822 p. 1000.

Des sels neutres alcalins et terreux qui n'agissent pas par eux-mêmes sur l'albumine, ceux-là seuls en déterminent la précipitation en présence de l'acide acétique en léger excès, de l'acide lactique ou de l'acide phosphorique, c'est-à-dire d'un acide non coagulant, qui renferment, comme élément électro-négatif, un

(1) Fokker, *Pflüger's Archiv*, t. VII, p. 274.

(2) Michaïloff et Chlopin, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVI, p. 6, 1886.

(3) Haycraft et Duggan, *Centralbl. f. physiol.*, 1889, n° 19, p. 473.

(4) Kauder, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVI, p. 119.

(5) Levith, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXIV, p. 1, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XVII, p. 126, 1887.

acide coagulant : agissent ainsi les chlorures, sulfates, azotates, métaphosphates, bichromates, ferrocyanures, platinocyanures, etc.

L'ovalbumine est précipitée par la plupart des sels métalliques, de plomb, de cuivre, d'argent, de mercure, de fer, de zinc, d'aluminium, etc. Le précipité est, en général, complexe et varie de composition d'un sel à un autre. Le précipité bleu formé par le sulfate de cuivre contient à la fois la combinaison de l'albumine avec le cuivre (albuminate métallique) et une autre de l'acide sulfurique libéré et combiné avec une partie de l'albumine ; cette dernière peut être enlevée par des lavages prolongés à l'eau. L'albuminate cuivrique se dissout aussi bien dans un excès d'albumine que de sel cuprique ; avec la potasse, il donne une liqueur d'un beau bleu.

Des sels de plomb, l'acétate neutre précipite faiblement l'albumine, tandis que le sel basique donne un précipité abondant. Le sublimé corrosif donne, avec l'albumine, un précipité blanc, abondant, lourd, soluble assez difficilement dans un excès de sublimé ou d'albumine.

Le chlorure et l'acétate ferriques donnent un précipité brun volumineux, soluble dans un excès d'albumine et de sel ferrique. A la température de l'ébullition, une solution d'albumine additionnée d'un peu d'acétate ferrique est complètement précipitée, l'albumine restant englobée dans le sous-acétate ferrique produit en même temps.

La solution d'ovalbumine, abandonnée pendant deux ou trois jours au contact du permanganate de potassium, donne un liquide incolore dont l'acide chlorhydrique précipite un composé blanc, insoluble dans l'eau et les acides, soluble dans les alcalis ; ce nouveau corps est l'ACIDE OXYPROTÉINE-SULFONIQUE dont l'existence avait été entrevue par Béchamp, Lœw, Tappeiner, et qui a été isolé par Brücke et étudié par Maly (1). Cet acide, azoté et sulfuré, est le premier produit d'oxydation sans dédoublement de l'ovalbumine soluble ou coagulée, et peut être préparé également en partant de la sérum-albumine, de la fibrine, de la caséine, mais non plus des hémialbumoses et des peptones.

Les solutions de cet acide dans le moins possible d'alcali sont acides au tournesol, lévogyres ( $[\alpha]_D = -75^{\circ},8$ ), et précipitent par le tannin, les sels de mercure, le réactif de Nessler, l'acide taurocholique ; elles donnent la réaction du biuret et sont transformées, par la pepsine neutre ou chlorhydrique à 40°, en un acide énergétique, très soluble, incristallisable, qui donne encore la réaction du biuret.

Suivant Maly, le groupement sulfuré (HS) que l'albumine cède sous forme de sulfure aux solutions alcalines et chaudes d'oxyde de plomb, est transformé par oxydation, dans l'acide oxyprotéinesulfonique, en un groupement sulfonique  $SO^3M$ , le quatrième atome des deux molécules d'oxygène se trouvant fixé en un point autre de la molécule.

L'oxydation prolongée pendant trois ou quatre semaines de l'albumine par le permanganate en milieu alcalin, donne naissance à l'ACIDE PEROXYPROTÉIQUE qui renferme moitié seulement du soufre de l'albumine et de l'acide oxyprotéine-sulfonique ; voici, d'ailleurs, la composition centésimale des deux corps :

(1) Maly, *Bull. de la Soc. chim.*, t. 43, p. 367 ; t. L. p. 438 ; (3) t. III, p. 234.

	C	H	Az	S	O
Acide oxyprotéinesulfonique...	51,21	6,89	14,59	1,77	25,54
Acide peroxyprotéique.....	46,22	6,43	12,30	0,96	34,09

**Action des corps organiques sur l'ovalbumine.** — 1° *Alcool, éther.* — L'alcool, ajouté à la solution aqueuse de blanc d'œuf simplement filtré, précipite l'albumine qui se redissout ensuite dans l'eau d'autant moins difficilement que le mélange alcoolique est plus faible en alcool et que le contact de ce dernier est moins prolongé. Un excès d'alcool (quatre à cinq volumes pour un d'albumine) donne un coagulum albumineux qui ne se redissout pas dans l'eau.

L'albumine purifiée par une forte dialyse n'est plus précipitée par l'alcool qui provoque simplement une opalescence du liquide, mais donne un précipité dès qu'on restitue au liquide les petites quantités de sels qu'il a perdues par la dialyse.

L'ovalbumine naturelle, agitée avec de l'éther, est peu à peu précipitée en flocons.

2° *Chloral.* — L'ovalbumine forme, avec le chloral, une combinaison moléculaire insoluble de la forme  $C^{72}H^{112}Az^{18}SO^{22} + 2(C^2Cl^3OH.H^2O) - H^2O$  (Byasson) (1); à la température de 40°, la solution aqueuse de chloral est décomposée par l'albumine avec production de chloroforme (Personne) (2).

3° *Phénols.* — L'albumine est, en général, coagulée par les corps à fonction phénolique, parmi lesquels l'acide phénique et l'acide picrique se recommandent comme agents de précipitation; le précipité est insoluble dans un excès de réactif. Le tannin coagule également l'albumine; il en est de même de l'aniline.

**Caractères distinctifs de l'ovalbumine et de la sérumalbumine.** — Les deux albumines diffèrent par leur pouvoir rotatoire — 38,5 et — 57°; — par l'action de l'alcool dont un excès rend l'ovalbumine seule insoluble dans l'eau, — de l'éther qui précipite en partie l'ovalbumine seule, — de l'acide carbonique qui décompose l'ovalbuminate de plomb en remettant l'albumine en liberté et n'agit pas sur le sérum-albuminate correspondant.

Le réactif suivant précipite l'ovalbumine, même très diluée, et n'agit pas sur la sérine: Mélange de 240 centimètres cubes de soude de  $D = 0,7$  à l'aéromètre de Pixii, 50 centimètres cubes de solution de sulfate de cuivre à 3 p. 100 et 700 centimètres cubes d'acide acétique glacial. On mélange 10 centimètres cubes du réactif et 2 centimètres cubes du liquide albumineux (Gauthier) (3).

(1) Byasson, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXVIII, p. 649.

(2) Personne, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXIII, p. 129.

(3) Gauthier, *Jahr. f. Thierch.*, t. XV, p. 31, 1885.



## VITELLINE

La vitelline est une globuline qui constitue la matière albuminoïde principale du jaune de l'œuf des oiseaux et des poissons cartilagineux, dans lequel elle se trouve associée à la lécithine et à la nucleïne ; elle se rapproche beaucoup de la globuline qui existe dans le cristallin, également associée à la lécithine. Extraite pour la première fois par Denis (1) qui en fit une étude déjà sérieuse, elle a fait l'objet des recherches de Hoppe-Seyler.

**Préparation.** — La matière du jaune d'œuf frais est épuisée à diverses reprises par l'éther aqueux, tout le temps que l'éther, qui dissout la matière grasse, se colore en jaune. Il reste une masse blanchâtre, molle, floconneuse qu'on fait digérer dans une solution de chlorure de sodium à 6 p. 100 qui ne dissout pas la nucléo-albumine (Hoppe-Seyler, Miescher), mais s'empare de la vitelline qu'on précipite de sa solution salée par un grand excès d'eau (Denis, Weyl) (2). On peut aussi la précipiter par quelques gouttes d'acide acétique, ou par la coagulation à 73°, mais non par la saturation à l'aide du chlorure de sodium.

On peut encore partir du caviar frais qu'on triture avec du chlorure de sodium au dixième ; la filtration donne un liquide d'abord trouble, puis limpide, qui précipite abondamment par l'eau pure.

**Propriétés.** — La vitelline humide est une substance blanche, floconneuse, insoluble dans l'eau, l'éther, l'alcool qui la déshydrate et la coagule ; elle est dissoute par les solutions salines, par le chlorure de sodium à 6-10 p. 100, d'où un excès de chlorure sodique solide ne la précipite pas (caractère distinctif de la myosine).

La solution saline est précipitée par un grand excès d'eau, par l'alcool, par la chaleur à 70-74° (Denis) ; lorsqu'on la chauffe brusquement, la coagulation ne commence qu'à 80° ; elle est également précipitée par les acides chlorhydrique et acétique très dilués, mais se redissout dans un léger excès de réactif (2 p. 1000).

La solution acide de vitelline se dédouble assez rapidement en *lécithine* et *albumine* qui se transforme ensuite en acide-albumine, si l'acide est minéral.

La vitelline se dissout facilement et sans altération dans les solutions alcalines très diluées ; au contact des alcalis plus concentrés, elle se transforme rapidement en alcali-albumine.

**Constitution de la vitelline.** — La vitelline du jaune d'œuf d'oiseaux, aussi bien que celle qui provient du caviar, cède à l'alcool chauffé à 40° de la lécithine

(1) Denis, *Etudes sur les substances albuminoïdes*, Paris, 1859, et *Mémoires sur le sang*, p. 185.

(2) Weyl, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. I, p. 72, 1877.

en notable proportion ; d'autre part, sous l'influence de l'eau chaude, elle se dédouble en un mélange de lécithine (25 p. 100) et d'une matière albuminoïde qui n'est autre que la prétendue vitelline de Dumas et Cahours (1), substance qu'ils ont obtenue par l'épuisement du jaune d'œuf cru ou cuit au moyen de l'alcool, laquelle est exempte de phosphore, contient C = 51,5, Az = 15 et S = 0,75 p. 100, et ne se dissout plus dans le chlorure de sodium au dixième. Ces faits ont conduit Hoppe-Seyler (2) à envisager la vitelline comme une combinaison complexe de lécithine et d'une matière albuminoïde ; c'est la *lécith-albumine* de Liebermann (voir : Tissu rénal.

D'autre part, la digestion des solutions salines de vitelline laisse, comme résidu insoluble, de la nucleine ; il est donc possible que, à côté de la combinaison de lécithine et d'albumine, elle contienne encore de la nucléoalbumine (A. Gautier (3), Salkowski).

On peut, d'ailleurs, séparer la lécith-albumine de la nucléo-albumine en utilisant l'observation, faite par Halliburton (4), que la solution du mélange des deux dans le chlorure de sodium concentré (10 p. 100), traitée par grand excès d'eau, les abandonne toutes deux, la nucléo-albumine surnageant, tandis que la globuline gagne le fond du vase.

**Nucleine hématogène du vitellus.** — Lorsqu'on fait digérer le résidu de l'épuisement du jaune d'œuf cru par l'éther avec un suc gastrique peu acide (1 p. 1000 de HCl), on obtient, comme résidu insoluble dans les acides dilués mais soluble dans les alcalis, une nucleine qui renferme tout le fer du vitellus et contient, p. 100 :

C = 42,11; H = 6,08; Az = 14,73; S = 0,55; Ph = 5,19; Fe = 0,29; O = 31, 05.

Cette nucleine, que son inventeur, Bunge (5), qualifie d'*hématogène*, contient le fer sous une forme organique telle qu'il n'est pas décelé par les réactifs habituels des sels ferreux ou ferriques, et que l'acide chlorhydrique aqueux ne l'enlève que très lentement, d'autant plus vite qu'il est plus concentré. Pour y déceler l'existence du fer, il suffit de dissoudre la nucleine dans l'ammoniaque, ajouter un peu de cyanure jaune, puis de l'acide chlorhydrique en excès ; il se sépare un précipité blanc qui se colore peu à peu en bleu, d'autant plus vite encore que l'excès d'acide est plus grand et qu'il est plus concentré.

Bunge fait dériver l'hémoglobine du jeune poulet de cette nucleine hématogène ; si l'on suppose le phosphore séparé de la molécule d'hématogène à l'état d'acide phosphorique, on obtient un résidu ayant la même richesse en fer que l'hémoglobine du sang de poulet : 0,34 p. 100 d'après Jaquet (1).

(1) Dumas et Cahours, *Ann. de ch. et de phys.* (3), t. VI, p. 422.

(2) Hoppe-Seyler, *Medic. chem. Untersuch.*, t. I, p. 245.

(3) A. Gautier, *Ch. biolog.*, t. III, p. 139.

(4) Halliburton, *Journ. of Physiol.*, t. XIII, n° 11 et 13, *Jarh. f. Tierch.*, 1892, p. 26.

(5) Bunge, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 49, et *Ch. biolog.*, trad. franç., 1891, p. 93.

## PIGMENTS DU JAUNE D'ŒUF, LUTÉINES

Suivant Thudichum (1) la *lutéine* est la matière colorante du jaune d'œuf de poule aussi bien que du corps jaune des ovaires de la vache; elle serait, d'ailleurs, très répandue non seulement dans l'économie animale (tissu adipeux, sérum sanguin, sérosités, capsules surrénales, etc.), mais existerait également dans le règne végétal (maïs, carotte, pollen); les divers pigments dont il s'agit n'ont pas été isolés à l'état de pureté, et la similitude plus ou moins grande de leurs spectres d'absorption est loin d'en démontrer l'identité, malgré un certain nombre de caractères chimiques communs.

**Caractères communs des lutéines.** — Insolubles dans l'eau, les acides et les alcalis, elles sont solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, les huiles grasses, avec coloration jaune d'or de la solution alcoolico-éthérée, rouge de la solution dans le sulfure de carbone; ces colorations disparaissent à la lumière solaire. Les solutions absorbent les radiations dans les deux extrémités du spectre, surtout vers le bleu et l'indigo; suffisamment diluées, elles donnent deux bandes d'absorption, l'une vers F, l'autre entre F et G.

La solution chloroformique, agitée avec une solution alcaline faible, ne lui cède pas le pigment (distinction de la bilirubine); elle est colorée en bleu, puis en jaune fugace par l'acide azotique, en vert ou bleu par les autres acides forts.

**Lutéine des corps jaunes de l'ovaire.** — Les corps jaunes de l'ovaire de la vache sont broyés avec du verre pilé et épuisés par le chloroforme, qu'on laisse au contact pendant plusieurs jours; la solution jaune, filtrée, donne, par l'évaporation, une matière grasse, jaune rougeâtre, dans laquelle il se forme bientôt des cristaux en même temps que l'ensemble de la matière se décolore sensiblement (Kolm) (2).

Ces cristaux microscopiques, en lames triangulaires avec une arête convexe, sont rouges par transparence, verts par réflexion; on les purifie en les lavant à l'alcool absolu qui enlève des graisses et de la cholestérine. Kolm a prétendu, après Holm et Stædeler, que son produit était identique à l'hématoidine de Robin et Verdeil; mais elle s'en distingue par son insolubilité dans l'ammoniaque.

D'après Thudichum, cette lutéine, de même que celle du jaune d'œuf, montre trois bandes d'absorption dans le bleu, dans l'indigo et dans le violet du spectre, alors que d'autres observateurs n'en ont trouvé que deux, l'une couvrant la raie F, l'autre occupant le milieu entre F et G.

(1) Jaquet, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIV, p. 289, 1890.

(2) Thudichum, *Bull. de la Soc. chim.*, t. VIII, p. 438.

(3) Kolm, *Bull. de la Soc. chim.*, t. VIII, p. 60, 1867.

**Lutéine du jaune d'œuf.** — Maly (1) a extrait, du jaune d'œuf de l'araignée de mer, deux matières colorantes : la *vitellolutéine* et la *vitellorubine* ; ces pigments, solubles dans l'alcool, mais surtout dans l'éther, le chloroforme, la benzine, le pétrole, sont cependant extraits en partie par l'eau froide de la poudre jaune rougeâtre que forment les œufs desséchés ; la solution rouge brunâtre cède le pigment à l'éther et au chloroforme qui laissent, par évaporation, un extrait rouge foncé. Ces deux substances ont la plupart de leurs caractères communs : coloration bleue par l'acide nitrique, verte par l'acide sulfurique, violette par l'acide chlorhydrique ; décoloration des solutions par les radiations solaires, l'eau de chlore, l'acide sulfureux.

La *vitellolutéine* est jaune clair ; elle ne se combine pas à la baryte ; ses solutions sont d'un jaune franc, et son spectre d'absorption montre les deux bandes communes aux lutéines.

La *vitellorubine* est rouge brunâtre ; elle se combine à la baryte, ce qui permet de la séparer de la précédente ; ses solutions sont roses ou rouges et possèdent un spectre d'absorption avec une seule bande, large, en F.

Ces deux pigments ne contiennent ni fer, ni azote.

Maly conclut, de son travail, que la matière colorante des œufs des poissons osseux concorde, par ses propriétés, avec celle des œufs d'oiseaux (Stædeler) et de la rénine (Capranica), est identique avec la lutéine des vertébrés trop difficile à obtenir en grande quantité, diffère complètement des pigments biliaires, et n'a aucun rapport avec la matière colorante du sang.

### Rôle physiologique des divers éléments de l'œuf d'oiseaux

Par la nature et la proportion des divers principes qui le constituent, l'œuf fournit à l'être nouveau en voie de formation dans son intérieur tous les matériaux nécessaires à son développement. Nous y avons trouvé, en effet, des matières albuminoïdes en grande quantité, des phosphates et des chlorures alcalins et du fer organique (nucleïne) pour la formation des tissus musculaire, conjonctif et du sang, — de la lécithine, de la cholestérine, destinées au tissu nerveux, — du phosphate de chaux et du fluor pour le système osseux, — de la silice pour les plumes. L'œuf contient donc tous les éléments indispensables à la formation des divers tissus de l'organisme, à l'exception peut-être de la cérébrine.

Il serait intéressant, dans ces conditions, de connaître les modifications suc-

(1) Maly, *Monatsh. f. Ch.*, t. II, p. 351, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XI, p. 126, 1881.

Raphaël Dubois a étudié récemment l'huile extraite à froid, par le mélange d'alcool et d'éther, des œufs frais du criquet d'Algérie (*acridium peregrinum*) qui en contiennent 4 à 5 p. 100, et constaté que, à part son odeur pénétrante particulière, elle ressemble beaucoup à celle du jaune de l'œuf de poule ; elle est colorée en rouge brun, puis en noir par l'acide sulfurique concentré, en chair par l'acide nitrique froid, en rouge brun, puis noir par le même réactif à chaud, en rouge par l'iode de potassium iodé, et facilement saponifiée par la soude ; d'après Malbot, elle contient non pas du soufre, mais 1,92 p. 100 d'anhydride phosphorique (lécithine). Cette huile disparaît, comburée pendant le développement de l'œuf avec un fort dégagement de chaleur (*C. R. Acad. des Sciences*, t. LXVI, p. 1393, 1894).

cessives qu'éprouve l'œuf aux diverses étapes qui se succèdent, pendant la période d'incubation, pour arriver à la formation du poussin ; ces transformations ont fait l'objet de nombreux travaux, mais encore bien insuffisants et bien incomplets, ce que les nombreuses difficultés que rencontre ce genre de recherches expliquent parfaitement.

**Variations de composition par la conservation.** — L'œuf de poule non fécondé perd lentement, mais constamment, de son poids par l'évaporation à travers la coquille ; cette perte d'eau est ralentie par l'obstruction des pores de la coquille au moyen soit de l'eau de chaux, soit mieux encore d'une couche imperméable de cire. En même temps que l'eau, l'œuf non incubé abandonne de l'acide carbonique et absorbe de l'oxygène.

En général, le contenu de l'œuf est aseptique et peut se garder jusqu'à dessiccation complète, tout le temps que l'intégrité de l'enveloppe calcaire est assurée ; les œufs gâtés à l'intérieur et devenus le siège d'une fermentation putride latente doivent cette altération à la contamination bactérienne de l'albumen (Gayon) (1) pendant sa formation dans l'oviducte (Pasteur).

**Variations de composition pendant l'incubation.** — Soumis à l'incubation, l'œuf exhale simultanément de la vapeur d'eau, de l'azote et de l'acide carbonique, en même temps qu'il absorbe de l'oxygène ; il respire donc. Il perd aussi de son poids ; et, tandis que Prout prétend que cette perte est huit fois plus considérable pendant l'incubation que celle qu'éprouvent les œufs non fécondés, Prévost et Dumas ont observé que la perte est sensiblement la même pour des œufs de même âge incubés ou non.

Cette perte de poids est inférieure à la somme des quantités d'eau, d'azote et du carbone de l'acide carbonique exhalés ; l'eau y entre pour les onze douzièmes.

L'œuf couvé absorbe une quantité d'oxygène beaucoup plus considérable que celle qui est rejetée à l'état de gaz carbonique ; ces deux quantités sont dans le rapport de 100 à 54,9 du neuvième au douzième jour, de 100 à 81 du seizième au dix-neuvième. D'après Baudrimont et Saint-Ange, il y a donc dans l'œuf, simultanément, utilisation d'une partie de l'oxygène pour des combustions complètes dont la valeur absolue augmente à mesure que l'œuf se développe, et fixation d'une autre partie qui va, au contraire, en décroissant. En même temps, on observe un dégagement manifeste de chaleur résultant de ces combustions (Valenciennes).

Au début de l'incubation, le vitellus se fonce, puis l'œuf subit des modifications profondes, mais encore mal connues dans sa composition. Il perd de son poids 5 p. 100 en huit jours ; le blanc est transformé de telle façon que, par l'ébullition, il prend l'aspect du lait caillé ; le coagulum grumeleux est coloré par une huile jaune qui paraît provenir du jaune encore intact. En quinze jours, l'œuf a perdu 13 p. 100 de son poids (Prout). Ultérieurement, le blanc disparaît peu à peu, à mesure que se développe l'embryon, et le jaune perd des phosphates ; à

(1) Gayon, *Recherches sur les altérations spontanées des œufs*, Paris. 1875.

la fin de la troisième semaine, l'œuf est diminué de 16 à 20 p. 100, et quand la couvaison est presque terminée, le blanc ne laisse plus qu'un résidu terreux contenu dans des membranes sèches, et le jaune, extrêmement réduit, se trouve engagé dans la cavité abdominale de l'embryon.

De plus récentes recherches faites par Liebermann (1) sur les modifications que subit le contenu de l'œuf couvé jusqu'à l'éclosion, il résulte que l'embryon s'enrichit incessamment en sels minéraux, graisses et matières albuminoïdes, aux dépens des éléments de l'œuf qui varient en sens inverse. L'œuf perd, en somme, du commencement à la fin de la couvaison, un tiers de son eau, et en éléments simples dosés sur la matière sèche, moitié de son carbone, un quart de son azote, un quart d'oxygène + soufre; la perte en azote est intéressante à signaler. Au quatorzième jour de la vie embryonnaire apparaît, chez l'embryon, une substance muqueuse qui n'est cependant pas un glucoside; au sixième jour on trouve une minime quantité d'une substance mucinique qui disparaît ensuite. La proportion d'hémoglobine croît constamment et, par rapport au poids total de l'embryon, monte de 1/728 au onzième jour, à 1/527 au quatorzième, 1/421 au vingt et unième, pour atteindre 1/241 chez un poussin de huit jours.

Tandis que Baudrimont et Martin Saint-Ange, Proust et Morin ont constaté une diminution de la matière grasse, Burdach soutient qu'elle augmente aux dépens des albuminoïdes.

Les chlorures alcalins diminuent pendant l'incubation, tandis que les sels terreux augmentent, ces derniers constitués surtout de phosphates de chaux et de magnésie qui servent à la formation des os et proviennent, pour l'acide phosphorique, du jaune et, pour les terres, de la coque (Proust).

Les principes alcalins du sang paraissent provenir du blanc dont les cendres, très alcalines, contiennent plus d'alcalis que celles du sang et du lait.

Le développement embryonnaire de l'œuf, pendant l'incubation, est favorisé au début par l'obscurité; plus tard, la lumière devient utile, et la lumière blanche paraît plus active que les rayons colorés pris isolément (Féré) (2); l'auteur a également étudié l'influence, sur l'incubation de l'œuf, d'agents divers tels que éthérisation, vapeurs d'alcool, injections de sels, de glucose, de glycérine; vapeurs de chloroforme, essence de térébenthine et autres, fumée de tabac, etc.

**Variations de composition de l'œuf dans la série animale.** — Nous avons fait en détail l'étude de l'œuf des oiseaux et mentionné la différence que Fremy, Valenciennes et Tarchanoff ont cru constater entre l'albumen des œufs d'oiseaux qui naissent nus et aveugles et celui de ceux qui sortent de la coquille complètement développés (p.     ).

Il ne nous reste qu'à indiquer les faits particuliers relatifs aux œufs des poissons, des crustacés et de quelques reptiles ou animaux écaillés.

Les œufs des poissons osseux se rapprochent beaucoup de ceux des mammifères, par leur constitution; Valenciennes et Fremy ont trouvé, dans le jaune des

(1) Liebermann, *Pflüger's Archiv*, t. XLIII, p. 71, et *Jahr. f. Tierch.*, t. XVIII, p. 234, 1888.

(2) Ch. Féré, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLV et XLVI, *passim*, 1894.

œufs de poissons et d'autres animaux, des matières albuminoïdes spéciales (*paravitelline* de Gobley) visibles au microscope sous la forme de cristaux biréfringents, de formes et de propriétés diverses suivant l'espèce et l'âge des animaux (Radlofer). Ce sont :

1° *L'ichthine*, lamelles incolores et transparentes de 6 à 8  $\mu$ , de formes variables, trouvées dans les grains feuilletés du vitellus de l'œuf des poissons cartilagineux (raie, torpille) et de la grenouille verte;

2° *L'ichthidine*, tables aplaties, transparentes et rectangulaires, contenues dans les grains vitellins des œufs non fécondés des poissons osseux;

3° *L'ichthuline*, analogue à la précédente, dans les œufs des poissons et principalement de saumon;

4° *L'émydine*, cristaux agglomérés en masses granuleuses sphériques que l'on trouve dans les œufs de tortue.

Le blanc d'œuf de certains poissons cartilagineux (raie, torpille, requin) ne contient que des traces d'albumine, dont la proportion est encore extrêmement faible dans les œufs de tortue qui ont peu de blanc (Valenciennes et Fremy).

Les œufs de carpe présentent la plus grande analogie avec ceux de la poule; le jaune contient d'abord de l'ichthidine, puis de l'ichthuline solides; et en leur complet développement, ces matières ont disparu pour faire place à une albumine soluble tenant une huile phosphorée en suspension. Voici, d'ailleurs, l'analyse des œufs de la carpe, due à Gobley :

COMPOSITION DES ŒUFS DE CARPE (GOBLEY)

Eau.....	64,08	p. 100 parties
Paravitelline.....	14,06	—
Oléine et margarine.....	2,57	—
Cholestérine.....	0,27	—
Lécithine.....	3,05	—
Cérébrine.....	0,21	—
Matières extractives.....	0,39	—
Sels.....	0,84	—
Membranes et enveloppes...	14,53	—

Les œufs de tortue, outre qu'ils contiennent peu de blanc, renferment, dans le jaune, beaucoup d'albumine soluble, de l'émydine et une huile phosphorée.

Les œufs de lézard, ceux de la vipère se rapprochent beaucoup des œufs d'oiseaux.

Les œufs de homard et d'écrevisse contiennent la même matière colorante que leur carapace, puisqu'ils se colorent en rouge, comme elle, sous l'influence de l'eau bouillante.

On a vu que Maly a retiré, des œufs de l'araignée de mer, deux pigments qui paraissent analogues à ceux du jaune d'œuf de poule.





## SÉCRÉTION LACTÉE, LE LAIT

---

Le lait, destiné à la nourriture exclusive du nouveau-né pendant les premiers temps de la vie, est un aliment complet dont les principes immédiats sont fabriqués de toutes pièces dans les glandes mammaires par un procédé physiologique bien différent de celui qui donne naissance aux sécrétions par simple transsudation.

### GLANDES MAMMAIRES PENDANT LA LACTATION

Les glandes mammaires sont des glandes en grappe, dont les culs-de-sac sont tapissés par des cellules polygonales qui subissent des modifications caractéristiques, dès que s'établit la période de lactation, un peu avant, puis quelques mois après la parturition.

Au début et pendant les premiers jours, quelques-unes des cellules polygonales à contenu granuleux et à noyau, qui sont mélangées à des globules blancs, augmentent de volume, s'arrondissent et perdent leur opacité, en même temps que le noyau s'excentre de plus en plus; elles donneraient naissance alors aux globules caractéristiques du *colostrum*, que d'autres font provenir de la dégénérescence grasseuse des leucocytes qui seraient arrivés par migration dans les alvéoles.

Plus tard, les cellules glandulaires devenues transparentes et cylindriques se remplissent de gouttelettes de graisse accumulées surtout vers le centre du cul-de-sac; puis ces gouttelettes font irruption hors de la cellule en entraînant avec elles une partie du protoplasma qui se dissout dans le liquide sécrété et laisse les globules gras libres. Mais, en même temps que la partie libre et superficielle de la cellule subit cette modification sécrétoire, la partie profonde opposée se régénère, en sorte que les deux pôles de la cellule sont le siège de phénomènes inverses de fonte sécrétoire et de régénération, auxquels l'opération de la succion par le nouveau-né, ou de la traite, imprime une suractivité. Dès lors, la glande mammaire donne le LAIT NORMAL, des éléments duquel il reste à déterminer l'origine.

### Origine des principes constituants du lait

Le lait peut être considéré comme une solution aqueuse de lactose ou sucre de lait et de sels, tenant en émulsion des corps gras et de la caséine, une partie de celle-ci étant également dissoute.

1° *Lactose*. — Vu son absence dans le sang, la lactose doit se former dans les glandes mammaires aux dépens de la glucose d'origine alimentaire en circulation dans le sang ; on observe, en effet, que l'injection de glucose dans le sang de chiennes et de lapines détermine le passage de cette substance dans toutes les sécrétions, excepté dans le lait, qui ne renferme que de la lactose (Cl. Bernard), et que, des lapines injectées, celles qui allaitent laissent passer la glucose en moindre quantité et moins longtemps que celles qui ne nourrissent pas (Becker). Il faut reconnaître que l'on n'a pu constater la présence, dans le sang, du second des termes générateurs de la lactose, la galactose.

P. Bert et Schutzenberger (1) ont constaté l'existence, dans le pis de la vache en lactation, d'une *matière lactogène*, bien différente du glycogène, aux dépens de laquelle se formerait la lactose. Puis, Thierfelder (2) a observé la formation d'un corps réducteur qu'il considère comme du sucre de lait, dans l'extrait aqueux de la glande mammaire fraîche abandonnée pendant quatre heures à l'étuve à 40°; cette lactose proviendrait d'une *substance saccharigène* soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther, non colorée par l'iode et bien distincte du glycogène, sous l'influence d'un ferment particulier.

Enfin, quelques auteurs ont admis que la lactose peut encore provenir de la régression des matières albuminoïdes; en effet, la femelle exclusivement nourrie de viande continue indéfiniment à produire du sucre de lait, en proportion sensiblement moindre cependant que si le régime est mixte et contient des hydrocarbonés.

2° *Corps gras*. — L'observation histologique de la glande mammaire, dont nous avons précédemment donné les résultats succincts, semble donner la preuve que la graisse du lait se forme dans les cellules épithéliales des culs-de-sac glandulaires, aux dépens du protoplasma cellulaire avec les débris duquel les globules graisseux tombent dans la lumière libre de l'alvéole.

Il est démontré, d'ailleurs, qu'une alimentation azotée riche augmente notablement la proportion de principes gras contenus dans le lait (Szubbotin), qui baisse, au contraire, avec un régime riche en graisses; et Kemmerich a observé que le lait peut contenir beaucoup plus de graisses que l'alimentation n'en introduit dans l'organisme. Il résulte cependant, des recherches de Voit, que toute la matière grasse du lait ne se forme pas dans la glande mammaire, et qu'une partie au moins provient des graisses du sang dont le passage à travers la glande modifie les propriétés, de la même façon que l'émulsion des graisses

(1) *Gazette médic. de Paris*, 1879, n° 2; consulter aussi P. Bert, sur l'origine du sucre de lait, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XCVIII, 1884.

(2) Thierfelder, *Pflüger's Archiv*, t. XXXII, p. 619, 1883, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XIII, p. 157.

animales, en présence soit de l'extrait aqueux de mamelle de vache, soit de la pulpe de mamelle fraîche broyée, communique à ces graisses la plupart des propriétés physiques et chimiques des corps gras du lait réunis dans le beurre.

3° *Caséine*. — L'absence de caséine dans le sang est la preuve qu'elle se forme dans la mamelle, aux dépens de l'albumine du sang; d'ailleurs, le colostrum des premiers jours de la sécrétion mammaire ne contient presque que de l'albumine et très peu de caséine; mais celle-ci augmente assez rapidement à mesure que s'établit la sécrétion, tandis que l'albumine diminue, si bien que le lait parfait ne renferme plus que des traces d'albumine. La transformation de l'albumine en caséine s'accompagne de la mise en liberté d'une partie de son soufre que l'on retrouve d'ailleurs dans le lait sous forme de sulfates, contrairement à l'opinion généralement admise que le lait est exempt de ce genre de sels; il se produit ainsi une *caséine soluble* qui s'unit à une *caséine insoluble* contenant de la nucléine et dérivée, elle, du protoplasma cellulaire, pour constituer la caséine ou plutôt la *matière caséinogène* telle que la renferme le lait.

Kemmerich a montré que la transformation de l'albumine en caséine continue à s'effectuer dans le lait sorti de la mamelle et surtout dans le colostrum, sous l'influence d'un ferment que Doehnhardt aurait isolé; d'ailleurs, on obtient une substance albuminoïde analogue à la caséine quand on abandonne une solution aqueuse d'albumine, additionnée d'un peu de carbonate de soude, au contact de la pulpe de glande mammaire fraîche de cobaye.

4° *Sels*. — Les sels proviennent évidemment du sérum sanguin; mais il se produit encore, à leur égard, une action élective spéciale de la glande, puisque les phosphates de potassium et de calcium y prédominent.

### Influences diverses sur la sécrétion lactée

L'innervation exerce une action manifeste sur la sécrétion lactée, ainsi que le prouvent les rapports connus des glandes mammaires avec les organes génitaux, outre la compensation qui résulte de la suppression des époques menstruelles pendant la lactation; mais les résultats de l'expérimentation physiologique sont encore incertains.

La sécrétion lactée est augmentée, et peut même reparaître après sa suppression, par l'application des courants induits sur la glande (Becquerel, Auber). Le jaborandi agit sur elle comme sur les autres sécrétions, tandis que la pilocarpine et l'atropine la diminuent (Hammerbacher).

La QUANTITÉ de lait sécrétée par un animal varie beaucoup suivant l'espèce et même chez un individu donné. Chez la femme de corpulence moyenne, elle est de 900 à 1.000 grammes, soit environ 16 grammes par kilogramme du poids du corps, pour les vingt-quatre heures. Lampérière, cité par Beaunis (1), donne des chiffres plus élevés: 1.350 grammes en vingt-quatre heures, soit 22 grammes par kilogramme du poids du corps.

La vache donne de 6 à 10 litres de lait par jour. Nous aurons, d'ailleurs, à reve-

(1) Beaunis, *Physiologie*, 1888, t. II, p. 198.

nir sur les variations de la sécrétion sous des influences diverses, normales ou pathologiques.

## CARACTÈRES GÉNÉRAUX DU LAIT

### Propriétés physiques

Le lait est un liquide opaque, blanc pur, jaunâtre ou bleuâtre, d'odeur particulière rappelant toujours un peu celle de l'animal, de saveur douce et sucrée. Sa densité varie de 1,028 à 1,034 à 15°.

Le tableau suivant, emprunté à A. Gautier, contient les résultats de divers auteurs pour la densité du lait des espèces animales les plus connues :

POIDS DE 1.000 CENTIMÈTRES CUBES DE LAIT MESURÉS A 15°

ESPÈCES	FILHOL ET JOLY	BRISSON	QUEYENNE	SCHÜBLER	SIMON
Femme.....	1.028 à 1.032	»	1.032	1.030 à 1.034	1.028 à 1.034
Vache.....	1.032	1.032	1.029 à 1.034	1.029 à 1.034	1.034
Jument.....	1.028 à 1.032	1.034	»	»	»
Chèvre.....	1.030	1.034	»	»	»
Brebis.....	1.037	1.040	»	»	»
Anesse.....	1.029	1.035	1.032 à 1.035	»	»
Chienne....	1.040	»	»	»	»

Par le repos dans un endroit frais, plus rapidement à 35-40°, mais alors avec modification notable du produit, le lait laisse monter à sa surface les corps gras qui forment une couche plus ou moins bien délimitée et plus ou moins épaisse, constituant la crème ; la montée de la crème est complètement terminée en vingt-quatre heures. Le lait de vache de bonne qualité moyenne donne de 10 à 16 centimètres cubes de crème pour 100; le lait écrémé sous-jacent, plus aqueux, a une teinte manifestement bleuâtre.

Abandonné pendant vingt-quatre heures à 40°, après addition de 4 centimètres cubes d'ammoniaque sodé (voir *Anal. Chim. des liq. et des tissus de l'organisme*, p. 201) pour 250 centimètres cubes de lait, celui-ci se sépare en deux parties absolument distinctes, l'une supérieure, jaunâtre, épaisse, visqueuse, renfermant tous les corps gras à l'exception d'une proportion de 0<sup>sr</sup>,63 par litre qui reste dans le lactosérum jaunâtre sous-jacent (Quesneville) (1).

Le lait est un liquide émulsionnant puisqu'il renferme de la caséine et des corps gras tenus en suspension, qui lui donnent son opacité ; il doit cette propriété, suivant Landwehr (2), comme toutes les émulsions naturelles

(1) Quesneville, *Nouvelles méthodes pour la détermination des éléments du lait*, Paris, 1884.

(2) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 961, et *Jahr. f. Thierch.*, 1885, p. 52.

d'origine animale (chyle, sang, liquide d'ascite chyleuse, etc.), à la présence de la *gomme animale*. Quinke, au contraire, admet, ainsi que Duclaux, que la cause du maintien des émulsions n'est due qu'à la différence de tension superficielle des gouttelettes de graisses et du liquide albumineux dans lequel elles sont plongées; ces gouttelettes s'entoureraient d'une couche liquide de caséine dissoute, dont la persistance serait due à des causes purement physiques.

Nous rappellerons que Cameron a prétendu, en 1871, que le lait devait sa coloration spéciale, non pas à l'émulsion des corps gras et de la caséine, mais à la présence de petites pellicules de caséine qui, en flottant dans le liquide, causeraient son opacité.

### Caractères microscopiques

C'est Leuvenhœck qui découvrit que le lait est constitué par un plasma limpide et transparent tenant en suspension des corpuscules sphériques insolubles; mais leur diamètre variable lui fit supposer qu'ils n'étaient pas tous de composition identique. Raspail reconnut l'existence, à côté des globules précédents, de fines granulations dont il admit la nature albuminoïde. Les globules sphériques de Leuvenhœck sont constitués par de fines gouttelettes de graisse, et les granulations de Raspail par la caséine insoluble de Duclaux, Struve, etc.

Les globules graisseux du lait sont sphériques, fortement réfringents, d'un diamètre très variable de 1 à 25  $\mu$ . Leur nombre, chez la femme, est compris entre 800.000 et 1 million par millimètre cube (Bouchut), mais peut descendre à 200.000 et monter à 5.000.000.

Suivant Dumas, Henle, Moleschott, Lehmann, Fleischmann, ces globules butyreux seraient enveloppés d'une *membrane haptogène* formée d'une mince couche de caséine, et résultant d'une saponification produite à la surface du globe par le contact d'une solution albumineuse alcaline, avec précipitation partielle de l'albumine devenue moins soluble par suite de la perte de son alcali (Ascherson, v. Wittisch). On a invoqué, pour soutenir la théorie de l'existence d'une membrane d'enveloppe, les faits suivants:

1° En ajoutant de l'acide acétique en quantité croissante à une préparation de lait examinée au microscope, on voit les globules se déformer, laisser échapper de fines gouttelettes de graisses qui se réunissent ensuite en amas plus considérables, en véritables masses graisseuses, comme si cette graisse, primitivement enclavée par une enveloppe, diffusait dans toute la masse du liquide dès que cette membrane est détruite par un agent chimique;

2° Par l'agitation avec l'éther, le lait naturel absorbe une partie du dissolvant, ne lui cède presque pas de corps gras (Béchamp) et garde son opalescence; mais si on le traite par un alcali qui dissout la membrane d'enveloppe, l'éther lui enlève toute la matière grasse et laisse une solution aqueuse presque limpide;

3° Le lait, abandonné pendant trente-six heures à une température de 40°, devient le siège d'une fermentation lactique au cours de laquelle les membranes d'enveloppe détruites permettent d'enlever au liquide 90 p. 100 de matière grasse par l'éther;

4° Dans le barattage ou battage du lait ou de la crème, on détruit mécaniquement les enveloppes des globules pour que les matières grasses libérées s'agglomèrent et constituent la masse du beurre.

Mais un certain nombre de faits s'élèvent, de leur côté, contre l'hypothèse de la membrane d'enveloppe :

1° Si l'on peut enlever les matières grasses par l'éther, après addition d'alcalis ou d'acide acétique au lait, la benzine et le chloroforme, excellents dissolvants des graisses, n'enlèvent cependant rien au lait additionné au préalable de potasse, ce que Hammarsten et Soxhlet expliquent en admettant que la caséine non dissoute dans le lait s'y trouve dans un état moléculaire particulier qui tient les globules grasseux en suspension, état moléculaire modifié, après l'addition des réactifs, par le seul véhicule éther qui soustrait probablement de l'eau à cette caséine ;

2° On ajoute au lait une quantité d'acide acétique suffisante pour convertir à peu près le phosphate de soude en phosphate acide, mais insuffisante pour provoquer la coagulation, puis on fait passer dans le liquide un courant de gaz carbonique ; alors seulement se forme un dépôt caséux auquel l'éther enlève facilement toute la matière grasse. Dans ces conditions, l'acide acétique n'a pu agir comme dissolvant d'une membrane albuminoïde et, comme l'acide carbonique n'a pas la propriété de dissoudre les matières albuminoïdes, il a simplement détruit l'état d'émulsion avant de déterminer la coagulation du lait (Soxhlet).

3° Enfin, on peut expliquer la fabrication du beurre en faisant remarquer que l'état sphéroïdal de la graisse dans le lait et la crème indique qu'elle est en état de surfusion et que, lors de la fabrication du beurre, on détruit l'état émulsif, ébranle les molécules graisseuses et les fait passer de l'état sphéroïdal à l'état solide, avec irrégularité de forme éminemment favorable à l'agglutination de la matière grasse (Soxhlet).

A. Béchamp (1) a repris, il y a quelques années, l'idée première de Dumas que les globules laiteux sont des vésicules constituées sur le type des cellules, c'est-à-dire munies d'une enveloppe. Il a réussi à isoler ces globules de la manière suivante : le lait frais ou la crème récente sont délayés dans l'alcool très aqueux et jetés sur filtre ; les globules retenus sont lavés à l'eau légèrement alcalinisée par le sesquicarbonate d'ammonium, puis à l'alcool dilué pour éliminer les matières albuminoïdes. On obtient ainsi une masse de globules qui n'a aucun caractère du beurre et dont une parcelle, délayée dans l'eau, laisse voir au microscope les globules intacts.

Ces globules peuvent être conservés inaltérés dans une solution étendue de carbonate ammonique, ou dans l'alcool à 30° ; quand on les traite par l'éther après les avoir débarrassés des liquides d'imprégnation par l'essoreuse, le beurre passe dans le véhicule et abandonne les membranes d'enveloppe visibles au microscope et pouvant même garder la forme des globules. L'auteur en conclut que les globules laiteux sont de véritables cellules adipeuses, isolables et ensuite maniables comme le sont les cellules de levure de bière, les globules sanguins ; mais leur membrane d'enveloppe est extrêmement délicate.

(1) A. Béchamp, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CVII, p. 772, 1888.

## Propriétés chimiques du lait

Le lait de vache fraîchement trait est alcalin au tournesol, acide à la phénolphtaléine (Traub et Hock).

Au tournesol, 100 centimètres cubes de lait possèdent une alcalinité correspondante à 0<sup>gr</sup>,198 de soude caustique, et à la phthaléine, une acidité représentée par 0,093 d'acide sulfurique. L'alcalinité du lait est toujours plus grande dans les premières parties de la traite que dans les dernières. Le lait de femme possède les mêmes caractères que celui de la vache, mais avec une atténuation notable dans l'intensité des deux réactions qui restent sensiblement constantes pendant toute la durée de la lactation (Courant) (1).

Sebelien (2) a démontré l'existence et mesuré l'intensité de la *réaction amphotère* du lait de vache; il a trouvé que, au tournesol, 100 centimètres cubes de lait exigent, d'une part, de 1 à 4 centimètres cubes d'acide sulfurique déci-normal, de l'autre, 6 à 10 centimètres cubes de soude déci-normale pour devenir neutre; à la fin de la période de lactation, l'alcalinité exige parfois 14 centimètres cubes d'acide, tandis que l'acidité baisse jusqu'à ne plus neutraliser que 2 à 4 centimètres cubes de soude. L'acidité à la phénolphtaléine correspond d'abord à 20 ou 22 centimètres cubes de soude déci-normale, à la fin, seulement à 16-20 centimètres cubes.

Le lait d'ânesse et celui de chèvre se comportent comme le lait de vache, et montrent une réaction amphotère; celui des herbivores est ordinairement acide.

Par l'abandon à lui-même, à l'air libre aussi bien qu'à l'abri des poussières atmosphériques, le lait prend peu à peu une réaction acide qui va en s'accroissant et qui est accélérée par la chaleur, l'état de l'atmosphère (orages, électricité atmosphérique). Cette modification, provoquée par des germes microscopiques de nature diverse (3), est due à la production d'acide lactique aux dépens de la lactose du lait; quand l'acidité correspond à une dose d'acide lactique de 7 à 8 grammes par litre, la caséine se coagule, le lait se caille. Cette fermentation lactique s'arrête quand il y a de 12 à 13 grammes d'acide produit, par suite de son action nocive sur les microorganismes générateurs, mais reprend si l'on assure la neutralisation de l'acide au fur et à mesure de sa formation par l'addition de carbonate de chaux, et se poursuit jusqu'à disparition complète du sucre de lait. H. Timpe (4) attribue la neutralisation des premières parties d'acide lactique non seulement à la transformation des phosphates bibasiques en sels monobasiques (p. 1200), mais encore à l'intervention de la chaux combinée à la caséine, d'après Sældner, et même à une combinaison chimique qui se forme entre la caséine (la peptone et la gélatine) et l'acide lactique, dans la proportion

(1) Courant, *Pflüger's Archiv*, t. L, p. 109, et *Jahr. f. Thierch.*, 1891, p. 125.

(2) Sebelien, *Chem. Zeit.*, t. XVI, p. 597, et *Jahr. f. Thierch.*, 1892, p. 166.

(3) Lire, sur les causes diverses de la fermentation lactique du lait, Kayser, *Ann. de l'Institut. Pasteur*, t. VIII, p. 737, 1894.

(4) H. Timpe, *Chem. Zeit.*, t. XVII, p. 757, 1893, *Arch. f. Hyg.*, t. XVIII, p. 1, 1893, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 209.

de 100 de caséine pour 8,415 d'acide; la fermentation lactique se poursuit donc jusqu'à épuisement de l'action neutralisante des phosphates et de la caséine représentée par environ 0,6 p. 100 d'acide, limite atteinte en cinquante heures environ à la température moyenne, et au-delà de laquelle la fermentation se trouve entravée par son produit.

Dans certains cas, le lait peut subir une fermentation muqueuse entre 45 et 50°, laquelle donne naissance à de l'acide lactique, à un mucus gommeux et à un peu d'alcool éthylique (Leichmann et Müller) (1).

Le lait, soumis à l'ébullition, se recouvre d'une *pellicule blanche* qui se renouvelle toutes les fois qu'on l'enlève et qui est constituée par la caséine insolubilisée par suite de l'action de la chaleur (voir Propriétés de la caséine, p. 1180), et combinée avec un peu de phosphate de chaux.

Le lait parfait de femme, de vache, de jument, de chèvre, de brebis, d'ânesse, etc., ne donne naissance à aucun coagulum sous l'influence de la chaleur, par suite de l'absence de l'albumine en quantité appréciable; il en est tout autrement du colostrum et des laits de truie et des carnivores qui se coagulent plus ou moins complètement.

Le lait filtré à travers une membrane animale laisse transsuder un liquide opalescent qui, porté à 70-75°, donne un léger coagulum; la filtration à travers une paroi poreuse en terre cuite (bougie de Chamberland, vase poreux de pile, etc.), aidée par la pression ou l'aspiration, donne un liquide limpide (Zahn (2), Kehrer (3), Duclaux) qui ne donne pas de coagulum par l'acide acétique (absence de caséine précipitable), mais seulement par la chaleur (albumine).

Abandonné à l'air, le lait absorbe de l'oxygène et exhale de l'acide carbonique; en trois jours, il a absorbé plus de son volume d'oxygène.

### Coagulation du lait

Le lait se coagule, c'est-à-dire donne un caillot renfermant la caséine et les corps gras, ceux-ci englobés par la première, et constituant le caséum, dans un certain nombre de circonstances : spontanément par abandon à lui-même après la traite, par addition d'acides minéraux ou organiques, et enfin sous l'influence de la présure ou du *lab*. Un litre de lait donne, en moyenne, 100 grammes de caillé ou fromage.

1° *Coagulation spontanée.* — Nous avons étudié précédemment ce mode de coagulation et dit qu'il doit être attribué à une fermentation lactique développée postérieurement à la traite, sous l'influence de microorganismes dont l'action est détruite par la stérilisation complète au-dessus de 100°, diminuée notablement et ralentie par la stérilisation partielle au moyen de l'acide carbonique à cinq ou six atmosphères (Pertik). Ce mode de coagulation n'est donc qu'un cas particulier du suivant.

(1) Leichmann et Müller, *Jahr. f. Thierch.*, 1894, p. 245.

(2) Zahn, *Virchow's Archiv*, t. II, p. 598.

(3) Kehrer, *Arch. f. Gynækol.*, t. II, p. 1, 1871.



L'acidification spontanée et la coagulation consécutive du lait peuvent être empêchées par l'addition de 1 p. 100 de bichromate de potassium qui permet la conservation du lait en flacons bouchés pendant quelques semaines à 15° (Neumann)(1); avec 0,1 de fluorure de sodium par litre, on peut assurer la conservation du lait pendant trois ou quatre jours (Klein).

2° *Coagulation par les acides.* — Tous les acides sans exception, et même l'acide carbonique dans certaines conditions, déterminent la coagulation de la caséine du lait, à froid ou à chaud. Nous verrons que cette caséine se trouve combinée dans le lait à du phosphate de chaux; dès que, sous l'influence des acides ajoutés volontairement ou spontanément développés (fermentation lactique), le phosphate neutre de potassium du lait s'est transformé en phosphate acide et que le phosphate de calcium a abandonné la caséine, celle-ci donne naissance au *caséum* (Hammarsten, Schmidt.)

Un certain nombre d'acides employés en excès, particulièrement les acides organiques, acétique, lactique, redissolvent en partie le coagulum d'abord produit. Les laits de femme et d'ânesse ne coagulent pas par les acides organiques, même à chaud.

3° *Coagulation par la présure.* — Le lait frais et sain, de richesse moyenne, additionné de 1/1000 de présure titrée du commerce, se coagule à 30° en trois minutes et demi à quatre minutes, en un temps plus long s'il a été chauffé, cuit, additionné d'eau ou de bicarbonate de soude; s'il se coagule en moins de deux minutes, c'est qu'il est altéré et impropre à la consommation (Lézy et Hilsent).

La présure est le liquide sécrété par la muqueuse du quatrième estomac du veau (caillette); il doit son activité à un ferment soluble spécial, le *lab* de Hammarsten, qui dédouble la caséine du lait de vache au moins en deux matières albuminoïdes, l'une insoluble et phosphorée, l'autre, au contraire, soluble dans l'eau et exempte de phosphore (Hammarsten).

L'action de la présure est complètement indépendante de la présence des acides chlorhydrique ou lactique et, par suite, de la lactose qui pourrait être transformée par le ferment lactique que contient la présure à côté du *lab*; car elle s'effectue aussi bien dans un milieu alcalin (Heintz, Schmidt) que dans du lait privé de lactose par la dialyse.

La coagulation de la caséine par la présure ne se produit plus quand on opère sur le *caséum* coagulé par les acides et redissous dans l'eau de chaux ou un alcali; ceci tient à une différence essentielle dans la constitution de la caséine naturelle soluble ou insolubilisée par le *lab*, et de la caséine coagulée par les acides. Tandis que celle-ci ne laisse guère, par l'incinération, que des sels alcalins solubles et, par la digestion gastrique, que peu ou point de nucléine insoluble, la caséine naturelle, de même que celle qui a été coagulée par le *lab*, donne, par l'incinération, du phosphate de chaux que les acides ont enlevé à la précédente, et laisse dans la digestion artificielle un léger résidu de nucléine.

D'autre part, tandis que la solution dans l'eau de chaux de la caséine coagulée par les acides ne donne presque aucun précipité par addition modérée d'acide

(1) Neumann, Klein, *Jahr. f. Tierch.*, t. XXIII, p. 214, 215, 1893.

phosphorique, preuve qu'elle dissout et retient combiné le phosphate de chaux produit, la caséine coagulée par le lab se dissout moins facilement dans l'eau de chaux et, par l'addition d'acide phosphorique, laisse insoluble presque tout le phosphate de chaux formé.

De tout cela, on doit conclure que la caséine naturelle (caséinogène) aussi bien que la caséine coagulée par le lab sont et restent combinées à du phosphate de chaux (et à de la nucléine), et qu'il est nécessaire de restituer ce sel calcique à la solution alcaline de caséine précipitée par les acides pour qu'elle redevienne coagulable par le lab, en d'autres termes que *le lab ne coagule que les combinaisons phosphatées calciques de la caséine* (Hammarsten).

L'action du lab est favorisée par la chaleur solaire; elle est entravée par une température trop élevée et détruite au-delà de 70°, par l'acide salicylique (1/5000, Kolbe, Kirchner), par la glycérine (Munk), par l'essence de moutarde (Schwalbe, Vogel, Kirchner), par l'ammoniaque et le bicarbonate de sodium (1 p. 1000). Ce dernier n'agit pas tant par la neutralisation de l'acide lactique, à mesure que celui-ci se développe, que par l'intervention de l'acide carbonique libre (Müller). Les sels minéraux retardent aussi la coagulation du lait; car le mélange à 17° de deux solutions, l'une de lait, l'autre de présure, dialysées chacune à part, donne immédiatement naissance à un précipité de caséine (Al. Schmidt).

On doit à Fick (1) une explication théorique de mode d'action du lab sur la caséine du lait, qu'il base sur l'expérience aussi curieuse qu'ingénieuse qui suit: si l'on verse au fond d'un verre à pied quelques gouttes d'extrait glycérolé de la muqueuse gastrique du mouton et qu'on remplisse avec précaution ce verre de lait frais, puis qu'on le porte rapidement à 40° au bain-marie, on constate que toute la masse du lait s'est coagulée en un temps insuffisant pour expliquer la diffusion du lab jusqu'à la surface. Il ne s'agit donc pas là d'une réaction analogue à celle des acides sur le lait, dans laquelle une molécule de caséine exige le contact immédiat d'une molécule d'acide, ce que démontre la soustraction au caséum du phosphate de chaux de la caséine naturelle; d'ailleurs, une trace de lab solide introduite dans le lait au repos absolu suffit pour déterminer la coagulation d'une masse relativement énorme du liquide. L'auteur admet une propagation de l'action coagulante du lab depuis son lieu d'introduction, de proche en proche, de molécule de caséine à molécule de caséine, sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir de nouvelles molécules de lab-ferment.

Peters (2) a observé que le lab, tout spécialement en présence de l'hydrate de chaux, peut précipiter les solutions naturelles ou artificielles du caséinogène du lait, les solutions de caséine, d'albumine du petit lait cuit, et les différentes sortes d'albumines animales et végétales. Les précipités peuvent être redissous et reproduits autant de fois qu'on le veut; mais il reste chaque fois un peu d'albumine en dissolution, par suite d'une décomposition moléculaire partielle. Le lab se comporte de la même façon, qu'il soit d'origine *animale* ou qu'il provienne d'une *plante*; les deux sortes peuvent être indifféremment employées l'une pour l'autre.

(1) Fick, *Pflüger's Archiv*, t. XLV, p. 293, 1889.

(2) Peters, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 250, 1894.

On a noté de curieuses différences dans l'action du lab sur le lait de vache et sur celui de femme; tandis que le premier donne un caséum ferme et rétractile, au milieu d'un sérum opalescent, le lait de femme est *incomplètement* coagulé, et donne non pas une masse caséuse, mais des flocons très fins. Cette propriété doit être attribuée à la plus grande alcalinité du lait de la femme; car si on la corrige par une addition suffisante de solution d'acide phosphorique (1<sup>cc</sup>,5 à 2 centimètres cubes d'acide déci-normal pour 5 centimètres cubes de lait), le lab provoque cette fois la formation d'un coagulum en flocons volumineux, denses et rétractiles, comme dans le lait de vache. D'ailleurs, inversement, l'addition d'alcali au lait de vache le rend semblable au lait de femme naturel au point de vue de l'action du lab; on trouve même que la coagulation qu'il provoque naturellement est retardée d'autant plus que l'acidité du lait, à la phtaléine, décroît, et qu'elle disparaît complètement quand la réaction du liquide est devenue neutre au même réactif (Courant) (1).

On *prépare* la présure en solution ou en poudre. On obtient une solution très active en laissant digérer, au frais, la muqueuse de l'estomac de veau ou de mouton au contact de son poids de chlorure de sodium en poudre, triturant ensuite au mortier, et délayant la pulpe dans dix parties d'eau additionnées de 1 p. 3 d'alcool pur; on passe enfin au tamis de mousseline (Martindale) (2). En précipitant ce liquide par un excès d'alcool, on obtient, après dessiccation et pulvérisation du précipité, une poudre blanche dont une partie peut coaguler jusqu'à deux cent mille parties de lait.

Il est démontré que le lab provenant de l'estomac du jeune de chaque mammifère est plus propre que tout autre à coaguler le lait de son espèce (Simon); nous avons vu, sur ce point spécial de la question, la différenciation de la caséine du lait de femme et du lait de vache.

Le ferment hydrolitique de la caséine n'existe pas seulement dans l'estomac des jeunes mammifères; on peut l'extraire du testicule du jeune veau non sevré et du pancréas des divers animaux (Kühne, Roberts). Il est également sécrété par certains microbes normaux du genre *tyrothrix* qui existent habituellement dans le lait; le produit de sécrétion, *caséase* de Duclaux (3) qui coagule la caséine, possède, en outre, la propriété de transformer cette caséine en peptone. Des microbes pathogènes coagulent également le lait, par exemple le bacillus prodigiosus (C. Gorini) (4) et le microbe du choléra (Fokker, de Haan et Huysse) (5).

Enfin certains *végétaux* possèdent aussi la propriété de cailler le lait, surtout vers 40 ou 45°: galium ou caille-lait, étamines de fleurs d'artichaut et des divers *carduus*, etc.

(1) Courant, *Pflüger's Archiv*, t. L, p. 109, et *Jahr. f. Thierch.*, XXI, p. 125, 1891.

(2) Cité par Sydney Ringer, *Jahr. f. Thierch.*, 1891, p. 138.

(3) Duclaux, *Le lait, Biblioth. scientif. contempor.*, 1887.

(4) Gorini, *Jahr. f. Thierch.*, 1893, p. 199.

(5) Fokker, de Haan et Huysse, *Jahr. f. Thierch.*, 1894, p. 242.

## PRINCIPES CONSTITUANTS DU LAIT

**Principes normaux et constants.** — Les substances normalement contenues dans le lait, sont l'eau, les *matières albuminoïdes* : caséine naturelle ou caséinogène de Halliburton, lactoglobuline et lactalbumine (Sebelien); les *principes gras* : palmitine, stéarine, oléine, et traces de principes dérivés d'acides gras volatils : butyrique, caproïne, capryline, etc., la lécithine et la cholestérine; la lactose, de la dextrine (Béchamp), le citrate de soude (Henkel), une *matière colorante* jaune, des *matières extractives* parmi lesquelles l'urée (Quévenne, Lefort), des *ferments solubles* et *insolubles*, ferments lactiques, etc., les acides lactique et butyrique, l'alcool (Béchamp); des *sels minéraux* : chlorures, phosphates et carbonates alcalins, sulfates de chaux et de magnésie, traces de fer (de Léon), de silice, de fluor, d'acide sulfocyanique (?); enfin des *gaz* : acide carbonique, oxygène et azote.

Le lait paraît contenir de la *créatine*; car on trouve de la créatinine dans le petit-lait putréfié (Commaille). Il renfermerait, en outre, une substance précipitable par le nitrate mercurique du petit-lait privé d'albumine et de caséine, la galactine de Wynter Blith, dont le sel de plomb serait  $C^{34}H^{78}Az^4O^{43} (PbO)^{23}$ .

Hertz (1) a constaté la présence, dans le lait naturel et les produits de laiterie divers, de grains de *substance amyloïde*, ronds ou ovoïdes, de 10 à 33  $\mu$ , colorables en bleu par l'iode; c'est peut-être à la présence naturelle de ces grains que l'on doit rattacher l'addition prétendue d'amidon au lait ou à la crème dans un but frauduleux.

En résumé, les principes essentiels du lait à la détermination desquels l'analyse se borne, pour en déterminer la valeur alimentaire et l'état de pureté, sont les *matières albuminoïdes*, les *graisses*, la *lactose* et les *sels*.

**Principes anormaux ou inconstants.** — Au premier rang vient se placer l'acide lactique qui ne se développe qu'après la traite du lait; on peut encore y trouver, en dissolution, la matière colorante du sang, les pigments biliaires, de l'urée, de la mucine et, en suspension, les globules du sang, du pus, les corpuscules muqueux, des coagulums de fibrine, enfin des organismes microscopiques, les uns aérobie, les autres anaérobies, ferments lactiques divers, tyrothrix de Duclaux, microbes du lait bleu (b. cyanogenus, byssus), etc.

Un grand nombre de produits étrangers ou non à l'organisme passent dans le lait après leur introduction dans l'estomac. Il en est ainsi des principes médicamenteux suivants : iode et iodure de potassium; composés du fer, du zinc, de l'arsenic et de l'antimoine, du plomb, du cuivre, du mercure et du bismuth; des phosphates alcalins (Sanson); des huiles essentielles des crucifères, des ombellifères et des synanthérées (ail, pimprenelle, absinthe, etc.); de l'indigo et de

(1) Hertz, *Chem. Zeitg.*, t. XVI, p. 167, 1894.

composés volatils très divers, de l'alcool (Klingemann) (1), de l'atropine (Fubini et Bonanni), de la morphine (Pinzani).

L'ingestion du phosphate de soude, chez la vache, n'est suivie que d'une faible augmentation de l'acide phosphorique qui passe de 1<sup>er</sup>,44 p. 1000 sur une traite de 10 litres de lait à 1<sup>er</sup>,984 après ingestion de 10 grammes du sel, à 2<sup>es</sup>,17 après absorption de 22 grammes (Sanson) (2).

Brieger et Ehrlich (3) ont constaté, chez les animaux soumis à des injections immunisantes, le passage de la substance active dans le lait; cette matière est entraînée dans les premières parties de caséine précipitée par l'addition au lait de 30 p. 100 seulement de sulfate ammonique.

Cette partie, recueillie à part, donne, par dissolution, dialyse et évaporation à 35°, un résidu blanc jaunâtre, soluble dans l'eau, à réaction acide et de quatre à cinq cent fois plus actif que le lait.

## COMPOSITION DU LAIT DE FEMME

Bien que ce soit le lait de vache et celui de femme qui aient attiré le plus souvent l'attention des chimistes, on possède aujourd'hui des données numériques très nombreuses relativement à la plupart des animaux domestiques. Nous commencerons par déterminer la composition du lait et du colostrum de femme, avant d'étudier celle du lait des diverses espèces animales.

Le tableau suivant contient les résultats obtenus par divers auteurs, résultats qui ne sont que des moyennes d'observations quelquefois faites en nombre considérable :

ANALYSE DU LAIT DE FEMME

	VERNOIS et BEQUEREL	FÉRY	BIELL	CHRISTENN	TIDY	PALM	MADÉBINE BRES. Femmes Galbis
Eau .....	889,08	870,93	876,10	872,40	878,06	878,08	867,56
Principes fixes.....	110,92	129,00	123,90	127,75	121,93	121,92	132,44
Caséine.....	39,24	10,20	22,10	19,00	35,23	25,58	41,33
Albumine.....	»	»	»	»	»	»	»
Corps gras.....	26,66	42,02	38,10	42,30	40,21	40,57	43,33
Lactose.....	43,64	73,67	60,90	59,60	42,65	52,59	76,24
Sels.....	1,38	2,07	2,80	2,80	2,85	»	1,77
Nombre d'analyses..	89	25	6	5	14	20	2

Le lait de femme renferme donc, en moyenne: eau 88, caséine 23 à 33, corps gras 36, lactose 42 à 60, sels fixes 1,5 à 2,9 p. 100.

(1) Le passage de l'alcool dans le lait de femme lui donnerait des propriétés convulsivantes, d'après Klingemann, *Virchow's Archiv*, t. CXXVI, p. 72, et *Jarh. f. Thierch.*, 1891, p. 127.

(2) Sanson, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLVI, p. 154, 1884.

(3) Brieger et Ehrlich, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 659, 1892, et t. XXIII, p. 227, 1893.

La quantité de matières grasses contenues dans le lait de femme n'est jamais inférieure à 3 p. 100; à côté d'elles, on y trouve des traces de cholestérine : 0,0385 à 0,0252 p. 100, et de lécithine : 0,068 à 0,146 p. 100 (Tolmatscheff).

**Colostrum.** — Le colostrum, sécrété avant et quelques jours après la parturition, possède une constitution absolument différente de celle du lait normal, ainsi qu'il résulte du tableau suivant :

ANALYSE DU COLOSTRUM DE FEMME

	17 JOURS avant terme	9 JOURS avant terme	24 HEURES après la naissance	2 JOURS après la naissance	4 JOURS après la naissance	7 à 12 JOURS après la naissance
Eau .....	851,72	858,00	842,29	867,00	879,85	840,77
Matières solides..	148,28	142,00	137,01	133,00	120,15	159,23
Caséine.....	»	»	»	21,82	35,33	32,28
Albumine.....	74,77	80,00	»	traces	»	»
Beurre.....	30,24	30,00	»	48,63	42,97	57,81
Lactose.....	43,69	43,00	»	60,99	41,18	65,13
Sels minéraux....	4,48	5,40	5,12	»	2,09	3,35
	Glemm					Tidy

Le colostrum est caractérisé par la présence de l'albumine, à l'exclusion de la caséine, avant et pendant la parturition; après la naissance, l'albumine disparaît en quelques jours, remplacée peu à peu par une proportion beaucoup moindre de caséine, 30 à 35 grammes au lieu de 70 à 80 d'albumine. La décroissance des matières solides est due principalement à l'abaissement du taux des matières protéiques. Les sels minéraux éprouvent également une diminution manifeste.

Le colostrum possède une coloration jaune qui disparaît vers le quatrième jour, une réaction acidule, et une densité moyenne de 1,056; il est un peu visqueux, d'autant moins qu'il se rapproche davantage du lait parfait. L'examen microscopique y révèle la présence, outre les globules gras ordinaires, d'éléments particuliers, les *globules du colostrum*, constitués par un amas de fins globules gras réunis dans une membrane de cellule avec un noyau; ces globules, de 13 à 40  $\mu$  de diamètre, sont souvent animés de mouvements amœboïdes; ils disparaissent dans les huit jours qui suivent l'accouchement.

**Lait des nouveau-nés.** — Quelquefois, dans les premiers jours qui suivent la naissance, la glande mammaire des nouveau-nés des deux sexes donne une sécrétion signalée pour la première fois par Morgagni et qui a été qualifiée de *lait des sorcières*.

Ce lait est jaune ou blanc mat et, comme le colostrum, il contient des globules graisseux, mais aussi des corpuscules granuleux, ce qui démontre son caractère anormal. Voici quelques analyses de ce produit spécial que nous empruntons à Beaunis :

## ANALYSE DU LAIT DE NOUVEAU-NÉ

	FAYE	GENSER	QUÉVENNE
Eau.....	957,0	957,03	894,00
Parties solides.....	43,0	42,95	106,00
Caséine.....	5,6	5,57	22,00
Albumine.....	4,9	4,90	»
Corps gras.....	14,6	14,36	14,00
Lactose.....	9,6	9,56	62,20
Sels.....	8,3	8,26	3,40

Les chiffres de Faye ne paraissent être que la reproduction des résultats de Genser, en chiffres ronds. Les deux analyses de Genser et de Quévenne montrent la variabilité extrême de la composition du lait des nouveau-nés.

## COMPOSITION DU LAIT DES QUADRUPÈDES

L'importance alimentaire du lait de nos animaux domestiques, et surtout de la vache, explique les nombreuses analyses qu'on en a faites, si nombreuses même qu'on peut presque dire, avec exactitude, qu'il y a encombrement de données numériques à ce point de vue. En effet, des influences multiples telles que la race de l'animal, son alimentation, etc., modifient sensiblement et quelquefois d'une façon considérable la composition de la sécrétion ; aussi les moyennes de composition du lait de vache, par exemple, que nous réunissons dans le tableau suivant, varient-elles suivant leurs auteurs.

## COMPOSITION MOYENNE DU LAIT DE VACHE POUR 100 PARTIES

100 PARTIES CONTIENNENT	SIMON	DOYÈRE	POGGIALE	FILHOL	MARCHAND	RUTER	LABORATOIRE municipal Paris (1)	GORUP- BESANZ (2)
Extrait sec.....	14,3	12,4	14,2	17,4	11,6	13,55	13,0	15,72
Matières albuminoïdes.....	7,2	4,2	3,8	4,2	2,4	3,6	3,4	4,35
Corps gras.....	4,0	3,2	4,4	3,2	3,3	4,03	4,0	6,47
Lactose.....	2,8	4,3	5,3	4,8	5,2	5,5	5,0	4,34
Sels minéraux.....	0,6	0,7	0,7	0,2	0,7	0,4	0,6	0,63

Voici maintenant les données les plus récentes relatives à la composition du lait des diverses espèces animales.

(1) Documents du *laborat. munic.*, de Paris, 1885, p. 350.

(2) Gorup-Besanz, *Ch. physiolog.*, t. II, p. 601, trad. franç.

## ANALYSE DU LAIT DE DIVERS ANIMAUX

1000 PARTIES CONTIENNENT	ANESSE	JUMENT ORIGINAIRE	JUMENT DES STEPPES	TRUIE	CHIENNE	BUFFLE	CHÈVRE (5)	BREBIS	LAPINES
Eau.....	910,2	828,4	904,3	823,6	791,7	822,0	867,5	804,25	695,0
Matières solides.....	89,8	171,6	95,7	176,4	208,3	178,0	132,5	195,75	305,0
Caséine.....			16,5	60,9	49,6	41,3	36,4	44,4	155,4
Albumine.....	20,2	16,4	3,5		37,3				
Corps gras.....	12,6	68,7	13,1	64,4	85,5	79,5	53,5	96,6	104,5
Lactose.....			54,2	40,4	27,1	47,5	36,0	43,7	19,5
Sels.....	57,0	86,5	2,9	10,6	3,2	9,7	6,6	11,0	25,6
Peptones.....	»	»	5,5	»	»	»	»	»	»
		Cités par Beaunis (1)				Pizzi (2)			

On voit la variabilité extrême qui existe dans la composition du lait des diverses espèces. Aucun d'eux ne rappelle, même de loin, le lait de femme ; et le lait de chèvre seul se rapproche du lait de vache, mais avec interversion dans les proportions de corps gras et de lactose, ce qui n'a pas grande importance, le rôle de ces deux espèces chimiques étant le même.

Henkel (4) a démontré que l'acide citrique, que l'on avait toujours considéré comme d'origine exclusivement végétale, est un des principes normaux du lait de vache où on le trouve constamment, bien qu'en faible proportion : 0<sup>rs</sup>,9 à 1 gramme par litre suivant l'auteur, 1 gramme à 1<sup>rs</sup>,5 d'après Vaudin ; sa présence dans le lait de jument (0<sup>rs</sup>,6 à 0<sup>rs</sup>,8, Vaudin) (5), dans celui de la chèvre (1 gramme à 1<sup>rs</sup>,5, Scheibe) (6) et même dans le lait de la femme (Scheibe) permet d'étendre et de généraliser la conclusion de Henkel et de voir, dans l'acide lactique, l'un des éléments constants du lait, quelle que soit l'origine de celui-ci.

Béchamp a signalé la présence de l'alcool dans le lait de vache et d'ânesse qui le contient, associé à un peu d'acide acétique, dans les proportions suivantes pour le dernier animal :

0,13 d'alcool et 0,036 d'acide acétique p. 100.

On peut se demander, comme pour les acides lactique et butyrique qu'on y a également trouvés, si ces corps préexistent réellement au sortir de la glande mammaire, et si ils ne résultent pas de l'action immédiate des ferments que l'on trouve toujours mélangés au lait absolument frais.

(1) Beaunis, *Physiologie*, 1888, t. II, p. 206.

(2) Pizzi, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. CCVI, 1894.

(3) Consulter, pour une étude sur le lait de chèvre et les propriétés spéciales des corps gras qu'il contient : Schaffer, *Schweiz Wochensch. f. Pharmacie*, t. XXXI, p. 58, et *Jahr. f. Thierch.*, 1893, p. 181.

(4) Henkel, *Chem. Centralbl.*, t. XIX, p. 1561, 1888.

(5) Vaudin, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. VIII, p. 502, 1894.

(6) Scheibe, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 130, 1891.



## Composition du colostrum de la vache

Le colostrum sécrété dans les premiers jours de la période de lactation est caractérisé histologiquement par la présence de gros globules de couleur blanche, d'aspect framboisé, et paraissant doués de mouvements amœboïdes ; ce sont les globules de Donné, résultant de l'infiltration des éléments protoplasmiques des cellules épithéliales des conduits galactophores par les graisses, et disparaissant au bout de cinq à huit jours. Il renferme de l'albumine et de la globuline, à l'exclusion de la caséine ; puis celle-ci apparaît, formée certainement aux dépens des précédentes dont la proportion va constamment en décroissant jusqu'à des traces, à mesure que la caséine augmente. Le colostrum est plus alcalin que le lait normal et légèrement purgatif ; sa densité est d'environ 1.056.

Le colostrum de la vache est tantôt fluide et coloré en jaune, tantôt visqueux et brun ; il varie beaucoup d'aspect chez le même individu.

Le colostrum visqueux n'est pas coagulé par le lab, mais l'albumine qu'il contient est précipité par les réactifs habituels. Voici, d'ailleurs, d'après Houdet (1) à qui est due cette étude spéciale du colostrum de la vache, quelle est la composition des deux variétés :

1° *Colostrum visqueux* : eau 63,14, albumine soluble dans l'eau 22,74, albumine insoluble 14,42, avec traces de graisses et de cendres, le tout pour cent parties ;

2° *Colostrum fluide* : cent parties contiennent :

	Corps gras	Lactose	Albumine	Phosphate de chaux	Autres sels	Matières solides
En solution.....	»	0,80	1,38	0,08	0,24	7,21
En suspension..	0,15	»	4,39	0,03	0,14	

Le colostrum fluide est donc plus riche en corps gras, lactose et cendres, que le colostrum visqueux.

Le lait colostrale apparaît au pis de l'animal de trois à six jours après le vêlage ; il a une odeur forte, une coloration jaune quelquefois foncée ou rouge sang, et une réaction acide, alcaline ou amphotère (2). Il est coagulé par la chaleur, le lab, l'acide acétique, l'alcool et le sublimé. Plus sa composition se rapproche de celle du lait normal, plus sa teinte jaune s'atténue, et moins facilement il est coagulé par la chaleur.

Voici des analyses de colostrum de vache recueilli avant, aussitôt après, puis

(1) Houdet, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. VIII, p. 506, 1894.

(2) Courant a trouvé que le colostrum est aussi alcalin au tournesol que le lait et deux fois plus acide à la phénolphtaléine, les variations individuelles étant très faibles (*Pflüger's Archiv*, t. L, p. 109, 1891).

(3) Vaudin, *Bull. de la Soc. chim.*, t. XI, p. 623, 1894.

cinq jours après le part (Vaudin) (1), auxquelles nous en joindrons une de Houdet relative également à un lait colostrum recueilli cinq jours après la mise bas du veau :

ANALYSE DU COLOSTRUM DE LA VACHE

PRINCIPES CONTENUS DANS 1000 PARTIES	AVANT LE PART.	AUSSITOT APRÈS LE PART				CINQ JOURS APRÈS LE PART.		
		Vaudin				matin	soir	
Eau.....	723,85	755,1	726,44	775,3	758,30	856,3	869,0	847,6
Extrait sec à 95°.....	276,15	244,9	273,56	224,7	241,70	143,7	131,0	152,4
Matières albuminoïdes.....	237,05	149,1	201,00	190,25	176,80	43,5	61,0	59,5
Graisses.....	13,00	63,2	38,40	13,6	24,20	51,8	17,0	40,2
Sucre de lait.....	15,20	21,71	23,66	10,23	28,60	40,7	44,4	44,7
Cendres.....	10,87	10,89	10,50	10,62	12,10	7,7	8,6	8,0
Phosphate de chaux...	6,22	6,30	6,60	6,05	8,70	3,8	»	»
								Houdet

Le colostrum de la vache est beaucoup plus riche en matières albuminoïdes que celui de la femme ; en revanche, avant le part, il est notablement plus pauvre en corps gras et en sucre de lait que celui de la femme avant l'accouchement ; pour lui aussi, on constate une diminution simultanée des matières albuminoïdes et des sels qui l'amène à l'état de lait parfait.

Les substances protéiques éprouvent, dans le colostrum de vache, des modifications identiques à celles qui ont été indiquées pour le colostrum humain. Arthus et Pagès (3) ont prétendu que le colostrum n'est pas coagulé par le lab, même après trente-six heures de contact à la température de 40°.

#### MATIÈRES MINÉRALES DU LAIT (2)

Il en est des matières minérales comme des principes organiques du lait ; leur proportion est des plus variables, non seulement d'une espèce à une autre, mais aussi pour une même espèce et même pour un seul individu déterminé.

On a vu précédemment que 1.000 grammes de lait donnent, comme résidu salin, par une calcination conduite suivant les précautions habituelles pour éviter la perte des chlorures par volatilisation ou déplacement, les poids suivants de cendres :

Lait de femme.....	1 <sup>er</sup> ,38 à 2 <sup>er</sup> ,85	pour 1000
— de vache (3)....	2 0 à 7 00	
— de jument.....	3 0	
— de chienne.....	3 2	
— de chèvre.....	6 0	
— de brebis.....	41 0	

(1) Arthus et Pagès, *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XLIII, p. 131, 1894.

(2) Voir plus loin, pour les matières minérales du lait, les travaux de Duclaux sur la nature des phosphates contenus dans le lait, p. (?)

(3) Duclaux a trouvé, avec une grande constance, le chiffre de 7,5 p. 1000 de cendres dans les laits qu'il a étudiés (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. VII, p. 15, 1893).

Les cendres du lait, du moins du lait de vache et du lait de femme, ont une réaction franchement alcaline au tournesol (Gautier, Duclaux, etc.).

On trouvera, dans le tableau suivant, la composition des cendres du lait en leurs éléments, tels qu'ils résultent de l'analyse et non transformés par le calcul en combinaisons salines plus ou moins exactes ; en regard des résultats relatifs au lait, nous plaçons ceux de l'analyse des cendres des globules sanguins et du sérum, pour mettre en relief l'analogie de composition qui existe entre les cendres du lait et celles des globules rouges du sang, et les différences considérables qu'elles montrent avec celles du sérum sanguin.

ANALYSE COMPARATIVE DES CENDRES DU LAIT, DES GLOBULES ET DU SÉRUM SANGUINS

500 PARTIES DE CENDRES CONTIENNENT	LAIT DE FEMME	LAIT DE VACHE	GLOBULES SANGUINS	SÉRUM SANGUIN
Sodium.....	4,21	6,38	18,26	37,82
Potassium.....	31,59	24,71	39,76	3,94
Chlore.....	19,06	14,39	18,10	43,45
Chaux.....	18,78	17,31	12,65	9,35
Magnésie.....	0,87	1,90		
Acide phosphorique.....	19,00	29,13	0,81	1,15
Acide sulfurique.....	2,64	1,15		
Oxyde de fer.....	0,10	0,33	»	»
Silice.....	traces	0,09	»	»
	Wildestein	Weber	C. Schmidt	

Les nombres qui précèdent démontrent la prédominance, dans le lait, de l'acide phosphorique, du chlore, du potassium et de la chaux, c'est-à-dire du chlorure et du phosphate de potassium et du phosphate de chaux. Ils se rapprochent beaucoup plus de ceux qui sont relatifs au globule sanguin que de ceux du sérum, qui renferment surtout du chlorure de sodium.

On admet généralement que le lait est exempt de *sulfates* et que la petite quantité d'acide sulfurique décelée par l'analyse des cendres provient du soufre de la matière albuminoïde. Beaunis et Ritter (1) ont constaté, à plusieurs reprises, dans le lait de vache absolument pur, l'existence de sulfates qui ne pouvaient provenir des boissons données à l'animal (eau séléniteuse) ; ce fait, déjà observé par Musso et Schmidt, ne paraît pas devoir être rattaché à la décomposition des albuminoïdes de l'alimentation, comme l'a prétendu le dernier auteur ; car il peut être constaté chez un animal soumis à un jeûne presque complet.

Vernois et Becquerel ont analysé séparément la partie soluble et la partie insoluble dans l'eau des cendres du lait de femme ; voici les résultats assez incomplets auxquels ils sont arrivés, pour 100 parties de substances minérales :

(1) Beaunis, *Physiologie*, 1888, t. II, p. 199.

## ANALYSE DES CENDRES DU LAIT DE FEMME

Sels insolubles dans l'eau..	77,5	{	Carbonate de chaux.....	6,9
			Phosphate de chaux et traces d'autres sels.....	70,6
Sels solubles dans l'eau....	22,5	{	Chlorure de sodium.....	9,8
			Sulfate de sodium.....	7,4
			Autres sels non déterminés.	5,3
			100,0	100,0

Bunge a observé que le lait des carnivores renferme la potasse et la soude en quantités à peu près égales, tandis que, chez les herbivores dont les aliments sont riches en sels de potassium, ce dernier métal l'emporte de beaucoup et peut atteindre jusqu'à cinq fois le chiffre du sodium. Le lait de femme renferme, en moyenne, trois fois plus de potasse que de soude. Voici, d'ailleurs, quelques-uns des chiffres obtenus par Bunge :

## ANALYSES DES CENDRES DU LAIT DE CARNIVORES ET D'HERBIVORES

100 PARTIES DE CENDRES CONTIENNENT	CHIEN	CHAT	LAPIN	FEMME
Potasse.....	8,49	10,11	10,84	32,14
Soude.....	8,21	8,28	5,96	11,75
Chaux.....	35,84	34,11	35,02	15,67
Magnésie.....	1,61	1,52	2,19	2,99
Oxyde de fer.....	0,34	0,24	0,22	0,27
Acide phosphorique.....	39,82	40,23	41,94	21,42
Chlore.....	7,34	7,12	4,94	20,35

On a signalé, dans le lait, la présence de traces de fluor, de silice et de fer. Friedrichs (2) a trouvé que le lait de femme renferme, en moyenne, 0<sup>sr</sup>,0011 de fer au litre, proportion qui ne subit qu'une augmentation insignifiante, à la suite de l'ingestion de phosphate de fer.

## GAZ DU LAIT

La composition des gaz dissous dans le lait a été étudiée d'abord par Hoppe-Seyler, qui a reconnu qu'ils sont constitués par de l'oxygène, de l'acide carbonique et de l'azote, puis par Setschenow et par Pflüger, à l'aide de la pompe à mercure. Voici les résultats de ce dernier :

(1) Bunge, *Zeitsch. f. Biol.*, t. X, p. 295.

(2) Friedrichs, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1894, p. 444.

## ANALYSE DES GAZ DU LAIT DE VACHE (PFLÜGER)

NATURE DES GAZ	PROPORTION POUR 100 VOLUMES DE LAIT		COMPOSITION POUR 100 VOLUMES DE GAZ	
	I	II	I	II
Acide carbonique.....	7,60	7,60	90,48	89,52
Azote .....	0,70	0,80	8,33	9,42
Oxygène .....	0,10	0,09	1,19	1,06

Pflüger introduisait directement le lait, du pis de la vache dans le tube de la pompe à mercure; aussi ses résultats sont-ils notablement différents de ceux qu'a obtenus Thörner, en prélevant son échantillon sur la traite entière :

## COMPOSITION DES GAZ DU LAIT DE VACHE (TRAITE ENTIÈRE)

Un litre de lait donne 57 à 86 centimètres cubes de gaz composés de :

Acide carbonique....	55,5 à 73,0	} pour 100.
Oxygène .....	4,4 à 11,9	
Azote.....	23,0 à 33,0	

Thörner (1) a constaté que la richesse, en gaz, du lait frais n'est aucunement influencée par la composition chimique du produit, en particulier par l'acidité. Par le repos du lait à l'air, l'acide carbonique se dégage, tandis qu'il augmente souvent dans un vase clos. La proportion des gaz diminue considérablement, en général, par la chauffe, la stérilisation du lait, l'action de la vapeur d'eau surchauffée, etc.

L'auteur a observé que le *sérum lacté*, provenant du lait acide, contient plus de gaz et, en particulier, beaucoup plus d'acide carbonique que celui du lait frais.

Un litre de sérum lacté acide donne 114 à 172 centimètres cubes de gaz composés de :

Acide carbonique.....	77 à 91	} pour 100.
Oxygène .....	0,7 à 4	
Azote .....	8 à 20	

L'acidification du lait s'accompagne donc d'une production abondante de gaz carbonique.

(1) Thörner, *Chemik. Zeitung.*, t. XVIII, p. 1845, et *Jahr. f. Thierch.*, p. 221, 1894.

## ÉTUDE DES ÉLÉMENTS CONSTITUANTS DU LAIT

## I. — MATIÈRES ALBUMINOÏDES DU LAIT

On peut admettre aujourd'hui que le lait de vache frais ne contient que trois substances albuminoïdes différentes : — 1° la *caséine dissoute* ou *caséinogène* de Halliburton (1); — 2° la *lactoglobuline* de Sebelien (2); — et 3° la *lactalbumine*, à côté desquelles on trouve un ferment fluidifiant mais non saccharifiant de l'amidon, la *galactozymase* de Béchamp, et le ferment peptonifiant de la caséine de Duclaux, la *caséuse*, qui est d'origine microbienne.

**Séparation des matières albuminoïdes du lait.** — 1° *Procédé de Sebelien* (3). — Le lait frais est saturé de chlorure de sodium qui détermine la séparation du *caséum*. Le filtratum, chauffé doucement à 35°, abandonne un nouveau précipité de caséine et phosphate de chaux combinés qu'on sépare encore par le filtre. Le liquide est saturé de sulfate d'ammonium qui donne naissance à des flocons d'une substance identique à la paralogbuline du sérum sanguin; c'est la *lactoglobuline*, contenue en très petite quantité dans le lait (Sebelien), en plus forte proportion dans le colostrum (Halliburton). La solution, saturée de sel magnésien et séparée de la lactoglobuline, est additionnée de 0,25 p. 100 d'acide acétique qui détermine la précipitation de la *lactalbumine*.

L'existence de la lactoglobuline dans le lait, contestée par Halliburton (4) qui n'en admettait la présence que dans le colostrum, a été confirmée de nouveau par Sebelien (5), puis par Arthus.

2° *Procédé de A. Béchamp*. — Le lait frais est additionné d'acide acétique en l'agitant constamment jusqu'à réaction franchement acide, sans excès cependant. Le lait se caille; on sépare le *caséum* du liquide, qui est filtré et traité par deux volumes d'alcool à 95°; il se produit un précipité qui est lavé à l'alcool à 80° pour enlever tous les éléments solubles, essoré, puis délayé dans l'eau; celle-ci dissout la *galactozymase*, qu'on reprécipite par l'alcool de sa solution filtrée, tandis que la *lactalbumine* reste insoluble.

3° *Procédé de Arthus* (6). — On détermine la coagulation de la caséine soit par l'acide acétique, soit par le fluorure de sodium à  $\frac{1}{100}$ , soit encore par le lab; le *caséum* sert à la préparation de la caséine pure (voir plus loin); le petit-lait, filtré et dialysé, est saturé par le sulfate de magnésium qui précipite la *globuline*; le filtratum dialysé renferme la *lactalbumine* coagulable par la chaleur.

(1) Halliburton, *Journ. of Physiol.*, t. XI, p. 448, 1890.

(2) Sebelien, *Jahr. f. Thierch.*, t. XV, p. 184, 1885.

(3) Sebelien, *Jahr. f. Thierch.*, t. XV, p. 184, 1885.

(4) Halliburton, *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 143, 1890.

(5) Sebelien, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 135, 1891.

(6) Arthus, *Arch. de physiol.* (5), t. V, p. 673, 1894.

## CASÉINE DU LAIT DE VACHE

On donne le nom de caséine à la matière albuminoïde qui prédomine dans le lait et lui communique la propriété de se prendre en un caillot de caséum nageant dans le petit-lait, sous l'influence des acides dilués ou de la présure. On admet, sans preuve rigoureuse, qu'elle existe aussi en petite quantité dans le sérum musculaire, le sang, les sérosités.

Disons, dès maintenant, que la caséine, telle qu'elle se trouve dans le lait de vache frais, est une nucléo-albumine qui doit sa solubilité à la présence d'une base (*caséinate alcalin*), et sa coagulabilité par le lab à une véritable combinaison avec le phosphate de chaux; il a déjà été question de cette dernière propriété sur laquelle nous reviendrons longuement, à propos de l'action de la présure sur le lait (p. 4163). La combinaison phosphatée-calcique du caséinate alcalin qui existe donc dans le lait naturel devrait recevoir le nom de *caséinogène*; mais Halliburton a appliqué cette dénomination à la solution du caséinate alcalin simple, ainsi qu'il résulte de son mode de préparation, de telle sorte que les produits que nous allons étudier sous le nom de caséine soluble ou caséinate alcalin, caséinogène de Halliburton, d'un côté, et de caséine coagulée par les acides, de l'autre, sont absolument distincts du coagulum produit par le lab dans le lait, abstraction faite des corps gras qui s'y trouvent englobés.

## Préparation de la caséine

1° *Caséine soluble, caséinate alcalin, caséinogène.* — Halliburton (1) précipite le lait en le saturant de sulfate de magnésium solide; le caillot est trituré et lavé avec une solution saturée de sulfate de magnésium, dissous dans l'eau, encore reprécipité par saturation, lavé et redissous; la solution aqueuse est précipitée par l'acide acétique dilué; le coagulum lavé à l'acide étendu, puis à l'eau, est dissous dans l'eau de chaux et précipité une dernière fois par l'acide acétique. Ce dernier précipité, lavé à l'eau, est enfin redissous dans l'eau de chaux.

Sydney Ringer (2) précipite le lait par l'acide acétique, lave le coagulum à l'acide étendu, puis à l'eau, le broye au mortier avec du carbonate de chaux en poudre, épuise le mélange par digestion dans l'eau froide, puis filtre.

A. Schmidt soumet à une dialyse énergique le lait additionné de une à deux gouttes d'acide cyanhydrique au dixième (A. Gautier), de façon à éliminer le sucre et les sels, filtre le produit sur du papier épais et mouillé au préalable pour séparer les graisses, et obtient une solution de caséine aussi peu différente que possible de la caséine naturelle.

On peut encore précipiter le lait par le sulfate de magnésium ou le chlorure

(1) Halliburton, *Journ. of. physiol.*, t. XI, p. 448, 1890.

(2) Sydney Ringer, *Journ. of. Physiol.*, t. XI, p. 464, et *Jahresb. f. Thierch.*, t. XX, p. 441, 1890.

sodique ajoutés jusqu'à saturation, laver le caillot avec la solution saline saturée, puis le traiter par l'eau distillée qui dissout la caséine grâce à la petite quantité du sel retenu; on filtre pour séparer les graisses, et soumet le liquide à la dialyse, ou bien le précipite par l'acide acétique et redissout le coagulum lavé dans un carbonate alcalin ou le sesquicarbonate d'ammonium (A. Béchamp).

2° *Caséine coagulée*. — Le lait de vache étendu de 4 volumes d'eau est additionné d'acide acétique, de façon que le mélange contienne de 0,075 à 1 p. 100 d'acide au maximum. Le précipité de caséine, lavé rapidement à l'eau par décantation, est exprimé, puis trituré aussi finement que possible, et dissous dans la soude très diluée en quantité telle que la réaction finale soit neutre ou à peine alcaline. On étend d'eau et précipite de nouveau par l'acide acétique. Le précipité lavé est soumis de nouveau à une redissolution dans la soude et à une précipitation acétique. Le dépôt, lavé à l'eau, est trituré par fractions avec de l'alcool à 97° jusqu'à émulsion très fine, lavé sur filtre très rapidement à l'alcool et à l'éther. Le produit final, exprimé, est trituré dans un mortier jusqu'à dessiccation complète, et enfin débarrassé par le vide des dernières traces d'éther. Dans ce procédé, dû à Hammarsten (1), il faut n'employer que des quantités très faibles de soude dont tout excès risque de transformer la caséine en albuminate alcalin.

**Composition.** — La caséine ainsi préparée ne donne, à la calcination, aucun résidu appréciable, et contient, d'après Hammarsten (2):

Carbone.....	52,96
Hydrogène.....	7,05
Azote.....	15,05
Soufre.....	0,78
Phosphore.....	0,847

Elle contient donc du soufre et, en outre, du phosphore qui ne figure pas dans les anciennes analyses de Dumas et Cahours, Chittenden, Scherer, etc.

La caséine exempte de cendres, préparée par A. Béchamp (3), renferme en moyenne 0,752 de phosphore et 0,043 seulement de soufre p. 100.

### Constitution chimique de la caséine

On a contesté à la caséine le caractère d'espèce chimique définie.

Danilewski et Radenhausen (4) ont d'abord considéré la caséine comme formée d'un mélange de *caséo-albumine* analogue ou identique à la sérumalbumine, et de *substances protalbiqes* obtenues par l'action des alcalis plus ou moins dilués sur la caséine, solubles dans l'alcool à 50° centésimaux et très voisines des alcali-albumines; puis Danilewski (5), se rangeant en partie aux idées de Hammar-

(1) Hammarsten, *Jahresb. f. Thierch.*, t. IV, p. 145, 1874, t. VII, p. 158, 1877.

(2) Hammarsten, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VII, p. 269.

(3) A. Béchamp, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVII, p. 1085, 1893.

(4) Danilewski et Radenhausen, *Jahr. f. Thierch.*, t. X, p. 186, 1880.

(5) Danilewski, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. VII, p. 427, et *Jahr. d. Thierch.*, t. XIII, p. 17, 1883.



sten, admet dans la caséine la présence d'une *nucléo-albumine*, toujours accompagnée d'une substance protalbuque qu'il nomme *nucléo-protalbine*.

Duclaux (1) considère également la caséine du lait non pas comme un principe unique, mais comme un mélange de trois modifications : caséine solide (traces), caséine à l'état colloïdal (caséine ordinaire des auteurs) et caséine dissoute (albumines diverses) qui sont en un état d'équilibre que peuvent modifier certains produits; ainsi, la caséase sécrétée par divers microbes augmente la proportion de caséine dissoute aux dépens de la variété colloïdale qui se transforme, au contraire, en caséine coagulée au contact de la présure ou des sels minéraux à saturation.

La caséine solide se sépare après un repos très prolongé du lait; elle reste avec la caséine colloïdale sur le filtre de porcelaine à travers lequel on fait passer, à l'aide de la trompe, les éléments solubles du lait, en particulier la caséine dissoute. A part ces différences dans l'état et les propriétés physiques, l'auteur n'en signale aucune dans les propriétés chimiques de ces trois variétés de caséine comparées sous le même état.

Hammarsten (2) s'est basé sur l'identité du degré d'acidité des diverses préparations de caséine pure ainsi que sur la substitution du calcium au sodium en quantité équivalente dans les combinaisons alcalines solubles de la caséine, pour affirmer, dès 1883, que la caséine est une espèce définie et non un mélange. Hammarsten et Lubavin (3) ont démontré ensuite que la caséine pure contient toujours la même proportion élevée de phosphore, qu'elle ait été obtenue après huit ou dix précipitations successives, ou par des précipitations fractionnées.

La caséine se distingue d'une façon absolument nette de l'alcali-albumine qu'on a voulu confondre avec elle; en effet, tandis que la présure détermine la coagulation rapide à 37° de la solution calcique de caséine additionnée d'acide phosphorique, elle n'a pas la moindre action sur l'alcali-albumine dans les mêmes conditions.

La caséine, mise en digestion dans un suc gastrique artificiel, à 37°, abandonne un résidu insoluble de nucleine et donne une solution de caséine-peptone; d'autre part, l'ébullition prolongée avec l'eau lui enlève, comme à la nucleine elle-même, une notable partie de son phosphore sous la forme d'acide phosphorique. Tous les faits ont conduit Hammarsten à envisager la caséine comme une nucléo-albumine, combinaison d'une matière albuminoïde avec la nucleine, ce qui l'a fait ranger, par Drechsel, dans la classe des *protéïdes*, c'est-à-dire des substances dédoublables en une matière albuminoïde proprement dite et en une autre substance.

Cette manière de voir n'est pas adoptée par A. Gautier (4), qui se base sur l'extrême variabilité, de 1 à 6 p. 100, du poids de nucleine que l'on peut extraire des caséines précipitables par les acides, pour considérer cette nucleine comme une impureté résultant du mélange, avec les vraies caséines, d'une proportion variable

(1) Duclaux, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XCVIII, p. 373, 438, 526, 1884.

(2) Hammarsten, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VII, p. 227 et 266, 1883.

(3) Lubavin, *Jahresb. f. Thierch.*, t. IX, p. 131, 1879.

(4) A. Gautier, *Ch. biologiq.*, 1892, p. 131.

de nucléo-albumine provenant des noyaux cellulaires. L'objection de Gautier nous paraît peu en harmonie avec les résultats obtenus par Hammarsten et Lubavin, relativement à la constance de la proportion de phosphore assez élevée que contient la caséine pure ; puis nous verrons, ailleurs, que la nucleine d'abord formée aux dépens de la caséine se redissout sous l'influence prolongée d'un suc gastrique très actif (Salkowski, voir p. 1187), ce qui explique les variations observées par A. Gautier.

**Propriétés.** — La caséine coagulée de Hammarsten est une poudre blanche, très fine, qui peut être portée à 100° sans perdre aucune de ses propriétés. Elle rougit fortement le tournesol bleu ; presque insoluble dans l'eau distillée (1<sup>er</sup>, 0005 p. 1000), elle se dissout plus ou moins rapidement dans les solutions plus ou moins étendues d'alcalis, de carbonates et phosphates neutres alcalins ; ces solutions de *caséinates alcalins* sont neutres à la phtaléine et même acides au tournesol. La caséine se comporte donc comme un acide faible ; aussi, quand on la délaye dans l'eau contenant un carbonate terreux en suspension, se dissout-elle en déplaçant l'acide carbonique. Elle se dissout également dans l'eau de chaux ou de baryte, et la solution peut être additionnée d'acide phosphorique dilué jusqu'à neutralisation et même jusqu'à faible réaction acide, sans qu'il se précipite de phosphate de chaux ; caséine et phosphate de chaux forment donc une sorte de combinaison soluble ou, du moins, se maintiennent réciproquement en solution.

Les solutions alcalino-terreuses de caséine sont précipitées par l'alcool (caséate de magnésium, de Millon et Commaille) ; les solutions alcalines font double décomposition avec les sels métalliques et donnent des caséates métalliques diversement colorés et souvent solubles dans un excès de base ou de sel métallique.

Suivant A. Béchamp, la solution de caséine dans le carbonate d'ammoniaque a un pouvoir rotatoire, pour la teinte sensible, de  $[\alpha]_D = -130^\circ$ .

La solution sodique possède un pouvoir rotatoire moléculaire de  $\alpha_{[D]} = -76^\circ$ , lequel augmente avec la concentration de l'alcali, jusqu'à ce que la caséine soit transformée en alcali-albumine.

Délayée dans l'eau en bouillie épaisse et chauffée au bain-marie, la caséine se ramollit vers 75° et devient molle à 90° ; à ce moment, le litre d'eau dissout 2<sup>sr</sup>,37 de cette substance.

Les solutions alcalines ou terreuses de caséine peuvent être portées à 100° sans se coaguler ni donner autre chose qu'une membrane superficielle comme le lait ; elles ne se précipitent qu'à 130-150°, quand on les chauffe en tube scellé, en se dédoublant comme sous l'influence de la présure (Hammarsten) (1).

Si la caséine n'est pas coagulée à la température de 100°, elle devient plus résistante à l'action des ferments solubles et, par suite, plus difficilement digestible ; et dans le lait, elle entraîne aussi une digestibilité plus laborieuse des corps gras, d'où l'avantage d'employer, pour la stérilisation du lait, un autre moyen que la chaleur (Leeds) (2).

(1) Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, t. IV, p. 154, 1874.

(2) Leeds, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 173, 1892.

Une solution neutre de caséine, additionnée de sulfate de magnésium ou de chlorure de sodium, portée à 50°, acquiert une opalescence qui disparaît par le refroidissement; si l'on chauffe de nouveau jusqu'au-dessus de 80°, l'opalescence augmente, mais ne disparaît plus par le refroidissement (Dogiel).

Les acides étendus, minéraux et organiques, précipitent la caséine de ses solutions dans les alcalis; mais un excès d'acide redissout le précipité. Pour précipiter la caséine du lait étendu d'eau, il faut plus d'acide acétique que d'acide chlorhydrique, ce qui tient à une propriété spéciale des acétates alcalins. Les sels alcalins retardent, en effet, la précipitation de la caséine par les acides, en la maintenant en dissolution, mais seulement quand elle vient d'être mise en liberté et non plus quand elle s'est coagulée en flocons ou en grains compacts; or, parmi eux, les acétates se montrent plus actifs que les chlorures.

La caséine coagulée par les acides minéraux les retient très énergiquement et ne les cède qu'à des lavages prolongés.

La saturation des solutions de caséine par les sels alcalins, sulfates de soude, d'ammonium, de magnésium et surtout chlorure de sodium, détermine sa précipitation; le lait se comporte de même, et le précipité se redissout dans l'eau pure.

La caséine, bouillie avec l'acide chlorhydrique très étendu, ne se transforme que très lentement en acide-albumine, tandis que les alcalis dilués et chauds l'attaquent, au contraire, très rapidement et lui font perdre la propriété d'être coagulée par la présure (Lundberg) (1).

La caséine, dissoute dans un suc gastrique artificiel et abandonnée à 37-40°, prend en quelques heures l'apparence d'un empois étendu d'eau et laisse déposer d'abondants flocons de nucléine, tandis que la solution renferme la caséine-peptone.

**Basicité variable de la caséine.** — La caséine forme, avec les bases, des sels qui renferment des proportions différentes d'une même base; tandis que tous ces sels sont alcalins au tournesol, certains sont acides à la phtaléine du phénol, et ces derniers contiennent des proportions de bases moindres que ceux qui sont neutres à la phtaléine. Courant (2), qui a fait ces observations, prenant comme exemple les combinaisons de la caséine avec la chaux, propose de désigner par la dénomination de *caséine tricalcique* celle qui est neutre au tournesol et de nommer les autres combinaisons acides à la phtaléine, *caséine dicalcique* et *caséine monocalcique*. La dissociation de ces combinaisons par l'eau, en particulier de la caséine dicalcique, est une preuve que la caséine libre est un acide faible sans affinité bien grande.

**Action de la présure sur la caséine.** — La présure coagule la caséine telle qu'elle existe dans le lait, qu'elle soit en solution neutre, acide ou alcaline; cette action est donc bien distincte de celle des acides, et cependant le lab agit d'autant plus vite et à une température d'autant plus basse que la réaction du

(1) Lundberg, *Jahr. f. Tierch.*, t. VI, p. 11, 1876.

(2) Courant, *Pflüger's Archiv*, t. L, p. 109, 1891.

milieu est plus acide. Mais si l'acidité devient trop forte, l'acide seul détermine la coagulation, et le caséum n'est plus le même que celui que donne le ferment.

Un fait essentiel, dans l'action de la présure sur la caséine du lait, a été découvert par Hammarsten (1); c'est la nécessité de la présence des sels de chaux pour obtenir la coagulation. En effet, tandis que le lait fortement dialysé n'est plus modifié par la présure, celle-ci reste sans action sur la solution de la caséine dans un alcali ou un phosphate alcalin. Mais que l'on sature par l'acide phosphorique à 0,5 p. 100 la solution du caséinogène dans l'eau de chaux, le liquide obtenu qui retient le phosphate de chaux en dissolution grâce à la caséine, est coagulé par la présure, et même plus rapidement que le lait (Halliburton) (2).

On comprend, dès lors, pourquoi la caséine du lait coagulée par un acide et redissoute dans un alcali est encore coagulée par la présure et ne devient incoagulable qu'après des précipitations répétées et des lavages à l'acide (A. Schmidt) qui lui ont enlevé tous les sels de chaux qu'elle retenait énergiquement. C'est pour la même raison que la caséine précipitée par saturation à l'aide du sel marin qui contient toujours de la chaux, donne également une solution très sensible à l'action de la présure, mais qui perd cette sensibilité en même temps que les sels que lui enlève la dialyse, et la reprend par addition, au liquide, des eaux de diffusion concentrées par évaporation.

Hammarsten (3) a prétendu que le caséinogène naturel du lait soumis à l'action de la présure, en présence du phosphate de chaux du liquide, se dédouble en deux matières albuminoïdes. La première, de beaucoup plus importante et constituant le caséum, est la *paracaséine*, d'autant moins soluble dans l'eau que la solution primitive était plus riche en phosphate de calcium; elle se distingue de la caséine en ce que, après extraction des matières minérales par les acides, sa solution alcaline ne retient pas en dissolution une forte proportion de phosphate de chaux et n'est pas coagulée par la présure. La matière albuminoïde soluble qui reste dans le petit-lait où elle ne préexistait pas, *protéine* du sérum, est une poudre blanche, soluble dans l'eau, donnant les réactions de la peptone, mais ne contenant que 13 p. 100 d'azote.

Eugling (4), ayant observé que le sérum de lait frais obtenu avec l'alcool ou le sel marin pur ne contient pas de chaux précipitable par l'oxalate d'ammonium, admet que la présure provoque une décomposition du phosphate tribasique de chaux uni à la caséine: le caséinogène naturel du lait, combinaison soluble de caséinate alcalin et de phosphate de chaux non précipitable par l'oxalate d'ammonium, est décomposé par le lab avec perte d'une partie de chaux qui est devenue précipitable du sérum au moyen du réactif oxalique.

Suivant Courant (5), la solution de caséine dicalcique, en présence de sels terreux, donne, au contact du lab, un précipité qui entraîne la base et qui contient la caséine dont la solubilité est diminuée par la présence des sels alcalino-

(1) Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, t. VII, p. 463, 1877.

(2) Halliburton, *Journ. of. physiol.*, t. XI, p. 448, *Jahr. d. Thierch.*, t. XX, p. 142, 1890.

(3) Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, t. IV, p. 135, 1874.

(4) Eugling, *Jahr. f. Thierch.*, t. XV, p. 181, 1885.

(5) Courant, *Pflüger's Arch.*, t. L, p. 109, 1891.

terreux. Si l'on fait agir le lab sur un mélange de caséine dicalcique et d'un sel neutre qui montre une réaction aussi alcaline au tournesol qu'acide à la phtaléine, on constate que le petit-lait est neutre aux deux réactifs, ce que l'auteur interprète en disant que la caséine s'est précipitée avec toute la quantité de chaux qu'elle contenait quand elle se trouvait en dissolution ; cette conclusion est en désaccord avec l'explication précédente de Eugling.

Sydney Ringer (*J. of. physiol.* t. XI, p. 664, et *J. Th.* 1890, p. 141), a étudié le rôle spécial que jouent les sels de calcium dans la coagulation de la caséine et du lait. Une solution dans l'eau de chaux de caséine préparée à l'aide du lab, additionnée goutte à goutte de chlorure ou de nitrate de calcium à 10 p. 100, donne, entre 40 et 70°, un trouble, puis un coagulum qui disparaît partiellement ou en totalité par le refroidissement ; l'addition de neuf à dix gouttes à dix centimètres cubes de solution de caséine détermine déjà un coagulum à la température de la chambre ; si l'on chauffe à 80 ou 90°, le trouble ne disparaît plus par le refroidissement.

La solution de caséinogène préparée par trituration du caséum du lait avec le carbonate de calcium (p. 1177) se comporte comme le lait naturel, c'est-à-dire que l'addition de chlorure de calcium ne provoque pas de coagulation à froid, mais seulement à chaud, et à une température d'autant plus élevée qu'il y a moins de sel ajouté ; le mélange de dix centimètres cubes de lait avec trois gouttes de sel calcique se prend en gelée à 70-75°, et, avec une seule goutte, ne donne rien à l'ébullition. Le précipité obtenu dans ces conditions est constitué par le caséinogène ; car il se redissout dans le sel marin qui empêche la coagulation du lait et du caséinogène par le chlorure de calcium, et n'entrave pas celle de la caséine.

La solution de caséinogène additionnée encore de chlorure de calcium est coagulée à froid par le lab, et le caillot est constitué, cette fois, par la caséine insoluble dans le sel marin. Il résulte de ce dernier fait que la présence de l'acide phosphorique n'est pas nécessaire pour assurer la coagulation du caséinogène par le lab, et que les sels solubles de calcium suffisent pour cela.

L'auteur (1) a observé également que la solution du caséinogène parfaitement privé de chaux est transformée, par la présure, en caséine, même en l'absence de chlorure sodique, mais n'est pas précipitée.

Arthus et Pagès (2) ont étudié également les conditions de la coagulation de la caséine. Après avoir d'abord confirmé l'opinion de Hammarsten et de S. Ringer, que le caséinogène est modifié mais non coagulé par le lab-ferment en l'absence de tout sel de chaux, par exemple après leur élimination par l'oxalate de potassium neutre à la température de 38°, ils ont démontré que la présure est suractivée par la présence des acides dilués, de l'acide carbonique, des sels terreux, atténuée ou paralysée par le froid, les alcalis libres et les bicarbonates alcalins. Ils ont trouvé que la précipitation du caséinogène dans le lait, au moyen du lab, est entravée non seulement par les oxalates, mais aussi par les fluorures alcalins et les savons qui n'agissent comme les premiers qu'en précipitant la chaux ; car on restitue au liquide sa coagulabilité en lui ajoutant une quantité

(1) Sidney Ringer, *J. of. physiol.*, t. XII, p. 164, et *Jahr. f. Th.*, 1891, p. 138.

(2) Arthus et Pagès, *Arch. de physiol. norm. et path.*, t. XXII, p. 331 ; *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLIII, p. 131 ; *Jahr. f. Th.*, 1890, p. 140 et 1891, p. 139.

équivalente de chlorure de calcium. Les sels de baryum, strontium, magnésium, peuvent jouer le même rôle que ceux de calcium dans la coagulation du caséinogène, ainsi que l'a démontré Lundberg; l'acide carbonique seul, ou avec les chlorures et phosphates alcalino-terreux, favorise l'action du lab-ferment. L'ébullition préalable du lait ralentit la coagulation de huit à dix minutes, par suite du dégagement du gaz carbonique et de la précipitation de la chaux; car elle se produit aussi vite qu'avant l'action de la chaleur si l'on fait passer un courant de gaz carbonique dans le lait refroidi. La chaleur détermine aussi la formation d'un savon calcaire insoluble, par suite d'une saponification partielle des graisses. Le caséum du lait bouilli (Hoffmann, Eugling, etc.), ainsi que celui du lait étendu d'eau et chargé de gaz carbonique, est plus volumineux, plus mou, formé de flocons beaucoup plus fins que celui du lait crû ou qui est formé en présence des acides et des sels terreux, lequel est compact et tenace.

Tandis que la caséine du lait précipitée par l'alcool ou le sel marin contient 100 d'acide phosphorique pour 118 de chaux, rapport à peu près le même que dans le phosphate tribasique de chaux, la caséine du lait cuit ne contient plus que 101 de chaux pour 100 d'acide phosphorique. Cette mise en liberté de chaux ou d'alcali des phosphates alcalins (dont  $\text{Ph}^{2\text{O}^5}$  se porterait sur la combinaison phosphato-calcaïque de la caséine) détermine la production d'une combinaison protéique alcaline qui enrayer l'action de la présure et dont l'effet est annihilé par l'addition, au lait cuit, de 0<sup>rs</sup>,20 d'acide phosphorique par litre ou d'une quantité équivalente d'un autre acide (Eugling, cité par Schutzenberger) (1).

La coagulation du lait par le lab est ralentie par la présence de la salive crue ou cuite, ce qui paraît indiquer l'intervention de l'alcali de cette sécrétion; le caséum formé est mou, poreux et peu contractile (Arthus et Pagès).

Pour Arthus et Pagès, la présure, en agissant sur le caséinogène, la décompose en caséum ou caséine coagulée, et en deux matières albuminoïdes qui restent dans le petit-lait; l'une, qu'ils nomment *caséogène* (2), est coagulable vers 80°; l'autre est une *albumose* non précipitée par l'acide acétique, l'acide carbonique, le chlorure sodique à saturation, mais par le sulfate d'ammonium solide; elle est coagulée en partie par la chaleur à 100°, complètement après addition de chlorure de calcium en assez forte proportion.

Ce qui démontre, d'après les mêmes auteurs, que la coagulation du lait dans l'estomac est bien due à l'action du lab-ferment et non de l'acide, c'est que le sérum renferme leur lactalbumose; on pourrait même suivre dans l'estomac les modifications qu'éprouve la caséine du lait avant la coagulation.

Le colostrum naturel, qui n'est pas coagulé par le lab, même à 40°, devient coagulable dès qu'on l'additionne de sel de chaux; un mélange de dix centimètres cubes de colostrum avec un centimètre cube de chlorure de calcium à 1 p. 100 est caillé par le lab en dix minutes.

La coagulation du colostrum, que l'on observe dans l'estomac des jeunes animaux, résulte sans doute de l'apport des sels calcaïques qui lui sont indispensables pour se produire, soit par la salive, soit par le suc gastrique; plus le flux

(1) Schutzenberger, *Chimie générale*, t. IV, p. 233.

(2) Arthus et Pagès, *Arch. de physiol. norm. et path.*, t. XXII, p. 540, 1890.

de salive dans l'estomac est considérable, plus mou est le caséum et plus rapidement il est décomposé (Arthus et Pagès).

Duclaux (1) a protesté contre les théories qui admettent le dédoublement de la caséine, dans la coagulation par le lab, avec production de caséum et d'albumine soluble (Hammarsten, Arthus et Pagès). Dès 1883, il faisait remarquer que, si l'on filtre sur la porcelaine dégourdie du lait frais et du lait coagulé, le filtratum renferme, dans les deux cas, autant d'albumine, ce qui prouve que la coagulation ne détermine aucunement la production d'une nouvelle matière soluble. Il ajoutait aussi que, dans la formation du caséum, le phosphate de chaux qui est en suspension dans le lait ne se combine pas à la caséine, mais est entraîné mécaniquement, de telle sorte que la proportion de sel de chaux dissous dans le lait est la même après qu'avant la coagulation.

**Métacaséine.** — Kühne a observé que l'extrait du pancréas de bœuf coagule le lait, comme la présure; Roberts (2) a vérifié l'exactitude du fait pour l'extrait pancréatique du bœuf, du porc et du mouton, et montré que cet extrait transforme rapidement la caséine du lait en une modification soluble et coagulable à chaud, qu'il a nommée *métacaséine*.

Sydney Edkins (3) a étudié les conditions précises de la production et les caractères de cette métacaséine; il a, tout d'abord, constaté que l'action coagulante de l'extrait du pancréas est suractivée par le chlorure de sodium et le sulfate de magnésium, ce qui est d'accord avec l'observation de Meyer et Hammarsten que le chlorure de sodium à 4 p. 100 accélère l'action de la présure; la solution de caséine pure préparée par le procédé de Hammarsten dans l'eau de chaux, neutralisée par l'acide phosphorique, est également coagulée par l'extrait pancréatique.

Le lait n'est coagulé que par un extrait pancréatique très atténué; de même, la métacaséine ne prend naissance qu'au contact d'un extrait du pancréas ou dilué, ou vieux, ou atténué par l'action de l'acide chlorhydrique. Cette production, qu'accélère l'addition de très petites quantités de chlorure de sodium, résulte de l'intervention d'un ferment; car l'extrait pancréatique bouilli est devenu absolument inactif. La trypsine pure de Kühne ne provoque jamais la coagulation du lait, qu'elle soit en solution concentrée ou étendue; mais cette dernière donne cependant naissance à la métacaséine, tandis que la solution concentrée, comme l'extrait pancréatique très actif, transforme trop rapidement la caséine en peptone.

Le lab de l'estomac, très dilué, donne également de la métacaséine qui n'est autre que le *caséogène* de Arthus et Pagès; et il se produit, en outre, une albumose qui reste également en solution dans le petit-lait.

La métacaséine est caractérisée non seulement par sa coagulation à chaud, mais par la précipitation de sa solution par addition d'un égal volume de solution saturée de chlorure sodique, de sulfate de magnésium, ou d'acide chlorhy-

(1) Duclaux, *Ann. d. VInstit. Pasteur*, t. VII, p. 2, 1894.

(2) Roberts, *Jahr. f. Thierch.*, t. IX, p. 224, 1879.

(3) Sydney Edkins, *Journ. of physiol.*, t. XII, p. 193, et *Jahr. d. Thierch.*, 1891, p. 136.

drique à 0,5 p. 100 dont il faut une quantité beaucoup plus faible que pour précipiter la caséine non modifiée. Le produit précipité par le chlorure de sodium, lavé avec la solution salée à demi-saturée, se dissout en partie dans l'eau et peut être purifié par précipitation acétique et redissolution calcique; cette dernière solution ne coagule pas par le lab, même après addition d'acide phosphorique, mais précipite déjà, à froid, par le chlorure de calcium.

Le petit-lait, débarrassé de la métacaséine par addition très ménagée d'acide chlorhydrique dilué, puis saturé par le chlorure de sodium ou le sulfate de magnésium, laisse précipiter, cette fois, la *lactalbunose*.

### État physique de la caséine dans le lait

La plupart des auteurs admettent que la caséine se trouve dissoute, dans le lait, à l'état de caséate alcalin ou alcalino-terreux, probablement en combinaison avec le phosphate de chaux, puisque l'oxalate d'ammonium ne précipite qu'une trace de chaux; mais l'observation faite pour la première fois par Zahn, puis vérifiée par Kehrer, Duclaux, A. Gautier, etc., que la filtration du lait au moyen du vide ou d'un excès de pression sur une plaque poreuse en argile cuite (bougie de Chamberland) ne laisse passer qu'un liquide limpide, exempt de caséine, celle-ci restant sur le filtre mélangée à des corps gras, a conduit Duclaux à soutenir que la caséine n'est pas dissoute dans le lait, mais tenue en suspension à l'état de mucilage léger. A. Gautier (1) fait remarquer avec raison que, dans la filtration du lait à la bougie de porcelaine, il se dégage constamment des gaz et, en particulier, de l'acide carbonique; il en est de même, d'ailleurs, avec les solutions de caséine végétale; or il est possible et même probable que ce sont ces gaz qui maintiennent en dissolution le caséino-phosphate de chaux du lait.

### Produits de dédoublement de la caséine

Des dédoublements de la caséine, deux seulement vont nous arrêter, celui qui aboutit à la mise en liberté de la *nucleïne* phosphorée, et un autre processus découvert par Drechsel, qui donne naissance à deux bases créatiniques, la *lysatine* et la *lysatidine*.

1° *Nucleïne de la caséine, paranucleïne*. — Meissner avait observé, dans la digestion pepsique de la caséine, la formation d'un résidu insoluble auquel il donna le nom de dyspeptone. Lubavin (2) trouva que cette dyspeptone se compose de deux corps dont l'un est une nucleïne, conclusion que Chittenden (3) a combattue encore assez récemment. Clara Wildenow (4) a extrait, de la caséine du lait précipitée par l'acide acétique et purifiée, par le procédé général de prépa-

(1) A. Gautier, *Chim. biologiq.*, 1892, p. 714, 3<sup>e</sup> remarque.

(2) Lubavin, *Jahr. d. Thierch.*, t. I, p. 495, et Hoppe-Seyler, *Med. chim. Unters.*, p. 463.

(3) Chittenden, *Jahr. d. Thierch.*, t. XX, p. 48, 1890.

(4) Clara Wildenow, *Diss. inaug.*, Bern., 1893, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 46.



ration des nucléines, un résidu insoluble dans les acides, très soluble dans les alcalis et le carbonate de soude et riche en phosphore. La méthode d'Altmann ne lui a permis de constater, dans la dyspeptone de la caséine, la présence d'aucun corps identique à l'acide nucléinique ; car le produit obtenu était complètement précipité par l'acide acétique de sa solution alcaline. Ce composé contenant 3,86 p. 100 de phosphore et 0,13 p. 100 seulement de chaux, la majeure partie du phosphore ne peut être engagée que dans une combinaison organique, ce qui est contraire aux conclusions de Chittenden : cette combinaison ne peut évidemment être qu'une nucléine, car un acide nucléinique serait beaucoup plus riche en phosphore ; la caséine est donc bien une nucléo-albumine, et l'on a donné à la nucléine qui en provient le nom de *paranucléine*.

La *paranucléine* ne contient pas tout le phosphore de la caséine, mais seulement 13 p. 100, le reste passant dans les liquides de la digestion gastrique ; aussi, la caséo-albumose précipitée de la solution par le sulfate d'ammonium, renferme-t-elle une forte proportion d'acide phosphorique qu'elle perd par l'ébullition avec le carbonate de baryum (Salkowski) (1).

Ces résultats ont été confirmés par Moraczewski, qui a trouvé que la paranucléine contient de 6 à 60 p. 100 seulement du phosphore total de la caséine, suivant que la digestion dans le même suc gastrique a été prolongée (cinq jours) et en solution étendue (0,7 de caséine p. 100), ou plus courte (deux jours) et en solution cinq fois plus concentrée (3,5 de caséine p. 100). D'ailleurs, la caséine du lait de femme contient du phosphore, bien qu'elle soit exempte de nucléine (Moraczewski) (2).

Salkowski et Hahn (3) ont reconnu que les produits solubles de la digestion pepsique ne renferment pas le phosphore sous la forme d'acide orthophosphorique, ainsi que l'admet Szontagh, sauf dans le cas d'une digestion très prolongée en liquide très dilué (Moraczewski), mais à l'état d'acide métaphosphorique en combinaison organique précipitable, en même temps que la caséo-albumine, par le sulfate d'ammonium ; cet acide se transforme en acide ortho, par la digestion prolongée avec les acides étendus, par l'ébullition prolongée avec l'eau, et plus rapidement encore en présence des alcalis ou du carbonate de baryum.

Salkowski a découvert que la paranucléine, restée d'abord comme résidu d'une digestion de la caséine dans un suc gastrique très actif, se redissout à la longue et donne une solution limpide qui contient le phosphore sous la forme d'un composé organique soluble, vraisemblablement l'acide paranucléinique (Moraczewski conteste la dissolution complète de la nucléine). Il s'est associé avec Hahn (*loc. cit.*), pour déterminer les proportions variables de paranucléine persistante et insoluble et de caséo-albumine produites en faisant varier les conditions de la digestion pepsique de la caséine, au point de vue de la dilution, de la durée d'action et de l'activité de l'acide chlorhydro-pepsique ; le tableau suivant résume leurs résultats :

(1) Salkowski, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1893, n° 23, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 18.

(2) Moraczewski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XX, p. 28, 1894.

(3) Salkowski et Hahn, *Pflüger's Archiv*, t. LIX, p. 225, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 213, 1894.

CONDITIONS de la DIGESTION	PRINCIPES	PROPORTION par rapport à 100 de caséine	QUANTITÉ DE PHOSPHORE y contenue	PROPORTION RELATIVE de Ph dans le produit de la digestion
Défavorables...	Paranucléine.	18,5 à 21,05	2,11 à 2,27	41,2 à 52,5 0/0
	Caséo-albumose	81,5 à 78,95	0,51 à 0,59	58,5 à 47,5
Favorables ....	Paranucléine.	6,7 à 6,8	0,52 (?) à 2,41	4,3 à 19,0
	Caséo-albumose	93,2	0,14 à 0,87	95,7 (?) à 81

. La paranucléine contient donc non pas 4,6 p. 100 de phosphore, comme l'avait trouvé Lubavin, ni 3,85 (Clara Wildenow), mais seulement 2,11 à 2,41.

Les expériences de Kossel et autres ayant démontré l'action bactéricide des acides nucléiniques, c'est à celui qui provient de la caséine dans la digestion gastrique naturelle que l'on doit sans doute, suivant Salkowsky, attribuer l'effet antiseptique de la diète lactée sous l'influence de laquelle les fermentations intestinales sont réduites au minimum, effet que l'on avait attribué d'abord à la lactose (Winternitz) (4). La redissolution de la paranucléine, découverte par Salkowski, explique la variabilité des poids de nucléine laissées par les caséines, variabilité sur laquelle A. Gautier s'est appuyé pour prétendre que la caséine n'est pas une nucléo-albumine définie (p. 1179).

2° *Lysatine et dérivés.* — Drechsel (2) a étudié les produits de dédoublement de la caséine maintenue en ébullition pendant trois jours dans l'acide chlorhydrique, en milieu hydrogénant (étain); la réaction terminée sans dégagement de gaz carbonique, on sépare les acides amidés par les procédés habituels, et l'on traite les eaux-mères par l'acide phosphotungstique qui donne un précipité volumineux, mélange de plusieurs bases qu'on arrive à séparer à l'état de chloroplatinates ou de nitrates doubles.

Drechsel a réussi à isoler ainsi les bases suivantes :  $C^7H^{14}Az^2O^2$  et  $C^8H^{16}Az^2O^2$ , homologues l'une de l'autre, et  $C^6H^{13}Az^3O^2$ . La dernière, retirée des eaux-mères des précédentes au moyen du nitrate d'argent avec lequel elle forme le sel double  $C^6H^{13}Az^3O^2.AzO^3H.AzO^3Ag$ , contient probablement une molécule d'eau de cristallisation. Drechsel a donné, à cette base, le nom de *lysatine* et, à son anhydride, celui de *lysatidine*; ces deux bases sont respectivement homologues de la créatine et de la créatinine, ainsi qu'il ressort des formules ci-dessous :



De même que la créatine, la lysatine se dédouble sous l'influence des bases (baryte) avec production d'urée; et, comme elle a pris naissance dans un milieu

(4) Winternitz, *Zeitsch. f. physiol., Ch.*, t. XVI, p. 460, 1892.

(2) Drechsel, *Journ. f. prakt. Ch.* (2), t. XXXIX, p. 425, 1889, et *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 3096, 1890.

réducteur, à l'abri de tout phénomène d'oxydation, la formation de l'urée aux dépens des matières albuminoïdes par un processus d'hydratation, est ainsi démontrée ; il doit en être de même dans l'économie animale, et l'auteur a calculé, d'après ses résultats et ceux de Schutzenberger, que sur 100 parties d'albumine décomposée dans l'organisme, 38 parties seulement fournissent ainsi de l'urée sans oxydation.

Drechsel (1) a donné, plus tard, à la première des bases qu'il a obtenues par le dédoublement de la caséine, la dénomination de *lysidine*, avec la formule rectifiée  $C^6H^{14}Az^2O^2$  qui en fait l'homologue immédiatement supérieur de l'ornithine  $C^5H^{12}Az^2O^2$  ; et, en traitant les eaux-mères de la lysidine par le chlorure de benzoyle en présence de la soude, il a pu en retirer une benzoyllysidine, présentant une grande analogie avec l'acide ornithurique.

### CASÉINE DU LAIT DE FEMME

Tandis que la caséine du lait de vache est précipitée complètement par la saturation du liquide au moyen soit du chlorure de sodium, soit du sulfate de magnésium, celle du lait de femme n'est pas précipitée par le chlorure de sodium, mais en revanche le sulfate de magnésium la précipite plus facilement que celle des ruminants. On a cru longtemps que les acides coagulaient par la caséine du lait de femme ; Pfeiffer et Schmidt ont montré qu'ils se comportent à son égard comme avec la caséine du lait de vache, mais que le coagulum, formé de flocons très fins et très mous, se redissout, avec la plus grande facilité, dans le moindre excès d'acide ; le meilleur moyen de précipiter toute la caséine du lait de femme, il est vrai avec les autres matières albuminoïdes, consiste à additionner le lait préalablement neutralisé par l'acide chlorhydrique, de deux volumes d'alcool.

La caséine ainsi obtenue est blanche, volumineuse, légèrement acide ; au contact de l'eau, elle gonfle considérablement et semble se dissoudre ; elle se dissout très facilement dans les acides dilués.

La différence dans la facilité de coagulation et l'aspect des flocons de caséine des deux laits tient, comme l'a établi Dagiel, à une proportion différente des sels qu'ils renferment ; nous verrons, en effet, que le lait de femme contient seulement  $\frac{4}{6}$  de la quantité de chaux du lait de vache. Si l'on additionne le lait de femme de la quantité des sels calcaires qui lui manque pour le rendre semblable au lait de vache, la coagulation par l'acide acétique s'effectue plus facilement, les flocons de caséum sont aussi gros que ceux du lait de vache, quoique un peu moins compacts, pas plus sensibles à l'action d'un léger excès d'acide, et le petit-lait est parfaitement limpide ; inversement, avec la caséine du lait de vache à laquelle on enlève une partie de ses sels au moyen des acides, on peut reconstituer un lait de même teneur saline que celui de la femme et coagulé, comme ce

(1) Drechsel, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 9, 1892.

dernier, par les acides, en petits flocons mous extrêmement sensibles au moindre excès d'acide.

Courant (1) explique tout autrement les différences dont il s'agit; ayant remarqué que la coagulabilité d'une solution de caséine dicalcique décroît par l'addition d'eau de chaux, il admet que la façon dont s'effectue la coagulation du lait de femme est attribuable à ce que sa caséine est plus riche en chaux que celle du lait de vache. On peut donc rendre la coagulation du lait de vache semblable à celle du lait de femme par addition d'eau de chaux. L'auteur a constaté que cette addition d'eau calcique au lait de vache est suivie d'heureux effets dans le catarrhe gastro-intestinal des nourrissons, avec correction de la saveur par du sucre (80 centimètres cubes de lait pour 15 à 20 centimètres cubes d'eau de chaux).

Il semblerait donc que la différence entre les deux caséines de vache et de femme ne tienne qu'à des divergences dans la proportion des éléments salins du lait; cependant, les peptones qui résultent de la digestion pepsinique du lait de femme et de celui de vache ont un pouvoir rotatoire bien différent:

Peptone du lait de femme :  $2\alpha_{\text{D}} = - 79^{\circ},5$

Peptone du lait de vache :  $2\alpha_{\text{D}} = - 53^{\circ},2$

aussi allons-nous démontrer maintenant que la constitution chimique des deux caséines n'est pas du tout la même, que celle du lait de vache renferme de la nucléine qui est absente de celle du lait de femme. Et, tout d'abord, voyons comment on peut préparer la caséine pure du lait de femme.

#### Préparation de la caséine du lait de femme

1<sup>o</sup> *Procédé de Makris* (2). — Le lait saturé de sulfate de magnésium solide est mélangé à 9 volumes de solution aqueuse saturée du même sel. La caséine se précipite en flocons qui entraînent les corps gras et qu'on recueille sur filtre. Le filtratum, additionné d'acide acétique, laisse précipiter l'albumine en présence du sel magnésien. Le précipité de caséine est lavé sur filtre avec la solution saturée de sulfate de magnésium, jusqu'à élimination du sucre, puis dégraissée par l'éther additionné d'un peu d'acide acétique, lavé ensuite à l'alcool, puis à l'eau tiède.

La caséine fraîche est grise, insoluble dans l'eau froide ou chaude, un peu soluble dans l'alcool, très soluble dans les alcalis; elle retient 2 p. 100 de matières minérales, phosphates, sulfates. L'analyse élémentaire donne :

C = 52,35, — H = 7,21, — Az = 14,65 p. 100.

(1) Courant, *Centralbl. f. Gynækol.*, t. XVI, p. 210, 1892.

(2) Makris, *Dissert. inaug.*, Strasbourg, 1876, d'après Schutzenberger, *Chim. génér.*, t. IV, p. 285.

2° *Procédé de Wroblewski* (1). — Le lait frais est additionné de sulfate d'ammonium dans la proportion de 600 grammes par litre ; le précipité caséux, recueilli sur filtre, est lavé à deux reprises avec une solution du sel ammoniacal à 30 p. 100, puis soigneusement broyé et réduit en poussière en ajoutant de petites quantités d'eau, étendu à trois quarts de litre et centrifugé. Le liquide opalescent est filtré sur toile épaisse, additionné de 400 centimètres cubes d'éther exempt d'alcool, et agité doucement, mais longtemps. L'éther s'empare des graisses ; la solution aqueuse de caséine est filtrée, puis précipitée par 100 centimètres cubes d'acide acétique déci-normal. Le précipité est traité par 750 centimètres cubes de sulfate d'ammonium saturé, agité, lavé avec la solution à 30 p. 100 jusqu'à disparition de toute réaction acide, puis dialysé vigoureusement jusqu'à presque complète élimination des sulfates. Le produit est traité par la soude normale à 1 p. 100 ajoutée goutte à goutte jusqu'à dissolution complète du précipité et faible réaction alcaline, puis reprécipité par l'acide acétique déci-normal en léger excès, dialysé, lavé à l'alcool et à l'éther, et enfin séché.

Le produit analysé, contient :

C = 52,24, — H = 7,32, — Az = 44,97, — Ph = 0,68, — S = 1,417, — O = 23,66

valeurs très rapprochées de celles qu'à obtenu Makris, mais assez différentes, surtout pour le soufre, des nombres de Hammarsten relatifs au lait de vache. Cette caséine ainsi préparée retient 1 p. 100 de cendres, phosphate de chaux, traces de magnésium et de fer que l'on ne peut enlever d'aucune façon et au sujet desquelles l'auteur conclut qu'elles sont unies chimiquement à la caséine.

Les eaux-mères de la précipitation de la caséine par le sulfate d'ammonium, filtrées, puis saturées de chlorure sodique, donnent un nouveau précipité floconneux, blanc, qui, après purification, laisse une poudre blanche plus difficilement soluble dans les alcalis que la caséine de femme, en revanche plus facilement soluble dans l'acide chlorhydrique ; la digestion pepsinique la dissout intégralement sans laisser de résidu, et l'analyse élémentaire permettrait de leur assigner la formule  $C^{150}H^{292}Az^{43}PhS^{60}$  (Wroblewski).

**Propriétés de la caséine du lait de femme.** — La caséine de femme est grise, amorphe, insoluble dans l'eau qui la gonfle, plus difficilement soluble dans l'acide chlorhydrique dilué que la caséine de vache, plus facilement dissoute dans un petit excès d'acide acétique que celle-ci, soluble avec une très faible opalescence dans la potasse et les alcalis ainsi que les terres alcalines, précipitée de ses solutions par saturation à l'aide du chlorure de sodium, en flocons légers, très gonflés, alors que celle du lait de vache donne, dans les mêmes conditions, des flocons lourds et gros, adhérents aux parois du vase et s'agglomérant entre eux jusqu'à prendre le volume de grains de riz.

La différenciation de la caséine du lait de femme de celle de la vache, au point de vue de la présence ou de l'absence d'une nucleine, a fait l'objet des

(1) Wroblewski, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 241, 1894.

recherches récentes de Szontagh et de Wroblewski dont les résultats sont en parfaite harmonie. Biedert avait déjà attribué les caractères dissemblables des deux caséines à une constitution chimique différente; c'était également l'opinion de Hammarsten (1). Szontagh (2) a montré, dès 1892, que, tandis que la caséine de vache est une nucléo-albumine qui laisse, par une digestion gastrique, comme le lait lui-même, un résidu insoluble de nucleine dans la proportion de 7,3 à 12,37 p. 1,80, la caséine du lait de femme, précipitée par l'alcool, ne donne aucun résidu nucleinique et n'est, par suite, pas une vraie caséine.

Dans un nouveau et très intéressant travail sur la teneur en nucleine des deux faits, et les transformations de leur matière albuminoïde sous l'influence du suc pancréatique, le même auteur (3) a obtenu, tout d'abord, des résultats confirmatifs de ce que nous avons dit précédemment, puis des données nouvelles sur la digestion pancréatique des caséines. Les deux laits, traités par l'acide chlorhydrique, puis fortement étendus d'eau (10 à 20 volumes) et portés à 40°, donnent un coagulum sous l'influence d'un courant de gaz carbonique; dans le lait de femme, le précipité est en flocons très fins et paraît moins abondant que celui que donne l'alcool, tandis que les flocons sont plus gros pour le lait de vache. Le coagulum du lait de femme, lavé à l'eau, puis traité par l'alcool et l'éther, forme une poudre grisâtre, farineuse, que la pepsine chlorhydrique dissout sans laisser le moindre résidu, alors que la caséine de vache donne une proportion notable de nucleine insoluble. Les deux sortes de nucleine mises en digestion dans le suc pancréatique se dissolvent tout d'abord complètement, puis il se sépare du liquide une partie solide qui constitue un résidu définitif de la digestion. Ce résidu, toujours exempt de nucleine pour la caséine de femme, peut n'en pas contenir du tout avec la caséine de vache; car si la nucleine est réfractaire à l'action d'un suc pancréatique exactement neutralisé, elle est dissoute par l'alcali et d'autant plus que l'alcalinité du suc est plus forte; aussi les résidus de digestion pancréatique de la caséine varient-ils de quantité, d'aspect et probablement aussi de nature, suivant l'alcalinité du milieu.

Wroblewski (4) a observé également que, tandis que le produit de la digestion gastrique de la caséine de femme reste limpide, la caséine de vache donne un précipité floconneux, blanc, de *paranucleine* qui, après une digestion de six mois dans l'acide chlorhydrique, ne donne plus aucune réaction des matières albuminoïdes et s'est considérablement enrichie en phosphore. L'auteur en conclut, conformément aux théories de Liebermann, que la paranucleine du lait de vache est constituée par la combinaison d'une matière albuminoïde avec l'acide paranucleinique, lequel reste insoluble dans le liquide par une digestion prolongée de la paranucleine dans le milieu acide qui dissout la matière albuminoïde.

Moraczewski (5) a constaté que, malgré l'absence de nucleine dans les produits de la digestion gastrique du lait de femme, la caséine spéciale renferme

(1) Hammarsten, *Lehrb. d. physiol. Chem.*, Wiesbaden, 1891.

(2) Szontagh, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 168, 1892.

(3) Szontagh, *Ungar. Archiv f. Med.* 1894, Jahrg. III, et *Jahr. f. Thierch.*, 1894, p. 209.

(4) Wroblewski, *loc. cit.*

(5) Moraczewski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XX, p. 28, 1894.

néanmoins du phosphore ; c'est ce qui résulte, d'ailleurs, des analyses centésimales de Makris et de Wroblewski.

## MATIÈRES ALBUMINOÏDES DU PETIT-LAIT

Le petit-lait représente le lait débarrassé du caséum, et contient, par suite, la lactose et les sels qui étaient en solution dans le liquide entier ; mais, suivant son mode de préparation, il peut renfermer ou non des matières albuminoïdes restées en solution.

Le petit-lait obtenu à l'aide de la *chaleur et des acides* peut être considéré comme privé presque entièrement de substances protéiques. Tel, par exemple, le liquide obtenu par Radulescu (1) en chauffant cinq à dix-huit minutes, dans un bain-marie non bouillant, 100 centimètres cubes de lait additionné de 2 centimètres cubes d'acide acétique à 20 p. 100. Le sérum séparé par le simple repos du lait pur est limpide, verdâtre ; il est trouble et laiteux même après filtration, si le lait a été mouillé au préalable ; sa densité à la balance de Westphal n'est jamais inférieure à 1027 ; il donne un extrait sec de 6<sup>rs</sup>,3 à 7,5 p. 100, dont 0,22 à 0,28 p. 100 de corps gras.

Cependant, Hammarsten admet l'existence, dans cette sorte de petit-lait, d'une matière albuminoïde qu'il appelle *protéide* du petit-lait et qui, d'après Halliburton (2), serait très voisine du caséinogène auquel il ressemble par sa manière de se comporter sous l'influence de la chaleur ; mais il n'est pas précipité par l'acide acétique, ni coagulé par le lab, mais par l'alcool ou l'acide azotique ; le précipité nitrique, un peu soluble à chaud, ne se reforme pas par le refroidissement.

Le petit-lait obtenu par le *lab* dont l'action est si rapide, contient, outre la lactose et les sels, la *lactoglobuline* et la *lactalbumine* ; voici la composition, pour 100 parties, d'un tel petit-lait, d'après Fleischmann :

Substances albuminoïdes..	1,05		Sels minéraux.....	0,82
Corps gras.....	0,10		Acide lactique et pertes..	0,33
Lactose.....	4,40		Eau.....	93,30

Le sérum du lait caillé en quelques minutes par l'addition de présure sèche possède une densité qui varie de 1029 à 1031, soit en moyenne 1030 à 15° (1) et laisse de 6<sup>rs</sup>,7 à 7,1 d'extrait sec p. 100 (Lescœur) (3).

Nous allons dire quelques mots des matières albuminoïdes du petit-lait ; mais nous rappellerons que le procédé de séparation de ces matières entre elles et de

(1) Radulescu, *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 143, 1890 ; dans ses expériences, l'addition au lait de  $\frac{1}{10}$  d'eau faisait baisser la densité du petit-lait de 0,0005 à 0,001, l'extrait de 0,3 à 0,5 et les graisses de 0,02 p. 100.

(2) Halliburton, *Journ. of physiol.*, t. XI, p. 448, 1890.

(3) Lescœur, *Rev. intern. des falsif. des denrées alim.*, t. VIII, p. 12, et *J. de pharm. et de Chim.*, 1893, t. I, p. 395 ; pour toute addition d'eau de 4 p. 100, la densité diminue de 0,01 et l'extrait de deux grammes au litre.

la caséine a été indiqué d'abord par Sebelien (p. 1176), et nous y adjoindrons le suivant dû à Arthus (1) :

Le lait frais est additionné de présure qui détermine la coagulation rapide de toute la *caséine* ; le sérum filtré est saturé, à 15 ou 20°, de sulfate de magnésium ou de chlorure de sodium qui précipite la *globuline* ; le liquide filtré, additionné d'une trace d'acide acétique et chauffé, laisse coaguler l'*albumine*.

### LACTOGLOBULINE

La présence de la lactoglobuline en très petite quantité dans le lait, annoncée par Sebelien, contestée par Halliburton, affirmée de nouveau par Sebelien, a été confirmée par Hewlett (2), puis par Arthus (1). Cette lactoglobuline existe en plus forte proportion dans le colostrum (Halliburton). Sa solution dans le chlorure de sodium est coagulée par la chaleur entre 74 et 76°.

### LACTALBUMINE

La présence de la lactalbumine dans le lait, déjà indiquée par Hoppe-Seyler, Pfeiffer, a été démontrée à nouveau par Sebelien, Halliburton, Arthus, etc.

Sebelien redissout dans l'eau le précipité que forme l'acide acétique dans la solution saturée de sel magnésien après élimination de la lactoglobuline, neutralise exactement, puis sature à nouveau de sulfate de magnésium et filtre le liquide, puis le reprécipite par l'acide acétique. Le précipité recueilli sur filtre, fortement exprimé, est redissous dans l'eau, soumis à une active dialyse, puis enfin filtré et précipité par l'alcool ; le précipité, lavé à l'éther et desséché à l'air, se transforme en une poudre blanche, soluble dans l'eau.

Cette albumine se distingue absolument de l'albumine du sérum, d'abord par son pouvoir rotatoire

$$[\alpha]_D = -36,4 \text{ au lieu de } -56,$$

puis par la température de coagulation ; la solution aqueuse, aussi pauvre que possible en sels, devient déjà opalescente entre 62 et 67° et donne un coagulum à 72° ; la coagulation ne se produit plus qu'à 80-84°, si la dose de sel augmente dans le liquide. La solution aqueuse est précipitée par la saturation à l'aide du sulfate de soude à 30°.

(1) Arthus, *Arch. de physiol.*, t. XXII, p. 673, 1893.

(2) Hewlett, *Journ. of. physiol.*, t. XIII, p. 797, 1893.



La lactalbumine renferme

C = 52,19, — H = 7,18, — Az = 15,77, — S = 1,73 p. 100.

D'après Béchamp, la solution de la lactalbumine dans le carbonate d'ammonium possède un pouvoir rotatoire différent, suivant qu'elle provient du lait de femme ou du lait de vache :

Lactalbumine de femme	$\alpha_{[D]} = - 75^{\circ}$
— de vache	$\alpha_{[D]} = - 83^{\circ}$ à $85^{\circ},6$

**Lactoprotéine.** — Millon et Commaille ont donné le nom de lactoprotéine à une substance qu'ils ont précipitée, à l'aide du nitrate mercurique, du petit-lait débarrassé de matières albuminoïdes par la coction en présence de l'acide acétique. Cette matière, incoagulable par la chaleur et les acides, précipitée par le tannin, le sous-acétate de plomb ammoniacal, les sels mercuriques, n'existe pas dans le lait frais, suivant Selmi, et ne paraît être qu'une leucéine résultant du dédoublement partiel des matières albuminoïdes par hydratation (Schutzenberger) (1).

**Peptones.** — La présence de traces de peptones dans le lait, indiquée autrefois, a été démontrée inexacte par Hofmeister, Hammarsten, Dogiel, Halliburton, qui n'en ont pas plus trouvé dans le lait de vache que dans celui de femme.

## II. — MATIÈRE SUCRÉE DU LAIT

Les éléments hydrocarbonés du lait sont la lactose et une trace de dextrine signalée par A. Béchamp (2).

La lactose, sucre de lait, a été étudiée ailleurs. Esbach avait prétendu que le sucre de lait jouit de propriétés différentes, suivant les laits dont il provient; Denigès (3) a fait justice de cette assertion, et démontré que la lactose est toujours identique à elle-même, qu'elle provienne du lait de femme, de vache, de jument, d'ânesse, de chèvre, de brebis ou de chienne.

L'alcool que A. Béchamp a signalé dans le lait de vache (0,5 p. 1000) et d'ânesse (1,2 p. 1000), à côté d'un peu d'acide acétique (0,36 p. 1000), paraît provenir, comme l'acide lactique, d'une fermentation de la lactose et ne pas préexister dans le lait absolument frais.

## III. — CORPS GRAS DU LAIT

Les principes gras contenus dans le lait constituent, par leur agglomération, le **beurre naturel animal**. La composition du beurre varie légèrement pour chaque lait; celui de vache est naturellement le mieux connu; Chevreul y avait trouvé 68 de margarine, 2 de butyrine, 30 d'oléine p. 100, avec une faible proportion

(1) Schutzenberger, *Chimie générale*, t. IV, p. 291.

(2) A. Béchamp, *Bull. de la Soc. chim.*, t. VI, p. 82, 1891.

(3) Denigès, *Journ. de Pharm. et de Chim.*, t. XXVII, p. 413, 1893.

de stéarine, caproïne et caprine. Après avoir établi que la margarine naturelle n'existe pas comme principe gras, Heintz a reconnu, dans le beurre, la présence de la palmitine et de l'oléine qui prédominent, avec un peu de stéarine, de myristine et de butyrine.

Le beurre de vache contient, d'après Duclaux : 93 p. 100 des trois principes gras les plus importants, palmitine, stéarine et oléine, 4,4 de butyrine, 2,5 de caproïne, 0,4 de capryline et de caprine et une faible quantité d'acide butyrique libre.

Le beurre, abandonné à l'air, absorbe de l'oxygène, mais ne dégage d'acide carbonique que très tard, en même temps qu'il se produit de l'acide formique. Le rancissement du beurre, dû à une saponification partielle des glycérides inférieurs sous l'influence de l'eau, ne paraît pas provoqué par des microbes, sauf quand le produit mal lavé renferme de la caséine; il est favorisé par l'air, la lumière et le contact des acides, arrêté ou retardé par les antiseptiques, le sel, le borax, et la simple fusion, avec filtration, pour séparer les corps gras de l'eau et de la caséine.

#### IV. — MATÉRIAUX SALINS DU LAIT

Le lait contient de 2 à 7 p. 1000 de matières minérales, résidu de calcination composés de chlorures et phosphates alcalins, de phosphates alcalino-terreux et d'un peu de sulfates et d'oxyde de fer. Mais, à côté de ces composés minéraux, on a découvert, dans le lait, la présence de l'acide citrique sous forme de citrate de soude, lequel joue un rôle important dans le maintien en dissolution des phosphates terreux non combinés à la caséine, et sur lequel nous allons nous arrêter un instant.

#### ACIDE CITRIQUE

La présence de l'acide citrique dans le lait a été découverte par Henkel (1888); en évaporant le petit-lait neutralisé par l'eau de chaux, il a obtenu un précipité cristallin composé, pour les trois quarts, de citrate de chaux; le litre de lait de vache lui a donné de 0<sup>gr</sup>,9 à 1 gramme d'acide citrique. Quelques années après, Henkel (2) confirmait ses premiers résultats et déclarait faire partie constituante du lait de vache l'acide citrique qu'il avait, d'ailleurs, fréquemment trouvé dans des dépôts cristallins spontanément formés dans le lait condensé, mais il n'admettait pas sa présence dans le lait de femme.

La même année, Scheibe (3) indiquait un procédé de dosage de l'acide

(1) Henkel, *Chem. Centralbl.*, t. XIX, p. 1561, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XVIII, p. 94, 1888.

(2) Henkel, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 129, 1891.

(3) Scheibe, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 130.

citrique dans le lait, et reconnaissait sa présence constante non seulement dans le lait de vache, mais aussi dans celui de la femme, bien qu'en moindre quantité; le lait de chèvre lui en donnait de 1 gramme à 1<sup>er</sup>,5 par litre. Vaudin en a trouvé de 1 gramme à 1<sup>er</sup>,5 dans le lait de vache.

**Extraction de l'acide citrique du lait.** — On écrème, par la centrifugation, 20 litres de lait frais, puis les coagule par la présure; le sérum, filtré, est bouilli avec de l'oxyde de plomb, filtré, et précipité par l'acétate de plomb. Le précipité, lavé sur filtre, est ensuite délayé dans l'eau et décomposé par un courant de gaz sulfhydrique; le filtratum, évaporé dans le vide, laisse un résidu qu'on traite à 65° par l'éther et qu'on abandonne plusieurs jours au contact du dissolvant en agitant fréquemment; la solution éthérée, filtrée, est distillée, et le résidu aqueux, desséché à froid, donne des cristaux d'acide citrique qu'on purifie par de nouvelles cristallisations (Vaudin) (1).

**Origine de l'acide citrique du lait.** — Scheibe a institué un certain nombre d'expériences pour arriver à élucider la question de l'origine de l'acide citrique qui doit être envisagé comme un des éléments normaux du lait puisque, après avoir été trouvé dans le lait de vache (Henkel), de femme et de chèvre (Scheibe), il a été également retiré de lait de jument (0<sup>er</sup>,6 à 0<sup>er</sup>,8 au litre, Vaudin).

Scheibe est arrivé, en suite de ses expériences, aux conclusions suivantes : l'acide citrique du lait ne tire pas son origine des acides organiques que peuvent renfermer les aliments végétaux; car il existe, en minime quantité il est vrai, dans le lait de femme; il n'augmente pas après l'ingestion d'acide citrique; il persiste dans le lait pendant le jeûne, dans l'alimentation extrêmement réduite, ou réduite à l'usage du pain, de la farine de froment ou de pois qui sont complètement exempts d'acide citrique.

Il ne provient pas davantage de la cellulose dissoute dans l'intestin des herbivores et des acides organiques auxquels elle donne naissance; on le trouve, en effet, dans le lait de la femme, et nous venons de voir que son excrétion persiste dans le jeûne ainsi qu'avec un régime de farineux. Scheibe en conclut que, de même que la caséine, la lactose et les corps gras, l'acide citrique doit être considéré comme un produit de sécrétion fabriqué de toutes pièces dans les glandes mammaires. Vaudin a une tendance à le faire dériver d'une modification chimique de la lactose dans les cellules glandulaires dont la *fonction citrogénique*, variable avec les espèces, a pour but d'assurer la solubilité partielle du phosphate de chaux contenu dans le lait.

**Rôle physiologique de l'acide citrique dans le lait.** — Le rôle de l'acide citrique, dans le lait, paraît intimement lié à la présence des phosphates terreux, ainsi qu'il résulte des recherches de Duclaux et de Vaudin.

On a vu précédemment que Duclaux (2) soutient que le caséum du lait

(1) Vaudin, *Ann. de l'Institut. Pasteur*, t. VIII, p. 502, 1894.

(2) Duclaux, *Ann. de l'Institut. Pasteur*, t. VII, p. 2.

entraîne le phosphate de chaux mécaniquement, et non à l'état de combinaison chimique, et que la richesse du petit-lait en sels calcaïques solubles est la même que celle du lait primitif. Il a analysé les cendres d'un lait entier de Norvège et du même lait filtré à la bougie de porcelaine, et obtenu, pour 100 centimètres cubes, les nombres suivants :

ANALYSE DES CENDRES D'UN LAIT DE NORWÈGE (DUCLAUX)

	LAIT ENTIER	LAIT FILTRÉ	DIFFÉRENCE, SEL EN SUSPENSION
Acide phosphorique $\text{Ph}^2\text{O}^5$ ...	0,213	0,088	0,125
Chaux $\text{CaO}$ .....	0,178	0,051	0,127
Magnésie $\text{MgO}$ .....	0,017	0,011	0,006
Alumine et oxyde de fer.....	0,005	0,002	0,003
Autres éléments.....	0,339	0,302	0,037
TOTAL.....	0,752	0,454	0,298

Ces résultats permettent d'en déduire, par le calcul, que les sels en suspension dans le lait sont formés de 0,235 de phosphate tricalcique, 0,013 de phosphate trimagnésien et 0,006 de phosphate de fer et d'alumine, soit en tout 0,254 de phosphates insolubles. Il y a un petit excédent de 0<sup>rs</sup>,007 d'acide phosphorique appartenant, sans doute, à un phosphate soluble retenu par le caséum sur le filtre ; car, si on voulait l'attribuer à la caséine, celle-ci ne contiendrait que 0<sup>rs</sup>,75 p. 1000 de phosphore, c'est-à-dire environ dix fois moins que ne l'admettent les divers auteurs. Des résultats analogues ont été obtenus avec d'autres échantillons de lait de vaches nourries comme d'habitude, ou fourragées avec addition de phosphates dont la présence n'a pas modifié sensiblement la teneur des cendres qui contenaient de 0<sup>rs</sup>,194 à 0<sup>rs</sup>,227 d'acide phosphorique pour 0<sup>rs</sup>,168 à 0<sup>rs</sup>,189 de chaux. Voici, d'ailleurs, les nombres très concordants fournis par l'analyse du lait d'animaux d'espèces diverses :

ORIGINE DE LA VACHE	CANTAL	NORWÈGE	NORMANDIE	VACHES FOURRAGÉES avec EXCÈS DE PHOSPHATES	
Phosphate tricalcique.....	0,337	0,329	0,311	0,336	0,350
Acide phosphorique en excès.	0,065	0,062	0,051	0,073	0,063
Autres sels.....	0,346	0,379	0,388	0,337	0,337
Cendres totales pour 100 <sup>cc</sup> .	0,748	0,750	0,750	0,766	0,750

L'auteur conclut, de ses recherches, que le lait frais aussi bien que le lait stérilisé ou condensé par la chaleur renferme environ le double de phosphate de chaux en suspension qu'en dissolution ; mais si le lait s'acidifie, le sel en suspension se dissout à son tour. Quant à la cause du maintien du phosphate de chaux en solution dans le lait frais, Duclaux l'attribue à la présence de l'acide citrique

en combinaison avec la soude que l'on retrouve libre dans les cendres où elle sature le phosphate bibasique naturel, et *conclut à l'existence, dans la partie soluble du lait, de nombres à peu près égaux de molécules de phosphate tricalcique, phosphate bisodique et citrate de sodium.*

Cette idée a été reprise par Vaudin(1). Pour arriver à expliquer comment il se fait que le lait frais, filtré à 0° sur une plaque d'argile, donne un liquide qui, sous l'influence de la chaleur, laisse le phosphate de chaux se précipiter, puis rentrer en solution après le refroidissement du liquide, l'auteur avait d'abord invoqué la diminution, par la chaleur, de l'acidité des matières protéiques en solution et, conséquemment, de leur action dissolvante à l'égard des sels de chaux dont une partie se précipite, dès lors, sous l'influence de la chaleur.

Vaudin (2) a rejeté, plus tard, l'hypothèse de l'intervention des matières albuminoïdes, et attribué la solubilité du phosphate de chaux à l'acide citrique contenu dans le lait à l'état de sel alcalin ; il a démontré, en effet, que le phosphate tricalcique à l'état gélatineux se dissout dans le citrate de soude, et que la solution, portée à l'ébullition, abandonne une grande partie de son phosphate qui ne se redissout qu'incomplètement et difficilement à froid, beaucoup mieux si le liquide renferme une quantité équivalente de phosphate disodique, ce qui est d'accord avec l'hypothèse finale de Duclaux.

Il a démontré, ensuite (3), que l'addition de lactose assure la redissolution complète du précipité de phosphate tricalcique et permet de diminuer la dose de citrate de sodium ; une solution aqueuse de citrate de soude, phosphate disodique et phosphate tricalcique gélatineux à équivalents égaux, additionnée de lactose, se comporte absolument comme les matières albuminoïdes vis-à-vis de la chaleur : coagulation à 70°-80° et redissolution à froid, — du filtre de terre poreuse : rétention partielle du sel calcaire sur le filtre, — des sels alcalins : précipitation après saturation, soit à froid, soit à 40°-50°. Il en résulte que les divers traitements qui, dans l'étude du lait, amènent la précipitation de la caséine, déterminent aussi l'entraînement du phosphate de chaux, d'où cette croyance erronée que les substances protéiques contribuent à dissoudre les phosphates terreux dans le lait, à laquelle les faits précédents obligent à substituer la conclusion que *le phosphate de chaux du lait est maintenu en solution par le citrate de soude et la lactose.*

L'auteur a démontré, en outre, que les sels alcalins de plusieurs acides organiques fixes, notamment les malates, les tartrates, assurent également, en présence des sucres, la dissolution du phosphate de chaux, mais plus difficilement que les citrates ; puis que toutes les influences qui peuvent détruire ou modifier l'équilibre moléculaire des sels dissous dans les mélanges précédents ou dans le lait filtré, tendent à précipiter du phosphate tricalcique avec excès de base à l'état de citrate, et à augmenter l'acidité du liquide surnageant.

(1) Vaudin, *Bull. de la Soc. chim.*, 1892, t. VII, p. 489.

(2) Vaudin, *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. VIII, p. 502, 1894.

(3) Vaudin, *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. VIII, p. 856, 1894.

## DES PHOSPHATES DANS LE LAIT

Le lait, étant l'aliment complet du premier âge, doit contenir, outre les trois espèces de principes alimentaires, albumine, graisses et hydrocarbonés, les sels nécessaires à la formation des tissus osseux et nerveux, c'est-à-dire les phosphates; et, de fait, les phosphates alcalins et terreux prédominent dans ses cendres. Il nous reste peu de choses à ajouter aux travaux que nous avons résumés précédemment sur le rôle de l'acide citrique et de la lactose dans le maintien en dissolution d'une partie du phosphate de chaux.

Duclaux a démontré que le lait de vache contient en suspension, outre le phosphate de chaux, un mélange de phosphates de magnésie, de fer et d'alumine; voici, d'ailleurs, quelques-unes de ses analyses de cendres du lait (1):

## COMPOSITION DES CENDRES DU LAIT (DUCLAUX)

1° Éléments en suspension	
Phosphate de chaux.....	0,222
— de magnésie.....	0,008
— de fer et d'alumine.....	0,002
Acide phosphorique en excès.....	0,006
Éléments non dosés.....	0,042
} 0,280 pour 100 <sup>cc</sup>	
2° Éléments en dissolution	
Phosphate de chaux.....	0,107
— de soude.....	0,104
Chlorure de sodium.....	0,140
Éléments non dosés.....	0,104
} 0,455 pour 100 <sup>cc</sup>	

D'après ces résultats, il semble que les deux tiers du phosphate de chaux sont en suspension dans le lait et que, sans tenir compte de la nature de l'élément basique, les phosphates se départagent en quantités à peu près égales entre les éléments dissous et ceux qui sont en suspension.

Si l'on dissout les cendres du lait dans l'acide acétique additionné d'une goutte ou deux d'acide chlorhydrique étendu et qu'on traite le liquide par l'ammoniaque, on en précipite l'ensemble des phosphates de chaux, de magnésie, de fer et d'alumine dans la proportion de 0,350 à 0,375 p. 100 (Duclaux, *l. cit.*, p. 16).

Hermann Timpe(2) attribue, aux phosphates, un rôle dans la fermentation lactique du lait. D'après l'auteur, les phosphates contenus dans le lait à l'état bibasique neutralisent l'acide lactique de fermentation jusqu'à ce qu'ils soient complètement transformés en sels monobasiques; dans ces conditions, 100 grammes de lait peuvent neutraliser 0<sup>gr</sup>,2536 d'acide lactique; la chaux combinée à la

(1) Duclaux, *Ann. de l'Institut. Pasteur*, t. VII, p. 41 et 43, 1893.

(2) H. Timpe, *Chem. Zeitg.*, t. XVII, p. 737, 1893, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 209.

caséine (1<sup>r</sup>,35 p. 100 de caséine, d'après Söldner) agit aussi dans le même sens et neutralise 0<sup>r</sup>,1402 d'acide organique.

### Variations de composition du lait

Nous allons étudier successivement les variations de composition du lait dans la série animale, et celles qui se produisent sous des influences diverses, fonctionnelles ou autres.

#### DU LAIT DANS LA SÉRIE ANIMALE

1<sup>o</sup> *Lait de femme*. — Le lait de femme de bonne constitution est blanc, légèrement bleuâtre et opalin après dilution aqueuse, de saveur douce presque sucrée, à peu près inodore, alcalin en tournesol; très sensible à l'action des acides, il est difficile de le coaguler, même à chaud, par l'acide acétique, dans le moindre excès duquel les flocons mous et ténus de caséine se redissolvent avec la plus grande facilité (Pfeiffer et Schmidt). Il est coagulé par le lab; la saturation par le sulfate de magnésium, mais non par le chlorure de sodium, en précipite la caséine. Le liquide saturé de sel magnésien renferme encore de la *tactoglobuline* et de la *lactalbumine*, toutes deux éliminées par la coction en présence d'un peu d'acide acétique, et de la *galactozymase* distincte de celle des autres laits en ce qu'elle saccharifie l'amidon, au lieu de le fluidifier simplement (A. Béchamp).

On a vu précédemment que la digestion du lait de femme dans un suc gastrique acide ne laisse pas de résidu de nucleine et donne une peptone qui diffère, par son pouvoir rotatoire, de celle qui provient du lait de vache (p. 1190). D'après Béchamp, la lactose du lait de femme cristallise à l'état farineux, et il ne contient pas de matières extractives précipitables par le sous-acétate de plomb.

2<sup>o</sup> *Lait de vache*. — Ce lait a été étudié précédemment dans les plus grands détails; il est blanc jaunâtre, et donne un coagulum qui renferme toute la caséine quand on l'acidule légèrement par l'acide acétique, surtout à chaud. Il contient des matières précipitables par le sous-acétate de plomb et très voisines de la dextrine (A. Béchamp).

3<sup>o</sup> *Lait de jument et d'ânesse*. — Le lait de jument est à peu près neutre, de saveur presque nulle; sa caséine ressemble beaucoup, par ses caractères, à celle du lait de femme; il contient, en outre, de l'albumine et des peptones. C'est lui qui, par une fermentation spéciale, donne le *koumys* des Tartares, boisson nutritive et alcoolique employée aujourd'hui en thérapeutique.

Le *lait d'ânesse* est le plus pauvre en matériaux solides et particulièrement en graisses et en matières albuminoïdes; mais c'est aussi celui qui se rapproche le plus du lait de femme par la proportion de ses principes. Béchamp y a signalé la présence d'une minime quantité d'alcool et d'acide acétique.

Le *lait de chèvre* est plus épais, jaunâtre et de saveur très prononcée; la crème s'en sépare difficilement. Le *lait de brebis*, très blanc, est riche en beurre et en caséine, de même que le précédent. Le *lait de chamelle*, assez semblable au lait de vache, est cependant plus pauvre en corps gras et plus riche en sucre et sels. Le *lait de truie* est épais, filant et, comme celui du *chien*, se coagule par la chaleur; il ne contiendrait, d'après Gautier, presque exclusivement que de l'albumine.

### Variations de composition du lait sous des influences diverses

Nous ferons rentrer les causes diverses de variation de composition du lait, en dehors de la question d'espèce animale, dans les trois divisions suivantes : — 1° états divers de l'organisme; — 2° variations fonctionnelles; — 3° influences pathologiques.

#### 1° Variations suivant les divers états de l'organisme

a) *Age*. — Chez la *femme*, la composition du lait n'éprouve que des modifications très faibles sous l'influence de l'âge de la nourrice; avant vingt ans, le lait est plus riche en principes divers autres que la lactose et, après trente-cinq ans, il contient moins de sels; de vingt à trente ans on observe une diminution de la caséine et une augmentation de la lactose. Voici, d'ailleurs, un tableau qui permet de comparer les résultats obtenus par Becquerel et Vernois sur cette influence de l'âge :

INFLUENCE DE L'ÂGE SUR LA COMPOSITION DU LAIT DE FEMME (B. ET V.)

1000 PARTIES RENFERMENT	DE 15 à 20 ANS	DE 20 à 25 ANS	DE 25 à 30 ANS	DE 30 à 35 ANS	DE 35 à 40 ANS
Eau .....	869,85	886,91	892,96	888,06	894,94
Extrait sec.....	130,15	113,09	107,04	111,94	105,06
Caséine.....	55,74	38,73	36,53	42,33	42,07
Beurre.....	37,38	28,21	23,48	28,64	22,33
Lactose.....	35,23	44,72	45,77	39,53	39,60
Sels.....	1,80	1,43	1,46	1,44	1,06

Fleischmann a constaté, chez la *vache*, que la quantité de lait sécrétée annuellement augmente depuis le premier (1.530 litres) jusqu'au sixième veau (2.350 litres), pour décroître ensuite jusqu'au dernier (480 litres après le quatorzième veau).

b) *Influence de la constitution*. — On admet, sans preuves bien nettes, que le lait



des brunes est préférable à celui des blondes et des rousses ; Lhéritier a trouvé le premier plus riche en principes divers, mais Becquerel et Vernois n'ont pu vérifier le fait ; il y a donc, là, tout un côté de la question de la valeur du lait qui reste entière à étudier.

c) *Influence de la race.* — Il est démontré aujourd'hui que la race exerce une influence manifeste sur la composition et l'abondance relative du lait, indépendamment de l'alimentation (Marchand, Kühne, Lehmann, etc.). Les documents du Laboratoire municipal de Paris (1) renferment de nombreuses analyses faites dans le but de résoudre la question. Le lait des races pures paraît plus abondant et meilleur ; il semble qu'il y ait, d'ordinaire, un rapport inverse entre les divers éléments du lait et que, par exemple, les laits riches en caséine soient pauvres en beurre et inversement ; le même fait a, d'ailleurs, été observé souvent chez la femme et la chèvre.

d) *Influence du côté de la mamelle.* — Sourdat, puis Brunner ont signalé des différences dans la composition du lait des deux mamelles, celle de droite donnant un liquide plus riche en matériaux solides. Le fait n'a pu être vérifié par d'autres auteurs ; cependant, plus récemment, Alèn (2) a constaté que le lait des deux seins contenait une proportion différente de corps gras.

## 2° Variations fonctionnelles

a) *Alimentation.* — Si l'alimentation est considérée comme l'une des causes principales qui peuvent influencer sur la composition du lait, son influence n'est cependant pas très prononcée.

Chez la *femme*, une nourriture substantielle, aussi bien que les boissons plus abondantes augmentent la quantité du lait ; un régime exclusivement animalisé augmente la proportion des graisses, un peu moins celle de la caséine, mais abaisse un peu celle de la lactose (Subbotin). Le régime végétal, les féculents, diminuent le volume de la sécrétion, la caséine et le beurre, mais augmentent le sucre de lait ; l'alimentation riche en corps gras n'augmente pas la proportion de beurre et peut même diminuer et quelquefois supprimer la sécrétion.

Chez les *carnivores*, sous l'influence d'une alimentation purement animale, la caséine disparaîtrait peu à peu, suivant A. Gautier, remplacée par de l'albumine, ainsi qu'on peut s'en assurer chez la chienne.

Le tableau suivant fait ressortir cette influence du régime alimentaire sur la composition de la sécrétion lactée :

(1) *Documents du Laboratoire municipal de Paris*, 2<sup>e</sup> rapport, 1885, p. 302.

(2) Alèn, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 208, 1894.

## INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA COMPOSITION DU LAIT

1000 PARTIES DE LAIT RENFERMENT	LAIT DE FEMME				LAIT DE CHIENNE		
	Alimentation très pauvre	Alim. tr. riche en viande	Alimentation très pauvre	Alimentation très riche	Pommes de terre	Viande maigre	Graisses
Eau.....	914,0	880,6	883,0	887,9	829,5	772,6	773,7
Extrait sec.....	86,0	119,4	117,0	142,1	170,6	227,4	226,3
Albumine.....	»	»	24,1	26,5	39,2	39,7	42,6
Caséine.....	35,5	37,5	29,8	44,6	42,6	51,0	59,2
Corps gras.....	8,0	34,0	29,8	44,6	49,8	106,4	101,1
Lactose.....	39,5	45,4	60,7	67,1	34,2	24,9	21,5
Sels.....	»	»	2,4	3,9	4,8	4,4	3,9
	Simon		Decaisne (1)		Subbotin		

Les analyses de Subbotin montrent que l'alimentation avec de la viande grasse donne un lait beaucoup plus riche en beurre que celui qui correspond au régime des pommes de terre.

Chez les herbivores, on admet que le pâturage au pré, en temps normal, donne un bien meilleur lait au point de vue de la saveur et des corps gras que le fourrage sec. Le fourrage frais et mouillé par les pluies, l'addition de sel à la nourriture, les betteraves, les carottes, rendent le lait plus abondant, mais un peu plus aqueux ; les deux derniers aliments augmentent la lactose. Le mélange des drèches au fourrage sec, en hiver, ne rend pas le lait plus aqueux, mais diminue la proportion de beurre (Garnier) (2).

L'addition à la nourriture d'huiles végétales détermine une augmentation des quantités de beurre et de lactose.

Le lait peut subir des modifications dans ses propriétés, couleur, saveur, odeur, sous l'influence de certains végétaux ; le chou et les crucifères, les tourteaux de graines oléagineuses lui communiquent à la fois leur odeur et leur saveur ; les marrons d'Inde, les feuilles de châtaignier, la paille d'orge le rendent amer ; il prend une saveur âcre après l'ingestion de moutarde, d'absinthe, de gratiote, d'ellébore, de camomille, etc. ; l'ail, l'oignon, les labiées, les ombellifères laissent passer leur huile essentielle ou leur odeur spéciale dans le lait ; enfin, certaines plantes lui donnent des colorations anormales, rouge pâle (*Galium verum*), jaune pâle (*Daucus carota*), bleue, etc.

b) *Période de la lactation.* — La composition du lait varie peu à peu pendant toute la durée de la lactation. La caséine et le beurre augmentent jusqu'au deuxième mois, puis le second diminue à partir du cinquième ou du sixième mois, et la caséine après le dixième ; la lactose diminue, au contraire, dans le premier mois, puis augmente après le huitième. Les sels augmentent dans les cinq premiers mois et diminuent ensuite progressivement (Beaunis). Audouard

(1) Decaisne, *Gaz. méd. de Paris*, 1871, p. 317.

(2) Garnier, Influence de l'alimentation par les drèches sur la composition de lait de vache, *Ann. d'hyg. publ. et méd. légale*, juin 1894.

formule très simplement ces variations; d'après lui, le beurre, la lactose et l'acide phosphorique diminuent du commencement à la fin de la lactation. Ces résultats sont un peu différents de ceux qu'avaient obtenus Becquerel et Vernois; ce qui montre l'extrême difficulté d'arriver à réunir les divers cas particuliers dans un énoncé unique.

La quantité de lait décroît, en moyenne, à mesure que l'on s'éloigne de l'époque de l'accouchement.

c) *Séjour dans la mamelle.* — Forster, en analysant les trois portions successives d'une même traite, chez la femme, n'avait guère observé de différence que pour le beurre qui montait progressivement de 27 grammes à 38<sup>gr</sup>,9, puis à 61<sup>gr</sup>,6 p. 1000; le fait a été confirmé par Alén qui, en subdivisant une même traite en huit ou dix parties, a trouvé 1 p. 100 de beurre dans la première et 5 à 7 p. 100 dans la dernière.

Chez les animaux, les dernières portions de lait d'une traite sont également plus riches en corps gras, mais aussi en caséine. Dans les trois portions de la traite d'une ânesse, Peligot a dosé les quantités croissantes de 9,6, — 10,2 et 15,2 de beurre pour 1000; la première moitié de la traite de six vaches a donné, à Melander (1), de 0,5 à 0,9 p. 100 de corps gras, tandis que la seconde moitié en contenait 6,8 à 10 p. 100; de la traite coupée en trois parties de trois vaches, la première partie lui donnait 0,45 à 0,75 p. 100 de beurre, contre 6,3 à 7 p. 100 dans la dernière. La fin d'une traite est donc manifestement plus riche en beurre que les parties précédentes.

On a voulu expliquer l'augmentation des corps gras dans les dernières parties de la traite en invoquant la différence de densité qui les ferait remonter à la surface du liquide; mais, outre que la glande mammaire n'est pas un réservoir à cavité unique où pourraient se produire des phénomènes physiques de cette nature, comment expliquer que le même fait soit observé chez la femme? Il est plus probable que l'excitation de la glande, provoquée par la traite ou la succion du nourrisson, détermine, par action réflexe, une supersécrétion qui enrichit ainsi les dernières parties. Kirchner (2) a constaté, en effet, que l'opération de la traite favorise la sécrétion lactée qui, jusqu'en de certaines limites, est d'autant plus énergique que la traite est plus fréquente. Melander a observé aussi que le lait est d'autant plus riche en beurre que le temps écoulé depuis la dernière traite est plus court; et comme le laps de temps qui sépare la traite du soir de celle du matin est plus long que les intervalles du matin à midi et de midi au soir, il est naturel que le lait du matin soit plus aqueux et plus pauvre en beurre que celui de la traite de midi et du soir; cependant, les variations trouvées par l'auteur ne sont pas très considérables et ne correspondent qu'à 0,4 — 0,7 p. 100.

d) *Exercice.* — Le repos augmente, en général, la quantité de lait et la proportion de beurre qu'il renferme. L'exercice, au contraire, fait baisser les corps gras, mais croître la caséine (Playfair). Aussi, la meilleure qualité du lait des vaches

(1) Melander, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 180, 1892.

(2) Kirchner, *Chem. Centralbl.*, t. II, p. 71, 1890.

nourries aux pâturages ne se vérifie-t-elle qu'à la condition que ces pâturages ne soient pas éloignés des fermes, sans quoi le lait se perd en route, pendant la fatigue du trajet.

e) *Grossesse, menstruation.* — Si l'allaitement n'est pas supprimé par une grossesse intercurrente, la situation nouvelle ne modifie pas sensiblement la composition chimique du lait; mais une alimentation surabondante doit subvenir aux doubles besoins de la sécrétion lactée et du développement du fœtus, sous peine de voir l'un des trois intéressés et quelquefois tous les trois dépérir.

La menstruation est, en général, suspendue pendant la période de l'allaitement; si elle persiste, le retour des règles fait quelquefois reparaitre les gros globules du colostrum dans le lait qui, à ce moment, s'enrichit en matières protéiques et devient légèrement purgatif; dans l'intervalle des règles, le lait reprend sa composition normale, ainsi que le montrent les analyses suivantes de Becquerel et Vernois;

ANALYSE DU LAIT DE NOURRICES RÉGLÉES

	ENTRE LES RÈGLES	PENDANT LES RÈGLES
Eau.....	889,5	881,4
Caséine.....	38,7	47,5
Corps gras.....	26,5	29,2
Lactose.....	43,9	40,5
Sels.....	1,38	1,45
	(Moyenne de 10 cas.)	(Moyenne de 3 cas.)

### 3° Influences pathologiques

A. Gautier résume ainsi l'influence exercée par les maladies sur le lait :

Dans les *affections aiguës* avec fièvre, la sécrétion lactée diminue de même que l'excrétion urinaire, la caséine et les sels augmentent, la lactose décroît. Dans les *maladies chroniques*, les corps gras et les sels augmentent, la lactose ne varie pas et la caséine décroît à peine. La *diarrhée* diminue notablement le poids de beurre. Les *intoxications métalliques* appauvrissent le lait et y introduisent souvent des principes étranges et toxiques. Voici, d'ailleurs, un tableau qui donne la composition moyenne du lait dans divers états pathologiques :

COMPOSITION DU LAIT A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

	BONNE SANTÉ	MALADIES AIGÜES	MALADIES CHRONIQUES	PLEURÉSIE AIGÜE	MÉTRO-PÉRITONITE	FIÈVRE TYPHOÏDE	COURBATURE ET FIÈVRE
Eau.....	889,1	884,9	885,8	888,9	885,1	924,3	880,3
Caséine.....	39,2	50,4	37,1	42,9	48,8	32,9	47,7
Corps gras.....	26,7	29,9	32,6	54,1	35,0	9,1	38,9
Lactose.....	43,6	33,1	43,4	32,9	30,1	31,5	32,1
Sels.....	1,38	7,5	15,0	1,4	1,48	2,2	6,9

A la suite d'émotions tristes, de peurs, de crises nerveuses, etc., on observe quelquefois une modification profonde du lait se traduisant par des vomissements, des indigestions, des convulsions quelquefois mortelles du nourrisson, et affectant ses propriétés physiologiques, la composition chimique restant sensiblement la même.

Dans l'*ostéomalacie*, la proportion de chaux augmente notablement dans le lait (Gusserow).

Filhol et Joly ont eu l'occasion d'étudier une sécrétion lactée survenue dix mois après ses troisièmes couches, chez une femme de vingt-huit ans; la caséine faisait entièrement défaut et se trouvait remplacée par de l'albumine. La sécrétion, très abondante, était exceptionnellement riche en principes solubles, particulièrement en sels, et, parmi ceux-ci, le chlorure de sodium prédominait de beaucoup; voici, d'ailleurs, les résultats de l'analyse :

ANALYSE D'UN LAIT PATHOLOGIQUE DE FEMME

PRINCIPES DANS 1000 PARTIES	1 <sup>re</sup> PARTIE	2 <sup>e</sup> PARTIE	3 <sup>e</sup> PARTIE
Eau.....	785,0	817,0	803,7
Matières solides.....	215,0	183,0	196,3
Albumine.....	129,6	90,0	66,5
Corps gras.....	50,0	61,5	78,0
Lactose.....	21,9	12,7	35,0
Sels et matières extractives..	13,5	18,8	16,8

COMPOSITION DES CENDRES

Chlorure de sodium.....	73,10
— de potassium.....	traces
Phosphate de chaux.....	24,40
— de magnésie et fer.....	0,61
— de sodium.....	1,89
	100,00

Schlossberger a signalé une énorme augmentation du beurre dans le lait d'une femme de vingt-six ans, après l'ablation d'un sein hypertrophié du poids de 7 kilogrammes; sur 324<sup>gr</sup>,8 de principes fixés au litre, il renfermait 283<sup>gr</sup>,4 de corps gras.

Stift (1) rapporte le cas d'une nourrice saine qui, au huitième mois de l'allaitement, après un repas très recherché, donna pendant trois semaines un lait contenant 80<sup>gr</sup>,3 de beurre par litre, sans cause appréciable; il redescendit ensuite à 48<sup>gr</sup>,7. Ce lait était mal supporté ou refusé par l'enfant qui perdit 300 grammes de son poids.

Dans le lait de vache on peut reconnaître, au microscope, la présence de globules agglutinés, muriformes, soit muqueux, soit purulents, dans la maladie dite *cocotte*, — des globules de pus dans certaines maladies épidémiques ou acci-

(1) Stift, *Jahr. f. Thierch.*, 1894, p. 207.

dentelles, des globules rouges dans un lait coloré en rose (Lepage). Chez des animaux sains, on a vu quelquefois le lait prendre, après la traite, une coloration bleue ou jaune, sous l'influence d'infusoires particuliers, le *bacillus cyanogenus* qui présente beaucoup d'analogie avec le *b. pyocyanus*, et le *bacillus xanthogenus*. Le développement du premier exige un milieu acide; il est donc toujours précédé d'un commencement de fermentation lactique; il forme, dans le lait, des bandes ou des taches bleues qui virent au rouge par les alcalis et redeviennent bleues au contact des acides (Gessart) (1); c'est probablement au *b. cyanogenus* qu'était due la coloration bleue se propageant de couche en couche, depuis la surface, d'une crème dont Pétel et Labiche ont étudié les caractères.

**Absorption de substances médicamenteuses ou autres.** — Les matières étrangères à l'organisme peuvent quelquefois influencer la composition du lait, soit par leur passage dans cette sécrétion, soit en modifiant les proportions des divers principes normaux.

L'expérience journalière montre qu'en administrant un médicament soluble quelconque à une nourrice, l'enfant se ressent plus ou moins des effets thérapeutiques de la substance; passent ainsi dans le lait, les opiacés, l'iode, les alcaloïdes, les substances immunisantes, etc. L'ingestion de phosphate de chaux (Weiske, Duclaux), de fer à l'état salin (Friedrichs) ne paraît agir que d'une façon insignifiante sur la proportion de ces éléments dans le lait (voir p. 1166).

Les injections de chlorhydrate de pilocarpine déterminent une augmentation de la sécrétion lactée comme, d'ailleurs, des autres sécrétions; mais on observe en même temps un accroissement de la quantité de lactose contenue dans le lait et de glucose dans le sang. La phloridzine produit le même effet, mais, en outre, provoque la glucosurie (Cornevin) (2).

**Lait utérin.** — Cette dénomination impropre a été attribuée à un liquide laiteux, de consistance crémeuse, sécrété par certaines glandes de l'intérieur de la matrice bicornue des ruminants; ce liquide inodore, de réaction acide, neutre ou alcaline, renferme de l'albumine, des corps gras émulsionnés, des matières extractives et des sels, mais pas la moindre trace de lactose. Le microscope y décèle de nombreux éléments cellulaires et des globules de graisses.

### Physiologie du lait

Le lait a un rôle physiologique considérable à remplir; il est, en effet, le seul aliment dont puissent se contenter les jeunes animaux après leur naissance, et l'expérience démontre qu'ils y trouvent tous les éléments nécessaires à leur développement. Par les matières albuminoïdes, grasses et hydrocarbonées, et par les sels qu'il contient, c'est, en effet, un aliment complet qui pourvoit aussi bien aux besoins de la formation du tissu musculaire que du tissu osseux ou de la

(1) Gessard, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. V, p. 737, 1892.

(2) Cornevin, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVI, p. 263, 1893.

matière cérébrale; tandis que le premier emprunte sa matière première à la caséine, le second trouve, dans les cendres, les phosphates terreux, et le troisième le phosphate alcalin qui sont indispensables à la néoformation de l'os ou de la lécithine du cerveau.

Mais il n'est pas utilisé seulement par le nourrisson; le lait des mammifères est employé dans le monde entier comme un aliment de premier ordre pour tous les âges, et la thérapeutique en fait grand cas pour nourrir et soutenir les malades atteints d'affections gastro-intestinales, hépatiques, rénales et autres. Nous aurons à revenir sur quelques-uns des produits de la laiterie. Pour l'instant, nous nous occuperons exclusivement du rôle primitif du lait, c'est-à-dire de l'alimentation du premier âge.

Si l'on compare la composition moyenne du lait de femme à celle du lait de vache, on constate une notable différence entre les proportions de leurs éléments; il en est de même pour le lait des autres espèces animales usuelles, ainsi qu'il résulte du tableau suivant, d'après Gorup-Besanez :

ANALYSE COMPARÉE DU LAIT DES DIVERSES ESPÈCES ANIMALES

ORIGINE DU LAIT	100 PARTIES DE LAIT RENFERMENT			
	Eau	Matières albuminoïdes	Corps gras	Sucre et sels
Femme .....	87,24	2,88	3,68	5,17
Vache .....	84,28	4,35	6,47	4,34
Jument .....	90,45	2,53	1,31	5,42
Anesse .....	89,01	3,57	1,85	5,05
Chèvre .....	86,85	3,79	4,34	3,78
Brebis .....	83,30	5,73	6,05	3,96

De ces chiffres, on doit conclure que les laits de jument et d'ânesse sont ceux qui se rapprochent le plus ou s'écartent le moins du lait de femme qui diffère complètement du lait de vache. Celui-ci est beaucoup trop riche en matières albuminoïdes et en corps gras comme, d'ailleurs, en sels minéraux, et un peu pauvre en sucre de lait.

Il y a là une question qui nous intéresse, c'est celle des procédés préconisés pour permettre la substitution, trop souvent nécessaire, du lait de vache à celui de femme, en préservant le nourrisson des inconvénients subséquents. Nous ne citerons que les meilleurs au milieu du nombre considérable de moyens proposés pour l'identification du lait de vache et du lait de femme.

Soxhlet (1) fait observer que le lait de femme contient moitié de la caséine et un sixième seulement de la chaux du lait de vache, ainsi qu'un tiers de son phosphate acide; aussi présente-t-il une réaction alcaline au tournesol, mais non à la phtaléine du phénol, et se coagule-t-il difficilement au contact du lab. Pour lui, la chaux nécessaire pour la coagulation est combinée à l'acide citrique. Il pro-

(1) Soxhlet, *Jahr. f. Thierch*, t. XXIII, p. 205, 1893.

teste contre l'addition d'eau de chaux au lait, qu'il trouve même nuisible, et conseille, pour remplacer le lait de femme, le mélange suivant : Lait de vache, une partie, plus solution de lactose à 6 p. 100  $\frac{1}{6}$ , qui égale en caséine et lactose le lait de femme, mais laisse un petit déficit de 1,32 p. 100 de graisses qu'on peut récupérer en employant une solution de lactose à 12,3 p. 100.

Hornef (1) recommande l'usage du lait végétal de Lahmann, préparé avec des noix et des amandes et contenant 20,62 d'eau, 12,0 d'albumine, 34,72 de graisses, 31,0 de sucre et 1,64 de sels pour 100. Ce lait, stérilisé à 100°, peut, par sa richesse en corps gras, corriger le lait de vache et le rendre semblable au lait de femme ; le mélange des deux laits est finement floconneux. L'auteur préfère ce procédé à l'addition d'eau sucrée au lait de vache.

L'identification du lait de vache à celui de femme peut être obtenue, suivant Hempel (2), en diluant le premier de façon à avoir la même teneur en caséine, puis lui ajoutant de la crème, de la lactose et de l'albumine d'œuf en quantité suffisante. Ce procédé est beaucoup plus compliqué que les précédents et n'a pas d'avantage sur eux.

### Produits dérivés du lait

Il nous reste, pour terminer l'étude chimique du lait, à dire quelques mots des produits de la laiterie utilisés par l'alimentation ou la thérapeutique, c'est-à-dire des conserves de lait, du fromage, du koumys et du kéfir.

**Conserves de lait.** — La conservation du lait est assurée plus ou moins bien par un certain nombre de procédés, stérilisation par la chaleur, par l'acide carbonique sous pression, par évaporation partielle (lait condensé) ou complète au contact de farine (farine lactée).

La *stérilisation* par la simple ébullition dans l'appareil de Soxhlet (3), ou un autre semblable, est surtout utilisée pour la préparation de l'alimentation du nourrisson pendant une journée, deux au plus, et n'est, en définitive, qu'une application de la méthode Appert.

Dans ces dernières années, on a proposé de stériliser le lait en le saturant d'acide carbonique purifié, sous une pression de 6 atmosphères; en réalité, il s'agit là non d'une stérilisation réelle, mais d'un procédé destiné à assurer la conservation du lait tel qu'il sort du pis, dans les meilleures conditions de non-fermentation ; si l'on compare le nombre de bactéries développé dans le lait

(1) Hornef, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 194, 1894.

(2) Hempel, *Pflüger's Archiv*, t. LVI, p. 553.

(3) L'appareil de Soxhlet est composé essentiellement d'une chaudière pleine d'eau, dans laquelle on porte et maintient à l'ébullition, pendant trente minutes, un panier à bouteilles garni de petites bouteilles de 100 à 150 centimètres cubes de lait et fermées par un bouchon de caoutchouc; chaque bouteille, servant de biberon quand elle est garnie d'une tétine en caoutchouc stérilisé au préalable, contient la quantité que l'enfant doit prendre à chaque tétée.



saturé, à celui qui correspond au lait primitif et au lait conservé le même temps que le premier sans saturation, on trouve qu'après cent vingt-huit heures, le lait saturé ne contient que 5,044 fois plus de bactéries qu'au moment de la saturation, contre 96,76 fois plus dans le lait non traité. Le lait sursaturé de gaz renferme donc seulement 5,267 bactéries pour 100 dans le lait non traité; en même temps, l'alcalinité ne baisse que de 9,34 p. 100 au lieu d'une perte de 65,89 p. 100 que l'on observe dans le lait primitif conservé (Pertik) (1). Suivinoïff (2) a démontré que la facilité d'assimilation des graisses du lait, saturé de gaz carbonique sous une pression de une atmosphère et demie, est égale et même souvent légèrement supérieure de 2,8 p. 100 à celle du lait primitif.

Les conserves de *lait concentré* se font avec le lait écrémé ou le lait pur. Le tableau suivant est relatif à une conserve fabriquée par une compagnie anglo-suisse avec du lait concentré dans le vide après écrémage complet et addition de sucre; la première colonne donne la composition du produit, les deux suivantes, la composition du lait ordinaire et du lait pour nourrisson préparés suivant les indications de l'étiquette, en étendant plus ou moins le lait condensé avec de l'eau, la quatrième les proportions de lait conservé et d'eau qu'il faudrait mélanger pour obtenir un produit se rapprochant autant que possible du lait naturel:

	Conserve de lait concentré (pour 100 parties)	Lait ordinaire, par mélange de 1 de conserve à 5 d'eau	Lait pour nourrissons, par mélange de 1 de conserve à 10 d'eau	Lait naturel, par mélange de 1 de conserve et 2,5 d'eau
Eau.....	24 à 25	848,98	924,94	»
Cuscine.....	11,5 à 12,5	18,98	9,49	37,96
Corps gras.....	9,5 à 10,5	20,84	10,42	41,68
Lactose.....	11 à 12	28,08	14,04	56,16
Saccharose.....	39 à 40	78,90	39,45	157,80
Cendres.....	2 à 2,2	3,32	1,66	6,64

La faible quantité de corps gras est la preuve que le lait a été complètement écrémé et que la fabrication de ce genre de conserve a pour but l'utilisation d'un résidu de fabrication du beurre. La saccharose ajoutée en proportion énorme ne fait que masquer la déféctuosité du produit; et si l'on cherche, par une addition modérée d'eau, à obtenir un mélange dont la composition se rapproche autant que possible de celle du lait naturel (4<sup>e</sup> colonne), il contient tant de saccharose que c'est un véritable sirop imbuvable.

Aujourd'hui, on fabrique mieux les conserves de lait; le lait pur est chauffé à 80° et goûté pour s'assurer de sa bonne saveur, puis porté à l'ébullition, additionné de 10 p. 100 de saccharose et réduit par évaporation dans le vide de 1 litre à 300 grammes; mis en vases clos avec les précautions habituelles, il peut être gardé ainsi un an. Les conserves de lait concentré, très utiles dans les expéditions coloniales, laissent toutes, à la longue, se séparer les corps gras qui

(1) Pertik, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 226, 1893.

(2) Suivinoïff, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 46, 1893.

finissent par s'agglomérer en une masse butyreuse jaunâtre, que l'on ne peut plus remettre en émulsion.

Les *farines lactées* sont constituées par le produit de l'évaporation, à siccité et dans le vide, du lait concentré et sucré mélangé à une farine facilement digestible (farine de pain légèrement grillé, légumineuse, etc.). Les produits de bonne qualité peuvent rendre de réels services dans l'alimentation des enfants, mais ne sauraient remplacer le lait pour les nourrissons.

**Fromages.** — Les fromages sont constitués par le caséum résultant de l'action de la présure sur le lait pur ou écrémé, d'où la distinction en fromages gras ou maigres ; ils sont cuits et de longue conservation, ou crus et passent alors plus ou moins vite. On se sert le plus souvent, pour leur fabrication, de lait de vache, quelquefois de lait de chèvre ou de brebis.

Les fromages cuits, faits avec du lait de vache, à pâte généralement acidule, sont ceux de Gruyère, de Parmesan, de Bresse. Les fromages crus, à pâte ferme et salée sont ceux de Roquefort (mélange de lait très gras de chèvre et de brebis), de Hollande, du Cantal, de Chester, de Provence, etc. Les fromages crus, à pâte demi-ferme et non salés, sont ceux de Brie, de Coulommiers, de Gérardmer, de Livarot, de Pont-Lévêque, de Camembert, du Mont-Dore (lait de chèvre), de Montpellier (lait de brebis). Enfin, les variétés fraîches et molles sont les fromages de Neufchâtel, de Suisse, etc.

La maturation des fromages a fait l'objet des recherches de Duclaux qui a démontré que les transformations dont ils sont le siège résultent de l'action de microbes divers du genre *Tyrothrix* ; par les diastases qu'ils sécrètent, ceux-ci agissent à la fois sur les matières albuminoïdes qu'ils fluidifient et sur les graisses qu'ils saponifient.

La caséine est transformée d'abord en une matière soluble dans l'eau, mais coagulable par la chaleur ; puis une partie passe à l'état de peptone et propeptone qui ne précipitent ni par la chaleur, ni par l'acide nitrique, et une autre est dédoublée en leucéines, leucines, tyrosine, principes extractifs azotés, et en substances alcaloïdiques (tyrotoxine) ; il se dégage, en même temps, du carbonate d'ammonium qui rend la pâte alcaline jusqu'à une certaine profondeur (1), au-dessous de laquelle elle peut garder une réaction acidule. Les graisses saponifiées se dédoublent en glycérine qui peut fermenter à son tour et donner naissance à des alcools de la série éthylique (Roquefort), et en acides gras qui sont neutralisés au fur et à mesure par l'ammoniaque formée aux dépens des matières albuminoïdes ; il en résulte une substance soluble dans l'alcool, l'essence de pétrole, qui s'oxyde lentement à l'air et se transforme en une matière jaune brunâtre soluble dans l'eau.

Rappelons que l'hypothèse de la formation des matières grasses dans la maturation du fromage, aux dépens des matières albuminoïdes, soutenue par Blondeau, est aujourd'hui reconnue fautive.

(1) Cette alcalinité explique la saveur brûlante de certains fromages trop passés.

**Koumys.** — Le koumys est une boisson fermentée, légèrement acide et alcoolique, préparée exclusivement, à l'origine, par les habitants nomades des steppes du sud de la Russie et de la Tartarie, avec le lait de jument; la préparation du koumys est devenue, de nos jours, l'objet d'une véritable fabrication en Russie, où l'on continue à employer le lait de jument, et en Suisse, à Davos, où l'on se sert de lait de vache (Suter-Naef) (1).

Pour le préparer, on mélange, aussitôt après la traite, 10 litres de lait de jument encore chauds à 1 litre de koumys provenant d'une préparation antérieure qu'on introduit dans un petit tonneau placé debout et maintenu à la température de 20°, en agitant doucement le mélange avec un bâton toutes les cinq minutes. Le lait de jument qui, frais, est alcalin et possède, à côté d'une odeur aromatique, une saveur sucrée et âpre, devient immédiatement le siège d'une fermentation à la fois lactique et alcoolique assez intense et manifestée par un dégagement de bulles gazeuses; la fermentation alcoolique s'arrête lorsque la production d'acide lactique atteint 1 p. 100, tandis que la fermentation lactique continue jusqu'à disparition complète du sucre (Vieth) (2). Si l'on veut conserver le koumys quelque temps et l'avoir pétillant, il faut le mettre en bouteilles après les trois premières heures de fermentation (Biel) (3), et le conserver à température aussi basse que possible; la fermentation n'est pas arrêtée, même à une température de 0°.

Vieth conseille de n'opérer la mise en bouteilles que vingt heures environ après la traite. On consomme ordinairement le koumys qui a deux jours de préparation.

Très souvent, pendant la saison chaude, le lait de jument entre spontanément en fermentation lacto-alcoolique en douze ou vingt-quatre heures (Vieth). La nature des bactéries qui interviennent dans la préparation du koumys n'a pas été déterminée; on sait seulement que leur action est paralysée par les antiseptiques divers.

Voici, d'après Biel, les variations progressives qu'éprouvent les proportions de lactose, alcool, acide lactique et acide carbonique dans le koumys embouteillé après trois heures de mise en fermentation d'un lait de jument des Kirghiz à 34<sup>st</sup>, 2 de lactose au litre.

VARIATION PROGRESSIVE DES ÉLÉMENTS DE FERMENTATION DU KOUMYS (BIEL)

	Après 1 jour	Après 3 jours	Après 5 jours	Après 9 jours	Après 16 jours
Lactose.....	18,00	12,88	9,63	7,79	6,41
Alcool.....	12,31	17,17	18,51	16,67	20,06
Acide lactique..	4,75	8,24	8,05	7,11	7,57
Acide carboniq.	5,40	9,16	6,77	8,59	7,71

Ainsi qu'on le verra, d'après les analyses plus récentes de Vieth, la fermenta-

(1) Suter-Naef, Analyse du koumys de Davos, *Deutsch. chem. Gesellsch.*, t. V, p. 286

(2) Vieth, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XIV, p. 188, 1884.

(3) Biel, *Jahresb. f. Thierch.*, t. IV, p. 166, 1874.

tion alcoolique et lactique serait complète en un jour et donnerait ainsi, presque dès le début, le maximum d'alcool et d'acide lactique ; et, cependant, l'accumulation croissante de l'acide carbonique dans les bouteilles, qui éclatent souvent, est la preuve indéniable de la continuation de la fermentation alcoolique.

Les matières albuminoïdes subissent, pendant cette fermentation, des modifications qui ont été étudiées par Dochmann, puis par Biel. Suivant Dochmann (1), la caséine précipitée en partie, dès le début de la fermentation, se dépose sous la forme d'un précipité floconneux, puis se redissout à mesure que la fermentation avance, transformée en acidalbulmine ; si l'on sépare la caséine insoluble par filtration et l'acidalbulmine par neutralisation du filtratum au moyen de la soude, le liquide filtré à nouveau ne contient plus de caséine, mais de la peptone dont la proportion va en augmentant peu à peu. L'auteur a trouvé 0,28 p. 100 de peptone dans le lait primitif, et dans le koumys, 1<sup>er</sup>,04 après un jour, 2<sup>es</sup>,48 après quarante heures et 4,84 p. 100 après soixante-dix heures.

Biel (2) prétend que la caséine diminue progressivement, remplacée par de l'acidalbulmine ; mais une partie de la caséine reste en suspension sous la forme de flocons très fins et une autre partie se dissout ; on peut expliquer les modifications qu'éprouve la caséine par la dissolution de la chaux combinée dans l'acide lactique résultant de la fermentation.

Le tableau suivant contient les résultats d'analyse complète de koumys mis en bouteilles après vingt et une heures de préparation, comparé au lait de jument frais qui a servi à le préparer, et examiné par Vieth à des époques variables après la préparation.

ANALYSE COMPARÉE DU LAIT DE JUMENT ET DU KOUMYS (VIETH)

100 PARTIES CONTIENNENT	LAIT de jument	KOUMYS DE		
		1 jour	8 jours	21 jours
Eau .....	90,06	91,87	92,38	92,42
Alcool .....	»	3,29	3,26	3,29
Beurre .....	1,09	1,17	1,14	1,20
Caséine .....	1,89	0,80	0,85	0,79
Albumine .....		0,15	0,32	0,32
Lactoprotéine et peptone .....		1,04	0,59	0,76
Lactose .....	6,85	0,39	0,09	»
Acide lactique .....	»	0,96	1,03	1,00
Cendres solubles .....	0,08	0,10	0,12	0,13
Cendres insolubles .....	0,23	0,23	0,22	0,23

Les chiffres qui précèdent sont, pour un certain nombre d'éléments, en désaccord avec ceux de Biel, ainsi qu'on l'a dit plus haut, et avec ceux de Dochmann. En effet, d'après Vieth, la proportion d'acide lactique et d'alcool atteindrait son maximum en une journée, et la proportion de peptone, au lieu d'augmenter progressivement, comme le veut Dochmann, semble diminuer.

(1) Dochmann, *Jahr. f. Tierch.*, t. XI, p. 190, 1881.

(2) Biel, *Jahr. f. Tierch.*, t. XVI, p. 159, 1886.

En résumé, par la faible quantité d'alcool qui varie de 20 à 30 centimètres cubes au litre, et par les albumines modifiées qu'il renferme, le koumys constitue une boisson nutritive de facile digestion qu'on a songé à employer en thérapeutique, particulièrement chez les tuberculeux. A faible dose, c'est un bon stimulant de l'estomac qui réveille l'appétit et facilite la digestion; à dose considérable, trois litres à trois litres et demi par jour, il peut suffire pendant longtemps à l'alimentation des tuberculeux chez lesquels il provoque un engraissement manifeste accompagné d'une augmentation considérable de l'urée, de l'acide sulfurique et des phosphates dans l'excrétion urinaire (Biel).

**Kéfir.** — Le kéfir est une boisson acidulée, légèrement alcoolique et peptonisée, qui ressemble beaucoup au koumys, et que les montagnards du Caucase préparent en versant le lait de leurs animaux, vaches ou chèvres, dans des outres où une préparation antérieure a laissé un dépôt de ferment sur les parois; après un jour ou deux, le liquide peut être consommé, et l'on peut le mettre en bouteilles si l'on veut l'avoir mousseux.

Voici, d'après Hammarsten (1), auquel on doit une longue étude sur ce produit, l'analyse de trois échantillons de kéfir de deux jours de préparation.

ANALYSE DU KÉFIR

100 PARTIES CONTIENNENT	N° 1	N° 2	N° 3
Eau.....	88,260	89,092	89,493
Matières albuminoïdes.....	3,306	2,985	3,180
Graisses.....	3,350	3,103	2,810
Lactose.....	2,784	2,900	2,372
Acide lactique.....	0,810	0,606	0,765
Alcool.....	0,700	0,660	0,700
Sels.....	0,790	0,654	0,680

Les matières albuminoïdes présentaient la composition suivante :

	N° 1	N° 2	N° 3
Caséine.....	2,96	2,742	2,991
Lactalbumine.....	0,28	0,173	0,105
Peptones.....	0,046	0,070	0,084
Total pour 100 des liquides....	3,306	2,985	3,180

(1) Hammarsten, *Jahr. f. Tierch.*, t. XVI, p. 163, 1886.



# TABLE DES MATIÈRES

	Pages.		Pages.
LIVRE PREMIER			
NOTIONS PRÉLIMINAIRES			
CHAPITRE PREMIER			
<i>Notions générales sur les mutations de matières et les transformations de l'énergie chez les êtres vivants</i> .....		1	
§ 1. — Le principe de la conservation de la matière et de l'énergie appliqué aux êtres vivants.....	2	1. Composition des matières albuminoïdes.....	62
§ 2. — La synthèse végétale. — Origine de l'énergie dont disposent les êtres vivants.....	5	2. Propriétés générales des matières albuminoïdes.....	62
§ 3. — Les mutations de matières et les transformations de l'énergie chez les animaux.....	13	A. Coagulation.....	63
§ 4. — La vie végétale opposée à la vie animale. Unité de la vie dans les deux règnes.....	20	B. Réactions de précipitation..	64
CHAPITRE II		C. Réactions de coloration....	66
<i>La circulation des éléments à travers les organismes</i> .....		3. Poids moléculaire et constitution des matières albuminoïdes.	69
Généralités.....	29	A. Poids moléculaire.....	69
Carbone.....	31	B. Constitution des matières albuminoïdes.....	71
Hydrogène.....	36	4. Classification des matières albuminoïdes.....	73
Oxygène.....	37	5. Les divers groupes de matières albuminoïdes.....	77
Ozone.....	40	Albumines.....	77
Azote.....	40	Globulines.....	79
Soufre.....	44	Fibrine.....	79
Phosphore.....	46	Alcali et acidalbumines.....	80
Chlore.....	48	Matières albuminoïdes coagulées.....	84
Brome et iode.....	48	Albumoses et peptones.....	84
Fluor.....	49	Protéïdes.....	89
Silicium.....	49	<b>Substances hydrocarbonées</b> .....	93
Potassium.....	50	<b>Corps gras</b> .....	93
Sodium.....	51	§ 3. — Chaleur de combustion des principaux aliments simples.....	98
Calcium et magnésium.....	51	CHAPITRE IV	
Fer.....	52	LES ALIMENTS COMPLEXES	
Manganèse, zinc, cuivre.....	53	§ 1. — Généralités.....	103
LIVRE II		§ 2. — Composition des aliments complexes d'origine animale et végétale.....	104
LES ALIMENTS		I. Aliments d'origine animale.	107
CHAPITRE III		II. Aliments d'origine végétale.....	109
LES ALIMENTS SIMPLES		§ 3. — Comparaison des divers aliments complexes.....	111
§ 1. — Généralités.....	54	CHAPITRE V	
I. Aliments organiques.....	60	<b>Aliments organiques phosphorés et combinaisons organiques du fer</b> .....	
II. Aliments minéraux.....	60	fer.....	122
§ 2. — <b>Les matières albuminoïdes</b> .....	61	§ 1. — Nucleïnes.....	122
		§ 2. — Lécithines.....	128
		Cholestérine.....	134
		§ 3. — Les combinaisons organiques du fer.....	135
		1. Absorption du fer à l'état minéral.....	136

	Pages.
2. Les aliments ferrugineux de nature organique.....	141
CHAPITRE VI	
<i>Les aliments inorganiques; — les condiments et les substances analogues</i> .....	146
§ 1. — Les aliments minéraux des organismes en voie de développement.....	148
§ 2. — Les aliments minéraux des organismes adultes.....	153
§ 3. — Condiments et substances analogues.....	162
Bouillon.....	164
Café, thé.....	167
Cacao, chocolat.....	168
Boissons alcooliques.....	169
LIVRE III	
DIGESTION	
Généralités.....	172
CHAPITRE PREMIER	
SALIVE	
1. Généralités.....	174
2. Mode de sécrétion des liquides buccaux.....	174
3. Quantité de salive sécrétée.....	175
I. ÉTUDE CHIMIQUE DE LA SALIVE.	
A. Salive complète ou mixte.....	
1. Propriétés physiques.....	175
2. Principes constituants de la salive mixte.....	176
3. Propriétés chimiques de la salive mixte.....	177
4. Composition de la salive mixte.....	177
5. Etude des éléments constituants de la salive mixte.....	178
A. Ptyaline.....	178
1. Préparation de la ptyaline.....	179
2. Propriétés de la ptyaline.....	179
B. Ferment peptogène de la salive.....	180
C. Sulfocyanate de potassium.....	180
D. Sels de la salive mixte.....	181
E. Gaz de la salive.....	181
B. Salive parotidienne.....	182
1. Obtention de la salive.....	182
2. Propriétés et composition de la salive parotidienne.....	183
C. Salive sous-maxillaire.....	184
1. Salive de la corde du tympan.....	185
2. Salive sous-maxillaire sympathique.....	186
3. Propriétés et composition de la salive sous-maxillaire.....	187
D. Salive sublinguale.....	188
Comparaison des diverses salives suivant leur origine.....	188
E. Mucus buccal.....	188

	Pages.
DIGESTION BUCCALE	
II. Fonction physiologique de la salive.....	189
Digestion dans la cavité buccale.....	192
III. Variation de composition de la salive normale dans l'espèce humaine et dans la série animale.....	192
IV. Formation de la salive.....	194
V. Altérations pathologiques de la salive.....	196
A. Salive pathologique.....	196
B. Calculs salivaires.....	199
C. Tartres dentaires.....	200
CHAPITRE II	
SUC GASTRIQUE	
1. Généralités.....	202
2. Mode de sécrétion des liquides de l'estomac.....	203
3. Obtention du suc gastrique.....	203
I. ÉTUDE CHIMIQUE DU SUC GASTRIQUE.	
1. Propriétés physiques du suc gastrique.....	205
2. Éléments constituants du suc gastrique.....	205
3. Propriétés chimiques du suc gastrique.....	206
4. Composition du suc gastrique.....	207
5. Etude des éléments du suc gastrique.....	208
A. Acidité du suc gastrique.....	208
B. Pepsine.....	215
Propriétés de la pepsine.....	218
C. Chymosine, ferment de la présure.....	218
D. Sels du suc gastrique.....	219
II. RÔLE PHYSIOLOGIQUE DU SUC GASTRIQUE.....	
1. Suc gastrique artificiel.....	220
2. Démonstration expérimentale de l'action de la pepsine.....	221
3. Action du suc gastrique artificiel sur les aliments.....	221
4. Transformation de l'albumine sous l'influence du suc gastrique.....	222
III. Influences diverses sur la digestion gastrique.....	
1. Influence de la nature des matières albuminoïdes.....	224
2. Influence de la nature et de la proportion de l'acide.....	227
3. Influence de la température.....	228
4. Influence de la quantité de pepsine.....	229
5. Influence de la richesse en peptones.....	230
6. Influence d'agents chimiques divers.....	230
IV. Théorie de la digestion stomacale.....	
	233



Pages.	Pages.
V. Durée du séjour des aliments dans l'estomac.....	236
VI. Variations de composition du suc gastrique dans l'espèce humaine et dans la série animale..	236
VII. Fonctions digestives chez les végétaux.....	238
VIII. Formation du suc gastrique.....	239
1. Etat naturel de la pepsine.....	239
2. Théorie des matières peptogènes..	241
3. Formation de la chymosine.....	241
4. Origine et formation de l'acide chlorhydrique.....	241
IX. Résistance de l'estomac à la digestion.....	244
X. Suc gastrique pathologique.....	245
Conditions de variation de l'acidité du suc gastrique.....	247
XI. Gaz de l'estomac.....	250
XII. Réactions chimiques dans l'estomac.....	252
<b>PHÉNOMÈNES DIGESTIFS</b>	
<b>DANS L'INTESTIN.....</b>	<b>254</b>
<b>CHAPITRE III</b>	
<b>BILE</b>	
1. Généralités.....	255
2. Circulation du foie.....	255
3. Mode de sécrétion de la bile.....	256
4. Quantité de bile sécrétée dans les vingt-quatre heures.....	256
5. Modes d'obtention de la bile.....	257
<b>I. ÉTUDE CHIMIQUE DE LA BILE.</b>	
1. Propriétés physiques de la bile...	258
2. Principes constituants de la bile..	259
3. Propriétés chimiques de la bile...	259
4. Composition de la bile.....	261
5. Analyses de la bile.....	261
6. Composition de la bile chez les animaux.....	263
7. Cendres de la bile.....	265
8. Gaz de la bile.....	266
9. Etude des éléments constituants de la bile.....	267
<b>A. Acides biliaires et produits de dédoublement.....</b>	
1. <i>Acide glycocholique</i> .....	267
2. <i>Acide taurocholique</i> .....	268
3. <i>Acide cholalique</i> .....	269
4. <i>Dyslysine</i> .....	271
5. <i>Acide fellique</i> .....	271
<b>B. Acides biliaires des animaux.</b>	
<b>I. Acides de la bile du porc.</b>	
1. <i>Acide hyoglycocholique</i> .....	272
2. <i>Acide hyotaurocholique</i> .....	272
3. <i>Acide hyocholalique</i> .....	273
<b>II. Acides de la bile d'oise.</b>	
1. <i>Acide chénotaurocholique</i> .....	273
2. <i>Acide chénocholalique</i> .....	273
<b>III. Acide du guano.</b>	
<b>Acide guanocholique...</b>	
<b>IV. Acides des bœzards orientaux.</b>	
1. <i>Acide lithofellique</i> .....	274
2. <i>Acide lithobilique</i> .....	274
<b>C. Matières colorantes de la bile, pigments biliaires.</b>	
1. <i>Bilirubine</i> .....	275
2. <i>Biliverdine</i> .....	277
3. <i>Bilifuscine</i> .....	279
4. <i>Biliprasine</i> .....	279
5. <i>Bilicyanine</i> ou <i>cholécyanine</i> .....	280
6. <i>Cholétéline</i> .....	281
<b>D. Cholestérine.....</b>	
<b>II. Variations de composition de la bile normale dans l'espèce humaine et dans la série animale.....</b>	
<b>IV. Formation des éléments de la bile.....</b>	
<b>A. Acides biliaires.....</b>	
1. Présence dans l'organisme.....	286
2. Origine et lieu de formation.....	286
3. Transformation dans l'organisme et élimination.....	287
<b>B. Matières colorantes de la bile.....</b>	
1. Présence dans l'organisme.....	288
2. Etat dans l'organisme.....	288
3. Origine et mode de formation.....	289
4. Lieu de formation.....	290
5. Élimination et transformations..	291
6. Rôle physiologique.....	291
<b>C. Cholestérine.....</b>	
1. Etat dans l'organisme.....	291
2. Origine.....	292
3. Lieu de formation.....	292
4. Transformation et élimination...	293
5. Rôle physiologique.....	293
<b>V. Rôle physiologique de la bile.</b>	
1. Généralités.....	293
2. Action de la bile sur les aliments.	294
<i>a) Hydrocarbonés.</i>	
<i>b) Matières albuminoïdes.</i>	
<i>c) Graisses.</i>	
<b>VI. Bile dans les maladies..</b>	
<b>VII. CALCULS BILIAIRES.....</b>	
1. Nombre de calculs.....	297
2. Composition des calculs.....	298
<i>a) Calculs d'origines différentes.....</i>	
<i>b) Calculs d'une même vésicule.....</i>	
3. Non-homogénéité des calculs...	301
4. Cause de la formation des calculs biliaires.....	301

	Pages.
CHAPITRE IV	
SUC PANCRÉATIQUE	
1. Généralités.....	302
Mode de sécrétion.....	302
3. Quantité.....	303
4. Mode d'obtention.....	303
5. Suc pancréatique artificiel.....	304
I. ETUDE CHIMIQUE DU SUC PANCRÉATIQUE	
1. Propriétés physiques.....	304
2. Principes constituants du suc pancréatique.....	305
3. Propriétés chimiques générales..	305
4. Composition du suc pancréatique.	306
5. Etude des éléments constituants du suc pancréatique.....	308
1° Ferment peptonifiant.....	308
2° Ferment diastlasique.....	311
3° Ferment saponifiant.....	312
6. Sécrétion et formation du suc pancréatique.....	313
7. Origine du suc pancréatique.....	316
II. Rôle physiologique du suc pancréatique.....	
1. Digestion pancréatique des matières albuminoïdes.....	317
2. Digestion pancréatique des amy-lacés.....	321
3. Action du suc pancréatique sur les graisses.....	322
III. Variations de composition du suc pancréatique dans l'espèce humaine et dans la série animale.....	
	324
IV. Suc pancréatique à l'état pathologique.....	
	325
CHAPITRE V	
SUC INTESTINAL OU ENTERIQUE	
I. Généralités.....	326
Modes de sécrétion.....	326
Mode d'obtention.....	327
Quantité de suc intestinal.....	328
II. Propriétés physiques et chimiques.....	328
III. Composition du suc intestinal.....	329
IV. Existence du suc intestinal.....	330
V. Action physiologique du suc intestinal.....	331
1. Matières albuminoïdes.....	331
2. Hydrocarbonés.....	332
3. Graisses.....	333
II. Réactions chimiques dans l'intestin grêle.....	333
VII. Gaz de l'intestin grêle..	335
VIII. Réaction chimique du gros intestin.....	337
IX. Gaz du gros intestin....	338

	Pages.
CHAPITRE VI	
FÈCES	
I. Fèces normales.....	
1. Caractères physiques.....	343
2. Influence de l'alimentation sur la composition des excréments.....	344
3. Principes chimiques constitutifs des fèces.....	345
4. Examen microscopique....	347
5. Bactéries dans les selles normales.....	347
6. Propriétés chimiques générales des fèces.....	348
7. Analyse des excréments et de leurs cendres.....	349
II. Fèces des nourrissons..	
1. Généralités.....	350
2. Méconium.....	351
3. Etude des produits spéciaux des fèces.....	352
Indol.....	352
Skatol.....	354
Acide skatol-carbonique....	356
Stercorine.....	356
Excrétine.....	357
III. Fèces pathologiques....	
1. Généralités.....	358
2. Présence d'éléments anormaux dans les selles.....	358
3. Selles spéciales à certains états pathologiques.....	362
IV. Concrétions intestinales, Entérolithes....	
1. Généralités.....	365
2. Composition des calculs intestinaux.....	365
3. Sables.....	367
4. Formation des calculs intestinaux.....	367
CHAPITRE VII	
INTERVENTION DES BACTÉRIES DANS LA DIGESTION	
<i>Digestion de la cellulose.....</i>	
1. Généralités.....	371
2. Ferment de la cellulose....	372
3. Digestibilité relative des diverses celluloses.....	373
4. Produits de la fermentation de l'amylobacter.....	373
5. Digestion de la cellulose chez l'homme.....	375
Microbes du tube digestif de l'homme	377
Nature des microbes trouvés dans le tube digestif.....	377
1° Bactéries de la salive.....	377
2° Bactéries de l'estomac....	378

	Pages.
3° Bactéries de l'intestin.....	378
Rôle des bactéries dans la digestion	378

CHAPITRE VIII

TRANSFORMATION CHIMIQUE  
DES ALIMENTS ET ABSORPTION  
DANS LE TUBE DIGESTIF

I. Transformations chimiques des aliments dans le tube digestif.....	380
1° <i>Matières albuminoïdes</i> ...	380
Lieux et modes de digestion des ma- tières protéiques.....	380
1° Digestion stomacale.....	380
2° Digestion intestinale.....	381
2° <i>Matières hydrocarbonées</i> .....	382
A. Lieux et modes de diges- tion des corps amylacés..	382
1° Digestion buccale.....	382
2° Digestion intestinale.....	383
B. Lieux et modes de diges- tion de la cellulose.....	383
C. Lieux et modes de diges- tion des corps sucrés.....	383
3° <i>Corps gras</i> .....	384
Lieux et modes de digestion des corps gras.....	384
1° Digestion biliaire des graisses.....	385
2° Digestion pancréatique des corps gras.....	385
3° Mécanisme de la digestion intes- tinale des corps gras.....	385
4° Théorie de la gomme animale de Landwehr.....	387
4° <i>Sels</i> .....	388
Lieux et modes de digestion des sels.....	388
II. Modes et lieux d'absorp- tion des produits de la digestion.....	389
A. — Résorption de produits de sécrétion digestive.....	389
B. — Absorption alimentaire.....	390
1° Modes et lieux d'absorption des matières albuminoïdes.....	390
Théorie de Hofmeister.....	392
2° Modes et lieux d'absorption des graisses.....	392
3° Modes et lieux d'absorption des hydrocarbonés.....	395
4° Modes et lieux d'absorption de l'eau et des sels.....	396

LIVRE IV

TISSU ET ORGANES

Avant-propos.....	399
CHAPITRE PREMIER	
TISSU CONJONCTIF	
I. Généralités, état dans l'or- ganisme.....	401

II. Caractères anatomiques et histologiques.....	401
III. Analyse immédiate du tissu conjonctif.....	403
IV. Principes chimiques cons- tituants.....	404
V. Composition chimique du tissu conjonctif.....	404
VI. Etude des éléments consti- tuants du tissu conjonctif.	405
1° Matière des fibrilles, lamelles con- jonctives.....	405
<i>Géline</i> .....	405
2° Matière des fibres élastiques.....	406
<i>Elastine</i> .....	406
3° Matière kératinique du tissu con- jonctif.....	407
<i>Conjonctine</i> .....	408
4° Substance unissant du tissu con- jonctif.....	408
<i>Mucine</i> .....	408
VII. Variation de composition du tissu conjonctif dans l'espèce humaine et dans la série animale.....	408
VIII. Variations physiolo- giques.....	409
A. <i>Dépôts de corps gras dans le tissu conjonctif</i> ....	409
TISSU ADIPEUX	
I. Caractères anatomiques et histologiques.....	409
II. Etat dans l'organisme.....	410
III. Analyse immédiate du tissu adipeux.....	411
IV. Principes chimiques cons- tituants.....	411
1° Membrane d'enveloppe.....	412
2° Corps gras.....	412
3° Fragment jaune des graisses.....	413
V. Composition du tissu adi- peux et des graisses.....	413
VI. Variations de composi- tion des graisses dans l'es- pèce humaine et dans la série animale.....	415
VII. De la graisse en dehors du tissu adipeux.....	418
VIII. Origine et formation des graisses.....	419
1° Rapport entre les graisses des tis- sus et les graisses des aliments...	419
2° Transformation des matières albu- minoïdes en graisses.....	422
3° Transformation des hydrates de carbone en graisses.....	426
IX. Modes d'absorption des graisses; leur production par les acides gras.....	43

	Pages.		Pages.
De l'obésité.		V. Principes chimiques constituants du tissu musculaire .....	462
X. Transformations des corps gras dans l'organisme....	431	a) Nature des principes.....	462
XI. Rôle physiologique des graisses dans l'organisme.	433	b) Distribution des principes..	463
XII. Modifications pathologiques du tissu adipeux..	434	VI. Composition de la chair musculaire.....	465
B. Dépôts de matières organiques cristallisées.....	435	VII. Matières minérales du muscle.....	471
C. Dépôts de pigments.....	463	Cendres du bouillon et de l'extrait de viande.....	473
1° Pigments noirs.....	436	VIII. Gaz des muscles.....	475
<i>Mélanine</i> .....	436	IV. Etude des éléments constituants de l'extrait aqueux de la viande.....	475
<i>Mélaïne</i> de la seiche.....	439	Extrait de viande.....	475
2° Pigments rouges.....	440	Analyse immédiate du sérum musculaire .....	476
a) <i>Pourpre rétinien</i> .....	440	1° Matières albuminoïdes du sérum musculaire.....	477
b) <i>Turacine</i> .....	441	2° Matières azotées cristallisables de la viande.....	477
c) <i>Tétronérythrine</i> .....	441	<i>Créatine</i> .....	477
d) <i>Pigment de la carapace d'écrevisses</i> .....	441	Bases créatiniques de A. Gautier....	482
e) <i>Pigments des pattes de pigeons</i> .....	442	<i>Crusocréatinine</i> .....	482
D. Dépôts de sels calcaires.		<i>Xanthocréatinine</i> .....	482
a) Ramure des ruminants....	443	<i>Amphicréatine</i> .....	483
b) Ecailles des poissons.....	443	<i>Xanthine</i> .....	483
E. Dépôts de carbonates terreux et de silice.....	444	<i>Hypoxanthine, sarcine</i> .....	485
a) Carapaces d'écrevisses, homards, etc.....	444	<i>Pseudoxanthine</i> .....	488
<i>Chitine</i> .....	444	<i>Carnine</i> .....	489
b) Ecailles et coquilles des mollusques.....	445	<i>Guanine</i> .....	490
<i>Conchioline</i> .....	445	<i>Adénine</i> .....	490
<i>Spongine</i> .....	447	<i>Taurine et urée</i> .....	493
c) Aiguilles calcaires, cendres calcaires des corollidés.....	447	<i>Acide inosique</i> .....	494
		<i>Acide protique</i> .....	495
		3° Composés ternaires du tissu musculaire.....	496
		<i>Acide sarcolactique</i> .....	496
		<i>Matière glycogène</i> .....	504
		<i>Dextrine</i> .....	510
		<i>Glucose</i> .....	510
		<i>Maltose</i> .....	513
		<i>Inosite</i> .....	513
		<i>Graisses du muscle</i> .....	515
		<i>Ferments musculaires</i> .....	515
		X. Variations de composition du tissu musculaire dans l'espèce humaine et dans la série animale.....	516
		Influences physiologiques.....	516
		Influences pathologiques.....	518
		XI. Phénomènes chimiques de l'activité musculaire ...	520
		1. Généralités.....	520
		2. Contraction musculaire....	521
		Causes efficientes de la contraction..	521
		Relation entre la composition du muscle et sa contraction.....	521

TABLE DES MATIÈRES

1223

	Pages.
Nature de la réaction acide du muscle tétanisé ou fatigué.....	522
Fatigue musculaire.....	524
Matériaux de fatigue.....	525
Modifications chimiques du muscle en activité.....	525
3. Respiration musculaire, sang du muscle.....	529
4. Travail du muscle, matériaux de travail.....	531
Rendement du muscle.....	531
Expériences de Fick et Wislicenus..	535
Expériences de Chauveau.....	536
5. Nature de la réaction chimique qui produit la force musculaire.....	541

CHAPITRE III

TISSU NERVEUX

I. Généralités.....	544
II. Caractères microchimiques des éléments du tissu nerveux.....	545
1° Cellule nerveuse.....	545
2° Fibre nerveuse.....	545
Névroglic.....	546
III. Composition chimique du cerveau.	
1. Historique de la chimie du cerveau.....	546
2. Principes chimiques constituants du cerveau.....	548
3. Répartition de ces principes; condition d'apparition.....	548
IV. Analyse immédiate du cerveau.....	549
V. Propriétés chimiques générales du cerveau.....	550
VI. Composition du cerveau.....	551
VII. Matières minérales du cerveau.....	555
VIII. Etude des éléments constituants du tissu nerveux.....	556
1° Matières albuminoïdes et dérivés.....	557
<i>Névrokératine</i> .....	557
<i>Nucléine</i> .....	559
1° Nucléine du pus.....	561
2° Nucléine du jaune d'œuf.....	562
3° Nucléine du sperme ou de la laitance.....	562
4° Nucléine du cerveau.....	563
5° Nucléine du lait.....	564
6° Nucléine de la levure.....	564
<i>Lécithine</i> .....	569
<i>Cérébrine</i> .....	576
<i>Protagon</i> .....	580
<i>Névrine et choline</i> .....	582

	Pages.
<i>Choline</i> .....	583
<i>Oxycholine</i> , bétaine.....	586
<i>Névrine</i> .....	588
2° <i>Extrait étheré du cerveau</i> .....	590
<i>Cholestérine</i> .....	590
3° Matières extractives du cerveau..	591
IX. Modifications chimiques de la substance nerveuse au repos et en activité.....	592
X. Variations de composition de la substance nerveuse à l'état physiologique et pathologique.....	595
Influences physiologiques.....	595
Influences pathologiques.....	596

CHAPITRE IV

TISSU OSSEUX

I. Généralités, formes diverses.....	599
II. Caractères anatomiques et histologiques du tissu osseux.....	599
III. Analyse immédiate du tissu osseux.....	600
IV. Principes chimiques constituants du tissu osseux.....	601
V. Composition du tissu osseux.....	602
Cendres d'os.....	604
Os fossiles.....	605
Moelle osseuse.....	606
VI. Etude des éléments constituants du tissu osseux.....	607
1° <i>Osséine</i> .....	607
2° Matières minérales des os.....	608
VII. Modes d'association des éléments constitutifs des os.....	609
VIII. Variations de composition du tissu osseux dans l'espèce humaine et dans la série animale.....	610
Influences physiologiques.....	610
Influences pathologiques.....	615
1° Ostéomalacie.....	615
2° Rachitisme.....	616
3° Nécrose.....	617
4° Carie.....	618
5° Exostoses.....	618
6° Cal.....	619
IX. Développement du tissu osseux, assimilation et désassimilation.....	619

	Pages.		Pages.
CHAPITRE V			
TISSU DENTAIRE			
I. Caractères anatomiques et histologiques des dents.....	621	Appendices de la peau : poils, cheveux, plumes, ongles, cornes, écailles.....	647
II. Composition des dents.....	622	<i>Kératine</i> .....	647
1° Ivoire ou dentine.....	622	1° Cheveux et poils.....	648
2° Email.....	623	2° Plumes.....	650
3° Cément.....	624	3° Ongles, cornes, écailles.....	651
III. Variations de composition du tissu dentaire.....	625	V. Rapports physiologiques du tissu corné.....	651
Productions animales voisines des os.....	625	VI. Productions pathologiques du tissu corné.....	652
CHAPITRE VI			
TISSU CARTILAGINEUX			
I. Généralités, état dans l'organisme.....	626	Ichtyose.....	652
II. Caractères anatomiques et histologiques.....	626	Pellagre.....	653
III. Analyse immédiate du tissu cartilagineux.....	628	VII. De l'épithélium glandulaire en particulier... ..	653
IV. Principes chimiques constituants.....	629	<i>A. Glandes pourvues d'un canal sécréteur</i> .....	653
<i>Chondromucoïde</i> .....	630	1. Glandes salivaires.....	655
<i>Acide chondroïtique</i> .....	630	2. Glandes de l'estomac.....	656
V. Composition chimique du tissu cartilagineux.....	631	3. Pancréas.....	656
Tissu cornéen.....	633	Calculs pancréatiques.....	657
Cartilage du requin.....	633	Diabète pancréatique.....	658
VI. Modifications pathologiques du tissu cartilagineux.....	634	4. FOIE	
CHAPITRE VII			
TISSUS ET MILIEUX DE L'OEIL			
1° Cornée.....	636	I. Constitution du parenchyme hépatique.....	662
2° Sclérotique.....	637	II. Propriétés physiques générales du foie.....	662
3° Humeur aqueuse.....	637	III. Principes constituants du foie.....	663
4° Cristallin.....	637	Bases du foie.....	664
5° Corps vitré.....	639	IV. Analyse quantitative du tissu du foie.....	665
6° Rétine.....	640	V. Phénomènes de nutrition dans le foie.....	668
7° Choroïde.....	641	VI. Mode de formation des éléments biliaires.....	670
CHAPITRE VIII			
TISSUS EPITHELIAUX			
I. Généralités, formes diverses.....	642	<i>Glycogénie du foie.</i>	
II. Caractères anatomiques et histologiques des épithéliums.....	642	VII. Extraction du glycogène du foie.....	673
III. Composition chimique des cellules épithéliales.....	644	VIII. Présence du glycogène dans le foie.....	674
IV. De l'épithélium tégumentaire en particulier : Peau et ses appendices, tissu corné.....	645	IX. Formation du glycogène dans le foie.....	676
1° La peau ; derme, épiderme.....	645	1° Aux dépens des aliments.....	677
<i>Coriine</i> .....	646	2° En dehors de l'alimentation.....	681
		X. Influence d'agents médicamenteux sur la production du glycogène dans le foie.....	682
		XI. Fonction glycogénique du foie.....	682
		XII. Ferment saccharifiant du foie.....	685
		XIII. De la glucose dans le foie.....	687
		XIV. Matières grasses du foie.....	689
		XV. Jécorine du foie.....	690

TABLE DES MATIÈRES

1225

Pages.	Pages.
XVI. Modifications pathologiques du tissu du foie.....	
690	Propriétés..... 731
5. Glandes mucipares..... 693	Réactions caractéristiques de l'urée..... 734
B. Glandes sans conduit sécréteur.	
Glandes closes, glandes vasculaires	
694	Urées composées..... 734
694	Présence de l'urée dans l'organisme..... 734
695	Rôle physiologique de l'urée..... 735
696	Origine et mode de formation de l'urée dans l'organisme..... 537
696	Lieu de formation de l'urée..... 740
700	Élimination de l'urée..... 742
LIVRE V	
LIQUIDES ET PRODUITS D'EXCRETION	
703	Variations physiologiques de l'urée.. 743
705	1° Influence du sexe et de l'âge..... 743
CHAPITRE I	
LES REINS	
705	2° Volume de l'excrétion urinaire..... 744
705	3° Influence du régime alimentaire..... 744
706	4° Influence de la boisson..... 745
709	5° — du travail musculaire..... 745
711	6° — du travail cérébral... 746
CHAPITRE II	
L'URINE	
I. Propriétés physiques et chimiques générales de l'urine humaine.	
713	7° — de la température... 746
713	8° — de certaines substances alimentaires ou médicamenteuses..... 746
714	Variations pathologiques de l'urée.. 749
714	Valeur relative de l'urée à l'azote total, coefficient d'oxydation..... 754
716	Acide urique..... 755
719	Préparation et synthèse de l'acide urique..... 755
720	Propriétés..... 756
721	Réactions caractéristiques de l'acide urique..... 760
723	Urates..... 761
723	Urate ammoniac-magnésien..... 761
724	Urate d'urée..... 761
725	Produits d'oxydation de l'acide urique
725	1° Série de l'alloxane..... 762
725	2° Série de l'allantoïne..... 763
726	Constitution de l'acide urique..... 764
CHAPITRE III	
BASES ET COMBINAISONS DU GROUPE URIQUE	
729	Présence de l'acide urique dans l'organisme..... 764
729	Origine et mode de formation de l'acide urique..... 765
729	Lieu de formation de l'acide urique..... 773
729	Transformation et élimination de l'acide urique..... 774
729	Variations physiologiques de l'acide urique..... 775
729	1° Influence du sexe et de l'âge..... 775
729	2° — du régime alimentaire..... 776
729	3° — du travail..... 776
729	4° — du moment de la journée..... 777
729	5° Proportion de l'acide urique à l'urée..... 777
729	Variations de l'excrétion urique sous l'influence des agents médicamenteux..... 779
729	Variations pathologiques de l'acide urique..... 781
729	De la diathèse urique..... 785
729	Coefficient de Zerner..... 785

	Pages		Pages.
Rapport de l'acide urique au phosphate bisodique.....	788	Présence de la leucine et de la tyrosine dans l'organisme.....	825
Influence de l'alimentation sur la diathèse urique, régime alimentaire rationnel de la goutte.....	792	Origine, mode de formation, rôle physiologique.....	826
<i>Bases xanthiques</i> .....	795	Apparition dans l'urine, signification pathologique.....	827
<i>Hétéroxanthine</i> , méthylxanthine....	795	<i>Cystine</i> .....	828
<i>Paraxanthine</i> , diméthylxanthine....	796	Propriétés de la cystine.....	829
<i>Guanine</i> .....	797	Cystéine.....	830
Extraction de la guanine du guano..	797	Acide chlorophénylmercapturique...	831
Propriétés de la guanine.....	797	Extraction de la cystine de l'urine...	831
Réactions caractéristiques.....	799	Réactions caractéristiques.....	832
<i>Episarcine</i> .....	799	Présence de la cystine dans l'organisme.....	832
Relations des bases xanthiques entre elles.....	800	Origine, rôle physiologique.....	833
Propriétés générales des bases xanthiques.....	801	Apparition dans les urines, cystinurie.....	834
Extraction et préparation des bases xanthiques.....	803		
Réactions caractéristiques et différentielles des bases xanthiques....	803	CHAPITRE V	
Présences des bases xanthiques dans l'urine en particulier.....	804	PTOMAINES	
Origine, rôle physiologique des bases xanthiques.....	806	Coefficient urotoxique, urotocie.....	838
<i>Allantoïne</i> .....	807	Variations physiologiques.....	839
Synthèse et préparation.....	808	Variations pathologiques.....	840
Propriétés.....	809	Causes de la toxicité urinaire.....	841
Réactions caractéristiques.....	810	Auto-intoxication, ammoniémie, urémie.....	845
Rôle physiologique de l'allantoïne...	810		
<i>Créatinine</i> .....	811	CHAPITRE VI	
Préparation et synthèse.....	811	ACIDES	
Propriétés.....	813	<i>Acides gras volatils</i> .....	847
Créatinine et chlorure de zinc.....	815	<i>Graisses</i> .....	848
Réactions caractéristiques.....	816	<i>Cholestérine</i> .....	850
Présence de la créatinine dans l'organisme, origine, rôle physiologique.	816	<i>Acide lactique</i> .....	850
Variations pathologiques de la créatinine.....	817	Origine, rôle physiologique de l'acide lactique urinaire.....	851
<i>Xanthocréatine</i> .....	818	Extraction de l'urine.....	851
<i>Acide oxalurique</i> .....	818	<i>Acide <math>\beta</math>-oxybutyrique</i> .....	852
Préparation.....	818	Extraction de l'urine.....	852
Propriétés.....	819	Propriétés.....	853
Origine, rôle physiologique.....	820	Rôle physiologique, signification pathologique.....	854
<i>Acides uramiques</i> .....	820	<i>Acide acétylacétique ou diacétique</i> .....	856
<i>Acide taurocarbamique</i> ....	820	Extraction de l'urine.....	857
Propriétés.....	821	Propriétés.....	857
Synthèse et préparation.....	821	Rôle physiologique, signification pathologique.....	858
Origine, rôle physiologique.....	822	<i>Acétone</i> .....	858
		Extraction de l'urine.....	858
CHAPITRE IV		Propriétés et réactions spéciales....	859
ACIDES AMIDÉS		Recherches dans l'urine.....	860
<i>Leucine</i> .....	823	Dosage.....	860
Recherche dans l'urine.....	823	Présence dans l'urine, signification physiologique et pathologique....	860
Réactions caractéristiques.....	824	Mode et lieu de production de l'acétone.....	862
<i>Tyrosine</i> .....	824	Acétonurie expérimentale.....	864
Extraction de l'urine.....	824	Relations de l'acétone avec les acides acétylacétique et $\beta$ -oxybutyrique...	865
Réactions caractéristiques.....	825		



Pages.	Pages.		
<i>Acide glycuronique</i> .....	865	Caractères des urines à acides aromatiques oxygénés.....	893
Propriétés de l'acide glycuronique...	866	Acide paroxyphénylacétique.....	893
Combinaisons étherées ou conjuguées de l'acide glycuronique.....	867	— paroxyphénylpropionique.....	894
Propriétés générales des acides conjugués glycuroniques.....	868	— oxyamygdalique.....	894
Présence des acides conjugués glycuroniques dans l'urine normale.....	868	— oxyhydroparacoumarique.....	894
Ethers glycuroniques de l'urine normale.....	869	— gallique.....	894
1° Acide phénylglycuronique.....	869	<i>Matière alcaptonique</i> .....	894
2° — indoxylglycuronique.....	870	Caractères physiques des urines alcaptoniques.....	895
3° — skatoxyglycuronique.....	870	Caractères chimiques.....	895
Extraction des acides conjugués glycuroniques.....	870	1° <i>Acide uroleucique</i> .....	896
Origine et rôle physiologique des acides glycuroniques conjugués.....	871	Extraction de l'urine.....	896
<i>Acide oxalique</i> .....	872	Propriétés.....	896
Recherche dans l'urine.....	872	2° <i>Acide homogentisinique</i> .....	897
Présence de l'acide oxalique dans l'organisme animal.....	873	Extraction de l'urine.....	897
Origine, mode de formation de l'acide oxalique.....	873	Dosage.....	897
Rôle physiologique, excrétion de l'acide oxalique.....	875	Propriétés de l'acide homogentisinique.....	898
Oxalurie.....	875	Constitution.....	898
<i>Acide succinique</i> .....	877	Origine, mode de formation.....	899
Extraction de l'urine.....	877	Variations pathologiques des acides aromatiques oxygénés.....	900
Caractères.....	877	<i>Acide skatolcarbonique</i> .....	901
Présence dans l'organisme, origine et rôle physiologique.....	877	<i>Acide kinurénique</i> .....	902
<i>Acide phosphoglycérique</i> .....	878	Extraction de l'urine du chien.....	902
<i>Acide sulfocyanique</i> .....	879	Propriétés.....	903
<i>Acide benzoïque</i> .....	881	Kinurine.....	903
<i>Acide hippurique</i> .....	881	<i>Acide urocannique</i> .....	904
Préparation et synthèse.....	881	Urocanine.....	905
Propriétés.....	883	CHAPITRE VII	
Réactions caractéristiques.....	884	DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES	
Présence de l'acide hippurique dans l'organisme.....	884	Généralités.....	906
Origine et mode de formation de l'acide hippurique.....	885	<i>Phénol, acide phénique</i> .....	907
Lieu de formation de l'acide hippurique.....	886	Colorations des urines phénoliques.....	908
Transformation et élimination de l'acide hippurique.....	888	Extraction de l'acide phénylsulfurique.....	909
Variations physiologiques et pathologiques de l'acide hippurique.....	888	<i>Crésol</i> .....	909
<i>Acide phénacéturique</i> .....	889	<i>Pyrocatechine</i> .....	910
Extraction.....	889	Extraction des urines.....	910
Propriétés.....	889	Réactions caractéristiques.....	911
Origine, rôle physiologique.....	890	<i>Hydroquinone</i> .....	911
<i>Acides biliaires</i> .....	890	Origine, rôle physiologique des phénols mono- et diatomiques.....	912
Réactions caractéristiques.....	890	<i>Indoxyle</i> .....	914
Excrétion pathologique des acides biliaires.....	891	Indican animal.....	914
<i>Acides oxygénés aromatiques</i> .....	893	Propriétés de l'indoxyle.....	915
		Acide indoxylsulfurique.....	915
		Réactions caractéristiques de l'indican urinaire.....	916
		Extraction de l'indoxylsulfate de potassium de l'urine.....	916
		Recherche qualitative.....	917
		Présence de l'indican dans l'urine.....	917
		Origine et rôle physiologique de l'indican.....	918
		Variations pathologiques de l'indican.....	919

	Pages.		Pages.
Urines indigotiques bleues et rouges	920	3° <i>Matières colorantes hu-</i>	
<i>Scatoxyle</i> .....	921	<i>miques</i> .....	946
Propriétés du scatoxyle. ....	922	Préparation .....	947
Scatoxylsulfate de potassium.....	922	Propriétés .....	947
Recherche dans l'urine.....	922	Urochrome .....	948
Présence du scatoxylsulfate de po-		4° <i>Mélanine</i> .....	948
tassium dans l'urine.....	922	Extraction et propriétés du chromo-	
Origine, rôle physiologique du sca-		gène mélanique .....	948
toxyle.....	923	Extraction et propriétés de la méla-	
Pigment urinaire rouge dérivé du sca-		nine urinaire.....	949
toxyle.....	923	Conditions d'apparition de la méla-	
<i>Inosite</i> .....	924	nine dans l'urine.....	949
Extraction de l'urine.....	924		
Réactions caractéristiques.....	925	CHAPITRE IX	
Origine, rôle physiologique de l'ino-		HYDROCARBONÉS	
site .....	925	Généralités.....	951
CHAPITRE VIII		Réactions communes aux hydrocar-	
MATIÈRES COLORANTES		bonés contenus dans l'urine nor-	
DE L'URINE		male .....	952
Généralités .....	927	2° Réaction du furfurool.....	952
I. Matières colorantes préexis-		2° — du chlorure de ben-	
tantes.....	928	zoyle.....	953
A. Pigments normaux.....	928	3° Action réductrice de l'urine	
1° <i>Pigments humiques</i> .....	929	normale.....	953
2° <i>Uroérythrine</i> .....	929	<i>Glucose</i> .....	954
B. Matières colorantes anor-		Propriétés de la glucose.....	955
males.....	930	Extraction de la glucose de l'urine..	960
a) Pigments dérivés de l'hémoglo-		Réactions caractéristiques.....	961
bine.....	930	De la glucose urinaire, à l'état patho-	
1° <i>Hématine</i> .....	930	logique, glucosurie, diabète sucré.	962
2° <i>Hématoporphyrine</i> .....	930	Glucosurie passagère.....	963
b) Matières colorantes de la bile.....	932	Glucosurie persistante.....	664
Présence dans l'urine.....	932	Caractères de l'urine du diabète su-	
Réactions caractéristiques.....	932	cré.....	964
Conditions d'apparition dans les		Sucre diabétique d'origine hépatique.	965
urines.....	933	Sucre diabétique d'origine muscu-	
II. Matières colorantes déri-		laire.....	966
vées de chromogènes.....	934	Types pathologiques du diabète	
1° <i>Urobiline</i> .....	935	sucré.....	968
Préparation de l'hydrobilirubine.....	936	Diabète pancréatique.....	968
Extraction de l'urobiline des urines.	936	<i>Sucres lévogyres</i> .....	971
Dosage de l'urobiline.....	937	1° <i>Lévulose</i> .....	972
Propriétés de l'urobiline.....	937	2° <i>Läiose</i> .....	972
Réactions caractéristiques.....	938	<i>Pentoses</i> .....	973
Caractères distinctifs des diverses		Réaction de la pentose.....	974
urobilines.....	938	Pentaglusurie.....	974
Présence de l'urobiline dans l'orga-		Origine de la pentose urinaire.....	975
nisme.....	939	Assimilation des pentoses dans l'éco-	
Origine, mode de formation.....	939	nomie humaine.....	975
Rôle physiologique.....	942	<i>Lactose</i> .....	976
De l'urobiline au point de vue patho-		Caractérisation directe de la lactose.	976
logique.....	942	Extraction de l'urine.....	977
2° <i>Uroroséine</i> .....	944	Interprétation de la présence de la	
Extraction du chromogène de l'uro-		lactose dans l'urine.....	977
roséine.....	945	<i>Mallose</i> .....	978
Extraction de l'uroroséine de l'urine.	945	<i>Gomme animale</i> .....	978
Propriétés.....	945	Extraction de l'urine.....	978
Réactions caractéristiques.....	946	Propriétés.....	978
		Réactions .....	979

TABLE DES MATIÈRES

1229

	Pages.		Pages.
Glycogène érythrodrine.....	979	Influence des moyens thérapeutiques.....	1008
Extraction de l'urine.....	980	Variations pathologiques.....	1009
CHAPITRE X			
MATIÈRES ALBUMINOÏDES			
<i>Nucléoalbumine</i> .....	981	Valeur relative de l'acide urique à l'acide phosphorique des phosphates neutres urinaires, coefficient de Zerner.....	1012
Caractères de la nucléoalbumine....	982	Dosage de l'acide phosphorique neutre et acide.....	1012
Recherche dans l'urine.....	983	<i>Acide sulfurique, sulfates</i> .....	1013
Nucléoalbumine urinaire dans les affections pathologiques.....	983	Variations physiologiques.....	1013
<i>Sérumalbumine, sérine</i> ....	984	Influence des agents médicamenteux.....	1016
Albumine urinaire physiologique....	985	Variations pathologiques.....	1016
Conditions d'apparition dans l'urine, signification pathologique.....	985	Valeur relative de l'acide sulfurique urinaire à l'azote total (Zülzer)...	1018
1° Lésion glomérulaire.....	986	<i>Le soufre neutre urinaire</i> .....	1019
2° Modification de la pression sanguine dans le glomérule... ..	987	Dosage des diverses variétés de soufre urinaire.....	1020
3° Albuminurie essentielle ou hématurique.....	989	Origine du soufre neutre.....	1021
<i>Sérumglobuline</i> .....	990	Proportions et variations physiologiques du soufre neutre.....	1022
Conditions d'apparition dans les urines, signification pathologique.....	990	Valeur relative du soufre neutre par rapport à l'azote (Voirin).....	1020
<i>Fibrine</i> .....	991	Variations pathologiques du soufre neutre.....	1023
<i>Albumoses ou propeptones</i> .....	991	<i>Soufre total</i> .....	1026
Propriétés des albumoses.....	992	<i>Acide minéraux divers</i> ....	1027
Conditions d'apparition dans l'urine, signification pathologique.....	992	Acide carbonique.....	1027
<i>Peptones</i> .....	993	— fluorhydrique.....	1028
Conditions d'apparition dans les urines, signification pathologique.....	994	— silicique.....	1028
1° Peptonurie pyogène.....	994	Dérivés acides de l'azote.....	1028
— puerpérale.....	995	Eau oxygénée.....	1029
2° — entéro-gène.....	995	II. Éléments basiques des sels minéraux de l'urine.	
3° — hématurique.....	995	<i>Fer</i> .....	1029
4° Peptonurie hépatogène.....	995	<i>Chaux et magnésie</i> .....	1029
5° — carcinomateuse.....	997	Variations physiologiques.....	1030
<i>Hémoglobine et méthémoglobine</i> ..	997	Variations pathologiques des bases terreuses.....	1033
<i>Diastases</i> .....	997	<i>Polasse et soude</i> .....	1036
Pepsine.....	997	Variations physiologiques.....	1036
Sucrase.....	998	Variations pathologiques des bases alcalines.....	1039
Lab.....	998	Valeur relative de l'excrétion des alcalis à l'azote total.....	1041
CHAPITRE XI			
MATÉRIAUX INORGANIQUES DES URINES			
Généralités.....	999	<i>Ammoniaque</i> .....	1042
I. Éléments acides des sels minéraux de l'urine....	1000	Variations pathologiques.....	1043
<i>Acide chlorhydrique, chlorures</i> .....	1000	<i>Gaz de l'urine</i> .....	1044
Variations physiologiques.....	1001	CHAPITRE XII	
Variations pathologiques.....	1002	SEDIMENTS ET CALCULS URINAIRES	
Rapport de l'urée au chlorure de sodium (Poehl).....	1004	I. Sédiments urinaires....	1046
<i>Acide phosphorique, phosphates</i> .....	1004	Division, caractères généraux, signification.....	1046
Variations physiologiques.....	1005	Traitement préalable de l'urine sédimentaire.....	1047
Valeur relative de l'acide phosphorique urinaire à l'azote total (Zülzer).....	1007	1° Sédiments phosphatés... ..	1048
		2° — uratiques.....	1049
		3° — de cystine.....	1050

	Pages.		Pages.
4° Sédiments de xanthine.....	1050	Origine, rôle physiologique de la	
5° — de cholestérine..	1050	sueur .....	1080
II. Calculs urinaires.....	1051	Sueur dans la série animale.....	1080
1° Calculs uriques.....	1052	<i>Suint</i> .....	1081
2° — phosphatiques.....	1052	<i>Lanoline</i> .....	1083
3° — d'oxalate de chaux..	1053	Propriétés.....	1083
4° — de carbonates ter-		Composition et analyse chimique de	
reux.....	1053	la lanoline.....	1083
5° — de xanthine:.....	1053	<i>Isocholestérine</i> .....	1084
6° — de cystine.....	1054	Origine, rôle physiologique de la	
7° — mixtes.....	1054	lanoline.....	1084
8° — de cholestérine.....	1054	2° <i>Excrétion sébacée</i> .....	1087
Matériaux divers trouvés dans les		I. <i>Matière sébacée</i> .....	1087
calculs urinaires.....	1055	II. <i>Matière cêrumineuse</i> .....	1088
		III. <i>Sécrétion préputiale</i> .....	1089
		Castoreum.....	1089
		Vernix caseosa.....	1089
CHAPITRE XIII		EXCRETION MUQUEUSE	
INFLUENCE DES SUBSTANCES		Sécrétion muqueuse.....	1091
MÉDICAMENTEUSES OU AUTRES		Caractères physiques du mucus.....	1092
SUR LA COMPOSITION DE L'U-		Composition chimique du mucus...	1092
RINE		Mucus à mucine soluble.....	1093
		Mucus à mucine mucilagineuse.....	1093
Généralités.....	1056	Caractères spéciaux du mucus sui-	
I. Composés minéraux.....	1057	vant son origine.....	1094
1° Métaux lourds.....	1057	Chondroïtes, calculs muqueux.....	1094
2° Métaux terreux.....	1057	<i>Mucine vraie</i> .....	1095
3° Sels alcalins.....	1057	Présence dans l'organisme.....	1095
4° Acides minéraux.....	1057	Préparation de la mucine.....	1095
5° Métalloïdes.....	1058	Propriétés de la mucine.....	1096
II. Composés organiques... 1058		Extraction et dosage de la mucine	
A. Composés de la série grasse..... 1058		dans les tissus.....	1097
1° Dérivés alcooliques..... 1058		Composition et constitution de la	
2° Dérivés acides..... 1059		mucine.....	1097
<i>Acide wrochloralique</i> ... 1060		Origine, mode de formation, rôle	
B. Composés de la série aromatique. 1061		physiologique de la mucine..... 1098	
1° Hydrocarbures..... 1061		Variétés diverses de mucine..... 1099	
2° Composés à fonctions diverses 1062		Synovine..... 1099	
a) Acides hippuriques substitués... 1063		Hyalomucine..... 1099	
1. <i>Acide salicylurique</i> ..... 1064		Funis-mucine..... 1099	
2. <i>Acide ornithurique, ornithine</i> . 1065		<i>Gomme animale</i> ..... 1100	
b) Acides uramiques..... 1065		Mucus des invertébrés..... 1102	
3° Bases..... 1066		Matière muqueuse des nids d'hiron-	
4° Matières colorantes et odo-		delles.....	1101
rantes..... 1067		<i>Paralbumine</i> ..... 1102	
EXCRETION LACRYMALE : LES LARMES		<i>Pseudo-mucine, métalbu-</i>	
Sécrétion des larmes..... 1067		<i>mine</i> ..... 1103	
Propriétés et composition des larmes. 1068		Préparation..... 1103	
Origine, rôle physiologique..... 1068		Propriétés..... 1104	
Calculs lacrymaux, dacryolithes... 1069		<i>Mucine-albumose</i> ..... 1104	
		<i>Colloïdine</i> ..... 1105	
		LE SPERME	
EXCRETIONS CUTANÉES		Les testicules..... 1107	
1° <i>Sueur</i> ..... 1071		Sperme pur..... 1108	
Sécrétion sudorale..... 1071		Sécrétions accessoires..... 1108	
Recueil de la sueur..... 1073		Sperme éjaculé..... 1109	
Sueur normale..... 1073		Principes chimiques constituants du	
Constitution chimique de la sucur.. 1074		sperme..... 1109	
Composition de la sueur..... 1074			
Variations physiologiques de compo-			
sition de la sueur..... 1078			
Sueurs pathologiques..... 1079			

TABLE DES MATIÈRES

1231

	Pages.
Propriétés chimiques du sperme et des spermatozoaires.....	1110
Analyse du sperme.....	1111
Etude des principes constituants du sperme.....	1112
<i>Spermatine</i> .....	1112
<i>Spermine</i> .....	1113
Généralités.....	1113
Préparation de la spermine.....	1113
Propriétés de la spermine.....	1114
Phosphate de spermine.....	1114
Réactions caractéristiques de la spermine.....	1115
Constitution de la spermine.....	1115
Présence dans l'organisme, origine, rôle physiologique.....	1116
Liquide testiculaire de Brown-Sequard.....	1116
<i>Protamine</i> .....	1119
Extraction de la protamine.....	1119
Propriétés de la protamine.....	1120
Du sperme à l'état pathologique.....	1121
<b>L'ŒUF</b>	
Constitution de l'ovule.....	1123
Œuf de poule, œuf d'oiseau.....	1124
Description et étude chimique des diverses parties constitutives de l'œuf de poule.....	1125
1. Coquille.....	1125
2. Membrane coquillière.....	1126
3. Chambre à air.....	1126
4. Albumen de l'œuf d'oiseau.....	1127
Principes constituants de l'albumen	1127
Analyse immédiate de l'albumen.....	1127
5. Vitellus, jaune de l'œuf.....	1130
Principes constituants du jaune d'œuf.....	1130
Analyse immédiate du jaune d'œuf.....	1130
Composition du jaune d'œuf.....	1131
Etude des principes constituants de l'œuf.....	1133
<i>Ovalbumine, albumine du blanc d'œuf</i> .....	1133
Préparation.....	1133
Albumine cristallisée.....	1134
Albumine exempte de cendres.....	1134
Composition de l'ovalbumine.....	1135
Poids moléculaire de l'ovalbumine.....	1136
Propriétés de l'ovalbumine.....	1137
Osmose, dialyse.....	1137
Propriétés de l'albumine longuement dialysée.....	1138
Action de la chaleur.....	1140
Ovalbumine coagulée.....	1141
Tataalbumine, tata blanc.....	1142
Action des acides sur l'albumine.....	1142
Action des bases sur l'albumine.....	1143
Action des sels sur l'albumine.....	1144

	Pages.
Caractères distinctifs de l'ovalbumine et de la sérumalbumine.....	1146
<i>Vitelline</i> .....	1147
Préparation.....	1147
Propriétés.....	1147
Constitution de la vitelline.....	1147
Nucleine hémotogène du vitellus.....	1148
<i>Pigments du jaune d'œuf, lutéines</i> .....	1149
Caractères communs des lutéines.....	1149
Lutéine des corps jaunes de l'ovaire.....	1149
Lutéine du jaune d'œuf.....	1150
Rôle physiologique des divers éléments de l'œuf d'oiseaux.....	1150
Variation de composition par la conservation.....	1151
Variation de composition pendant l'incubation.....	1151
Variation de composition de l'œuf dans la série animale.....	1152
<b>SECRETION LACTÉE: LE LAIT</b>	
Glandes mammaires pendant la lactation.....	1153
Origine des principes constituants du lait.....	1156
1° Lactose.....	1156
2° Corps gras.....	1156
3° Caséine.....	1157
4° Sels.....	1157
Influences diverses sur la sécrétion lactée.....	1157
Caractères généraux du lait.....	1158
Propriétés physiques.....	1158
Caractères microscopiques.....	1159
Propriétés chimiques du lait.....	1161
Coagulation du lait.....	1162
1° Coagulation spontanée.....	1162
2° Coagulation par les acides.....	1163
3° Coagulation par la présure.....	1163
Principes constituants du lait.....	1166
Composition du lait de femme.....	1167
Colostrum.....	1168
Lait des nouveau-nés.....	1168
Composition du lait des quadrupèdes.....	1169
Composition du colostrum de la vache.....	1171
Matières minérales du lait.....	1172
Gaz du lait.....	1174
Etude des éléments constituants du lait.....	1176
<b>I. Matières albuminoïdes du lait</b> .....	1176
Séparation des matières albuminoïdes du lait.....	1176
<i>Caséine</i> .....	1177
Préparation de la caséine.....	1177
Composition.....	1178
Constitution chimique de la caséine.....	1178
Propriétés.....	1180
Basicité variable de la caséine.....	1181

	Pages.		Pages
Action de la présure sur la caséine.	1181	2° Lait de vache.....	1201
Métacatéine.....	1185	3° Lait de jument et d'ânesse..	1201
Etat physique de la caséine dans le lait.....	1186	Variations de composition du lait sous des influences diverses.....	1202
Produits de dédoublement de la caséine.....	1186	1° Variations suivant les divers états de l'organisme.....	1202
1° Nucléine de la caséine, paranucléine.....	1186	a) Influence de l'âge.....	1202
2° Lysatine et dérivés.....	1188	b) — de la constitution... ..	1202
Catéine du lait de femme.....	1189	c) — de la race.....	1203
Préparation de la caséine du lait de femme.....	1190	d) — du côté de la mamelle.....	1203
Propriétés.....	1191	2° Variations fonctionnelles... ..	1203
<b>Matières albuminoïdes du petit-lait</b> .....	1193	a) Alimentation.....	1203
<i>Lactoglobuline</i> .....	1194	b) Période de la lactation.....	1204
<i>Lactalbumine</i> .....	1194	c) Séjour dans la mamelle.....	1205
<i>Lactoprotéine</i> .....	1195	d) Exercice.....	1205
<i>Peptones</i> .....	1195	e) Grossesse, menstruation.....	1206
II. Matière sucrée du lait.....	1195	3° Influences pathologiques... ..	1206
III. Corps gras du lait.....	1195	Absorption de substances médicamenteuses ou autres.....	1208
IV. <b>Matériaux salins du lait</b> .....	1196	Lait utérin.....	1208
<i>Acide citrique</i> .....	1196	Physiologie du lait.....	1208
Extraction de l'acide citrique du lait.	1197	Identification du lait de vache et de femme.....	1209
Origine de l'acide citrique du lait... ..	1197	<b>Produits dérivés du lait</b> ..	1210
Rôle physiologique de l'acide citrique dans le lait.....	1197	Conserves de lait.....	1210
Des phosphates dans le lait.....	1200	Stérilisation.....	1210
Variations de composition du lait..	1201	Lait concentré.....	1211
Du lait dans la série animale.....	1201	Farines lactées.....	1212
1° Lait de femme.....	1201	Fromages.....	1212
		Koumys.....	1213
		Kéfir.....	1215

TOURS  
IMPRIMERIE DESLIS FRÈRES  
6, RUE GAMBETTA, 6