

Ses inconvénients, pourtant, ne sont pas douteux. Lorsque l'urine renferme de l'albumine, l'acide nitrique la coagule et l'anneau opaque qu'elle forme rend beaucoup moins nettes les colorations caractéristiques de la réaction de Gmelin. D'autre part, lorsque l'urine renferme une proportion notable d'indican, l'acide nitrique peut produire un anneau de couleur bleu ardoisé qui est susceptible d'induire en erreur. Certains médicaments, tels que l'antipyrine, donnent aussi des colorations trompeuses. Aussi s'est-on attaché à trouver d'autres réactifs permettant de déceler avec beaucoup de simplicité la présence de la bile dans l'urine.

La teinture d'iode, proposée par Maréchal, donne avec l'urine bilieuse une couleur vert émeraude.

Diverses matières colorantes, dérivées de l'aniline, donnent avec la bile des teintes dites métachromatiques.

Ainsi le violet de Paris, préconisé par C. Paul, vire au rouge dans l'urine icterique.

Le bleu de méthylène, employé par F. A. Monckton (de la Nouvelle Zélande), donne à l'urine bilieuse une teinte verdâtre au lieu de la teinte bleuâtre.

La fuchsine, proposée récemment par M. F. Baudouin (de Tours) (1), prend une teinte orange au lieu de la teinte rose. Pour bien la juger, l'auteur conseille de mettre dans deux tubes à essai de l'eau distillée d'une part et d'autre part de l'urine à examiner, diluée au besoin si elle est trop foncée; dans chacun des tubes on ajoute 2 gouttes d'une solution de fuchsine à 0,50 p. 100 et l'on compare les teintes.

Toutes ces colorations métachromatiques sont l'effet, non d'une réaction chimique, mais d'un simple phénomène physique, consistant dans le mélange des couleurs. Il y a superposition des teintes du réactif et de l'urine bilieuse, ainsi que l'a montré M. Roch, élève du professeur Bard (2).

(1) F. BAUDOIN. Un nouveau réactif des pigments biliaires dans l'urine (*Semaine méd.*, 3 déc. 1902, p. 398).

(2) M. ROCH, De la recherche des pigments biliaires dans l'urine par les réactifs colorés : fuchsine, bleu de méthylène, violet de méthyle (*Rev. méd. de la Suisse romande*, mars 1903).

Une réaction toute différente et fort curieuse a été imaginée par Hay (d'Aberdeen) en 1884. Étudiée par Eichhorst, et en France par M. Frenkel, qui lui donna par erreur, ainsi que d'autres auteurs après lui, le nom de réaction d'Haycraft, la *réaction de Hay* consiste à jeter dans l'urine un peu de fleur de soufre et à rechercher si elle surnage ou non. C'est, comme vous le voyez, d'une simplicité tout à fait élémentaire. Certaines précautions, néanmoins, sont utiles.

L'urine doit être fraîchement émise et filtrée. Il arrive parfois qu'après avoir été transportée, ou au bout de quelques heures, l'urine ne donne plus la réaction. Le soufre employé doit être à l'état de fleur de soufre, c'est-à-dire de soufre sublimé, et non de soufre pulvérulent obtenu par d'autres procédés, tels que broyage, précipitation, lévigation. Il convient de projeter doucement une pincée de fleur de soufre à la surface de l'urine contenue dans un tube à essai, en saupoudrant cette surface liquide et en évitant la formation de grumeaux trop lourds, qui tomberaient trop facilement au fond. Pour bien examiner le tube, on doit le placer verticalement sur un fond noir. Si la réaction est positive, c'est-à-dire s'il y a de la bile dans l'urine, on voit les particules de soufre tomber au fond régulièrement et lentement comme une neige très fine, et former peu à peu un dépôt. Si la réaction est négative, la chute des particules n'a pas lieu; mais comme, dans les cas de réaction positive, le soufre ne commence pas toujours immédiatement à tomber, il est bon d'attendre 10 minutes avant d'affirmer que la réaction est négative.

L'explication de ce phénomène est fournie par la connaissance de certaines actions moléculaires. C'est un fait bien connu que certains corps pulvérulents surnagent, alors même que leur densité est supérieure à celle de l'eau, parce qu'ils ne sont pas mouillés par le liquide. En pareil cas, les particules solides restent en dehors du liquide, grâce à la résistance de la surface liquide, par suite d'une force particulière appelée tension superficielle, qui s'exerce sur cette surface à la manière d'une pellicule élastique toujours tendue, empêchant la pénétration de certains

corps. L'urine normale se comporte comme l'eau vis-à-vis de la fleur de soufre, mais il n'en est pas de même de l'urine bilieuse; celle-ci mouille la fleur de soufre, parce que sa tension superficielle est modifiée. La bile possède d'ailleurs des propriétés physiques qui se manifestent à l'égard de quelques autres phénomènes moléculaires : ainsi elle rend plus perméables certaines membranes, elle facilite les émulsions, non seulement des corps gras, mais d'autres substances; ainsi, comme l'ont montré MM. Billard et Dieulafé, qui ont même proposé ce phénomène comme une réaction nouvelle de la bile, le chloroforme agité avec l'urine normale ne donne qu'une émulsion instable et avec l'urine bilieuse, une émulsion stable.

Je vous disais tout à l'heure que la réaction de Hay reposait sur les différences de tension superficielle entre l'urine ordinaire et l'urine bilieuse. En effet, la mesure de la tension superficielle montre ces différences. Cette mesure se fait au moyen du compte-gouttes normal de Duclaux qui donne avec l'eau 20 gouttes par centimètre cube, soit 100 gouttes pour les 5 centimètres cubes que contient la pipette. Plus la tension superficielle est faible, plus le nombre de gouttes s'élève lorsque ce liquide renferme de la bile et M. Cluzet a proposé de considérer comme renfermant des acides biliaires toute urine donnant plus de 30 gouttes par centimètre cube, soit 120 gouttes pour 5 centimètres cubes. Mais, ainsi que l'a fait observer M. Meillère, la tension superficielle dépend de bien d'autres facteurs que la présence de la bile, de sorte que ce procédé ne pourrait nullement servir à mesurer, même approximativement, la proportion d'acides biliaires contenue dans l'urine (1).

La réaction de Salkowski convient, comme je vous l'ai dit, pour la recherche de petites proportions de bile dans le sérum, ce qui est précisément le cas pour les ictères acholuriques.

Chez certains malades l'urine, recueillie d'une façon fractionnée, contient un peu de bile à certains moments de la journée et n'en contient pas à d'autres; ces traces de bile peuvent être

(1) G. MEILLÈRE. Sur la tension superficielle des urines (*Soc. de biologie*, 26 oct. 1901).

décélées par la réaction de Hay. A l'aide de cette réaction aussi, M. Picot a reconnu la présence fréquente de la bile dans l'urine au cours de la pneumonie, maladie où se voient souvent des signes d'insuffisance hépatique.

Les réactions de Hay et de Salkowski, grâce à leur sensibilité, conviennent fort bien pour la recherche des minimales proportions de bile dans l'urine. Vous savez que dans ces dernières années on a particulièrement étudié ces cas de cholurie minima, touchant de près à ceux d'ictère acholurique, caractérisés par l'absence complète de bile dans l'urine, alors que le sang et les tissus en renferment.

De même aussi, dans cet état fort intéressant, mis en lumière par MM. Gilbert et P. Lereboullet, sous le nom de cholémie simple familiale, on ne trouve pas de bile dans l'urine, on ne trouve même pas d'ictère véritable, mais seulement un aspect qui rappelle le teint bilieux des anciens auteurs. Or, dans nombre de ces cas, il est possible de reconnaître, par cette réaction de Salkowski, qu'il y a bien du pigment biliaire dans le sang, c'est-à-dire cholémie.

Les substances protéiques qui peuvent se rencontrer dans l'urine à l'état morbide sont de nature variée. Il y a d'abord les albumines normales du plasma sanguin, et surtout la *sérine* et la *globuline* qui constituent à elles seules la majeure partie des albuminuries. On les distingue l'une de l'autre au moyen du sulfate de magnésie, qui précipite la globuline et non la sérine. Bien plus rarement on trouve, dans l'urine, la *fibrine*, spontanément coagulable. La matière colorante des hématies, l'*hémoglobine*, reconnaissable à sa couleur et à ses raies spectrales, se rencontre quelquefois libre dans l'urine. Certaines albumines, qui n'existent pas dans le sang normal, peuvent encore s'y trouver : les *nucléo-albumines*, ou albumines phosphorées, insolubles dans l'acide acétique et précipitables par le sulfate de magnésie, l'*albumine acéto-soluble*, ainsi appelée parce que, précipitée par la chaleur, elle se redissout par l'acide acétique.

L'urine peut contenir aussi des produits de transformation

des albumines, les *peptones*, qui ont pour caractères d'être précipitées à froid par l'alcool absolu, de ne pas être précipitées par la chaleur ni l'acide nitrique, et de donner la réaction du biuret (coloration rosée après action du sulfate de cuivre et d'un alcali caustique).

Enfin, entre ces peptones et les albumines se placent des substances intermédiaires qui sont des produits d'hydratation des albumines : ce sont les *albumoses* ou propeptones. Il y en a de bien des sortes. On leur assigne comme caractères généraux d'être précipitées à froid par l'acide nitrique et l'acide acétique et de donner la réaction du biuret.

On connaît mal encore la signification des albumosuries. Il est cependant quelques réactions sur lesquelles s'est particulièrement portée l'attention des cliniciens.

Je ne ferai que vous indiquer l'*albumose nitro-soluble* de M. J. Teissier (de Lyon) (1); on la reconnaît à ce qu'une urine coagulable par la chaleur cesse de l'être si l'on y a d'abord ajouté une très petite proportion d'acide nitrique (une demi-goutte pour plusieurs centimètres cubes d'urine) (2). Elle a été rencontrée dans des néphrites graves, spécialement dans celles compliquées d'urémie gastrique douloureuse.

Deux autres réactions ont fait l'objet d'un plus grand nombre de recherches : ce sont celle de Jacquemet et celle de Bence Jones.

En 1898, M. Jacquemet (de Grenoble) (3) a montré qu'en agitant l'urine avec de l'éther dans un tube à essai, on obtient, chez certains malades, un coagulum gélatineux et transparent ressem-

(1) TEISSIER. *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux de Lyon*, 21 mars 1902, p. 189.

(2) Il importe de distinguer les cas d'albumosurie nitro-soluble de certains cas dans lesquels le défaut de coagulation par la chaleur tient à la formation d'un acide-albumine : il suffit pour cela d'ajouter quelques gouttes d'une solution de potasse à 1 p. 40 ; s'il s'agit d'acide-albumine, le précipité albumineux se reproduit.

(3) JACQUEMET. *Soc. de médecine de l'Isère*, 5 juill. 1898 (*Dauphiné médical*, juill. 1898). — ANNEQUIN. Recherche des albumoses dans l'urine par l'éther (*Soc. nation. de médecine de Lyon*, 11 déc. 1899). — LABATUT et TESTEVIN. Albuminurie et albumosurie (*Dauphiné médical*, fév. 1900, p. 25). — FLANDRIN. Toxémie gravidique mortelle et albumosurie (*Dauphiné médical*, fév. 1900, p. 34); L'éclampsie sans albuminurie et l'albumosurie (*Ibid.*, sept. 1900).

blant un peu à du collodion, qui remonte à la surface du liquide et forme même quelquefois un bouchon assez résistant pour qu'on puisse retourner le tube sans en répandre le contenu. Ce coagulum est constitué par des albumoses.

Certaines précautions doivent être prises pour faire cette *réaction de Jacquemet*. L'urine doit être fraîche. Les phosphates pouvant donner par l'éther, en milieu alcalin, un coagulum, il est bon d'acidifier légèrement l'urine avec de l'acide acétique. De plus, l'albumine étant aussi coagulée par l'éther, si l'urine en contient on doit s'en débarrasser en portant à l'ébullition et en filtrant. Enfin, la mucine pouvant aussi donner avec l'éther un coagulum, on éliminera cette cause d'erreur en acidifiant de nouveau l'urine et en lui faisant subir une nouvelle ébullition suivie de filtration. Ces manipulations préliminaires effectuées, on verse l'urine dans un tube à essai et l'on ajoute un tiers d'éther; on bouche le tube et on le renverse plusieurs fois pour bien mélanger: des gouttes gélatineuses apparaissent et se rassemblent bientôt à la surface du liquide, en formant un bouchon plus ou moins épais, au bout d'un temps qui varie de quelques minutes à une heure.

Cette réaction se rencontre dans un grand nombre d'états morbides toxiques et infectieux. On l'a signalée notamment dans la grippe, le rhumatisme aigu, la scarlatine, la variole, les oreillons, la pneumonie, la pleurésie, la tuberculose, les néphrites aiguës et chroniques, l'éclampsie sans albuminurie, les brûlures étendues. Mais c'est surtout dans la fièvre typhoïde qu'elle a été étudiée; elle paraît dans le premier septénaire, atteint son maximum dans le deuxième et le troisième, puis diminue à la période de déclin. M. Jacquemet a proposé de mesurer approximativement ses variations quotidiennes chez le même malade d'après l'épaisseur du coagulum, évaluée au moyen de tubes gradués (1).

Cette réaction est évidemment trop fréquente pour avoir une signification diagnostique. Elle pourrait seulement permettre

(1) M. JACQUEMET. La réaction éther-albumose au cours de la fièvre typhoïde et la représentation graphique de cette réaction (*Dauphiné médical*, juin 1901, p. 126).

de suivre la marche de la maladie et donner jusqu'à un certain point quelques indications pronostiques.

Mais de graves objections ont été faites à son utilisation clinique. En effet, il n'est pas rare de l'obtenir même chez des sujets parfaitement sains, dans la moitié des cas, d'après M. Piéry (de Lyon) (1). Enfin, d'après M. Hugounenq, le coagulum obtenu avec l'éther ne caractérise pas exclusivement les albumoses, car il se produit aussi dans des urines qui n'en renferment pas; c'est non pas une réaction chimique, mais une réaction physique, due à la propriété que possède l'éther de former dans les milieux acides des émulsions avec les substances albuminoïdes. Sa valeur clinique apparaît donc, en définitive, comme étant des plus restreintes.

Il n'en est pas de même d'une autre albumose signalée par Bence Jones (2), et dont la présence dans l'urine paraît liée intimement à certaines affections osseuses.

La réaction de Bence Jones se fait en chauffant doucement l'urine, filtrée préalablement, dans un tube à essai : à la température de 60° environ, l'urine se trouble et un précipité se forme; mais si l'on continue à chauffer jusqu'à l'ébullition, le précipité se redissout; enfin, par le refroidissement, le précipité se reforme.

On a signalé d'autres caractères de cette albumose : elle précipite à froid par l'acide nitrique et l'acide chlorhydrique, par le chlorure de sodium et l'acide acétique.

N. Boston (3) a recommandé la technique suivante : On mélange dans un tube à essai 15 à 20 centimètres cubes d'urine filtrée et la même quantité d'une solution saturée de chlorure de sodium, et on agite. Puis on y verse 2 ou 3 centimètres cubes d'une solution de soude caustique à 30 p. 100 et l'on agite fortement. Enfin, on chauffe à l'ébullition le quart supérieur de la

(1) PIÉRY, Contrib. à la valeur séméiologique des albumoses. Sur une prétendue propriété spécifique des albumoses : leur coagulation par l'éther (*Bull. de la Soc. médic. des hôpitaux de Lyon*, 19 déc. 1902, p. 614).

(2) H. BENGE JONES. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium (*Philosoph. Transactions*, 1848, vol. 1, p. 55).

(3) L. N. BOSTON. A rapid reaction for Bence Jones albumose (*Americ. Journ. of the medic. sciences*, oct. 1902, vol. cxxiv, p. 597).

colonne liquide, en ajoutant goutte à goutte une solution d'acétate de plomb à 10 p. 100 et en faisant bouillir après chaque goutte ajoutée. Au contact de l'acétate de plomb, il se forme à la surface du liquide un nuage qui devient moins dense quand on approche du point d'ébullition. Après une demi ou 1 minute d'ébullition la surface du liquide brunit légèrement. La réaction s'accroît par le repos; mais après plusieurs heures, le précipité noir tombe au fond du tube en formant un dépôt granuleux. Ce dépôt est du sulfure de plomb, dû à la décomposition du soufre combiné qui entre dans la constitution de l'albumose de Bence Jones.

L'intérêt clinique de cette albumose vient de ce qu'elle n'a été rencontrée jusqu'ici que dans certaines lésions de la moelle osseuse, d'où le nom d'*albumosurie myélopathique* employé par Bradshaw (1) pour désigner sa présence dans l'urine.

Bence Jones, qui la découvrit en 1848, n'avait pas remarqué cette relation. Les premières observations concernèrent des cas attribués à l'ostéomalacie. Mais c'est Kahler (2) qui établit sa relation avec les myélomes osseux multiples et qui en fit un signe caractéristique de cette affection, d'où le nom de maladie de Kahler qui a servi quelquefois à désigner les néoplasies osseuses accompagnées d'albumosurie.

Toutefois il importe de savoir que cette albumosurie n'existe pas d'une façon constante dans les cas des myélomes osseux multiples. De plus, elle a été rencontrée dans d'autres néoplasies multiples, primitives ou secondaires, des os : endothéliomes, chondro-sarcomes, sarcomes globo-cellulaires. Askanazy (3) l'a vue dans un cas de leucémie avec hyperplasie lymphoïde de la moelle osseuse. Hugounenq l'a signalée dans des ostéopathies syphilitiques.

(1) T. R. BRADSHAW. On the evolution of myelopathic albumosuria (*Brit. med. jour.*, juill. 1901); — Myelopathic albumosuria (*Lancet*, 4 oct. 1902, p. 929).

(2) KAHLER. Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms (*Prag. med. Wochenschr.*, 1889, n° 4 et 5).

(3) S. ASKANAZY. Ueber die diagnostische Bedeutung der Ausscheidung des Bence Jones'schen Körpers durch den Harn (*Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1900, p. 34).

D'après Ellinger (1), les cas dans lesquels elle se rencontre se partagent, quant à l'évolution clinique, en deux groupes : dans l'un, les symptômes osseux prédominent, la marche est lente ; dans l'autre, l'anémie, l'affaiblissement sont au premier plan et la maladie aboutit promptement à la mort. Ces derniers cas sont plus rares ; Ellinger (2) et Rosin (3) en ont observé des exemples.

En somme, l'albumosurie de Bence Jones offre un certain intérêt pour le diagnostic ; elle donne de fortes présomptions en faveur de l'existence de tumeurs multiples de la moelle osseuse (4).

(1) HUGOUNENQ. *Journ. de pharmacie et de chimie*, 1^{er} mars 1897. *Lyon médical*, 1897, p. 521.

(2) A. ELLINGER. Ueber das Vorkommen des Bence Jones' schen Eiweisskörpers im Harne bei Tumoren der Knochenmarks und seine diagnostische Bedeutung (*Inaug. Dissert.*, Königsberg, 1898).

(3) ROSIN. Ueber einer eiweissartigen Körper im Harne und seine diagnostische Bedeutung (*Berliner klin. Wochenschr.*, 1897, n^o 48).

(4) Voir l'indication des cas dans l'important mémoire de G. JOCHMANN et O. SCHUMM. Zur Kenntniss des Myeloms und der sogenannten Kahler'schen Krankheit (multiple Myelome einhergehend mit Bence-Jones'scher Albumosurie) (*Zeitschr. f. klin. Med.*, 1902, Bd. XLVI, p. 443).

VINGT-CINQUIÈME LEÇON

EXPLORATION DES FONCTIONS RÉNALES PAR L'ÉLIMINATION PROVOQUÉE

L'exploration physiologique par l'élimination provoquée. — Application à l'étude des fonctions rénales. — Emploi du bleu de méthylène. — Chromogène du bleu. — Technique de l'épreuve. — Début et fin de l'élimination, élimination retardée, abrégée, prolongée. — Taux de l'élimination, dosage du bleu. — Courbes d'élimination. — Rythme de l'élimination. — Objections : différences d'élimination suivant les corps employés. — Épreuve de la glycosurie phloridzique.

L'épreuve de l'élimination provoquée est un procédé clinique consistant à introduire dans l'économie, à dose déterminée, une substance choisie en conséquence, et à étudier ensuite comment l'organisme l'élimine. Elle réalise donc une véritable expérience clinique. Aussi mérite-t-elle d'être qualifiée d'exploration physiologique. Elle interroge, en effet, non l'organe, mais la fonction, car l'élimination ainsi provoquée met en jeu une série d'actes physiologiques nécessitant l'intervention de plusieurs organes. Tout d'abord, la substance introduite est absorbée, c'est-à-dire traverse par osmose certaines membranes pour passer dans la circulation. Puis l'appareil vasculaire la répand dans l'économie et la transporte jusqu'à l'organe destiné à l'en faire sortir. Enfin, à ce niveau, il lui faut encore traverser des membranes vivantes.

En raison même de la multiplicité de ces actes physiologiques, cette épreuve peut être appliquée, suivant les cas et grâce à quelques variantes, à l'examen de plusieurs fonctions.

Par exemple, la classique *épreuve de la glycosurie alimentaire*, qui consiste à faire absorber par l'intestin une certaine quantité de glycose et à rechercher s'il en passe dans l'urine, a