

qui soutint la théorie de l'ammoniémie, pensait que la transformation ammoniacale de l'urée s'opérait dans le sang. Mais, pour que le phénomène eût lieu, il fallait un ferment; Demjanikow a réalisé l'expérience : en injectant à la fois du ferment et de l'urée dans les veines, il a vu éclater divers accidents chez les chiens sur lesquels il opérait. Ces recherches, fort intéressantes, ne s'appliquent guère à l'urémie; il faudrait, en effet, démontrer la présence de ce ferment et déterminer son origine. Aussi a-t-on modifié la théorie en admettant que l'urée excrétée au niveau du tube digestif est transformée en sel ammoniacal par les nombreux microbes qui pullulent dans la cavité gastro-intestinale; cette idée, émise par Treitz, ne doit pas être complètement rejetée; elle contient certainement une part de vérité, mais ne peut suffire à expliquer tous les phénomènes.

Nous en dirons autant de la théorie qui invoque l'action des matières extractives; on en trouve de 5 à 8 fois plus dans le sang des urémiques que dans le sang normal (Hoppe-Seyler, Oppler, Schottin). Or, celles qui sont bien définies chimiquement, sont peu ou pas toxiques : tels sont les urates, les hippurates, la créatine, la créatinine, la leucine, la tyrosine, la guanine, la xanthine, l'hypoxanthine, la taurine; les expériences de Feltz et Ritter ne laissent aucun doute à cet égard. Mais il en existe d'autres dont la constitution chimique est inconnue, et dont l'action toxique est très énergique et qui peuvent contribuer, pour une part, à l'écllosion des accidents urémiques; enfin il faut encore tenir compte des matières colorantes et des ptomaines.

Parmi les matières minérales, les sels de potasse méritent seuls d'être étudiés; Feltz et Ritter pensent qu'ils suffisent à expliquer l'urémie. En se contentant, comme l'ont fait ces auteurs, de soumettre l'hypothèse au contrôle du calcul, voici les résultats qu'on obtient : Un lapin sécrète en vingt-quatre heures 0^{gr},55 de KCl par kilogramme; or la toxicité de ce sel étant de 0^{gr},18, ce lapin émet en huit heures une quantité de potasse capable de l'intoxiquer, si elle était retenue; le même calcul montre que le chien élimine en douze heures de quoi s'empoisonner. Voilà ce qu'indique la théorie. Les résultats expérimentaux sont bien différents; car si on pratique la néphrotomie double, le chien survit trois jours en moyenne, parfois plus, et le lapin de trente-six à quarante-huit heures. Si nous insistons sur ces faits, dont nous avons présenté une critique détaillée dans notre thèse, c'est simplement pour montrer à quelles erreurs on est conduit, en appliquant le calcul aux études biologiques.

Les sels de potasse ne jouent pas moins un rôle important dans la pathogénie de l'urémie. Chez bien des brightiques, on a vu des accidents graves disparaître en modifiant une alimentation trop riche en sels potassiques, ou bien en supprimant une potion renfermant du bromure, de l'iode ou de l'acétate de potassium. Mais les sels de potasse ne sont pas toujours en excès dans le sang des urémiques; si d'Espine, Lecorché et Talamon en ont trouvé 2 fois plus que normalement, Horbaczewski

n'a obtenu dans 5 cas que des résultats négatifs, et Snyers n'a pas vu augmenter leur quantité après ligature des uretères.

Il ne faut pas trop s'étonner de toutes ces contradictions. L'urémie n'est pas un processus simple et univoque; c'est l'aboutissant des lésions rénales les plus diverses. On conçoit que, suivant la nature ou le siège des altérations, certains principes puissent être moins bien éliminés que d'autres. Cette théorie est la seule qui nous explique la variabilité des manifestations cliniques. C'est celle que M. Bouchard a longuement développée et qu'il a appuyée sur de nombreuses expériences.

Il ne faut donc ni admettre, ni rejeter les théories anciennes; il ne faut ni incriminer exclusivement, ni absoudre complètement l'urée, les sels ammoniacaux, les matières extractives ou colorantes, les bases, les sels de potasse. Toutes ces substances, auxquelles on doit ajouter les nombreux poisons que l'analyse physiologique a fait connaître, poisons les plus importants mais les moins bien connus au point de vue chimique, toutes ces substances jouent un rôle et, suivant qu'elles sont produites ou éliminées en plus ou moins grande quantité, modifient complètement le tableau clinique.

Qu'on se reporte à l'étude des poisons urinaires, on en trouvera un certain nombre qui expliquent les principaux phénomènes de l'urémie; il y a des toxines myotiques, dyspnéiques, vaso-motrices, convulsivantes; il y a des substances hypo et hyperthermisantes, ce qui nous fait comprendre que la température puisse tantôt s'abaisser, tantôt s'élever.

Dans les cas d'urémie, les malades peuvent rendre encore une certaine quantité d'urines. Mais celles-ci n'entraînent plus au dehors qu'une minime partie des substances nocives. Aussi leur toxicité diminue-t-elle dans des proportions notables et peut-elle parfois être inférieure à celle de l'eau distillée. Avec 120 centimètres cubes par kilogramme, on ne détermine parfois aucun phénomène, même pas le myosis; les expériences de M. Bouchard et de M. Dieulafoy ne laissent aucun doute à cet égard.

Si les poisons ne s'éliminent pas, et s'ils s'accumulent, le sang, le sérum et les tissus doivent devenir plus toxiques. C'est ce qui a lieu effectivement; quelques expériences, celles de M. Charrin entre autres, établissent la réalité de cette déduction.

Tous ces faits achèvent d'étayer sur une base inébranlable la théorie toxique de l'urémie et nous montrent la multiplicité des poisons en rapport avec la multiplicité des formes cliniques.

Mais si l'étude des toxines urinaires a permis de comprendre la physiologie pathologique des principaux symptômes de l'urémie, il serait injuste de conclure que la dénutrition cellulaire continue à se faire comme si les reins étaient libres. S'il en était ainsi, l'anurie absolue aurait pour conséquence une mort rapide, qui surviendrait constamment au bout de cinquante-deux heures; or on a cité des observations où la vie a pu se prolonger pendant cinq ou six jours. C'est qu'en effet la plupart des expérimentateurs ont étudié l'intoxication urinaire aiguë : ce qui se produit,

dans la nature, c'est une intoxication chronique; les humeurs s'imprègnent peu à peu de substances nocives et la nutrition se trouve modifiée: les phénomènes de désassimilation tombent à un taux inférieur à la normale, parce que les tissus ne peuvent rejeter les matières qui y prennent naissance et qui, par conséquent, s'y accumulent. Il est même probable que ce mécanisme joue un rôle dans la genèse de certaines manifestations, notamment de l'hypothermie.

Ce qui prouve que l'urémie n'est pas due simplement à la rétention des poisons de l'urine, c'est que l'hypertoxicité du sérum, pris sur des individus atteints de ce syndrome, dépend de matières albuminoïdes; on est donc conduit à supposer qu'au contact des toxines urinaires, il s'en produit des albuminoïdes nouvelles, à moins d'admettre, ce qui semble peu probable, que le sérum des urémiques est plus riche en albumine que le sérum normal. Quant aux poisons urinaires, ils ne semblent jouer aucun rôle dans la toxicité du sérum des urémiques. La situation est la même que lorsqu'on mélange deux poisons, comme la morphine et le chlorure de potassium, par exemple: l'animal succombe quand il a reçu la dose mortelle de l'un des deux; l'action de l'autre ne se manifeste par rien; sa présence n'augmente pas la toxicité de mélange, chaque substance agit comme si elle était isolée. Il faudrait donc actuellement opérer sur une grande quantité de sérum et, après s'être débarrassé des albumines, on rechercherait s'il n'existe pas de poisons identiques à ceux qui se trouvent normalement dans l'urine.

De l'urémie, nous rapprocherons tout naturellement l'*éclampsie puerpérale*. Ce syndrome, quelle que soit la cause qui provoque la série morbide, relève d'une auto-intoxication qu'expliquent suffisamment les altérations du rein et du foie; il en résulte que le sang des éclamptiques est plus toxique que normalement, tandis que l'urine l'est beaucoup moins. Cette hypertoxicité du sang, signalée par Rummo, a été mise en évidence par les expériences de MM. Tarnier et Chambrelent, dont les résultats ont été confirmés par plusieurs auteurs, notamment par M. Massion⁽¹⁾.

MM. Tarnier et Chambrelent ont établi que la toxicité du sérum des éclamptiques oscille entre 5 et 6 centimètres cubes, au lieu de 10 centimètres cubes, chiffre normal. Il n'y a pas, dans ces résultats, un fait simplement curieux; les auteurs ont pu en tirer des déductions pratiques d'un grand intérêt; ils ont montré que, malgré la gravité apparente des symptômes, le pronostic est favorable si le sérum est peu toxique; réciproquement ils ont vu se terminer par la mort des cas, en apparence bénins, mais dans lesquels le sérum était très toxique.

Le poison éclamptique passe de la mère au fœtus et amène souvent la mort de celui-ci; l'expérience démontre en effet que son sang est devenu fort toxique: il tue à dose de 4 à 7 centimètres cubes par kilogramme.

(1) MASSION, De la toxicité du sérum. Thèse de Bordeaux, 1895.

Voilà donc une série de faits extrêmement intéressants au double point de vue théorique et pratique.

Fermentations au niveau de l'appareil génito-urinaire. — Nous avons vu qu'à l'état normal, il n'existe pas de fermentations microbiennes au niveau de l'appareil urinaire; il n'en est plus de même à l'état pathologique. Dans les cas de cystite, un grand nombre de microbes pullulent dans la vessie et décomposent l'urine qu'elle renferme. Il est vrai que la plupart des auteurs attribuent les accidents aux agents figurés eux-mêmes et pensent que c'est à leur passage dans le sang qu'il faut rattacher la fièvre urinaire.

Tout en faisant une large part à l'infection, on peut se demander si l'intoxication par les produits solubles ne joue pas un certain rôle. C'est le bacille du colôn qu'on rencontre le plus souvent dans la vessie malade et ses produits de culture, injectés aux animaux, produisent des accidents très graves; on peut leur attribuer certains symptômes de la fièvre urinaire ainsi que des complications plus rares, comme les paraplégies (Gilbert et Lion). Resterait à étudier la toxicité de ces urines morbides et la résorption des toxines au niveau de la muqueuse vésicale altérée, de l'urèthre, de l'uretère et des bassinets.

L'utérus peut être le point de départ d'une auto-intoxication par putréfaction à la suite de l'accouchement; quand il y a rétention partielle du placenta ou quand des caillots sont restés dans la matrice, les germes saprophytes ou pathogènes peuvent déterminer des fermentations qui aboutissent à une variété de fièvre puerpérale; la fétidité des lochies est un témoignage facilement appréciable.

Ces processus sont tout à fait semblables à ceux qui se passent dans une plaie profonde ou anfractueuse. Dans ces cas aussi, les microbes les plus divers peuvent produire des fermentations nocives. Il est vrai que ces faits deviennent exceptionnels depuis les progrès de l'antisepsie. Nous en dirons un mot à propos des poisons produits par les microbes pathogènes.

L'auto-intoxication dans les affections hépatiques. — Si le rein est le grand éliminateur des poisons, le foie en est le principal destructeur. On sait en effet que cette glande a la propriété d'arrêter au passage les substances toxiques que lui amène la veine porte, de les transformer, d'annihiler leur action. Son influence se fait surtout sentir sur les alcaloïdes végétaux, sur les poisons putrides, et notamment sur ceux de l'intestin, sur les peptones, les sels ammoniacaux à acide faible (carbonique ou organique), sur certaines albumines, sur les pigments, sur les poisons microbiens. Enfin, c'est à peine si nous avons besoin de rappeler que le foie a encore pour fonction d'arrêter la glycose et de l'emmagasiner sous forme de glycogène.

Supposons qu'une affection destructive vienne abolir ces diverses fonctions, il en résultera une série de phénomènes toxiques, contre lesquels le rein essayera de lutter. On observera dès lors une augmentation

de la toxicité urinaire; en même temps on trouvera dans l'urine diverses substances anormales faciles à déceler par les procédés chimiques. La fonction uropoïétique du foie étant troublée, l'urée baissera et sera remplacée par des corps moins parfaits au point de vue excrémentiel, acides amidés et ammoniacque; il y aura une diminution plus ou moins marquée du rapport de l'azote de l'urée à l'azote total. Les troubles de l'action du foie sur les albuminoïdes et leurs dérivés se traduisent par de l'albuminurie et de la peptonurie, les troubles de la fonction biligénique par l'ictère ou par l'apparition dans l'urine de pigments biliaires normaux ou modifiés (biliphéine, hémaphéine, urobiline). Les modifications de la fonction glycogénique produisent la glycosurie dont on peut admettre deux variétés principales: tantôt il y a suractivité fonctionnelle du foie, excitation de la glande; il en résulte une glycosurie permanente, c'est-à-dire qui persiste tant que dure l'excitation; tantôt au contraire il y a insuffisance hépatique; il en résulte une glycosurie, intermittente, liée à une insuffisance du foie, devenu incapable de retenir le sucre qu'à certains moments la veine porte contient en excès; c'est assez dire que cette glycosurie apparaîtra à la suite de l'ingestion de matières sucrées ou féculentes; ce sera une glycosurie alimentaire. Enfin l'impossibilité pour le foie de retenir les matières toxiques, aura pour conséquences soit une rétention dans l'organisme et une mort rapide, soit une élimination par la voie rénale et, par conséquent, une hyper-toxicité urinaire.

C'est donc en étudiant l'urine qu'on peut avoir des notions sur l'état des cellules hépatiques. Le dosage de l'urée et de l'azote total, la recherche des acides amidés, des pigments normaux de la bile ou des pigments modifiés, de la glycosurie alimentaire et l'étude de la toxicité urinaire, voilà les principaux moyens auxquels le médecin peut s'adresser. Reste à savoir si les résultats obtenus par ces divers procédés sont concordants.

On est tenté de l'admettre *a priori*, puisque les diverses fonctions du foie sont en quelque sorte solidaires, qu'elles présentent des modifications simultanées et parallèles. Les recherches de V. Wittich, de Dastre et Arthus, de Klein, de Hoffmann, démontrent les relations qui existent entre les fonctions glycogénique et biligénique. Les travaux de Schmidt et de ses élèves, Anthen en particulier, ont fait voir que le foie n'agit sur l'hémoglobine que lorsque ses cellules contiennent du glycogène. Les expériences de Noël Paton établissent, d'autre part, que l'uropoïèse est solidaire de la biligénie. Enfin, nous avons essayé de montrer que l'action du foie sur les poisons varie parallèlement à la richesse glycogénique de cet organe.

Ainsi, être renseigné sur une fonction, c'est être renseigné sur les autres; du moins la physiologie nous l'apprend. Mais, en clinique, les faits sont plus complexes et les méthodes d'appréciation plus délicates et plus trompeuses. Néanmoins on est parvenu plusieurs fois à retrouver

chez les malades une corrélation étroite entre la richesse glycogénique du foie et son action sur les poisons.

C'est ce qui ressort, croyons-nous, des recherches que nous avons poursuivies sur ce sujet⁽¹⁾ et des intéressantes expériences de M. Surmont⁽²⁾.

Pour apprécier le pouvoir glycogénique du foie, on fait ingérer au malade, le matin à jeun, 150 à 200 grammes de sirop de sucre; pendant les cinq ou six heures qui suivent, on recueille les urines et l'on y cherche la glycose. Si cette substance apparaît, c'est que les cellules sont insuffisantes.

Il peut se faire que la glycose ne passe pas dans l'urine, alors que le foie est incapable de l'arrêter. Le sucre peut ne pas être absorbé par suite d'altérations du tube digestif ou par suite d'une obstruction de la veine porte, non compensée par une circulation collatérale. Ailleurs le sucre traverse le foie, mais il est arrêté par les tissus; les recherches de M. Bouchard démontrent, en effet, que le sang est loin de renfermer la quantité de glycose que les tissus peuvent consommer; aussi faut-il une assez forte hyperglycémie pour que la glycosurie soit possible. On peut donc conclure, avec M. Weil, que la glycosurie alimentaire se produira surtout quand les quatre conditions suivantes seront réalisées: 1° absorption normale au niveau de l'intestin; 2° persistance de la circulation dans la veine porte ou développement des veines collatérales; 3° lésion diffuse des cellules hépatiques; 4° diminution de l'appétit des tissus à consommer le sucre. Si l'on ajoute que la glycosurie alimentaire peut se produire alors que le foie est indemne, par exemple quand la nutrition est ralentie ou même chez des individus sains, on arrivera à conclure que ce symptôme est loin d'avoir une valeur absolue et que son interprétation est souvent fort délicate. Mais il en est de même de toutes les autres manifestations cliniques, y compris l'albuminurie.

Un foie incapable de fixer le sucre est en même temps incapable d'arrêter les poisons. Ceux-ci peuvent rester dans l'organisme, c'est ce qui a lieu dans les ictères infectieux et dans l'ictère catarrhal; aussi malgré la profonde altération du foie, la toxicité urinaire est-elle normale ou diminuée pendant la période d'état de la maladie; puis, au moment de la guérison, il se produit une crise urinaire qui entraîne au dehors les poisons accumulés.

Parmi les maladies chroniques du foie, toutes celles qui déterminent de profondes altérations des cellules comptent au nombre de leurs symptômes l'augmentation de la toxicité de l'urine, s'accompagnant fréquemment de glycosurie alimentaire; il nous suffit de citer la cirrhose atrophique, le cancer massif et le cancer nodulaire, la tuberculose hépatique, certaines variétés d'ictère chronique.

⁽¹⁾ ROGER, Contribution à l'étude des glycosuries d'origine hépatique. *Revue de médecine*, novembre 1886. — Action du foie sur les poisons. *Thèse de Paris*, 1887. — Rôle du foie dans les auto-intoxications. *Gazette des hôpitaux*, 28 mai 1887. — Toxicité urinaire et glycosurie alimentaire dans les maladies du foie. *Gazette hebdomadaire*, 1892. — Le rôle du foie dans les auto-intoxications. *Revue générale des sciences*, 15 février 1894.

⁽²⁾ SURMONT, Recherches sur la toxicité urinaire dans les maladies du foie. *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1892, et *Arch. gén. de méd.*, 1892.

Le résultat est tout autre, si l'on étudie une affection curable, comme cette forme particulière de cirrhose qui a été individualisée par MM. Hanot et Gilbert sous le nom de cirrhose alcoolique hypertrophique; dans ce cas, malgré le développement des veines sous-cutanées abdominales, la glycosurie alimentaire ne se produit pas et les urines conservent leur pouvoir toxique normal. C'est que les cellules sont demeurées saines et sont restées capables d'agir sur la glycose et sur les poisons; aussi l'affection a-t-elle souvent une évolution favorable.

Dans la cirrhose hypertrophique biliaire de Hanot, l'intégrité des cellules hépatiques explique l'absence de la glycosurie alimentaire, et de l'hypertoxicité urinaire. Pourtant on observe parfois une augmentation passagère de la toxicité, soit à l'occasion d'une poussée morbide (Surmont), soit à la dernière période de la maladie, quand apparaissent les symptômes graves.

Le peu de toxicité de l'urine dans la plupart des cas de cirrhose hypertrophique biliaire démontre que l'hypertoxicité urinaire, dans les maladies du foie, ne dépend que pour une faible part de la présence des éléments de la bile dans l'urine; nous avons du reste constaté plusieurs fois que de l'urine ictérique ne perdait presque rien de sa toxicité quand on la décolore par le charbon. Plus récemment, ayant injecté, avec M. Gouget, de l'acide acétique dilué dans les voies biliaires d'un chien, nous avons déterminé une violente polycholie avec flux de bile dans l'intestin et ictère intense; les urines, qui étaient aussi vertes que de la bile de bœuf, furent injectées dans les veines du lapin et, malgré leur haute coloration, se montrèrent peu toxiques.

Ce n'est pas la bile qui rend l'urine toxique, ce sont les poisons de la désassimilation et des putréfactions intestinales que le foie neutralise à l'état normal. M. Surmont a remarqué seulement que les urines ictériques ont la propriété de diminuer d'une façon notable le nombre des mouvements respiratoires chez les animaux auxquels on les injecte. Le même auteur a montré que dans les maladies du foie qui s'accompagnent d'ascite, l'évacuation du liquide péritonéal a pour effet de favoriser la diurèse et l'élimination des poisons. Il y a là un argument à faire valoir en faveur de l'utilité des ponctions précoces et répétées dans le cours de la cirrhose atrophique. M. Surmont a constaté encore que l'antisepsie intestinale et le régime lacté diminuaient les poisons de l'urine; il a vu que la toxicité urinaire s'abaissait aussi en cas de diarrhée, pour augmenter les jours suivants. Mais ce que toutes les expériences ont bien mis en évidence, c'est le rapport qui existe entre la glycosurie alimentaire et le pouvoir toxique de l'urine. Toutes les fois qu'on obtient de la glycosurie par ingestion de sucre, on trouve que les urines sont hypertoxiques. Il n'y a d'exception que lorsque les lésions rénales empêchent l'élimination des poisons et favorisent ainsi une auto-intoxication, rapidement mortelle. Dans quelques cas, l'urine est hypertoxique, sans que le sucre passe dans ce liquide; il est alors consommé en excès par les tissus. Enfin, dans les

maladies où les cellules restent normales, il n'y a ni glycosurie alimentaire ni augmentation du pouvoir toxique de l'urine.

Les conclusions que nous avons présentées s'appuient sur les expériences de M. Surmont et sur les nôtres. Pour qu'on puisse se rendre compte de leur valeur, nous avons résumé les vingt-cinq principales observations qui nous servent de base. Les observations 6, 11, 12, 13, 14, 15, 17 et 20 nous sont personnelles; les autres appartiennent à M. Surmont. Nous avons indiqué les coefficients urotoxiques, choisissant toujours le plus fort et le plus faible. On se rendra compte ainsi des oscillations qui peuvent survenir chez un même malade. Nous rappellerons qu'à l'état normal, le coefficient urotoxique est de 0,461.

	NATURE DE L'AFFECTION HÉPATIQUE.	COEFFICIENT UROTOXIQUE.	GLYCOSURIE ALIMENTAIRE.	OBSERVATIONS.
1.	Cirrhose atrophique	0,627 — 1,024	0	
2.	—	0,848 — 1,166	+	
3.	—	plus que normalement.	+	
4.	—	0,820	+	
5.	—	0,720 — 0,740	»	
6.	Cirrhose hypertrophique alcoolique	0,265 — 0,512	0	
7.	—	0,261	0	
8.	Cirrhose hypertrophique biliaire	0,258 — 0,551	»	
9.	—	0,595	0	
10.	—	0,758 — 1,102	0	
11.	—	0,271 — 1,255	»	Malade à l'agonie.
		0,255	»	
12.	Ictère catarrhal	0,552	+	Crise urinaire.
		0,429	0	
		0,502	»	
13.	—	1,582	»	Crise urinaire.
		0,661	»	
14.	—	0,960 — 1,020	+	
15.	—	0,568 — 1,475	0	
		moins de 0,557	»	
16.	Ictère infectieux	0,701	»	Crise urinaire.
17.	Lithiase biliaire	0,216 — 0,295	0	Urines fortement ictériques.
18.	—	0,226	»	
19.	Lithiase; ictère chronique	0,506 — 1,512	+	
		0,421	0	Période de début. Urée en excès.
20.	Angiocholite	0,640 — 0,655	+	Période d'état. Convalescence.
		0,552	0	
21.	Tuberculose hépatique	0,498	»	
22.	—	0,760 — 0,945	+	
23.	Cancer du foie	0,740	»	
24.	Impaludisme	0,627 — 0,647	0	
25.	Foie cardiaque	0,191 — 0,528	»	

L'étude toxicologique du liquide ascitique est beaucoup moins importante que l'étude de l'urine; nous avons constaté que ce liquide est bien moins toxique que le sérum humain; il en faut 50 à 40 cc. par kilogramme