



Chez les oiseaux et les reptiles, l'acide urique est le principal produit azoté d'excrétion.

**Extraction de l'urine.** — On évapore l'urine à moitié de son volume et on y ajoute 2 à 3 0/0 d'acide chlorhydrique concentré. On abandonne, pendant vingt-quatre heures, le mélange dans un lieu frais. L'acide urique se dépose en formant un sédiment coloré.

**Préparation.** — On retire le plus souvent l'acide urique des excréments de serpent, qui en fournissent une notable quantité.

Les excréments pulvérisés sont dissous dans une solution formée d'une partie de potasse pour 20 parties d'eau, et la solution est maintenue à l'ébullition jusqu'à disparition de toute odeur ammoniacale. Dans la liqueur filtrée, on dirige un courant d'acide carbonique jusqu'à ce que le précipité, d'abord gélatineux, ait pris un aspect grumeleux et tombe au fond du liquide. Ce précipité est de l'urate acide de potasse. Ce sel, lavé à l'eau froide, jusqu'à ce que l'eau de lavage soit troublée par le liquide qui a filtré d'abord, est ensuite dissous dans une solution diluée de potasse; cette solution bouillante est précipitée par l'acide chlorhydrique. L'acide urique se sépare, on le jette sur un filtre; on le lave à l'eau et on le dessèche (Bensch).

**Propriétés.** — L'acide urique est une poudre blanche, satinée, formée de losanges microscopiques. Dans l'urine, il se sépare parfois en gros cristaux toujours colorés en rouge orangé ou en rouge brun, présentant l'aspect de meules à aiguiser ou de rosaces formées du croisement à angle droit de deux cristaux. Il est presque insoluble dans l'eau froide, très peu soluble dans l'eau chaude, insoluble dans l'alcool; il se dissout bien dans les solutions alcalines. Certains sels, comme le carbonate de lithine, l'acétate, le phosphate et le borate de soude, facilitent sa

dissolution dans l'eau. La piperazine et la lysidine le dissolvent rapidement.

L'acide urique se conduit comme un acide bibasique faible.

Sous l'influence de certains microorganismes existant dans l'air, l'acide urique dissous dans une solution de phosphate de soude se décompose en donnant de l'urée, et tout l'azote de la molécule se retrouve sous forme d'urée (E. Gérard).

**Réaction.** — On décèle de petites quantités d'acide urique par la réaction dite de la murexide :

On traite une parcelle du produit à examiner par quelques gouttes d'acide azotique concentré, on évapore au bain-marie; le résidu est additionné d'un peu d'ammoniaque ou de carbonate d'ammoniaque; on obtient une coloration rouge pourpre qui passe au vert par addition d'une goutte de lessive de potasse.

**Origine.** — Il est nettement établi que l'acide urique est, comme l'urée, un produit de déchet résultant de la désassimilation des matières azotées; mais on ne sait pas encore d'une façon bien définitive, parmi les diverses substances protéiques, celles qui donnent naissance à l'acide urique.

Nous devons toutefois ajouter que les derniers travaux parus sur l'origine de l'acide urique paraissent être bien prêts de résoudre cette importante question.

D'après Horbaczewski, la plus grande partie de l'acide urique excrété proviendrait surtout de la désassimilation de la nucléine des globules blancs et, si on observe une hyperexcrétion d'acide urique à la suite d'une alimentation carnée, ce ne serait que par suite d'une augmentation de la proportion des globules blancs dans le sang résultant d'une nutrition plus substantielle, augmentation qui implique une destruction également plus active de ces organes lymphoïdes.

Les nucléoprotéides<sup>1</sup> des matières alimentaires contribueraient également à la formation de l'acide urique.

G. Hopkins et B. Hope ont fait observer que, dans la période d'augmentation d'excrétion azotée qui suit un repas copieux, l'augmentation de l'acide urique a une durée plus courte que celle de l'urée; elle ne se manifeste que dans les premières heures de la période d'hyperexcrétion. Or il est difficile de concilier ces faits avec la théorie d'Horbaczewski, attendu que les premiers stades de la digestion n'ont qu'une influence minime sur les nucléoalbumines, et ces auteurs admettent que l'acide urique résulterait non des nucléines, mais d'un produit soluble qui jouerait le principal rôle dans le processus synthétique de formation de l'acide urique.

J.-S. Jérôme, tout en admettant qu'une certaine quantité d'acide urique provient des nucléines des nucléoalbumines, pense que la formation d'une base appartenant au groupe xanthique ou purique et, en particulier, l'hypoxanthine, peut être l'origine de l'acide urique. M. Krüger et J. Schmidt confirment cette manière de voir de S. Jérôme.

R. Burian estime, de son côté, que la quantité d'acide urique d'origine endogène (c'est-à-dire ne provenant pas des purines introduites par les aliments) et excrétée en vingt-quatre heures est trop élevée pour qu'on puisse la rapporter seulement aux nucléoprotéides résultant de la destruction des leucocytes. A son avis, l'hypoxanthine, produit constamment dans le muscle, doit être l'origine principale de composés puriques endogènes qu'une oxydase, qui se trouve dans tous les tissus, transforme ensuite en acide urique.

1. Les nucléoprotéides ou nucléoalbumines sont des composés albuminoïdes phosphorés formant surtout le noyau des cellules animales et végétales. On les trouve surtout dans le pancréas, le foie et dans les organes riches en leucocytes (thymus, rate). Sous l'influence des acides minéraux ou des alcalis caustiques, ils se dédoublent en matière albuminoïde d'une part, et en nucléine d'autre part. La pepsine opère la même dissociation: elle peptonifie l'albumine et laisse la nucléine inattaquée.

Suivant K. Kowaleski et S. Salaski, l'acide urique se produirait aux dépens de l'acétate d'ammoniaque et des sels ammoniacaux des autres acides organiques, et aussi aux dépens de certaines bases hexoniques, comme l'arginine<sup>1</sup>.

Les récents travaux de Burian, Schur, Minkowski, Wiener semblent démontrer que l'acide urique a deux origines: l'une endogène, résultant de la désintégration des nucléoprotéides des tissus; l'autre exogène, provenant des bases xanthiques (possédant, comme l'acide urique lui-même, la purine comme noyau commun) ingérées dans l'alimentation.

H. Wiener prétend que l'organisme est capable de produire l'acide urique synthétiquement en partant de l'urée et de certaines substances non azotées, comme l'acide tartronique.

La plupart des auteurs s'accordent, pour ce qui est des oiseaux et des reptiles, à reconnaître au foie un rôle prépondérant dans la formation de l'acide urique. Pour l'homme, les opinions sont très partagées, et on ne sait pas encore si ce rôle appartient au foie, à la rate ou aux tissus, et peut-être ces différents organes concourent-ils tous ensemble à sa production.

## 2<sup>o</sup> Bases xanthiques ou alloxuriques

Ces bases xanthiques ou alloxuriques (Voir p. 61) comprennent les dérivés puriques suivants: la 1-méthylxanthine, l'hétéroxanthine, la paraxanthine, la xanthine et l'adénine.

**Origine.** — Jusque dans ces derniers temps, ces bases

1. Les bases hexoniques sont des corps azotés en C<sup>6</sup> formés dans la décomposition des albuminoïdes hydrolysées par les acides minéraux étendus et bouillants. Ces hexones constitueraient le noyau des matières albuminoïdes (Kossel).

xanthiques étaient considérées comme des produits de dédoublement des matières albuminoïdes, et, en particulier, des nucléines, d'où le nom de bases nucléiniques qui leur a été également donné.

Maintenant l'origine semble être tout autre : Krüger et G. Salomon ont isolé et déterminé les proportions relatives de ces différentes bases dans l'urine, et il résulte que les xanthines méthylées (paraxanthine et hétéroxanthine), qui sont considérées comme des produits tout à fait accessoires parmi les bases résultant du dédoublement des nucléines, et la 1-méthylxanthine représentent, au contraire, la masse principale des corps xanthiques de l'urine.

Par suite, ce fait vient donc infirmer la théorie qui rattache toutes ces bases aux nucléines et semble être en rapport avec les vues émises par Albanese, Bondzyski et Gottlieb, et par E. Fischer, qui font provenir toutes les xanthines méthylées de la caféine et de la théobromine, apportées par nos aliments (café, thé, etc.). Il est un fait, c'est que l'ingestion de caféine et de théobromine, sans toutefois augmenter l'acide urique, amène une hyperexcrétion des bases puriques; d'après Krüger et J. Schmidt, 47 0/0 de leur azote s'éliminent à l'état de composés puriques.

Burian et H. Schur avaient tout d'abord prétendu que tous les dérivés puriques, y compris l'acide urique, sont des produits intermédiaires du métabolisme des substances albuminoïdes et qu'une certaine partie serait excrétée par les reins avant d'avoir subi toute transformation. Plus tard, Burian a émis l'opinion que les dérivés puriques ont, comme origine principale, l'hypoxanthine produit dans le muscle.

**Dosage des corps alloxuriques** (acide urique et bases xanthiques). — Suivant les besoins de la clinique, on peut effectuer soit le *dosage de l'acide urique seul*, soit le *dosage de tous les dérivés puriques*, c'est-à-dire de *tous les com-*

*dosés alloxuriques* (acide urique et bases xanthiques) ou encore, par la pratique de ces deux dosages successifs et par différence, on peut déterminer séparément la quantité d'*acide urique* et celle des *bases xanthiques*.

**Dosage de l'acide urique.** — On a longtemps employé, pour le dosage de l'acide urique, le procédé Heintz, qui consiste à précipiter l'acide urique par de l'acide chlorhydrique et à recueillir, au bout de quarante-huit heures, le dépôt formé que l'on pèse après lavage et dessiccation. On obtient, dans ces conditions, des résultats erronés; aussi a-t-on publié de nombreuses méthodes, basées sur la précipitation de l'acide urique à l'état d'urate insoluble.

Nous avons choisi, parmi ces divers procédés, ceux qui étaient d'une technique assez facile, tout en offrant, pour la clinique, des garanties d'exactitude suffisante.

1° MÉTHODE DE DOSAGE PONDÉRAL DE SALKOWSKI-LUDWIG.

— Le procédé de Salkowski-Ludwig, pour le dosage de l'acide urique dans les urines, est celui qui donne les résultats les plus précis; on ne peut lui reprocher que sa technique un peu longue qui exige des soins et une certaine habitude des manipulations chimiques. Il a servi et sert encore à contrôler la valeur des autres méthodes et, à ce titre, il doit être décrit avec détail.

La méthode de Salkowski-Ludwig repose sur le principe suivant : l'acide urique est précipité par l'azotate d'argent ammoniacal et en présence d'un sel de magnésie et de sel ammoniac. Il se forme un urate double de magnésie et d'argent que l'on décompose par le sulfure de potassium. La liqueur filtrée renferme tout l'acide urique à l'état de sel de potasse; on décompose celui-ci par l'acide chlorhydrique et on pèse l'acide urique déposé.

Dans cette précipitation de l'urate argentique, il se forme en même temps un précipité abondant de phosphate ammoniac-magnésien, qui facilite le dépôt de l'urate et son lavage.

On prépare les solutions suivantes :

a) *Solution d'azotate d'argent ammoniacal.* — On dissout 26 grammes de nitrate d'argent pur et sec dans 500 centimètres cubes d'eau ; on ajoute de l'ammoniaque jusqu'à redissolution du précipité et on complète le volume d'un litre.

b) *Solution magnésienne.* — On dissout 400 grammes de chlorure de magnésium cristallisé pur et 150 grammes de chlorhydrate d'ammoniaque dans 6 à 700 centimètres cubes d'eau ; on ajoute de l'ammoniaque jusqu'à forte odeur, on dilue avec de l'eau distillée pour avoir 1 litre de solution. Celle-ci doit être filtrée au bout de quelques jours pour avoir une liqueur absolument limpide.

c) *Solution de monosulfure de potassium.* — On l'obtient en dissolvant 15 grammes de potasse caustique dans 1 litre d'eau distillée. On divise la solution en deux parties égales ; dans l'une, on fait passer jusqu'à refus un courant d'hydrogène sulfuré et on ajoute la seconde partie.

Pour effectuer le dosage de l'acide urique dans l'urine, on s'assure tout d'abord que celle-ci n'est pas albumineuse ou, si elle contient de l'albumine, on l'élimine en la portant à l'ébullition après l'avoir légèrement acidifiée par l'acide azotique et on filtre. Il est indispensable également, pour les urines qui laissent déposer un sédiment uratique, de redissoudre tout l'acide urique en les chauffant légèrement au bain-marie.

On prend alors 100 centimètres cubes d'urine auxquels on ajoute, en agitant continuellement, un mélange de 10 centimètres cubes de la solution argentique et de 10 centimètres cubes de la solution magnésienne. On laisse déposer pendant quelques minutes et on filtre sur un filtre épais disposé sur un entonnoir à succion. On lave deux ou trois fois avec de l'eau ammoniacale à 10/0. On fait tomber le contenu du filtre dans un verre de Bohême. Les dernières portions du précipité adhérentes au filtre sont entraînées par un jet de pissette en ayant soin de ne pas percer le filtre.

D'autre part, on fait bouillir 10 centimètres cubes de monosulfure de potassium étendu de 10 centimètres cubes d'eau ; ce mélange est jeté sur le filtre et on reçoit le liquide sur le précipité que l'on divise avec soin dans la liqueur sulfureuse au moyen d'un agitateur. On chauffe au bain-marie, pendant quelques instants, jusqu'à ce que tout le précipité présente une couleur noire uniforme et on jette sur le même filtre que l'on épuise à l'eau bouillante. On réunit les eaux de lavage à la liqueur filtrée et on acidule le tout par 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique dilué au quart. On évapore au bain-marie jusqu'à ce que le volume du liquide ne soit plus que de 10 à 15 centimètres cubes et on abandonne dans un lieu frais pendant douze à vingt-quatre heures. Par refroidissement, l'acide urique se sépare à l'état cristallin. Les cristaux obtenus sont mélangés d'une petite quantité de soufre, on les recueille sur un filtre taré, on les dessèche et on les lave à plusieurs reprises au sulfure de carbone et à l'éther.

On dessèche à nouveau à 110° et on pèse.

2° MÉTHODE DE DOSAGE VOLUMÉTRIQUE DE FOLIN ET SCHAFFER. — Cette méthode volumétrique est d'une technique plus rapide et plus facile que celle de Salkowski-Ludwig et donne aussi d'excellents résultats. Elle est basée sur la précipitation de l'acide urique à l'état d'urate d'ammoniaque ; elle avait déjà été préconisée par plusieurs auteurs (Fokler, Hopkins, Cazé, Folin). L'acide urique, libéré de sa combinaison ammoniacale, est titré volumétriquement par le permanganate de potasse.

Il est tout d'abord indispensable de filtrer l'urine alors même qu'elle paraît limpide, car beaucoup d'urines pathologiques et certaines urines normales renferment un corps qui, comme l'acide urique, est précipité par de faibles quantités de sulfate d'ammoniaque et qui est réduit par le permanganate de potasse : c'est la substance mucoïde de Mörner. Celle-ci peut être en solution colloïdale dans les urines en apparence les plus limpides. On peut

l'éliminer au préalable des urines, en l'entraînant dans la précipitation des phosphates par l'urane : on a l'avantage d'avoir un liquide qui filtre facilement.

En partant de ces données, on prépare le réactif de précipitation et une solution normale au vingtième de permanganate de potasse.

1° *Préparation du réactif de précipitation.* — On prend :

Sulfate d'ammoniaque.....	500 grammes
Acétate d'urane.....	5 —

que l'on dissout dans 650 centimètres cubes d'eau et on ajoute ensuite 60 centimètres cubes d'acide acétique à 10 0/0. Le volume total de cette solution est d'environ 1 litre.

2° *Préparation de la solution normale au 20<sup>e</sup> de permanganate de potasse.* — Cette solution doit contenir, par litre, 1<sup>er</sup>,578 de permanganate de potasse. Pour l'obtenir, on pèse 1<sup>er</sup>,70 à 1<sup>er</sup>,80 de ce sel, chiffre un peu supérieur au chiffre théorique, et on dissout dans 1.000 centimètres cubes d'eau distillée. D'autre part, on fait une dissolution de 3<sup>er</sup>,15 d'acide oxalique en cristaux hydratés, purs et secs, mais non effleuris dans 2 à 300 centimètres cubes d'eau distillée chaude et, après refroidissement, on complète le volume d'un litre.

Il s'agit maintenant de faire correspondre la solution de permanganate avec celle de l'acide oxalique. Pour cela, on met dans une capsule 20 centimètres cubes de la liqueur oxalique, 10 centimètres cubes d'acide sulfurique au 5<sup>e</sup>, on étend d'eau de façon à avoir environ 200 centimètres cubes. On chauffe vers 45 à 50° et, au moyen d'une burette graduée, on verse le permanganate jusqu'à coloration rose persistante. Si les deux solutions étaient justement normales, elles se correspondraient volume à volume et on devrait trouver qu'il faut 20 centimètres cubes de permanganate pour oxyder 20 centimètres cubes de la liqueur

oxalique pour obtenir une teinte rouge persistante. Comme on a pris à dessein un poids de caméléon légèrement supérieur au chiffre théorique, il faudra un peu moins de 20 centimètres cubes. On calcule, dès lors, la quantité d'eau que l'on devra ajouter à cette dernière pour que les deux liqueurs correspondent volume à volume.

Ces deux solutions titrées se conservent bien à la condition qu'on les mette dans des flacons jaunes et enfermés, bien bouchés, dans une armoire, à l'abri de la lumière.

Ceci étant fait, on procède au dosage de l'acide urique dans les conditions suivantes :

On met, dans un flacon d'un demi-litre, 75 centimètres cubes de réactif et 300 centimètres cubes d'urine. On agite et on laisse reposer pendant cinq minutes, puis on filtre et on recueille 125 centimètres cubes (correspondant à 100 centimètres cubes d'urine) de filtrat dans un vase à précipité. On ajoute 5 centimètres cubes d'ammoniaque concentrée et, après avoir mélangé, on abandonne jusqu'au lendemain. Tout l'acide urique est ainsi précipité à l'état d'urate d'ammoniaque. On filtre, sur un filtre de Schleicher et Schüll, le liquide surnageant, on lave le précipité à plusieurs reprises avec une solution de sulfate d'ammoniaque à 10 0/0. On fait alors tomber le précipité dans un vase de Bohême en ouvrant le filtre et le balayant avec le jet d'une pissette. L'urate d'ammoniaque, entraîné dans 100 centimètres cubes d'eau environ, est additionné de 15 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré. On porte le mélange à une température de 45 à 50° et on y ajoute, à l'aide de la burette graduée, la solution de permanganate de potasse jusqu'à coloration rose persistante.

Le nombre de centimètres cubes de solution de permanganate de potasse employé, multiplié par 0<sup>er</sup>,00375, donne la proportion d'acide urique contenue dans 100 centimètres cubes d'urine.

3° MÉTHODE DE DOSAGE VOLUMÉTRIQUE DE BLAREZ ET TOUR-

rou. — Denigès a donné un procédé de dosage pratique de l'acide urique basé sur la précipitation de cet acide à l'état d'urate cuivreux et sur le dosage du cuivre dans le précipité par la méthode cyano-métrique de cet auteur (*Chimie analytique*, Denigès, p. 840). Blarez et Tourrou ont cherché encore à simplifier ce procédé en n'employant que des réactifs usuels et non spéciaux, en évitant tout calcul par des prises d'essai telles que la solution titrante se trouve à lecture directe, ou au moins, par un nombre dont la lecture n'ait besoin que d'être doublée.

Pour cela, Blarez et Tourrou précipitent l'acide urique de l'urine à l'état d'urate cuivreux. Le précipité, lavé et égoutté, est traité par l'acide sulfurique dilué avec formation de sulfate cuivrique (le sulfate cuivreux étant instable) et d'acide urique qui se dissout. Ce dernier est ensuite dosé directement avec une solution déci-normale de permanganate de potasse.

Voici comment s'effectuent les opérations :

Trente-sept centimètres cubes d'urine sont mis dans un matras de 250 centimètres cubes avec 5 centimètres cubes de solution saturée à froid de carbonate de soude. D'autre part, on mesure, dans une petite éprouvette graduée, 3 centimètres cubes de liqueur de Fehling et on ajoute peu à peu, en agitant, une solution de bisulfite de soude. On perçoit d'abord un louche qui s'accroît rapidement; un précipité bleuâtre apparaît, il passe au vert, puis au vert jaunâtre, en ajoutant un peu de bisulfite, le précipité disparaît et le liquide devient *limpide et incolore*.

La liqueur cuivreuse ainsi décolorée est versée peu à peu dans la prise d'urine alcalinisée et on agite vivement. Le précipité grenu formé est abandonné au repos pendant quelques instants; on filtre sur un petit filtre à plis serrés. Quand tout le liquide est égoutté, on remplit le filtre avec de l'eau ordinaire et on le laisse de nouveau égoutter complètement. Cette opération est renouvelée trois ou quatre fois.

Dès que l'eau du dernier lavage est égouttée, on introduit le filtre encore humide dans un ballon avec 150 centimètres cubes d'eau; on agite violemment, l'urate cuivreux se divise dans la masse. On ajoute alors 10 centimètres cubes d'acide sulfurique à 50 0/0, on agite pendant cinq à six minutes pour que le cuivre passe à l'état de sulfate cuivrique tandis que l'acide urique se dissout.

On procède alors, dans ce ballon, au dosage de l'acide urique au moyen de la liqueur déci-normale de permanganate de potasse, c'est-à-dire contenant, par litre, 3<sup>es</sup>,16 de ce sel. Pour cela, la solution titrée est versée, goutte à goutte, au moyen d'une burette jusqu'à persistance de teinte rosée pendant au moins une demi-minute.

Le nombre de dixièmes de centimètre cube de solution de permanganate employé, multiplié par 2, indique le nombre de centigrammes d'acide urique contenu dans un litre d'urine.

Expliquons maintenant la raison pour laquelle, dans ce dosage, on fait une prise de 37 centimètres cubes d'urine permettant, en doublant le nombre de dixièmes de centimètres cubes nécessaires à l'oxydation de l'acide urique, de trouver directement la quantité de cet acide contenu dans 1 litre d'urine. Il est établi que 1 centimètre cube de la solution décime de permanganate est décoloré par 0<sup>es</sup>,0074 d'acide. Dès lors, si on fait une solution de cet acide à 1 gramme (ou 100 centigrammes) par litre, 74 centimètres cubes de cette dissolution, renfermant 0<sup>es</sup>,074 d'acide urique, décoloreront exactement 10 centimètres cubes ou 100 dixièmes de centimètre cube de permanganate — puisque  $10 \times 0,0074 = 0,074$  — et le nombre de dixièmes de centimètre cube représente bien la quantité de centigrammes renfermés dans un litre de cette solution urique. Par suite, si on prend 74 centimètres cubes d'une solution à titre quelconque d'acide urique, le nombre de dixièmes de centimètre cube de permanganate qui seront décolorés, représente toujours le nombre de centigrammes d'acide