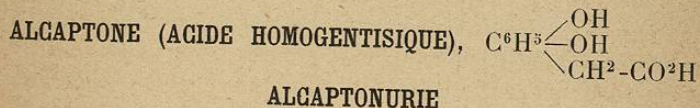


CHAPITRE VIII



On rencontre quelquefois, assez rarement il est vrai, des urines qui, alcalinisées, prennent à l'air une coloration brune. Cette coloration anormale résulte de l'oxydation d'un composé aromatique auquel on a donné le nom d'alcaptone et qui est l'acide homogentisique ou acide dioxyphénylacétique.

C'est Bœdeker qui, le premier, a signalé la présence de ce corps dans certaines urines; Ebstein et Müller, puis Furbringer isolèrent plus tard ce composé chimique qu'ils prétendaient être tout simplement de la pyrocatechine. En 1891, Volkow et Baumann démontrèrent que l'alcaptone de Bœdeker était un homologue supérieur de l'acide gentisique et l'appelèrent *acide homogentisique*.

Plus récemment, en 1897, Karl H. Huppert a trouvé, en outre, dans un cas d'alcaptonurie, un autre acide, l'*acide uroleucique* ou trioxyphénylpropionique; Kirk a cité un autre exemple où il n'a rencontré que ce dernier acide.

Ces deux acides, acide homogentisique et acide uroleucique, possèdent à peu de chose près les mêmes propriétés chimiques et, tous deux, ils donnent une coloration brune en présence de l'air et des alcalis.

L'élimination de l'acide homogentisique est en rapport direct avec la quantité d'albumine ingérée; il est excrété

sous forme de sel ammoniacal, sodique et potassique, mais jamais à l'état de combinaison sulfoconjuguée (E. Meyer).

Propriétés de l'acide homogentisique. — Cet acide cristallise en gros prismes légèrement rosés, efflorescents, solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, mais insolubles dans le chloroforme; il fond à 146°,5.

Sa solution aqueuse, additionnée de potasse, de soude ou de carbonates alcalins, brunit rapidement à l'air; elle réduit très facilement l'azotate d'argent ammoniacal et rapidement à chaud la liqueur de Fehling; elle donne, avec le perchlore de fer dilué, une coloration bleue.

Origine. — D'après Volkow et Baumann, l'acide homogentisique proviendrait de la décomposition de la tyrosine par les microbes de l'intestin. F. Mittelbach a confirmé cette hypothèse en ajoutant que l'alcaptone formé peut se détruire dans l'organisme de deux manières: par dédoublement fermentatif dans l'intestin avec formation de toluhydroquinone et d'acide carbonique; par destruction, dans le torrent circulatoire, sous l'influence des oxydases. Son apparition dans l'urine serait toujours un signe de diminution des oxydations, au même titre que la glycose et la cystine.

Ewald Stier fait provenir l'acide homogentisique de l'intimité des tissus de l'organisme par suite d'un trouble de la nutrition.

Plus récemment, Falta et Langstein ont signalé la présence des acides alcaptoniques (c'est-à-dire des acides uroleucique et homogentisique) chez un malade en quantité bien supérieure à celle de la tyrosine, générateur de ces acides, résultant de la désintégration des albumines ingérées. Ils ont alors recherché quels étaient les composés, autres que la tyrosine, susceptibles de donner naissance aux acides alcaptoniques. D'après eux, la phényalanine, ou acide amino-*o*-phénylpropionique-β, produite également dans le

dédoublément, au sein de l'économie, des matières albuminoïdes, peut être le générateur des acides uroleucique et homogentisique : ces derniers seraient détruits à l'état normal, tandis qu'ils seraient, au contraire, éliminés à cet état chez l'alcaptonurique.

Recherche de l'alcaptone dans l'urine. — Lorsqu'une urine, soit en raison de l'alcanilité qui résulte de son altération, soit par l'addition directe d'un alcali, prend à l'air une coloration brune, il faudra songer à rechercher la présence de l'alcaptone.

Les urines alcaptonuriques réduisent facilement, à chaud, la liqueur de Fehling et, à froid, l'azotate d'argent ammoniacal; mais elles ne fermentent pas en présence de la levure de bière et, examinées au polarimètre, elles ne donnent aucune déviation ou, si elles agissent sur la lumière polarisée, les résultats optiques observés ne correspondent pas au pouvoir réducteur important de ces urines.

Pour rechercher l'alcaptone dans l'urine, G. Denigès a mis à profit le pouvoir que possèdent certains corps oxydants de favoriser la formation des produits colorés bruns aux dépens de l'acide homogentisique. Pour cela, on met, dans un tube à essai, une pincée (0^{gr},50 à 1 gramme) d'oxyde puce de plomb, 10 à 12 centimètres cubes d'urine et II à IV gouttes de lessive des savonniers; on obture le tube avec le pouce, on agite vivement pendant quelques secondes; puis on filtre en rejetant à deux ou trois reprises, sur le papier, les portions écoulées.

Lorsque l'urine est normale, sa teinte reste jaune, tout en s'exaltant le plus habituellement dans cette nuance.

En présence de l'alcaptone, la coloration du filtrat varie du rouge clair au rouge foncé, selon les proportions de ce produit.

On peut, dans cet essai, remplacer le bioxyde de plomb par un poids égal de bioxyde de manganèse; mais la coloration obtenue est plus brune qu'avec le premier de ces

oxydes, et, après addition d'eau, elle tire davantage sur le jaune.

Le persulfate d'ammoniaque se substitue aussi à l'oxyde puce de plomb; on ajoute à l'urine gros comme un poids de sel, puis un peu de soude; on agite; on obtient avec l'alcaptone une teinte presque identique à celle que donne le bioxyde de manganèse avec le même corps.

Dosage de l'alcaptone dans l'urine. — PROCÉDÉ DENIGÈS. — Pour doser l'alcaptone, Denigès se base sur l'action réductrice qu'exerce l'acide homogentisique vis-à-vis de l'azotate d'argent ammoniacal.

Comme 1 molécule d'azotate d'argent est réduite par 42 grammes d'alcaptone, il en résulte que 1 centimètre cube d'azotate d'argent en solution décimale équivaut à 0^{gr},0042 de ce composé. L'auteur a, dès lors, appliqué au dosage de l'acide homogentisique la méthode cyanométrique qu'il a fait connaître. On opère de la façon suivante :

On met, dans un matras jaugé de 50 centimètres cubes, 10 centimètres cubes d'urine filtrée; on ajoute 10 centimètres cubes d'ammoniaque et 20 centimètres cubes d'azotate d'argent décimale, puis on laisse reposer pendant cinq minutes. La réduction produite, on ajoute V gouttes d'une solution à 10 0/0 de chlorure de calcium et 1 demi-centimètre cube de carbonate d'ammoniaque ou de soude, pour englober l'argent réduit dans un précipité de carbonate de chaux; on complète à 50 centimètres cubes avec de l'eau distillée et on filtre.

On prélève 25 centimètres cubes du filtratum, que l'on place dans un vase de verre cylindro-conique d'environ un quart de litre; on ajoute 5 centimètres cubes d'ammoniaque, 50 centimètres cubes d'eau, dix centimètres cubes d'une solution de cyanure de potassium équivalente à l'azotate d'argent décimale¹ et, enfin, V gouttes d'iodure de potas-

1. Pour la préparation de la solution de cyanure de potassium équivalente à une solution décimale d'azotate d'argent, voir p. 78.

sium au $\frac{1}{3}^{\circ}$. On verse goutte à goutte la liqueur argentique jusqu'à opalescence persistante.

Soit N, le volume de solution argentique employée, exprimé en centimètres cubes. La proportion x d'alcaptone, contenue dans 1 litre d'urine examinée, sera donnée par le produit :

$$x = N \times 0,0042 \times 200 = N \times 0,84.$$

Il suffira donc de multiplier le nombre de centimètres cubes de liqueur décimale d'argent par $0^{\text{st}},84$ pour connaître la proportion d'alcaptone contenue dans 1 litre d'urine.

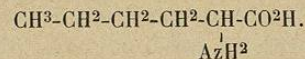
Alcaptonurie. — Urologie clinique

D'après C. Chabrié, l'existence de l'alcaptone dans les urines ne paraît pas avoir encore de valeur sémiologique; et cet auteur rappelle un cas d'alcaptonurie, signalé par Hirsch, chez une jeune fille, au cours d'une gastro-entérite, ce qui semblerait donner raison à Volkow et à Baumann, qui prétendent que l'acide homogentisique proviendrait de la décomposition de la tyrosine par les ferments intestinaux.

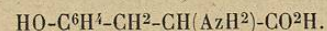
Mais, d'autre part, une observation de Stier, qui relate la présence de l'alcaptone dans les urines d'un enfant à nutrition ralentie, est un appoint à la théorie qui fait résulter l'acide homogentisique d'un trouble de la nutrition.

CHAPITRE IX

LEUCINE OU ACIDE AMIDOCAPROIQUE



TYROSINE OU ACIDE PARAOXYPHÉNYLAMINOPROPIONIQUE



La leucine et la tyrosine proviennent de la désintégration des matières albuminoïdes par hydratation et dédoublement; elles n'existent pas à l'état normal dans les urines, bien que G. Pouchet les ait trouvées à l'état de traces et que Ulrich considère ces deux substances, à tort selon nous, comme faisant partie de la composition de l'urine physiologique.

Dans certains cas pathologiques, la leucine et la tyrosine se rencontrent à côté l'une de l'autre.

Caractères de la leucine et de la tyrosine. — 1° La leucine pure cristallise en lamelles minces; mais, lorsqu'elle se dépose dans les urines pathologiques, elle se présente en sphérules ou en masses irrégulièrement arrondies, quelquefois hérissées de fines aiguilles (voir *Sédiments*, p. 384). Elle est soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool; elle se sublime facilement vers 170°. Chauffée avec de la baryte, elle se décompose en acide carbonique et amylamine.

2° La tyrosine cristallise en fines aiguilles soyeuses groupées en houppes ou en aigrettes, incolores, fusibles à 235°, très peu solubles dans l'eau froide; elle est soluble dans les alcalis et dévie à gauche la lumière polarisée.

La tyrosine, chauffée avec quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, se dissout et, si l'on ajoute du carbonate de baryte jusqu'à neutralisation et qu'on fasse bouillir, la liqueur filtrée, additionnée de perchlorure de fer dilué, se colore en violet (Piria).

Lorsqu'on fait bouillir une solution de tyrosine avec du réactif de Milon, elle se colore en rouge, et il se forme, quelque temps après, un précipité rouge bleuâtre.

Recherche de la leucine et de la tyrosine dans l'urine. —

On précipite l'urine par du sous-acétate de plomb, que l'on ajoute tant qu'il se forme un précipité, on filtre et on fait passer dans la liqueur filtrée un courant d'hydrogène sulfuré pour éliminer le plomb. On sépare le sulfure de plomb par le filtre, on évapore le filtrat à consistance sirupeuse. On laisse déposer, ou mieux on ajoute de l'ammoniaque et on évapore la solution ammoniacale au bain-marie; on abandonne plusieurs jours dans un lieu frais : la leucine et la tyrosine cristallisent. Le dépôt cristallisé est soumis à l'examen microscopique ; la leucine apparaît en sphérules toujours colorées en jaune, tandis que la tyrosine est en aiguilles disposées en aigrettes ou en houppes.

Si le dépôt cristallin est suffisamment abondant, on peut essayer la réaction de Piria indiquée précédemment.

Ch. Ulrich recherche la tyrosine dans les urines en mettant à profit la propriété que possède cette substance de se sublimer : l'urine, préalablement évaporée au bain-marie, est chauffée lentement jusqu'à carbonisation dans un récipient plat recouvert d'un entonnoir de verre ; la tyrosine se sublime en se déposant sur les parois de l'entonnoir sous forme de cristaux caractéristiques.

Leucine et tyrosine. — Urologie clinique

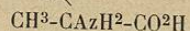
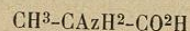
La leucine et la tyrosine seraient, d'après A. Gautier, le signe de l'exagération de la vie anaérobie des cellules et de

l'arrêt partiel des oxydations organiques et, de fait, les recherches de H. Moreigne sur la cystinurie, maladie caractérisée par un ralentissement de la nutrition et par la prédominance anormale du fonctionnement anaérobie des cellules, viennent confirmer cette conception, la cystinurie s'accompagnant de l'élimination de leucine et de tyrosine.

On a constaté la présence de ces deux corps amidés dans l'urine de malades atteints d'affections variées, et surtout dans les maladies du foie, comme la cirrhose, l'atrophie aiguë, le cancer, la lithiase biliaire, l'ictère catarrhal et aussi dans la goutte, la tuberculose, la fièvre typhoïde et l'intoxication par le phosphore. Villiers a eu l'occasion d'analyser l'urine d'un varioleux : elle renfermait une quantité notable de leucine.

CHAPITRE X

CYSTINE — CYSTINURIE



La présence de la cystine dans les urines constitue une affection extrêmement rare, appelée *cystinurie*.

L'élimination de la cystine, au point de vue pathologique, est importante, car elle peut occasionner la formation de calculs dans le rein ou la vessie.

H. Moreigne a fait une revue complète de la cystinurie et il a contribué, par une observation personnelle étudiée avec beaucoup de soin, à apporter un peu de lumière sur cette question.

Les travaux ultérieurs de P. Mayer et Neuberg et surtout ceux de Lœwy et Neuberg viennent corroborer les idées émises par Moreigne sur la cystinurie.

Propriétés de la cystine. — La cystine cristallise de sa solution ammoniacale en lamelles, hexagonales (*fig.* 29), inodores, incolores, insolubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, mais solubles dans les acides minéraux, les alcalis et les carbonates alcalins. Les solutions sont lévogyres et son pouvoir rotatoire est différent, suivant qu'on l'observe en solution ammoniacale ou en solution chlorhydrique.

En solution ammoniacale à 1 0/0..... $\alpha_D = -142^\circ$

En solution chlorhydrique concentrée
à 2,10 0/0..... $\alpha_D = -205^\circ$

D'après P. Mayer et Neuberg, la cystine urinaire est identique à la cystine provenant de l'hydrolyse de la corne et, fait particulier, cette cystine est un isomère de la cystine des calculs biliaires.

Caractérisation de la cystine. — On caractérise la cystine par ses propriétés physiques, chimiques et microscopiques. En outre, on peut mettre en évidence le soufre qui fait partie intégrante de la molécule en la faisant bouillir avec une lessive alcaline; il se produit un sulfure alcalin qui donne du sulfure de plomb par addition d'un sel de plomb et une coloration violette avec le nitroprussiate de soude.

Chauffée sur une lame de platine, la cystine brûle sans fondre en développant une odeur pénétrante rappelant celle de l'acide cyanhydrique.

Origine de la cystine. — La cystine a une origine albuminoïde et, d'après H. Moreigne, sa production est le résultat de la diminution des échanges intra-organiques, ou, ce qui est la même chose, elle est due à l'exagération de la vie anaérobie des cellules et à l'arrêt partiel des oxydations.

Récemment, L. Spiegel, dans ses *Recherches sur le métabolisme des composés sulfurés*, a confirmé l'opinion de H. Moreigne en montrant que l'apparition de la cystine indique une diminution dans les phénomènes d'oxydation.

Suivant Lœwy et Neuberg, la cystinurie peut être regardée comme une forme anormale de l'élimination, par l'organisme, du soufre des matières albuminoïdes. Chez l'homme sain, la cystine provenant du dédoublement de ces albumines est entièrement brûlée; au contraire, chez le cystinurique, elle n'est pas détruite et elle est entièrement éliminée.

La cystine doit se former un peu partout dans l'économie; toutefois le foie semble être le principal organe qui lui donne naissance.

Recherche de la cystine dans les urines. — En raison de son peu de solubilité dans l'urine, la cystine se trouve surtout dans le sédiment; on la caractérise comme nous l'avons dit précédemment.

Dosage de la cystine dans les urines. — On ne peut déterminer avec certitude que la cystine déposée à l'état de sédiment. Pour cela, on prend deux petits filtres Berzélius, préalablement desséchés à 100°, et on égalise leur poids; on jette sur l'un d'eux un volume déterminé d'urine avec son dépôt de cystine et, sur l'autre, on fait passer cette même urine qui vient de se débarrasser de son dépôt par filtration. Les deux filtres étant identiques, la quantité d'urine qui les imprègne doit être la même. On dose le soufre total dans les deux filtres en suivant la technique indiquée page 134.

Par différence, on obtient le poids P de soufre correspondant à la cystine. Celle-ci contenant 26,45 0/0 de soufre, son poids sera représenté par :

$$x = \frac{P \times 100}{26,45}$$

pour le volume d'urine employé au dosage (H. Moreigne).

Présence de leucine et de tyrosine dans l'urine de cystinurique. — H. Moreigne a, le premier, signalé la leucine et la tyrosine dans l'urine de cystinurique.

La recherche de la leucine se fait par le procédé ordinaire (Voir p. 356); mais, devant l'impossibilité de caractériser la tyrosine en même temps par cette méthode, cet auteur a recherché cette substance, en raison de son insolubilité dans l'eau, dans le sédiment urinaire; mais, d'autre part, la présence des amas de cristaux hexagonaux de cystine empêche de distinguer nettement la forme cristalline de la tyrosine.

Pour séparer la cystine de la tyrosine, il a mis à profit la propriété que possède cette dernière, en tant qu'amine aromatique, de se combiner plus facilement avec les bases qu'avec les acides et particulièrement avec les acides concentrés.

La technique de H. Moreigne est alors la suivante :

On place, sous l'objectif du microscope, une lamelle de verre sur laquelle on met une très petite quantité de sédiment ou une parcelle de gravier ou de calcul. Avec une baguette de verre, trempée dans un flacon d'acide chlorhydrique pur et concentré, on dépose une goutte d'acide (la quantité nécessaire pour humecter) sur la lamelle, à côté de la matière que l'on doit examiner. Lorsque l'acide arrive au contact du sédiment, les cristaux de cystine, solubles dans l'acide chlorhydrique concentré, disparaissent assez rapidement; tandis que la tyrosine, presque insoluble dans ces conditions, se dépose en aiguilles groupées en faisceaux ou en étoiles, dont l'aspect est caractéristique.

Si l'on a soin de suivre la réaction dans le champ du microscope, on voit très nettement et progressivement apparaître les aiguilles de tyrosine, au fur et à mesure de la disparition de la cystine et autres substances.

Au lieu d'humecter la préparation avec de l'acide chlorhydrique concentré, si on ajoute préalablement II ou III gouttes d'eau distillée, et ensuite 1 goutte d'acide, ce qui revient à traiter par de l'acide étendu, le tout se dissout rapidement.

Cystinurie. — Urologie clinique

D'après Baumann, l'urine normale contiendrait des traces de cystine, environ 0^{sr},01 par litre. Lorsqu'elle est produite en plus grande quantité par l'organisme, elle passe dans les urines, et la majeure partie se dépose dans le sédiment, tandis qu'une portion très faible reste dissoute.

Niemann a trouvé, chez un cystinurique, une proportion

de cystine variant de 0^{gr},42 à 0^{gr},59 dans les vingt-quatre heures; de son côté, Loebisch cite une observation où le taux de ce composé était de 0^{gr},39 pour une période nycthémerale. Chez le malade de H. Moreigne, l'excrétion journalière variait de 0^{gr},30 à 0^{gr},61.

Cette hyperexcrétion de la cystine peut être constante ou transitoire; elle se manifeste plutôt chez les hommes que chez les femmes et, plus souvent entre vingt-cinq et trente ans.

H. Moreigne a montré d'une façon indubitable que la cystinurie est caractérisée par un état de l'économie dans lequel la nutrition est ralentie par suite de la prédominance de la vie anaérobie des cellules sur les processus d'oxydation dans les échanges intraorganiques. Cette conclusion, formulée par cet auteur, ressort des principaux syndromes urologiques suivants :

Diminution très prononcée, constante et régulière du rapport azoturique;

Diminution en valeur absolue du soufre complètement oxydé (acide sulfurique des sulfates et des phénols-sulfates), et diminution aussi par rapport au soufre total, alors que la quantité de soufre total éliminée n'est pas augmentée et reste normale et que le rapport du soufre total à l'azote total est lui-même normal;

Inversement, il y a augmentation considérable du rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total;

Diminution constante du rapport de l'urée aux matériaux fixes et du rapport de l'urée aux matières organiques totales;

Diminution du rapport de l'acide phosphorique à l'azote total;

Élimination de leucine et de tyrosine, composés amidés dérivés des matières protéiques par hydratation et dédoublement et dont la régression dans l'organisme a été incomplète.

CHAPITRE XI

MATIÈRES GRASSES. — CHYLURIE ET LIPURIE

Caractères des urines chyleuses. — Les urines contiennent quelquefois, dans certaines circonstances pathologiques, des matières grasses qui sont émulsionnées au sein du liquide, c'est-à-dire que celles-ci se trouvent à l'état de division extrême au point que ces urines ont un aspect laiteux, homogène; mais, par le repos, elles laissent séparer une couche crémeuse qui se dissout complètement dans l'éther et le chloroforme, sans devenir complètement limpide.

Ces urines, examinées au microscope, présentent de fines gouttelettes graisseuses et quelquefois aussi des globules sanguins et des globules blancs. La présence de ces hématies a fait donner à ces urines la qualification d'hématochyluriques : elles offrent une couleur rosée plus ou moins intense.

Les urines chyleuses renferment du fibrinogène qui donne, au bout d'un certain temps, des caillots de fibrine; il peut même arriver que celles-ci se prennent complètement en masse.

On comprend plus spécialement sous le nom de *lipurie* l'émission d'urine contenant ces corps gras non émulsionnés et qui apparaissent sous forme huileuse à la surface du liquide.

Dosage de la matière grasse dans les urines chyleuses. — On évapore 10 centimètres cubes d'urine dans une capsule