

II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGÉNIE

Parmi les lésions trouvées à l'autopsie des malades morts en pleine période d'urémie, il n'en est aucune pour ainsi dire qui lui appartienne et qui explique d'une manière satisfaisante l'ensemble des phénomènes observés. On doit faire une exception pour quelques altérations du système nerveux et de l'appareil digestif.

Dans certaines observations d'urémie compliquée de paralysies, l'œdème cérébral a été signalé. Pour Raymond, c'est la seule lésion qui ait quelque valeur. Elle est souvent associée à un peu d'hydropisie ventriculaire, constituant l'*apoplexie séreuse* des Anciens avec son cortège habituel de lésions. Dans les observations que nous avons relatées précédemment, les paralysies étaient attribuées à des œdèmes circonscrits ou prédominants dans certaines régions de l'encéphale (Leichtenstern, Tennesson et Chantemesse). Mais habituellement l'œdème est étendu à toute la substance cérébrale, il est diffus, les méninges elles-mêmes sont imbibées de sérosité.

Cette infiltration a été observée aussi bien dans l'urémie comateuse que dans l'urémie convulsive; aussi Traube et Rosenstein ont étayé sur ces lésions la théorie mécanique de l'urémie. Cependant, à la suite des accès convulsifs, il est plus fréquent de trouver de la congestion des méninges et du cerveau (Frerichs, L. Monod). Ces altérations, de même que les ecchymoses sous-arachnoïdiennes, sont plutôt considérées comme des effets de l'éclampsie que comme leur cause.

Quant aux lésions intestinales, elles sont celles que Treitz a décrites en 1859. Bright, Malmsten, Gregory, Christison, Christenson, Rayer les avaient mentionnées, depuis Martin Solon et Luton, ce dernier presque en même temps que Treitz, avaient publié des faits analogues. L'estomac est simplement congestionné et finement vascularisé, rarement ramolli ou ulcéré. Dans l'intestin, Treitz décrit trois degrés de lésions; dans le premier, *blennorrhée chronique*, la muqueuse est décolorée et recouverte de mucosités visqueuses et adhérentes; dans le second, il s'agit d'un *catarrhe chronique avec hyperémie*; dans le troisième, *hydrorrhée*, la muqueuse intestinale est comme lavée, épaissie et œdémateuse.

L'intestin contient un liquide jaune ou verdâtre de réaction alcaline présentant une forte odeur ammoniacale, c'est à ce liquide que Treitz attribue les *ulcérations*. Elles succèdent à des eschares comparables à celles que l'on produirait avec une cautérisation énergique. Leur siège habituel est la partie inférieure du gros intestin; quelquefois la dernière portion de l'iléon est également prise. La *perforation* ⁽¹⁾ et la *gangrène* sont parmi leurs terminaisons possibles, elles entraînent presque constamment la mort, en cas de guérison les ulcérations se détergent, leur périphérie, vascularisée au début, pâlit, et quelque temps après on trouve à leur place une cicatrice ardoisée. Le rétrécissement de l'intestin dont parle Bartels est une complication des plus rares.

(1) BARBE. *Des perforations de l'intestin*. Th. Paris, 1895.

L'urémie étant manifestement le résultat d'une intoxication, on pouvait espérer trouver dans le sang le corps du délit ou tout au moins la preuve d'une modification profonde de nature à éclairer la pathogénie des accidents observés pendant la vie, nous n'avons cependant sur ce sujet que des notions bien imparfaites.

Rayer avait remarqué que le sang était moins rouge, Frerichs signale sa couleur violacée, tous deux ont noté que la coagulation se faisait mal après la saignée, Bartels avait constaté une *diminution de la densité du sérum* en rapport avec l'hydrémie considérée alors comme très importante.

Les recherches chimiques ont surtout porté sur l'urée. Même en tenant compte de sa quantité physiologique dans le sang 0,010 à 0,014 pour 100 et de ce fait que sous l'influence de l'alimentation et pendant la période digestive elle peut tripler (Picard) ou quadrupler (Quinquaud, Gréhant), il n'en est pas moins vrai que les analyses ont donné des résultats assez satisfaisants. Picard sur 11 cas a trouvé une proportion d'urée variant de 0,128 à 0,15; Debove et Dreyfous au vingtième jour d'une anurie donnent le chiffre énorme de 4 grammes d'urée par litre de sang. Ce chiffre peut être accepté comme exact puisque de son côté Quinquaud, pour la même quantité de sang, a dosé le jour de la mort 4 gr. 755 d'urée.

L'urée a été retrouvée dans les matières vomies (Juventus), dans l'expectoration des urémiques ou dans leur salive. Dans ce liquide, Fleischer a trouvé une proportion variant de 0,50 à 0,40 par jour. Debove et Dreyfous, à la suite d'une injection de pilocarpine, obtinrent 400 grammes de salive contenant 2 grammes d'urée, soit 5 grammes pour 1000. Ces observations seraient instructives si elles donnaient par l'urée une échelle exacte de la proportion des autres substances retenues dans le sang, mais on ne peut, sur ce point spécial, les utiliser. D'abord, dans certains faits d'urémie, la proportion peut être normale ou minime, et ce qui est vrai pour l'urée peut ne pas être exact pour les autres substances excrémentielles possédant une puissance toxique considérable. D'autre part, l'innocuité de l'urée est parfaitement établie.

Malgré de nombreuses recherches, on ne sait rien de précis sur le *carbonate d'ammoniaque*, dont le sang contient des traces à l'état normal (Picard, Cl. Bernard), Spiegelberg, Oppolzer, Litzmann et Braun l'ont trouvé en excès, Bartels n'a obtenu que des résultats négatifs. Pour les *substances extractives* prises en masse, Schottin, Hoppe-Seyler et Chalvet ont signalé leur augmentation.

Enfin, Cuffer pense avoir établi que dans le mal de Bright, les globules rouges sont beaucoup moins nombreux, et que surtout, devenus résistants et inertes, ils ne se laissent plus pénétrer par l'oxygène. Ces altérations globulaires seraient consécutives à la rétention dans le sang de la créatine et du carbonate d'ammoniaque. Les mêmes altérations des globules ont été attribuées depuis aux sels de potasse (Feltz et Ritter).

Un fait important à signaler, c'est que le *sérum acquiert parfois dans l'urémie une puissance toxique remarquable*.

Pathogénie. — En parcourant les théories qui ont été proposées pour expliquer les différentes modalités de l'urémie, ce qui frappe tout d'abord, c'est l'exclusivisme avec lequel on a, pendant si longtemps, cherché dans le sang une

substance toxique capable de produire à elle seule l'ensemble des phénomènes observés. Cependant, la clinique démontrait que l'empoisonnement était complexe, et que, parmi les substances retenues, plusieurs pouvaient revendiquer une part dans la succession des accidents qui précèdent la mort.

Avant les importants travaux de Feltz et Ritter, de Bouchard, Schottin est le seul qui ait envisagé les côtés multiples du problème à résoudre. Lecorché et Talamon ont très justement fait remarquer que la théorie de Schottin était une théorie générale et qu'elle ne se résumait pas, comme on l'a répété, dans la *créatinémie*. Il suffira de signaler les plus importantes de ces doctrines, les théories secondaires de Bence Jones incriminant l'acide oxalique et de Thudicum n'accordant d'influence qu'à l'*urochrome* ayant perdu tout crédit.

1. THÉORIE DE TRAUBE — OÈDÈME CÉRÉBRAL

La plus simple de toutes est la théorie de l'*oedème cérébral*, soutenue d'abord par Owen Rees et développée par Traube. C'est là une théorie véritablement mécanique : pour ces deux auteurs, l'hydrémie favorise les hydropisies ; l'hypertrophie du ventricule gauche, toujours constante d'après Traube, élève la pression dans les artères et occasionne les transsudations.

Le cerveau n'échappe pas à cette inondation séreuse, et, suivant que l'oedème occupe les circonvolutions ou la protubérance, on observe le coma ou les convulsions. Les deux symptômes sont associés quand la lésion est répartie sur le cerveau et sur le bulbe. Sous la double action de l'épanchement séreux et de l'élévation de la tension artérielle, les vaisseaux cérébraux et bulbaires sont comprimés, d'où l'anémie consécutive des régions atteintes et l'apparition des accidents.

Il est presque inutile de rappeler que les autopsies ne vérifient pas cette manière de voir. L'oedème cérébral, de l'aveu de Frerichs, manque souvent ou est à peine marqué, à plus forte raison l'hydropisie ventriculaire. D'ailleurs, au point de vue physiologique, la théorie de Traube est inexacte ; les conditions des hydropisies sont tout autres ; pour qu'elles se produisent, la tension artérielle doit être non pas exagérée, mais amoindrie.

Les expériences instituées en vue de vérifier les assertions de Traube sont restées sans résultat ; elles sont passibles des objections les plus graves, tant à cause du mode opératoire employé que des résultats obtenus. Rommelære, Feltz et Ritter surtout, dans des recherches bien conduites, ont réfuté les travaux de P. Munk et montré que chez le chien on pouvait injecter de l'eau distillée jusqu'à concurrence du quinzième du poids de l'animal sans provoquer d'autres accidents que la polyurie, une albuminurie légère et la présence dans les urines de la matière colorante de la bile. Quand on pousse l'injection plus loin, on détermine des altérations du sang que les auteurs auraient évitées si, au lieu d'employer l'eau distillée, ils s'étaient servis d'un sérum artificiel. Il faut que l'injection soit massive et corresponde au cinquième du poids de l'animal pour que la mort soit immédiate. En tout cas, dans ces expériences, jamais l'oedème cérébral n'a été observé, pas plus que les symptômes semblables à ceux de l'urémie.

Il ne faudrait pas, malgré cela, nier la possibilité d'un oedème cérébral cir-

conscrit ou même généralisé, puisqu'on l'a noté dans l'urémie *scarlatineuse*. Dans ces conditions le malade présente des hydropisies multiples, l'infiltration des méninges en particulier.

Mais, comme à mesure que se développe l'oedème cérébral, il y a suppression presque absolue des urines, il est toujours permis d'hésiter sur la cause réelle des accidents et l'on peut invoquer avec toute vraisemblance la seule action de l'empoisonnement urémique. Nous devons faire remarquer, en effet, que les méninges et la pulpe cérébrale sont souvent infiltrées de sérosité dans plusieurs affections où cette lésion est certainement secondaire et accessoire, dans le *delirium tremens*, par exemple. Pour expliquer la production de l'attaque et la période comateuse terminale, la seule modification des éléments nerveux par l'intoxication alcoolique paraît suffire.

2. THÉORIE DE L'URÉMIE PROPREMENT DITE (WILSON) — RÉTENTION D'URÉE

En énumérant les altérations du sang qui avaient été observées au cours de l'urémie, nous avons dit qu'à plusieurs reprises on avait trouvé par l'analyse chimique une proportion considérable d'urée. Il était donc logique d'attribuer à cette substance un rôle efficace dans la production des troubles urémiques.

Précédés par Bostock et Christison qui en avaient fait la constatation dans le sang des malades, Prévost et Dumas, dès 1821, confirmèrent les résultats de leurs devanciers par l'examen du sérum à la suite de l'extirpation du rein chez les animaux. Wilson (1855) fit de la présence de l'urée la seule cause des troubles nerveux. Il semblait dans le vrai, puisque l'urée fut retrouvée depuis dans divers épanchements et plusieurs liquides de sécrétion à mesure qu'elle diminuait dans l'urine.

Mais, de nouvelles observations démontrèrent bientôt que l'urée faisait parfois défaut dans les formes les plus graves d'urémie ou du moins qu'elle était en proportion normale (Wurtz et Berthelot) et qu'inversement l'urée pouvait être en quantité considérable dans le sang, les troubles nerveux faisant défaut (Owen Rees, Frerichs).

L'expérimentation semble avoir porté le dernier coup à cette théorie. Après les résultats négatifs de Cl. Bernard, Feltz et Ritter, Cuffer, Richet, Moutard-Martin, Snyers de Liège, les expériences de Fleischer de Wiesbaden (1885) ont démontré qu'à dose considérable l'urée ne pouvait pas être considérée comme un poison. A la dose de 200 grammes par ingestion directe dans l'estomac, de 80 à 90 grammes par injection intraveineuse, de 100 grammes dans la cavité péritonéale, elle a constamment provoqué une forte diurèse sans déterminer le moindre trouble.

Les expériences de Gréhan et Quinquaud (injection dans les veines) montrent seulement qu'à dose très élevée l'urée détermine un abaissement de température et un ralentissement du mouvement nutritif en diminuant les oxydations et la quantité de l'acide carbonique exhalé. Bouchard est arrivé à des conclusions analogues ; pour tuer les animaux il faut injecter 10 fois plus d'urée qu'on n'en trouve chez les urémiques, l'urée n'agit qu'à dose massive en entravant la nutrition. Même à dose forte elle est, comme le conclut Fleischer, un diurétique puissant.

5. THÉORIE DE FRERICHS — AMMONIÉMIE

Cette théorie dérive de la précédente. L'urée pour Frerichs n'a pas par elle-même de propriétés nuisibles; elle ne devient dangereuse que si, par l'action d'un ferment particulier, elle se transforme dans le sang en *carbonate d'ammoniaque*.

Les expériences de Spiegelberg, Heidenhain, Petroff, semblèrent tout d'abord favorables à la théorie de Frerichs. Mais Cl. Bernard et Picard démontrèrent que le carbonate d'ammoniaque existe à l'état normal dans le sang; Oppler, Zalesky, Kühne, Strauch, Rosenstein, établirent que dans le sang des urémiques les quantités de carbonate d'ammoniaque étaient minimes. Or, on sait depuis Cl. Bernard que le carbonate d'ammoniaque n'est toxique qu'à des doses très élevées. Feltz et Ritter ne croient pas que de pareilles doses puissent jamais se trouver dans le sang. Rommelære et Bartels contestent l'influence fâcheuse du carbonate d'ammoniaque et surtout son rôle pathogénique dans la production de l'urémie.

Cependant, en France, Cuffer dit avoir obtenu, par l'injection de carbonate d'ammoniaque, des symptômes graves et la respiration de Cheyne-Stokes.

De même, Demjankow de Saint-Petersbourg prétend, contrairement à Feltz et Ritter, avoir observé des accidents analogues à ceux de l'urémie par l'injection simultanée dans le sang d'urée et d'un ferment capable de la transformer. Ce ferment est le *micrococcus ureæ* de Van Tieghem. On ne l'a d'ailleurs jamais isolé dans le sang, de telle sorte que cette théorie ne repose sur aucune base sérieuse.

Quant à l'expiration ammoniacale, elle ne saurait être mise en doute dans un grand nombre de circonstances, mais elle n'a plus aujourd'hui aucune valeur depuis qu'il est établi que l'urée s'élimine par les vomissements ou la salive et qu'elle peut être décomposée dans les premières parties du tube digestif par le ferment de Pasteur et Van Tieghem, ou par d'autres microbes réducteurs.

4. THÉORIE DE TREITZ — EMPOISONNEMENT PAR LE CARBONATE D'AMMONIAQUE

C'est en s'appuyant sur la décomposition de l'urée au niveau de l'estomac et de l'intestin par les divers ferments contenus dans le tube digestif, que Treitz a soutenu qu'il y avait *résorption* du *carbonate d'ammoniaque* ainsi produit, surtout à partir du moment où les lésions intestinales étaient constituées. L'élimination de l'urée n'est pas contestable, sa transformation ammoniacale dans la bouche, l'estomac et l'intestin est admise par bien des auteurs, mais la résorption du carbonate d'ammoniaque est problématique. La critique faite à la théorie de Frerichs est applicable à celle de Treitz; de plus, le passage dans le sang d'une certaine quantité de sel ammoniacal n'implique en rien qu'il s'y trouve jamais à dose toxique.

Les auteurs italiens⁽¹⁾ accordent une certaine importance aux expériences de

⁽¹⁾ Voir Bozzolo. *Congrès de méd. int. de Rome*, 1889.

Landois⁽¹⁾ faisant agir directement les substances extractives sur les centres nerveux; parmi les plus toxiques, se trouverait justement le *carbonate d'ammoniaque*.

Ils donnent non moins d'importance aux travaux de Massen, Pawlow, Hahn et Nencki⁽²⁾ qui séparent le foie de la circulation porte par la fistule d'Eck en mettant la veine porte en communication avec la veine cave. Peu de temps après l'opération surviennent de la somnolence, des convulsions et la mort, attribuée par Nencki et Hahn, à l'acide carbonique trouvé en abondance dans les urines, acide qui serait transformé, suivant eux, à l'état normal en urée par le foie. On peut faire à cette théorie cette objection capitale que dans la plupart des observations d'urémie par lésion rénale, le foie est indemne et que, sauf dans des circonstances tout à fait exceptionnelles, on ne rencontre pas en clinique de suppression de la circulation porte correspondant aux expériences précédentes.

5. THÉORIE DE SCHOTTIN, VOIT, CHALVET
ENCOMBREMENT DES TISSUS — ARRÊT DES ÉCHANGES

La théorie de Schottin, dite de la *créatinémie* (Jaccoud), vise non seulement le fait de la rétention dans le sang de produits qui, à l'état normal, doivent être éliminés par le rein, des matières extractives en particulier, mais encore les modifications nutritives profondes qui résultent au sein des organes de combustions organiques incomplètes. Ce serait même là, pour Schottin, le point de départ des phénomènes observés.

Dans l'urémie, dit-il, l'alcalinité du sang nécessaire à l'oxydation complète des substances azotées est notablement inférieure à l'alcalinité normale. Aussi, des produits d'oxydation imparfaite, la créatine, la créatinine, la leucine, la tyrosine et toute la série des matières extractives encombrant les tissus en même temps que les phénomènes d'assimilation et surtout d'exosmose sont ralentis. L'encombrement va sans cesse en augmentant, le rein ne peut suffire à l'élimination des substances retenues dans les organes par perturbation des actes nutritifs, et l'urémie en est la conséquence.

Ainsi, pour Schottin, de même que pour Oppler et Perls, les phénomènes de l'urémie ne dépendent pas d'une simple intoxication par les produits non éliminés, mais d'une modification intime des tissus qui l'accompagne ou la précède. L'arrêt de tous les actes de la nutrition et la suppression des échanges sont également pour Voit le phénomène primordial de l'enchaînement des symptômes que nous constatons dans l'urémie.

Pour Oppler et Perls de même que pour Schottin, les accidents nerveux de l'urémie ne sont pas l'effet de l'action toxique d'un des éléments de l'urine retenus dans le sang, ou le résultat d'une décomposition comme celle de l'urée en carbonate d'ammoniaque, mais la conséquence d'une altération chimique de la substance nerveuse.

On ne peut reprocher à la théorie de Schottin d'être exclusive, elle paraît inattaquable dans l'énoncé de ses principales propositions, mais l'auteur, on le reconnaît de suite, ne tient pas un compte suffisant de la lésion rénale. Il est

⁽¹⁾ *Die Urämie*. Wien, 1889.

⁽²⁾ V. MASSEN, J. PAWLOW, M. HAHN, M. NENCKI. *Arch. des sciences biol.*, Pétersbourg, 1891.