

# L'urée urinaire vient-elle du sang ou est-elle élaborée par le rein ? \*

par Gabriel RICHET \*\*

En 1800, la discussion était encore ouverte pour savoir si toute l'urine de la vessie provenait des reins et si ceux-ci non seulement excrétaient mais aussi élaboraient l'urée récemment reconnue comme principale substance dissoute de l'urine.

Trois séries de travaux ont répondu à ces questions entre 1800 et 1860.

## I - Thèse de Joseph Nicolas Comhaire (1778-1837)

Né près de Liège, éduqué dans l'esprit des Lumières, Comhaire vient étudier la médecine à Paris. Marqué par Xavier Bichat (1771-1802), il déborde la morphologie et s'intéresse à la fonction excrétrice rénale. Il se demande si sa suppression entraîne la mort comme le fait celle de la circulation, de la respiration ou du cerveau, sujets auxquels son maître d'élection a consacré ses "*Recherches sur la vie et la mort*". A l'Ecole Pratique, dirigée par Guillaume Dupuytren (1777-1835), il binéphrectomise des chiens ou leur lie les uretères. Antoine F. Fourcroy (1755-1809) et Nicolas Vauquelin (1763-1829) ayant identifié l'urée urinaire en 1799, il recherche aussi une rétention uréique, avec l'aide de J. Clarion, élève de Vauquelin.

Soixante-cinq chiens subissent une première néphrectomie. Ils meurent tous en post-opératoire, sauf deux. Ceux-ci ne survivent que trois jours à la deuxième néphrectomie, sans urine dans la vessie. Un résultat identique est observé chez dix-sept autres chiens à uretères liés dont la mortalité chirurgicale n'est que de 45 %. L'urine provient donc bien exclusivement des reins, contrairement à ce qu'a encore récemment écrit Charles L. Dumas (1765-1813). Si la binéphrectomie est létale, Comhaire est intrigué par la mort retardée, se demande la raison du délai opposant les expériences de Bichat et les siennes et soulève la question clef qui débouche implicitement sur l'épuration extra-rénale : ... "*Combien de circonstances auraient pu favoriser la prolongation de ces deux chiens [binéphrectomisés]*" (p. 25).

Clarion ne décèle pas d'urée dans le sang ou d'autres liquides prélevés à l'autopsie. La technique est fautive plus que la compétence du chimiste qui a fait ses preuves en

---

\* Communication présentée à la séance du 24 février 1990 de la Société Française d'Histoire de la Médecine

\*\* 76 rue d'Assas, 75006 Paris

étudiant le suc issu d'une fistule gastrique avec Corvisart et en révélant des pigments biliaires dans des urines ictériques. Déçu, Comhaire conclut sans faux-fuyant mais à tort : *"Ce qu'il y a de certain, c'est qu'il n'y avait pas du tout d'urée"* (p. 12).

Fin observateur, Comhaire remarque d'autres faits qu'il consigne et commente : excellente tolérance de la suppression d'un rein ; hypertrophie compensatrice du rein restant ; pas d'acide urique urinaire chez le chien normal, singularité qui oppose les espèces canine et humaine ; contraste entre la situation expérimentale et les atrophies rénales terminales avec polyurie, ce qui lui fait dire : *"On ne pourrait fixer les bornes de cette fonction dans les organes rénaux plus ou moins désorganisés"*.

Cette thèse de trente-et-une pages, concise, claire, allant d'une liste de questions à autant de réponses pertinentes est le principal travail scientifique de Comhaire. Même si elle n'a pas démontré la rétention de l'urée après binéphrectomie, elle méritait une place dans l'histoire de la néphrologie. Il est vrai que de retour à Liège, Comhaire n'a plus eu d'activité véritablement scientifique. En revanche, avec le chirurgien Nicolas Ansiaux (1780-1834), lui aussi diplômé de Paris en 1803, et le soutien des préfets de l'Empire puis du gouvernement de Guillaume Ier de Hollande, il a mené une gigantesque oeuvre médico-sociale aboutissant, entre autres, à la création de la Faculté de Médecine en 1816.

## II - Rétention uréique des binéphrectomies

Peu avant 1820, Jean L. Prevost (1790-1850) et Jean B. Dumas (1800-84) se rencontrèrent à Genève. Le premier, patricien genevois, naturaliste de tradition familiale, est médecin féru de physiologie, d'ample culture acquise par une éducation très européenne, à Paris puis lors d'un long séjour à Edinburgh dont il fut diplômé et enfin à Dublin. Il jouera un grand rôle dans l'épanouissement de la médecine genevoise, déjà très attentive aux progrès scientifiques. Le second, arrivé à pied de son Alais (sic) natal, est à la fois préparateur et "élève en pharmacie". Sa valeur est vite reconnue, annonçant le rare savant chimiste, enseignant et inspirateur de l'instruction publique qu'il sera. Il participe donc aux réunions scientifiques tenues le soir dans l'officine de son patron Le Royer. C'est là que furent élaborés les protocoles expérimentaux qui valurent leur réputation à ces deux chercheurs dès 1821, année où leur mémoire sur la rétention d'urée après binéphrectomie fut présenté à Genève.

L'abord expérimental est physiologique, la chimie servant à éclairer la fonction. C'était le conseil du célèbre médecin et botaniste genevois Pyrame A. de Candolle (1778-1841) adressé au jeune Dumas : *"C'est vers la chimie qu'il faut diriger toutes vos forces : la physiologie sans chimie n'est pas possible"* (cité par Roche).

Une brève introduction dégage quatre idées : a) *"Parmi les causes qui peuvent influencer sur les proportions ou la nature des principes constituants du sang, il est quelques accidents pathologiques auxquels nous avons du donner de suite une attention particulière"*. Cela implique que la composition du sang pourrait changer et être révélée lors d'états pathologiques ; b) le rôle des appareils sécréteurs, traversés par le sang, est à connaître en dehors des hypothèses gratuites. Il convient donc de *"faire cesser le vague des idées reçues et de le remplacer par des faits positifs"*. Thème brûlant, âprement débattu, J. Bostock y consacrant 120 pages au chapitre *"Of Secretion"* de son *Traité de physiologie* dont sept seulement pour l'urine. F. Magendie traite plus

rapidement de ce point de physiologie générale, se limitant à une définition suivie de faits portant pour l'essentiel sur l'urine. Les deux idées qui s'affrontent sont celles de la simple excrétion d'une substance circulant dans le sang et de l'élaboration par l'organe sécréteur du métabolite rejeté à l'extérieur ou dans la circulation ; c) l'objectif serait atteint "si l'on parvient à soumettre à l'analyse le sang qui s'y transporte, celui qui en sort, enfin le liquide sécrété lui-même" ; d) une telle prétention étant chimérique dans l'état de la science, la suppression de la fonction d'un organe sécréteur pourrait altérer le sang dont la composition serait alors comparée "à celle du liquide dans l'état normal". Comment supprimer la fonction ? Enlever l'organe est un moyen.

Bel exemple de méthode expérimentale générale, dans la ligne de Fourcroy qui en avait posé le principe. Imaginatifs et forts de leur maîtrise de la physiologie et de la chimie contemporaines, ils procèdent à des binéphrectomies pour déceler l'urée dans le sang, tout comme Comhaire, non cité, en avait eu l'espoir. Le succès ne doit rien au hasard, pas plus que ceux qui couronnent leurs autres travaux sur la composition du sang, la fécondation in vitro de l'ovule et la dissolution par électrolyse des calculs vésicaux pour n'en citer que quelques-uns.

L'expérimentation aurait été menée dans des casemates près de la Place Bel Air, à l'abri des importuns anti-vivisectionnistes. Les néphrectomies sont pratiquées en deux temps, avec une technique chirurgicale très supérieure à celle de Comhaire à voir la moindre mortalité immédiate et la durée de survie des animaux, cinq à huit jours au lieu de trois. Aucun trouble avant le troisième jour et l'autopsie des animaux saignés moribonds ne révèle l'atteinte d'aucun viscère.

Prevost et Dumas procèdent à une extraction alcoolique du sang suivie d'une précipitation par l'acide nitrique donnant des cristaux ayant toutes les apparences du nitrate d'urée. Ils ont conscience de l'enjeu : "... Les conséquences de cette assertion [la présence d'urée dans le sang] sont tellement importantes qu'il était de notre devoir de porter la probabilité chimique aussi loin que possible". Aussi analysent-ils quantitativement les cristaux et les chiffres sont identiques à ceux de l'urée urinaire, obtenus par Bérard de Montpellier, affinant ceux de Fourcroy et de Vauquelin.

Prevost et Dumas affirment "la réalité de ce fait" que l'urée existe dans le sang indépendamment des reins et que ceux-ci ne sont qu'une "surface éliminatrice". En revanche, ils se gardent de toute certitude sur d'autres effets. Si la plupart de leurs suggestions ne sont pas heureuses, ils émettent l'idée que la comparaison du sang et des sécrétions peut être féconde "surtout lorsque ces dernières sont manifestement altérées en quantité et en qualité... Dans cette carrière que nous venons d'ouvrir, la pathologie trouvera, nous n'en doutons pas, la solution de plusieurs points difficiles".

Ainsi Prevost et Dumas démontrent que l'urée est éliminée et non synthétisée par le rein et que sa rétention est une réalité, dépendant du rein. Ils annoncent aussi une pathologie humorale étroitement liée à une physiologie à construire. Elles s'étayeront mutuellement.

La découverte de Prevost et Dumas n'a pas été admise de suite. Bostock n'est pas convaincu, par ignorance du métabolisme azoté où il laisse une place à la voie respiratoire. Rayer l'admet en insistant sur le poids des confirmations de N. Vauquelin et Ségalas, de Gmelin et Tindemann ainsi que de Marchand. Des opinions divergentes persisteront jusqu'en 1860-70.

### III - L'urée dans l'artère et la veine rénales

En 1851 parut la retentissante monographie de Friedrich Th. von Frerichs (1819-85) sur le mal de Bright. Elle affirmait une intoxication endogène, mécanisme commun du stade terminal des maladies rénales fatales. Il la nomme "Urémie", terme créé en 1848 par Pierre A. Piorry (1794-1879) mais resté imprécis et auquel Frerichs a véritablement donné vie. Paradoxe, celui-ci niait la toxicité de l'urée, à juste titre, pour incriminer, par erreur, celle du carbonate d'ammonium ! A cette même époque, Justus von Liebig (1803-73) mettait au point une nouvelle méthode de dosage de l'urée sanguine.

De son côté, la Faculté de médecine de Strasbourg avait des liens étroits avec les universités d'Allemagne et ses hôpitaux disposaient de laboratoires de chimie clinique autrement développés que ceux de la plupart des grandes villes de France. Y enseignaient alors Charles P. Forget (1800-61) et Emile Küss (1815-71), intéressés l'un aux maladies rénales, l'autre à la formation de l'urine.

Un de leurs élèves, Joseph Picard (1834-1896), soutient en 1856 une thèse ayant pour titre "*De la présence de l'urée dans le sang et de sa diffusion dans l'organisme*". Après avoir retouché la technique de Liebig, Picard put doser l'urée sanguine chez l'homme normal, comprise entre 0,15 et 0,20 avec un maximum de 0,35 g/l, le débit de l'urée urinaire étant de 20 à 35 g par 24h. Une "première" car jusqu'alors, l'urée n'avait été que péniblement décelée dans le sang normal et seulement chez des animaux, les techniques antérieures exigeant plusieurs litres de sang.

Mais l'éclat du travail de Picard tient aux différences artério-veineuses, rénale et céphalique : le sang de la veine rénale contient deux fois moins d'urée que celui de l'artère, tandis que, à l'inverse, il y en a 20 % de plus dans la jugulaire que dans la carotide.

Le travail de J. Picard fut largement retenu par Claude Bernard, bien que la technique ait été critiquée par F. Recklinghausen. Le protocole expérimental et les résultats, démonstratifs du rôle du rein dans l'excrétion de l'urée élaborée dans l'ensemble de l'organisme suscitèrent longtemps une certaine méfiance. En effet, en 1872, E. Küss fait mention de travaux de Oppler, Perls, Hermann, Hoppe Seyler et Zalesky entrepris pour décider si réellement toute synthèse significative de l'urée par le rein pouvait être exclue.

En 1856, Picard avait donc mené à son terme l'épopée des relations entre le rein et le métabolisme de l'urée. Picard a été médecin à Gebwiller de 1857 à 1895. Il est mort à Nancy en 1896, peu après s'y être retiré.

### BIBLIOGRAPHIE

#### I

- BICHAT X. Recherches physiologiques sur la vie et la mort. Paris, 1800. Nombreuses réimpressions.
- COMHAIRE J.N. Dissertation sur l'extirpation des reins. *Thèse Paris, 1803* (accessible à la bibliothèque inter-universitaire, 12 rue de l'Ecole de Médecine, Paris 75006).
- DUMAS C.L. Principes de physiologie, III, p. 593, Paris, 1800.

- FLORKIN M. Un prince, deux préfets. Le mouvement scientifique et médico-social au Pays de Liège (1771-1830). Vaillant Carmanne, Liège, 1957.
- RICHET G. Le début de la néphrologie expérimentale ? Les néphrectomies bilatérales de J.N. Comhaire en 1803. *Néphrologie*, 11 p. 1-3, 1990.

## II

- BOSTOCK J. An Elementary System of Physiology. 3 vol. Baldwin Ed. London, 1824, T. II, pp. 313-433.
- FOURCROY A.F. Système des connaissances chimiques, 1801, IX, pp. 8-9 et 36-37.
- GMELIN L. et TIEDEMAN J. Versuche ueber des Blut. *Poggendorf Annalen*, 1834, XXXI, p. 303.
- MAGENDIE F. Précis élémentaire de physiologie, 2 vol., 1825, 2e éd., T. II, pp. 467-81).
- MARCHAND R.F. De l'existence de l'urée dans les parties de l'organisme animal autres que l'urine (traduction). *L'expérience*, 1838, T. II, pp. 43-47.
- PREVOST J.L. et DUMAS J.B. Examen du sang et de son action dans les divers phénomènes de la vie. *Annales de Chimie et de Physique*, 1823, XXIII, 90-104.
- RAYER P. Traité des maladies rénales, Paris, 1839, T.I., pp. 227-29.
- VAUQUELIN N. et SÉGALAS P. *Jour. physico. Magendie*, 1822, II, pp. 354-363.

### Bibliographie générale :

- MANI N. La découverte de l'urémie expérimentale par Jean Louis Prevost et Jean Baptiste Dumas, Genève 1821. *Médecine et Hygiène*, 1er mai 1963, pp. 408-409.
- RICHET G. La naissance de l'urémie. *Néphrologie*, 8, 277-282, 1987.
- RICHET G. Early history of uremia. *Kidn. Int.* 33, 1013-1015, 1988.

## III

- FRERICHS F.T. Die Bright'sche Nierenkrankheit und deren Behandlung. Braunschweig, 1851.
- KUSS E. Cours de physiologie. p. 491-2, Baillière, 1872, Paris.
- PICARD J. De la présence de l'urée dans le sang et de sa diffusion dans l'organisme à l'état physiologique et à l'état pathologique. *Thèse Strasbourg*, 1856.
- RECKLINGHAUSEN F. Über Picard's Bestimmung's Methode des Harnstoffs im Blut. *Virchows Archiv*, XIV ; 476, 1858.

## SUMMARY

### ***From where does urinary urea come ? Extracted from blood or synthesised within the kidney ?***

*An important dilemma during the first half of the XIXth century settled by three experimental procedures.*

*In 1803, J.N. Comhaire from Liège presented in Paris his MD thesis on bilateral nephrectomy or ligature of ureters. He was unable to demonstrate any urea accumulation in blood but observed a delayed death of the dogs that prompted him to suspect an indirect cause of death, at the contrary of what noticed by Bichat after the suppression of the functions of the brain, heart and lungs. He did not exclude a treatment !*

*In 1821, J.L. Prevost and J.B. Dumas in Geneva performed binephrectomy in dogs and cats. After 4 or 5 days, the moribund animals were bled. The blood contained an anormal substance*

*which precipitated as nitrate crystals, chemically identical to urea nitrate obtained from urine. They drew the conclusion that urea arose from the organism and discharged into the blood. The kidney did not take part in its production and was only an "eliminary surface".*

*In his MD thesis defended at Strabourg in 1856, J. Picard brought a different but strong argument in favour of the renal extraction of urea from the blood. Starting from a new method for determining urea just proposed by Liebig, he improved it and was thus able to measure for the first time urea in a limited amount of blood of normal men and dogs. Moreover he compared the urea concentration of the blood of renal artery and vein. The latter was half of the former. The dispute was settled.*