

L'urémie expérimentale, l'apport décisif de Feltz et Ritter *

par Alain LARCAN **

Les relations entre les altérations anatomiques des reins et les symptômes cliniques et biologiques de l'urémie aiguë ont passionné les médecins du XIXe siècle qui ont toujours cherché une théorie pathogénique de l'urémie clinique en étudiant l'urémie expérimentale.

Les procédés de création de l'urémie expérimentale

Ils consistent soit en une extirpation des reins, soit en une ligature des vaisseaux rénaux (mais qui "retranche" les reins, de l'organisme), soit encore en une ligature des uretères qui a la préférence des expérimentateurs d'autant qu'elle crée une urémie plus rapide et sans vomissements. D'autres procédés plus atypiques consistent en une double néphrotomie associée à des perfusions de substances habituellement éliminées par les reins. Les animaux opérés sont soit des chiens, soit des lapins.

Les signes observés sont rapprochés de ceux de l'urémie clinique :

- Signes digestifs : diarrhée, vomissements.
- Signes neuropsychiques : somnolence, torpeur, parfois convulsions tétaniformes.
- Signes généraux : hypothermie, rythme respiratoire de Cheyne-Stokes, troubles cardiaques et respiratoires précédant la mort.

Parallèlement, on dose dans le sang des substances qui s'accumulent faute d'élimination dont le chef de file est bien évidemment l'urée (Prévost et Dumas 1821, Bernard et Barreswill 1847, Picard 1856, Hammond 1861, Gréhant 1872). Il était tentant et logique de rapporter les manifestations cliniques et la mort observées à la "toxicité" de l'urée. Mais cette conception rapidement critiquée devait faire place à d'autres théories souvent appuyées comme celles de Feltz et Ritter sur des données expérimentales rigoureuses. La plupart des expériences consistent à injecter (ou à faire ingérer) des solutions d'urée (ou d'autres substances également retenues lors de l'"urémie"), soit à des animaux sains, soit à des animaux opérés par un procédé créant une atteinte rénale

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

** Service de réanimation médicale. CHR, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54037 Nancy cedex

et aussi à comparer les effets plus globaux de l'urine (Meissner 1866, Voit et Sertel 1868).

La théorie de l'urémie proprement dite

La notion d'élévation de l'urée du sang après atteinte rénale est due à Prévost et Dumas (1821) (1). C'est en 1833 que Wilson rapporte les symptômes de l'"urémie" à la seule rétention de l'urée. Mais il fallait démontrer que l'urée n'était pas inoffensive pour l'organisme. Frerichs en 1851 ne constate pas de toxicité de l'urée injectée à des chiens néphrectomisés ; il évoque une "intoxication" par d'autres substances.

Certes, Gallois en 1857 avait montré que, administrée à fortes doses, l'urée entraînait des convulsions généralisées, un état de tétanos et la mort de l'animal. Mais à partir de mêmes expériences, Claude Bernard en 1859 affirme que l'injection de l'urée est sans effet et qu'on peut même en injecter de fortes quantités sans désordres.

Dans les dernières décennies du siècle, l'idée de la toxicité de l'urée à fortes doses reste défendue par Picard (3). Mais Cuffer 1878, Astachewsky (1881) et surtout Feltz et Ritter (1878), Richet et Moutard-Martin (1881), Snyers (1882), Fleischer (1885) vont démontrer l'innocuité presque absolue de l'urée injectée par voie intraveineuse.

Parallèlement à ces recherches expérimentales, les cliniciens avaient remarqué la discordance totale entre l'élévation du taux de l'urée dans le sang des "rénaux" et la survenue de manifestations cliniques d'"urémie" (Owen Rees, Christison, Bright et surtout Frerichs). La plupart des expérimentateurs s'étaient attachés à injecter une quantité déterminée d'urée, calculée en fonction de la quantité retenue après arrêt de l'élimination urinaire, à noter les effets des injections rapides et lentes (ces dernières mieux tolérées) ; enfin, ils avaient cherché à n'utiliser que de l'urée très purifiée (sans sels ammoniacaux en particulier).

L'urée était, sinon entièrement innocentée, au moins jugée incapable d'être rendue responsable de toutes les manifestations observées.

Les recherches s'orientaient dès lors dans deux directions :

. L'une, très peu clinique, qui avec Traube veut rattacher les accidents urémiques à l'hypertrophie du ventricule gauche, à la "dilution" du sérum, aux épanchements séreux, à l'hypertension artérielle, à l'"hydrémie" (Owen Rees) (17), à l'œdème cérébral et à l'"anémie cérébrale" (*). Mais les expérimentateurs (Munck 1864, Rommelaère 1867, Feltz et Ritter 1881), ayant ou non lié les uretères, ne réussissent pas à créer des phénomènes proches de ceux de l'"urémie" en injectant de l'eau distillée dans la carotide. Picot (1874) avait de son côté démontré que l'hydrémie créée par 100 à 125 cm³ d'eau par kg ne produisait pas les signes de l'"urémie".

. L'autre chimique, va concerner des substances autres que l'urée dont on suppose également la rétention et dont on veut prouver la toxicité.

La toxicité de l'ammoniac

Si l'urée n'est pas toxique, elle pourrait le devenir en se transformant en sels ammoniacaux et, plus particulièrement pour Frerichs (9) (1851) en carbonate d'ammoniaque, thèse soutenue également par Pétroff (1862). Cette théorie s'appuyait sur la transformation facile de l'urée en carbonate d'ammonium, sur la présence de ce même sel dans le

sang des urémiques et sur la similitude des symptômes urémiques avec ceux produits par l'injection intraveineuse du sel ammoniacal. Ces données furent réfutées par Henle (1851), Oppler (1861), Kuhne et Strauch (1864), Zalesky (1865), Rommelaere (1867) (20), Rosenstein (1874), Feltz et Ritter (1881) (21), Snyers (1882) (15). Pour la plupart de ces observateurs sagaces et rigoureux, les taux de carbonate d'ammonium ne sont jamais suffisamment importants pour créer une véritable toxicité ; beaucoup d'ammoniaque se forme après la mort de l'animal. Il faut reconnaître aussi que la plupart des méthodes utilisées étaient très imparfaites, utilisant le réactif de Nessler et la méthode de Kuhne et Strauch. Snyers ne trouve que des "traces" de carbonate d'ammonium dans le sang des chiens aux uretères liés.

La toxicité d'autres substances organiques en particulier la créatine

C'est Schottin (1853-1860) qui, le premier, insiste sur la rétention de substances autres que l'urée également normalement éliminées et susceptibles d'être accumulées dans le sang : créatine, créatinine, leucine, tyrosine (**), ces substances étant regardées comme les intermédiaires de la transformation de l'albumine en urée.

Schottin s'appuyait sur des données théoriques. Jaccoud donna à cette théorie le nom de la théorie de créatininémie.

Les dosages réalisés par des chimistes de valeur et de renom (Oppler 1861 (25), Hoppe-Seyler, Chalvet 1868, Perls) confirmaient la rétention de ces substances (souvent d'ailleurs en proportion différentes de celles de l'urée). Mais la toxicité n'était pas prouvée.

La toxicité des sels potassiques

Il fallait donc rechercher et si possible trouver autre chose. C'est ici que se situent les plus belles recherches de Feltz et Ritter, déjà citées à plusieurs reprises et qui représentent à la fois une critique pertinente de toutes les théories antérieures et un apport original en ce qui concerne la toxicité des sels de potassium.

Victor Feltz (1835-1893) fut docteur en médecine de la Faculté de Strasbourg (1860), chef de clinique de cette même Faculté (1865) et agrégé d'anatomie pathologique ; après le transfert de la Faculté de médecine de Strasbourg à Nancy, il devient titulaire de la chaire d'anatomie et de physiologie pathologique à Nancy de 1872 à 1893. En 1885, il est correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Eugène Ritter (1837-1884) était agrégé de médecine à Strasbourg depuis 1866. Nommé professeur adjoint de chimie et de toxicologie à Nancy, il succède à Blondlot comme titulaire de la chaire de chimie biologique et pathologique. Le travail publié en 1881 résulte donc de la collaboration assidue durant une quinzaine d'années entre un anatomopathologiste et un chimiste. Il est plus que probable que Feltz et Ritter ont connu à Strasbourg les recherches et les idées de Chalvet, de Kuss et de Picard, analysées par Gabriel Richet.

Les résultats d'abord consignés dans la thèse de Challan (1865) donnent lieu à de nombreux mémoires en particulier à l'Académie des sciences et à un monumental ouvrage de 347 pages intitulé : *De l'urémie expérimentale* par V. Feltz et E. Ritter (Ed. Berger-Levrault, 1881) couronné par le Prix Godard de l'Académie de Médecine en 1884.

Feltz et Ritter ont démontré en 1874 et confirmé en 1878 que les accidents convulsifs parfois observés après injections de doses massives d'urée étaient dus à des impurétés. Il ne leur a pas été possible d'admettre la théorie de Wilson. Parallèlement (1873 et 1874), ils ont montré que les urines ne deviennent ammoniacales qu'après 12 heures; or si l'on retient l'urine par des procédés mécaniques ou si l'on injecte un ferment dans la vessie, la décomposition de l'urée en carbonate d'ammonium ne peut se faire rapidement dans le sang et les injections d'urée et de ferment ne provoquent pas d'accidents, contrairement à ce qu'avait observé Demjankow (1881). Enfin, le fameux ferment n'existe pas dans le sang (***) . Ils ont déjà réfuté la théorie de Frerichs et vont apporter de nouvelles données dans ce sens.

Ils ont aussi voulu montrer que les liquides plus ou moins concentrés ont une action spéciale que l'on ne doit pas confondre avec l'augmentation de pression déterminée par les injections d'eau dans les veines. On peut injecter de l'eau distillée dans les veines d'un chien jusqu'à concurrence du quinzième du poids de l'animal sans provoquer autre chose qu'une polyurie et une albuminurie. Mais une proportion d'eau distillée égale au 1/5 du poids de l'animal entraîne la mort immédiate, ce qui les amène à dénoncer les insuffisances de la théorie de Traube (18). Avec de bonnes bases chimiques, ils se proposent d'infirmier ou de confirmer la théorie de Schottin (29) concernant la toxicité éventuelle de la créatine... c'est-à-dire des matières extractives. En possession d'une technique de production de l'urémie expérimentale et de bonnes méthodes de dosage, ils vont mener une rigoureuse démonstration expérimentale appuyée sur un nombre impressionnant de protocoles (142).

Ils étudient successivement les modifications des accidents urémiques lorsque à la suite de la ligature des vaisseaux rénaux, on injecte dans le sang de l'urée et de l'urine fraîche normale ; l'augmentation de la tension intravasculaire dans ses rapports avec l'urémie expérimentale (avec eau distillée et eau distillée acidifiée), l'action sur l'organisme de l'urine normale injectée par voie intra-veineuse à doses différentes et de l'urine en faisant varier la densité ; puis ils étudient le rôle dans la pathogénie de l'urémie expérimentale des matières urinaires organiques de composition chimique connue et de l'ensemble des matières organiques urinaires (et des transformations) enfin celui des matières inorganiques (en particulier des sels potassiques).

Ayant confirmé que la suppression brusque de la fonction rénale entraîne chez le chien un "empoisonnement" rapide, des accidents dits urémiques (ou "urinémiques") et la mort qui survient toujours dans un délai de trois jours au plus, ils dosent dans le sang des animaux : urée, matières extractives et sels.

Ils montrent que la mort survient plus vite si on injecte à ces mêmes chiens une certaine quantité d'urines normales et que des urines normales, fraîches, bien filtrées en quantités équivalentes au volume de la sécrétion rénale de trois jours environ (et égales à environ 1/15 du poids de l'animal) provoquent des accidents identiques à ceux de l'urémie créée par ligature vasculaire rénale. La mort se produit avec les urines fraîches normales et avec les urines concentrées par congélations répétées.

Ils éliminent l'effet de la tension intravasculaire, du facteur hydrique et de l'action des acides mais confirment la toxicité de l'urine fraîche affirmée par Vauquelin et Segalas d'Etchepare dans le *Journal de Magendie* en 1822 (mais non confirmée par Gaspard, Courten et Frerichs et attribuée à des embolies capillaires). Ils concentrent

alors leur recherche sur la toxicité éventuelle des principes organiques et inorganiques et ils prouvent que les matières organiques dans leur ensemble, en quantité au moins égale à celles renfermées dans le volume d'urines qui tuent les chiens, ne produisent pas les accidents.

Il en est de même de chacune des substances organiques urinaires et des autres matières extractives dont la composition n'est pas précisée. Feltz et Ritter injectèrent séparément acide urique, urates, acide hippurique, hippurates, créatine, créatinine, leucine, tyrosine, guanine, taurine, xanthine et hypoxanthine sans déceler la moindre toxicité.

Cette série d'expériences leur permet de réfuter définitivement les théories de Wilson (8) et de Schottin (29) et ils confirment leurs expériences antérieures concernant l'absence de responsabilité de sels ammoniacaux.

Ils sont alors amenés à incriminer les matières inorganiques. Ils reproduisent d'ailleurs les phénomènes avec l'ensemble des sels minéraux contenus dans les urines de trois jours. Il leur reste à innocenter les sels de sodium et à affirmer la toxicité des sels potassiques (en particulier des chlorures) fixée à 20 cg par kg du poids des animaux. Avant que la preuve de la mort par intoxication potassique ait été apportée par les cliniciens, ils démontrent la rétention des sels potassiques au cours de l'insuffisance rénale aiguë anurique, ce que l'avenir devait amplement confirmer (Stadthagen, 1888). Pour Feltz et Ritter les sels de potassium agissent soit sur le pouvoir oxyphorique du sang, soit sur les échanges moléculaires...

Cependant, le travail de Feltz et Ritter fut critiqué par Snyers (15) qui ne retrouva pas constamment l'élévation du potassium chez des urémiques "éclamptiques" estimant que dans les expériences de Feltz et Ritter, les taux élevés de potassium ne sont pas suffisants pour entraîner l'arrêt cardiaque.

Malgré cette brillante démonstration, la toxicité globale de l'urine et d'autres substances à découvrir dans la responsabilité de certains symptômes n'allait cesser de retenir l'attention des chercheurs. On sait que l'on tient compte aujourd'hui :

- De la rétention de diverses substances dont l'urée mais à fortes concentrations (3 g par kilogramme d'animal pour Grehant et Quinquaud, 1885 - 6,31 g par kg pour Bouchard, 1885), ne rendant compte que très partiellement de la toxicité de l'urine normale (in toto) ou urotoxie évaluée à 45 cm³ d'urine humaine par kg avec une différence de la toxicité selon le nyctémère, l'état pathologique (fièvre). Depuis, la responsabilité de très nombreuses substances toxiques a été incriminée sans démonstration entièrement satisfaisante (acétoïne, méthylguanidine...).

- Du rôle de l'osmolarité et des modifications des compartiments hydriques et sodés.
- De ceux de l'hypertension artérielle et de l'hyperperméabilité capillaire.
- Des modifications métaboliques intracellulaires.
- De la rétention de substances médicamenteuses enfin.

Mais le danger mortel de l'intoxication potassique (l'ion qui tue), démontré par Feltz et Ritter au cours de l'urémie expérimentale, ne devait plus être remis en cause.

NOTES

- (*) L'urémie avait été aussi rapprochée de l'arachnitis par Osborne et de l'hydropisie ventriculaire par Coindet et Odier (cités par Dechambre).
- (**) Bence Jones faisait jouer un rôle à l'acide oxalique (1852).
- (***) Ce "ferment" existant dans le tube digestif et l'urine et non dans le sang est assimilé par Ch. Richet à la torula décrite par Pasteur et Van Tieghem...

BIBLIOGRAPHIE

- (1) PREVOST J.L., DUMAS B. Examen du sang et de ses actions dans les divers phénomènes de la vie. *Ann. Chimie*, 1821, 18, 280-97
- (2) BERNARD Cl., BARRESWILL C. Sur les voies d'élimination de l'urée après l'extirpation des reins. *Arch. gén. Méd.*, 1847, 4e série, 1, 449-65
- (3) PICARD P. De la présence de l'urée dans le sang et de sa diffusion dans l'organisme à l'état physiologique. *Thèse méd., Strasbourg*, 1856
- (4) HAMMOND W.A., Uber die Injection von Harnstoff. Schmidt's Jahrbuch, 1858 : on uraemic intoxication, *Am. J. Med. Sc.*, 1861, n.s., 41, 55-83
- (5) GREHANT L.F.N., Urémie. *Gaz Méd.*, 1869
- (6) MEISSNER G. Bericht über Versuche die Urämie betreffend. *Zeitschr. Rat. Med.*, 1866, 3.R., 26, 225-49
- (7) VOIT C. von. Bermerkungen über Urämie, *Zeitschr Biol.*, 1868, 4, 77-162
- (8) WILSON. On fits and sudden death in connexion with diseases of kidney. *London Med. Gaz.*, 1833
- (9) FRERICH'S F.Th. Die brightische Nierenkrankheit und deren Behandlung. *Unt. überd en urämischer Process.*, 1865
- (10) GALLOIS F.N. Essai physiologique sur l'urée. *Gaz Méd. Paris*, 1857
- (11) CUFFER L. Recherches cliniques et expérimentales sur les altérations du sang dans l'urémie et sur la pathologie des accidents urémiques : de la respiration de Cheyne Stokes dans l'urémie. *Thèse Méd. Paris*, 1879, 132
- (12) ASTACHEWSKY. Zur Frage von der Uraemic. *St Petersburg. Med. Woch.*, 1881, 6, 235-7
- (13) FELTZ V.T., RITTER E. Expériences démontrant que l'urée pure ne détermine jamais d'accidents convulsifs. *C.R. Acad. Sciences*, 1878, 86, 976-977
- (14) RICHET Ch., MOUTARD-MARTIN E. Contribution à l'action physiologique de l'urée et des sels ammoniacaux. *C.R. Acad. Sciences*, 1881, 92, 465
- (15) SNYERS P. De la pathologie des accidents urémiques. *Bull. Acad. Roy. de Belgique*, 1882, 1117-1142
- (16) FLEISCHER. De l'urémie. *Congrès de Méd. Int.*, 1883
- (17) OWEN REES, CHRISTISON, BRIGHT. In : Dechambre A., Lereboullet L. Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales : article urémie.
- (18) TRAUBE L. Ein Hypothese über den Zusammenhang in welchem die sogenannten urämischen Anfälle zur Erkrankungen der Nieren stehen. *All. Med. Central. Zeit.*, 1861, 30, 817-20
- (19) MUNCK P. Ueber Urämie. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1864
- (20) ROMMELAERE W.A. De la pathogénie des symptômes urémiques : étude de physiologie pathologique. *Thèse Méd. Bruxelles*, 1867. *J. de Méd. de Bruxelles*, 1867, 44, 504-15 ; 45, 109-119, 332, 427, 524

- (21) FELTZ V.T., RITTER E. De l'urémie expérimentale. *Rev. Méd. de l'Est*, 1881, 13, 14-24; 40-53; 103-115; 143-152; 168-179; 209-217; 242-250; 268-273; 355-373; 432-440; 453-468; 519-538.
- (22) PICOT J.J. Les grands processus morbides, 1876
- (23) PETROFF A. Zur Lehre von des Urämie. *Virchow Arch. Path. Anat.*, 1862, 25, 91-113
- (24) HENLE F.C.J. Handbuch der rationeller Pathologie, 1851
- (25) OPPLER S. Beiträge zur Lehre von der Urämie. *Virch Arch. path. Anat.*, 1861, 21, 260-79
- (26) KUHNE J., STRAUCH W. Ueber das Vorkommen von Ammoniak im Blute. *Central Blatt*, 1864
- (27) ZALESKY N. Untersuchungen über den urämischer Process und die Function der Nieren. Tübingen, 1865
- (28) ROSENSTEIN S. Einige Fälle von Urämie. *Traité des maladies des reins*, Trad. fr., 1874
- (29) SCHOTTIN. Beiträge zur charakteristik der Urämie. *Arch. Physiol. Heilk*, 1853, 1 and *Arch. der Heilk*, 1860
- (30) JACCOUD S. Clinique médicale charité, 1867 (*Th. d'agrégation*)
- (31) CHALVET P. Note sur le rôle des matières dites extractives dans les maladies. *Gaz. des Hôpitaux*, 1867, 40, 604
- (32) PERLS M. Beob über die Wirkung des Kreatinins. *Berlin. Klin. Woch*, 1868
- (33) CHALLAN A. Nouvelles recherches sur l'urémie : du rôle des matières extractives de l'urine dans la pathogénie de cet état morbide. *Thèse Méd. Strasbourg*, 1865
- (34) DEMJANKOW N.P. Zur Lehre von der Urämie. *St Petersburg Med. Woch.*, 1881, 6, 243
- (35) RICHET Ch. Sur la fermentation de l'urée. *C.R. Acad. Sciences*, 1881
- (36) VAUQUELIN N.L., SEGALAS D'ETCHEPARE P.S. Sur de nouvelles expériences relatives aux propriétés médicamenteuses de l'urée. *J. Physiol. Exp.*, 1822, 2, 354-63
- (37) GASPARD, COURTEN. In : Dechambre A. Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales : article urémie
- (38) STADTHAGEN M. Uber das Harngift. *Zeitschrift fur klin Med.*, 1888, 15, 383-399
- (39) GREHANT N., QUINQUAUD C. Urémie. *Gaz. Méd.*, 1869
- (40) BOUCHARD Ch. Sur les poisons qui existent normalement dans l'organisme et en particulier sur la toxicité urinaire. *C.R. Acad. des Sciences*, 22 mars 1886.

SUMMARY

When renal function was impaired with various experiments (nephrectomy, renal vessels clamping, ureter clamping) which increased blood urea level (Prevost and Dumas, 1821), one asked for the toxicity of that urea and its involvement in clinical "uremic syndrome". This Wilson's theory (1833) was rapidly contested.

Other theories were evoked : "serum dilution" secondary to arterial hypertension and left ventricular failure (Traube's theory) ; other chemical compounds toxicity theory like ammoniac by Frerichs (1851) or creatine by Schottin (1853-60), Victor Feltz and Eugène Ritter, professors of pathology and chemistry respectively, Faculté de médecine of Strasbourg and Nancy, who performed nicely 142 studies reported in a large book (1881), Godard's Reward, Académie de médecine, 1884). They demonstrated the nontoxic effect of urea, ammoniac and other organic compounds which were retained in blood ; they claimed fresh urine toxicity being related to nonorganic compounds, especially potassium salts.

LIBRAIRIE CHAMONAL

5, rue Drouot - 75009 PARIS

☎ 47.70.84.87

FAX : 42.46.35.47

***ACHAT - VENTE
LIVRES ANCIENS***



LIVRES NEUFS SUR LES BEAUX-ARTS

catalogue sur demande