

HISTOIRE DE LA MÉDECINE ET DE LA NÉPHROLOGIE

Introduction du dosage de l'urée sanguine en pathologie rénale[☆]

Linking of blood urea and renal diseases

Gabriel Richet

76, rue d'Assas, 75006 Paris, France

Reçu le 29 mars 2005 ; accepté le 4 avril 2005

Des progrès décisifs, scientifiquement bien étayés, restent souvent inexploités, la médecine ne sachant ou ne voulant les intégrer. Ce fut le cas de la thèse de Joseph Picard (1832-1896) « *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* » [1]. Soutenue à Strasbourg en 1856, il y prouve... les rapports intimes qui unissent la pathologie et la chimie [2].

UN PATIENT BIEN EXAMINÉ ET UN MÉDECIN INSTRUIT OUVERT AU PROGRÈS

Le 2 novembre 1854, à la visite Wieger, l'agrégé du service où Picard était interne, évoqua l'*Üraemisch Intoxikation* de F. Frerichs (1815-1885) à propos d'un malade frappé d'*accidents cérébraux survenus subitement, différents symptomatiquement des affections cérébrales ordinaires... terminés rapidement par la mort,...* aux urines albumineuses. L'autopsie précise une *dégénérescence très avancée des reins* et une *absence de lésions du centre nerveux cérébrospinal*. Au mot d'*urémie*, écrit Picard, *il manquait un élément positif ; il ne suffisait pas d'admettre une altération du sang, il fallait la démontrer*. Peu après, devant deux autres cas, l'interne clinicien devint chimiste cherchant dans leur sang du carbonate d'ammonium qui, selon Frerichs, devait naître de l'urée retenue.

[☆] Thèse de J. Picard, Strasbourg 1856.

IL N'Y A PAS D'AMMONIUM DANS LE SANG URÉMIQUE

Frerichs décelait les sels d'ammonium en faisant apparaître une fumée blanche à l'approche d'une baguette trempée dans l'acide chlorhydrique au-dessus de sang additionné de potasse [3]. Picard n'en constata pas et même nia toute spécificité à cette technique car la fumée apparaissait parfois si le sang était remplacé par de l'eau chaude ! Il recourut alors au papier d'Erdmann imbibé d'hématoxylène, réputé très sensible aux sels d'ammonium et n'obtint que des résultats inconstants. Abandonnant cette voie mais pas le sujet, il se consacra alors à l'étude de l'urée à l'état physiologique puis pathologique dans le sang et les liquides de l'organisme. Cette thèse est un modèle d'investigation où la chimie éclaire la clinique. Une étape décisive de la néphrologie naissante.

TAUX PHYSIOLOGIQUE DE L'URÉE DU SANG ET DES SÉCRÉTIONS

Dès la description de R. Bright, l'urée avait été décelée sans être dosée dans le sang recueilli à l'autopsie de patients aux reins détruits. Les tentatives pour la mettre en évidence chez des animaux sains avaient nécessité de traiter des quantités considérables de sang, jusqu'à 8 kg. Picard proposa, le premier, une méthode reproductible et assez sensible pour être appliquée en situation physiologique. Sa technique, dérivée de celle créée par J. Liebig (1802-1873) pour doser l'urée urinaire

par le nitrate mercurique [4], consiste à écarter par précipitations et lavages répétés les protéines et graisses du sang avant de procéder au dosage proprement dit. Il put ainsi réduire à 50 ml ou moins le volume des échantillons de sang normal nécessaire à sa détermination.

Chez cinq témoins sains la concentration moyenne d'urée est de 0,016 g %, le maximum étant de 0,0177 et le minimum de 0,0142 g %. Ces chiffres, homogènes, sont la moitié de ceux actuellement reconnus. Une partie de l'urée du sang a donc été perdue, sans doute lors des précipitations et lavages successifs. Cette interprétation, non formulée dans la thèse, est confortée par l'urée urinaire de ces mêmes sujets, 1,8 à 3,8 g %, identique à celui d'aujourd'hui. En outre, Picard signale que Marchand, par une méthode non précisée, n'a récupéré que 20 % de l'urée ajoutée à du sérum sanguin. Deux ans plus tard Recklinghausen, avec toute son autorité, critiquera la modification de Picard [5], ce qui explique que son travail soit tombé aux oubliettes bien que C. Bernard l'ait cité [6].

Dans les sécrétions autres que l'urine, bile, sueur, lait, sérosité de vésicatoire et liquide amniotique, les taux d'urée sont proches de ceux du sang sauf dans les humeurs d'un œil de cadavre où il atteint 0,50 g %¹.

URÉE DU SANG ARTÉRIEL ET VEINEUX, SYSTÉMIQUE OU RÉNAL

Systémique

Chez le cheval, le sang jugulaire contient un peu plus d'urée que celui de la carotide (0,035 et 0,029 g %), Picard n'attacha pas de signification décisive à ce modeste gradient mais nota toutefois qu'il s'oppose à la formation de l'urée principalement dans le poumon.

Rénal

Chez deux chiens il mesura l'urée du sang des vaisseaux rénaux. Dans les artères, l'urée est de 0,037 et 0,04 g % ; dans les veines elle est de 0,018 et 0,02 g %, le gradient élevé, 50 %, donnant un sens à la différence.

Ces acquis physiologiques faisaient déjà de la thèse un événement marquant. Non content, Picard la compléta par une exploration chimicopathologique qui, si elle avait retenu l'attention,

aurait fait franchir un pas décisif à la néphrologie d'alors.

L'URÉE SANGUINE DANS LE MAL DE BRIGHT

Picard a recueilli 21 observations classées mal de Bright réparties en deux groupes avec ou sans manifestations neurologiques centrales.

Dans les 16 cas avec troubles neurologiques centraux, ceux-ci sont polymorphes à l'extrême mais sans lésions cérébrales signalées dans les dix autopsies. L'albuminurie est majeure s'il y a œdèmes. Les reins sont atrophiés neuf fois, congestionnés dans un cas classé néphrite aiguë. L'urée sanguine a été dosée chez 11 patients ; le minimum est 0,053 g % et le maximum 0,15 g %. Une *guérison* mais la protéinurie persiste, présumant le passage à la chronicité. Picard est certain que les troubles neurologiques sont liés à l'urémie et non associés à une maladie primitive de l'encéphale car l'albuminurie manque dans une cohorte témoin de 32 patients atteints de diverses affections cérébrales ou médullaires.

Les cinq patients sans troubles neurologiques forment une courte série faite de quatre néphrites aiguës ou chroniques peu évoluées pour lesquelles il ne dispose pas du *flambeau de l'anatomie parhologique* comme il le dit. Les œdèmes sont toujours présents et l'urée sanguine comprise entre 0,024 et 0,077 g %, donc légèrement supérieure à la normale. Le dernier patient est inclassable faisant penser à une glomérulonéphrite chronique, œdèmes deux ans avant, albuminurie présente ultérieurement et urée sanguine à 0,037 g %. À ce propos Picard suggère, sans le démontrer, que l'urémie terminale avec atrophie rénale *pourrait être le terme d'une évolution longtemps latente avec albuminurie et urée sanguine progressivement croissante* ébauchant ainsi le trait d'union entre les néphrites aiguës et chroniques.

COMMENT PICARD VOIT LA SÉMIOLOGIE CHIMIQUE DU MAL DE BRIGHT

Dans ses réflexions finales, Picard, scientifique rigoureux, se révèle clinicien chimiste voulant construire une sémiologie du mal de Bright.

Toute élévation de l'urée sanguine signifie-t-elle mal de Bright ?

Pour en décider Picard a pris soin de doser l'urée chez des patients hospitalisés et de séparer ces témoins en deux groupes selon qu'ils sont fébriles

¹ Picard spécifie qu'en aucun de ces cas les urines ne sont albumineuses.

ou non. Chez six patients *fébriles*, sans albumine dans les urines, l'urée est comprise dans les taux normaux, un peu élevée dans les deux derniers, 0,027 et 0,037 g % atteints d'*endocardite*. Dans ces cas, Picard incrimine la *décomposition qui se passe dans les molécules organiques* évoquant ainsi le rôle du catabolisme. Mais seule la concentration de l'urée dans l'urine est mesurée et non son débit, notion qu'introduira 50 ans plus tard L. Ambard (1876-1962) dans sa fameuse formule [7]. Les cinq patients *non fébriles*, deux ont un taux d'urée nettement supérieur à la normale 0,07 et 0,06. Ils avaient été victimes du choléra algide, mortel dans un cas.

PLACES RESPECTIVES DE L'ALBUMINURIE ET DE L'URÉE SANGUINE ÉLEVÉE

Avant d'aborder ce point crucial rappelons qu'en 1856, la notion d'insuffisance rénale autre que la phase clinique terminale de l'urémie n'était pas individualisée. Elle le sera par le hongrois A.V. Koranyi (1866-1944) en 1897 à partir de la mesure de l'osmolarité maximale des urines en restriction hydrique [8] dans l'esprit de Claude Bernard, une fonction du rein étant le maintien du milieu intérieur par l'excrétion adaptée de l'eau et des solutes.

Pour Picard, albuminurie et urémie ont des sens différents. L'albuminurie permanente signe une maladie rénale alors que l'augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins, avec ou sans lésion de l'organe. Il adopte cette position, en l'absence de relation, parallèle ou inverse, entre albuminurie et urée urinaire au cours de l'évolution du mal de Bright. Il s'appuie aussi sur la régression de l'urée sanguine à la guérison de pathologies où la circulation intrarénale pourrait être gênée. Le choléra en est un exemple ; il le connaît bien pour s'être dévoué à Soultzmatt lors d'une récente épidémie [9]. Et il avance quatre aphorismes [10] :

- *l'œdème peut exister avec les mêmes caractères dans d'autres maladies ;*
- *l'albuminurie ne suffit point pour la (mal de Bright) caractériser car elle existe dans une foule d'autres maladies ;*
- *l'analyse du sang (dosage d'urée) pourra permettre de prédire cette complication (l'urémie) ou rassurer le praticien que l'albuminurie aurait effrayé et... que le degré d'urémie pourra, jusqu'à un certain point, indiquer l'intensité de l'affection rénale et la marche de la maladie ;*

- *l'albuminurie du mal de Bright est due à une affection de l'épithélium et l'urémie à une diminution du champ de la sécrétion urinaire.*

Picard, perspicace et rationnel, ne s'aventura pas sans arguments passés aux cribles de la critique. Bien qu'il se soit consacré à l'étude de l'urée, il se garde de lui attribuer un rôle toxique illimité. Ainsi, dans une des dernières pages de sa thèse, il écrit : *nous considérons l'excès d'urée dans le sang comme un indice de cette intoxication sans pouvoir préciser quel est l'élément de l'urine qui est le véritable poison.*

La carrière de Picard

Né de parents commerçants aux confins de l'Alsace et du Palatinat à Wissembourg, il suivit ses études de médecine à la faculté de Strasbourg déjà de grande réputation. Émile Küss (1815-1871), professeur de physiologie, présida sa thèse [11]. Docteur en médecine, il souhaitait suivre une carrière universitaire et se présenta à l'agrégation. Il échoua deux fois et s'installa alors comme médecin praticien à Guebwillers dans le Haut-Rhin. Son activité médicale après son départ de Strasbourg est mal connue en dehors d'un intense engagement en hygiène publique selon une tradition à la fois civique et universitaire en Alsace. Il mourut près de Nancy où il vint prendre sa retraite près de ses enfants qui avaient préféré résider en France après la guerre de 1870-1871.

Précurseur et convaincu de la réalité d'une pathologie humorale à côté de celle anatomoclinique alors triomphante, Picard dédia sa thèse à M. Hepp, pharmacien chef du laboratoire de chimie clinique. En outre il cite en épigraphe un iatromédecin, G. Baglivi (1669-1706), *Tel est mon espoir pour l'avenir : je pense que si quelqu'un se consacre à l'examen anatomique des humeurs par la perfusion de divers fluides, procédé bien peu utilement pris en considération et mis à l'épreuve, il apportera une grande clarté au traitement des maladies et par ce motif, s'attirera une immense louange de toute la postérité* [12,13]. À cette même époque Galilée écrivait à un de ses amis vénitien *mesure ce que l'on peut mesurer et rend mesurable ce qui ne l'est pas encore*. Picard l'a fait pour l'urée ouvrant ainsi la voie à l'étude de la phase ante urémique de la néphrologie.

Pour clore citons Baudelaire, *J'ai trouvé la définition du Beau. C'est quelque chose d'ardent et de triste, quelque chose d'un peu vague, laissant carrière à la conjecture*. Picard offrit du Beau à la néphrologie clinique, tout ce que la chimie pouvait alors donner. En vain, triste mais banal [14].

RÉFÉRENCES

- [1] Picard J. Thèse Strasbourg 1856.
- [2] L'hôpital de Strasbourg fut le premier en France à disposer d'un laboratoire de chimie et de microscopie consacré aux soins aux malades.
- [3] Frerichs F. *Die Bright'sche Nierenkrankheit und deren Behandlung*. 1 Vol. 286 p. Braunschweig, 1851. Sa pensée moderniste est clamée par la citation de Marshall Hall (1790-1857) à la page de titre : *To become a good and enlightened practitioner, we must become able physiologists*. Ouvrage avant tout clinique, les p. 87 à 114 sur l'*Üraemisch Intoxikation* affirment la prédominance des facteurs humoraux. P. 278-81 est rapportée l'innocuité de l'injection d'urée chez six chiens binéphrectomisés.
- [4] Liebig J. Ueber eine neue Methode zur Bestimmung von Kochsalz und Harnstoff. Traduction par Wurtz. *Ann de Chimie* 1853;XXXIX:86-109.
- [5] Recklinghausen EV. Picards Bestimmungs'Methode des Harnstoffs im Blut. *Archiv für pathologisches Anatomie und Physio* 1858;14:476-8.
- [6] Bernard CL. Les liquides de l'organisme, II, p. 31.
- [7] Richet G. The contribution of french-speaking scientists to the origins of renal physiology and pathophysiology (1790-1910). *Am J Nephrol* 1999;19:279.
- [8] Koranyi A. Physiologisch-klinische Untersuchungen über den ösmotischen Druck tierische Flüssigkeiten *Zeitsch. f Klin Medizin* 1897;33:1-52.
- [9] Picard J. Quelques observations de choléra chez des femmes enceintes (Soultzmatt, 1855). *Gazette médicale de Strasbourg* 1855;399-405.
- [10] Thèse p. 83-85.
- [11] E. Küss fut aussi un grand personnage républicain. Opposant à l'Empire après 1852, le Gouvernement provisoire le nomma en septembre 1870 maire de Strasbourg, poste qu'il rejoignit en traversant les lignes des assiégeants. Député du Bas-Rhin à l'Assemblée nationale réunie à Bordeaux, il y mourut le jour où l'Assemblée votait les préliminaires de paix.
- [12] Grmek M. Première révolution biologique. 1 Vol. 358 p. Paris: Payot; 1990 (Dans ce livre Grmek souligne le rôle joué par les iatromédecins de cette époque).
- [13] *Ita futurum spero ut si quis animum dederit anatomicae humorum investigationi, per variorum liquorum infusionem, argumento sane a paucis animadverso et examinato, eum magnam lucem curationis morborum allaturum, ingentemque ob id sibi laudem ab universa posteritate reportaturum existime*. In : *De bilis natura* G. Baglivi, italien ami de Malpighi, sceptique devant toute théorie.
- [14] *Journaux Intimes*. Paris: José Corti; 1949. p. 21.

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®