

NOVEMBRO  
S. PAULO  
**GARRAUX.**  
DILLIER & C<sup>IA</sup>  
PARIS.  
15.  
RUE D'HAUTEVILLE

INSTITUTO DE MEDICINA E ODONTOLOGIA  
DE  
SÃO PAULO  
1925  
BIBLIOTECA

DEDALUS - Acervo - FM



10700059581

80142









# DE L'URÉE

*ÉTUDE CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE & PATHOLOGIQUE*



# DE L'URÉE

ÉTUDE CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

PAR LE

**D<sup>r</sup> CH. QUINQUAUD**

Médecin des hôpitaux  
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris  
Membre de l'Académie de Médecine



PRÉFACE

PAR

**ALBERT ROBIN**

Médecin de l'hôpital de la Pitié  
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris  
Membre de l'Académie de Médecine

AVEC 14 FIGURES



PARIS

ANNALES DE LA POLICLINIQUE DE PARIS  
4, RUE ANTOINE-DUBOIS, 4

A. MALOINE, éditeur

21, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 21

—  
1897



# PRÉFACE

---

Charles Quinquaud est l'un des savants qui font le plus d'honneur à notre génération. Travailleur sans limites, avec des allures d'encyclopédiste, il a touché à toutes les grandes questions médicales qui, depuis vingt-cinq ans, ont pris une si merveilleuse envolée. Clinicien habile, thérapeutiste ingénieux, professeur écouté, il fut surtout un créateur et un initiateur. L'un des premiers, il sut comprendre quelle aide la physique et la chimie pouvaient apporter à la médecine et quelles immenses ressources la clinique tirerait un jour de ces sciences dites accessoires. Avec un jugement plein de prescience, il sentit que l'heure était venue de compléter les procédés anciens de la Sémiologie, de fournir aux médecins des moyens d'investigation perfectionnés et plus précis, d'asseoir la thérapeutique sur l'inflexibilité du chiffre et la certitude de la réaction chimique, de donner enfin à l'art médical l'étai puissant des sciences physiques et naturelles.

Et c'est ainsi qu'il fut l'un des promoteurs de l'hématologie et de la pneumatologie clinique, et qu'il fit parcourir une large étape à la détermination des effets exercés sur la nutrition par de nombreux agents médicamenteux. Il comptait faire la synthèse des indications thérapeutiques fournies par cette méthode quand la mort l'a ravi, d'une façon si soudaine et si froidement cruelle !

L'œuvre de Charles Quinquaud est considérable ; il n'est guère de savant qui ait abordé plus de problèmes divers et publié plus de travaux. Mais les amis qui ont vécu dans son intimité scientifique et qui connaissaient ses projets pourraient

seuls dire la puissance de son organisation. On la comprend surtout, en compulsant les notes des travaux en cours d'exécution, les œuvres inachevées, parmi lesquels je citerai l'étude des fonctions morbides du foie, les troubles de la nutrition dans les maladies de la peau, des recherches sur la tuberculose et tant d'autres, qui nous font sentir plus tristement encore combien nous avons perdu !

Notes éparses, cahiers de laboratoire, mémoires en cours de rédaction, tout cela mériterait d'être publié et comporterait avec de grands enseignements actuels de solides points d'attache pour des travaux complémentaires. Mais, il a fallu faire son choix, et le *Traité de l'Urée* a paru aux amis de Charles Quinquaud un des ouvrages les plus propres à compléter l'œuvre publiée de son vivant.

Ce traité se divise en trois parties. La première est consacrée à la chimie de l'urée, à ses combinaisons, à sa fermentation, à son dosage. La question des ferments de l'urée est traitée d'une manière tout à fait complète et peut vraiment servir de modèle à toute recherche expérimentale de même ordre. L'auteur en a même tiré des conclusions importantes sur la sécrétion par les ferments de diastases antagonistes. Le chapitre du dosage comporte non seulement l'examen critique de tous les procédés connus, mais encore l'exposé documenté du procédé très exact inventé par Charles Quinquaud. Comme annexe à ce chapitre, figure la recherche de l'urée dans le sang.

La seconde partie comprend l'étude physiologique de l'urée. Ici la part des recherches personnelles de l'auteur est considérable.

Il a démontré, en effet, par de nombreuses analyses portant sur le chyle, les sangs veineux et artériels, que le foie et la rate sont le siège d'une importante formation d'urée. Tout ce qui touche au lieu où se forme ce principe, à ses variations dans les principales conditions physiologiques et sous l'influence de divers agents médicamenteux est résumé d'une façon aussi complète que concise. Puis vient la physiologie de l'urée dans le sang où prennent place les recherches originales de l'auteur sur la dose toxique de l'urée en injection intra-veineuse et son action sur l'exhalation pulmonaire de l'acide carbonique, sur l'urée dans la grossesse et après l'accouchement.

La troisième partie relative à la pathologie de l'urée, qui,

dans le plan de Charles Quinquaud, devait être la plus importante, n'a malheureusement pas été terminée. Mais, telle qu'elle est, elle constitue un recueil de documents de la plus haute valeur, principalement pour tout ce qui a trait à l'urée du sang dans les maladies.

Même en tenant compte de ces quelques lacunes, le *Traité de l'Urée* constitue une œuvre considérable, tant pour la quantité des matériaux qu'il renferme que pour les recherches personnelles de l'auteur. Et, en le publiant, ses amis ont été heureux de rendre un hommage à la mémoire de Charles Quinquaud, travailleur original, savant de haute marque, qui a tracé dans la science un fertile et inoubliable sillon.

Albert ROBIN.

---

Après l'éloquente préface de M. le professeur Albert Robin, il semble qu'il n'y ait plus rien à ajouter. Mais comme le plus ancien et le plus fidèle des disciples de Quinquaud j'ai tenu, en tête de ce dernier livre du maître, à remercier ceux qui ont contribué à sa publication. En première ligne j'adresse l'expression de ma plus vive gratitude à M. Albert Robin qui fut l'émule et le collègue de Quinquaud et qui a montré dans les pages qu'on vient de lire combien il appréciait le savant que nous avons perdu.

Je tiens aussi à exprimer ma reconnaissance à M. le Dr Ad. Olivier, rédacteur en chef des *Annales de la Polyclinique de Paris*, au zèle et au dévouement duquel nous devons la publication de cet ouvrage important. Il n'a pas reculé devant cette lourde tâche qu'il a su mener à bonne fin. Au nom de la famille et des amis du maître, je l'en remercie.

Et maintenant, avant de terminer, je tiens à exprimer encore une fois ma profonde affection pour l'homme, ma grande ad-

— iv —  
miration pour le savant. Pendant plus de douze ans, Quinquaud m'a fait l'honneur de m'associer à ses travaux, il m'avait confié ses projets ; il espérait pouvoir réunir et synthétiser la masse de matériaux qu'il avait accumulés, la mort ne lui en a pas laissé le temps.

La publication de son dernier ouvrage, de ce traité si complet sur l'urée, est une preuve de plus de la grande perte faite par la science médicale française.

L. BUTTE.



# DE L'URÉE

## ÉTUDE CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

---

### PREMIÈRE PARTIE

#### ÉTUDE CHIMIQUE

---

#### CHAPITRE PREMIER

#### De l'Urée

---

Il existe dans l'organisme et surtout dans les urines une substance azotée, l'urée, corps solide qui cristallise de sa solution aqueuse en longs prismes aplatis, striés, blancs, d'un état soyeux à quatre pans, souvent creux, minces, terminés par des pyramides très obtuses, dont une ou deux faces seulement sont développées ; ces cristaux appartiennent au système rhombique.

Par l'évaporation spontanée des eaux-mères alcooliques provenant du traitement du cyanate d'ammonium on l'obtient parfois en prismes quadratiques terminés par une ou deux facettes de l'octaèdre. Lorsqu'on trouble sa cristallisation ou quand elle se dépose d'une solution trop concentrée, elle se présente sous l'aspect d'aiguilles fines. (Werther. *Journ. für prakt. Chem.*, t. XXXV, p. 51.)

L'eau à 15° en dissout son poids ; la dissolution s'accompagne d'un notable abaissement de température ; de même, l'alcool bouillant ; cinq parties d'alcool froid, d'une densité de 0,816, en dissolvent une partie. L'urée est très peu soluble dans l'éther ; elle enlève l'eau à l'éther aqueux et se liquéfie.

L'urée est incolore, d'une saveur fraîche et amère, analogue à celle du salpêtre, inaltérable à l'air, assez hygroscopique, elle est sans action sur le papier de tournesol.

A l'état de pureté, elle n'est pas déliquescence ; mais si, à l'exemple de Pelouze, on la pulvérise en la mélangeant à certains sels, qui renferment de l'eau de cristallisation, elle s'empare de l'eau, la masse devient molle, et même liquide, quand le sel hydraté, comme le sulfate de soude par exemple, contient beaucoup d'eau de cristallisation.

### Historique.

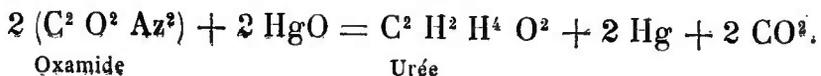
C'est dans l'urine que Boerhave, Margraff, Schlosser et Pot ont entrevu l'urée.

Rouelle le cadet (*Journal de médecine*, novembre 1873) en a décrit quelques propriétés, surtout sa déliquescence, sa solubilité dans l'alcool, sa conversion en carbonate d'ammoniaque, et lui a donné le nom de matière savonneuse.

Scheele l'a mal désignée sous le nom de *matière extractive huileuse*.

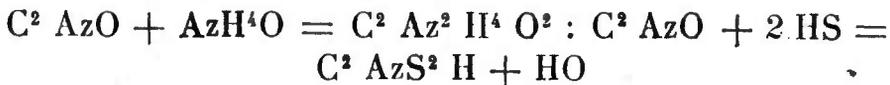
Cruikshank en a mieux saisi les propriétés et surtout sa combinaison cristalline avec l'acide nitrique ; il l'a nommée matière extractive animale. Vauquelin et Fourcroy lui donnèrent le nom d'urée (*Système des Connaissances chimiques*, t. X, an IX, p. 153).

En 1828, Wœhler prépare l'urée artificiellement par transformation du cyanate d'ammoniaque à l'aide de la chaleur. Williamson a été conduit par des considérations théoriques à chercher le moyen de transformer l'oxamide en urée, d'après l'équation :



L'oxamide, en passant à travers un tube chauffé au rouge fournit beaucoup d'urée (Liebig, *Pogg. Ann.*, t. XXXI, p. 333). Enfin, on a préparé l'urée artificiellement en décomposant le fulminate de cuivre ammoniacal par l'hydrogène sulfuré ; une portion de l'acide fulminique se transforme en urée unie à 2 équivalents

valents d'hydrogène sulfuré pour former l'acide sulfo-cyanhydrique et de l'eau :



L'acide fulminique a pour formule  $\text{C}^4 \text{Az}^2 \text{O}^2$

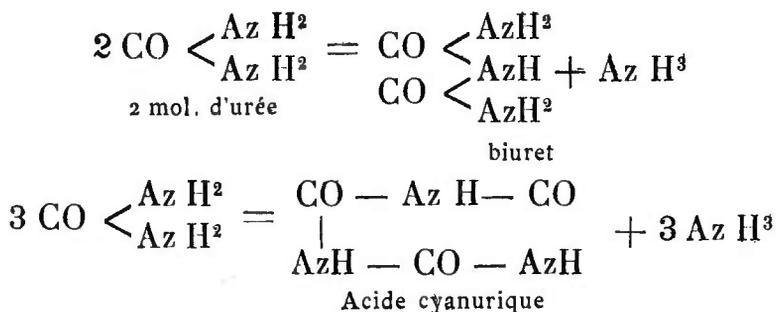
Il nous reste encore à ajouter que l'allantoïne, l'alloxane et la nurexide, traités par des agents oxydants, fournissent de l'urée.

L'acide oxalurique se transforme en urée et en acide oxalique par l'ébullition prolongée (Liebig).

L'acide urique fournit de l'urée à la distillation sèche et sous l'influence de différents agents oxydants, tels que le peroxyde de plomb, le bichromate de potasse, l'acide nitrique, le permanganate de potasse (Gregory).

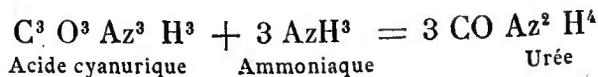
Chauffée au delà de  $100^\circ$ , elle dégage de l'ammoniaque.

Woehler a trouvé que le point de fusion de l'urée est  $120^\circ$ ; toutefois l'urée pure et sèche fond à  $132^\circ$  (Lubavine); si l'on chauffe un peu plus, l'urée entre en ébullition en émettant des vapeurs d'ammoniaque et de carbonate d'ammoniaque, et si l'on maintient cette température l'urée laisse un résidu d'ammélide  $\text{C}^6 \text{H}^9 \text{A}^9 \text{O}^3$  (Laurent et Gerhardt). Wiedemann a montré que si on maintient longtemps la température entre  $150$  et  $170^\circ$ , l'urée laisse un résidu d'ammélide, de biuret et d'acide cyanurique, on a les réactions suivantes :



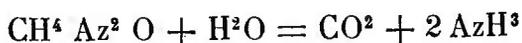
Enfin, Woehler et Liebig ont fait voir qu'en maintenant cette température jusqu'à ce que l'urée soit complètement convertie en une masse sèche, blanche ou grisâtre, elle laisse un résidu qui est surtout formé d'acide cyanurique. Si l'opération se passe dans une cornue, les produits de la distillation renferment de l'urée, non pas parce que l'urée est volatile, mais parce qu'une certaine quantité d'acide cyanurique a passé à l'état d'acide

cyanique, qui s'est uni à l'ammoniaque dégagée pour régénérer de l'urée :



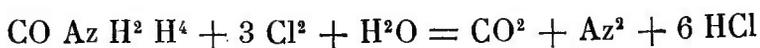
Les solutions d'urée ne sont pas altérées par l'ébullition, à moins qu'elles ne soient très concentrées ; dans ce cas elles dégagent de petites quantités d'ammoniaque.

*Réactions.*—1° L'urée se convertit en carbonate d'ammonium, en absorbant les éléments de l'eau, Pelouze a réalisé cette hydratation en chauffant l'urée avec de l'eau en tubes scellés à 140° :  $\text{CO Az}^2 \text{H}^4 + \text{H}^2 \text{O} = \text{CO}^2 + 2 \text{AzH}^3$  2° Le même phénomène se produit par l'action des alcalis (potasse, soude, chaux, magnésie) ou des acides concentrés (acide sulfurique) avec dégagement d'ammoniaque dans le premier cas et dégagement d'acide carbonique dans le second, il reste du sulfate d'ammonium (Dumas) :



L'hydratation peut encore se produire sous l'influence des urobacilles, — qui déterminent une sorte de fermentation spéciale.

3° Le chlore, les hypochlorites alcalins décomposent, à une douce température, les solutions d'urée en gaz carbonique et azote :



Ce sont là des réactions appliquées par Leconte au dosage de l'urée.

Würtz a montré que si l'on fait passer du chlore sec dans de l'urée en fusion, il se produit de l'acide cyanurique, de l'azote, du chlorhydrate d'ammoniaque et de l'acide chlorhydrique.

Les hypobromites agissent plus rapidement à froid ; aussi l'hypobromite de soude a-t-il été employé par Knop, Hüfner, Yvon, Regnard, Quinquaud pour le dosage de l'urée.

L'urée étant un amide amidiformique, possède les propriétés des bases ; on connaît l'azotate, l'oxalate, le chlorhydrate d'urée, etc. ; mais il n'existe pas de combinaison avec l'acide lactique, l'acide hippurique et l'acide urique ; Henry et Cap pensaient que l'urée existait dans l'urine humaine à l'état de lactate d'urée ;

dans l'urine des herbivores à l'état d'hippurate, dans celle des reptiles à l'état d'urate; Pelouze a fait voir que l'urée cristallise sans altération dans l'acide lactique, qu'il n'existe pas de combinaison ni avec l'acide hippurique, ni avec l'acide urique. Antérieurement Lecanu avait nié l'existence du lactate d'urée dans l'urine.

Dumas a démontré qu'en faisant bouillir l'acide sulfurique concentré avec de l'urée, celle-ci se détruit en dégageant de l'acide carbonique et en donnant un sel d'ammonium; cette même réaction s'opère même avec des acides faibles; par exemple, Pelouze a montré qu'un mélange d'urée et d'acide hippurique, en solution aqueuse, maintenu à l'ébullition, donne de l'hippurate d'ammonium avec dégagement d'acide carbonique.

L'acide formique chauffé avec de l'urée donne de la formylurée,  $\text{CO Az}^2 \text{H}^3 (\text{CHO})$ .

L'acide chloreux réagit sur l'urée en solution aqueuse, donnant un corps qui cristallise en grands prismes aplatis, très hygroscopiques; ce corps  $\text{CH}^8 \text{Az}^3 \text{ClO}$  pourrait être considéré comme du chlorure d'ammonium combiné à l'urée  $\text{COAz}^2 \text{H}^4 + \text{AzH}^4 \text{Cl}$ ; toutefois, Schiel n'a pas pu l'obtenir en faisant cristalliser ensemble molécules égales d'urée et de chlorure d'ammonium.

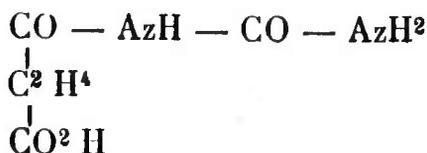
Fourcroy et Vauquelin ont montré que l'urine se putréfie et dégage de l'acide carbonique et de l'ammoniaque; Van Tieghem a fait voir que cette transformation a lieu sous l'influence d'un ferment spécial, constitué par des chapelets ou de petits amas de globules sphériques, se développant par bourgeonnement et dont le diamètre est de 0 mm. 0015.

D'après Musculus, le ferment de l'urine n'est pas un ferment organisé, mais il se rapproche de la diastase; pour le préparer, on précipite par l'alcool les urines épaisses, filantes et ammoniacales, on recueille le précipité, on le lave à l'alcool, on le sèche et on le conserve dans des flacons bouchés. Il est soluble dans l'eau, et cette solution filtrée fait fermenter rapidement l'urée; une température de 80°, les acides mêmes étendus détruisent son activité; l'acide phénique est sans action sur lui.

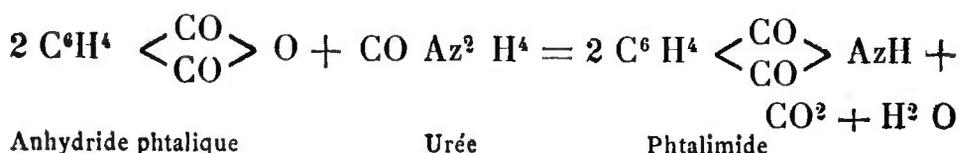
La solution d'urée pure, abandonnée à elle-même, ne se décompose pas, mais le dédoublement s'effectue si l'on ajoute une petite quantité de ferment retiré de l'urine.



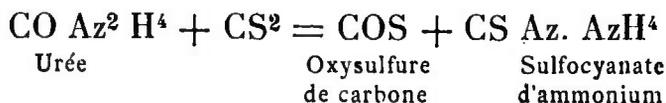
7° La réaction des anhydrides d'acides bibasiques n'est pas générale; l'anhydride succinique donne l'acide succinurique :



Avec l'anhydride phtalique à 130°, M. E. Grimaux a démontré qu'il se fait de la phtalimide et il se dégage de l'acide carbonique et de la vapeur d'eau :



8° Chauffée avec du sulfure de carbone et de l'alcool absolu, en tubes scellés, à 100°, Henry a démontré que l'urée dégage de l'acide carbonique et que la solution renferme du sulfocyanate d'ammonium. Dans ces conditions il se forme, en outre du mercaptaz; mais si l'on chauffe l'urée seulement avec du sulfure de carbone, comme l'a fait Ladenburg, il se forme du sulfocyanate d'ammonium et de l'oxysulfure de carbone :

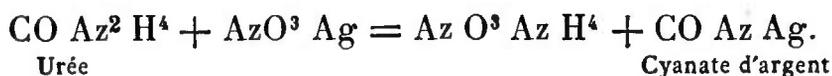


9° L'urée se combine avec un grand nombre de sels, elle forme avec le chlorure de sodium, le chlorure de mercure, l'azotate de calcium, de magnésium, etc., des composés cristallins.

Elle s'unit également à l'oxyde d'argent et à l'oxyde de mercure.

Quand on chauffe un mélange d'urée et d'azotate d'argent, en solution aqueuse, et qu'on évapore, on obtient de l'azotate d'ammonium et du cyanate d'argent.

Dans cette réaction, l'urée se comporte comme du cyanate d'ammonium (Woehler) :



10° L'azotate mercureux acide, contenant de l'acide azoteux

(réactif de Millon), décompose l'urée comme l'acide azoteux ; Millon a appliqué cette réaction au dosage de l'urée ; dans ce procédé on recueille l'acide carbonique produit.

11° L'ozone est absorbé par l'urée en présence de la potasse, il se dégage de l'ammoniaque ; la liqueur ne renferme que du carbonate de potassium.

Gorup-Besanez a fait voir que l'urée n'est pas décomposée par l'ozone en l'absence des alcalis.

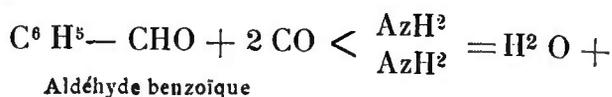
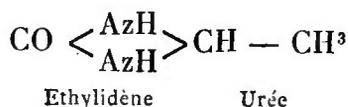
12° Le permanganate de potassium en excès (100 parties de permanganate pour une partie d'urée) et en présence d'une solution fortement alcaline, met en liberté tout l'azote de l'urée avec formation de carbonate ; Wauklyn et Gamgee ont montré que si l'on met une quantité moindre de permanganate, une partie de l'azote de l'urée se dégage et le reste se transforme en acide azotique.

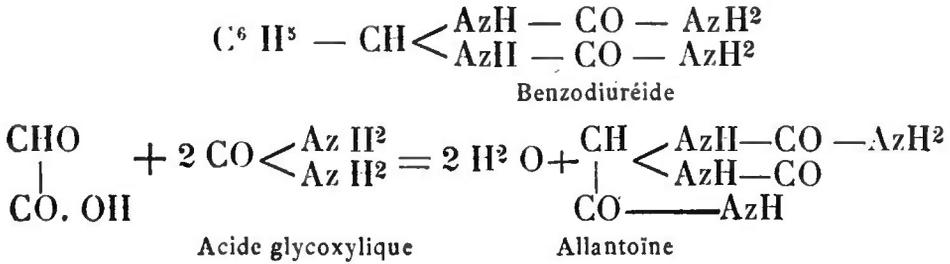
13° Scheitz, Marsh et Geuther ont fait voir que l'hydrogène naissant, dégagé par l'acide acétique et le zinc ou le fer, agit sur l'urée en donnant de l'ammoniaque ; avec le fer, il se produit des traces de bases amidées.

14° Poensgen, en chauffant l'urée avec l'iodure de cyanogène à 140° en tubes scellés pendant plusieurs heures, a obtenu un corps qu'il nomme cyanocarbamide ou cyanurée.

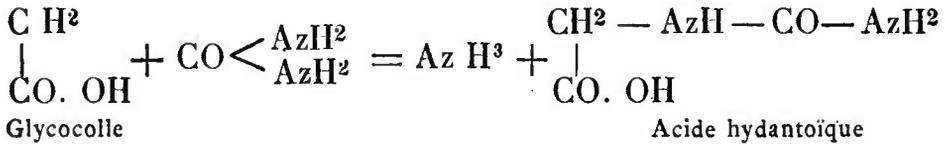
Pour Hallvachs, la cyanurée ne serait que de l'ammélide impure.

15° Les aldéhydes et les acides aldéhydiques ont une action remarquable sur l'urée : l'oxygène du groupe aldéhydique CHO enlève deux atomes d'hydrogène à une ou plusieurs molécules d'urée et les restes uréiques (urée déshydrogénée) se substituent à l'oxygène aldéhydique. Voici les réactions bien étudiées par Hugo Schiff et utilisées par Grimaux dans la synthèse de l'allantoïne :

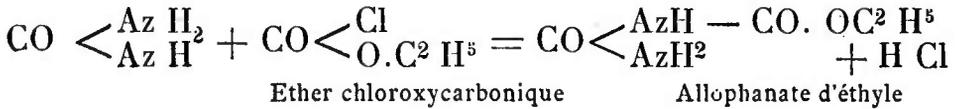




16° Avec les acides amidés, l'urée se combine à 125°, en éliminant de l'ammoniaque et formant des urées substituées par exemple, en chauffant de l'urée avec le glycolle, on obtient l'acide hydantoïque :

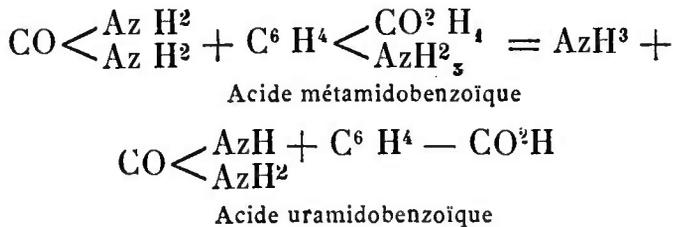


17° Quand on chauffe l'éther chloroxycarbonique avec l'urée, il se forme de l'éther allophanique :



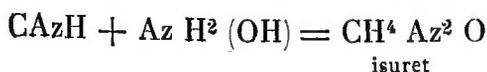
18° Lorsqu'on chauffe à 125° certains acides amidés avec l'urée, il se dégage de l'ammoniaque et l'on obtient des urées substituées.

Par exemple, dans la réaction de l'urée sur l'acide métamidobenzoïque, il se dégage de l'ammoniaque avec formation de l'acide uramidobenzoïque :



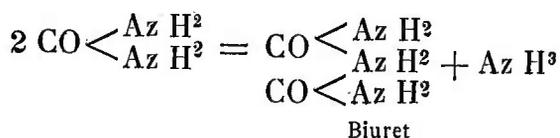
Si l'on remplace l'acide métamidobenzoïque par l'acide para-midobenzoïque, on obtient un isomère. D'ailleurs, ces acides dérivent de l'urée par substitution du groupe C<sup>6</sup>H<sup>4</sup>—CO<sup>2</sup>H à un atome d'hydrogène. L'acide uramidobenzoïque régénère l'acide amidobenzoïque avec formation d'ammoniaque et d'acide carbonique.

19° Lossen et Schifferdecker ont décrit un isomère de l'urée, l'*isuret* (isurétine), qui prend naissance par l'union directe de l'hydroxylamine et de l'acide cyanhydrique :



Ce corps cristallise en prismes, dont le point de fusion a lieu vers 104° ; très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans l'éther ; chauffé au-dessous de 104°, il dégage du carbonate d'ammoniaque, en laissant un résidu d'ammélide. Sa solution aqueuse possède une réaction alcaline et lorsqu'on l'évapore au bain-marie, elle dégage de l'azote, de l'acide carbonique et de l'ammoniaque, avec un résidu d'urée et de biuret.

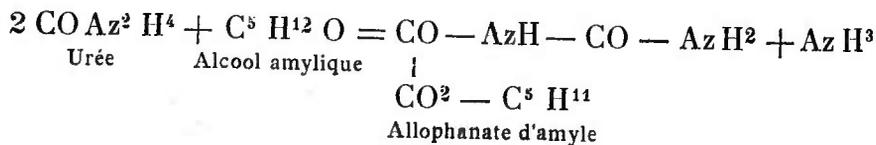
20° L'action de la chaleur sur l'urée donne aussi naissance au biuret :



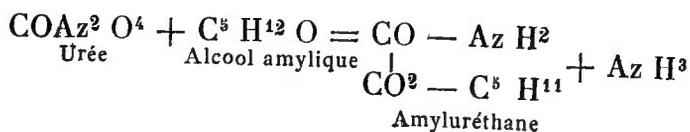
Le biuret cristallise en aiguilles minces ou en mamelons, il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool ; la solution aqueuse additionnée de potasse dissout l'oxyde de cuivre avec une couleur rouge violet.

Le nitrate d'argent précipite de cette solution en présence de la potasse, la combinaison  $\text{C}^3 \text{H}^3 \text{Ag}^2 \text{Az}^3 \text{O}^3$

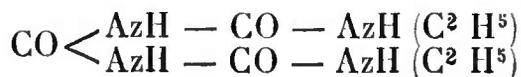
Les alcools réagissant sur l'urée donnent des uréthanes et des éthers allophaniques ; par exemple, A. W. Hofmann a montré que si l'on chauffe au réfrigérant ascendant une partie d'urée et deux parties d'alcool amylique, il y a dégagement d'ammoniaque, la liqueur renferme de l'allophanate d'amyle  $\text{C}^8 \text{H}^{14} \text{Az}^2 \text{O}^4$  :



et de l'amyluréthane,  $\text{C}^7 \text{H}^{13} \text{Az} \text{O}^3$



A. W. Hofmann a fait voir que l'éther cyanique, chauffé un quart d'heure à 100° avec de l'urée, donne de magnifiques écailles blanches renfermant  $C^7 A^{14} Az^4 O^3$ . Ce corps aurait la formule de constitution suivante :



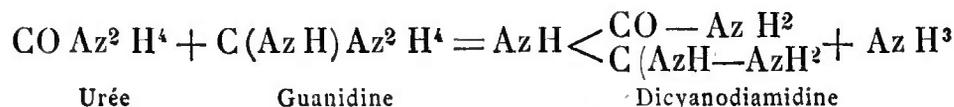
Ce serait donc un dérivé diéthylique de la carbonyldiurée de Schmidt.

Illasiwetz et Grabowski ont montré que, chauffé à 135-170° avec de l'urée, l'oxalate d'éthyle donne de l'oxamide et de l'éther allophanique.

Weltzien a fait voir que l'anhydride phosphorique, chauffé avec de l'urée, la décompose, il se dégage de l'acide cyanique, en même temps qu'il y a formation de la cyamélide, de l'ammélide, du phosphate d'ammonium et du cyanurate d'urée.

G. Vogt et E. Grimaux ont vu qu'en chauffant à 105 ou 110° le mélange d'oxalate d'éthyle et d'urée, l'on obtient un corps cristallisé qui présente les réactions et la composition de l'acide parabanique (oxalylurée).

Baumann a chauffé du carbonate de guanidine avec de l'urée vers 160° et a obtenu de la dicyanodiamidine  $C^2 H^6 Az^4 O$  :



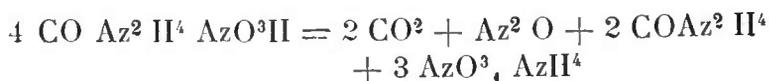
### Sels d'urée.

*Nitrate d'urée.*— Vauquelin et Fourcroy ont découvert l'azotate d'urée  $COAz^2 H^4 Az O^3 H$ , qui se précipite à l'état de poudre blanche cristalline, lorsqu'on ajoute de l'acide nitrique à une solution d'urée d'une concentration suffisante.— Regnault a déterminé sa composition.

L'azotate d'urée cristallise en prismes ou en feuillets anhydres, rougissant le tournesol, peu solubles dans l'alcool et dans l'eau froide, peu solubles dans l'acide azotique concentré, solubles dans l'eau bouillante.

*Action de la chaleur* — Pelouze a montré qu'à 140°, le nitrate d'urée se décompose en dégageant environ deux volumes d'acide

carbonique et un volume de protoxyde d'azote. On obtient, comme résidu, de l'azotate d'ammonium et de l'urée :



Si l'on élève davantage la température, le résidu se décompose encore en acide carbonique, protoxyde d'azote, eau et ammoniaque : en même temps, il y a formation d'acide cyanurique.

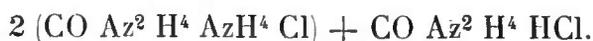
Bunte a fait voir que ce sel, chauffé à 100° en tubes scellés avec de l'alcool absolu, donne de l'azotate d'ammonium et de l'uréthane ou carbamate d'éthyle :



*Chlorhydrate d'urée.*—Ce sel a pour formule  $\text{CO Az}^2 \text{ H}^4 \text{ H Cl}$  ; lorsqu'on fait arriver du gaz chlorhydrique sec sur de l'urée sèche, qui absorbe, s'échauffe, entre en fusion et se prend en masse oléagineuse, que l'on maintient fondue jusqu'à cessation d'absorption, en chassant l'excès par un courant d'air, on obtient le chlorhydrate en masse cristallisée, qui absorbe l'humidité et se décompose.

De Vrij a fait voir que le chlorhydrate, chauffé au bain d'huile, se décompose vivement à 145° en donnant du chlorhydrate d'ammoniaque et de l'acide cyanique.

Beckmann a démontré l'existence d'une combinaison de chlorure d'ammonium, d'urée et de chlorhydrate d'urée.



Pour l'obtenir on mélange une solution d'urée avec une solution de soude caustique, on dirige un courant de chlore jusqu'à cessation de dégagement d'azote, on détruit l'excès d'hypochlorite par de l'ammoniaque, on évapore à siccité et l'on reprend le résidu par un mélange d'éther et d'alcool ; on a ainsi de grosses lames, qui dégagent de l'ammoniaque sur la potasse et donnant de l'azotate d'urée par l'acide nitrique.

Dessaignes a obtenu du sous-chlorhydrate  $2 \text{ CO Az}^2 \text{ H}^2 \text{ HCl}$ , en mélangeant 2 molécules d'urée et une molécule d'acide chlo-

hydrique, en abandonnant la solution sous une cloche en présence de la chaux. Ce sel est peu déliquescent et cristallisé en longues lames parallèles.

*Phosphates d'urée.* — Il existe deux phosphates d'urée ; le premier  $\text{CO Az}^2 \text{O}^4 \text{PhO}^4 \text{H}^3$  est soluble dans l'alcool, dans l'eau, peu soluble dans l'éther, inaltérable à l'air sec, se décompose à  $100^\circ$

Schmeltzer et Birnbaum l'ont préparé en laissant dans le vide une solution concentrée d'acide phosphorique avec de l'urée. Après dissolution de la masse cristallisée dans l'eau, la solution laisse déposer de gros cristaux rhomboïdaux de phosphate d'urée, puis de prismes carrés de phosphate acide d'ammonium.

Lehmann avait retiré de l'urine d'un porc nourri de son, un composé cristallin d'acide phosphorique et d'urée  $\text{CO Az}^2 \text{H}^4 \text{P}^2 \text{O}^5 2\text{H}^2 \text{O}$ .

*Oxalate d'urée.* — Si à une solution d'urée, on ajoute une solution d'acide oxalique, il se sépare une poudre blanche, cristalline d'oxalate d'urée,  $2 \text{CO Az}^2 \text{H}^4 \text{C}^2 \text{O}^4 \text{H}_2$ . Ce corps se dissout dans 23 parties d'eau à  $25^\circ$  ; sa solution froide est précipitée en partie par un excès d'acide oxalique.

Ce sel se dissout dans 60 gr. 5 d'alcool (densité 0,83 à  $16^\circ$ , plus soluble dans l'alcool bouillant) assez soluble dans l'eau bouillante. Il cristallise en prismes minces, d'une saveur acide ; à la distillation sèche, il donne de l'ammoniaque, de l'acide cyanique et de l'acide carbonique.

*Cyanurate d'urée.* — Ce sel,  $\text{CO Az}^2 \text{H}^4 \text{C}^3 \text{Az}^3 \text{H}^3 \text{O}^3$ , a été obtenu cristallisé en aiguilles, par Kodweiss, Wiedemann, en faisant bouillir une solution d'urée avec l'acide cyanurique et filtrant la liqueur.

Weltzien en a constaté l'existence comme produit accessoire dans la décomposition de l'urée par l'anhydride phosphorique.

Finckh l'a obtenu en faisant passer des vapeurs d'acide cyanique dans l'urée fondue, ou quand on traite le biuret par le gaz chlorhydrique à  $160^\circ$ - $170^\circ$ .

### Combinaisons de l'urée avec les oxydes.

*Urée et oxyde de mercure.* — Liebig a démontré que l'oxyde de mercure forme avec l'urée plusieurs combinaisons.

La première,  $\text{CO Az}^2 \text{H}^4 \text{Hg O}$ , s'obtient en ajoutant peu à peu l'oxyde de mercure à une solution d'urée. Lorsque l'oxyde de mercure ne se dissout plus, on ajoute de l'urée et on obtient un dépôt blanc pulvérulent. On filtre ; après 24 heures, il se forme un second dépôt ayant la même composition.

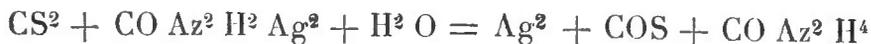
La seconde,  $2 \text{CO Az}^2 \text{H}^4 3 \text{HgO}$ , est obtenu en mélangeant une solution d'urée avec la potasse caustique et en ajoutant une solution de chlorure mercurique ; il se forme un précipité blanc gélatineux, qui, lavé, chauffé sur l'eau bouillante, se transforme en une poudre grenue d'un rouge rougeâtre.

La troisième,  $\text{CO Az}^2 \text{H}^4 2 \text{HgO}$ , se produit par le mélange d'urée en solution alcaline et d'azotate mercurique. Ce composé se forme aussi lorsqu'on ajoute peu à peu une solution d'azotate mercurique à une solution d'urée, en neutralisant de temps en temps par l'eau de baryte ou par une solution de carbonate de sodium ; à un certain moment, le précipité, au lieu d'être blanc, devient jaune, c'est du sous-azotate mercurique ; à ce moment toute l'urée est précipitée.

Liebig a appliqué cette réaction à un procédé de dosage de l'urée.

*Urée argentique.* — En introduisant de l'oxyde d'argent récemment précipité dans une solution aqueuse d'urée et en chauffant doucement, Liebig a obtenu un dérivé argentique d'urée ; l'oxyde d'argent se convertit en une poudre grise ou d'un gris jaunâtre, formée de petits cristaux microscopiques, qui, d'après Liebig, auraient la formule  $2 \text{CO Az}^2 \text{H}^4 3 \text{Ag}^2 \text{O}$ . Mulder a obtenu ce dérivé en ajoutant de la soude à une solution de 2 p. d'urée pour 5 p. d'azotate d'argent ; chauffé avec de l'eau, ce composé donne de l'urée et de l'oxyde d'argent.

Ponomareff a démontré que le sulfure de carbone donne de l'urée et de l'oxysulfure de carbone :



La sulfo-urée  $\text{CS Az}^2 \text{H}^4$ , réagissant sur l'urée diargenti-

que, donne du sulfure d'argent, de l'urée et de la cyanamide.  
 $CS Az^2 H^4 + CO Az^2 H^2 Ag^2 = Ag^2 S + CO Az^2 H^4 + CAz^2 H^2$

### Combinaisons de l'urée avec les sels.

L'urée se combine avec beaucoup de sels ; plusieurs de ces combinaisons résistent à l'action décomposante de l'eau et l'acide azotique et l'acide oxalique ne séparent pas d'urée. Les principaux dérivés ont été décrits par Werther.

*Azotate de mercure et urée.* — Liebig a montré qu'il se forme trois combinaisons :

La première,  $2 CO Az^2 H^4 (AzO^3)^2 Hg, HgO, H^2 O$ , est obtenue en versant une solution d'azotate d'urée dans une solution d'azotate mercurique, moyennement étendue et additionnée d'acide azotique jusqu'à production d'un léger trouble ; on filtre la liqueur et, après 24 heures il se dépose de petites tables rectangulaires ; l'eau bouillante détruit les cristaux.

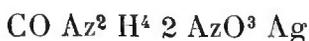
La seconde,  $2 CO Az^2 H^4 (AzO^3)^2 Hg, 2HgO, H^2 O$ , s'obtient en ajoutant une solution étendue d'azotate mercurique à une solution d'urée tant qu'il se forme un précipité et qu'on abandonne la bouillie blanche à 40 ou 50° ; le précipité se convertit en paillettes hexagones, mélangé avec la première et la troisième combinaison.

La troisième,  $2 CO Az^2 H^4 (AzO^3)^2 Hg, 3 HgO, H^2 O$ , se prépare en précipitant à chaud une solution d'urée par une solution étendue d'azotate mercurique et abandonnant le précipité ; les cristaux sont formés par de petites aiguilles groupées concentriquement.

*Azotate d'argent et urée.* — Werther l'a obtenu en mélangeant des solutions concentrées de molécules égales d'azotate d'argent et d'urée, qui donnent un composé cristallin à gros prismes clinorhombiques. Ils sont solubles sans se décomposer dans l'alcool, l'eau chaude et l'eau froide ; par l'ébullition ce dérivé se décompose en donnant de l'azotate d'ammonium et du cyanate d'argent. L'acide azotique lui enlève une partie de l'urée à l'état d'azotate d'urée ; chauffés brusquement, les cristaux se décomposent avec explosion.

En mélangeant une solution aqueuse renfermant 2 ou 3

molécules de nitrate d'argent avec une molécule de nitrate d'urée, en abandonnant la solution dans le vide, il se sépare des cristaux de la précédente combinaison ; mais, de plus, on trouve de gros prismes appartenant au système orthorhombique, c'est-à-dire à un nouveau dérivé.



*Azotate de calcium et urée*,  $6 \text{ CO Az}^2 \text{H}^4 (\text{AzO}^3)^2 \text{ CA}$ . — Werther l'a obtenu, en mélangeant des solutions alcooliques des constituants, il se forme des cristaux ; l'acide azotique ne sépare pas l'urée, mais l'acide oxalique donne dans la solution un précipité d'oxalate de calcium et d'oxalate d'urée.

*Azotate de magnésium et urée*,  $4 \text{ COAz}^2 \text{H}^4 (\text{AzO}^3)^2 \text{ Ng}$ . — S'obtient en mélangeant des solutions des constituants dans l'alcool absolu ; par l'évaporation dans le vide, il se sépare de gros prismes clinorhombiques, fusibles à  $85^\circ$ , sans décomposition ; l'ébullition de leur solution ne les altère pas ; l'acide oxalique n'en précipite pas l'urée ; l'acide azotique en précipite une partie.

*Chlorure de sodium et urée*,  $\text{CO Az}^2 \text{H}^4 \text{ Na Cl H}^2 \text{ O}$ . — Werther l'a obtenu en prismes clinorhombiques, en évaporant une solution saturée à chaud de molécules égales de chlorure de sodium et d'urée ; ces cristaux fondent à  $60-70^\circ$ , sont solubles dans l'eau, se décomposent en partie par l'alcool absolu.

Leur solution aqueuse et concentrée précipite par l'acide azotique ; avec l'acide oxalique, il ne se produit d'oxalate d'urée qu'à la longue ou par évaporation. On peut étendre la solution de 10 à 12 fois son volume d'alcool, sans que rien ne se précipite, et alors l'acide azotique n'y forme pas d'azotate d'urée.

*Azotate de sodium et urée*,  $\text{CO Az}^2 \text{H}^4 \text{ Az O}^3 \text{ Na, H}^2 \text{ O}$ . — Werther l'a obtenu en cristaux prismatiques, par le refroidissement du mélange de solutions aqueuses chaudes d'azotate de sodium et d'urée les cristaux commencent à fondre à  $35^\circ$ , mais la fusion n'est pas complète à  $100^\circ$ , vers  $140^\circ$  ils se décomposent. Ni l'acide azotique, ni l'acide oxalique ne donnent de précipité dans la solution aqueuse.

*Chlorure mercurique et urée*,  $\text{CO Az}^2 \text{H}^4 \text{ HgCl}^2$  — Wer-

ther l'a vu se former par le refroidissement des solutions alcooliques bouillantes d'urée et de chlorure mercurique; il cristallise en cristaux nacrés, peu solubles dans l'eau. décomposables par l'eau bouillante.

Werther n'a rien obtenu avec les azotates de baryum, de potassium, de strontium, ni avec les chlorures d'ammonium, de baryum et de potassium. Avec le chlorure de strontium, il a obtenu une combinaison très déliquescente.

LAURENT et GERHARDT. — *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. XIX, p. 94.

WIEDEMANN-POGGEND. — *Ann.*, t. LXXIV, p. 67.

VÖHLER. — *Ann. de Chim. et de Phys.*, 1831, t. XLVI, p. 28.

VAN TIEGHEM. — C. R., t. LVIII, p. 210, et *Bull. de la Soc. Chim.* 1864, t. II, p. 61.

MUSCULUS. — C. R., t. LXXXII, p. 333, *Bull. de la Soc. de Chim.*, 1876, t. XXVI, p. 470.

WURTZ. — C. R., t. XXIV, p. 436.

PELOUZE. — *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. VI, p. 65.

LECANU. — *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. LXXIV, p. 90.

SCHIEL. — *Ann. der Chim. u. Pharm.*, t. CXII, p. 73, et *Répert. de Chim. pure*, 1860, p. 190.

D. W. HOFMANN. — *Deutsch. chem. Gesells.*, t. IV, p. 262, et *Bull. de la Soc. chimique*, t. XV, p. 197.

D. W. HOFMANN. — C. R., t. LII, p. 1011, et *Répertoire de Chimie pure*, 1861, p. 274.

HLASIWETZ et D. GRABOWSKI. — *Ann. de Chim. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 115, et *Bull. de la Soc. Chimique*, 1866, t. V, p. 133.

G. VOGT et E. GRIMAUZ. — *Bull. de la Soc. chimique*, 1891, t. XVI, p. 3.

CAHOURS et HOFMANN. — *Allylurée. Ann. de Chim. et de Phys.*, t. L, p. 432.

E. GRIMAUZ. — *Bulletin de la Société chimique*, 1876, t. XXV, p. 241.

HENRY. — C. R., t. LIV, p. 519, et *Répert. de Chimie pure*, 1862, p. 155.

LANDENBURG. — *Zeitsch. für Chim.*, 1869, p. 253.

GORUP-BESANEZ. — *Bulletin de la Soc. chimique*, 1863, p. 421.

WANKLYN et GAMGEE. — *Journ. of the Chim. Society*, t. VI, p. 25.

SCHREITZ, MARSH et GEUTHER. — *Bull. de la Soc. Chimique*, 1868, t. X, p. 460.

POENSGEN. — *Ann. der Chim. u. Pharm.*, t. CXXVIII, p. 339, et *Bull. Soc. Chim.*, 1864, t. I, p. 275.

- HALLWACHS. — *Ann. der Chim. u. Pharm.*, t. CLIII, p. 293, et *Bull. Soc. Chim.*, 1870, t. XIV, p. 220.
- CLAUS. — *Deutsche Chim. Gesellsch.*, t. IV, p. 140, et *Bull. de la Soc. Chimique*, 1871, t. XV, p. 200.
- PELOUZE. — *Ann. de Chimie et de Phys.*, t. VI, p. 68.
- LUBAVINE. — *Deutsche Chim. Gesellsch.*, t. III, p. 303, et *Bull. de la Soc. Chim.*, 1870, t. XIV, p. 332.
- SIMON. — Diallylurée. *Ann. der chem. u. Pharm.*, t. XXXIII, p. 258.
- WILL. — Même sujet. *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. LII, p. 25.
- CAHOURS et HOFMANN. — Même sujet. *Ann. Chim. et Phys.*, t. III.
- HOFMANN. — Phénylurée, nitro-phénylurée. *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. LVII, p. 265 ; t. LXX, p. 129, et t. XXVIII, p. 439.
- WURTZ. — Phényléthylurée. *Compte rendu de l'Académie*, t. XXXII, p. 417.
- BÆYER. — Hydantoïne et acide hydantoïque. *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CXVIII, p. 178, t. CXIX, p. 126, t. CXXX, p. 129.
- HEINTZ. — Ethylhydantoïne. *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIII, p. 65, et *Bull. Soc. Chim.*, 1865, t. IV, p. 151.
- NEUBAUER. — Méthylhydantoïne. *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CXXXVII, p. 288, et *Bull. Soc. Chim.*, 1867, t. VII, p. 457.
- STRECKER et REINECK. — Acide hydantoïque. *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CXXXI, p. 119.
- REINECK. — Même sujet. *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 219.
- HERZOG. — Même sujet. *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CXXXVI, p. 278.

### Combinaisons de l'urée avec les oxydes.

- LIEBIG. — *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. LXXX, p. 123 ; t. LXXXI, p. 128 ; t. LXXXII, p. 232 ; t. LXXXV, p. 289.
- DESSAIGNES. — *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. XXXIV, p. 143.
- MULDER. — *Deutsche Chem. Gesellsch.*, t. VI, p. 1019, *Bull. de la Soc. chim.*, 1873, t. XX, p. 539.

### Combinaisons de l'urée avec les sels.

- VERTHÉ. — *Journal für prakt. Chem.*, t. XXXVI, p. 51. *Ann. de Millon*, 1846, p. 388.
- WELTZIEN. — *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CVII, p. 219 et t. CXXXII, p. 219. *Répert. de chimie pure*, 1859, p. 73, *Bull. de Soc. chim.*, 1865, t. III, p. 303.

### Sels d'urée.

- REGNAULT. — *Ann. de Chim. et de Phys.*, 1836, t. LXVIII, p. 155.  
PELOUZE. — *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. VI, p. 69.  
BUNTE. — *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CLI, p. 181, et *Bull. de la Soc. Chim.*, 1869, t. XIII, p. 237.  
DE VRIJ. — *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. LXI, p. 248.  
DESSAIGNES. — *Journ. de Pharm.*, t. XXV, p. 31.  
SCHMELTZER et BIRNBAUM. — *Zeitsch. für Chem.*, 1869, p. 206, *Bull. de la Soc. chim.*, 1869, t. XII, p. 257.  
LEHMANN. — *Buchner's Repert.*, t. XV, p. 224.  
KODWEISS. — *Ann. de Poggend.*, t. XIX, p. 1.  
WIEDEMANN. — *Même recueil*, t. LXXIV, p. 67.  
FINCKH. — *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CXXIV, p. 351, et *Bull. de la Soc. chim.*, 1863, p. 377.

### Urées composées.

- HOFMANN. — *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. CLXI, p. 377.  
HOFMANN. — *Ann. der Chem. u. Pharm.*, 1846, t. LVII, p. 265.  
WURTZ. — *Compt. rend.*, 1848, t. XXVII, p. 240 ; t. XXXII, p. 414 ; *Répert. de Chim. pure*, 1862, p. 199.  
VOLHARDT. — *Compt. rend.*, t. LII, p. 664 ; *Répert. de Chim. pure*, 1861, p. 361.  
HOFMANN. — *Deutsche Chem. Gesellsch.*, t. II, p. 600. *Bull. de la Soc. chim.*, t. XXII, p. 82.  
WERTH. — *Deutsche Chem. Gesellsch.*, t. VII, p. 10. *Bull. de la Soc. chim.*, t. XXII, p. 82.  
WURTZ. — *Bull. de la Soc. chim.*, 1867, t. VII, p. 141.  
CANNIZZARO. — *Gaz. chim. ital.*, t. I, p. 41 ; *Bull. de la Soc. chim.*, 1871, t. XV, p. 153.  
LETTES. — *Deutsche Chem. Gesellsch.*, t. V, p. 90, *Bull. de la Soc. chim.*, 1872, t. XVII, p. 324.  
CAMPISI et AMATO. — *Gaz. chim. ital.*, t. 1, p. 39 ; *Bull. de la Soc. chim.*, 1871, t. XV, p. 134.  
P'ATERNI et SPICA. — *Deutsche Chem. Gesellsch.*, t. IX, p. 81. *Bull. de la Soc. chim.*, 1876, t. XXVI, p. 308.  
MICHLER. — Crésylurée. *Deutsche Chem. Gesellsch.*, t. IX, p. 710 *Bull. Soc. chim.*, 1877, t. XXVII, p. 18.  
RAAB. — Cymylurée. *Deutsche Chem. Gesellsch.*, t. VIII, p. 1148 *Bull. de la Soc. chim.*, 1876, t. XXV, p. 325.  
VON ZOTTA. — Chlorhydrate de diéthylhydrazinurée. *Ann. der*

- Chim. u Pharm.*, t. CLXXIX, p. 101, et *Bull. Soc. chim.*, 1876, t. XXVI, p. 170.
- FRISCHER. — Même sujet. *Deutsche Chem. Gesellsch.*, t. IX, p. 111 et *Bull. Soc. Chim.*, 1876, t. XXVI, p. 363.
- MICHLER. — Tétréthylurée. *Deutsche Chem. Gesells.*, t. VIII, p. 1664 *Bull. Soc. Chim.*, 1876, t. XXVI, p. 276.
- PELOUZE et CAHOURS. — Hexylurée. *Bull. Soc. Chimique*, 1863 p. 228.
- CHYDENIUS. — Isohexylurée. *Bull. Soc. Chim.*, 1867, t. VII, p. 461.
- MICHLER. — Diphénylurée. *Deuts. Chem Gesells.*, t. IX, p. 396, et *Bull. Soc. Chim.*, 1876, t. XXVI, p. 455.
- MICHLER. — Diphényldiéthylurée. *Deuts. Chem. Gesells.*, t. IX, p. 710, et *Bull. Soc. Chim.*, 1877, t. XXVII, p. 17
- GIRARD et WILLM. — Tétraphénylurée. *Bull. de la Soc. chim.*, 1876, t. XXV, p. 252.
- GENZ. — Xylylurée. *Deuts. Chem. Gesells.*, t. III, p. 225, et *Bull. Soc. Chim.*, 1870, t. XIV, p. 309.
- GASPARD BRUGNATELLI. — De l'alloxane. *Ann. de Chimie et de Physique*, 1817, t. VIII, p. 201.
- LIEBIG et WÖHLER. — Même sujet. *Ann. der Chim. u. Pharm.*, t. XXVI, p. 256.
- FRITZSCHE. — Même sujet. *Journ. für prakt. Chem.*, t. XIV, p. 237.
- SCHLIEPER. — *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. LV, p. 253.
- BÆYER. — Acide barbiturique. *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CXXVII, p. 1 et 199; t. CXXX, p. 129 t. CXXXI, p. 291 et un Extrait *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. III, p. 477 et t. IV, p. 478.
- LIEBIG et WÖHLER. — Acide dialurique. *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. XXVI, p. 276.
- BÆYER. — Même sujet. Même recueil, t. CXXX, p. 161.
- STRECKER. — Même sujet. Même recueil, t. CXIII, p. 49.
- LIEBIG et WÖHLER. — Acide oxalurique. *Ann. de chimie et de Physique*, 1838, t. LXVIII, p. 276.
- LIEBIG et WÖHLER. — Acide parabanique. *Ann. de Chimie et de Physique*, 1838, t. LXVIII, p. 273.
- BAUMERT. — Même sujet. *Ann. de Pogendorft*, t. CX, p. 93.
- HEINTZ. — Même recueil, t. CXI, p. 436.
- PONOMAREFT. — Même sujet. *Bull. de la Soc. chimique*, 1872, t. XVIII, p. 97.
-

## CHAPITRE II

### Des uréides

---

Les uréides ou urées composées sont des combinaisons qui dérivent de l'urée et qui sont formées par la substitution de radicaux alcooliques ou de radicaux acides à un ou à plusieurs atomes de l'hydrogène de l'urée — les propriétés générales sont subordonnées à la nature des groupes substitués.

On les divise en deux groupes : les urées composées à radicaux alcooliques et les urées à radicaux acides. Ces deux classes comprennent des subdivisions suivant que les radicaux sont mono ou polyatomiques.

Parmi les urées à radicaux acides, les uns renferment le groupe  $\text{CO}^2\text{H}$  et jouissent de propriétés acides, on les nomme acides uréiques ou uramiques ; à ces acides uréiques correspondent des sels, des amides et des éthers ; les autres sont neutres.

#### I. URÉIDES A RADICAUX ALCOOLIQUES

La première uréide est la phénylurée obtenue par Hofmann dans l'action de l'acide cyanique sur l'aniline. Gerhardt considère à tort comme de la phénylurée l'amido-benzamide de Chancel :  $\text{C}^6\text{H}^4(\text{AzH}^2)\text{CO AzH}^2$

Mais les travaux qui ont le plus contribué à éclaircir cette question sont ceux de Wurtz en 1848. En 1861, Hofmann montra que le composé de Chancel différait des urées.

##### A. URÉIDES A RADICAUX ALCOOLIQUES MONOATOMIQUES.

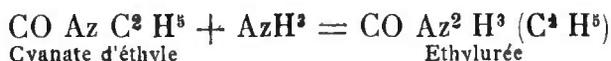
Hofmann et Wurtz ont montré qu'elles dérivent du remplacement de 1, 2, 3 ou 4 atomes d'hydrogène de l'urée par des radicaux alcooliques, on a ainsi les formules :

$\text{CO Az}^2 \text{H}^3 \text{R}$ .  $\text{CO Az}^2 \text{H}^2 \text{R}^2$   $\text{CO Az}^2 \text{H} \text{R}^3$ ,  $\text{CO Az}^2 \text{R}^4$ .  
R étant un radical monoatomique.

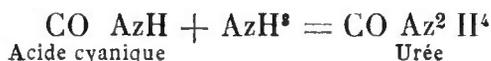
La manière de les obtenir consiste, d'après Hofmann et Wurtz, à fixer sur une ammoniaque composée de l'acide cyanique, ou d'après Wurtz, à décomposer par l'ammoniaque ou les ammoniaques composés, les éthers cyaniques ; par exemple, l'éthylurée se forme par l'union de l'acide cyanique et de l'éthylamine.



Ou bien dans l'action de l'ammoniaque sur le cyanate d'éthyle.



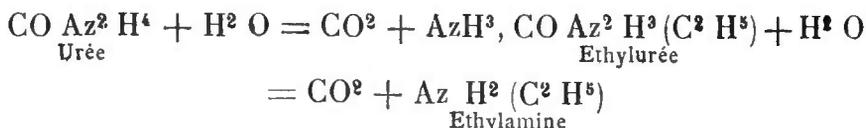
Ces deux modes de production sont les analogues de ce qui se passe pour l'urée.



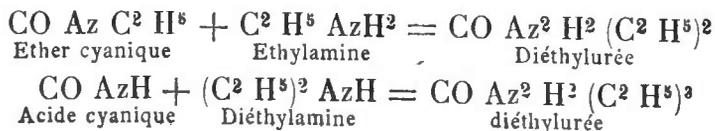
La manière d'opérer est la suivante : on fait réagir sur un sel de l'ammoniaque composée, du cyanate de potassium ; Wurtz a préparé la méthylurée en évaporant le mélange de cyanate de potassium et le sulfate de méthylamine.

Pour l'autre manière, on dissout l'éther cyanique dans de l'ammoniaque et on évapore,

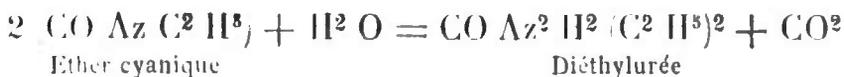
Ces uréides, traitées par les alcalis, donnent, comme l'urée, de l'acide carbonique et une ammoniaque composée :



Les urées di- et trisubstituées se produisent comme les urées monoalcooliques, par l'action de l'acide cyanique ou des éthers cyaniques sur les ammoniaques primaires ou secondaires :



Wurtz a montré que les urées dialcooliques prennent naissance dans l'action de l'eau sur les éthers cyaniques et qu'il se dégage de l'acide carbonique :

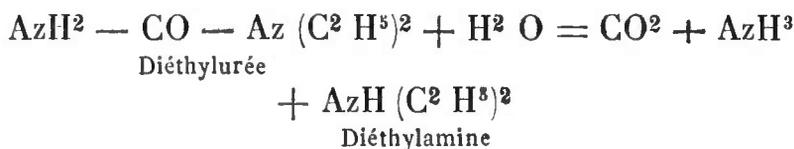


Théoriquement, on peut admettre que l'eau décompose une molécule d'éther cyanique en acide carbonique et en éthylamine, qui réagit sur une partie d'éther cyanique non décomposé pour donner la diéthylurée.

Lorsque les urées dialcooliques sont formées par l'action de l'acide cyanique sur une amine secondaire, par exemple, la diéthylurée provenant de la diéthylamine, les deux radicaux alcooliques dans une molécule d'ammoniaque y restent attachés et la diéthylurée aura pour formule :



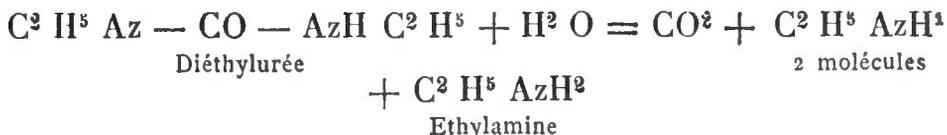
qui, traitée par les alcalis, donne de l'acide carbonique, de l'ammoniaque et de la diéthylamine :



Au contraire, la diéthylurée, formée de l'union de l'éther cyanique et de l'éthylamine présente une constitution différente ; les deux groupes alcooliques sont fixés l'un à l'azote de l'éther cyanique, l'autre à l'azote de l'éthylamine, ils restent indépendants :



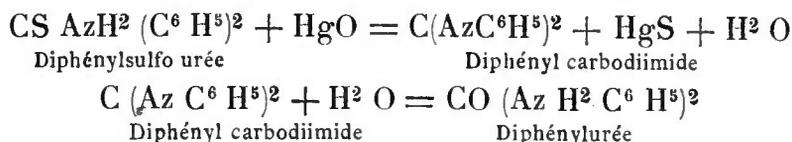
Cette constitution explique le dédoublement en acide carbonique et en deux molécules d'éthylamine.



Puisque les urées dialcooliques contiennent les mêmes groupes alcooliques, on a donc un cas d'isomérisie, comme l'a démontré Volhard ; celles qui sont formées par l'union de

l'acide cyanique et d'une amine secondaire, donnent en se décomposant une amine secondaire, de l'ammoniaque et de l'acide carbonique (la formule générale étant  $AzH^2 - CO - AzR^2$ ), tandis que les autres, formées par l'union de l'éther cyanique et d'une amine primaire, ou par l'action de l'eau sur les éthers cyaniques, se dédoublent en deux molécules d'amine primaire et de l'acide carbonique (formule générale étant  $AzHR - CO - AzHR$ ).

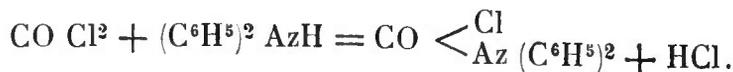
De plus, les urées dialcooliques se produisent également par la désulfuration des sulfo-urées disubstituées ; ainsi Hofmann a montré que la diéthylsulfo-urée en solution aqueuse traitée à l'ébullition par l'oxyde de mercure donne de la diéthylurée. La diphénylsulfo-urée donne, comme l'a montré Werth, une petite quantité de diphénylurée ; la réaction se fait en deux phases : il se forme d'abord une cyanamide carbodiimide disubstituée, qui fixe de l'eau pour en convertir en urée :



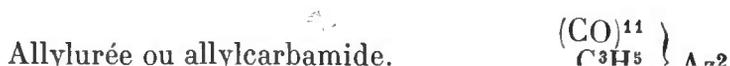
Les uréestétra-substituées sont obtenues dans l'action du gaz chloroxycarbonique sur les amines secondaires, Michler a produit ainsi la tétréthylurée :



Avec l'éthylamine, la diphenylamine, il se forme des intermédiaires résultant de l'action d'une molécule d'ammoniaque sur le chlorure de carbonyle,



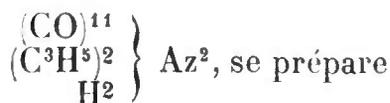
Michler a montré que ces corps chloro-uréide diphenylique, chloro-uréide éthylphénylique, chauffés à une plus haute température avec des ammoniaques secondaires, donnent naissance à des urées tétrasubstituées.



Lorsqu'on dissout le cyanate d'allyle dans l'ammoniaque et que l'on évapore, il se forme des cristaux d'allylurée :



Diallylurée ou sinapoline



en faisant chauffer le cyanate

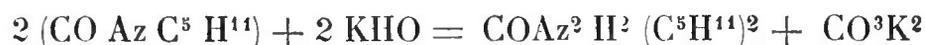
d'allyle avec de l'eau, il prend une consistance butyreuse et se solidifie :  $2 C^4H^8AzO + H^2 O = CO^2 + C^7H^{12}Az^2 O$  ; la diallylurée apparaît en feuilles cristallines, grasses au toucher.

Wurtz a fait voir que l'*amylurée*  $CO Az^2 H^3 C^5H^{11}$  (C<sup>5</sup>H<sup>11</sup>) se produit par l'action de l'ammoniaque sur le cyanate d'amyle, elle est en cristaux lamelleux.

L'isoamylurée, isomère de la précédente, s'obtient au moyen du cyanate d'isoamyle ou cyanate d'amylène correspondant à l'isoalcool. découvert par Wurtz et appelé hydrate d'amylène.

On agite le cyanate d'isoamyle avec de l'ammoniaque aqueuse ; en 24 heures, il se prend en masse solide d'isoamylurée, qui apparaît sous la forme de magnifiques aiguilles fusibles à 150°, solubles à 79 parties d'eau à 27° ; chauffée à 250° avec de la potasse concentrée, elle donne l'isoamylamine. Quand on l'imbibe d'acide azotique, elle donne un liquide oléagineux, qui fournit des cristaux d'azotate d'urée, comme Wurtz l'a démontré.

*Diisoamylurée.* — Le cyanate d'isoamyle, sous l'influence de la potasse ne se dédouble pas ; mais la réaction s'arrête à moitié ; dans une première phase l'isoamylamine mise en liberté, se combine avec le cyanate d'isoamyle pour donner la diisoamylurée.  $CO Az^2 H^3 (C^5H^{11})^2$  d'après l'équation :



Cette urée se sublime en aiguilles, presque insolubles dans l'eau ; la potasse ne la décompose qu'après une chauffe de plusieurs heures ; avec la potasse concentrée à 150°, à 160° elle donne de l'isoamylamine ; sa formule est donc : C<sup>5</sup>H<sup>11</sup>, HAz-CO-AzH, C<sup>5</sup>H<sup>11</sup>

L'étude des benzylurées a été faite par Cannizzaro et Letts.

La *monobenzylurée*,  $COAz^2 H^3 (C^7H^7)$  se forme par l'action de l'ammoniaque sur le cyanate de benzyle, obtenu au moyen du chlorure de benzyle et du cyanate de potassium ou de cyanate d'argent ; un autre moyen de l'obtenir c'est de chauffer du

chlorure de benzyle avec de l'urée et de l'alcool ; il se forme en même temps de la dibenzylurée ; on les sépare par un traitement à l'eau, qui dissout l'urée monobenzylrique. La monobenzylurée cristallise en aiguilles, fusibles à 147° chauffée à 200°, elle donne de l'ammoniaque et un sublimé de dibenzylurée.

La *dibenzylurée*,  $\text{CO (AzH C}^7\text{ H}^7)^2$ , s'obtient par l'action de l'eau à 100° sur le cyanate de benzyle ou par l'action de la chaleur sur l'urée monobenzylrique. Campisi et Amato ont montré que la dibenzylurée se produit aussi par l'action à 100° du nitrate d'urée sur l'alcool benzylrique. Si l'on chauffe à 150-160°, c'est du carbonate de benzyle qui prend naissance. Cette dibenzylurée cristallisée en aiguilles fusibles à 167° est soluble dans l'alcool et insoluble dans l'eau.

Paterno et Spica ont obtenu une dibenzylurée isomère  $\text{AzH}^2\text{ CO-Az (C}^7\text{H}^7)^2$  en soumettant à l'ébullition une solution de chlorhydrate de dibenzylamine avec du cyanate de potassium ; cette dibenzylurée cristallise en gros prismes peu solubles dans l'eau, fusibles à 124°.

*Benzylphénylurée*. —  $\text{CO AzH C}^6\text{H}^5\text{ AzH C}^7\text{H}^7$  D'après Letts le cyanate de benzyle s'échauffe au contact de l'aniline ; en se refroidissant, le mélange se prend en masse cristalline brune de benzylphénylurée, qui recristallise dans l'alcool, se présente sous forme d'aiguilles blanches, fusibles à 168° et insolubles dans l'eau.

La *crésylurée*,  $\text{AzH C}^7\text{ H}^7 - \text{CO} - \text{AzH C}^7\text{ H}^7$  a été obtenue par Michler à l'aide du chlorure de carbonyle, réagissant sous la paratolindine ou par l'action prolongée d'un excès de paratolindine sur la chlorouréide diphénylique ; elle est fusible à 256°, peu soluble dans l'alcool.

La *cymylphénylurée*,  $\text{CO} < \begin{matrix} \text{AzH (C}^{10}\text{ H}^{13}) \\ \text{AzH (C}^8\text{ H}^5) \end{matrix}$  se forme d'après Raab, par l'action de l'aniline sur le cyanate de cymyle ; elle cristallise en fines aiguilles fusibles à 146°, solubles dans l'alcool bouillant et insoluble dans l'eau.

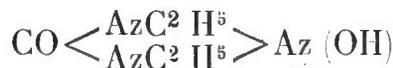
La *cymylurée*,  $\text{CO Az}^2\text{ H}^3\text{ (C}^{10}\text{ H}^{13})$ . — Raab l'a obtenue par l'action de l'ammoniaque sur le cyanate de cymyle,  $\text{C}^{10}\text{ H}^{13}\text{ CoAz}$  : elle est en aiguilles, fusibles à 133° solubles dans l'eau.

*Des éthylurées.* — Wurtz a obtenu l'éthylurée  $\text{Co Az}^2 \text{H}^3$  ( $\text{C}^2 \text{H}^5$ ) en faisant réagir l'ammoniaque sur l'éther cyanique. il en résulte des prismes rhomboïdaux obliques : l'éthylurée, soumise à la distillation sèche, donne du cyanurate diéthylique  $\text{C}^3 \text{Az}^3 \text{O}^3 \text{H}(\text{C}^2 \text{H}^5)^2$ . L'azotate diéthylurée  $\text{C}^3 \text{H}^8 \text{Az}^2 \text{o Azo}^3 \text{H}$  ne précipite pas si l'on ajoute de l'acide azotique à l'éthylurée, mais il cristallise de sa solution dans le vide.

La diéthylurée,  $\text{AzH C}^2 \text{H}^5 - \text{CO} - \text{AzH C}^2 \text{H}^5$ , se résout par l'action de la potasse en éthylamine et en acide carbonique ; elle se forme soit par l'action de l'eau sur l'éther cyanique, soit par la combinaison de l'éthylamine et de l'éther cyanique ; elle cristallise en prismes, solubles dans l'alcool et dans l'eau, fusibles à  $112^\circ$

Volhardt a préparé une diéthylurée isomérique,  $\text{AzH}^3 - \text{CO} - \text{Az}(\text{C}^2 \text{H}^5)^2$ , avec l'acide cyanique et la diéthylamine ; elle se dédouble par les alcalis en ammoniaque, en diéthylamine et en acide carbonique.

En traitant la diéthylurée en solution et l'acide azotique étendu, par l'azotite de potassium et évitant l'échauffement, Zotta a obtenu un composé huileux :



Fischer a montré que ce corps est de la nitrosodiéthylurée  $(\text{C}^2 \text{H}^5) \text{AzH} - \text{CO} - \text{Az} \left\langle \begin{array}{c} \text{AzO} \\ \text{C}^2 \text{H}^5 \end{array} \right\rangle$

Ce corps s'obtient en faisant passer un excès d'azoteux dans une solution de diéthylurée. Après l'évaporation de l'éther, on lave l'huile jaune avec de l'eau, on redissout dans l'éther, on sèche avec du chlorure de calcium, on évapore l'éther à basse température ; le résidu huileux laissé dans le vide, donne pendant l'hiver des lames rhomboïdales ; traitées en solution alcoolique et l'acide acétique et la poudre de zinc, la nitrosodiéthylurée se convertit en diéthylhydrazinurée :



Ce dernier corps se décompose en éthylamine, éthylhydrazine et acide carbonique. Le chlorhydrate de diéthylhydrazine

nurée cristallise en aiguilles, comme l'ont montré Zotta et Fischer.

La *triéthylurée*,  $\text{AzHC}^2\text{H}^5 - \text{CO} - \text{Az}(\text{C}^2\text{H}^5)^2$  a été obtenu par Wurtz et Hofmann en ajoutant du cyanate d'éthyle à la diéthylamine ; elle est soluble dans l'alcool, l'éther et l'eau, fusible à  $63^\circ$ , distillant sans se décomposer à  $223^\circ$  ; elle donne avec la potasse de l'éthylamine et de la diéthylamine et ne se combine pas avec les acides.

La *tétréthylurée*,  $\text{COAz}^2(\text{C}^2\text{H}^5)^4$ , s'obtient, comme l'a montré Michler, en dirigeant un courant de gaz chloroxycarbonique dans l'essence de pétrole renfermant de la diéthylamine en solution ; le liquide s'échauffe et laisse déposer du chlorhydrate de diéthylamine ; on sépare en filtrant, on distille et on recueille au-dessus de  $200^\circ$ , puisque la tétréthylurée est bouillant vers  $205^\circ$ . Cette urée est un liquide, insoluble dans l'eau ou précipitée par les alcalis, se dissolvant dans les acides, les points de fusion des quatre urées éthyliques sont d'autant plus bas qu'elles renferment des groupes éthyliques.

L'*hexylurée*, ou caproylée,  $\text{COAz}^2\text{H}^3\text{C}^6\text{H}^{13}$ , bien étudiée par Pelouze et Cahours, a été obtenue au moyen du cyanate d'hexyle des pétroles d'Amérique. Elle apparaît sous forme d'écaillés éclatantes, solubles dans l'éther et dans l'alcool, décomposables par l'ébullition, avec une lessive de potasse concentrée. Le cyanate d'hexyle traité par l'eau donne la ditrexylurée  $\text{COAz}^2\text{H}^2(\text{C}^6\text{H}^{13})^2$

L'*isoxylurée*,  $\text{COAz}^2\text{H}^3\text{C}^6\text{H}^{13}$ , étudiée par Chydenius, a été obtenue au moyen de l'iodure hexylique ; cet iodure fournit un cyanate, qui, en contact avec l'ammoniaque aqueuse, se convertit en urée isohexylique. Elle cristallise en aiguilles très solubles dans l'alcool et dans l'éther, assez soluble dans l'eau bouillante ; elle fond à  $127^\circ$ , commence à bouillir à  $220^\circ$ , en se décomposant ; elle est attaquée par la potasse entre  $230$  et  $250^\circ$ , en donnant un liquide huileux.

*Des méthylurées* (Wurtz).— La *méthylurée*,  $\text{COAz}^2\text{H}^3\text{CH}^3$ , est obtenue par l'action de l'ammoniaque sur le cyanate de méthyle ou par l'évaporation d'une solution de cyanate de potassium et de sulfate de méthylamine ; elle cristallise en prismes

précipitée par l'acide azotique et l'acide oxalique ; l'azotate  $C^2 H^6 Az^2 O - AzO^3 H$ , cristallise en prismes rhomboïdaux.

La *diméthylurée*,  $AzH (CH^3) - CO - AzH (CH^3)$ , s'obtient au moyen de la méthylamine et du cyanate de méthyle ou par l'action de l'eau sur ces derniers ; les cristaux sont fusibles à  $99^\circ$ . L'azotate,  $C^3 H^8 Az^2 O - AzO^3 H$ , est formée de cristaux déliquescents.

La *méthyléthylurée*,  $AzH (C^2 H^8) - CO - AzH (CH^3)$ , est obtenue par l'éthylamine et le cyanate de méthyle ; les cristaux sont fusibles à  $52-53^\circ$ , distillant vers  $266^\circ$ .

La *naphtylurée* ou *naphtylcarbamide*,  $C^{11} H^{10} Az^2 O = CO < \begin{matrix} AzH (C^{10} H^7) \\ AzH^2 \end{matrix}$ , s'obtient en faisant agir l'acide cyanique gazeux dans la naphtylamine dissoute dans l'éther anhydre ; on évapore, on fait recristalliser dans l'alcool chaud. Elle cristallise en aiguilles, insolubles dans l'eau, très solubles dans l'éther et peu dans l'alcool.

Les *phénylurées* ou phénylcarbamides sont des dérivés phénylés de la carbamide ou urée. — La *phénylurée*,  $CO < \begin{matrix} AzH (C^6 H^5) \\ AzH^2 \end{matrix}$ , s'obtient de différentes manières : 1° en dirigeant dans de l'aniline anhydre et bien refroidie les vapeurs d'acide cyanique ; 2° en traitant le cyanate de phényle par l'ammoniaque, etc. Elle est très soluble dans l'éther et dans l'alcool ; quand on la chauffe, elle fond, se décompose en donnant de la diphénylurée et de l'acide cyanurique.

On obtient la *nitrophénylurée* en faisant agir le chlorure de cyanogène humide sur la nitraniline. — La *phényléthylurée* prend naissance dans la réaction du cyanate d'éthyle sur l'aniline.

La *diphénylurée* ou carbanilide se produit dans la réaction du gaz chloroxycarbonique sur l'aniline.

La *diphénylcrésylurée*.  $CO < \begin{matrix} AzH (C^7 H^7) \\ Az (C^6 H^5)_2 \end{matrix}$  se prépare d'après Michler, en traitant à  $130^\circ$  la chloro-uréide diphénylique par la paratoluidine ; elle est en aiguilles fusibles à  $130^\circ$  ; la potasse se décompose en paratoluidine et en diphénylamine. Avec un

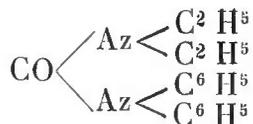
excès de toluidine et par une action de quelques heures on a de la dicrésylurée  $\text{CO} \begin{matrix} \text{AzH C}^7 \text{H}^7 \\ \text{AzH C}^7 \text{H}^7 \end{matrix}$ .

La *triphénylurée*,  $\text{CO Az}^2 \text{H} (\text{C}^6 \text{H}^5)^3$  se produit d'après Michler, dans l'action de l'aniline à 230°, sur la chloro-uréide diphenylique ; elle fond à 136°, est soluble dans l'alcool ; se dissout dans l'acide sulfurique avec une couleur bleue ; la potasse la dédouble en mettant en liberté de la diphenylamine et de l'aniline.

La *tétraphénylurée*,  $\text{COAz}^2 (\text{C}^6 \text{H}^5)^4$ , s'obtient, d'après Michler, Girard et Wilm, en chauffant vers 200° de la diphenylamine avec la chloro-uréide diphenylique ; elle cristallise, fond à 183°, est soluble dans l'alcool bouillant, est peu soluble dans l'alcool froid ; chauffée à 250° avec de l'acide chlorhydrique, elle se dédouble en diphenylamine et en acide carbonique.

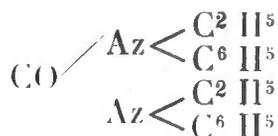
Michler en a décrit une autre, asymétrique, qui renferme les deux groupes  $\text{C}^6 \text{H}^5$ , fixés à un atome d'azote ; elle correspond à la diphenylamine  $\text{AzH} (\text{C}^6 \text{H}^5)^2$  ; on l'obtient au moyen d'un corps que donne le chloroxyde de carbone sur la diphenylamine et qui renferme  $\text{CO} \begin{matrix} \text{Cl} \\ \text{Az} (\text{C}^6 \text{H}^5)^2 \end{matrix}$  ; ce composé chloro-uréide diphenylique, traité par l'ammoniaque alcoolique à 100°, fournit la diphenylurée, asymétrique, à aiguilles fusibles à 189°, solubles dans l'acide sulfurique avec une couleur bleue dédoublee par la potasse fondante en diphenylamine ammoniacque et acide carbonique.

Les *diphényldiéthylurées*. — Michler en a décrit deux ; la première a pour formule :



et s'obtient par l'action de la diéthylamine sur la chloro-uréide diphenylique  $\text{CO, Cl Az} (\text{C}^6 \text{H}^5)^2$  ; la réaction est trop violente, il faut faire tomber peu à peu la solution aqueuse de diméthylamine dans la solution chloroformique de chlorure ; on chauffe au bain-marie. Elle est fusible à 54°, se dédouble par la potasse en diéthylamine et diphenylamine.

La seconde, symétrique :

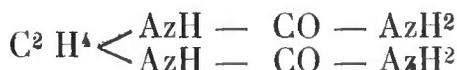


s'obtient par l'action de l'éthylaniline  $\text{AzHC}^2 \text{H}^5 \text{C}^6 \text{H}^5$  sur le chlorure de carbonyle ; il se forme un chlorure  $\text{CO ClAzC}^2 \text{H}^5 \text{C}^6 \text{H}^5$ , chauffé à  $130^\circ$  avec un acide d'éthylaniline ; elle cristalline et est fusible à  $79^\circ$  ; se dédouble par la potasse.

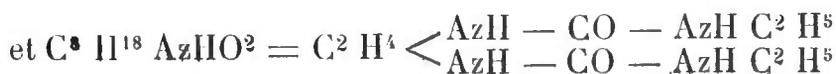
La *xylylurée*,  $\text{CO Az}^2 \text{H}^3 \text{C}^8 \text{H}^9$ , étudiée par Genz, se prépare au moyen de la xylidine retirée des portions supérieures de l'aniline du commerce ; les cristaux en aiguilles, fondent à  $180^\circ$ , sont insolubles dans l'eau froide et solubles dans l'alcool.

#### B. URÉES A RADICAUX ALCOOLIQUES DIATOMIQUES.

Ces urées ont été obtenues par Volhardt dans l'action des sels de diamines sur le cyanate d'argent. Ce sont des diurées, c'est-à-dire qu'elles dérivent de deux molécules d'urée soudées par le radical alcoolique diatomique, par exemple l'éthylène urée :



En outre, les autres atomes d'hydrogène peuvent être remplacés par des radicaux alcooliques ; on distingue deux éthylènes-urées, dans lesquelles entrent un même groupe  $\text{C}^2 \text{H}^5$  et qui offrent le même genre d'isomérisie que les urées diéthylées :

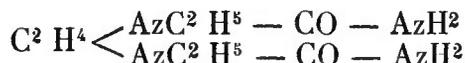


On ne connaît qu'une urée formée par la substitution d'un radical alcoolique diatomique à l'hydrogène, d'une molécule d'urée, c'est la crésylène urée  $\text{CO Az}^2 \text{H}^2 \text{C}^7 \text{H}^6$ .

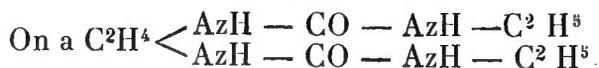
*Ethylène-urées.* — L'éthylène-urée,  $\text{C}^2 \text{H}^4 (\text{AzH}^2 \text{CoAzH}^2)$  s'obtient en traitant le chlorure d'éthylène diamine,  $\text{C}^2 \text{H}^{10} \text{Az}^2 \text{Cl}^2$  par le cyanate d'argent. on filtre, on évapore ; il se

sépare des prismes d'éthylène-urée, fondant à 172°, solubles dans l'alcool et dans l'eau, se décomposant par la potasse en éthylène diamine, en ammoniaque et en acide carbonique. Cette urée se dissout dans l'acide azotique et dans l'acide chlorhydrique sans s'y combiner ; elle donne un chloro-platinate cristallisé en prismes d'un rouge orange  $(C^4H^{10}Az^4O^2 HCl) PtCl^4$  et un chloro-aurate en écaille d'un jaune d'or ;  $C^4H^{10}Az^4O^2 HCl Au. Cl^3$

*Ethylène-urée diéthylique.* On connaît deux isomères, l'une est obtenue par l'action du cyanate d'argent sur le bromhydrate d'éthylène-diamine-diéthylique,  $C^2 H^4 Az^2 H^2 (C^2 H^5)^2 2HBr.$ , cristallise en aiguilles, très solubles dans l'alcool et dans l'eau, fusibles à 124° avec décomposition partielle ; elle donne du chloro-platinate  $(C^8H^{18}Az^4 O^2 HCl^2) Pt Cl^4$  Cette urée, sous l'influence de la potasse, se dédouble en ammoniaque, acide carbonique et éthylène diamine, diéthylique ; la formule de constitution rappelle son origine et son mode de décomposition.



L'autre éthylène-urée-diéthylique, prend naissance par l'addition du cyanate d'éthyle à l'éthylène-diamine anhydre. Elle cristallise en aiguilles, presque insolubles dans l'alcool absolu, peu solubles dans l'eau froide et dans l'alcool ordinaire, solubles dans l'eau bouillante. Elle entre en fusion à 201° et se solidifie à 185° ; la potasse la décompose en éthylamine, éthylène diamine et en acide carbonique.



La crésylène-urée,  $C^9H^{12}Az^4O^2 = C^7H^6 < \begin{matrix} AzH - CO - AzH^2 \\ AzH - CO - AzH^2 \end{matrix}$  a été étudiée par Strauss.

On l'obtient en faisant réagir le cyanate de potassium et le sulfate de la crésylène diamine, fusible à 99°  $C^7H^6Az^2 H^4$  ; elle cristallise en lamelles ou en aiguilles, fusibles à 220° ; elle se combine avec l'acide chlorhydrique et avec l'acide azotique. — Le *chlorhydrate* a pour formule  $C^9H^{12}Az^4O^2 2HCl$ . — La crésylène-urée se forme encore par l'action de l'ammoniaque

sur le cyanate de crésylène  $(C^7H^6)(CoAz)^2$  ; chauffée à  $110^\circ$  avec de l'iodure d'éthyle, elle donne la crésylène urée-diéthylique  $C^7H^6 < \begin{matrix} AzH - CO - AzHC^2 H^5 \\ AzH - CO - AzHC^2 H^5 \end{matrix} >$  fusible à  $175^\circ$ , comme l'a indiqué Lussy.

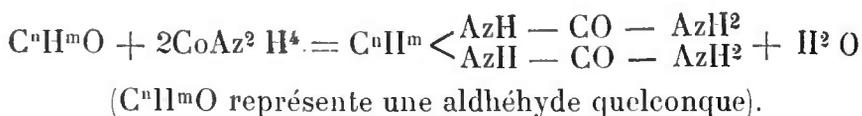
Une autre crésylène-urée résulte de la substitution du radical  $C^7H^6$  à deux atomes d'hydrogène d'une seule molécule d'urée et contient  $C^7H^6 < \begin{matrix} AzH \\ AzH \end{matrix} > CO$  elle prend naissance quand on désulfure la crésylène-sulfo-urée,  $C^7H^6 < \begin{matrix} AzH \\ AzH \end{matrix} > C^5$ , en la chauffant avec de l'oxyde de mercure et de l'alcool. Strauss l'a obtenue dans l'action du sulfate de crésylène-diamine sur le cyanate de potasse. Cette crésylène-urée est soluble dans l'éther et dans l'alcool et fond à  $112^\circ$ .

La *phénylène-urée*  $C^6H^4 < \begin{matrix} AzH - CO - AzH^2 \\ AzH - CO - AzH^2 \end{matrix} >$ , se produit d'après Wasder, quand on fait digérer le chlorhydrate de phénylène-diamine, fusible à  $63^\circ$ , avec le cyanate de potassium ; elle cristallise dans l'eau bouillante, très peu soluble dans l'eau bouillante, fusible à  $300^\circ$ , donnant par sublimation des aiguilles étoilées.

### C. URÉES A RADICAUX HYDRO-CARBURÉS DIATOMIQUES RÉSIDUS DES ALDÉHYDES.

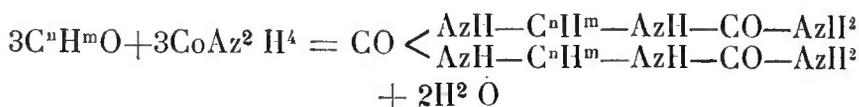
Les aldéhydes et l'urée s'unissent avec élimination d'eau. La première réaction de cet ordre est due à Laurent et Gerhardt une benzoyl-uréide dérivant de l'union de trois molécules d'aldéhyde benzoïque et de quatre molécules d'urée avec élimination de trois molécules d'eau. Mais le travail le plus important sur les uréides aldéhydiques, est celui de Hugo Schiff, qui décrit successivement les uréides formées par l'aldéhyde œnanthylique, par l'aldéhyde benzoïque et par l'aldéhyde salicylique. Le même auteur a montré que dans l'action d'une aldéhyde sur l'urée, on obtient des combinaisons multiples constituant des urées condensées, suivant les proportions des substances mises en présence et les conditions de la réaction. En faisant réagir une aldéhyde sur des solutions aqueuses ou alcooliques d'urée.

on obtient des diurées provenant de l'union d'une molécule d'aldéhyde et de deux molécules d'urée avec élimination d'une molécule d'eau :



En employant l'urée en poudre, on a une triurée.

Par l'union de 2 molécules d'aldéhyde et de trois molécules d'urée avec élimination de deux molécules d'eau,



on obtient des tétra-urées et des hexa-urées par l'action d'un excès d'aldéhyde sur les urées précédentes.

La formule générale suivante représente ces urées condensées :  $nC^nH^mO + (n + 1) COAz^2H^4 - nH^2O$ . L'oxygène du groupe CHO des aldéhydes est enlevé à l'état d'eau en s'unissant à 2 atomes d'hydrogène de deux molécules d'urée ; le résidu diatomique de l'aldéhyde établit une soudure entre les restes des deux molécules d'urée, pour produire une diuréide. De plus, cette diuréide et une nouvelle molécule d'urée peuvent être liées par un autre résidu diatomique d'aldéhyde, ce qui donne la triurée.

Enfin, une réaction du même ordre produit des urées plus condensées.

Toutefois, les combinaisons des aldéhydes et de l'urée ne sont pas toutes dans ces rapports ; par exemple, l'*éthylidène-urée* se forme par l'union d'une seule molécule d'aldéhyde éthylique et d'une seule molécule d'urée avec élimination de H<sup>2</sup>O ;  $COAz^2H^4 + C^2H^4O = COAz^2H^2 (C^2H^4) + H^2O$ .

L'*acryldiuréide*, C<sup>5</sup>H<sup>10</sup>Az<sup>4</sup>O<sup>2</sup> se forme lorsque l'urée réagit sur l'acroléine en solution aqueuse ; on obtient des aiguilles qu'on purifie à l'aide de l'alcool et de l'éther.

L'*anisodiuréide*, C<sup>10</sup>H<sup>14</sup>Az<sup>4</sup>O<sup>3</sup> s'obtient en mélangeant une solution alcoolique d'urée avec l'aldéhyde anisique ; au bout de 8 à 10 jours, il se sépare des cristaux ; en chauffant à 130°, l'urée et l'aldéhyde anisique, on obtient la *dianisotriuréide*, C<sup>19</sup>H<sup>21</sup>Az<sup>6</sup>O<sup>5</sup>.

Des *benzylène-urées* (benzuréides). Schiff a obtenu la *benzodiuréide*  $C^9H^{12}Az^4O^2$  en mélangeant l'hydrure de benzoyle avec une solution alcoolique d'urée. Elle est insoluble dans l'éther et dans l'eau, soluble dans l'alcool, fondant à  $195^\circ$  et se décomposant en hydrobenzanéide.

La *dibenzotriuréide*,  $C^{17}H^{20}Az^6O^3$ , prend naissance par l'action à chaud d'une solution alcoolique d'urée en excès sur l'hydrure de benzoyle.—La *tribenzo tétra-uréide*,  $C^{25}H^{28}Az^8O^4$ , fond à  $240^\circ$ , se produit dans l'action de l'essence d'amande amère sur la benzodiurée  $C^9H^{12}Az^4O^2$

Le corps décrit par Gerhardt et Laurent sous le nom de benzoyluréide serait d'après Schiff, un mélange de divers benzuréides.

La *nitrobenzodiuréide*,  $C^9H^{10}(AzO^2)Az^4O^2 + H^2O$ , s'obtient avec l'hydrure de nitrobenzoyle et d'urée ; elle renferme une molécule d'eau de cristallisation ; à  $150^\circ$ , elle fond en se décomposant.

*Des œnanthylidènes-urées*. Pour obtenir l'*œnanthidiuréide*  $C^9H^{20}Az^4O^2$ , on mélange la solution alcoolique concentrée d'urée avec de l'œnanthol ; après quelques instants, des cristaux se séparent, peu solubles dans l'eau, l'éther et l'alcool ; ces aiguilles sont fusibles à  $160^\circ$  en se décomposant ; sous l'influence de l'ébullition, elle se dédouble en urée et en aldéhyde œnanthylrique ; elle se combine avec l'acide oxalique et l'acide azotique. La *diœnanthotriuréide*,  $C^{17}H^{36}Az^6O^3$ , prend naissance par l'action de l'œnanthol sur l'urée ; c'est une poudre cristallisée, de l'apparence de l'amidon, fondant à  $162^\circ$  avec décomposition. En traitant l'urée à chaud par un excès d'œnanthol, on obtient des *polyuréides*, insolubles dans l'eau, gonflant en présentant l'apparence gélatineuse, à peine solubles dans l'alcool et dans l'éther. — La *triœnantho-tétra-uréide*,  $C^{25}H^{52}Az^8O^4$  est une poudre amorphe ; la *penthœnantho-hexuréide*,  $C^{41}H^{84}Hz^{12}O^6$  forme une masse cornée. Après avoir lavé à l'éther, il reste un résidu gélatineux ; c'est une uréide œnanthylrique  $C^{89}H^{180}Az^{24}O^{12}$ .

La *benzo-diœnanthotétra-uréide*,  $C^{25}H^{44}Az^8O^4$ , s'obtient en mélangeant de l'aldéhyde benzoïque avec une solution alcoolique saturée d'œnanthodiuréide et en chauffant : après 24 heures des flocons se déposent ; après avoir lavé à l'eau et à l'éther,

on recueille les cristaux. La diœnanthotriuréide, traitée par l'aldéhyde benzoïque donne de la *benzotétra-œnenthohexuréide*,  $C^{41}H^{76}Az^{12}O^6$  ; ce corps a l'aspect de la fibrine desséchée.

L'*éthylidène-urée*,  $C^3H^6Az^2O$ , obtenu d'abord par Schiff, puis étudié par Reynold, se prépare, soit en ajoutant de l'aldéhyde à une solution concentrée d'urée dans l'alcool ; soit en chauffant à  $100^\circ$  de l'urée avec de l'aldéhyde pure. On a des cristaux en aiguilles, fusibles à  $154^\circ$  ; très peu stables, insolubles dans l'éther et dans l'eau, peu solubles dans l'alcool bouillant ; l'acide azotique le détruit en donnant du nitrate d'urée. A l'éthylidène-urée se rattachent des composés obtenus avec le chloral et la dichloraldéhyde.

La *dichloréthylidène-urée*,  $C^3H^4Cl^2Az^2O$ , s'obtient, d'après Schiff, en faisant agir la dichloraldéhyde en masse huileuse épaisse avec une solution d'urée ; au bout de 2 jours, pas de cristaux, mais si l'on agite le vase, le tout se prend en masse cristalline de dichloréthylidène-urée ; par la chaleur il y a décomposition sans fusion en chlorure de cyanogène et en sel ammoniac. Le chloral forme deux combinaisons avec l'urée ; en ajoutant du chloral à une solution concentrée d'urée en excès on a des cristaux,  $C^2HCl^3O.COAz^2H^4$

Ce corps fond à  $150^\circ$ , peu soluble dans l'eau et dans l'alcool, plus soluble à chaud. Quand on chauffe à  $100^\circ$  du chloral avec de l'urée sèche, on a  $2 C^2HCl^3O.COAz^2H^4$ , qui se présente en tables hexagonales ou en aiguilles, fusibles à  $190^\circ$ , presque insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et dans l'éther ; ces corps diffèrent des précédents, parce qu'ils sont formés par simple union des constituants, sans élimination d'eau.

*Des salicyluréides.* — La *salicyldiuréide*,  $C^6H^4(OH)$   
 $CII < \begin{matrix} AzH - CO - AzH^2 \\ AzH - CO - AzH^2 \end{matrix}$  se produit par l'action de l'hydrure de salicyle sur une solution d'urée ; elle cristallise en prismes.

La *salicyltriuréide*,  $C^6H^4(OH)CH < \begin{matrix} AzH - CO - AzH^2 \\ Az - CO - AzH^2 \end{matrix}$   
 $C^6H^4(OH)CII < AzH - CO - AzH^2$

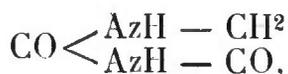
prend naissance lorsqu'on chauffe l'hydrure de salicyle avec l'urée fondue. Elle apparaît sous la forme d'une poudre cristalline jaune.

## II. URÉIDES A RADICAUX D'ACIDES

Ces corps sont plus directement appelés uréides, à cause de leur analogie avec les amides. Ils comprennent plusieurs groupes suivant la basicité et l'atomicité des acides ; les uns ont été obtenus par synthèse, les autres sont des dérivés uriques ; on les classe d'après le genre d'acides, dont elles renferment les résidus.

Avec les acides monobasiques (acide benzoïque et acide acétique), on a une substitution d'un radical acide à un atome d'hydrogène de l'urée, comme l'acétylurée  $\text{COAz}^2 \text{H}^3$  ( $\text{C}^2 \text{H}^3 \text{O}$ ) ; la benzoylurée,  $\text{COAz}^2 \text{H}^3$  ( $\text{C}^7 \text{H}^5 \text{O}$ ) ; à l'aide des chlorures acides ou des anhydrides, on n'obtient pas d'urées acides dans lesquels il existe plus d'un atome d'hydrogène substitué. — Avec les acides alcools, acide glycolique, acide lactique, il se forme deux espèces de combinaisons ; par exemple, l'acide glycolique  $\text{OH} - \text{CH}^2 - \text{CO} - \text{OH}$ , peut donner deux résidus, l'un monoatomique par enlèvement de  $\text{OH}$  au groupe alcoolique  $\text{CH}^2 - \text{OH}$  et qui sera  $\text{CH}^2 - \text{CO}^3 \text{H}$  ; l'autre diatomique par enlèvement des deux  $\text{OH}$  sera  $\text{CH}^2 - \text{CO}$  ; le premier remplacera un seul atome d' $\text{H}$  de l'urée et donnera une uréide, l'acide hydantoïque  $\text{CO} < \begin{matrix} \text{AzH} \\ \text{AzH}^2 \end{matrix} - \text{CH}^2 - \text{CO}^2 \text{H}$ , qui renferme  $\text{CO}^2 \text{H}$ , pourra jouer le rôle d'acide pour constituer un acide *uramique*.

Le résidu diatomique se substituant à deux atomes d'hydrogène de l'urée, donnera une urée composée :



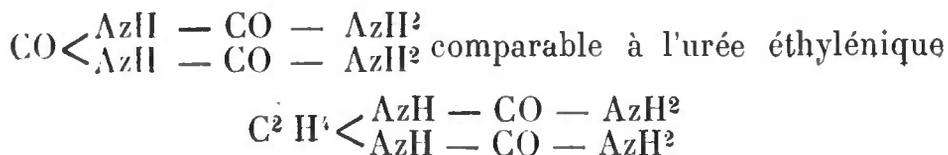
qui est la glycolylurée ou hydantoïne, la glycolyl étant le résidu diatomique  $\text{CH}^2 - \text{CO}$ .

Par leur constitution, ces uréides se rapprochent des urées à radicaux alcooliques ; aussi dans l'acide hydantoïque, c'est le groupe carboné qui est fixé à l'azote comme dans la méthylurée, et ce corps est comparable à la méthylurée,  $\text{COAz}^2 \text{H}^3$  ( $\text{CH}^3$ ), dont il dériverait en substituant un atome d' $\text{H}$  dans  $\text{C} \text{H}^3$  par le groupe  $\text{CO}^2 \text{H}$  ; ces uréides ont avec l'acide alcool, par son côté alcool, les mêmes relations qu'une urée alcoolique



termes de cet ordre appartiennent à la série urique, d'autres ont été obtenus directement ; mais les procédés généraux sont inconnus.

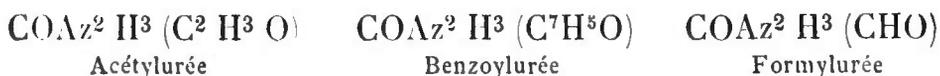
Les acides bibasiques donnent naissance à des composés analogues, à l'urée éthylénique ; 2 molécules d'urée sont soudées par un résidu diatomique, telle est la carbonyldiurée :



Enfin, on connaît les uréides dérivées des acides acétoniques, le fait a été observé avec l'acide pyrasique, il existe deux uréides dérivées de l'acide pyrurique, la diuréide pyrurique (un d'acide plus deux d'urée, moins deux molécules d'eau), la monouréide pyrurique (un acide plus un d'urée, moins une molécule d'eau). Un acide aldéhydique, l'acide glyoxylique, se comporte avec l'urée comme l'acide pyrurique. Beaucoup d'urées composées à radicaux d'acides, peuvent s'unir avec élimination d'eau et produire des uréides complexes ; c'est ce que l'on observe avec les uréides appartenant à la série urique.

#### A. URÉIDES A RADICAUX D'ACIDES MONOATOMIQUES.

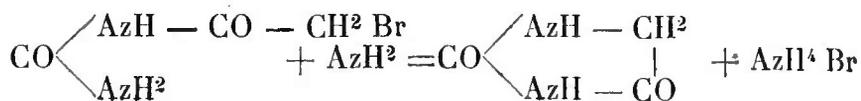
Elles s'obtiennent par l'action des chlorures d'acides ou des anhydrides sur l'urée, comme l'a montré Zizin.



*L'acéturéide* ou *l'acétylurée*,  $\text{COAz}^2 \text{H}^3 (\text{C}^2 \text{H}^3 \text{O})$ , s'obtient en faisant réagir à froid le chlorure d'acétyle sur l'urée ; on chauffe à 120° pour chasser l'excès de chlorure d'acétyle et l'on dissout la masse dans l'alcool bouillant, l'acétylurée cristallise par le refroidissement. On obtient encore l'acétylurée, comme l'ont montré Schertz, Marsh et Geuther, en chauffant un mélange d'urée et d'anhydride acétique, puis ajoutant de l'eau qui sépare l'urée acétique. L'acétylurée est en aiguilles à base rectangulaire, striées, 1 p. se dissout dans 10 p. d'alcool bouillant et 100 p. d'alcool froid. Elle est peu soluble dans l'eau

froide ; l'alcool la dissout moins facilement que l'eau chaude, qui la laisse déposer en refroidissant, sous forme de prismes en étoiles, à base rhomboïdale et à sommet dièdre ; elle se sublime à 160° ; fond à 200 ; chauffée à des degrés plus élevés, elle donne de l'acétamide et de l'acide cyanurique.

La bromacétylurée,  $\text{COAz}^2 \text{H}^3 (\text{C}^2 \text{H}^2 \text{BrO})$ , a été obtenue par Baeyer en mêlant 3 p. d'urée avec 5 p. de bromure de bromacétyle, et faisant cristalliser dans l'alcool faible ; elle est peu soluble dans l'eau froide, et décomposée par l'eau bouillante. L'ammoniaque alcoolique la convertit en glycolylurée (hydantoïne).



Mulder a contesté ces résultats : pour lui, il a obtenu dans l'action de l'ammoniaque sur la bromacétylurée un corps, la diglycolamidodiuamide avec une formule analogue à la diglycolamidique.

$\text{AzH} \begin{cases} \text{CH}^2 - \text{CO} - \text{AzH} - \text{CO} - \text{AzH}^2 \\ \text{CH}^2 - \text{CO} - \text{AzH} - \text{CO} - \text{AzH}^2 \end{cases}$ , il se formerait encore de la triglycolamidotriuramide,  $(\text{AzH}^2 - \text{CO} - \text{AzH} \text{CO} - \text{CH}^2)^3 \text{Az}$ .

Beyer maintient sa manière de voir.

La tribromacétylurée,  $\text{COAz}^2 \text{H}^3 (\text{C}^2 \text{Br}^2 \text{O})$ , a été préparée par le dédoublement d'une uréide de la série urique, la dibromomalonylurée ou acide dibromobarbiturique  $\text{COAz}^2 \text{H}^2 (\text{C}^3 \text{Br}^2 \text{O}^2)$  ; elle se produit en 95 heures en saturant de brome une solution d'acide dibromobarbiturique ; il se dégage de l'acide carbonique et de l'acide bromhydrique ; elle cristallise en aiguilles prismatiques, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool ; la vapeur et la poudre sont irritantes pour le nez et les yeux : elle se solidifie à 123° et fond à 140° ; les alcalis, les acides et l'eau bouillante la décomposent en acide carbonique, en bromoforme et en urée ; en dissolution dans l'ammoniaque, elle donne du bromoforme et un composé *isobiuret* (Bayer), identique avec le biuret.

La chloracétylurée,  $\text{COAz}^2 \text{H}^3 (\text{C}^2 \text{H}^2 \text{CL O})$ , a été obtenue par Zazukowitsch et Tomasi par l'action du chlorure d'a-

cétyle chloré sur l'urée ; elle cristallise en aiguilles, solubles dans l'alcool à chaud, peu solubles dans l'eau.

La trichloracétylurée,  $\text{COAz}^2\text{H}^3(\text{C}^2\text{Cl}^3\text{O})$ , a été obtenue par Clermont par l'action du chlorure de trichloroacétyle sur l'urée<sup>6</sup> ; on peut la préparer en distillant un mélange d'anhydride phosphorique et de trichloroacétate d'urée ; séchée à  $40^\circ$ , la trichloracétylurée distille à  $120^\circ$  ; elle se présente en lamelles micacées presque insolubles dans l'eau bouillante ; l'azotate mercurique et l'azotate d'argent ne la précipitent pas.

La diacétylurée,  $\text{C}^2\text{H}^3\text{O} - \text{AzH} - \text{CO} - \text{AzH} - \text{C}^2\text{H}^3\text{O}$  se prépare d'après Schmidt en chauffant une heure à  $60^\circ$  de l'oxychlorure de carbone liquide et de l'acétamide ; il se forme de la carbonyldiacétamide, qui n'est que la diacétylurée ; ce corps entre en fusion et se sublime sans se décomposer.

La benzuréide ou benzoylurée,  $\text{COAz}^2\text{H}^3(\text{C}^7\text{H}^5\text{O})$ , s'obtient, d'après Zinin, en chauffant un mélange de 2 molécules d'urée et d'une molécule de chlorure de benzoyle à  $150-155^\circ$  ; — la benzoyline est en lames rectangulaires, comme l'acide benzoïque, elle se dissout dans 26 p. d'alcool bouillant et 100 p. d'alcool froid ; elle fond à  $200^\circ$ . On peut l'obtenir en chauffant à  $140^\circ$  de l'anhydride benzoïque et de l'urée.

La métanitrobenzoylurée s'obtient, d'après Griess, par l'action du chlorure de métanitrobenzoyle sur l'urée ; elle est en lamelles rhombiques très peu solubles ; le sulfure d'ammonium la convertit en métamidobenzoylurée  $\text{C}^8\text{H}^9\text{Az}^3\text{O}^2$  ; cette urée donne un chloroplatinate et un chlorhydrate.

La dibenzoylurée,  $\text{COAz}^2\text{H}^2(\text{C}^7\text{H}^5\text{O}^2)$ , se produit, d'après Schmidt, par l'action de l'oxychlorure de carbone-liquide sur la benzamide ; on a des aiguilles soyeuses, très peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool ; par la chaleur elle fond, se sublime sans décomposition. — Les acides concentrés la décomposent à chaud en acide benzoïque, ammoniaque et acide carbonique.

La valérylurée,  $\text{COAz}^2\text{H}^3(\text{C}^5\text{H}^9\text{O})$ , cristallise dans l'eau bouillante et fond à  $191^\circ$ .

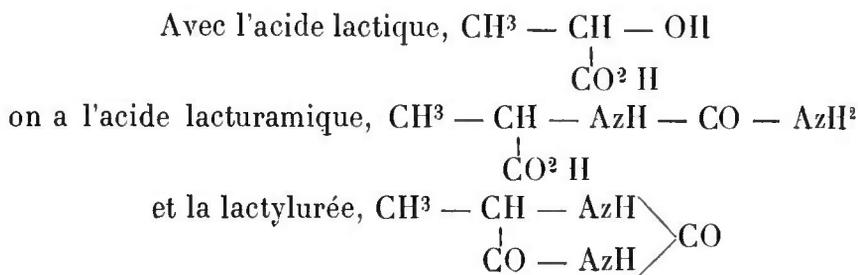
La formylurée,  $\text{COAz}^2\text{H}^2(\text{CHO})$ , se forme, d'après Scheitz, Marsh et Geuther, en maintenant quelque temps à  $100^\circ$  l'acide formique et l'urée, puis la masse est chauffée à feu nu jusqu'à l'ébullition ; il se produit de la formylurée en cristaux,

peusolubles dans l'alcool, solubles dans l'eau et fondant à 159°.

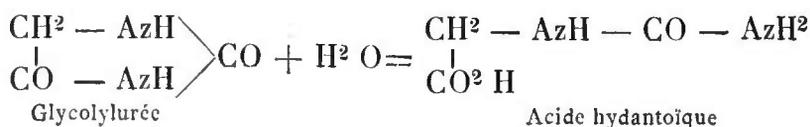
*La butyrylurée*,  $\text{COAz}^2 \text{H}^2$  ( $\text{C}^4\text{H}^7\text{O}$ ), s'obtient, d'après Zinin, au moyen du chlorure de butyryle ; elle apparaît en écailles et en paillettes fusibles à 176°.

### B. URÉIDES DÉRIVÉES D'ACIDES-ALCOOLS.

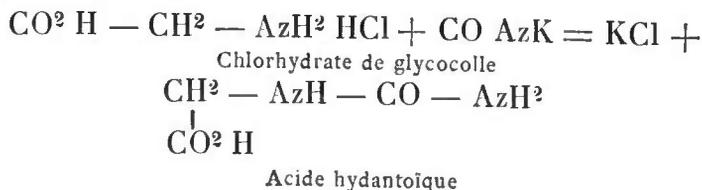
Les acides-alcools comme l'acide glycolique et l'acide lactique forment deux groupes d'uréides, suivant que la substitution se fait par un résidu monoatomique renfermant le groupe  $\text{CO}^2 \text{H}$  ou par un résidu diatomique.



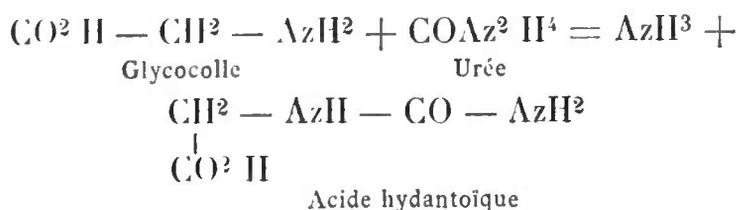
On peut obtenir les uréides par déshydratation des acides uramiques sous l'influence de la chaleur ; inversement en chauffant les uréides avec de la baryte, on les transforme en sel de baryum des acides uramiques.



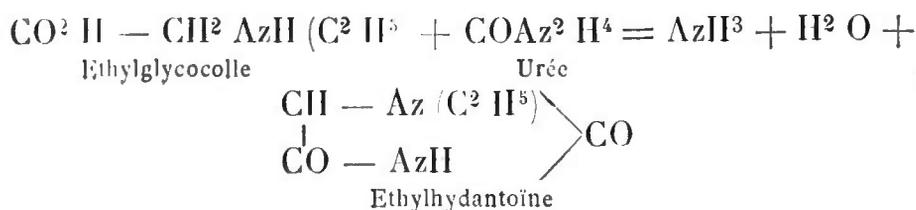
La manière d'obtenir ces acides uramiques est analogue à celle des urées composées ; on fait agir sur un cyanate le sulfate ou le chlorhydrate d'une amine acide comme la leucine, l'alanine, le glycocolle.



Une autre manière de les obtenir, c'est de chauffer à 125° l'amine-acide avec l'urée ; il se fait une union des constituant avec élimination d'ammoniaque :



Dans cette réaction, la chaleur est suffisante pour déshydrater l'acide uramique et l'uréide ; il y a formation correspondante :



On a obtenu les acides uramiques et les uréides correspondant à diverses amines-acides de la série grasse, glycocolle, méthyl et éthylglycocolle, alanine, leucine ; dans la série aromatique, les composés dérivés de l'acide amidobenzoïque et ses isomères. — Les termes connus sont : 1° l'acide hydantoïque et hydantoïne (glycolylurée), 2° l'éthylhydantoïne ; 3° l'acide méthylhydantoïque et méthylhydantoïne, 4° l'acide acétonylurique et acétonylurée, 5° acide lacturamique et lactylurée, 6° l'oxycaproylurée ou l'acide uramidocaproïque.

Dans la série aromatique on trouve : 1° l'acide oxybenzuramique et ses isomères, l'acide uramido-draacylique et l'acide uranthramilique.

L'*hydantoïne* ou glycolylurée  $\text{C}^3\text{H}^4\text{O}^2\text{Az}^2 = \text{CO}^2 \frac{\text{AzC}^2\text{H}^2\text{O}}{\text{AzH}^3}$  prend naissance quand on réduit l'allantoïne par l'acide iodhydrique, de l'iode devient libre, et l'allantoïne se dédouble en urée et en hydantoïne :



Elle cristallise en prismes, sa saveur est un peu sucrée..

L'*éthylhydantoïne* ou éthylglycolylurée  $C^5H^6O^2Az^2 = CO < \begin{matrix} AzC^2H^2O \\ AzH C^2H^5 \end{matrix}$  se forme quand on chauffe des quantités équivalentes d'éthylglycolle et d'urée ; elle cristallise en prismes rhomboïdaux droits, elle est soluble dans l'eau et dans l'alcool.

La *méthylhydantoïne*  $C^4H^6Az^2O^2 = Az^2 < \begin{matrix} CO \\ C^2H^2O \\ CH^3 \\ H \end{matrix}$  se pro-

duit par l'action de la baryte sur la créatinine et est soluble dans l'eau et dans l'alcool.

L'acide hydantoïque ou oxacéthylurée  $C^3H^6O^3Az^2 = CO < \begin{matrix} AzHC^2H^3O^2 \\ AzH^2 \end{matrix}$  s'obtient en partant de l'hydantoïne ; on prépare l'acide hydantoïque et ses sels, on neutralise l'hydantoate de baryte par l'acide sulfurique, on filtre et on fait cristalliser. L'acide éthylhydantoïque n'est pas connu.

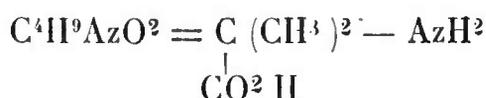
L'*acide méthylhydantoïque* ou sarcosurique a été étudié par Baumann, Hoppe-Seyler et Salkowski. La sarcosine (ou méthylglycolle), ingérée dans l'économie, se transforme, d'après Schultzer, en acide sarcosurique ; ce même composé s'obtient en faisant bouillir une solution de sarcosine avec l'urée, ou bien en traitant la sarcosine par le cyanate de potassium en présence de l'acide sulfurique et du sulfate d'ammonium ; il y a formation simultanée de méthylhydantoïne. L'acide méthylhydantoïque cristallisé en cristaux étoilés, peu solubles dans l'eau et dans l'alcool à froid, assez solubles à chaud.

L'*acétonylurée*,  $C^2H^8Az^2O^2 = C(CH^3)^2AzH < \begin{matrix} CO \\ AzH \end{matrix} > CO$ , a été

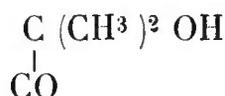
étudiée par Urech. Quand, à de l'acétone, mélangée de cyanure de potassium pur, on ajoute une d'acide chlorhydrique telle qu'elle représente une molécule de HCl pour une molécule de cyanure, on obtient un composé d'acétone ou d'acide cyanhydrique, le diacétone-cyanhydrine,  $C^6H^{12}O^2CAzH$  ; mais si l'on se sert de cyanure mélangé de cyanate, on obtient l'acétonylurée :



Pour isoler l'acétonylurée, on décante, on chauffe pour chasser l'acétone restée libre. on évapore et il se dépose du chlorure de potassium et de l'acétonylurée, qui, reprise par l'éther, est purifiée par compression et par sublimation ; pour le sublimer il faut le mélanger au sable quartzeux. Elle cristallise en prismes, solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, fond à 175°, donne une combinaison avec l'azotate d'argent,  $C^5H^8Az^2 O^2 + AzO^3 Ag$ , cristallisant en prismes. Chauffée avec l'oxyde d'argent, elle donne un dérivé *argentique*  $C^5H^7Az^2 O^2 Ag$  ; chauffée à 150° avec HCl fumant, elle se dédouble en ammoniaque, chlorhydrate d'une amine-acide, en acide carbonique, en butalanine, en acide et amido-isobutyrique :

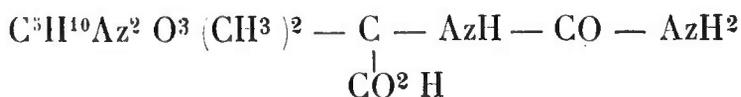


cet acide fournit de l'acide acétonique ou oxyisobutyrique :



par l'action de l'acide nitreux.

L'acétonylurée, agissant sur la baryte, donne le sel de baryum de l'acide acétonyluramique.



Il est impossible de retirer l'acide du sel, il se transforme en acétonylurée, mais on la prépare en chauffant du sulfate acide ou amido-isobutyrique avec du cyanate de potassium. L'acide acétonyluramique cristallisé est soluble dans l'eau et l'alcool bouillants, insoluble dans l'éther à 140°, perd son eau et se transforme en acétonylurée ; son *sel d'argent*,  $C^5H^9Az^2 O^3 Ag$ , cristallise en aiguilles disposées en faisceaux.

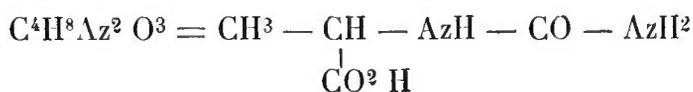
L'histoire chimique de la lactylurée,  $C^4H^6Az^2 O^2 = CH^3 - \begin{array}{l} CH - AzH \\ CO - AzH \end{array} \rangle CO$ , a été faite par Urech et par Heintz, le premier a fait voir que la lactylurée se produit lorsqu'on déshydrate par la chaleur l'acide lacturamique obtenue par la réaction du

sulfate d'alanine sur le cyanate de potassium. Ou bien en traitant par HCl, un mélange d'aldéhydate d'ammoniaque, de cyanure de potassium et de cyanate de potassium et reprenant par l'alcool éthéré.

Dans la préparation de l'alanine par le cyanure de potassium, l'aldéhydate d'ammoniaque et l'acide chlorhydrique, Heintz a rencontré l'acétonylurée dérivant de l'action du cyanate de potassium renfermant de la cyanure. Elle cristallise en grands prismes appartenant au système ortho-rhombique, fondant à 145° et contenant  $C^4H^6Az^2 O^2 H^2 O$ . Elle fond entre 125° et 140, se sublime vers 160°, assez soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther. Chauffée avec HCl, elle se décompose en alanine, en ammoniaque et en acide carbonique ; par l'hydrate de baryte à l'ébullition, elle donne du lacturanate de baryum. Avec l'oxyde d'argent, elle fournit un *dérivé argentique*  $C^4H^5Az^2 O^2 Ag$ .

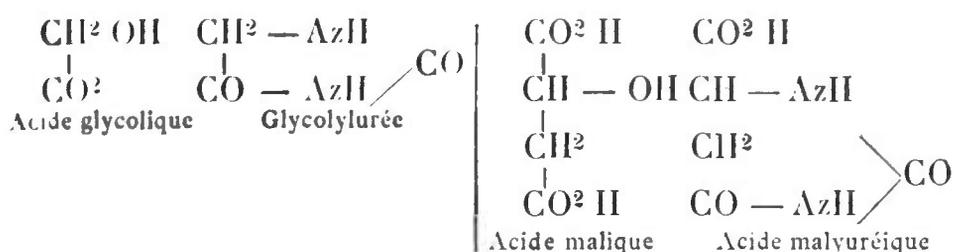
L'*acide uramido-caproïque* a été obtenu par Franz en cristaux en aiguilles, en chauffant de la leucine avec de l'urée ; ce corps doit donc être l'acide leucyluramique ou uramido-caproïque  $C^7H^{14}Az^2 O^3$  ou l'oxycaproylurée  $C^7H^{12} Az^2 O^2$

L'*acide lacturamique*,



se prépare en chauffant une solution de sulfate neutre d'alanine avec un excès de cyanate de potassium ; puis on ajoute beaucoup d'alcool pour séparer le sulfate de potassium et l'on évapore ; on fait cristalliser de nouveau l'alcool. Il est insoluble dans l'éther, peu soluble dans l'alcool froid, fond à 155°, se double à une température supérieure en lactylurée et en eau. — Le *sel d'argent*  $C^4H^7Az^2 O^3 Ag$  cristallise en aiguilles, groupes et faisceaux. — Le *sel de cuivre* est vert, amorphe. — Le *sel de plomb*  $(C^4H^7Az^2 O^3)^2 Pb + 2H^2 O$  est en croûtes cristallines.

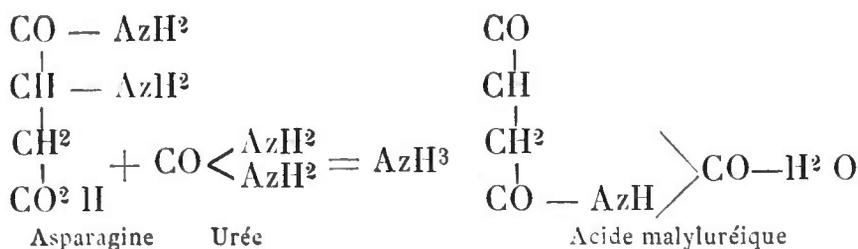
Toutes ces uréides renferment des résidus d'acides-alcools monobasiques ; on connaît des corps qui correspondent à des acides-alcools bibasiques, comme l'acide malique ; à l'acide malique correspond une uréide qui conserve les caractères d'un acide et qui offre, avec l'acide malique, les mêmes relations que la glycolylurée (hydantoïne) avec l'acide glycolique :



Cette uréide provient de l'acide aspartique ou amido-succinique, comme la lactyline de l'alanine ou acide amido-propionique, mais comme l'acide aspartique est bibasique, l'uréide malique offre les caractères d'un acide, c'est l'acide malyurée (F. Grimaux).

L'*acide malyurée*,  $\text{C}^5\text{H}^6\text{N}^2\text{O}^4$ , s'obtient par le dédoublement de son amide,  $\text{C}^5\text{H}^5\text{N}^2\text{O}^3\text{AzH}^2$ , en chauffant l'urée avec l'asparagine. On porte à l'ébullition l'amide malyurée avec 4 fois son poids de  $\text{HCl}$ , on évapore, et l'on reprend par l'eau bouillante, en présence du noir animal. Elle se présente en prismes brillants, presque insolubles dans l'alcool, solubles dans 4 fois le poids d'eau bouillante, la solution rougit le tournesol. — Les *malyurées* sont solubles, excepté le sel d'argent. — Le sel de baryum  $(\text{C}^5\text{H}^5\text{N}^2\text{O}^4)^2\text{Ba} + \text{H}^2\text{O}$  est une poudre amorphe. Le brome attaque l'acide malyurée et donne plusieurs dérivés.

L'*amide malyurée*,  $\text{C}^5\text{H}^5\text{N}^2\text{O}^3\text{AzH}^2$ , s'obtient en chauffant  $125^\circ$  l'asparagine (amide aspartique) avec l'urée, la masse entre en fusion, dégage de l'ammoniaque et se solidifie; on se sert de 2 parties d'asparagine et d'une partie d'urée, que l'on chauffe pendant 12 heures :



Lorsque la réaction est terminée, on reprend par l'eau bouillante et on purifie par de nouvelles cristallisations. — Cet acide est en rhomboèdes, solubles dans 5 fois son poids d'eau à  $100^\circ$ ; à peine solubles dans l'eau froide. insolubles dans l'éther et dans l'alcool, fondant en se décomposant vers  $235^\circ$ ; l'acide

chlorhydrique bouillant le convertit en acide malyluréique et en chlorure d'ammonium. — Quand on chauffe l'acide, pendant 24 h. à 100° avec 4 parties de brome et 5 parties d'eau, il se forme le *malolacturile hexabromé*  $C^9H^6Br^6Az^4O^6$ ; les eaux-mères renferment des corps nouveaux, l'un presque insoluble  $C^9H^4Br^4Az^4O^5$ , l'autre plus soluble  $C^8H^3BrAz^4O^4$ ; si l'on chauffe à 100°, l'acide malyluréique à 5 parties de brome et sans eau, on obtient  $C^4H^4Br^3Az^2O^2$  ou hydromalonylurée bibromée. avec moins de brome, on a  $C^9H^6Br^2Az^4O^5$ . — Le *malolacturile hexabromé*  $C^9H^6Br^6Az^4O^6$ , se produit quand on chauffe à 100° pendant 24 h. 4 parties de brome, 2 parties d'eau et 1 partie d'acide; on a des paillettes talqueuses, peu solubles dans l'éther et dans l'alcool, se dissolvant dans 35 fois son volume d'alcool; le brome et l'acide azotique sont sans action; la solution renferme du bromure et de l'oxalate, il se dégage du bromoforme; chauffé avec l'acide bromhydrique, on a un corps insoluble  $C^9H^4Br^4Az^4O^5$ .

Ce corps se trouve dans les eaux-mères bromhydriques, on évapore à siccité, on reprend par l'eau; ce composé est une poudre blanche, à reflet chatoyant, ne se décompose qu'à une haute température, est soluble dans 400 fois son poids d'eau bouillante. — Chauffé avec du brome et de l'eau, il donne du malolacturile hexabromé  $C^9H^6Br^6Az^4O^6$ ; traité par de l'eau de baryte, il donne un sel de baryum violet que l'on convertit en une matière pourpre, par l'action de l'acide azotique et de l'ammoniaque; on a ainsi les réactions de la murexide ou plutôt de l'isoalloxanate d'ammonium; en le faisant dissoudre à l'ébullition dans l'ammoniaque, on a une substance brune, qui, traitée à chaud par l'acide azotique fournit une matière incolore, gommeuse, se colorant en pourpre par l'ammoniaque.

Un autre corps,  $C^9H^6Br^2Az^4O^5$ , se produit en faisant réagir 2 parties de brome sec sur une partie d'acide malyluréique à 100°, il apparaît en paillettes jaunes, solubles dans l'éther, l'alcool et l'eau; chauffé avec un excès d'eau et de brome, on obtient le malolacturile hexabromé.

L'*hydromalonylurée bibromée*,  $C^4H^4Br^2Az^2O^3$  s'obtient en chauffant à 100° pendant 3 jours, 5 parties de brome et une partie d'acide malyluréique; on reprend par l'eau, on sépare une petite quantité de malolacturile hexabromé peu soluble, on concentre la solution et des cristaux en tables hexagonales se

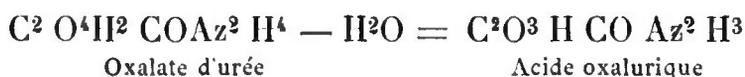
déposent. Ces cristaux sont solubles dans 4 à 5 fois leur poids d'eau bouillante, sont solubles dans l'éther et dans l'alcool ; la solution traitée à 70° par l'eau de baryte donne un précipité violacé, qui donne à l'analyse la quantité de baryum de l'alloxanate. En chauffant la solution avec quelques gouttes d'ammoniaque, on a une belle couleur pourpre, semblable à celle que fournissent l'alloxantine et l'acide dialurique dans les mêmes conditions. Cette solution pourpre donne avec les sels métalliques les mêmes réactions que l'alloxantine en solution dans l'ammoniaque.

*Le corps*,  $C^8H^5BrAz^4O^4$ , se forme dans l'action du brome sur l'acide malyuréique; il est en paillettes; chauffé avec du brome et de l'eau, il se convertit en hydromalonylurée bibromée :

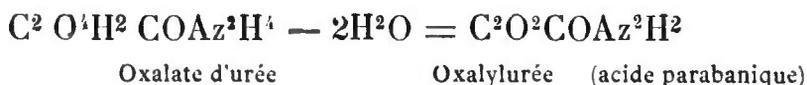


### C. URÉIDES DÉRIVÉES DES ACIDES BIBASIQUES.

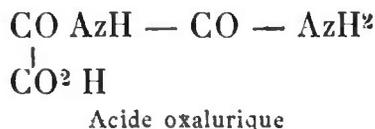
Avec les acides bibasiques, on obtient deux groupes d'uréides, les unes représentent un sel d'urée, moins une molécule d'eau.



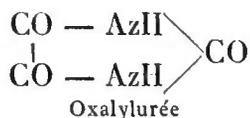
les autres représentent ce même sel d'urée, moins deux molécules d'eau :



Les premières sont des acides uramiques, qui sont formés par la substitution d'un reste monoatomique à un atome d'H de l'urée et renfermant encore  $Co^2H$  ; ce sont des acides énergiques.



Les secondes contiennent le radical diatomique de l'acide substitué à 2 atomes d'H de l'urée.

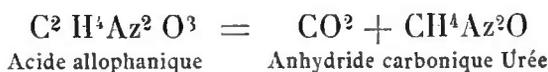


On ne connaît pas de méthode générale pour obtenir ces uréides ; les plus importantes dérivent de l'acide urique.

A l'acide carbonique, correspond un acide carburéique connu à l'état de sels ou d'éther, c'est l'acide allophanique. — Plusieurs uréides, comme la mésoxalylurée peuvent s'unir à d'autres uréides avec élimination d'eau et fournir des diuréides comme l'alloxantine, l'acide hydurilique.

Les uréides connus d'acides bibasiques sont :

*a.* ACIDES URAMIQUES. — 1° *L'acide carburéique* (allophanique),  $\text{C}^2 \text{H}^4 \text{Az}^2 \text{O}^3$  Lorsqu'on dirige des vapeurs d'acide cyanique sur un alcool, deux molécules d'acide cyanique se fixent sur une seule molécule de l'alcool employé ; les corps qui se forment sont de véritables éthers saponifiés par des bases et qui dérivent, ainsi que les sels, d'un acide particulier, l'acide allophanique, qui n'existe pas à l'état de liberté. Quand on cherche à l'obtenir avec un de ses sels, il se dédouble en urée et en anhydride carbonique.



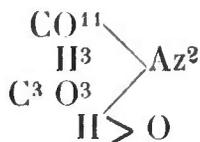
Il représente une molécule d'urée unie à une molécule d'anhydride carbonique. On a obtenu des dérivés métalliques et des éthers allophaniques.

2° *L'acide oxalurique*,  $\text{C}^3 \text{H}^4 \text{Az}^2 \text{O}^4 = \text{CO} < \begin{array}{l} \text{AzH}^2 \\ \text{AzH} - \text{CO} - \text{CO}^2 \text{H} \end{array}$  se produit à l'état d'oxalurate d'ammonium lorsqu'on dissout l'acide parabanique dans l'ammoniaque, qu'on porte à l'ébullition, et en refroidissant il se forme des aiguilles d'oxalurate d'ammonium ; pour retirer l'acide oxalurique, on ajoute à la solution chaude du sel de l'acide sulfurique, en refroidissant très vite ; bouillie longtemps avec de l'eau, il se décompose en urée et en acide oxalique.

Cet acide forme des sels d'ammonium, d'argent, de calcium, d'éthyle.

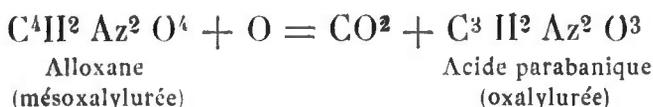
3° *L'acide mésoxalurique* (alloxanique) représente une molé-

eule d'alloxane. plus une molécule d'eau; se prépare par la décomposition de l'alloxanate de baryum. au moyen de l'acide sulfurique étendu. Cet acide donne naissance à des alloxanates. Il peut être considéré comme un acide uramique carbo-mésoxalique



b. URÉIDES. — 1° *Oxalylurée* (acide parabanique)

$\text{C}^3 \text{H}^2 \text{Az}^2 \text{O}^3 = \text{CO} \begin{array}{l} \diagup \text{AzH} - \text{CO} \\ \diagdown \text{AzH} - \text{CO} \end{array}$  est un produit d'oxydation de l'alloxane :

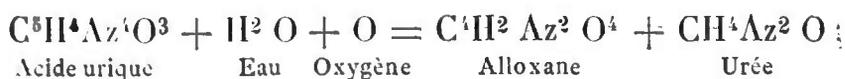


s obtient en dissolvant à chaud de l'acide urique dans 8 gram. d'acide azotique, puis, évaporant, par le refroidissement, il se forme des cristaux d'oxalylurée; par la décomposition spontanée, l'acide parabanique donne de l'acide oxalurique et finalement de l'acide oxalique et de l'urée.

La synthèse de l'acide urique, dit Grimaux (Soc. biol., 1874, p. 13) paraît devoir être effectuée au moyen d'urées composées, qui, jusqu'à présent, n'ont été obtenues qu'avec l'acide urique lui-même. Pour arriver à la reproduction de ce dernier, il faut d'abord s'appliquer à reproduire ces urées composées. Grimaux, en dirigeant ses recherches dans cette voie, s'est adressé aux dérivés les moins complexes de l'acide urique, l'acide oxyalurique et l'oxalylurée ou acide parabanique.

Il a reproduit l'acide oxalurique à l'état d'éther, en faisant arriver des vapeurs d'acide cyanique dans l'oxamate d'éthyle, et il a pu convertir l'acide oxalurique en acide parabanique en le chauffant avec de l'oxychlorure de phosphore.

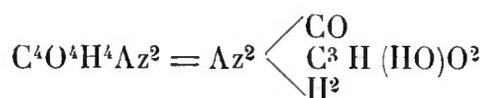
2° La *mésoxalylurée* (alloxane)  $\text{C}^4 \text{H}^2 \text{Az}^2 \text{O}^4$ , prend naissance quand on oxyde l'acide urique par l'acide azotique ou par un mélange de HCl et de chlorate de potassium



sous l'influence de la chaleur l'alloxane fond, se décompose et fournit, entre autres produits, du cyanure d'ammonium et de l'urée.

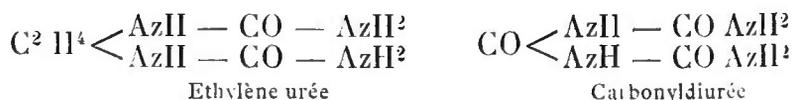
3° La *maloxylurée* (ou acide barbiturique  $C^4H^4Az^2O^3$ ), est un dérivé de l'acide urique et s'obtient en réduisant l'acide bibromobarbiturique, réduction qui s'effectue par l'amalgame de sodium ou l'acide iodhydrique ; ce dernier est avantageux. Lorsqu'on le fait bouillir avec un excès de potasse, il se double en acide malonique, acide carbonique et ammoniacque.

4° *Tartronylurée* (acide dialurique) :



s'obtient par l'action de l'hydrogène sulfuré sur une solution aqueuse bouillante d'alloxane ; l'hydrogène se fixe sur l'alloxane et du soufre en quantité correspondante se dépose ; on sature la liqueur par le carbonate d'ammoniaque, on obtient du dialurate d'ammoniaque, qu'il suffit de dissoudre dans l'acide chlorhydrique chaud, pour obtenir par refroidissement des cristaux d'acide dialurique, comme un produit intermédiaire entre l'alloxane et l'acide barbiturique.

Dans ce dernier groupe, on trouve l'acide hydurilique, l'alloxantine, etc. Il existe encore une classe de diurésides qui proviennent de la soudure de 2 molécules d'urée par l'intermédiaire d'un radical acide bibasique ; elles sont analogues à l'éthylène urée de Volhard.

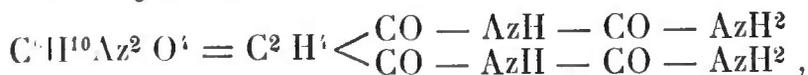


on les obtient par l'action des chlorures d'acides bibasiques sur l'urée : ce sont le carbonyle diurée et le succinyle diurée.

5° La *carbonyle diurée*,  $C^3H^6Az^2O^3 = CO \begin{cases} AzH-CO-AzH^2 \\ AzH-CO-AzH^2 \end{cases}$  s'obtient, d'après Schmidt, en chauffant pendant 2 jours à 100° de l'urée avec du chlorure de carbonyle liquide. Il se forme une poudre cristalline de carbonyle diurée, très peu soluble dans l'alcool chaud, plus soluble dans l'eau bouillante ; chauffée sur une lame de platine, elle dégage de l'acide cyanique et

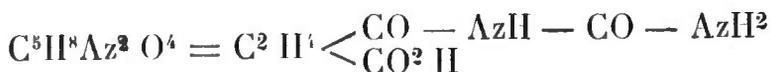
de l'ammoniaque ; l'acide sulfurique la dissout, et elle se précipite sans décomposition en ajoutant de l'eau. Les alcalis caustiques la convertissent à chaud en acide cyanurique et en ammoniaque. Elle ne forme de combinaison ni avec les sels, ni avec les acides ; cependant, la solution bouillante, additionnée d'une solution de nitrate mercurique donne une poudre cristalline :  $C^3 H^6 Az^4 O^3 + HgO$

6° La *succinyle urée*,



se forme, d'après Conrad, en faisant réagir à 60° le chlorure de succinyle sur l'urée pour donner le succinyle-diurée, poudre peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther et dans l'alcool.

7° L'*acide succinurique*,



se produit, d'après Pike, en chauffant à 120° une molécule d'urée avec l'anhydride succinique ; la masse entre en fusion, puis se concrète ; on reprend par l'eau bouillante et l'acide succinurique s'obtient en écailles brillantes, insolubles dans l'éther, l'alcool et l'eau. Il fond à 120° sans se décomposer. Les sels alcalins sont solubles, les sels de mercure et d'argent sont insolubles.

#### D. URÉIDES DÉRIVÉES D'UN ACIDE ACÉTONIQUE.

DES URÉIDES PYRURIQUES. — Le pyrurile  $C^5 H^8 Az^4 O^3$ , formé par l'union d'une molécule d'acide pyrurique et de deux molécules d'urée moins 2 molécules d'eau, s'obtient en chauffant une heure ou deux à 100° un mélange de 1 p. d'acide pyrurique bouillant à 160° et de 2 p. d'urée, en lavant avec l'alcool bouillant et faisant cristalliser dans 10 fois son poids d'eau bouillante ; les cristaux sont des tables rhombiques, insolubles dans l'éther et dans l'alcool, se dissolvant facilement dans l'eau bouillante, peu dans l'eau froide ; vers 150° il se transforme en un produit de condensation ; HCl le dédouble à l'ébullition en triuréide dipyrurique  $C^9 H^{12} Az^6 O^5$  et en urée :  $2 C^5 H^8 Az^4 O^3 = COAz^2 H^4 + C^9 H^{12} Az^6 O^5$  ; avec l'acide HCl concentré, il se forme de la mono-uréide pyrurique et de l'urée :

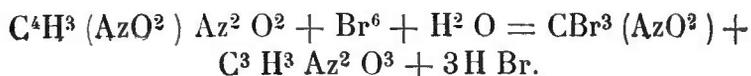
$C^5H^8Az^4O^3 = COAz^2H^4 + C^4H^4Az^2O^2$  : l'acide azotique donne un dérivé nitré de la mono-uréide pyrurique :



La *mono-uréide pyrurique*,  $C^4H^4Az^2O^2$ , formée d'une molécule d'acide, plus 1 molécule d'urée, moins 2 molécules d'eau, est une poudre blanche, et s'obtient par l'action de HCl bouillant sur la diuréide. — Traitée par l'acide azotique, elle donne un dérivé nitré, la *mono-uréide pyrurique nitrée* :  $C^4H^3 (AzO^2) Az^2 O^2$  qui se produit en même temps que l'azotate d'urée, par l'action de l'acide azotique, par la diuréide ou la triuréide dipyrurique ; on fait bouillir avec l'acide azotique, de manière à détruire l'azotate d'urée et à le transformer en azotate d'ammonium, à évaporer, à reprendre par l'eau bouillante.

Ce dérivé nitré est soluble dans 25 fois son poids d'eau bouillante, sa saveur est sucrée, ne fond pas à 160°, se transforme en une poudre amorphe, qui redissoute régénère le corps primitif.

L'ébullition avec la potasse le détruit en donnant de l'oxalate. — Chauffé avec du brome et de l'eau, il donne de la bromopicrine et de l'acide parabanique (oxalylurée).



La *triuréide dipyrurique*,  $C^9H^{12}Az^6O^5$ , formée de 2 molécules d'acide pyrurique, plus 3 molécules d'urée, moins 4 molécules d'eau, se produit, quand on chauffe à 100° l'acide pyrurique et l'urée à parties égales ; elle prend encore naissance lorsque l'acide HCl étendu réagit sur la pyrurile ; elle cristallise en longues aiguilles d'aspect cotonneux, insolubles dans l'eau froide, exige plus de 250 fois son poids d'eau bouillante pour dissoudre ; elle se dissout dans les alcalis et l'acide carbonique la précipite à l'état gélatineux. En la faisant bouillir pendant quelques minutes avec de l'eau de baryte, elle donne de l'urée, du pyrurile et du pyrurate de baryum, et des produits de décomposition.

*Uréides condensées.* — Après avoir épuisé par l'eau bouillante le produit des réactions de l'urée et de l'acide pyrurique ; quand on a enlevé la triuréide dipyrurique, il reste une poudre

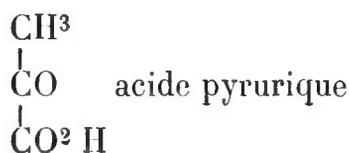
insoluble dans l'eau, mais se dissolvant dans les alcalis ; ce corps  $C^{13}H^{16}Az^4O^7$  constitue la tétra-uréide tripyrurique.

Il se forme encore un corps amorphe, quand on chauffe le pyrurile à 170° pendant quelques jours, ou en faisant réagir sur l'urée à 100° un grand excès d'acide pyrurique ; ce corps se distingue du précédent. en ce qu'il se dissout très lentement dans les alcalis ; il y devient gélatineux ; ce corps paraît être la *tétra-uréide tétra-pyrurique*  $C^{16}H^{16}Az^{24}O^8$ .

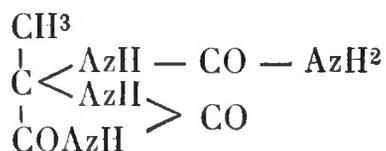
Les solutions dans les alcalis sont précipitées par l'eau de chaux, par l'eau de baryte, par les bicarbonates alcalins, par l'acide carbonique et tous les sels métalliques ; les précipités sont gélatineux : séchés à 100°, la dissolution n'est plus complète dans les alcalis caustiques.

*L'uréide tribromopyrurique*,  $C^3 H^3 Br^3 Az^4 O^2$ , s'obtient en chauffant pendant quelques heures à 100° un mélange d'urée et d'acide tribromopyrurique, et faisant cristalliser dans l'eau bouillante ; cette uréide, représentant l'union de 2 molécules d'urée et d'une molécule d'acide tribromopyrurique avec élimination de 3 molécules d'eau. Elle cristallise en aiguilles, soluble dans l'eau bouillante, l'alcool et l'alcool étheré ; elle fond à 180° en se détruisant.

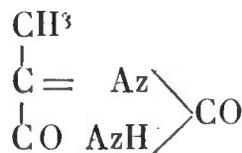
*Constitution des uréides pyruriques.*



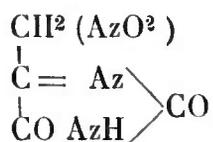
La pyruride ou diuréide pyrurique,  $C^5 H^8 Az^4 O^3$  doit être :



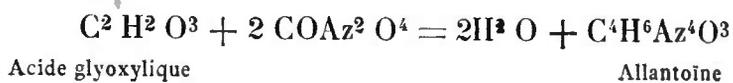
et la monouréide est :



son dérivé nitré étant :



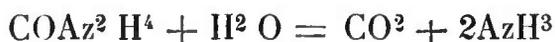
On comprend comme l'eau et le brome agissent en donnant la bromopicrine et de l'acide parabanique (oxalylurée) — au pyrurile (diuréide pyrurique) résultant de l'union de 2 molécules d'urée et d'un acide acétonique avec élimination d'eau, se rattache l'allantoïne homologue inférieur de la pyrurile et qui s'obtient par l'union d'un acide aldéhydique, l'acide glyoxylique et de deux molécules d'urée avec élimination d'eau, comme l'a montré E. Grimaux.



## CHAPITRE III

### Fermentation de l'urée.

On désigne sous le nom de fermentation ammoniacale la transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque sous l'influence des microphytes ; ce phénomène n'est pas une véritable fermentation, mais bien une hydratation ; l'urée absorbe une molécule d'eau et se change en carbonate d'ammoniaque.



Les chimistes obtiennent cette réaction au moyen de bases énergiques ou à l'aide de températures élevées (140° en présence de l'eau), les microorganismes l'accomplissent par la vie et la multiplication des cellules organisées.

La production du carbonate d'ammoniaque par les urines putréfiées avait fixé l'attention de Rouelle, de Cruiskank, Fourcroy et Vauquelin ; Dumas formule l'équation, mais la cause première de la décomposition lui échappe ; l'illustre Pasteur, le premier, attribua la transformation de l'urée à un micrococcus (torule ammoniacale) qui apparaît sous la forme de petits grains en chapelets, dans le dépôt qui prend naissance sur la paroi et au fond d'un vase d'urine exposé à l'air. Puis un botaniste éminent, le professeur Van Tieghem (Th. de la Faculté des sciences, Paris, 1864), publia un travail remarquable sur la fermentation de l'urée ; plus tard Pasteur considère le ferment comme un diplocoque et Van Tieghem comme un streptocoque. Van Tieghem, le premier, tenta et obtint des cultures du micrococcus ureæ dans les milieux artificiels et donna la preuve irréfutable que la transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque était corrélative de la vie d'une cellule, ce qui plaça la fermentation ammoniacale sur le même plan que la fermentation alcoolique.

A cette époque on croyait qu'un phénomène chimique déterminé doit avoir nécessairement pour agent un organisme unique.

En 1879, Miquel commença une série de recherches importantes que nous essaierons de résumer ici, parce qu'elles représentent des modèles de recherches bactériologiques (Études sur la fermentation ammoniacale et sur les ferments de l'urée, *Annales de Micrographie*, 1888-89 à 1893). Ce savant décrit pour la première fois un nouveau ferment de l'urée, différant complètement de la torule ammoniacale et qu'il désigna sous la nom de *bacillus ureæ* ; il est formé de filaments très grêles, mobiles, isolés ou réunis deux à deux. En milieu humide la torule meurt lorsqu'elle est maintenue deux heures entre 54° et 55°, tandis que le bacille résiste à une température dépassant 65°. Au début de la fermentation, cet être filamenteux se voit dans les urines qu'il trouble légèrement ; plus tard ses articles se segmentent, se résorbent ou se pulvérisent en laissant des spores punctiformes difficiles à reconnaître au milieu du précipité. Les dépôts sont impuissants à provoquer une nouvelle fermentation, le bacille et ses germes ayant perdu en peu de temps cette propriété sous l'influence désorganisatrice du carbonate d'ammoniaque. Cependant, les spores du *bacillus ureæ* résistent plusieurs heures à une température de 96° humide. Le même bacille, cultivé à l'état de pureté, peut produire en moins de 48 heures la fermentation complète d'un volume quelconque d'urine ; cependant, le phénomène peut être ralenti par la présence de bactéries étrangères.

On ne peut pas les cultiver dans des solutions minérales, ni dans le bouillon Liebig neutre, à moins qu'il ne soit additionné d'urée auquel cas on le voit croître et déterminer la fermentation ammoniacale du bouillon. Ce bacille est anaérobie ; la présence de l'air ne paraît pas le gêner ; mais il ne forme pas à la surface de la culture, à l'exemple des mycodermes et des bactéries avides d'oxygène, ces pellicules, sorte d'écume grasse, existant dans les couches superficielles des liquides altérés par des bacilles vulgaires (Voyez aussi Guyard, Th. Paris, 1883 sur l'Ammoniurie). Pour M. Billet (C. R. Académie des sciences, 1885, page 1252, le micrococcus ureæ serait la forme réduite et ultime du bactérium ureæ.

M. Miquel croit à la parfaite individualité des espèces capables de transformer l'urée en carbonate d'ammoniaque. En

1885, Leube (*Virchows Archi.*, p. 540, 1885), a étudié deux bacilles : le premier n'est autre que le bacillus ureæ de Miquel : sur plaques de gélatine, dès le deuxième jour, il donne une petite tache diaphane qui en dix jours atteint les dimensions d'un centime. La croissance se fait par zones concentriques dont la plus extérieure est dentelée : les cultures vieilles exhalent une odeur de saumure de hareng.

Le micrococcus ureæ liquefaciens mentionné par Flügge (Les microorganismes) est en chaînettes ou en cellules isolées ; au bout de 2 jours, il forme de petits points blancs, la gélatine se liquéfie. Mais en général l'aspect des cultures doit occuper un rang très secondaire dans le diagnostic des espèces bactériennes ; la couleur et la forme des colonies étant souvent sous la dépendance de légères variations du milieu employé. Les espèces de Miquel ont un caractère physiologique important : C'est la faculté de transformer l'urée en carbonate d'ammoniaque. Les urinaires, surtout ceux qui sont atteints de cataracte vésical, voient souvent leurs urines devenir ammoniacales ; l'urine peut devenir fétide, peuplée de bactéries vulgaires introduites par des sondes malpropres ; mais elle conserve son acidité, parce que ces microbes s'opposent au développement de ferments ammoniacaux.

Le carbonate d'ammoniaque ainsi produit aux dépens de l'urée représente environ cent trente millions de kilog. d'azote par an pour la population de la France.

**A. Méthodes applicables à l'étude des ferments ammoniacaux. — Milieux de culture. — Triage des ferments. — Dosage de l'urée fermentée.**

Les ferments ammoniacaux se trouvent répandus dans l'air, les eaux et le sol. Il semble rationnel de les prendre dans les urines déjà fermentées ou dans les liquides des vidanges : mais les ferments qu'on y trouve sont peu variés. Ce sont surtout des ferments énergiques (le micrococcus de Pasteur, le bacille grêle de Miquel et quelques autres).

Il est préférable de les retirer de l'air, des eaux ou du sol. Tous les milieux nutritifs où l'on cultivera pour la première fois ces espèces devront renfermer de l'urée. De même pour

les liqueurs qui serviront à établir leur activité fermentative, parmi les liquides on pourra choisir entre les urines naturelles ou artificielles ; parmi les solides, la gélatine, le lichen ou la gélose chargés d'urée.

*Préparation de l'urine stérilisée.* — On prend de l'urine renfermant de 17 à 22 g. d'urée par litre ; on la fait bouillir doucement pendant dix minutes dans un grand ballon, le liquide moussant beaucoup ; on laisse refroidir et, après 24 heures, on filtre dans des matras qu'on remplit à moitié et qu'on bouche avec un tampon d'ouate : on chauffe ensuite à l'autoclave à 110° pendant une heure. L'urine prend une couleur acajou ; d'acide elle devient alcaline et donne un dépôt terreux de phosphates et d'urates ; après refroidissement, nouvelle filtration ; puis le liquide clair est distribué et stérilisé dans les vases de culture. Ainsi préparée, l'urine peut subir les températures élevées de l'autoclave sans se troubler ; à la longue, toutefois, il s'y dépose des cristaux aciculaires. L'alcalinité est due à la destruction d'un peu d'urée ; loin d'être un obstacle au développement des ferments ammoniacaux, elle semble favoriser le développement de plusieurs d'entre eux.

Pour préparer les urines artificielles, on introduit dans du bouillon peptonisé à réaction un peu acide, l'urée en quantité voulue ; on fait bouillir quelques minutes, on filtre et on stérilise directement dans les vases à culture. L'alcalinité amenée par la décomposition partielle de l'urée détermine un léger dépôt qui ne gêne en rien les expériences.

*Gélatine d'urine.* — L'urine bouillie et soumise une première fois à l'autoclave, reçoit la dixième partie de son poids de gélatine Cowper n° 1 ; on clarifie au blanc d'œuf. Cette gelée d'urine reste longtemps claire ; parfois, en vieillissant, elle présente quelques cristallisations et des sphérules noires ou d'un rouge sombre qui sont des urates.

*Gélatine d'urine artificielle.* — Pour l'obtenir, il suffit d'ajouter à la gélatine peptone ordinaire 10 à 20 gr. d'urée par litre, quelques instants avant la clarification ; on prépare de même la gélose ou le lichen d'urée. Dans ce milieu solide, si l'organisme fait partie des ferments ammoniacaux, on constate peu de temps après l'ensemencement autour de la colonie de

petits cristaux qui gagnent la masse. La gélatine peptonisée ordinaire est préférable à la gélatine simple. Toutefois, certains ferments croissent rapidement dans des gelées chargées d'urée.

*Séparation des ferments.* — Le procédé que préconise Miquel consiste à saisir en entier les colonies développées sur la gélatine ou à prélever une goutte de bouillon altéré par des ensemencements fractionnés, à introduire ces colonies et ces gouttes dans de l'urine normale stérilisée, ou dans l'urine artificielle et attendre 7 à 8 jours. Les urines non ammoniacales sont rejetées et on dose l'ammoniaque dans les autres. On a ainsi le degré d'activité du ferment. Cependant, s'il existe des mélanges de micro-organismes, on peut croire à un ferment peu actif, alors qu'à l'état de pureté le ferment est très actif.

Il faut toujours penser que des colonies en apparence homogènes nées à la gélatine sont habituellement impures ; il faut procéder à la séparation des espèces et sur des centaines de colonies c'est à peine si on en trouve quelques-unes à l'état de pureté. Il est souvent indispensable d'explorer l'atmosphère, les eaux et le sol avec des milieux chargés d'urée. Les colonies des ferments ammoniacaux sur les gelées contenant de l'urée sont faciles à voir : les taches sont anguleuses, irrégulières, on y trouve des cristaux de carbonate d'ammoniaque ; à ce moment on en prélève avec la boucle du fil de platine.

Les gélatines d'urine et d'urée toujours alcalines après leur stérilisation seront, au moment de la fabrication des plaques colorées, ramenées à un certain degré d'acidité au moyen d'une solution stérilisée du colorant dans l'acide tartrique.

Pour faciliter la séparation des espèces ferments de l'urine des espèces coccoformes, on chauffera les eaux naturelles ou les poussières diluées dans de l'eau stérilisée, à 60°-65° pendant quelques heures et même quelques jours. Alors tous les ferments que décèleront ces eaux appartiendront à des bacilles. (Dans ces conditions les micrococci véritables ne se reproduisent plus.)

Puis on fractionnera ces liquides dans les milieux chargés d'urée, liquides ou solides.

Dans les urines devenues spontanément ammoniacales, on rencontre des organismes absolument morts, incapables de produire l'hydratation qu'ils ont déterminée avec énergie : l'en-

semencement au fil de platine ne donne aucun résultat ; le ferment est tué. On devra donc surveiller jour par jour les urines mises à fermenter et on fera de nouveaux ensemencements avant qu'il se soit produit une trop grande quantité de carbonate d'ammoniaque, de façon à soustraire les germes à l'action caustique de ce dernier.

La fermentation ammoniacale s'opère au mieux vers 30° : les bouillons et la gélose seront chauffés à 30°-31°, les gélatines vers 18° et 22°.

### B. Dosage de l'urée dans les liquides fermentés.

De 5 c. c. à 10 c. c. d'urine puisée avec des pipettes stérilisées, sont placés dans une capsule de porcelaine et chauffés une demi-heure au bain-marie pour chasser le carbonate d'ammoniaque. Le résidu sec redissous dans l'eau n'est plus alcalin, il est même légèrement acide. On le traite par l'hypobromite de soude, et l'azote dégagé permet de calculer l'urée restant. Toutefois, les urines complètement fermentées donnent toujours un peu d'azote qui provient de l'acide urique ou des sels ammoniacaux fixes que l'urine peut conserver en solution.

L'urée du commerce sera purifiée par plusieurs cristallisations dans l'eau, puis dans l'alcool, de façon qu'elle ait un point de fusion à 130°-132° et qu'elle se volatilise sans résidu.

Le dosage de l'urée peut être ramené à un simple dosage alcalimétrique. Dans ce cas, on fera la fermentation dans des tubes scellés.

### C. Caractères physiologiques et physiques des espèces.

Deux groupes d'organismes sont capables d'effectuer l'hydratation de l'urée :

1° Les moisissures ; 2° les schizophytes.

En 1878, Miquel a démontré que parmi les schizomycètes deux tribus d'organismes peuvent agir comme ferments de l'urée.

En 1863, Pasteur et Van Tieghem décrivent le *micrococcus* auquel Cohn donne le nom de *micrococcus ureæ* ; Miquel a

montré le premier qu'un bacille possédait la même propriété ; et depuis il a rencontré un grand nombre d'espèces urophages ou *urobactéries* dont les caractères sont ou *physiologiques*, ou *physiques*.

En première ligne, la *puissance fermentative*, intimement liée à la faculté de sécréter une quantité variable de ferment soluble ; en deuxième ligne, l'anaérobiose, la résistance aux agents chimiques, à la chaleur, etc.

*Pouvoir hydratant des ferments.* — Rapidité et puissance ne sont pas synonymes. Il arrive peu fréquemment, il est vrai, qu'un ferment ammoniacal peut décomposer une certaine quantité d'urée en peu d'heures ou peu de jours, et se montrer impuissant à en décomposer une quantité équivalente à celle qu'un ferment qui agit plus lentement hydraterait lui-même. Si on ensemence de l'urine artificielle, d'une part, avec une urine en fermentation depuis deux ou trois jours ; d'autre part, avec de l'urine en fermentation depuis quelques heures, on constate qu'après une demi-journée le second milieuensemencé est devenu trouble, tandis que le premier ne l'est pas encore après deux ou trois jours.

Pour la rapidité de l'action, on ne doit pas compter à partir de l'ensemencement, mais dès l'instant du début de l'hydratation qu'on peut apprécier en dosant l'urée toutes les heures. En opérant ainsi, on ne confond pas le temps que l'espèce demande pour éclore et revivre. Il faut donc compter du moment où la fermentation commence jusqu'à celui où elle finit. Il est convenable d'adopter la dose de 20 gr. d'urée par litre de bouillon peptonisé à 2 % et salé à 50/100 ; plusieurs ferments, en effet, ne poussent pas dans des solutions d'urée trop concentrées ; et s'il y a trop peu d'urée, il est difficile de suivre la marche de l'hydratation.

Voici le mode opératoire : On se sert de matras de la forme des matras à distribution de Pasteur, à capuchon rodé sur la tubulure centrale laissée verticale et pourvu d'une longue pointe effilée mobile sur la tubulure latérale. On y introduit 250 c. c. d'urine et on stérilise à 110° ; le vase étant à moitié plein, refroidi, on ensemence avec quelques gouttes d'une culture féconde, on replace le capuchon et immédiatement après on dose l'urée en extrayant le liquide par la pointe effilée.

Après le dernier dosage, on referme la pointe et on place l'urine dans une étuve à 30°.

La puissance se détermine par le poids de l'urée détruite indépendamment du temps, en présence de la substance toxique mise en liberté comme on le fait pour la levure en présence de l'alcool formé.

L'urobacille possède une capacité fermentative voisine de 130 grammes et une rapidité d'hydratation de 3 gr. d'urée par litre et par heure. Il vit dans un milieu qui en contient 18 à 19 %.

#### **D. Considérations sur la nutrition de ces ferments.**

L'organisme forme sa cellule et son protoplasma aux dépens des aliments minéraux, albuminoïdes ou azotés répandus dans le bouillon ; il absorbe de l'oxygène et dégage de l'acide carbonique et sécrète une substance diastasique à laquelle est dévolue la faculté d'hydrater l'urée.

La levure de vin ou de bière emprunte pour se nourrir une partie de la substance même du sucre pendant qu'elle transforme l'autre partie en alcool. Il n'en est pas de même pour ce ferment : l'azote de l'urée n'est pas nécessaire à sa nutrition, hors le cas où la carbamide lui est servie comme source unique d'azote. En présence de la peptone, l'urée est transformée intégralement en carbonate d'ammoniaque et le poids des cellules du bacille atteint à peine la millième partie du poids de l'urée décomposée.

#### **E. Théorie de la fermentation par l'urobacille.**

Puisque l'urobacille n'a pas d'action directe sur l'urée, il faut donc l'existence du ferment soluble signalé jadis par Musculus, et dont l'existence a été reconnue par Pasteur et Joubert. On a donc une fermentation en deux temps, et ce n'est pas une vraie fermentation. En voici la démonstration : Dans un tube à culture en U renversé de Pasteur, on place dans une branche du bouillon de peptone légèrement alcalinisé, dans l'autre branche de l'eau distillée avec 40 % d'urée pure. On stérilise le tout et on ensemence avec une bonne culture dans la partie contenant le bouillon, puis on abandonne l'appareil à 30°.

Lorsque le bacille a troublé le bouillon, on porte le tout dans une étuve chauffée à 55° où le bacille meurt. Si on mélange alors les deux liquides, en moins de 2 heures, l'hydratation de l'urée est complète par suite de la présence du ferment soluble sécrété pendant la vie du microbe.

Ainsi, un acte physiologique commence et un acte purement chimique le suit: l'acte physiologique qui correspond au développement du microbe est la sécrétion de l'*urase* (ainsi que la nomme Duclaux); il a son optimum de température vers 30-35, alors que la température la plus favorable pour le ferment soluble est 55°. On retrouve des faits analogues dans la diphtérie (Roux et Yersin).

#### **F Résistance des ferments aux agents physiques et chimiques.**

Pour déterminer le degré de chaleur fatal à une espèce et à ses germes, Miquel emploie le moyen suivant qui consiste à diluer quelques gouttes d'une culture récente dans 10 c. c. d'eau stérilisée, puis à introduire cette eau dans 8 à 10 ampoules de verre effilées à leurs deux extrémités, qu'on scelle aux deux bouts; on les immerge pendant deux heures dans un bain réglé. Cela fait, le contenu des ampoules est distribué dans des conserves stériles où le rajeunissement des germes est suivi pendant un mois dans une étuve à 30°

Les ampoules ont une faible capacité (0 c. c. 5); on fait le rajeunissement des germes chauffés dans des bouillons peptonisés à 20 % d'urée. On choisira pour le chauffer du bouillon urée ensemencé avec une culture pure; si on prélevait des germes dans les urines déjà fermentées on s'exposerait à expérimenter sur des organismes déjà affaiblis.

Chez les malades atteints d'ammoniurie on peut désinfecter la vessie; M. le professeur Guyon a indiqué l'acide borique à 2 ou 3 %

#### **G. Appareils pour la culture à l'abri de l'air.**

Un appareil simple est composé d'un tube à essai, étranglé vers le tiers supérieur. La substance nutritive est placée jusqu'en haut de l'étranglement et stérilisée à 110°. Avant le re-

froidissement complet, on dépose à la surface (Fig. 1) en C une couche de vaseline fusible à 40°.

Au moyen de pipettes Pasteur, on inocule la substance nutritive, on passe à la flamme la couche fusible et on rebouche avec le tampon d'ouate T. On obtient de la sorte une occlusion parfaite.

Autre appareil: soit un tube en U fermé d'un côté et terminé de l'autre par une ampoule C, recouverte d'un capuchon. La branche fermée du tube est remplie de milieu nutritif L privé d'oxygène, séparé de l'air par du mercure; enfin au-dessus du mercure l'ampoule contient une couche de liquide T ou de gelée pour culture aérobie (Fig 2).

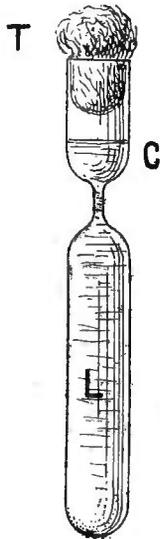


FIG. 1.

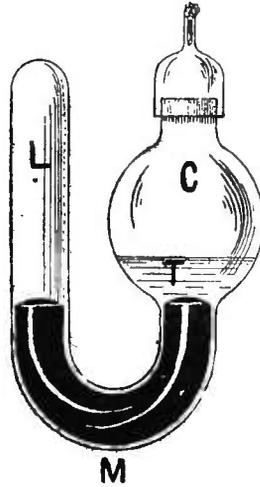


FIG. 2

Pour garnir cet appareil, on verse dans l'appareil le liquide nutritif jusqu'à la naissance de l'ampoule et on porte à l'autoclave pendant une heure en ayant soin de chasser tout l'air par un jet de vapeur pendant 20 ou 30 minutes. Pendant cette opération, le liquide descend de la branche fermée du tube, passe dans le renflement de la branche ouverte, perd son air dissous et remonte désoxygéné dans la branche fermée pendant le refroidissement et le rétablissement de la pression atmosphérique dans l'autoclave. Pendant que le liquide est encore à 60-70°, on introduit, après avoir ôté le capuchon, au moyen de pipettes stérilisées, soit du mercure stérilisé, soit de

l'huile ou des hydrocarbures portés à 150°. Si on veut éviter les bulles d'air, le mercure doit être versé avec des pipettes à pointe capillaire recourbée en haut et plongeant dans le liquide. Le mercure ne gêne pas la fermentation ammoniacale.

## II. Terminologie et classification des ferments de l'urée

### I. UROBACILLUS PASTEURII (*Bacillus ureæ*).

On le trouve dans les eaux d'égout, les eaux de vidange, les eaux de rivière, de sources et de quelques puits parisiens. En chauffant pendant plusieurs heures ces diverses eaux à une température supérieure à 60°, les colonies de cet organisme ne sont pas pures. Son habitat de prédilection est la boue ammoniacale qui se forme sur la pierre des cabinets d'aisances. Une goutte de culture hydrate en 24 heures toute l'urée de l'urine normale.

A partir de l'ensemencement, à 30° la quantité d'urée dissoute dans le bouillon, reste intacte jusqu'à la 9<sup>e</sup> heure où commence l'hydratation ; celle-ci dure de 8 à 9 heures (dans du bouillon peptonisé à 20 gr. d'urée par litre.) On peut même aller jusqu'à détruire 100 gr. d'urée en 48 heures y compris la durée de l'incubation pour le rajeunissement de l'espèce. Le pouvoir hydratant est donc fort élevé.

*Morphologie.* — Ce microbe présente des aspects variés dans les diverses cultures. Dans l'urine normale, il détermine un trouble intense (brouillard cristallin et microbe) et un dépôt abondant formé de phosphate ammoniaco-magnésien, d'urates alcalins, etc., et de plus une matière muqueuse qui augmente.

Dans le bouillon peptonisé additionné d'un peu d'urée, on obtient des cultures très prospères, grâce à l'alcalinité produite dans l'autoclave par la décomposition d'une partie de l'urée.

Dès les premiers jours la liqueur se charge d'urée et au bout d'une semaine elle en renferme des quantités considérables. L'ensemencement par piqûre dans la gélatine ordinaire peptonisée est rarement suivie d'un résultat positif ; dans les cas

heureux on obtient des colonies blanches sphériques non liquéfiantes. Pour obtenir à coup sûr desensemencements féconds, il suffit d'introduire 1 à 2 grammes d'urée par litre de gélatine ; cette urée est détruite à 110°, mais il reste une certaine alcalinité. Dans la gélatine d'urine, le trait plongeant dû au fil de platine se remplit de petits cristaux.

*Anaérobiose.* — L'*Urobacillus Pasteurii* ne se développe pas à l'abri de l'oxygène et l'urée reste inattaquée.

*Vitalité.* — Dans le bouillon peptonisé, les germes sont aussi vivaces au bout de deux ans qu'au moment de leur formation.

*Action de la chaleur.* — La température la plus favorable est de 30 à 40°. Au delà de 40° plus de fermentation. De même à 15°, à 10°, à 4°, quoique l'urase puisse agir à 0° ; on a une prompte fermentation à 40°, quoique le développement botanique soit à 30°, (expériences sur l'urine artificielle à 20 gram. d'urée par litre). Avec des bacilles déjà affaiblis par le carbonate d'ammoniaque, plusieurs fois la reviviscence fut impossible après une chauffe de 2 heures à 60-65°. Donc le présage à l'avance du degré de vitalité offre une inconnue.

*De l'action des antiseptiques sur l'Urobacillus Pasteurii.*

*Direction des recherches.*

Faut-il déterminer le poids d'antiseptique capable de s'opposer à l'altération du liquide de culture largementensemencé avec des millions de bactéries ? Ou bien faut-il rechercher le poids de la substance toxique pouvant arrêter une altération déjà commencée ? Ou bien déterminer la dose mortelle d'antiseptique en faisant intervenir le temps ?

Pour un chirurgien, un germe immobilisé pendant la cicatrisation d'une plaie, diffère peu du germe tué. Il n'en est pas de même pour le bactériologiste. Il est donc rationnel de déterminer pour chaque microbe le titre de la liqueur antiseptique préservatrice et le titre d'un liquide antiseptique pouvant lutter contre l'infection déjà établie, pour l'arrêter brusquement, neutraliser ses effets et en prévenir le retour. Il est moins utile

de placer les microbes sur un fil de platine et de les mettre en contact avec des solutions titrées d'antiseptiques.

Par ces expériences on classe les antiseptiques suivant leur puissance d'action à l'égard d'une espèce déterminée. Mais il n'existe aucun rapport entre les doses nocives pour les germes placés dans les solutions aqueuses et les doses de substances qu'il faut pour tuer ou paralyser les mêmes bactéries à la surface des plaies. Cela est facile à comprendre, car les toxiques pour les bactéries, mercuriaux, sels d'argent, solutions iodées, etc., entrent en combinaison pour donner des corps parfois insolubles ou inactifs. On démontre, par exemple, que telle bactérie ne résiste pas une heure à une solution de sublimé à 1/100.000 ; la même bactérie pourra vivre et prospérer dans un milieu chargé de substances albuminoïdes où l'on aura ajouté du bichlorure de mercure à 1 pour 10.000.

On m'a reproché d'avoir établi mes recherches de telle façon que l'antiseptique était partiellement absorbé par les éléments du liquide de culture. Mais il est plus pratique de prévenir les envahissements microbiens en rendant les milieux complètement impropres à leur développement. Le mercure, l'argent, l'iode, ont non seulement une action destructive sur la bactérie adulte et à l'état de germe, mais ce sont peut-être des modificateurs qui enlèvent la fécondité du terrain de culture, qui détruisent les toxines ? En effet, le chirurgien, l'accoucheur, ne pouvant détruire les bactéries, s'efforcent de paralyser leur action et pour cela ils multiplient les lavages et les pansements antiseptiques.

Ilors les cas rares où les microbes inoculés sont détruits par le feu ou les caustiques énergiques, la désinfection est un acte complexe dont on recueille les bons effets sans en connaître le mécanisme. Soit, par exemple, un malade atteint d'ammoniurie : admettons que l'urobacille existe dans la vessie. Non seulement il transformera l'urée, mais il produira un excès de ferment qui garantira pour longtemps de la fermentation ammoniacale ; les injections d'eau phéniquée sont impuissantes, car elles échouent contre le microbe et contre le ferment soluble ; on ne peut agir non plus avec des caustiques. Je préconise le sublimé à 1 pour 100.000, qui n'a aucune action sur l'urobacille, mais qui détruit l'urase ; pour déloger l'urobacille, non seulement on lavera la vessie fréquemment avec une solution d'acide borique à 1 %, mais on laissera dans la vessie une certaine quantité de la solu-

tion ; en présence de 1 pour 500 et même de 1 pour 1000, le microbe se développe faiblement la fermentation deviendra languissante et les lavages expulseront le parasite. L'urase est détruite dans le sublimé au 1/10.000.000.

Je regrette de n'avoir pu calculer les doses d'antiseptiques qui suspendent une fermentation ammoniacale bien établie ; dans les pages suivantes, on trouvera celles qui la préviennent dans les conditions les plus favorables. Le liquide antiseptisé par quelques substances chimiques a été l'urine artificielle à 20 gr. d'urée pour 1000 que j'ai ensemencé avec plusieurs milliards de microbes vivaces pris sur cultures de 24 heures.

*Action du biiodure de mercure sur l'Urobacillus Pasteurii.*

Dose par litre.		Urée disparue au bout d'1 mois.	
1 gr.	soit $\frac{1}{1.000}$	..	.... nulle.
0 gr. 05	soit $\frac{1}{20.000}$	.....	.... .. nulle.

*Action du nitrate d'argent, du sublimé.*

Semblable ?

Le sulfate de cuivre et l'acide borique n'empêchent pas le développement du microbe, mais détruisent l'urase. Le chloroforme n'a pas d'action sur l'urase. Inoculé aux animaux, il est innocent, ainsi que la diastase qu'il sécrète. Il importerait de rechercher l'action nocive de cette bactérie portée artificiellement dans le rein ou la vessie (1).

II. UROBACILLUS DUCLAUXII.

III. UROBACILLUS FREUDENREICHII.

Existe dans les poussières brutes qui s'accumulent dans les cabinets d'aisances mal tenus, dans les sédiments des urinoirs publics, dans l'eau de Seine.

(1) Quant on veut obtenir de l'urase avec des urines stérilisées par la chaleur, il faut y ajouter de la peptone.

Pour se le procurer, il faut chauffer cinq à six heures vers 65-70°, puis ensementer sur plaques de gélatine à 20 pour 1,000 d'urée

#### IV UROBACILLUS MADDOXII.

Ensemencé dans le bouillon de peptone un peu alcalinisé, il croît rapidement : en 2 jours le liquide se trouble ; après 8 jours à 30°-32°, la quantité d'urase qu'il sécrète est capable de dédoubler 60 à 80 gr. d'urée en 2 ou 3 heures. Ce bacille urophage sécrète une sorte de glu qui gagne le fond du vase et occupe souvent le 1/3 ou le 1/4 du volume du bouillon : matière glaireuse comme du blanc d'œuf, d'odeur fade et un peu putride analogue au mucus que laissent déposer les urines de malades atteints de catarrhe vésical. A volume égal, cette glu n'agit pas plus énergiquement sur l'urée que le bouillon décanté : elle n'agit que parce qu'elle est imbibée dans la proportion de 98 % du bouillon de la culture. Elle n'a aucune parenté avec l'urase, contrairement à l'opinion de Musculus qui les identifiait. J'ai eu des bouillons filtrés chargés d'urase sans aucune viscosité ; si on la précipite par l'alcool absolu (volume égal au bouillon, car si on emploie moins d'alcool, on précipite peu de ferment et plus d'alcool le détruit), le dépôt floconneux filtré et redissous dans l'eau distillée ne donne pas de liqueur filante. De plus, en retardant la formation de la zoogléa par l'afflux ménagé de l'air et l'enlèvement de l'acide carbonique formé, la quantité d'urase fabriquée augmente beaucoup, ce qui démontre, il me semble, que le ferment soluble est surtout une substance sécrétée par l'espèce adulte vivant à l'état filamenteux dans le cas considéré.

La meilleure façon de préparer le ferment soluble en grande quantité est d'activer la végétation des bacilles pendant les 15 premiers jours, puis, avant la formation d'une quantité notable de glu, de priver brusquement le bouillon d'air atmosphérique, car l'urase s'altère à la longue au contact de l'oxygène. J'ai adopté la pratique de verser les bouillons chargés d'urase dans des flacons d'une dizaine de litres, munis d'un robinet inférieur à travers lesquels on fait passer un courant lent de gaz d'éclairage (500 litres par jour) qu'on enflamme à la sortie des flacons. Quand les flacons sont pleins, à la suite d'additions

successives de cultures menées à point, on filtre leur contenu à la bougie Chamberland dans une atmosphère de gaz d'éclairage.

Les gaz inertes, comme l'azote ou l'hydrogène purs, arrêtent la production de l'urase ; de même, le gaz d'éclairage, mais ce dernier, par ses éléments aromatiques, antiseptise le liquide et permet de rendre moins rigoureuses les précautions pour conserver ce liquide altérable : ainsi, j'ai pu opérer la filtration dans des bougies non stérilisées, recueillir le liquide dans des vases simplement lavés à l'eau ordinaire en prenant la précaution de placer la liqueur filtrée au contact du gaz d'éclairage. La liqueur se conserve 6 mois parfaitement limpide ; quelquefois cependant le liquide louchit et il se forme un précipité peu abondant de cellules bactériennes : dans ce cas, ou il y avait une perte en urase, ou bien l'organisme s'était développé à côté d'elle sans le toucher.

J'isolai, d'une part, les organismes qui s'attaquaient à l'urase filtrée et la détruisaient progressivement dans le gaz d'éclairage, d'autre part, ceux qui la respectaient dans les mêmes conditions ; ils étaient tous anaérobies indifférents ; je mélangeai leur culture dans le bouillon de peptone, stérilisée à froid avec des solutions d'urase dépourvues de tout microbe également : à 40-50°, à l'abri de l'air et de tout microbe, la teneur en urase baissait fortement en peu d'heures lorsqu'on employait la culture filtrée des organismes capables de détruire l'urase, tandis que les cultures filtrées des organismes inactifs restaient sans effet sur ce ferment soluble. Ce fait me semble jeter un jour considérable sur les phénomènes mal étudiés qui se passent dans les fermentations, quand une ou plusieurs espèces étrangères les troublent par leur présence. Est-il toujours exact que ce soit à la prédominance d'une espèce étrangère, qu'on suppose ordinairement s'être emparée de tous les éléments nutritifs des liquides fermentescibles, que sont dus les arrêts et les retards de la fermentation ? C'est peu probable, car dans beaucoup de cas, on trouve dans les liquides de ces fermentations paresseuses ou suspendues, on trouve un très grand nombre des organismes figurés de la fermentation.

Où bien les organismes contaminants s'attaqueraient-ils à l'urase directement, pour s'en alimenter ?

On comprendra difficilement pourtant que dans un bouillon

chargé d'urée il soit possible à une bactérie de tourner autour des cellules ferments pour s'emparer complètement d'une substance très active dont l'action sur la carbamide est instantanée à l'état naissant.

Dans le cas considéré l'hypothèse de la sécrétion d'une diastase antagoniste reçoit une sanction expérimentale et c'est au moyen de cette sécrétion que l'acte biologique produit par les ferments figurés de l'urée peut être suspendu quand, évidemment, les organismes sécréteurs de cette diastase peuvent se développer concurremment avec les agents de la fermentation ammoniacale. Du reste; ne connaissons-nous pas l'acide borique à 1 ou 2 % qui suspend l'acte fermentaire sans s'opposer au développement botanique des espèces urophages ? N'est-il pas remarquable de voir ce composé minéral porter son action destructive sur une sécrétion et respecter le développement physiologique des cellules.

Je me suis assuré que les microbes antagonistes n'agissent pas par leur propriété de produire des acides organiques ou d'autres substances chimiques, mais bien par une matière albuminoïde altérable elle-même au contact de l'air, destructible par une chaleur inférieure à 80° : en un mot, j'ai pu acquérir la certitude que la lutte est bien circonscrite entre les substances diastasiques.

Ces considérations sont importantes pour la thérapeutique et au lieu de la doctrine du *similia similibus curantur* dont les résultats paraissent avoir été douteux en ce qui concerne la lymphe de Koch il conviendrait d'y substituer celle du *contraria contrariis curantur*.

Mon attention a été attirée vers un fait également curieux : je veux parler du changement des propriétés que subissent les ferments solubles en vieillissant et en particulier le ferment soluble de l'urée,

J'ai dit que les gaz inertes et le gaz à éclairage ne paraissent pas exercer d'action sensible sur l'urase. J'ai peut-être avancé un fait inexact : mais je puis affirmer l'invariabilité du titre des solutions d'urase dans des atmosphères de gaz d'éclairage, d'hydrogène ou d'azote. Une différence s'observe pourtant : la destruction d'un poids connu d'urée qui réclamait dans le principe avec les solutions *jeunes* l'action d'une température de 50° pendant 1 à 2 heures, en réclame 2 à 4 avec la même solution

vieille de 6 mois. Si le pouvoir hydratant de l'urase reste constant, la rapidité avec laquelle elle l'exerce varie de jour en jour et diminue avec le temps. L'urase devient de moins en moins oxydable à l'air, de moins en moins sensible aux agents physiques et chimiques, elle résiste avec plus d'énergie aux antiseptiques. Si quelques jours après sa préparation, il fallait ajouter 1/250000 de sublimé pour paralyser son action, 6 mois après il faut 1/60000 pour produire le même effet. De même les produits qui exaltent l'action de l'urase se montrent de jour en jour moins efficaces : le sucre en 1<sup>re</sup> ligne, puis la glycérine : ces deux substances agissent pour mieux dire comme protectrices et non comme exaltantes.

Dans les urases vieilles de 6 mois, le sucre et la glycérine entravent l'action hydratante d'une façon appréciable. L'urate vieille n'a plus besoin de protection : 50° pendant de longues heures, l'oxydation par l'oxygène de l'air atmosphérique et la destruction par les antiseptiques peuvent être bravés beaucoup plus aisément. Il est surprenant qu'une substance virus ou diastase, montre une des qualités de l'être vivant qui est de vieillir sans posséder la vie. Ce serait ici la vie hors cellule : comme les êtres vivants, elles naissent, agissent et meurent, quand elles sont jeunes, elles ont besoin d'une protection contre les éléments qui agissent trop vivement sur elles : chaleur, lumière, oxygène ; pour agir elles réclament des conditions de calorique qui leur permettent de déployer un maximum d'activité quand on les fait agir avec discernement. En vérité, elles se rapprochent tant des êtres vivants inférieurs que les savants ont attribué aux cellules vivantes mêmes des phénomènes dépendant uniquement des diastases.

Toutes ces considérations seront d'un grand secours tant pour expliquer les insuccès des expérimentateurs, que pour nous diriger dans les manipulations de façon à obtenir des rendements satisfaisants,

### *Morphologie de l'Urobacillus Maddoxii.*

Cultivé dans les urines artificielles ou dans les bouillons, il apparaît tout d'abord sous la forme de bâtonnets assez réguliers de 1  $\mu$  de large sur 3-4-6  $\mu$ . Les extrémités en sont arrondies

et les colorants permettent d'y déceler un flagellum. Ces bacilles très homogènes d'aspect dans les jeunes cultures font bientôt place à des cellules moins longues et plus larges ; ils se renflent et prennent une forme ovale ; d'autres fois ils s'étranglent en sablier ; d'autres fois ils donnent une grosse cellule sphérique plus ou moins régulière qui finit par se sectionner diamétralement en donnant des formes de transition qu'on observe chez les sarcines. Quelquefois, ils donnent des formes monstrueuses en forme d'outres ou de gros boudins de 20  $\mu$  de longueur sur 6 à 8 de largeur. Cette mutabilité de forme doit nous rendre très circonspects sur les diagnostics portés d'après l'apparence des espèces microscopiques.

Dans les milieux solides, on l'obtient en bacilles courts de 2 à 3  $\mu$ . En vieillissant ces bacilles se sectionnent encore et se résolvent en granulations et en germes ovales très réfringents. Toutefois, ces derniers sont moins nombreux que ceux que donne le bacille de Freudenberg dans les mêmes conditions. Ce bacille se développe très bien dans le bouillon avec 1 à 2/1000 de carbonate d'ammoniaque ; le trouble est apparent après 24 heures.

Les cultures sur bouillon-peptone ordinaire réussissent une fois sur 4 ; sur gélatine peptone ordinaire 1 fois sur 8 ; on voit se former sur le trajet du fil de platine de petites colonies sphériques d'abord très maigres, très isolées les unes des autres, qui deviennent de plus en plus confluentes et finissent par donner un clou blanchâtre non liquéfiant.

Si la gélatine est chargée d'urée, le développement botanique est très peu apparent et les trajets se remplissent de cristaux en moins de 20 heures.

Les semences de l'urobacille en question, diluées et réparties en faible nombre dans des plaques de gélatine chargées d'urée fournissent des colonies qui n'ont rien de caractéristique ; le microscope les montre petites, rondes, blanchâtres, opaques et entourées de cristaux bien avant qu'elles soient perceptibles à l'œil nu.

L'espèce croît très bien sur la gélatine peptonisée un peu ammoniacale, vers 30-35° ; à 20° elle ne croît que lentement ; l'enduit primitivement blanc, devient jaune grisâtre en vieillissant. Au bout de 3 ans, on retrouve dans de très petites

quantités de ces cultures de nombreux germes aussi vivaces que dans les cultures récentes.

*Action de la chaleur.*— A 4°, les culturesensemencées restent inaltérées même après 1 mois ; à 10°, l'hydratation débute après quelques jours, mais n'est pas encore complète après 3 semaines. A 15°, il faut 12 jours pour la disparition totale de l'urée des urines. C'est jusqu'à 38° qu'on observe une accélération dans la marche de la fermentation, puis elle se ralentit et s'arrête même à partir de ce degré ; j'ai constaté quelquefois des fermentations à 44°, mais jamais plus de 7 g. d'urée par litre.

*Résistance à la chaleur des spores de l'Ur. Maddoxii.*

Température soutenue pendant 2 heures.	Nombre sur 6 des ampoules restées fécondes.
49-50.....	6
54-55..	6
65..	5
75.	6
85. ..	6
90. ....	4
90. ..	5
92. ..	2
94.....	3
95.....	0
95.. ..	0

Les spores de cette espèce sont donc très résistantes à la chaleur, mais elles ne peuvent supporter 95° pendant 2 heures sans être détruites.

Une température de 100°-101°, maintenue pendant 10' n'assure pas toujours la destruction des spores.

*Actions des antiseptiques.* — Le biiodure de mercure agit plus efficacement que le sublimé. Avec 0 gr. 05 par litre d'urine, le développement de cette espèce devient incertain.

*Action du biiodure de mercure sur l'Ur. Maddoxii.*

DOSE PAR LITRE.			URÉE DISPARUE PAR LITRE AU BOUT DE			
gr.	—		3 jours.	6 jours.	9 jours.	un mois.
0.100	soit	1 : 10000	»	»	»	nulle.
0.100	—	1 : 10000	»	»	»	nulle.
0.066	—	1 : 15000	»	»	»	nulle.
0.066	—	1 : 15000	»	»	»	nulle.
0.050	—	1 : 20000	»	»	»	7 gr
0.050	—	1 : 20000	»	»	»	nulle.
0.050	—	1 : 20000	»	9.6	»	»
0.050	—	1 : 20000	»	»	»	nulle.
0.040	—	1 : 25000	»	13.6	»	»
0.033	—	1 : 30000	6.2	»	»	»
0.033	—	1 : 30000	»	13.5	»	»
0.033	—	1 : 30000	»	»	16.1	»
0.033	—	1 : 30000	4.3	»	»	»
0.025	—	1 : 40000	4.6	»	»	»
0.025	—	1 : 40000	»	»	3.9	»
0.025	—	1 : 40000	»	15.3	»	»
0.025	—	1 : 40000	3.6	»	»	»

Au contraire, avec le sublimé corrosif, la dose de 0 gr. 1 par litre ne peut pas toujours entraver le début de la formation, ni même s'opposer à sa terminaison. Sous ce rapport, il se rapproche de l'Ur. Pasteurii.

*Action du sublimé corrosif sur l'Ur. Maddoxii.*

DOSE PAR LITRE.			URÉE DISPARUE PAR LITRE AU BOUT DE			
gr.	—		3 jours.	6 jours.	9 jours.	un mois.
0.100	soit	1 : 10000	»	»	»	nulle.
0.100	—	1 : 10000	»	»	»	19.6
0.100	—	1 : 10000	»	»	»	nulle.
0.100	—	1 : 10000	»	»	»	nulle.
0.066	—	1 : 15000	»	»	8 g. 6	18.7
0.050	—	1 : 20000	»	»	»	11.1
0.050	—	1 : 20000	3.4	»	»	19.4

DOSE PAR LITRE.			URÉE DISPARUE PAR LITRE AU BOUT DE			
gr.	—		3 jours.	6 jours.	9 jours.	un mois.
0.050	soit	1 : 20000	»	10.7	»	»
0.050	—	1 : 20000	»	»	»	19.8
0.040	—	1 : 25000	»	12.6	»	»
0.033	—	1 : 30000	6.2	»	»	»
0.025	—	1 : 40000	7.3	»	»	19.9

Le nitrate d'argent peut être placé sous ce rapport à côté du biiodure de mercure ; il l'emporte même sur ce dernier ; malheureusement les solutions gardent difficilement leur titre initial et les solutions même bien garanties doivent être renouvelées tous les 8 à 10 jours, surtout quand elles sont à bas titre.

*Action du nitrate d'argent sur l'Ur. Maddoxii.*

DOSE PAR LITRE.			URÉE DISPARUE AU BOUT DE			
gr.	—		3 jours.	6 jours.	9 jours.	un mois.
0.100	soit	1 : 10000	»	»	»	nulle.
0.066	—	1 : 15000	»	»	»	nulle.
0.050	—	1 : 20000	»	»	»	nulle.
0.050	—	1 : 20000	»	»	»	nulle.
0.050	—	1 : 20000	»	»	»	5.8
0.050	—	1 : 20000	»	»	»	nulle.
0.040	—	1 : 25000	»	»	»	nulle.
0.033	—	1 : 30000	»	»	»	nulle.
0.033	—	1 : 30000	»	»	»	8.2
0.025	—	1 : 40000	»	»	»	nulle.
0.025	—	1 : 40000	»	»	»	nulle.
0.025	—	1 : 40000	»	»	»	nulle.
0.025	—	1 : 40000	»	»	14.3	»
0.025	—	1 : 40000	»	6.8	»	»
0.020	—	1 : 50000	»	»	15.2	»
0.016	—	1 : 60000	»	6.7	»	»
0.016	—	1 : 60000	7.9	»	»	»

Quant au sulfate de cuivre qui exerce sur le bacille de Freudenreich une action antiseptique si remarquable, nous consta-

tons que ce sel n'agit pas plus sur l'Ur. Maddoxii que sur les urobacilles de Duclaux et de Pasteur. En effet à 1/1500 la fermentation peut parfois commencer.

*Action du sulfate de cuivre sur l'Ur. Maddoxii.*

DOSE PAR LITRE.			URÉE DISPARUE PAR LITRE AU BOUT DE			
gr.	—	—	3 jours.	6 jours.	9 jours.	un mois.
1.000	soit	1 : 1000	»	»	»	nulle.
1.000	—	1 : 1000	»	»	»	nulle.
1.000	—	1 : 1000	»	»	»	nulle.
0.666	—	1 : 1500	»	»	»	nulle.
0.666	—	1 : 1500	»	»	»	nulle.
0.666	—	1 : 1500	»	»	»	nulle.
0.666	—	1 : 1500	»	»	»	nulle.
0.666	—	1 : 1500	»	4.6	»	»
0.500	—	1 : 2000	»	9.3	»	19.0
0.500	—	1 : 2000	»	9.0	»	»
0.500	—	1 : 2000	»	»	»	nulle.
0.500	—	1 : 2000	»	19.9	»	»
0.500	—	1 : 2000	»	9.9	»	18.5
0.500	—	1 : 2000	»	17.3	»	»

L'iode dont l'action est redoutée par l'Urobacille de Duclaux et bien moins par celui de Pasteur, agit sur l'espèce que nous étudions à la dose de 2/1000. Sous une quantité plus faible 1 : 600 ou 1 : 700 la fermentation débute, et peut se poursuivre avec une certaine rapidité.

*Action de l'iode sur l'Ur. Maddoxii.*

DOSE PAR LITRE.			URÉE DISPARUE AU BOUT DE			
gr.	—	—	3 jours.	6 jours.	9 jours.	un mois.
2.000	soit	1 : 500	»	»	»	nulle.
2.000	—	1 : 500	»	»	»	nulle.
2.000	—	1 : 500	»	»	»	nulle.
2.000	—	1 : 500	»	»	»	nulle.
1.666	—	1 : 600	»	»	6.4	»
1.430	—	1 : 700	»	14.3	»	»

DOSE PAR LITRE.			URÉE DISPARUE AU BOUT DE			
gr.	—		3 jours.	9 jours.	9 jours.	un mois.
1.250	soit	1 : 800	3.9	»	16.3	»
1.000	—	1 : 1000	»	»	14.3	»
1.000	—	1 : 1000	»	»	12.5	»
1.000	—	1 : 1000	»	10.0	»	19.9
1.000	—	1 : 1000	»	»	15.7	»
1.000	—	1 : 1000	»	7.5	»	»
0.500	—	1 : 2000	5.7	»	16.9	»
0.500	—	1 : 2000	6.1	»	»	»
0.333	—	1 : 3000	7.9	»	18.4	»

Chose curieuse, l'acide borique qui entrave au début l'hydratation de l'urée par les espèces précédemment étudiées à la dose de 1 : 300 à part l'*Urobacillus-Duclauxii*, ne s'oppose pas ici à un commencement d'hydratation sous le poids de 6.66 par litre ; mais s'il ne s'oppose pas à un léger début, il s'oppose énergiquement à ce que l'hydratation soit conduite jusqu'au bout.

*Action de l'acide borique sur l'Ur. Maddoxii.*

DOSE PAR LITRE.			URÉE DISPARUE PAR LITRE AU BOUT DE			
gr.	—		3 jours.	6 jours.	9 jours.	un mois
10.000	soit	1 : 100	»	»	»	nulle.
10.000	—	1 : 100	»	»	»	nulle.
10.000	—	1 : 100	»	»	»	nulle.
10.000	—	1 : 100	»	»	»	nulle.
6.666	—	1 : 150	»	»	3.6	»
5.000	—	1 : 200	»	3.2	»	»
5.000	—	1 : 200	»	2.5	»	3.1
5.000	—	1 : 200	1.3	»	»	5.7
3.333	—	1 : 300	»	»	»	5.4
3.333	—	1 : 300	»	»	5.0	»
2.500	—	1 : 400	»	4.3	»	»
2.000	—	1 : 500	»	3.9	»	5.6
2.000	—	1 : 500	2.4	»	»	»
1.000	—	1 : 1000	»	4.6	»	»
1.000	—	1 : 1000	»	»	»	3.6
1.000	—	1 : 1000	2.8	4.6	4.6	»

En revanche, l'acide phénique qui est presque sans action sur l'Ur. Duclauxii qui commence à croître dans l'acide phénique à 4 % exerce sur l'Ur. Maddoxii une action plus énergique

*Action de l'acide phénique sur l'Ur. Maddoxii.*

DOSE PAR LITRE.		URÉE DISPARUE AU BOUT DE			
gr.	—	3 jours.	6 jours.	9 jours.	un mois
10.000	soit 1 : 100	»	»	»	nulle.
10.000	— 1 : 100	»	»	»	nulle.
5.000	— 1 : 200	»	»	»	nulle.
5.000	— 1 : 200	»	»	»	nulle.
5.000	— 1 : 200	»	»	»	nulle.
5.000	— 1 : 200	»	»	»	nulle.
3.333	— 1 : 300	»	»	»	4.5
3.333	— 1 : 300	»	»	»	nulle.
3.333	— 1 : 300	»	»	»	nulle.
3.333	— 1 : 300	»	»	»	9.6
3.333	— 1 : 300	»	17.1	»	»
2.500	— 1 : 400	»	11.3	»	»
2.500	— 1 : 400	9.6	»	»	»
2.000	— 1 : 500	5.7	»	»	19.9
2.000	— 1 : 500	6.8	»	16.4	»

En résumé, l'action des antiseptiques se rapproche beaucoup de celles constatées sur les espèces précédentes.

*Dose minima de quelques antiseptiques pouvant s'opposer efficacement à la fermentation d'un litre d'urine artificielleensemencée avec l'Ur. Maddoxii.*

Nitrate d'argent.	0.050	soit au	1 : 20000
Biodure de mercure..	0.066	— au	2 : 15000
Sublimé corrosif.	0.200	— au	1 : 5000
Sulfate de cuivre.	1.000	— au	1 : 1000
Iode.	2.000	— au	1 : 500
Acide phénique.	5.000	— au	1 : 200
Acide borique..	10.000	— au	1 : 100

Il existe encore dans les milieux naturels de nombreux ferments de l'urée ; parmi les espèces bacillaires, j'en connais au moins 8 qui se distinguent par une activité moindre et divers autres caractères. Ils se rapprochent beaucoup, par leur mode d'action, des mycéliums de plusieurs *Penicillium*s à chaînes de spores rondes et elliptiques. La sécrétion de l'urase est généralement lente et s'observe surtout quand l'espèce a pris un grand développement.

#### V. UROCOCCUS VAN TIEGHEMI OU UROCOCCUS, $\alpha$ .

Je ne saurais affirmer si le microbe que nous allons étudier est identique à celui auquel Pasteur et Van Tieghem donnèrent le nom de *Micrococcus ureæ*. Les caractères qu'en donnent Leube et Flügge sont trop peu caractérisés, surtout qu'on sait que de nombreux micrococccus peuvent hydrater l'urée ; à ce sujet je ferai remarquer qu'on abuse réellement depuis quelques années des caractères macroscopiques banaux que présentent les microorganismes sur la gélatine ; on ne tarit pas en indications sur la forme des colonies, sur leur couleur, leur aspect général, qui, comme on doit le reconnaître, changent tous les jours dans la même culture et ne sont pas souvent identiques dans les cultures identiquement préparées. On ne tardera pas à faire entrer en ligne de compte d'autres caractères plus stables et plus importants. L'étude se simplifiera lorsqu'on s'attachera à grouper les bactéries suivant leurs fonctions pathologiques et physico-chimiques et qu'on reléguera à un arrière-plan ces caractères insignifiants et inconstants auxquels on semble attacher aujourd'hui tant d'importance.

#### *Habitat de l'Urococcus Van Tieghemi.*

Ce micrococccus est le ferment de l'urée le plus répandu autour de nous : dans l'atmosphère, dans la plupart des eaux, dans les terres arables et la boue des rues, dans les urinoirs publics, etc. Malgré son abondance, l'obtention de ce microbe à l'état de pureté reste une opération assez délicate. Le meilleur procédé consiste à fabriquer des plaques avec de la gélatine à 20 % d'urée et quelques centimètres cubes d'eau de rivière di-

luée à 1 pour 1000. L'ensemencement avec les poussières de l'atmosphère donne des colonies assez impures. Avec les eaux le succès est moins incertain : en effet, sur une dizaine de colonies se présentant sur la gélatine-urée avec l'auréole de cristaux caractéristiques, il est bien rare que 3 ou 4 d'entre elles ne soient pas formées par l'*Urococcus Van Tieghemi*.

On peut encore utiliser pour cette recherche les liquides ammoniacaux qui séjournent dans les urinoirs défectueux. Avec le liquide recueilli, filtré au papier et dilué au 1/1000 on fabrique des plaques où l'*Urococcus* en question se développe souvent d'emblée à l'état de pureté. Il ne faut pas se servir des urines des malades atteints de catarrhe vésical, car elles fourmillent d'autres espèces.

*Fermentations provoquées par l'Uroc. Van Tieghemi.*

Ensemencé dans l'urine stérilisée à froid, toujours un peu acide, l'*Urococcus* ne le trouble qu'après 24 heures. De la 4<sup>e</sup> à la 48<sup>e</sup> heure, on aperçoit les cocci qui se développent en taches dans le fond du vase, puis il s'y forme une zone trouble, qui gagne rapidement en hauteur (précipitation des urates et des phosphates). Habituellement 72 heures après l'ensemencement les urines ont perdu de 8 à 10 g. d'urée ; mais ce n'est pas la règle absolue, car la végétation dépend de la plus ou moins grande acidité des liquides employés. Quand la fermentation est bien établie, elle marche généralement à raison d'une hydratation de 5 à 6 grammes d'urée par jour et par litre de liquide.

Voici quelques chiffres.

*Urines normales stérilisées à froid.*

	URÉE DISPARUE PAR LITRE			
	I	II	III	IV
Après 1 jour	nulle.	nulle.	nulle.	nulle.
— 2 jours .	3.3	1.6	nulle.	nulle.
— 3 jours	8.7	7.3	nulle.	1.2
— 4 jours	12.6	12.8	2.3	5.6
— 5 jours	17.9	19.6	7.4	10.1
— 6 jours ..	21.7	19.6	16.8	14.9
— 7 jours	23.2	»	21.4	17.7
— 8 jours	23.2	»	21.4	17.7

*Urine humaine stérilisée à 110°*

	URÉE DISPARUE PAR LITRE					
	I	II	III	IV	V	VI
Après 1 jour..	»	1.2	»	»	2.1	2.1
— 2 jours..	5.4	6.1	4.4	1.6	8.2	8.6
— 3 jours..	10.7	12.5	11.3	7.4	14.5	14.6
— 4 jours..	15.9	17.3	16.8	13.8	14.5	14.6
— 5 jours..	16.0	»	20.3	18.9	»	»
— 6 jours..	16.0	17.3	22.3	18.9	»	»

Les 2 échantillons V et VI étaient les mêmes : la fermentation s'est montrée concordante d'une façon remarquable.

*Urine humaine stérilisée à 110° (suite).*

	URÉE DISPARUE PAR LITRE					
	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Après 1 jour..	4.1	3.5	1.4	»	»	3.1
— 2 jours..	9.8	8.7	8.6	5.3	9.1	7.7
— 3 jours..	16.1	15.5	12.8	11.6	15.3	13.4
— 4 jours..	19.9	20.0	16.3	18.5	20.8	18.5
— 5 jours..	21.0	21.7	16.3	18.5	22.3	18.5
— 6 jours..	21.7	21.7	»	»	22.3	»

Ordinairement le poids d'urée hydratée dans une urine naturelle varie de 5 à 7 par 24 heures à cause des différences de composition. Dans les urines artificielles à 20 g. d'urée par litre, la fermentation est beaucoup plus régulière.

*Urine artificielle contenant 20 gr d'urée par litre.*

	URÉE DISPARUE PAR LITRE					
	I	II	III	IV	V	VI
Après 1 jour..	2.6	3.9	2.4	1.1	4.8	3.1
— 2 jours..	7.3	8.6	»	6.7	9.6	8.5
— 3 jours..	12.5	13.3	13.5	11	15.1	14
— 4 jours..	17.1	18.1	»	16.1	19.7	18.9
— 5 jours..	20.0	19.9	19.9	20.0	19.9	19.8

*Urine artificielle contenant 20 gr. d'urée par litre (suite).*

	URÉE DISPARUE PAR LITRE					
	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Après 1 jour..	2.4	3.8	»	»	2.8	1.5
— 2 jours..	7.9	9.3	6.7	7.1	3.2	6.3
— 3 jours..	13.0	14.5	12.3	13.8	14.0	11.8
— 4 jours..	18.8	19.0	18.7	18.4	20.0	17.0
— 5 jours..	20.0	19.9	19.9	19.9	»	20.0

Ce qui fait environ 5,2 à 5,4 d'urée disparue par jour et par litre, ou 0,22 par heure, ce que j'ai contrôlé directement.

L'*Urococcus Van Tieghemi* est donc actif, mais beaucoup moins que certains bacilles.

Semé sur des bouillons à 30 g. par litre, la fermentation est ordinairement complète à la fin du 5<sup>e</sup> jour, au plus tard dans le cours du 6<sup>e</sup>. Si le bouillon contient 40 g. d'urée, 80 fois sur 100 la fermentation se poursuit jusqu'au bout. Mais si on force la dose d'urée, 100 g. pour 1 litre par exemple, la fermentation devient improbable. Si elle débute, elle s'arrête bientôt ou traîne. C'est à 30° que l'hydratation se fait le mieux ; à 38-39 elle s'arrête ; et à 40° elle ne se fait plus du tout, alors que la plupart des bacilles urophages agissent très énergiquement à cette température.

*Morphologie de l'Ur Van Tieghemi.*

Cellules sphériques de 1 à 1,5  $\mu$ , très fréquemment associées 2 à 2 ; mais elles ne proviennent pas par segmentation de filaments bacillaires ; pas de chaînes moniformes, ce n'est que par hasard qu'on le voit sous la forme quadratique propre aux sarcines. Il est parfaitement immobile, il se multiplie par division et ne laisse jamais voir d'endospores. En somme, à l'examen microscopique, il est facile de le confondre avec d'autres micrococci vulgaires.

Dans le bouillon peptonisé, il donne un dépôt dès le deuxième jour, dépôt léger accompagné d'un trouble général de la liqueur ; par piqûre sur gélatine ordinaire, il donne un petit clou à tête saillante, convexe, assez volumineuse, mais dont le

corps reste chétif et filiforme ; la gélatine n'est jamais liquéfiée même après 3 ans. Placé sur les milieux solides chargés d'urée, la culture belle, quoique maigre, s'entoure rapidement de cristaux : sur gélatine urée, la masse se ramollit et donne un liquide sirupeux. Il offre donc la faculté précieuse de se cultiver sur les milieux usités ordinairement en bactériologie. La fermentation produite par cette espèce est moins énergique que celle fournie par les bacilles très actifs, mais elle est assez notable pour produire en quelques heures la destruction de 40 à 50 gr. d'urée par litre. J'ai souvent utilisé cette espèce pour obtenir de l'urase en masse.

*Action de la chaleur sur l'Ur. Van Tieghemi.*

Cette espèce ne fournissant pas de spores on devait s'attendre à la voir résister faiblement aux températures élevées :

*Résistance des germes de l'Ur Van Tieghemi à la chaleur humide.*

Température maintenue 2 heures à	Nombre d'ampoules sur 4 mises en expérience ayant déterminé la fermentation.
40°... ..	4
42.5.....	4
45.2... ..	3
47.5... ..	0
49.5... ..	0
61.0... ..	0
65.3.....	0

On utilise cela pour séparer les urococcus des nombreux ferments de l'urée.

Bien que le carbonate d'ammoniaque soit toxique pour les ferments de l'urée, quand les urines ne renferment pas plus d'ammoniaque que celle que donne 20 gr. d'urée, l'Ur. V. Tieghemi peut encore être trouvé vivant dans les dépôts après 2, 3, 4 mois. Mais après il ne pousse plus.

*Action des antiseptiques.*

C'est le biiodure de mercure qui est le plus toxique vis-à-vis de cette espèce. Au 1/50000<sup>e</sup>, il ne pousse plus.

*Action du biiodure de mercure sur l'Ur. Van Tieghemi.*

DOSE PAR LITRE.			URÉE DISPARUE PAR LITRE APRÈS			
gr.	—	—	3 jours.	6 jours.	9 jours.	un mois.
0.100	soit	1 : 10000	»	»	»	nulle.
0.050	—	1 : 20000	»	»	»	nulle.
0.050	—	1 : 20000	»	»	»	nulle.
0.033	—	1 : 30000	»	»	»	nulle.
0.033	—	1 : 30000	»	»	»	nulle.
0.025	—	1 : 40000	»	»	»	nulle.
0.025	—	1 : 40000	»	»	»	nulle.
0.020	—	1 : 50000	»	»	»	2.1
0.020	—	1 : 50000	»	»	»	nulle.
0.020	—	1 : 50000	»	»	»	9.3
0.016	—	1 : 60000	»	»	5.4	12.6
0.013	—	1 : 75000	»	4.3	»	10.7
0.013	—	1 : 75000	»	»	»	17.4
0.010	—	1 : 100000	2.7	17.6	»	11.4
0.010	—	1 : 100000	»	8.9	»	15.8
0.010	—	1 : 100000	3.5	»	7.3	»

Sous la dose très faible de 1/100.000 de biiodure de mercure, les fermentations sont très entravées ; elles débutent, mais elles se terminent rarement.

Le sublimé est aussi très actif, mais moins que le précédent, car j'ai pu observer des débuts d'hydratation dans des urines avec 1/40000 de ce sel.

Comme toujours, les sels de cuivre sont moins actifs que les mercuriaux, beaucoup moins ; au 2/1000, on observe encore le début de l'hydratation.

L'iode n'est efficace qu'à la dose de 1/600. L'acide borique ne commence à entraver qu'à 1/500 ; à des doses plus faibles, son action est moins certaine ; quoi qu'il en soit, les fermentations traînent et durent fort longtemps.

Enfin l'acide phénique n'est pas très efficace. La fermentation peut s'établir et marcher rapidement dans des milieux qui en contiennent 1 à 2/1000.

*Doses minima de quelques antiseptiques capables de s'opposer efficacement à la fermentation de 1 litre d'urine artificielle par l'Urococcus Van Tieghemi.*

	Dose par litre.
Biodure de mercure..	0.020 soit 1 : 50000
Bichlorure de mercure	0.025 — 1 : 40000
Sulfate de cuivre.	0.066 — 1 : 15000
ode...	1.666 — 1 : 600
Acide borique..	2.000 — 1 : 500
Acide phénique.	6.666 — 1 : 150

Voici 5 autres micrococccus très voisins du précédent.

#### UROCOCCUS $\beta$ .

Ferment lent, trouvé dans l'eau du drain de Saint-Maur, plus tard dans les eaux de rivières. Chaînes assez longues de cellules globulaires, de 1.2  $\mu$ . Se développe lentement dans l'urine normale dont il détruit à peu près toute l'urée en 20 jours. Il peut se cultiver dans le bouillon de peptone qu'il trouble avec un dépôt abondant. Par piqûre dans la gélatine ordinaire, il donne à la surface une tache blanc de lait qui peut acquérir 5 mm. de diamètre, puis liquéfie la gélatine en entonnoir en donnant une masse visqueuse, mucilagineuse qui a de la difficulté à couler. Sur la gélatine-urée, clous chétifs et peu fournis non liquéfiant.

#### UROCOCCUS $\gamma$ .

Très répandu dans l'air ; cellules sphériques de 1  $\mu$  réunies 2 à 2 ou en chaînettes de 5, 6, 7 et plus. Croît rapidement dans l'urine humaine qu'il trouble fortement et décompose complètement en 10-12 jours ; il hydrate environ 2 gr. d'urée en 24 heures dans les urines artificielles ; il croît aisément dans les bouillons azotés ordinaires. Piqué sur gélatine, il donne à la surface de petites taches blanches convexes et dans le parcours du fil, des traînées blanches formées par de petites colo-

nies sphériques. Il liquéfie très lentement en infundibulum (au bout de 6 mois, à peine un centimètre est liquéfié). Dans la gélatine urée, il donne des taches et traînées blanches avec un brouillard de cristaux dans la masse.

#### UROCOCCUS $\mu$ .

Cellules sphériques très petites n'atteignant pas 1  $\mu$ . Ces cellules sont isolées ou groupées de diverses façons par l'effet du hasard ; semé dans le bouillon de peptone, il s'y développe dès le lendemain en donnant un trouble intense auquel succède la décoloration du bouillon. Dans l'urine naturelle il croît difficilement, mais bien dans les urines peptonisées artificielles en hydratant 1.5 d'urée par 24 heures. Il est donc peu actif.

Croît bien sur gélatine, lichen, gélose, dont il envahit rapidement les surfaces en donnant un enduit grisâtre, translucide et muqueux. La végétation est plus pénible dans les milieux chargés d'urée, ce n'est qu'à la longue que les piqûres et les colonies s'entourent de cristaux en haltères. Les gélatines ne sont jamais liquéfiées.

#### UROCOCCUS $\rho$ .

Trouvé dans les eaux d'égouts. Cellules sphériques de 1.5  $\mu$ , ordinairement isolées ; se développe bien du jour au lendemain dans les milieux nutritifs ; dans les bouillons donne un abondant dépôt blanc et souvent des pellicules plus minces et plus dissociables que celles du bacillus subtilis. Sur gélatine et sur gélose, croît rapidement à 20°-22° en formant un enduit blanc albâtre un peu rosé. Action très lente sur l'urée : il hydrate 8 gr. 50 d'urée par litre et par 24 heures. Ne liquéfie pas la gélatine qu'il creuse seulement en puits de 4 à 5 mm. Les cristaux en haltères n'apparaissent jamais, ce qui rend impossible la diagnose de cette espèce dans la gélatine-urée.

#### UROCOCCUS $\nu$ .

Cette espèce se développe très faiblement dans les milieux ordinaires. Coccus agglomérés en tas irréguliers formés d'un assez grand nombre de cellules d'à peine 1  $\mu$ . Dans les vieilles

cultures, elles s'hypertrophient et peuvent atteindre 2  $\mu$ . Il ne se développe jamais dans les urines humaines stérilisées à froid et très rarement dans les urines humaines rendues alcalines par le chauffage à 110°. Dans le bouillon peptonisé ordinaire, c'est à peine si ce dernier louchit : pourtant au bout de 8 à 10 jours on observe un dépôt blanc léger un peu muqueux, et le liquide contient assez d'urase pour hydrater dans un litre une dizaine de grammes d'urée. Sur gélatine, cultures très pauvres : par piqûre clou blanc chétif, mettant 15 jours à se former ; sur gélatine-urée, encore plus pauvre : après 20 jours on voit apparaître l'auréole de cristaux caractéristiques à peu de distance des traces et des colonies. Cette auréole ne s'étend pas bien loin dans le substratum.

Il détermine l'hydratation de 16 gr. d'urée en 28 jours ; si les liquides sont plus chargés d'urée le pouvoir fermentaire diminue beaucoup ; avec 30 gr. d'urée par litre, il n'en détruit que 8 ou 9.

Les *Urococcus* Van Tieghemi,  $\beta$   $\gamma$   $\mu$   $\rho$  et  $\nu$  sont absolument aérobies.

## CHAPITRE IV

### Dosage de l'urée.

---

#### I RECHERCHE QUALITATIVE DE L'URÉE.

1° Hugo Schiff a indiqué le réactif suivant : un très petit cristal d'urée de la grosseur d'une tête d'épingle humectée avec une goutte d'une solution aqueuse concentrée de furfurol produit, après addition d'une goutte d'acide chlorhydrique à 1,10, une succession assez rapide de couleurs (jaune, vert, bleu, violet) ; après 8 à 10 minutes, le liquide prend une belle coloration pourpre violacé assez intense pour rester encore sensible après une dilution à 50 ou 80 volumes.

2° Quelques gouttes d'une solution d'urée à 1 p. % avec un demi-centim. cube de solution de furfurol et trois gouttes d'acide chlorhydrique donnent après cinq minutes une coloration intense. Après quelque temps, il se sépare une masse amorphe, noire, semblable à du noir de fumée ; l'urine donne la même coloration violette, mélangée à du jaune. L'acétamide, la benzamide, l'oxamide, la sulfo-urée, la taurine, la créatine, l'acide urique, l'alloxane, l'acide oxalurique, l'acide parabannique, le glyocolle, ne donnent rien avec le furfurol chlorhydrique ; l'allantoïne, au contraire, se comporte comme l'urée.

3° L'urée peut être plus facilement isolée par l'acide oxalique que par l'acide nitrique, en procédant de la manière suivante : l'extrait alcoolique du sang ou de tout autre produit (organe) est évaporé et repris par une petite quantité d'alcool ; à la solution filtrée, on ajoute une solution éthérée d'acide oxalique ; l'oxalate d'urée étant relativement très peu soluble dans l'alcool amylique, on peut utiliser ce fait : le résidu provenant de l'évaporation de l'extrait alcoolique est épuisé à chaud par l'alcool amylique ; on filtre, on décante. La solution amylique est

précipitée par une solution saturée à froid d'acide oxalique dans l'alcool amylique ; si les cristaux qui se séparent sont trop petits pour se prêter à un examen histologique, il suffit de les chauffer avec leur eau mère amylique jusqu'à dissolution et de laisser refroidir ; l'oxalate d'urée se sépare alors en cristaux plus volumineux et plus nets.

4° On peut encore ajouter de l'acide oxalique solide à la solution amylique d'urée, chauffer jusqu'à dissolution et laisser refroidir ; dans ce cas, il faut éviter l'emploi d'un excès d'acide oxalique qui se séparerait en même temps que l'oxalate d'urée. Ou encore, on précipite la solution amylique d'urée par une solution d'acide oxalique dans l'éther anhydre ; les cristaux ainsi obtenus sont très petits.

5° *Réactif Musculus.* — Musculus se sert comme réactif de l'urée du ferment figuré, qui convertit l'urée en carbonate d'ammoniaque et qui se produit dans toutes les urines subissant une fermentation ammoniacale. On filtre de l'urine putréfiée sur un filtre en papier, que l'on sèche après lavage à une douce chaleur ; le papier du filtre chargé de micrococcus ureæ est trempé dans une solution de curcuma, séché de nouveau à 40° et conservé dans des flacons bien bouchés. En mouillant une bandelette de ce papier avec de l'urine ou une solution d'urée (neutre ou très peu acide), on voit en peu de temps se produire la couleur brune due à l'action des alcalis sur le curcuma. Cette réaction réussit encore avec une solution d'urée au dix-millième. Les diverses substances azotées de l'urine ou des liquides organiques autres que l'urée ne produisent pas d'effet.

## II. RECHERCHE QUANTITATIVE DE L'URÉE.

### *Procédés de dosage de l'Urée.*

#### **Procédé de Millon.**

Il est basé sur l'action qu'exerce l'acide azoteux ou l'azotite de mercure sur l'urée, d'après l'équation suivante :



*Préparation du réactif* — On dissout à froid 125 gr. de

mercure dans 168 gr. d'acide azotique d'une densité de 1,4 ; cette solution d'azotate de mercure est additionnée de 2 fois son volume d'eau.

L'*appareil* se compose d'un ballon de 200 c. c. de capacité dans lequel on met 20 c. c. d'urine préalablement débarrassée d'acide carbonique par l'ébullition avec 90 gouttes d'acide azotique. Ce ballon est fermé avec un bouchon à deux tubes.

La réaction commence même à froid. l'azote et l'acide carbonique se dégagent ; ce dernier est absorbé dans les tubes à potasse ; lorsque les gaz cessent de barboter dans l'appareil à boules de Liebig, on chauffe un instant jusqu'à l'ébullition pour rendre la réaction complète. Enfin, après avoir cassé la pointe effilée du ballon, dans lequel s'est produite la réaction, on aspire de l'air dans l'appareil ; l'augmentation de poids des tubes à potasse correspond à l'acide carbonique, en multipliant ce poids par 1,3636, on a celui de l'urée correspondante.

Plusieurs matières extractives azotées de l'urine sont oxydées par le réactif de Millon ; il en résulte un léger excès d'acide carbonique et partant d'urée.

### **Procédé de MM. Heintz et Ragsky**

*(Dosage de l'urée par pesée directe.)*

A 20 c. c. environ d'urine, on ajoute du chlorure de platine en excès jusqu'à cessation de précipité.

On laisse reposer pendant quelques heures ; on filtre, on lave à l'alcool. puis on dessèche à 100° et l'on pèse. — D'autre part, on pèse 2 à 5 c. c. d'urine dans une capsule de porcelaine ou de platine ; on y ajoute un volume égal d'acide sulfurique et l'on chauffe au bain de sable à 180° ou 200° aussi longtemps qu'on observe un dégagement gazeux, et jusqu'à production d'acide sulfureux. Après le refroidissement, on verse le liquide dans 3 à 4 fois environ son volume d'eau distillée ; au besoin, on filtre pour séparer des parcelles de charbon ; on ajoute du chlorure de platine en excès ; on laisse reposer pendant 12 heures ; puis on réunit le précipité sur un filtre pesé ; on le lave à l'alcool ; on dessèche à 100° ; on laisse refroidir sous la cloche à acide sulfurique et l'on pèse. — Le premier précipité contient le chloroplatinate de potasse et d'ammoniaque ; le second

ne renferme que le chloroplatinate de **potasse**; la différence des deux donne le poids du chloroplatinate d'**ammoniaque**. — Il suffit de multiplier le nombre rapporté à 100 gr. d'urine par 9 gr. 13423 pour avoir le poids de l'urée qui s'y trouve.

### Procédé de Bunsen

(par pesée directe).

A 30 ou 40 gr. d'urine à analyser, on ajoute 8 à 10 gr. de chlorure de baryum, en solution saturée à **froid**. On jette le précipité sur un filtre pesé; la liqueur filtrée est reçue dans un tube de verre épais pesé et contenant 3 gr. de chlorure de baryum cristallisé. On pèse une seconde fois le tube renfermant 25 à 50 gr. de la liqueur filtrée, puis on ferme à la lampe, un décimètre au-dessus du niveau du liquide. Lorsque toute l'urine a passé à travers le filtre, on lave le précipité avec de l'eau privée d'acide carbonique, on pèse le filtre avec son contenu après dessiccation.

On chauffe le tube scellé à 200° au bain d'huile, pendant 3 à 4 heures, ou à 240° pendant 2 heures. Après le refroidissement on jette sur le filtre le précipité de carbonate de baryte; on lave le dépôt avec de l'eau distillée exempte d'acide carbonique, on pèse après dessiccation.

A l'aide d'une formule très simple, on peut calculer le poids d'urée décomposé :

Représentons par U le poids inconnu d'urée dans 100 gr. d'urine, par Q la quantité d'urine employée, par P le poids de la solution de chlorure barytique, par p le poids du précipité obtenu avant la décomposition du mélange au bain d'huile, f la fraction du mélange retenue par le tube de verre après l'opération, et B le poids du carbonate de baryte, on aura :

$$U = \frac{30.457 \times B(Q + P - p)}{Q \times f}$$

Le chiffre 0,30457 exprime la quantité d'urée qui correspond à un gramme de carbonate de baryte.

*Bunsen* pense que les résultats sont exacts même en présence des matières extractives de l'urine; — cependant, *Hoppe-Seyler* fait observer que les matières albuminoïdes, ainsi que

les hydrates de carbone, chauffés en tubes scellés avec de l'eau à 200°, se décomposent en donnant de grandes quantités d'acide carbonique.

On peut encore opérer comme il suit : le carbonate de baryte formé est filtré, lavé, séché et transformé en sulfate de baryte que l'on pèse. Cette transformation peut s'opérer sans perte en incinérant le filtre, en délayant avec de l'eau le carbonate dans une capsule en platine cylindrique à fond plat et assez grande, puis en ajoutant de l'acide sulfurique dilué en léger excès : on évapore à une douce chaleur, puis au bain de sable jusqu'à cessation de dégagement de vapeurs sulfuriques ; on termine en calcinant quelques minutes au rouge (116,5 sulfate de baryte = 22 d'acide carbonique). Avec des solutions d'eau pure, les nombres sont exacts ; mais avec l'urine *contenant des quantités variables de matières extractives*, on trouve généralement trop d'urée, de 2 à 3 jusqu'à 11 p. % et même plus, suivant la nature et la proportion de ces substances.

### Procédé Bunsen-Pflüger.

Pflüger a précipité les matières extractives par l'acide phosphotungstique en présence de l'acide chlorhydrique ; il remplace le chlorure de baryum ammoniacal par une solution de chlorure de baryum rendue alcaline par une lessive de soude, ce qui permet de doser le second terme de dédoublement, l'ammoniaque ; en procédant ainsi, on n'a pas trouvé exactement pour l'acide carbonique et l'ammoniaque le rapport théorique  $2 \text{ Az} : \text{CO}^2$  ; généralement on trouve 2,9 % d'ammoniaque de trop, provenant d'un reste de matière extractive non éliminée par l'acide phosphotungstique ; c'est donc au moyen du poids de l'acide carbonique, qu'il convient de calculer l'urée (11 d'acide carbonique = 15 d'urée). Le poids de l'azote de l'urée, fourni par le procédé Bunsen modifié, comparé à l'azote total déterminé par la méthode de Kjeldahl, donne en faveur du dernier un excès d'environ 13,4 p. % d'urine ; cet excès d'azote est fourni par les matières extractives diverses : acide urique, créatine, créatinine, xanthine, peptone, etc.

*Manière d'opérer* — 1° On constate que l'acide phosphotungstique ne précipite point une solution d'urée pure, en présence

de l'acide chlorhydrique : 2° on détermine par un essai rapide le volume d'acide phosphotungstique nécessaire pour précipiter l'extractif en opérant sur 10 c.c. d'urine additionnés de 1 c.c. d'acide chlorhydrique : 3° on mesure 200 c.c. d'urine, que l'on verse dans un ballon : on ajoute 20 c.c. d'acide chlorhydrique concentré et le volume convenable d'acide phosphotungstique ; on ferme le vase et on abandonne le tout à lui-même pendant 24 heures (le volume du mélange est toujours égal à la somme des volumes des parties). On filtre sur un filtre sec ; on mesure 200 c.c. du liquide filtré et on y délaye de la chaux éteinte en poudre jusqu'à réaction alcaline. Le liquide filtré est additionné d'une solution de chlorure de baryum mélangé de soude caustique ; puis on chauffe pendant 4 h. en tube scellé à 220 ou 240° ; l'ammoniaque formé est distillé avec de la soude caustique pure dans un volume connu d'acide sulfurique déci-normal ; l'excès d'acide sulfurique est dosé par un mélange d'iodure et d'iodate de potassium et finalement par une solution d'hyposulfite normal ; l'acide carbonique est dosé en volume par décomposition du carbonate de baryte à l'aide de l'acide chlorhydrique, en extrayant par la pompe à mercure ou encore indirectement.

### **Procédé Bunsen-Bunge.**

Bunge mélange un volume connu d'urine, à un volume connu d'un mélange d'une solution de chlorure de baryum et d'ammoniaque caustique ; le tout est filtré à travers un filtre sec ; on introduit dans le tube à réaction un volume déterminé de ce liquide ; la contraction produite par le mélange est négligeable. — Le contenu du tube après réaction est versé sur un filtre, l'intérieur du tube est lavé à l'eau distillée que l'on verse sur le filtre ; on continue ce lavage avec une petite quantité d'eau à la fois, jusqu'à ce que le liquide filtré ne trouble plus le nitrate d'argent, après avoir acidulé par l'acide azotique. Le précipité du carbonate de baryte recueilli sur un filtre est pisseté dans un vase à précipiter en verre de Bohême et dissous dans l'acide chlorhydrique dilué, ainsi que le carbonate adhérent aux parois du tube et au papier du filtre. La solution de chlorure de baryum filtrée au besoin, est précipitée à chaud par l'acide sulfurique et le sulfate de baryte est

pesé. Il suffit de chauffer le tube scellé à 200° pendant cinq heures.

### Procédé de Liebig.

(*Dosage volumétrique par le nitrate mercurique.*)

#### *Principe de la méthode et préparation de la liqueur titrée.*

— Lorsqu'à une solution étendue d'urée, en l'absence de chlorure sodique, on ajoute du nitrate mercurique, on obtient un précipité blanc qui renferme de l'oxyde de mercure, de l'acide azotique et de l'urée. — Si l'on verse du réactif aussi longtemps qu'il se forme un nouveau dépôt, et si on en ajoute un léger excès, le précipité possède une composition constante ( $2 (\text{CII}^4 \text{Az}^2\text{O}) \text{Az}^2\text{O}^3 + 4 \text{HgO}$ ). On n'obtient pas de précipité par le nitrate mercurique, si la solution renferme du chlorure de sodium ; il se produit du nitrate sodique et du chlorure mercurique ; or ce dernier est sans action sur l'urée, il ne survient un précipité qu'après l'élimination de tout le chlorure sodique. Liebig a même dosé ainsi les chlorures de l'urine, la limite est le précipité blanc dû à la combinaison du nitrate mercurique avec l'urée.

Le dosage de l'urée par cette méthode serait inexact si on ne remédiait à cet inconvénient soit au moyen d'une formule de correction, soit en précipitant d'abord les chlorures, à l'aide d'une liqueur titrée de nitrate d'argent.

D'autre part, les phosphates de l'urine précipitent par le nitrate de mercure ; il faut donc également les éliminer.

De plus, une solution d'urée, traitée par une quantité insuffisante de nitrate mercurique, donne un précipité blanc par le carbonate de soude, tandis que si l'on a ajouté un excès de nitrate mercurique, de manière à précipiter toute l'urée, le carbonate de soude fait apparaître un précipité jaune. — Cette dernière réaction sert à fixer la limite du dosage.

*Liqueurs titrées.* — 1° Solution barytique formée de 2 vol. d'hydrate de baryte saturée à froid et d'un volume d'azotate de baryte saturé à froid : il faut conserver le mélange dans un flacon bien bouché.

2° Solution d'urée renfermant 2 % d'urée préalablement desséchée à 100°

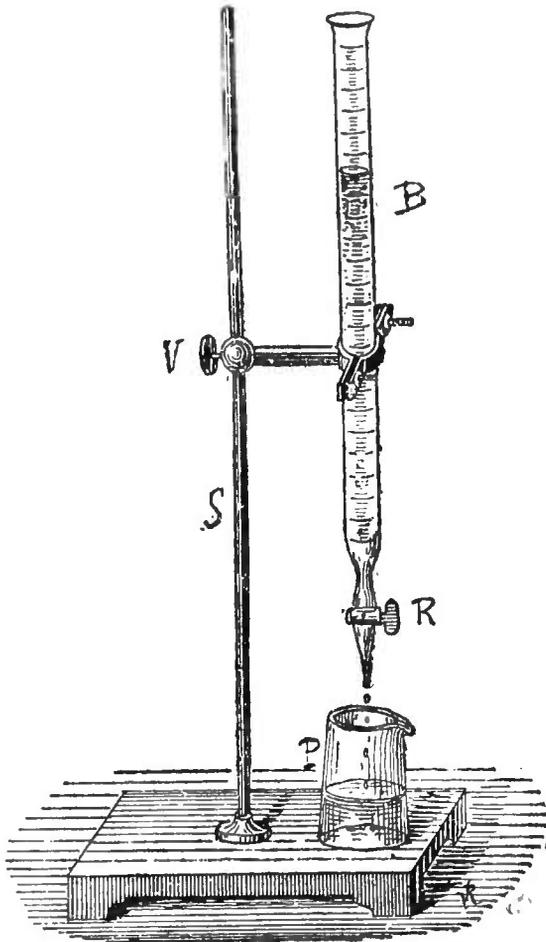


FIG. 3. — Burette graduée de Mohr.

3° *Titration de la solution mercurielle* obtenue en ajoutant à une solution concentrée du nitrate mercurique pur (exempt de sel mercurieux et ne précipitant pas par le chlorure de sodium) quatre fois son volume d'eau environ. On agite le mélange et on en prend un volume déterminé au moyen d'une burette. On verse à l'aide d'une pipette ou d'une burette graduée de Mohr B, montée sur un support S, 10 c. c. de solution d'urée dans un verre de Bohême P, et l'on dépose dans un verre de montre, placé sur fond noir, une solution de carbonate ou mieux de bicarbonate de

soude (Rautenberg). On laisse tomber goutte à goutte, en tournant le robinet R, la solution mercurielle dans la solution d'urée, jusqu'à ce que le mélange, agité avec une baguette, fasse naître dans la solution un précipité qui jaunit en quelques secondes. Cela fait, on verse une partie du bicarbonate de soude dans le mélange, de manière à n'avoir plus qu'une faible prédominance d'acide, et l'on recommence à ajouter la solution mercurielle.

Si le nouvel essai ne donne pas de précipité jaune avec la solution alcaline, on verse du nitrate mercurique. Avec ces essais successifs on arrive à préparer une liqueur titrée de mercure, de telle sorte que 200 c. c. précipitent complètement l'urée de 10 c. c. de solution.

Supposons qu'il ait fallu 6 c. c. de solution mercurielle pour précipiter les 10 c. c. de solution d'urée, il sera nécessaire d'ajouter 14 c. c. d'eau pour arriver au titre voulu.

Il est préférable de ne pas se borner à un premier essai et de ne pas employer la totalité du volume d'eau calculée, pour diluer la solution concentrée de mercure. On reste au-dessous du chiffre indiqué par l'expérience, on refait une seconde opération, qui donne des résultats plus exacts ; au besoin, on en fait une troisième, afin d'obtenir une liqueur titrée dont 2 c. c. précipitent toute l'urée contenue dans 10 c. c. de cette solution type. Quand on ne reste pas au-dessous de la limite de dilution de la liqueur, on obtient une solution trop étendue.

La liqueur mercurielle ainsi préparée indique par centim. cube 0 gr. 0.10 milligr. d'urée.

Draggendorf conseille d'employer 96,855 de chlorure mercurique pur, de précipiter la liqueur par la potasse ou la soude caustique, de bien laver, de dissoudre dans une quantité suffisante d'acide azotique et d'étendre ensuite de manière à obtenir 1 litre de solution. Le nitrate ainsi préparé est d'une grande stabilité et ne précipite point par l'eau. On titre la solution au moyen d'une liqueur d'urée à 2 % comme ci-dessus.

#### *Dosage de l'urée dans l'urine avant la précipitation des chlorures.*

S'il existe de l'albumine dans l'urine, on fait bouillir 100 c. c. d'eau dans une capsule avec de l'acide acétique très étendu et ajouté goutte à goutte ; on juge de la terminaison lorsqu'il se dépose une masse floconneuse et que le liquide surnageant est limpide ; on filtre, on lave le précipité avec une quantité d'eau suffisante pour obtenir le volume primitif de 100 c. c. ; cette liqueur est traitée par la solution barytique, et devient alcaline, sinon on ajoute un volume double.

Si l'urine ne contient pas d'albumine, on ajoute deux volumes de liquide pour un volume de solution barytique, on filtre et l'on examine si la liqueur qui passe précipite ou non par une goutte de réactif barytique ; s'il se forme un précipité, c'est que l'urine n'est pas encore débarrassée de phosphates ; on prend une nouvelle quantité de liquide, on la traite par son volume

de réactif barytique, on agite, on filtre et l'on essaie de nouveau la solution filtrée : fréquemment certaines urines, par exemple celles du chien, exigent le double de leur volume de solution barytique pour précipiter tous les phosphates.

On prend un volume de liqueur filtrée tel, que débarrassé de phosphates, il correspond à 10 c. c. d'urine. S'il s'agit d'un liquide composé d'un volume de solution barytique et de deux volumes d'urine, on doit employer 15 c. c. de la liqueur ; de même si l'on emploie volumes égaux, on prendra 20 c. c., etc.

Le dosage volumétrique de l'urine privée de phosphates et d'albumine s'effectue de la même manière que le titrage de l'urée au moyen de la liqueur mercurielle. On verse lentement la solution de nitrate mercurique dans le mélange, on agite constamment et l'on s'arrête au moment où il se forme un précipité persistant ; on lit le nombre de centimètres cubes employés et l'on a ainsi le volume *nécessaire à la transformation du chlorure sodique en chlorure mercurique* ; puis on continue l'addition de la solution mercurielle aussi longtemps qu'on observe une augmentation du précipité ; ordinairement, on peut verser 4 à 5 c. c. de solution avant d'atteindre la fin de l'opération. — Puis on verse dans un verre de montre, placé sur fond noir, quelques gouttes d'une solution de carbonate ou de bicarbonate de soude ; on y dépose ensuite une goutte du mélange d'urine et de nitrate mercurique ; on attend quelques instants pour voir si le précipité blanc passe ou non au jaune ; dans le second cas, on ajoute du nitrate mercurique, on agite, on prélève une goutte et l'on essaie sur la solution alcaline ; après un certain nombre d'essais, la liqueur alcaline du verre de montre est mélangée de précipité blanc et ne peut plus servir.

On verse alors le tout dans le verre à expérience, on dépose une nouvelle portion de carbonate de soude dans le verre de montre et on recommence les vérifications précédentes. Aussitôt qu'apparaît une légère couleur jaune, on verse de nouveau une certaine quantité de solution alcaline dans le mélange, de manière à neutraliser l'acide libre ; on continue l'addition de la liqueur titrée jusqu'à ce qu'un nouvel essai donne un précipité jaune persistant ; on lit le nombre de centimètres cubes employés ; un simple calcul suffit pour déterminer la quantité d'urée contenue dans l'urine.

*Modification du procédé suivant la teneur du liquide en urée.*

Le procédé que nous venons de décrire s'applique aux liquides renfermant 2 % d'urée ; en effet, la limite de la réaction se montre trop tôt lorsque les liqueurs contiennent plus de 2 % d'urée ; la limite apparaît plus tard si la liqueur renferme moins de 2 % Les liqueurs concentrées peuvent toujours être ramenées au cas le plus favorable au dosage en ajoutant de l'eau, tandis que le dosage dans des liquides trop étendus exige des corrections basées sur des formules empiriques.

Si la liqueur renferme plus de 2 % d'urée, on verse un volume de solution mercurielle deux fois plus considérable que celui qu'exige le volume primitif de liqueur barytique et d'urine, avant d'atteindre la réaction limite. Alors, on ajoute 1 c. c. d'eau pour 2 c. c. de solution mercurielle, que l'on verse en plus de la quantité nécessaire pour la précipitation de l'urée contenue dans le liquide employé primitivement, et l'on ramène ainsi le titrage à celui d'une solution d'urée à 2 % Supposons que pour 15 c. c. de mélange d'urée et de solution barytique, mélange qui correspond à 10 c. c. d'urine, on ait employé 30 c. c. de solution mercurielle avant d'arriver à la réaction limite, on ajoutera 1 c. c. d'eau par 2 c. c. de liqueur titrée, et l'on continuera à ajouter de l'eau jusqu'à ce que l'opération soit terminée. Dans le cas où la réaction limite se présenterait au moment où l'on a ajouté 42 c. c. de solution mercurielle, il a fallu ajouter 6 c. c. d'eau, pour les  $42 - 30 = 12$  de solution mercurielle excédante, partant on opère sur  $15 \text{ c. c. } + 6 = 21 \text{ c. c.}$  d'un mélange d'urine et de solution barytique contenant 2 % d'urée. Si la réaction finale est obtenue avant d'avoir employé un volume de liqueur mercurielle double du volume de la solution primitive, la teinte jaune apparaît en retard. — On corrige cette cause d'erreur en retranchant du nombre expérimental le produit 0,1 par la différence entre le double volume de la solution primitive et ce nombre lui-même, le tout divisé par 5. Supposons, par exemple, que la solution d'urine et de baryte, ait été de 15 c. c. et que la quantité de liqueur titrée mercurielle ait été de 10 c. c. on fait la différence entre 30 c. c. et 10 c. c. = 20 c. c.; on divise ce nombre par 5 et on le multiplie par 0,1. Dans cet exemple, la réaction finale, au lieu de se présen-

ter après l'emploi des 10 c. c. de solution mercurielle, aurait dû apparaître avec  $10 \text{ c. c.} - 0 \text{ c. c.} \cdot 4 = 9 \text{ c. c.} \cdot 6$ .

*Correction relative au chlorure sodique.*

Liebig avait constaté que l'erreur pouvait être évitée en retranchant 1 c. c. 5 à 2 c. c. 5 de la quantité de centim. cubes de liqueur mercurielle pour 10 c. c. d'urine employée. Pour avoir la quantité d'urée contenue en 10 c. c. d'urine, il faut faire deux corrections, l'une relative à la concentration, l'autre relative au chlorure sodique ; en retranchant ce chiffre du nombre brut fourni par l'expérience, on obtient un nombre de centim. cubes, qui, multiplié par 10, exprime en milligr. la quantité d'urée contenue dans l'urine employée, ou qui, divisé par 10, donne en grammes la quantité pour % d'urée contenue dans l'urine. Supposons que pour 15 c. c. de mélange d'urine et de solution barytique contenant 10 c. c. d'urine, il ait fallu employer 12 c. c. 4 de solution mercurielle avant d'obtenir la coloration jaune, il faudra retrancher 0 c. c. 4, vu la faible quantité d'urée et 1 c. c. 5 pour compenser l'erreur due au chlorure sodique. On aura donc  $12,4 - (0,4 + 1,5) = 10 \text{ c. c.} \cdot 5$  ; la quantité d'urée contenue dans 100 parties d'urine sera par conséquent de 1 gr. 05.

*Remarque.*— Quand on commence le dosage, il ne faut pas interrompre la réaction pour ne pas obtenir d'autres combinaisons de mercure et d'urée qui pourraient avoir pour effet d'avancer la limite de la réaction. De plus les urines en voie de décomposition, traitées par la liqueur mercurielle, donnent des résultats trop forts qui résultent de l'action du nitrate mercurique sur l'ammoniaque provenant du dédoublement de l'urée. Les urines chargées d'iode ne peuvent pas être dosées par le nitrate mercurique, parce qu'il se forme un précipité iodo-mercurique ; la limite de la réaction apparaît toujours trop tôt : dans ce cas il faut employer une autre méthode.

*Dosage de l'urée après précipitation des chlorures.*

Pour éviter des erreurs, on peut titrer le chlore directement : à 10 c. c. d'urine, on ajoute un peu de chromate neutre de potasse et l'on détermine la quantité de chlorures.

On mélange ensuite à 2 volumes d'urine, un volume de solution barytique; on filtre et l'on s'assure de la précipitation de tous les phosphates. On prend 15 c. c. du mélange, et l'on ajoute une solution de nitrate d'argent dont le volume calculé, d'après le dosage précédent, doit être suffisant pour précipiter tout le chlore; puis on dose dans le même verre l'urée au moyen de la solution mercurielle. Dans ce cas, on ne tient plus compte de la correction du chlore; mais il ne faut pas omettre celle qui provient de la dilution du liquide.

Dans le cas où 10 c. c. d'urine exigent 14 c. c. de solution d'argent pour précipiter les chlorures et 22 c. c. de nitrate mercurique pour l'urée, les 15 c. c. du mélange d'urine et de solution barytique sont décomposés par 14 c. c. de nitrate d'argent avant le titrage de l'urée. Si cette liqueur avait renfermé 2 pour % d'urée, il eût fallu 58 c. c. de solution mercurielle pour précipiter la totalité; mais comme on n'a eu besoin que de 22 c. c., il reste  $58 - 22 \text{ c. c.} = 36 \text{ c. c.}$  de moins que la quantité nécessaire pour précipiter toute l'urée d'une solution à 2 pour %; pour effectuer la correction quand la liqueur renferme 2 pour %, retrancher de 22 le produit de 0,1 par  $58 - 22$  et diviser par 5, ce qui donne 21,3; il s'ensuit que la quantité d'urée est de 2 gr. 13 pour %.

Les urines qui contiennent de l'iode, cèdent tout l'iode au nitrate d'argent, de telle sorte que le dosage de l'urée, dans ce cas particulier, s'effectue aussi bien qu'avec des urines sans iode.

Rautenberg a indiqué ce procédé rapide de dosage de l'urine. On mesure 15 c. c. de mélange d'urine et de liqueur barytique de deux vases différents, on ajoute à l'un des liquides une goutte d'acide azotique et la solution titrée de nitrate mercurique jusqu'à production d'un trouble persistant; dans la seconde partie de l'opération on dose avec la même liqueur que lorsqu'il s'agit du dosage de l'urée avant la précipitation des chlorures et en employant du bicarbonate de soude au lieu de carbonate neutre (on prend de préférence du bicarbonate, parce qu'il ne précipite pas le sublimé).

Pour obtenir le poids de l'urée contenu dans 100 c. c., il faut retrancher le premier nombre du second et multiplier par 10.

### **Procédé de dosage rapide de l'azote total.**

Pour se rendre compte rapidement d'une manière approximative de la teneur de l'urine en azote, on dispose sur une plaque en verre, reposant sur un fond noir, des gouttes formées d'une bouillie de bicarbonate de soude délayé dans l'eau; à 10 c. c. d'urine placée dans un petit vase à précipiter en verre de Bohême, on ajoute goutte à goutte le réactif mercuriel de Liebig; on agite et on prélève avec une baguette une goutte du liquide, que l'on incorpore à une goutte de bouillie de bicarbonate, en s'arrêtant lorsqu'il se produira une couleur jaune persistante. Le nombre de centimètres cubes de la liqueur employée multiplié par 0,04 donne approximativement la quantité d'azote contenu dans 100 d'urine.

Ce procédé est commode quand on veut titrer l'azote total par la méthode Kjeldahl, et on peut calculer la quantité d'acide sulfurique nécessaire pour fixer toute l'ammoniaque formée.

### **Procédé de Millon perfectionné par Gréhant.**

*Réactif de Millon.* L'acide azoteux décompose l'urée en volumes égaux d'azote et d'acide carbonique; pour préparer ce réactif, on verse dans un tube bouché de l'acide azotique ordinaire et une goutte de mercure; le métal attaqué se dissout, des gaz se produisent qui restent dissous dans le liquide acide en excès et donnent une solution verte qui décompose l'urée. Pour recueillir les gaz, Gréhant se sert de la pompe à mercure P; la décomposition se fait dans un appareil à réaction, qui consiste en un tube de verre T d'un diamètre de 2 centim. environ, long de près d'un mètre, présentant une courbure à angle obtus, dont l'une des branches plus courte est verticale B, tandis que l'autre branche plus longue est inclinée sur l'horizon T; l'extrémité de celle-ci est effilée et fixée à la pompe à mercure P par un tube de caoutchouc entouré d'un manchon plein d'eau. A l'extrémité inférieure de la branche verticale, on a soudé un long tube de verre étroit E, qui s'élève d'abord parallèlement au gros tube, puis se recourbe plusieurs fois et présente à peu près la forme d'une M; ce tube offre en son milieu un robinet de verre R que l'on maintient plongé dans un vase plein

d'eau froide ; la branche verticale du tube à réaction est immergée dans un vase cylindrique de métal rempli d'eau bouillante.

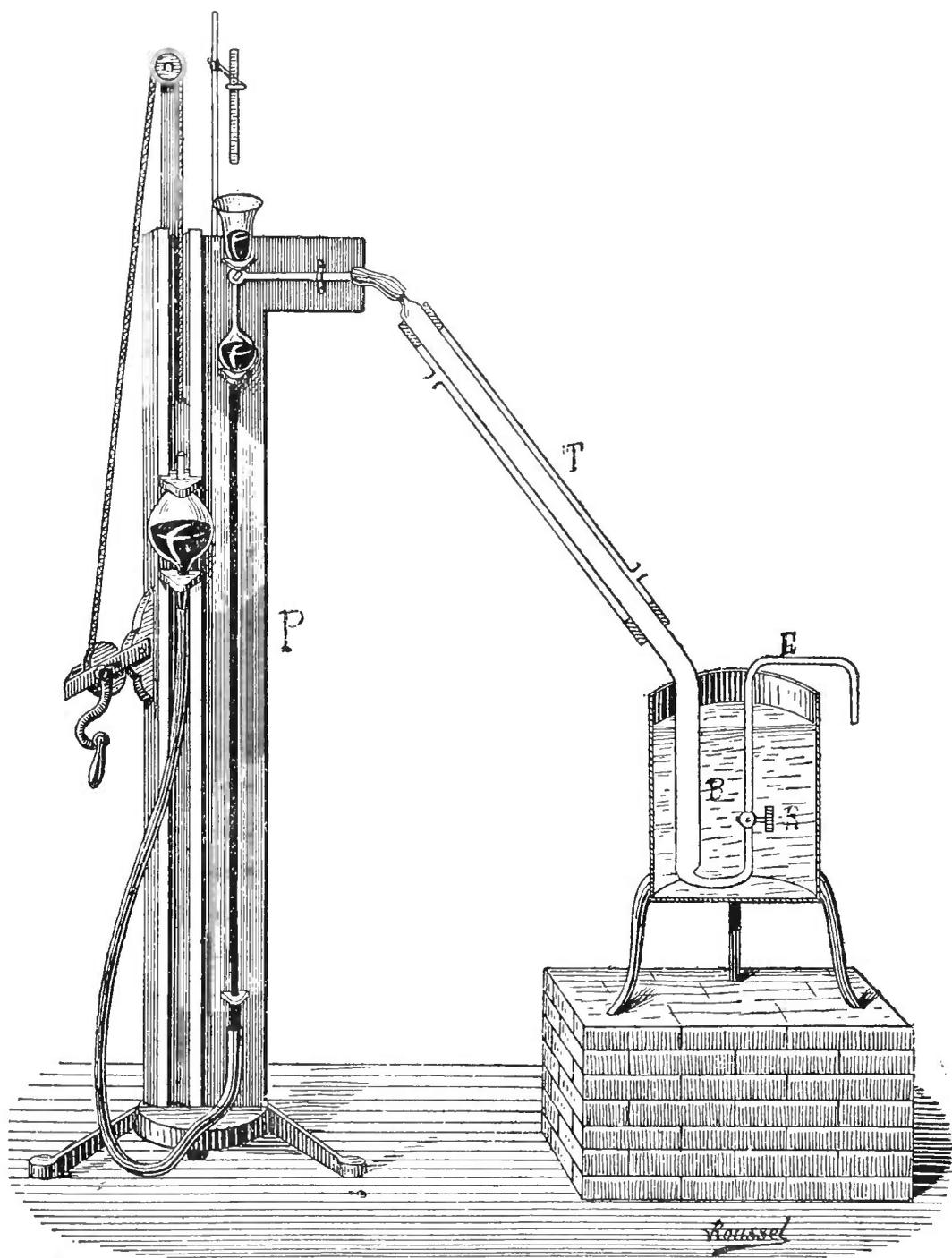


FIG. 4. — Dispositif de Gréhan pour le dosage de l'urée.

Pour doser l'urée dans l'appareil privé d'air, on fait arriver par aspiration le liquide renfermant l'urée, puis, faisant manœu-

vrer la pompe à mercure sur le liquide chauffé du bain d'eau bouillante, on obtient rapidement le vide absolu ; le bain d'eau chaude est retiré et par aspiration on fait pénétrer le réactif de Millon ; des gaz se produisent : quelques minutes après on replace le bain d'eau bouillante et l'on recueille les gaz dans des cloches graduées ; l'acide carbonique et l'azote sont mélangés d'une certaine quantité de bioxyde d'azote ; on absorbe l'acide carbonique sur le mercure par la potasse, le bioxyde d'azote sur l'eau par l'agitation avec le sulfate de protoxyde de fer en cristaux, l'azote reste.

Pour les calculs, il faut savoir que 60 milligr. d'urée doivent donner 22 c. c., 36 d'acide carbonique à 0 degré et à la pression de 760 millim., ou bien que 1 centim. cube de l'un ou de l'autre gaz, dans ces conditions représente 2 milligr. 683 d'urée pure.

*Dosage de l'urée dans l'urine.* Pour l'urine des carnassiers, qui contient beaucoup d'urée il est bon de l'étendre d'eau et d'opérer sur un volume de liquide qui ne donne pas un volume gazeux par trop considérable. — Lorsque l'urine est acide, il suffit, avant de faire réagir le réactif, de chasser par le vide les gaz simplement dissous dans le liquide. — Lorsque l'urine est alcaline comme celle du lapin nourri de légumes, il est nécessaire de chasser d'abord l'acide carbonique combiné à l'aide d'une petite quantité d'acide azotique étendu et cela se fait dans l'appareil, ce qui permet de doser l'acide carbonique combiné ; on fait ensuite pénétrer le réactif de Millon et l'on obtient une égalité entre les volumes d'azote et d'acide carbonique, qui proviennent de l'urée.

#### **Procédé de Bouchard (1).**

Bouchard mesure l'azote après la décomposition de l'urée au contact du réactif de Millon. On prend un tube droit de 10 à 15 millim. de diamètre et d'une longueur de 80 centim. ; ce tube est fermé à un bout ; on introduit dans ce tube une certaine quantité de réactif de Millon, 10 à 15 centim. par exemple. On met ensuite dans le tube une quantité de chloroforme suffisante pour arriver à 5 ou 6 centim. de son extrémité ouverte,

(1) (C. R. et Mémoires de la Soc. biol., 1872, p. 241).

le chloroforme surnage au-dessus du réactif de Millon ; enfin, on introduit une quantité connue du liquide renfermant l'urée, 5 c. c. par exemple ; ce liquide surnage au-dessus du chloroforme, le tube alors est presque plein ; on achève de le remplir avec de l'eau distillée ; on ferme le tube avec le pouce, on le retourne et on le met sur une cuve à eau ; le réactif de Millon, descendant alors en vertu de son poids spécifique, le liquide contenant de l'urée montant, ces deux liquides se trouvent au contact et le dégagement d'acide carbonique et d'azote a lieu immédiatement.

On introduit de la potasse pour absorber l'acide carbonique et les autres produits de la décomposition du réactif de Millon ; il ne reste plus alors que l'azote que l'on mesure à la pression atmosphérique ; comme le tube a été gradué précédemment avec une solution titrée, on sait à quelle quantité d'urée correspond chaque division du tube ; il est facile, par ce procédé, de doser l'urée en quelques minutes.

#### **Procédé de M. Boymond (1).**

Il consiste à doser l'urée d'après la perte de poids subie par l'appareil de Geissler où se produit la réaction de l'acide azoteux sur l'urée.

*Action de l'acide azoteux sur l'urée.* — L'illustre chimiste Berthelot traduit cette réaction par l'équation suivante :  $C^2 H^4 Az^2 O^2 + 6 O = 4 HO + 2 Az + 2 CO^2$ .

D'après le calcul 0 gr. 20 d'urée doivent produire une perte de poids de 0 gr. 240 ; le réactif employé est celui de Millon mis en solution plus concentrée : on fait dissoudre 125 gr. de mercure dans 170 gr. d'acide azotique pur et concentré ; la dissolution se fait à froid ; on mesure le volume de solution mercurielle et on ajoute un volume égal d'eau distillée.

*Dosage de l'urée dans l'urine.* — L'appareil se compose d'un ballon en communication avec deux autres ballons qu'il supporte. Le premier ballon renferme l'urine à analyser ; le deuxième le réactif de Millon et dans le troisième on met de l'acide sulfurique pour dessécher le gaz.

(1) Thèse de pharmacie (août 1872).

Pour faire le dosage, on ouvre le robinet qui sépare le deuxième ballon du premier; l'azotite mercurieux se mélange à l'urine; il se dégage de l'azote et de l'acide carbonique qui passent par le troisième ballon ouvert à son extrémité par laquelle ils sortent après avoir été desséchés. On pèse l'appareil avant et après l'expérience.

La différence entre les deux poids, servira à calculer l'urée  $x$ , contenue dans le liquide à analyser, d'après la perte de poids  $p$  obtenue, sachant qu'à 120 de gaz dégagés correspondent 100 d'urée :

$$\frac{120}{100} = \frac{p}{x} \cdot x = \frac{p \times 100}{120} \text{ ou } x = \frac{p \times 5}{6}$$

On peut aussi se servir du coefficient 0 gr. 8333, qui est en rapport très rapproché entre l'urée et la quantité de gaz :

$$x = p \times 0,8333$$

Ex. dosage opéré sur 10 c.c. d'urine =

Poids de l'appareil avant la réaction	= 82 gr. 675
— après la réaction	82 » 390

Perte de poids due au dégag. Az. C <sup>2</sup> O.	0 gr. 285
--	-----------

La quantité d'urine  $x$  sera =

$$x = \frac{0,285}{120} \times 100 \text{ ou } x = \frac{0,285}{6} \times 5 = 0 \text{ gr. } 23758,$$

ou encore :

$$x = 0,285 \div 0,8332 = 0 \text{ gr. } 23749$$

10 c.c. d'urine contiennent 0 gr. 23758 d'urée.

1000 c.c. d'urine contiennent 23 gr. 758 —

Un dosage demande environ trois quarts d'heure.

*Remarques.* Pour opérer avec exactitude, on chauffe légèrement l'urine humaine et des herbivores avec un peu d'acide tartrique. L'urine contenant du carbonate d'ammoniaque est précipitée par l'eau de baryte et chauffée au bain-marie jusqu'à expulsion de l'ammoniaque,

La présence de l'acide urique, hippurique, la créatine, la créatinine, la xanthine, l'hypoxanthine, la guanine, la leucine, la tyrosine ne changent pas l'exactitude des résultats.

### Procédé de Lecomte.

La méthode est basée sur ce fait que les hypochlorites oxydent l'urée en produisant un mélange d'azote et d'acide carbonique (1). Le réactif se prépare avec 100 gr. de chlorure de chaux triturés avec de l'eau et épuisés sur un filtre ; on ajoute 200 gr. de carbonate de soude cristallisé ; on filtre pour séparer le carbonate de chaux ; on lave et l'on porte le volume de la solution à deux litres.

*Dosage.* On verse 20 c. c. d'urine dans un ballon de 150 c. c., on ajoute la liqueur précédente, on ferme avec un bouchon muni d'un tube à dégagement rempli de réactif ; puis on chauffe doucement ; l'azote se dégage seul (puisque l'acide carbonique est retenu par la liqueur alcaline) ; on recueille le gaz sur l'eau dans une cloche graduée ; après une ébullition de quelques instants, on lit le volume gazeux, qui correspond à l'urée décomposée.

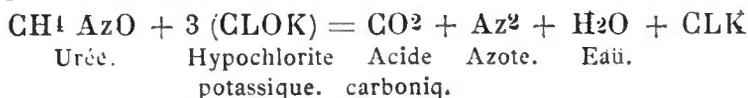
Dix centigr. d'urée devraient théoriquement donner 37 cent. cubes d'azote à 0° et à 760 ; or Lecomte n'a obtenu que 34 cent. cubes.

On ajoute dans la cloche graduée une pastille de potasse pour s'assurer qu'il ne reste pas d'acide carbonique ; on réduit, par le calcul, le volume gazeux à 0° et à 760 ; et l'on calcule l'urée à raison de 34 centim. cubes pour 10 centigr. d'urée.

Ce mode de dosage donne en poids 1/20 en trop ; cet excès est dû aux matières extractives azotées, qui donnent comme l'urée de l'azote sous l'influence des hypochlorites. Pour diminuer l'erreur, on précipite d'abord l'urine par le sous-acétate de plomb, sans acidifier. A 20 c. c. d'urine, on ajoute 3 centim. cubes d'extrait de Saturne, on chauffe à l'ébullition, on filtre, on lave.

Dans le liquide filtré, on verse une solution de 3 gr. de carbonate de soude cristallisé pour précipiter le plomb en excès, on filtre, on lave, on réduit la liqueur et on y dose l'urée comme précédemment.

(1) D'après l'équation suivante :



**Procédé de Lecomte, modifié par Salokovski.**

On prend un ballon A de 100 c. c. muni d'un bouchon de caoutchouc à deux trous, dont l'un reçoit un tube à dégagement portant à son extrémité recourbée un tube de caoutchouc

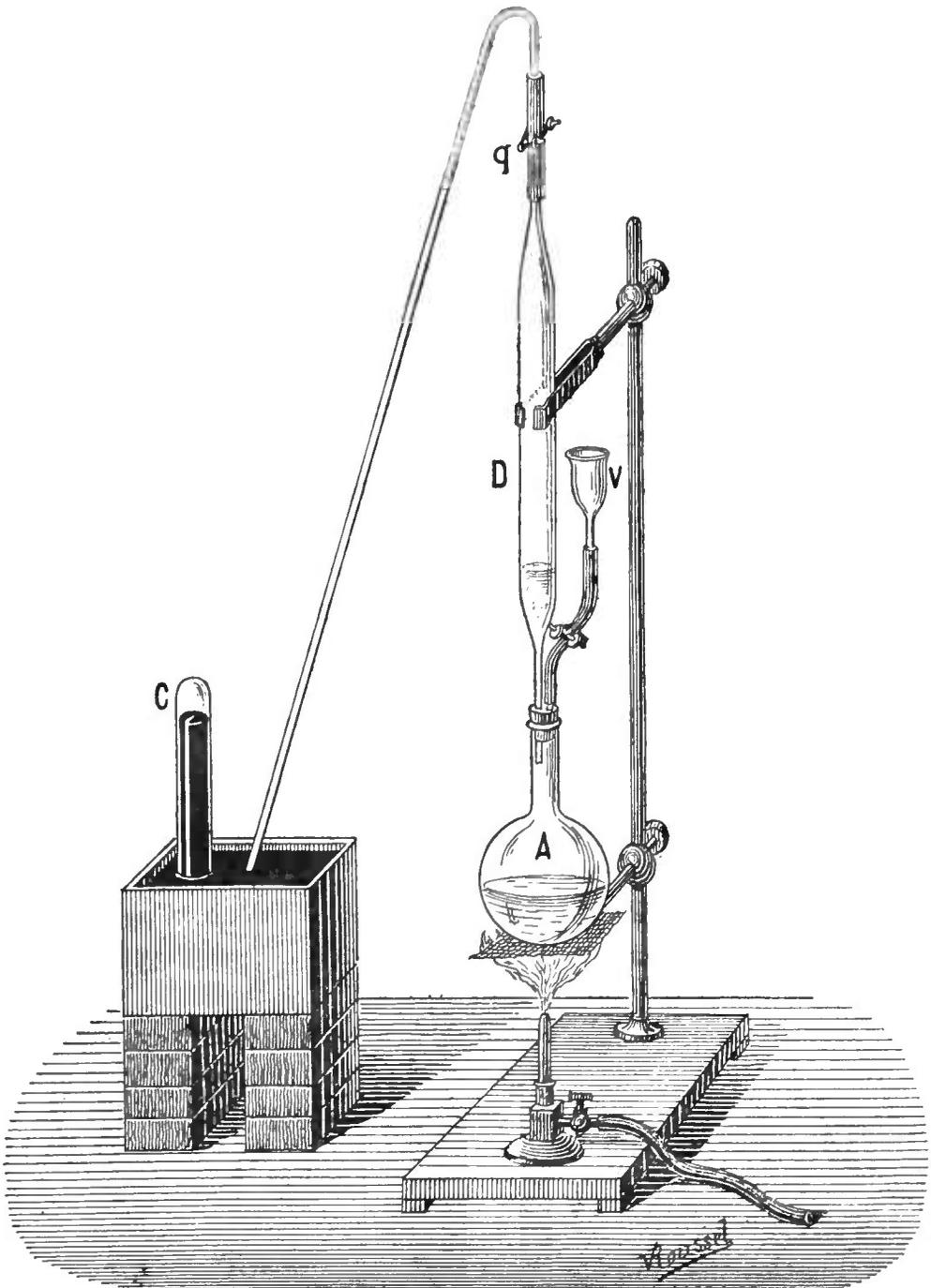


FIG. 5. — Appareil de Lecomte.

et une pince q qui l'oblitére à volonté ; dans l'autre trou passe un tube droit avec une pince et un tube de caoutchouc qui fait communiquer le ballon avec un petit entonnoir V

On laisse dans le ballon A 15 à 20 c. c. d'eau que l'on fait bouillir en tenant ouverte la pince q, tant que la vapeur d'eau n'a pas chassé tout l'air de l'appareil. On ferme alors en q. et l'on verse dans l'entonnoir V, puis on fait pénétrer dans le ballon A (fig. 5) par aspiration, en ouvrant la pince q : 1° 50 c. c. d'une solution d'hypobromite alcalin :

Soude caustique en plaques.	100 gr.
Eau distillée bouillie.	.. 170 c. c.
Brome. . .	.. 25 c. c.

2° 10 c. c. de lessive de soude ; 3° 10 c. c. d'urine, ne contenant pas au delà de 0 gr. 50 d'urée pour 100 (on étend généralement l'urine au 10<sup>e</sup>) ; 4° 10 c. c. de lessive de soude pour laver l'entonnoir V. On chauffe de nouveau en fermant le robinet de l'entonnoir ou la pince, en ouvrant q, on recueille les gaz qui se dégagent sur le mercure, dans un tube C, contenant un peu de pyrogallate de potasse. Lorsqu'il ne se dégage plus de gaz, on ouvre sur l'eau le tube mesureur et on lit le volume d'azote obtenu. L'acide carbonique formé reste uni à l'alcali qui existe en grand excès.

En opérant ainsi, on devrait pour un gramme d'urée, recueillir 371 c. c. d'azote mesuré à l'état sec, à 0° et à 760 millim. de pression ; en réalité, on en obtient 365 c. c. 5.

Méhu et Fauconnier ont montré, en effet, qu'il se fait toujours une petite quantité d'azotate alcalin, qui diminue la proportion d'azote dégagé ; ils ont proposé, pour empêcher cette réaction secondaire, d'ajouter au liquide renfermant l'urée 5 à 6 p % de glucose. Fontan admet qu'il se produit une petite quantité d'acide cyanique.

Voici la formule pour calculer la quantité d'urée :

Soit V le volume de gaz dégagé et mesuré sur l'eau à t°, soit f la tension de vapeur d'eau à cette température, H la pression barométrique ; la quantité U sera :

$$U = \frac{1}{365,5} \times \frac{V (H - f)}{760 (1 + 0,00366 t)}$$

Ce procédé, exact pour les solutions d'urée, ne l'est plus

pour l'urine, car plusieurs matières azotées (sels ammoniacaux, créatinine, acide urique, matières extractives) sont totalement ou en partie décomposées.

Pflüger a proposé d'enlever d'abord les matières autres que l'urée par l'acide phosphotungstique ; on dose ensuite par l'hypobromite. Nos recherches sur ce point démontrent que si l'on opère avec de petites quantités d'urine, le volume d'azote est à peu près le même avant et après la précipitation par l'acide phosphotungstique.

### **Procédé d'Yvon.**

*(Présenté par Bussy à l'Académie de Médecine en 1871).*

L'appareil à mercure se compose d'un tube de verre gradué en dixièmes, long de 40 centim. (fig. 6) et porte vers son quart supérieur un robinet r en verre ; cet uréomètre est plongé dans une longue éprouvette D, contenant du mercure. L'instrument se remplit le robinet étant ouvert ; on ferme le robinet et on soulève le tube ; on peut le laisser flotter ou le maintenir avec un support à collier ; on a ainsi une sorte de baromètre tronqué, dans la chambre duquel on pourra introduire divers liquides sans laisser rentrer d'air.

On mesure la quantité d'urine ou de solution d'urée dans la partie supérieure du tube gradué B ; en ouvrant le robinet, on fait pénétrer peu à peu le liquide dans le tube, le mercure s'abaissant ; on lave ensuite la partie du tube mesureur sur un peu de lessive de soude étendue d'eau, on tourne le robinet, ce qui permet de réunir ce liquide au premier ; en opérant de la même manière, on fait arriver 5 ou 6 c.c. d'hypobromite de soude ; la réaction commence, mais aucune bulle ne s'échappe, puisque la pression est plus faible à l'intérieur qu'à l'extérieur.

Pour mélanger les liquides, on retire l'appareil de la cuve à mercure en fermant l'extrémité avec le doigt et l'on agite ; on remet le tube dans la cuve ; le liquide éclairci doit rester jaune ; cette coloration indique l'excès d'hypobromite ; dans le cas contraire, il serait utile de recommencer la décomposition en ajoutant une plus forte quantité d'hypobromite.

L'opération terminée, on porte l'instrument dans une cuve à eau ; l'hypobromite, plus dense, s'écoule, puis on fait la lecture.

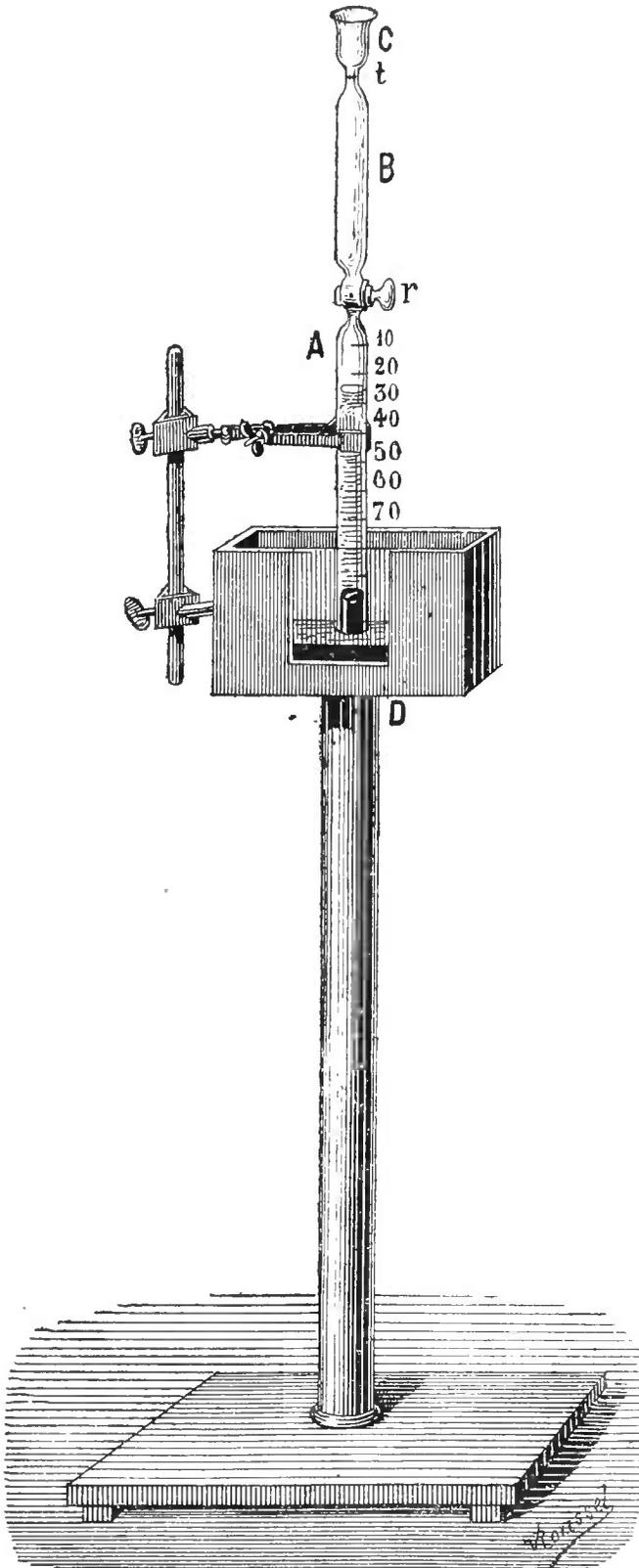


FIG. 6. — Uréomètre à mercure d'Yvon.

Si l'on a introduit un centigr. d'urée pure dissoute dans 5 c. c. d'eau distillée. on peut trouver 40 div., c'est-à-dire 4 c. c. On opère de la même manière et dans les mêmes conditions de température et de pression, avec un centim. cube d'urine et si l'on trouve 88 div. d'azote, on aura :

$$x = \frac{88}{40} = 2 \text{ centigr. } 2 \text{ ou } 22 \text{ gr. par litre.}$$

Cette manière d'opérer évite de faire les corrections de temps, de pression et de dégagement incomplet de l'azote (les 92 centièmes seulement étant dégagés).

Il est bon de ne pas opérer avec l'urine non diluée. Yvon étend d'eau 10 c. c. d'urine de manière à obtenir 50 c. c. ; on décompose alors 2 à 5 c. c., suivant la richesse en urée ; pour vérifier on fait réagir des quantités doubles ou triples.

La solution d'hypobromite préconisée par Yvon est la suivante :

Brome .. .. .	5 c. c.
Lessive des savonniers, densité 1,33.	50 gr.
Eau distillée.	100 gr.

Tout réactif plus concentré, ajoute Yvon, et plus riche en brome, dégage de l'oxygène, par conséquent doit être rejeté d'une façon absolue. On mélange l'eau et la lessive de soude, puis on ajoute peu à peu le brome en agitant.

Pour préparer la solution titrée d'urée, on dessèche d'abord l'urée dans la proportion d'un gramme pour 500 c. c. d'eau distillée.

Si l'on n'avait pas de solution titrée d'urée, il faudrait calculer le poids d'urée d'après la donnée qu'un centigr. d'urée dégage 3 c. c. 7 d'azote, mais alors, dit Yvon, il faut faire une seconde correction ; l'hypobromite de soude, contrairement à ce que j'ai écrit en 1871, ne dégage pas tout l'azote de l'urée, mais seulement les 92 centièmes. Il faudrait donc augmenter de 8 centim. le volume d'azote dégagé avant de lui faire subir les corrections.

Dans l'exemple précédent, nous avons 88 div.; ajoutons 8/100, on aura  $88 + 7,04 = 95,04$  ; c'est à ce dernier chiffre qu'il faudra faire subir les corrections d'après la formule :

$$V^o = V \frac{1}{1 \times 0,003665 \times t} \times \frac{H - f}{760}$$

$V^0$  représente le volume corrigé à  $0^\circ$  et à 760,  $V$  le volume lu sur l'appareil,  $H$  la pression atmosphérique au moment de l'expérience,  $t$  la température,  $f$  la force élastique de la vapeur d'eau à cette température.

*Discussion du procédé d'après Yvon.* — En opérant comme nous venons de l'exposer, on n'a pas encore le poids exact de l'urée ; en effet, l'hypobromite décompose également la créatine, la créatinine, l'acide urique et les urates. On peut éliminer les urates en prenant 10 c. c. d'urine, auxquels on ajoute un c. c. de sous-acétate de plomb, puis de l'eau pour faire un volume de 50 c. c.; on filtre, les urates sont séparés à l'état d'urate de plomb ; l'excès de plomb n'entrave pas la décomposition par l'hypobromite.

On peut d'ailleurs éliminer l'excès de sous-acétate par le carbonate de soude. Pour cela on verse 10 c. c. d'urine dans une éprouvette graduée ; on ajoute un centim. cube de sous-acétate de plomb, on agite, puis on verse une solution étendue de carbonate de soude, de manière à compléter les 50 c. c.; on agite, on filtre ; l'urine s'écoule débarrassée de sel de plomb.

On peut négliger l'azote provenant de la créatine. Yvon a vu que les matériaux azotés autres que l'urée augmentaient l'azote dans la proportion de 45 %. Dans un essai clinique, on pourrait donc diminuer de 45 % le chiffre de l'urée obtenu en opérant sur l'urine naturelle.

Si 1 centigr. d'urée donne.	39 div. d'azote.
1 cent. cube d'urine...	.. 68 div.

On a  $x = \frac{68}{39} = 0,01743$ , et par litre 17 gr. 43, après diminution  $17,43 \times 4,5 = 0,78$  — d'où 16 gr. 85.

Ce dernier chiffre représentera très approximativement la quantité d'urée contenue dans un litre.

Dans les essais cliniques, on ne précipite pas les urates, on ne fait pas de corrections, d'où trois causes d'erreur : une première qui diminue le volume de l'azote, deux qui l'augmentent : en présence de matériaux azotés autres que l'urée et l'élévation de température, Yvon a recherché la grandeur de ces variations et il a trouvé :

Par l'augmentation..	5 div. 36
Par la diminution.	2 » 96
	2 div. 40
Différence en plus..	2 div. 40
La théorie donne.	37 »
	39 div 40

Si on opère sur un centim. cube, 40 div. (chiffre rond) représentent un centigr. d'urée par centim. cube ou 10 gr. par litre, par suite chaque centim. cube correspond à 2 gr. 50 d'urée par litre et chaque div. de l'appareil à 0 gr. 25.

*Pour un essai clinique, il suffit donc de diviser par 4 le nombre de divisions d'azote obtenues dans la décomposition de un centim. cube d'urine ; le quotient représente en grammes la quantité d'urée par litre.*

Dans les *urines sucrées*, on opère comme pour l'urine ordinaire ; sous l'influence du sucre tout l'azote se dégage ; il faudra donc diminuer le chiffre de 8 p. %, ou bien se servir d'une solution titrée d'urée faite avec de l'eau sucrée. Méhu n'indique pas la proportion minima de sucre. On peut, dit Yvon, en mettre 25 gr. par 500 gr. de solution.

Dans les *urines albumineuses*, l'albumine n'entrave pas le dosage, mais la mousse rend la lecture impossible, on peut la faire tomber en ajoutant quelques gouttes d'alcool, ou en introduisant dans l'uréomètre une petite boulette de suif, grosse comme une tête d'épingle (Méhu). On peut éliminer l'albumine par la chaleur.

Si l'urine contient *du sang, du pus*, on ajoute 3 fois son volume d'alcool, on filtre, on évapore, on reprend par l'eau pour doser l'urée.

Magnier de la Source a fait construire un tube à deux boules pour opérer sur un volume plus considérable d'urine. Dans le même but, Méhu a doublé le diamètre du tube.

*Uréomètre à eau d'Yvon.* — Il se compose d'un tube à robinet, muni de deux boules, l'une B sert de chambre à réaction ; la partie C sert à mesurer l'azote dégagé, se renfle en B' et se termine en pointe effilée d en pénétrant dans la boule B. Cette dernière est séparée par le robinet R du tube mesureur A gradué, servant à mesurer l'urine et l'hypobromite. Ces deux

liquides se mélangent dans la boule B, et l'azote dégagé sera conduit par le tube d' dans la boule B' et refoulera l'eau.

*Graduation du tube.* — La boule B' est destinée à recevoir l'air contenu dans la boule B. La capacité depuis a jusqu'en o doit être égale à celle de la boule B jusqu'au plan passant par la pointe de b. Pour vérifier, on le plonge dans une éprouvette pleine d'eau, le robinet R étant ouvert, on l'enfonce jusqu'en A, on ferme le robinet, on soulève l'instrument, on emplit d'eau le tube A, on ouvre lentement le robinet, l'eau coule le long des parois de B, dont l'air chassé déprime l'eau de B'. Lorsque dans la boule B l'eau a atteint le niveau de l'extrémité b, elle s'écoule dans la boule inférieure, il ne passe plus d'air et le niveau reste constant en o, c'est le zéro de la graduation. (Fig. 7).

*Manière d'opérer.* — Le robinet étant ouvert, on plonge le tube dans une éprouvette pleine d'eau, jusqu'à ce que l'eau affleure en A ; on ferme le robinet et on soulève l'appareil. On mesure alors dans la partie A de 1 à 5 c. c. d'urine, suivant la richesse en urée, puis, on ouvre lentement le robinet, on fait pénétrer l'urine dans la boule B, on lave A avec une solution étendue de soude, puis on fait arriver l'hypobromite ; la réaction s'établit et l'eau est refoulée ; le dégagement gazeux étant terminé, on verse de l'eau par le tube A et on la fait arriver dans la boule B jusqu'à ce qu'elle la remplisse et s'écoule par le tube d et pénètre dans la seconde boule ; à ce moment la graduation est devenue exacte et tout le gaz accumulé au-dessous de zéro représente l'azote de la réaction.

Avant de faire la lecture, il faut laisser refroidir l'appareil. On doit veiller à ce que la boule B ne renferme pas d'eau, de manière à ce que le volume d'air qu'elle con-

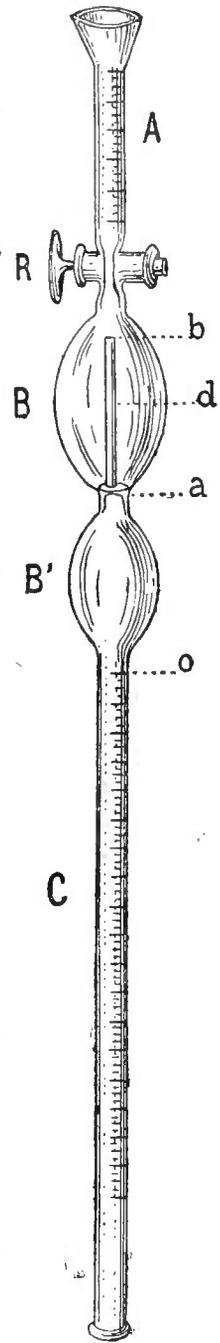


FIG. 7. — Uréomètre à eau d'Yvon.

tient ne soit pas diminué car par suite le 0 de la graduation ne serait plus exact.

Pendant la réaction de l'hypobromite, il se produit souvent une mousse abondante, que l'on fait tomber par l'addition de quelques gouttes d'alcool.

Le volume d'azote étant connu, pour évaluer la quantité d'urine, les données précédentes sont ici absolument applicables.

Gréhan (Société de Biologie, 1872, p. 250) demande à Yvon si une partie de l'azote n'est pas absorbée par les liquides employés et s'il n'y a pas là une cause d'erreur; Yvon répond que cette cause n'existe pas vu la rapidité de l'opération et la faible pression à l'intérieur du tube que l'on diminue encore en enfonçant moins le tube dans le mercure. M. Berthelot objecte que les hypobromites comme les hypochlorites dégagent de l'oxygène, lequel, s'ajoutant à l'azote dégagé, en augmente le volume. Yvon répond qu'avec une solution aussi étendue, on n'a qu'un dégagement d'oxygène insignifiant.

*Magnier de la Source* se sert d'un appareil analogue à celui d'Yvon, permettant d'opérer sur un plus grand volume d'urine.

#### **Procédé d'Esbach.**

(Soc. biol., 1873, p. 179.)

*Uréomètre simplifié et baroscope correcteur à gaz.* — C'est un tube fermé d'un bout, de 38 centim. environ de longueur, gradué en dixièmes de centim. cube; sa contenance totale est d'environ 28 c. c.; la graduation est ainsi faite 10, 20, 250 div. correspondant à autant de dixièmes de centim. cube.

*Manuel opératoire.* — Ayez une solution d'hypobromite de soude ainsi composée :

Eau filtrée non bouillie...	120 c. c.
Lessive de soude.	50 c. c.
Brome (en dernier)...	2 c. c. ou 6 gr.

versez dans le tube, tenu de la main gauche, 6 c. c. de la solution bromée; par-dessus le réactif, qui est au fond du tube, on verse doucement de l'eau jusqu'à la division 140 (moitié du tube),

dont le trait prolongé circulairement sert de repère. Ne pas trop s'éloigner de ce point ; après quelques instants de repos, le niveau cesse de s'élever ; on lit avec soin, en tenant compte des fractions de divisions ex. : 143.5 ; sur le papier, on écrit non pas 143.5, mais 153.5, car on va ajouter 1 c. c. d'urine à analyser ; on mesure ce centim. cube avec un tube fin gradué, en regardant la partie décline du ménisque concave formé par le liquide ; on le fait écouler dans l'uréomètre, en soufflant dans la pipette ; on ferme avec le pouce de la main droite armé d'un doigtier en caoutchouc, dont on a coupé l'extrémité ; le tube restera toujours dans la main droite et ne sera ouvert que sur le bain d'eau ; en éloignant la main du pouce, on a beaucoup de force sans fatigue ; on peut ainsi résister à une pression de 5 atmosphères ; pression dix fois supérieure à celle qui existera jamais dans l'uréomètre. Renversez le tube, laissez-le quelques secondes dans cette position ; le réactif bromé, qui était au fond du tube, traverse, à cause de sa densité, toute l'eau qui le sépare de l'urine ; la réaction commence, puis, quand la teinte jaune clair est égale partout, vous agitez vivement le tube dans le sens horizontal ; vous produisez ainsi une certaine mousse, qu'il faut rassembler de la manière suivante : adossez la main droite qui tient le tube contre la poitrine ; de la gauche libre, pressez sur le fond du tube, qui est horizontal et perpendiculaire à la poitrine, balancez le corps, imitez le mouvement de la bulle dans le niveau à bulle d'air ; le liquide passe ainsi plusieurs fois d'un bout à l'autre du tube, et quand il ne reste plus que de grosses bulles, redressez le tube, le fond en haut ; la réaction est effectuée. A ce moment, enfoncez la main droite, qui tient le tube fermé, dans un bain d'eau et déplacez le pouce ; le liquide s'abaisse immédiatement, pressé par le gaz produit ; mais, pour avoir un dosage exact, il faut coucher le tube en l'appuyant sur l'un des bords de la cuvette ; les niveaux liquides coïncident alors en dedans et en dehors du tube ; bouchez de nouveau avec le pouce et redressez le fond en bas. La manœuvre est terminée ; après quelques instants de repos, débouchez en soufflant horizontalement sur le pouce ; il ne reste plus qu'à lire, quand le niveau est devenu fixe ; s'il existe encore des bulles qui gênent la lecture, faites-les éclater en les touchant avec un agitateur essayé. A cette seconde lecture, on trouve, par exemple, 117, qui, retranché de 153.5, donne 36.5 ;

tel est le volume de gaz libre produit dans l'opération. Pour connaître le poids d'urée, on peut employer deux méthodes : 1° faire une analyse comparative avec un centim. cube d'une solution d'urée au centième, et diviser le chiffre 36,5 que nous venons de trouver par celui que donnera la solution d'urée ; on a ainsi en centigrammes le poids d'urée contenu dans un centim. cube de l'urine analysée ; 2° suivre la méthode des tables baroscopiques, qui dispense des calculs et de l'analyse comparative ; le *baroscope* est un petit tube de verre, en forme de V terminé par une boule d'un côté ouvert de l'autre ; il contient de l'air et de la vapeur d'eau, qui sont séparés de l'extérieur par un long index de liquide non volatil ; la branche fermée est graduée de telle sorte que 760 corresponde à ce que serait un gaz à 0 degré, à 760 mm. et à la tension de 4 mm. de la vapeur d'eau à 0 degré. La table baroscopique se lit absolument comme une table de multiplication ; c'est-à-dire que nous lisons dans la première colonne de gauche le nombre 36,5 que nous avons trouvé comme volume d'azote, puis nous cherchons, en haut de la page, le chiffre 740, qu'indiquait par exemple le baroscope au moment de l'expérience et à la rencontre des deux lignes menées de ces points, nous trouvons 10 gr. 1 pour un litre d'urine analysée. Pour bien mettre le baroscope en équilibre de température avec l'appareil lui-même, on munit la branche à boule d'un bouchon de caoutchouc qu'elle traverse et dépasse de telle sorte que, en bouchant l'uréomètre avec le bouchon, la boule se trouve dans le tube ; on renverse alors l'uréomètre, et la boule est baignée par le liquide.

*Remarques.* — L'hypobromite de soude que nous employons donne l'azote, non seulement de l'urée, mais encore de l'acide urique et de la créatine ; ces trois produits n'étant en quelque sorte que les cendres de la combustion animale, ne vaut-il pas mieux conserver l'expression de leur ensemble ? C'est du moins ce que font beaucoup d'observateurs, traduisant en azote de l'urée celui qui est fourni par les produits de désassimilation des albuminoïdes ; en tous cas, la proportion étant sensiblement constante, en diminuant de 1/20 le résultat de l'analyse, on a presque exactement le chiffre de l'urée seule ; du reste, qu'on trouve un autre réactif, et il n'y aura rien de changé quant au mode opératoire.

Si le dégagement de gaz donne d'emblée plus de 70 divisions, ce qui sera fréquent avec une urine dont la densité approche de 1.020, il faut étendre l'urine de son volume d'eau, puis recommencer l'analyse toujours sur un centim. cube ; on doublera enfin le chiffre accusé par l'expérience. Si l'urine contient de l'albumine, on la sépare en acidifiant par l'acide acétique, et en précipitant par la chaleur, quelques centim. cubes dans un tube qu'on fait bouillir pendant quelques secondes ; après filtration sur papier, on procède à la recherche uréométrique ; en résumé, cette méthode est rapide, exacte et peu coûteuse ; en opérant avec soin, sans précipitation, il faut 4 minutes ; un tube gradué quelconque peut suffire.

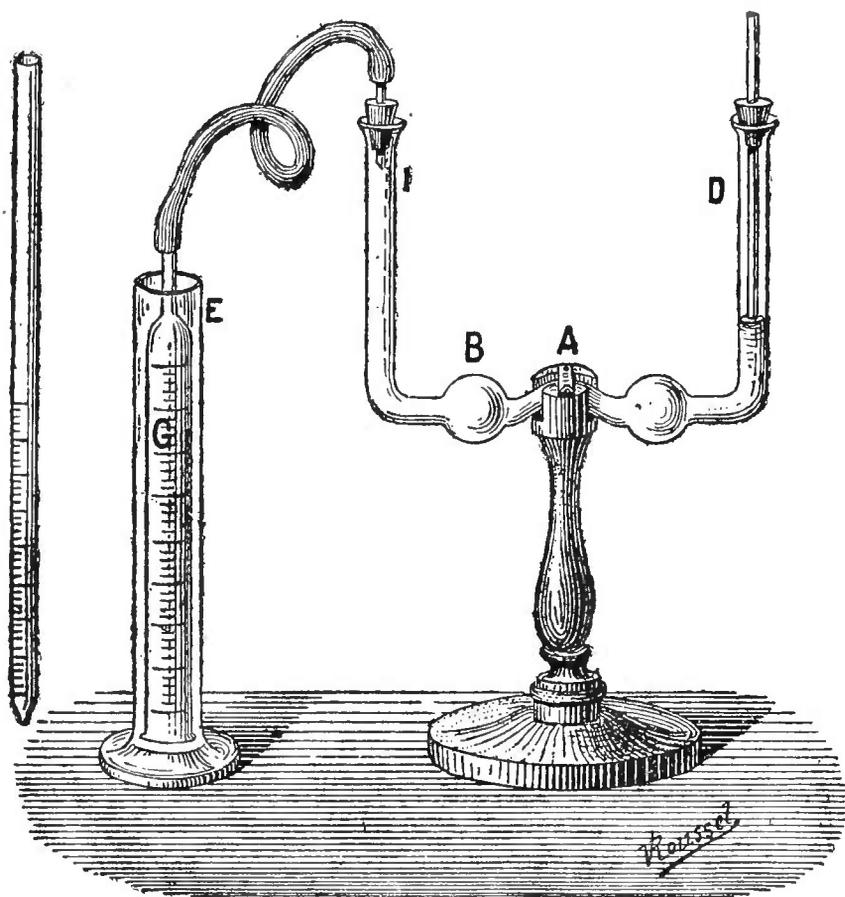


FIG. 8. — Uréomètre de Regnard.

### Appareil de Regnard.

Cet appareil se compose d'un tube en U, muni de deux boules ; dans la boule B, on introduit par la branche I, au moyen

d'une pipette graduée P, deux centimètres cubes d'urine ; la boule C est remplie d'hypobromite de soude que l'on verse par la branche D ; la courbure du tube qui réunit les deux renflements empêche le mélange des liquides tant que l'appareil est maintenu verticalement au moyen du support. La branche I est reliée à une cloche graduée par un tube de caoutchouc. La cloche plonge dans une éprouvette à pied E, dans laquelle on verse de l'eau pour que l'affleurement ait lieu au niveau du zéro de graduation.

La branche D est fermée par un bouchon que traverse une tige de verre servant de régulateur. On enfonce plus ou moins cette tige de manière à ramener au zéro le point d'affleurement de l'eau dans l'intérieur de la cloche graduée ; ce point est déplacé à chaque opération, par la légère compression de l'air produite par l'introduction du bouchon. Tout étant réglé, on incline le tube en U pour faire arriver l'hypobromite au contact de l'urine. On agite, on laisse refroidir l'appareil, on lit le volume d'azote dégagé après avoir égalisé les niveaux.

Pour éviter les calculs, M. Regnard a dressé des tables basées sur ce fait qu'à 15° et à la pression normale, 1 c. c. d'azote représente 2 mm. 532 d'urée ; il suffit de multiplier ce nombre par le volume d'azote dégagé pour obtenir la quantité d'urée contenue dans deux centim. cubes d'urine, ou en multipliant par 500 on a la quantité pour un litre.

### **Uréomètre de M. de Thierry**

*(Présenté à l'Académie par MIALHE, le 25 mai 1880).*

Cet appareil a été imaginé pour le dosage rapide de l'urée, basé sur le réactif connu de l'hypobromite de soude. L'appareil se compose d'un tube avec ampoule A muni d'un robinet B, s'adaptant sur un réservoir C qui, lui-même, est mis en communication par un tube latéral D avec une cloche graduée pleine d'eau G, cloche plongeant dans l'eau d'une éprouvette à pied E. Cet instrument, par sa simplicité et son exactitude, présente plusieurs avantages, il permet d'opérer sur l'eau et à une température constante, d'employer une quantité suffisante du liquide à examiner pour obtenir des résultats aussi exacts que possible ; enfin, il peut être facilement agité pour activer

la réaction sans s'échauffer par le contact de la main et sans qu'il y ait lieu de craindre une perte de gaz.

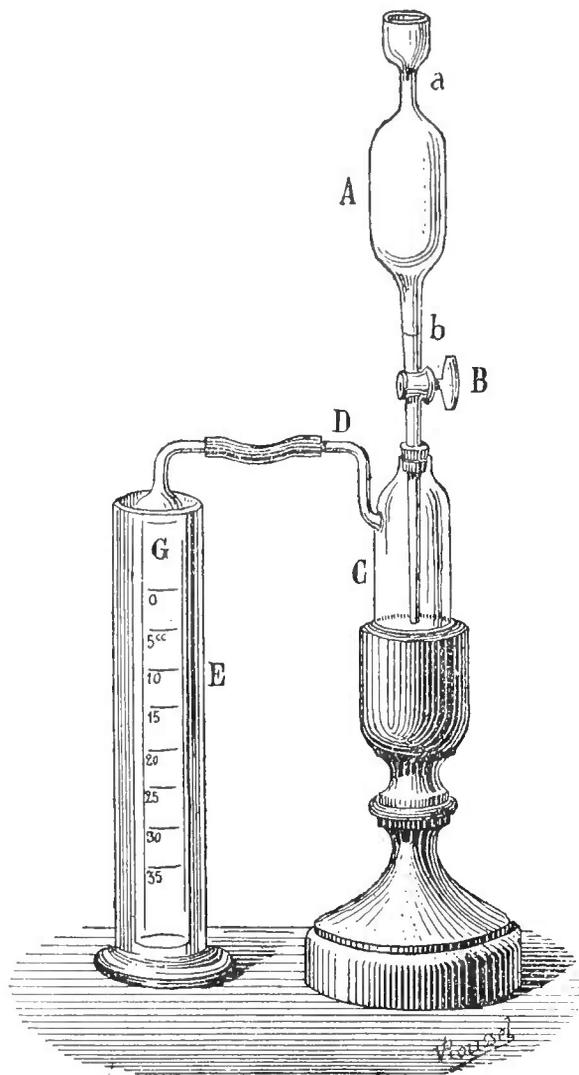


FIG. 9. — Aréomètre de Thierry.

### Procédé de Hüfner.

Ce dosage volumétrique exige l'emploi d'une solution concentrée d'hypobromite de soude, préparée comme il suit d'après Knop : eau 250 c.c., soude caustique 100 gr. et brome 25 c. c.; avec 50 c. c., on obtient 130 à 150 c. c. d'azote résultant de la décomposition d'un gr. de chlorure ammoniac.

L'appareil de Hüfner se compose d'un vase B, contenant environ 100 c.c. renflé en son milieu et séparé du tube A par

un robinet de verre. On commence par jauger ce tube A et le creux du robinet.

Puis on verse l'urine dans le réservoir A avec un entonnoir

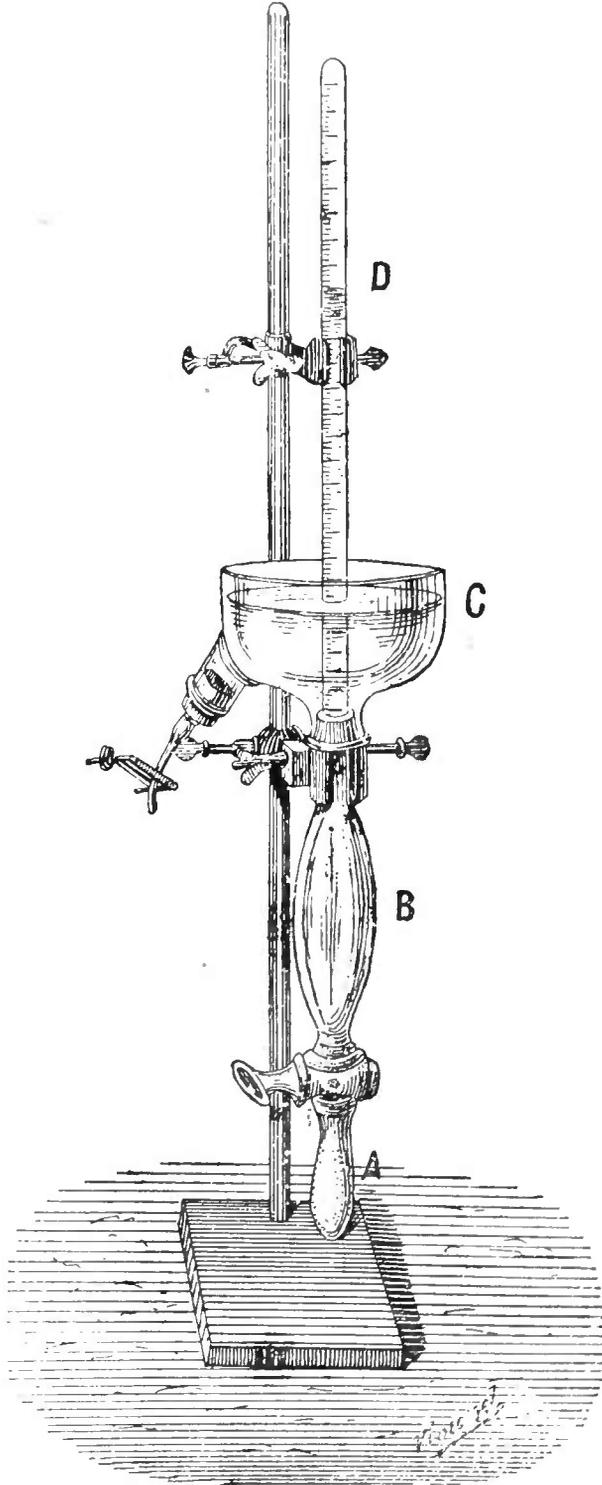


FIG. 10. — Appareil de Hüfner.

à long col, de manière à ce que la partie creuse du robinet soit remplie ; on peut y ajouter un volume d'eau déterminé. On ferme le robinet pour intercepter la communication entre A et B, on lave B avec l'eau distillée. On verse ensuite la solution d'hypobromite, étendue de son volume d'eau, dans B jusqu'au bord du réservoir, puis on introduit dans la cuvette C une solution saturée à froid de chlorure de sodium. Après 2 ou 3 minutes, l'action principale est terminée ; ce n'est qu'en remuant qu'on fait monter quelques bulles de gaz ; dans les déterminations approximatives, on peut arrêter l'opération au bout de 5 minutes. On ferme le tube D avec le doigt, on le transporte dans la cuve d'eau distillée, on le tient verticalement et on l'enfonce jusqu'à ce que les deux niveaux correspondent ; on fait la lecture du gaz au bout d'une demi-heure environ, on détermine la température du milieu ambiant  $t$ , la pression barométrique  $h$ , on cherche la force élastique de la température  $t$ , et on calcule le poids d'urée  $p$ , contenu dans 100 c. c. avec la formule

$$p = \frac{100 V (h - h')}{760 + 370 + a (1 + 0,0003665 t)}$$

$a$  désigne le poids de l'urine, 370 représente en cent. cubes la quantité d'urée à 0° et à 760 mm.; enfin  $V$  le volume du gaz.

Quand on ne voit plus de bulles de gaz dans la solution salée, on adapte au-dessus de l'ouverture de B, le tube D jaugé à l'avance et rempli de chlorure sodique. On ouvre le robinet R, placé entre A et B, afin de laisser pénétrer dans l'urine la solution d'hypobromite. Le dégagement gazeux se produit.

On a ainsi trouvé, dans divers essais, urée p. %, 0,3372 à 0,3342 au lieu de 0,358. Pour compléter la réaction, il convient d'immerger les réservoirs B et A dans de l'eau à 60-70° ; mais dans ce cas il peut se dégager un peu d'oxygène, dont il faut tenir compte en soumettant le gaz recueilli à l'eudiomètre ; grâce à ce perfectionnement, on a trouvé 0,3497 et 0,3511 %, au lieu de 0,3578. Deux ou trois centim. cubes d'urine suffisent ; on en étend 10 c. c. avec de l'eau, de manière à former 50 c. c. pouvant servir à 4 ou 5 essais. L'auteur s'est assuré que l'acide hippurique, le glycolle, la leucine, l'acide amidoben-

zoïque, la tyrosine, la taurine ne dégagent pas d'azote sous l'influence de l'hypobromite. La créatine et l'acide urique ne dégagent qu'une partie de leur azote, et comme la masse de ces corps est faible vis-à-vis de celle de l'urée, l'erreur de leur présence n'est pas considérable.

Celle qui serait due à une diminution du coefficient d'absorption de l'azote pour la liqueur aqueuse, lorsque celle-ci est mélangée avec la lessive alcaline, est également peu importante. Lorsque les urines sont albumineuses, il ne faut pas perdre de vue que l'albumine, même privée de l'ammoniaque qu'elle peut éliminer à froid sous l'influence des lessives alcalines, dégage lentement de l'azote sous l'influence de la solution d'hypobromite.

Huefner a indiqué un autre procédé analogue, qui consiste à mesurer l'azote sur la cuve à mercure.

Cette manière d'opérer est simple et peut s'appliquer toutes les fois qu'il s'agit d'analyser de faibles quantités d'urine ; les chiffres obtenus sont de 2 ou 3 p. % au-dessous de la valeur réelle.

#### *Perfectionnements ultérieurs du procédé de dosage à l'hypobromite.*

L'erreur de 6 % peut être diminuée et réduite à 1 %, par exemple en réduisant le réservoir B à 5 c. c. au lieu de 8 ou 10 c. c., ce qui permet d'opérer avec des solutions plus concentrées, en élargissant le canal du robinet R, le mélange des deux solutions se fait plus rapidement, ce qui influence la quantité d'azote mis en liberté ; enfin, en remplaçant l'eau salée de la cuvette C et l'eau pure du tube gradué T par la solution d'hypobromite, on ne risque pas que quelques faibles fractions de la solution d'urée soient entraînées par les bulbes de gaz et échappent ainsi à l'action du réactif. Cependant, ce n'est qu'avec des solutions d'urée d'une concentration ne dépassant pas 0,5 % que l'erreur est amenée à 1 ou 0,75 %. Avec l'urine, cette perte serait en partie compensée par l'augmentation de l'azote fourni par l'acide urique et la créatinine (l'acide urique donne un peu moins de l'azote total, la créatinine  $\frac{1}{3}$  de l'azote total) ; en tenant compte des doses moyennes d'acide urique et de créatinine contenues dans l'urine humaine, et calculant

en urée l'azote qu'ils peuvent fournir, on voit que le déficit, avec l'urée pure, est réduit de 0,41 avec l'urine. Hüefner a corrigé empiriquement sa méthode en mesurant le volume d'azote fourni par l'hypobromite, à l'aide d'un poids connu d'urée pure ; dans 3 séries d'expériences faites avec une solution d'urée à 1 %, il a trouvé par gramme d'urée décomposée 354 c.c. 33 d'azote, à 0° et à 760 m. de pression : en introduisant cette valeur empirique, on a la formule :

$$u = \frac{v(l - f)}{760(1 + 0,00366 t)} \times \frac{1}{354,3}$$

D'après Foster, on obtient des résultats plus exacts en remplaçant la solution diluée de Knop par des solutions plus concentrées. L'erreur ne comporte plus que 2 %, au lieu de 6 à 7.

Jacoby a contrôlé la méthode Knop-Hüfner avec des solutions d'urée pure et il a trouvé 1,9944 % d'urée au lieu de 2 %. Dans une autre série faite avec des solutions d'urée de concentration variant de 0,66 à 3 %, en dosant comparativement avec le procédé Liebig modifié par Pflüger, Jacoby a trouvé les mêmes erreurs centésimales par l'une ou l'autre méthode. Avec une urine diabétique à 6 % de sucre, l'emploi dans le calcul du nombre empirique 354,3 conduit à une valeur plus grande pour l'urée que celle donnée par la méthode Liebig-Pflüger. Avec le nombre théorique 371,4, le total est de 1,12 % plus faible. Dans d'autres analyses faites avec des urines moins riches en sucre, il y a eu déficit d'urée avec le procédé Hüfner, malgré l'emploi du nombre empirique 354,3. D'autres expériences faites avec des solutions d'urée (1 %) additionnées de quantités variables de glucose (1 à 6 %) ont montré que la glucose aide au dégagement de l'azote, mais què même avec 6 %, on n'arrive pas à obtenir tout l'azote. — Au contraire, une addition d'éther acétylacétique (1 à 5 %) à la solution d'urée (1 %) fait cesser le déficit ; avec l'urine normale, additionnée de 1 % d'éther acétylacétique, les doses d'urée obtenues par le procédé Knop-Hüfner sont inférieures à celles que donne le procédé Liebig-Hüfner.

L'appareil (fig. 11) (*Arch. de Physiologie*, de Pflüger, t. XXVI, p. 391, 1881) est entièrement en verre et permet de recevoir les gaz sans perte et de les analyser complètement. Il se compose de quatre parties réunies par des joints rodés avec soin.

Le vase à réaction A, cylindre de 11 cm. de hauteur se

rétrécissant vers le tiers supérieur ; le fond a 4 cm. de diamètre. Sa capacité est de 88 c. c. 5. A cinq millimètres au-dessus du fond sont soudées 2 tubulures opposées. Dans ces tubes entrent par rodage 2 tubes à entonnoir munis chacun d'un robinet de verre ; l'un, B, a 25 cm., l'autre, C, a 28 cm.. Les extrémités de ces tubes, qui pénètrent dans le fond du vase A, sont un peu recourbées vers le haut. A la partie supérieure du vase

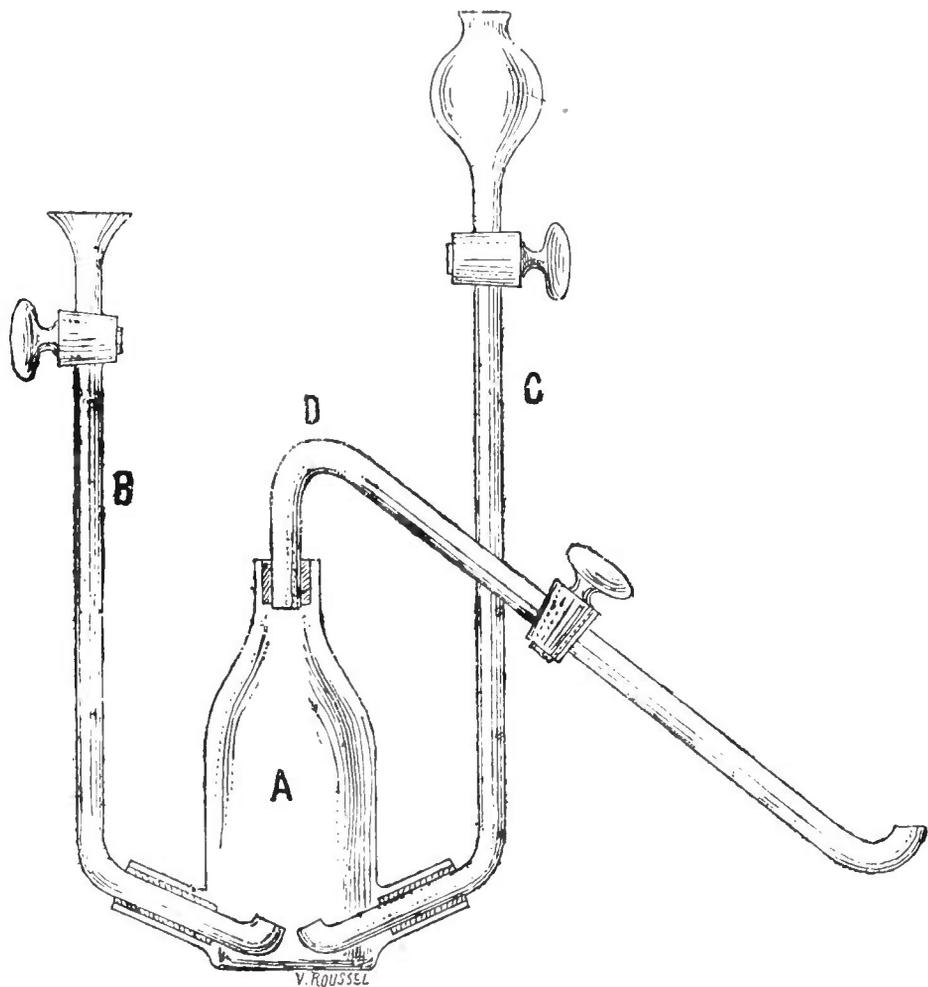


FIG. 11. — Appareil de Falk.

A, partie qui a 1 cm. 5 de diamètre, se trouve adapté un tube à dégagement D également muni d'un robinet. On reçoit le gaz qui se dégage dans une cloche graduée remplie de lessive de soude.

Pour faire un dosage, on verse dans A, 19 c.c. de mercure, de façon à recouvrir tout à fait les orifices des 2 tubes ; on remplit ensuite complètement le vase et les tubes avec de l'hypobro-

mite en évitant les bulles d'air. La solution d'urée à essayer, mélangée de lessive de soude, est placée dans l'entonnoir C qui a une capacité de 17 c. c. 5. On la fait pénétrer lentement dans le vase A, où la réaction s'opère; les gaz se dégagent par le tube D; on en chasse les dernières bulles par un courant d'eau rapide introduite par le tube B et par l'agitation. Le mercure facilite le dégagement des dernières bulles. Avant de faire un dosage, on doit graisser soigneusement les ajutages rodés et les entourer d'une bande mince et souple de caoutchouc.

Un essai demande environ une heure et demie. On obtient en azote, dit l'auteur, 99.3 à 99.7 % de la quantité théorique.

Falk a obtenu des résultats très exacts en employant un appareil spécial et en faisant intervenir: 1° une solution d'hypobromite de 1.206 chargée de soude et préparée avec 45 c. c. de brome, 400 c. c. de lessive de soude froide (2 parties de soude caustique fondue + 5 parties d'eau); le tout est étendu à un litre; 2° une lessive de soude caustique de 1.388 (100 gr. de soude caustique fondue pour 150 gr. d'eau); 3° une lessive plus étendue de 1.228 (80 gr. de soude caustique pour 250 c. c. d'eau). On remplit le vase à réaction avec l'hypobromite, on fait couler successivement 5 c. c. de la solution d'urée additionnée, de 10 c. c. de lessive concentrée; puis, pour laver 10 c. c. de lessive concentrée, 10 c. c. et encore 10 c. c., enfin, 5 c. c. de lessive étendue pour laver l'entonnoir adducteur; le gaz qui se réunit à la partie supérieure du tube abducteur fixé au-dessus du vase à réaction, est chassé dans le tube mesureur en faisant couler rapidement de l'eau sous pression dans le vase à réaction par l'entonnoir adducteur. En opérant ainsi avec des solutions à 2, 1, 0,5 % d'urée, on a des déficits ne dépassant pas pour 1.500 c. c. de solution, 0.24, 0.111, 0.0066 gr. d'urée. Avec cette manière d'opérer, l'acide urique donne 47.78 % de son azote; la créatinine 37.43 de son azote. Par conséquent, dans des recherches faites avec de l'urine renfermant 0.5 % d'urée (l'urine diluée au besoin), l'azote trouvé est composé de :

	99.91 p.	% de l'azote de l'urée	
+	99,70	—	— ammoniacal
+	67,40	—	— de la créatine (Hüfner)
+	47,78	—	— urique
+	37,43	—	— de la créatinine.

À la suite de ces expériences on a cherché à vérifier si l'appareil Hüfner ne pouvait pas donner d'aussi bons résultats que l'appareil Falk et si la forte alcalinité du liquide employé était la principale cause du succès. 5 c. c. de la solution d'urée à titre connu sont additionnés de 12 c. c. 5 de lessive de potasse à 1.48 ; l'hypobromite est préparé avec 100 gr. de lessive de potasse à 1.33 et 4 c. c. 5 de brome ; il est employé fraîchement formé :

Avec :

0 gr. 1 d'urée	36 c. c. 5 d'azote	ou 98,27 p. %	du chiffre théorique.			
0 » 075	» 27	» 6	—	99,09	—	—
0 » 05	» 18	» 6	—	99,62	—	—
0 » 05	» 18	» 6	—	100,»»	—	—

Ce n'est donc qu'avec des solutions au-dessous de 1 % d'urée que les résultats sont à peu près exacts.

Avec l'urine, on a trouvé pour 100 c.c. :

	1° par dosage direct (procédé Will et Warrentrop).	2° par la méthode de filtrage Liebig-Pflüger.	3° par la méthode Hüfner- Knop-Falk-Arnold.
Urée :	1,344	1,327	1,252
	1,54	1,538	1,43
	1,425	1,415	1,31
	1,12	1,13	1,035

Cette comparaison faite par les auteurs précédents n'est pas en faveur des procédés à l'hypobromite ; toutefois, le parallèle entre ces trois méthodes n'est pas rigoureux pour l'urine, puisque la première donne l'azote total et la deuxième donne l'azote de l'urée, une partie de l'azote de l'acide urique et de la créatinine.

Daugau arrive à de bons résultats en employant les proportions de brome et de soude caustique de Knop avec moins d'eau et en ajoutant à la solution d'urée d'abord la lessive de soude, puis la quantité voulue de brome ; pour chaque 20 c. c. de solution de soude (20 gr. de soude + 100 gr. eau) on emploie 1 c. c. de brome.

Dans son étude critique sur la valeur de la méthode Knop-Hüfner, Pflüger arrive à des résultats très défavorables à la méthode : en employant la solution d'hypobromite préparée avec 100 gr. d'hydrate de soude NaOH, 250 c. c. d'eau et.

après refroidissement 25 c. c. de brome, le tout étendu à 1200 c. c., il n'a obtenu en moyenne que 63,5 % de la dose totale d'azote fournie par le procédé Kjeldahl-Pflüger ; avec l'urée pure la perte en azote était de 14 à 22 %. En employant le même procédé avec une solution d'hypobromite plus concentrée (100 gr. de soude caustique NaOH. 250 c. c. d'eau, 25 c. c. de brome), le déficit observé avec l'urée pure était encore de plus de 4,4 %.

Pflüger a modifié la méthode Hüfner ; puisque l'hypobromite, en réagissant sur l'ammoniaque, dégage la totalité de l'azote de ce corps, il est évident qu'en transformant l'urée en carbonate d'ammoniaque par hydratation au moyen d'une solution de soude caustique concentrée, on doit arriver à des résultats exacts ; l'expérience a été faite avec des solutions d'urée à 0,25, 0,5. 1 %. Dans un ballon d'une capacité de 100 c. c., on introduit 50 c. c. de la solution d'urée et on achève de remplir jusqu'au trait avec une lessive concentrée de soude (1 kil. soude caustique solide à l'alcool, 1 litre 5 d'eau, après mélange et refroidissement ou complète jusqu'au trait). La solution d'hypobromite est préparée avec 23 c. c. de brome, 250 c. c. de lessive (1 kil. de soude pour 2 k. 500 d'eau), 220 c. c. d'eau. L'appareil de Pflüger se compose d'une capsule en verre munie d'un robinet en verre à large orifice, semblable au réservoir de Hüfner ; cette capsule est fixée directement à un tube gradué de 1 cm. 5 de diamètre et de 40 centim. de longueur ; la capsule et le conduit du robinet sont remplis de la solution d'urée alcaline ; le tube, gradué est presque entièrement rempli de la solution d'hypobromite ; on adapte alors sur son extrémité ouverte, au moyen d'un bouchon de caoutchouc, un tube de verre servant à maintenir un tube en caoutchouc, de manière qu'il ne reste pas d'air dans l'appareil (le bouchon doit déplacer assez de solution d'hypobromite pour remplir le tube en verre et le tube en caoutchouc) ; celui-ci est fermé avec une pince ; l'appareil est renversé et disposé au-dessus d'un vase contenant de l'hypobromite ayant servi dans une opération antérieure. de manière à ce que le bout de caoutchouc plonge dans le liquide : on ouvre la pince et le robinet ; la solution d'urée, un peu plus dense que l'hypobromite, s'écoule rapidement de bas en haut et se mélange ; lorsque la réaction est terminée en apparence, on ferme la pince, on fixe une baguette de verre au tube en caout-

choue : l'appareil est retourné 3 fois pour laver et remplir la capsule avec l'hypobromite ; on ferme le robinet pendant qu'elle est pleine, on enlève la pince, on plonge le tube en caoutchouc dans la solution d'hypobromite ayant déjà servi ; on coupe le tube en caoutchouc au-dessous du liquide et après 6 à 12 h. on fait la lecture. Pour des solutions comprises entre 0,25 à 1 % le déficit a été de 3,6 à 3,9 %

On pourrait se servir de l'appareil Yvon un peu agrandi, en opérant avec les solutions de Pflüger.

Salkowski, pour arriver à une décomposition plus complète, fait réagir l'hypobromite à chaud et se sert d'un appareil analogue à celui de Schløesing pour le dosage des nitrates dans l'eau. On introduit dans le ballon 25 c. c. d'urine étendue de 5 à 10 fois son volume et correspondant à 5 ou à 2 c. c. 5 d'urine ; on ajoute un volume égal d'eau et deux gouttes d'acide chlorhydrique ; l'appareil étant en place, on purge d'air par ébullition ; puis on fait entrer par aspiration une quantité notable d'hypobromite (5 c. c. de brome, 60 c. c. de lessive de soude de 1,34 et 35 à 30 c. c. d'eau bouillie) ; on ferme avec une pince le tube abducteur en caoutchouc et on *chauffe* jusqu'à ce qu'il se développe une pression légère ; on ouvre la pince et on fait passer le gaz par ébullition dans le tube mesureur ou dans un tube eudiométrique.

*Les solutions d'hypobromite à diverses concentrations ne donnent pas la même quantité d'azote avec une même dose d'urée.* Schenk a déterminé les pertes correspondant à diverses teneurs en urée avec : 1° la liqueur de Knop étendue suivant les indications de Hüfner ; 2° la liqueur de Knop elle-même ; 3° une liqueur deux fois plus concentrée (100 gr. de soude caustique, 130 c. c. d'eau, 25 c. c. de brome). Avec une solution d'urée à 1 %, la liqueur étendue (Knop-Hüfner) donne une perte de 26 à 36 % d'azote ; avec l'urine même, en employant la correction, la perte est de 17 à 28. La liqueur de Knop non étendue donne une perte de 4,21 % et la liqueur double une perte de 1,42 à 1,59 %.

La comparaison des résultats fournis avec l'urine, avec les liqueurs de Knop simple et double et avec la méthode azotométrique de Kjeldahl, a donné pour la liqueur simple une perte de 8,9 %, et pour la liqueur double 7,8 %, malgré les corrections faites avec des solutions d'urée pure.

### Procédé Hufner-Knop-Pflüger.

Le procédé Hufner donne des nombres trop faibles pour l'azote total de l'urine, aussi Pflüger et Schenk ont-ils recherché si l'urée pure donnait des résultats exacts ; ils concluent que les nombres sont toujours trop faibles. Pflüger et Bohlund, en s'appuyant sur les travaux antérieurs, disent, avec raison, qu'on ne doit pas confondre, comme on le faisait autrefois, le dosage de l'urée avec celui de l'azote total ; en effet, 13 % de l'azote total peuvent se trouver dans l'extractif sous une autre forme que celle de l'urée. La méthode de Liebig ou le procédé de Pflüger donnent en réalité l'azote total. La méthode de Bunsen, perfectionnée par Pflüger, fournit des nombres exacts pour l'urée, mais elle est longue et délicate. La méthode Hufner-Knop, modifiée par Pflüger, peut donner des résultats exacts pour l'urée si, comme dans la méthode de Bunsen perfectionnée, on a soin d'éliminer la matière extractive, qui gêne les déterminations, en précipitant celle-ci par une solution d'acide phosphotungstique, en présence de l'acide chlorhydrique, réactif n'entraînant pas d'urée. On procède de la manière suivante : 1° on essaye les réactifs en mélangeant 25 c. c. de solution d'urée pure à 2 ou 4 %, 2 c. c. 5 d'acide chlorhydrique de 1.124 et 25 c. c. d'acide phosphotungstique dissous ; le mélange doit rester limpide ; 2° on détermine, par un essai préalable, la quantité d'acide phosphotungstique nécessaire pour précipiter 10 c. c. d'urine additionnés de 1 c. c. d'acide chlorhydrique, en versant goutte à goutte l'acide phosphotungstique, jusqu'à ce que le liquide filtré ne trouble plus avant deux minutes par un addition nouvelle. Ceci établi, on mesure 200 c. c. d'urine, on y ajoute 20 c. c. d'acide chlorhydrique de 1.124 et l'acide phosphotungstique nécessaire. Le vase est hermétiquement fermé, abandonné pendant 24 h. à lui-même ; on filtre, on mélange un lait de chaux jusqu'à réaction alcaline. Si, malgré sa dilution, le liquide contient plus de 2 % d'urée, on le mélange avec de l'eau, de manière à le ramener à 1 %. 50 c. c. de ce liquide sont mélangés à 50 c. c. de lessive concentrée de soude (1 kil. de soude caustique à l'alcool + 1 litre 5 d'eau) on procède au dosage comme dans la méthode Hufner-Pflüger : on tient compte des coefficients de corrections obte-

nus à l'aide de solutions d'urée pure. Comme ces coefficients varient avec le volume de la solution d'urée employée et avec les réactifs (soude et hypobromite), on doit se procurer de grandes quantités de réactif à la fois, pour n'avoir pas à déterminer trop souvent le coefficient de correction. Avec ces modifications le procédé Hüfner donne des nombres qui diffèrent très peu de ceux du procédé Bunsen-Pflüger.

### **Dosage de l'urée à l'aide d'un simple tube.**

On peut se contenter d'un simple tube gradué, fermé par un bout et divisé en dixièmes de centim. cube. On y verse d'abord 5 c. c. de mercure, puis, sans mélanger, 6 c. c. d'hypobromite alcalin, 10 c. c. de lessive de soude et 2 c. c. d'eau. Après lecture, on ajoute avec une pipette 5 c. c. d'urine diluée au 1/5. Puis on ferme le tube avec le doigt, on agite, puis on débouche sur une cuve à mercure. Au bout de quelque temps, on équilibre les pressions et on lit le volume dégagé (Barbier);

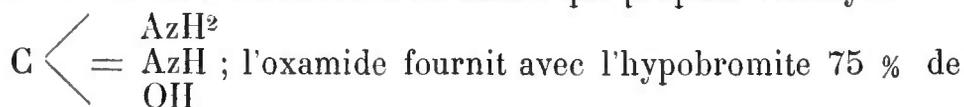
### **Observations de Méhu, Fauconnier, Fronton, sur le dosage par l'hypobromite.**

*Méhu* a observé que l'urine diabétique ne donne pas de déficit pour l'urée par la méthode à l'hypobromite; aussi indique-t-il d'ajouter du sucre de canne à l'urine avant de faire réagir l'hypobromite.

D'après les expériences de *Fauconnier*, 43,2 % de saccharose employés avec des solutions d'urée à 1,86 % n'augmentent pas le rendement en azote, tandis que la glycose agit dans le sens indiqué par *Méhu*. Le même auteur trouve dans les cendres de l'urine traitée par l'hypobromite de petites quantités d'azotite et admet qu'une partie de l'urée est changée en acide azotique par oxydation; de là le déficit en azote. La glycose réduirait l'acide nitrique naissant et empêcherait la perte constatée.

*Suivant Fronton*, le déficit de l'azote, pouvant s'élever en urée à 6 ou 7 %, aurait une autre cause: il a observé qu'avec l'hypobromite de soude, l'urée ne dégage que la moitié de l'azote: le reste serait transformé en acide cyanique inattaquable

par l'hypobromite. Le biuret donne avec l'hypochlorite 1/3 de son azote et 2/3 avec l'hypobromite ; la guanidine fournit les 2/3 de son azote avec les deux réactifs. Le carbonate d'ammoniaque dégage avec l'hypochlorite la moitié de son azote, celui qui correspond à l'ammoniaque, tandis que l'hypobromite en dégage la totalité. Fronton conclut de là que l'ammoniaque  $AzH^3$  et l'amidogène —  $AzH^2$  fournissent tout l'azote avec l'hypochlorite et avec l'hypobromite ; l'imide  $AzH$  n'est attaquée que par l'hypobromite ; enfin l'azote nitrilique  $= Az$  résiste aux deux réactifs. Afin de faire rentrer l'urée dans cette loi, qui ne nous semble pas suffisamment établie, il est utile de donner à l'urée la structure que propose Vanklyn.



son azote ; l'urée ou carbamide en donne 92 % ; le reste se retrouve à l'état d'acide cyanique (cyanurique ?)

## MÉTHODES QUINQUAUD.

### PREMIÈRE MÉTHODE.

En étudiant les différents procédés de dosage de l'urée, nous avons reconnu des inconvénients multiples, qui sont en grande partie évités dans nos méthodes.

*Appareil* : l'ensemble du matériel comprend : 1° un tube cylindrique, exactement jaugé, à robinet ; 2° deux pipettes divisées ; 3° un petit entonnoir ; 4° 20 c.c. de mercure ; 5° lessive de soude à 1,33 et du brome.

Le tube uréométrique fermé à une extrémité, ouvert à l'autre, est long de 36 centim. avec une largeur de 11 millim. ; il est divisé en 2 parties a et b par le robinet R ; la partie b située au-dessous à 32 centim. ; le robinet a environ 13 millim. de hauteur sur une largeur de 3 centim. Cette seconde portion b, qui est située au-dessous du robinet, est renflée en Hg, de manière à contenir environ 10 c.c. de liquide, et a mesurer 18 millim. de diamètre sur une hauteur de 41 millim. L'extrémité qui avoisine le robinet est également renflée et mesure 23 millim. de longueur. Le canal qui fait communiquer l'ex-

trémité de l'uréomètre avec la partie b a 5 millim.  $1/2$  de diamètre, le canal du robinet lui-même ne mesure que 3 millim.

La pipette a 13 centim. de longueur et 4 c. c.  $1/2$  de lar-

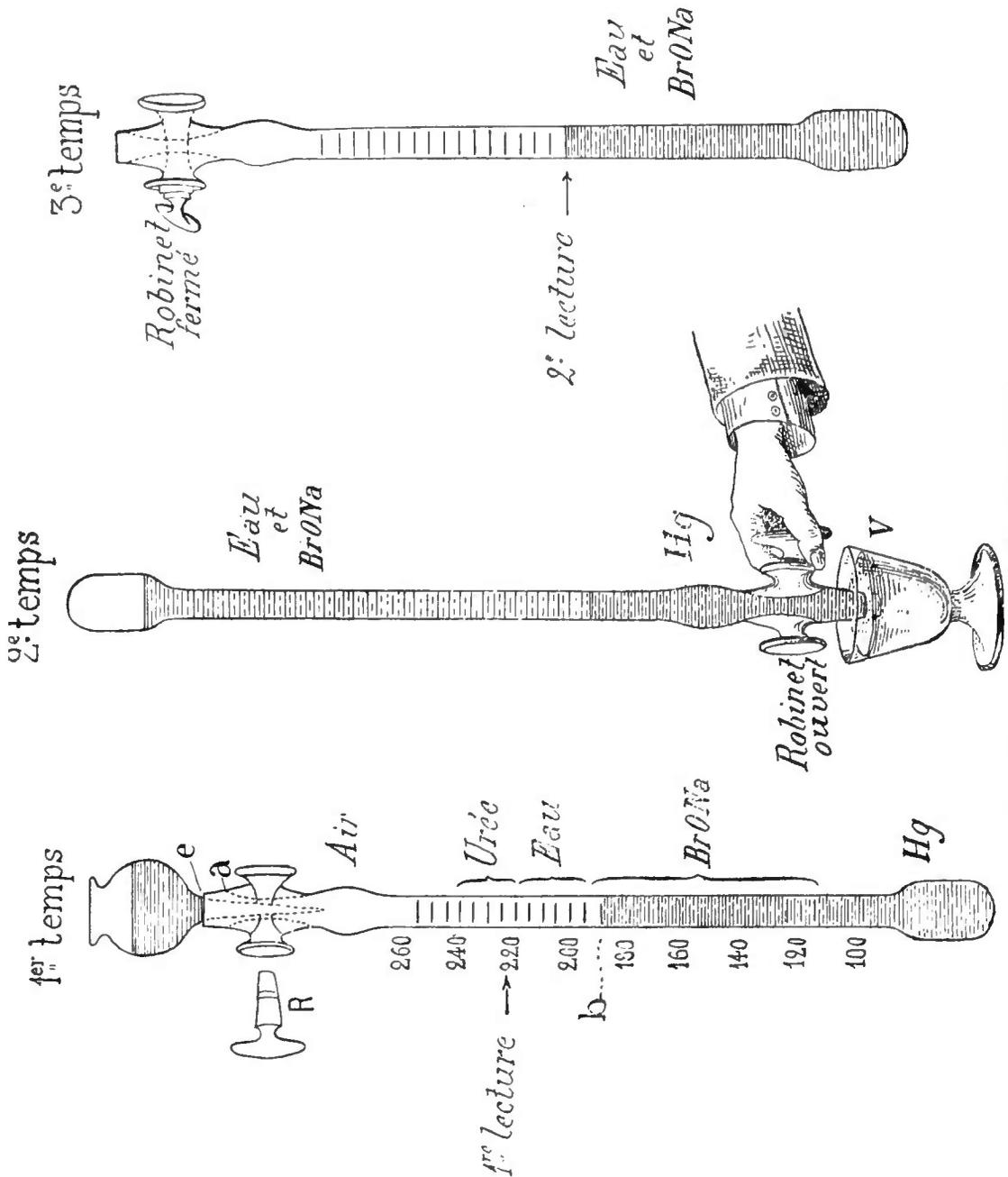


FIG. 19 — Appareil de Quinquand.

geur ; elle est divisée en dixièmes de centim. cube et en contient deux ; elle peut être plus simple et présenter deux traits indiquant 1 et 2 centim. cubes ; elle sert à introduire la solution d'urée dans l'uréomètre ; la seconde pipette est destinée à

prendre le brome, qui doit entrer dans la solution d'hypobromite ; une simple burette de Mohr peut servir à cet usage.

MANUEL OPÉRATOIRE. *Premier temps.* On introduit, à l'aide du petit entonnoir, une quantité de mercure Hg sensiblement égale au volume de gaz, qui se dégagera ; par le même entonnoir, on verse la solution d'hypobromite BrONa ; en dernier lieu, on ajoute 1 à 2 centim. cubes d'eau distillée, qui, en raison des différences de densité, reste au-dessus de la colonne d'hypobromite ; on peut alors ajouter, à l'aide de la pipette graduée, 1 à 2 cent. cubes de la solution d'urée ou d'urine, sans que le mélange avec l'hypobromite s'effectue ; on ferme alors le robinet R. On a déjà fait une première lecture du niveau d'affleurement de l'hypobromite et de l'eau, on ajoute à cette première lecture 1 ou 2 centim. d'urine ou de solution d'urée, que l'on fait pénétrer à l'aide de la pipette ; il faut éviter de verser le liquide dans la portion, a, du tube, car l'écoulement se ferait avec la plus grande difficulté ; de plus, il faudrait laver cette portion du tube, sinon il y aurait une perte.

Le robinet étant fermé, on ajoute de l'eau, de manière à remplir le réservoir, a, on ferme l'extrémité avec le pouce.

*Deuxième temps.* On retourne le tube, de manière que l'extrémité plonge dans la cuve à eau, qui peut être un simple verre à pied V ; on ôte le pouce, on tourne légèrement le robinet R, de manière à ce que le mercure, sous l'influence de la pression de l'azote dégagé, s'écoule rapidement dans l'eau de la cuve ; lorsque tout le mercure est sorti, on ferme de nouveau le robinet. La quantité de mercure introduite dans l'appareil peut être inférieure au volume du gaz ; dans ce cas il reste dans le tube une légère pression : mais c'est insignifiant au point de vue du dosage ; ou bien la quantité de mercure est supérieure au volume du gaz qui se dégagera ; alors l'excès de mercure s'écoulant est remplacé par un peu d'eau de la cuve. Après s'être débarrassé de tout le mercure, on peut alors agiter convenablement et laisser en contact le temps nécessaire ; dans ces conditions, il ne s'écoule jamais de liquide pouvant entraîner de l'urée non encore décomposée ; le tube est ensuite plongé dans une cuve à eau, qui peut être un seau en zinc rempli d'eau ; le gaz prend la température du bain, qui

est appréciée à l'aide d'un thermomètre ; on note la pression barométrique ; on ouvre le robinet sous l'eau, le tube étant placé comme dans le deuxième temps ; on met la colonne du liquide au même niveau que l'eau de la cuve, on ferme le robinet.

*Troisième temps.* Le tube est alors retourné dans la position du premier temps, puis on fait la seconde lecture, lorsque tout le liquide qui mouille les parois du tube donne un niveau constant ; la différence des deux lectures indique la quantité de gaz dégagé à la pression observée et à la température du bain.

Disons tout d'abord que le simple contact pendant quelques minutes du mercure et de l'hypobromite n'introduit aucune cause d'erreur en opérant comme nous l'avons indiqué.

Nous pouvons maintenant étudier les conditions diverses du dosage de l'urée par l'hypobromite à l'aide de notre appareil :

a) *Dégagement de l'azote par une solution d'hypobromite déterminée* : prenons la solution récente : eau distillée 100 c. c., lessive des savonniers à 1,33,20 c. c. et brome un centim. cube ; voici un exemple d'expérience du 28 octobre 1880 :

1 <sup>re</sup> lecture. (Hg = 100)	
Hypobromite et eau...	262.75
Solution d'urée...	10. » »
	272.75
2 <sup>e</sup> lecture..	.. 163. » »
	109.75 azote
dégagé par 0 gr. 03 d'urée.	
Température du bain...	13 degrés
H = ... ..	253.4
t. du baromètre.	15.5
d'où 10 c. c. 21 à 0° et à 760.	

La moyenne d'expériences multipliées donne 3 c. c. 41 d'azote dégagé pour 0 gr. 01 centigr. d'urée avec des solutions d'urée, qui varient de 30 à 40 gr. par litre.

b) *Variations du volume d'azote avec la pression interne.*

Un des inconvénients de certains uréomètres, c'est que la réaction s'opère dans un espace, où la pression intérieure est

augmentée, ce qui s'oppose dans une certaine limite à la décomposition de l'urée ; par exemple dans trois expériences, on obtient seulement 3 c. c. pour un centigr. d'urée au lieu de 3 c. c. 4.

c) *Variations du volume d'azote avec la proportion de brome.*

Nous réunissons sous forme de tableau les résultats de nos expériences sur ce point :

Solution employée.		Azote dégagé pour 1 centig. d'urée.
Eau...	100 c. c.	3 c. c. 22
Lessive des savonniers	1 »	3 » 41
	1,33 0 » 7	3 » 49
	0 » 6	3 » 56
	0 » 5	3 » 50
	0 » 4	3 » 18

Ainsi avec la même solution de soude à concentration déterminée, et en faisant varier les proportions de brome, on obtient des volumes d'azote variables, qui acquièrent un maximum pour ne plus le dépasser. Ce fait est important, parce qu'il démontre qu'il est utile d'opérer toujours dans des *conditions identiques*.

d) *Variations du volume d'azote avec la concentration.*

		Azote dégagé.
1 <sup>re</sup> solution.	{ Eau.. . . . . 500 c. c. }	on obtient 3 c. c. 41
	{ Lessive de soude. 100 c. c. }	
	{ Brome. . . . . 5 c. c. }	
2 <sup>e</sup> solution.	{ Lessive de soude. 100 c. c. }	on obtient 3 c. c. 56
	{ Brome. . . . . 5 c. c. }	

La concentration a eu pour effet d'augmenter la quantité d'azote dégagé. Augmentons encore la concentration.

3 <sup>e</sup> solution.	{ Lessive de soude. 100 c. c. }	3 c. c. 56
	{ Brome. . . . . 5 c. c. }	
4 <sup>e</sup> solution.	{ Lessive de soude. 100 c. c. }	3 c. c. 69
	{ Brome. . . . . 3 c. c. }	

De déductions en déductions, nous sommes arrivés à obtenir le chiffre théorique : pour arriver à ce résultat, il faut donc

employer : 1° un appareil présentant de bonnes conditions de réaction ; 2° un certain rapport entre les proportions de brome et la soude ; 3° une concentration suffisante.

#### DEUXIÈME MÉTHODE.

*Premier mode de procéder.* — Lorsque l'hypobromite de soude réagit sur l'urée, celle-ci se décompose en azote et en acide carbonique d'après la relation :



Donc 3 équivalents d'hypobromite sont nécessaires à la décomposition d'un équivalent d'urée ; si l'on a une solution d'hypobromite titrée par l'acide arsénieux ; si, de plus, on emploie un excès de cette solution, en titrant l'excès, après la décomposition de l'urée, on aura l'hypobromite, qui a réagi sur l'urée et par suite cette dernière.

#### *Détermination de la quantité d'hypobromite en excès.*

Nous titrons les hypobromites à l'aide d'une solution alcaline d'arsénite de soude ; en ajoutant dans une telle solution une goutte de sulfate d'indigo, celui-ci prend une belle couleur jaune verdâtre ; quand on ajoute l'hypobromite, la couleur jaune diminue d'abord d'intensité, et lorsqu'on arrive au *point limite*, le jaune disparaît instantanément ; on peut encore rendre la réaction plus sensible, en ajoutant une nouvelle goutte d'indigo, *avant* d'arriver à la fin de la réaction ; la sensibilité de la fin est aussi nette que celle qui se produit sur le sulfate d'indigo en solution acide ; on arrive exactement au même résultat en solution acide et en solution alcaline.

La méthode rigoureuse est la suivante : à un grand excès d'hypobromite de soude, à 50 c. c. par exemple, on ajoute peu à peu un poids déterminé d'urée ; si les 50 c. c. d'hypobromite de soude, évalués en arsénite de soude, qui a une valeur connue avant la fin de l'urée valent moitié moins lorsqu'on s'en est servi pour décomposer la carbamide, on peut évaluer facilement la quantité d'hypobromite employé.

Ex. On fait la solution suivante :

Eau.	.. . . .	..	90 c. c.
Lessive de soude.	..	..	25
Brome..	..	..	1.2

Dans 30 c. c. de cet hypobromite, on verse deux centim. cubes d'une solution d'urée qui contiennent 0 gr. 04 ; lorsque la réaction est achevée, on étend d'eau de manière à faire 50 c. c. de liquide ; si alors on titre l'hypobromite avec une solution d'acide arsénieux au demi 1/1000 d'équivalent, on a : 10 c. c. solution arsenicale exigent 2 c. c. 6 d'hypobromite ; d'où 115 c. c. 08 de solution arsenicale exigent 30 c. c. du même hypobromite. En second lieu, titrant l'hypobromite auquel on avait ajouté l'urée, on a : 10 c. c. de solution arsenicale = 9 c. c. 25 d'hypobromite étendue à 50, ce qui donne 5 c. c. 55 pour l'hypobromite non étendu d'eau et 54 c. c. 05 de solution arsenicale pour 30 c. c. d'hypobromite. On a ainsi les équations suivantes :

$$\left. \begin{array}{l} 30 \text{ c. c. hypobromite avec urée} = 54 \text{ c. c. } 05 \\ 30 \text{ c. c. } \quad \quad \quad \text{sans urée} = 115 \text{ } \gg \text{ } 38 \end{array} \right\} \text{ de solution arsenicale.}$$

Donc l'urée a détruit une certaine quantité d'hypobromite qui peut être évaluée en solution arsenicale, on aura ; 115 c. c. 38 — 54. 05 = 61 c. c. 33 de solution arsenicale, qui correspondent à la quantité d'hypobromite ayant servi à réagir sur l'urée : d'où la relation :

$$\left. \begin{array}{l} 10 \text{ c. c. solution arsenicale} \\ 2 \text{ c. c. } 6 \text{ d'hypobromite} \end{array} \right\} = \frac{61 \text{ c. c. } 38}{x}$$

$x = 15 \text{ c. c. } 9.$

Ces opérations successives sont longues, perdent de l'hypobromite, exigent deux burettes de Mohr.

*Second mode de procéder.* — On laisse tomber goutte à goutte l'hypobromite dans la solution d'urée jusqu'à cessation de dégagement gazeux, dépassant un peu, ce qui est indiqué : 1° par la cessation de dégagement gazeux, 2° par la coloration un peu jaune, produite par l'excès d'hypobromite. On ajoute dans la solution une quantité suffisante de liqueur arsenicale ; on est averti que la quantité est suffisante par

la décoloration nette instantanée ; on verse un léger excès de liqueur, on s'assure de l'excès par l'addition de sulfate d'indigo, qui reste *coloré en jaune* ; on fait tomber quelques gouttes d'hypobromite, jusqu'à décoloration ; si de la quantité totale d'hypobromite employé, on retranche l'arsénite ajouté, évalué en hypobromite, on obtiendra la quantité d'hypobromite qui aura été nécessaire et suffisante pour décomposer l'urée ; le nombre obtenu est identiquement le même que celui auquel on est arrivé par le *premier mode de procéder*.

Les solutions d'hypobromite, qui ne donnent pas le chiffre théorique d'azote, répondent-elles à la formule théorique ?

*Relations entre la solution d'hypobromite et l'équation fondamentale.*

La moyenne de quatre expériences donne 23 c. c. 5 d'hypobromite pour 0 gr. 30 d'urée, on déduit facilement : (la solution étant eau 200 c. c. lessive des savonniers 100 et brome 10 c. c.)

$$\frac{\text{CO (AzH}_2\text{)}_2}{\text{NaO Br}} = \frac{23.5}{8.7} = 2.70$$

Le chiffre théorique 3 NaOBr n'est donc pas obtenu avec cette solution.

Opérons avec une autre solution : eau 200 c. c., lessive de soude 100 et brome 8 ; dans ce cas le rapport devient 2.78.

Avec la solution, lessive de soude 100 c. c. et brome 5, le rapport est de 2.86.

La solution : eau 50 c. c., lessive de soude 100, brome 5, donne le rapport de 2.87.

La solution lessive de soude 100 c. c., eau 28 c. c. et brome 2 c. c. 8 donne le rapport 3.01 qui est le chiffre théorique. On peut la remplacer par lessive de soude 100 c. c. et brome 3 ; or c'est précisément cette dernière qui donne également le chiffre théorique d'azote.

$$\text{La formule est } x = 0 \text{ gr. } 10 \times \frac{n}{t}$$

*Pratiquement*, on prend un centim. cube de solution d'urée (ou d'urine) renfermant 2 centigr. d'urée ; dans nos essais nous avons déterminé le titre, en prenant 5 c. c. d'arsénite de soude,

en l'étendant de son volume d'eau pour éviter que la liqueur se prenne en masse par l'addition de l'hypobromite. Il a fallu employer 5 c. c. 55 d'hypobromite pour 5 c. c. d'arsénite de soude ; d'où  $t = 11$  c. c. ; le nombre de centim. cubes d'hypobromite nécessaire à la décomposition de l'urée a été de  $2$  c. c.  $24 = n$  ; d'où  $x = 0$  gr.  $10 \times \frac{2.24}{11.1} = 0$  gr. 0201 ; or on avait employé 0 gr. 020 d'urée.

Voici l'ensemble des résultats obtenus :

Solutions :	Azote dégagé.	Rapport CO (AzH <sup>2</sup> ) <sup>2</sup> : NaO Br.
Eau... .. 500 c. c. )	3.22	»
Lessive de soude 100 c. c. )		
Brome... .. 10 c. c. )		
Eau.. .. 200 c. c. )	»	2.70
Lessive de soude. 100 c. c. )		
Brome... .. 10 c. c. )		
Eau.. .. 200 c. c. )	»	2.78
Lessive de soude 100 c. c. )		
Brome. .. 8 c. c. )		
Eau.... .. 500 c. c. )	3.41	»
Lessive de soude 100 c. c. )		
Brome.. .. 5 c. c. )		
Lessive de soude 100 c. c. )	3.56	2.86
Brome. .. 5 c. c. )		
Eau.. .. 500 c. c. )	3.56	»
Lessive de soude 100 c. c. )		
Eau.. .. 28 c. c. )	»	3.01
Lessive de soude 100 c. c. )		
Brome. .. 2.8 )		
Lessive de soude 100 c. c. )	3.69	3
Brome... .. 3 c. c. )	3.71	3.02

On arrive donc à déterminer la formule de l'hypobromite de soude, qui, réagissant sur l'urée, nous donnera les chiffres théoriques, soit en *azote*, soit en *équivalent* lorsque nous dose-rons l'urée par liqueur titrée.

Enfin, il est indispensable d'opérer avec de l'hypobromite *récemment préparé*, sinon le titre diminue avec le temps et le chiffre théorique n'est plus obtenu.

### Procédé du D<sup>r</sup> Butte.

Mon chef de laboratoire. M. le D<sup>r</sup> Butte, a imaginé récemment un uréomètre spécial qui permet de doser facilement l'urée par l'hypobromite.

#### A. DESCRIPTION DE L'APPAREIL.

Il se compose d'un tube en U, dont l'une des branches u est divisée en dixièmes de centimètre cube ; chaque centimètre cube occupe une hauteur de 21 millimètres ; le tube lui-même a un centimètre de diamètre extérieur et huit millimètres de diamètre intérieur ; l'extrémité supérieure de la branche u' est en communication directe avec l'atmosphère, l'extrémité supérieure de u est mise en rapport, grâce à un robinet à trois voies R, tantôt avec l'atmosphère par l'intermédiaire d'une boule B, dont le col est muni d'un tampon de ouate, qui s'oppose à la pénétration des poussières du laboratoire, tantôt avec un flacon F où se passe la réaction chimique ; à l'angle inférieur de l'U existe un second robinet r, mettant en relation les deux branches avec un tube en caoutchouc c', qui s'adapte supérieurement à une boule en verre B', dont la partie rétrécie est fermée par un tampon d'ouate o'. Les boules de verre B et B' sont des réservoirs pour le liquide des deux tubes ; de plus la boule B' peut être déplacée avec la main et déposée sur les supports en bois s et s'. Le vase en verre F, cylindrique, a vingt centimètres de diamètre et vingt centimètres de hauteur et sert de bain d'eau. Un support vertical en bois S, muni d'un pied P, sert à maintenir l'appareil dans une position verticale stable et commode pour l'observation. De plus on introduit dans chaque branche de l'eau teintée par quelques gouttes de carmin de garance.

*Pratique de l'analyse.* — On verse dans le flacon F jusqu'au trait i la solution d'hypobromite de soude (avec une burette à robinet ou avec une pipette), on verse goutte à goutte 3 c.c. de brome dans 100 c.c. de lessive des savonniers (1,33) en empêchant l'échauffement, puis on place l'urine ou le liquide renfermant l'urée dans le tube t : on ferme avec le bouchon, qui

est traversé par un tube adducteur ; on enlève la boule B' en s ; on place le F dans le flacon E ; puis à l'aide du robinet supérieur à 3 voies R, on fait communiquer le tube u avec l'atmosphère ; avec le robinet r, on nivelle le liquide dans les tubes u et u' de manière à ce que le liquide arrive au 0 de la division ; on abaisse la boule B' en s' (le robinet inférieur r sert à main-

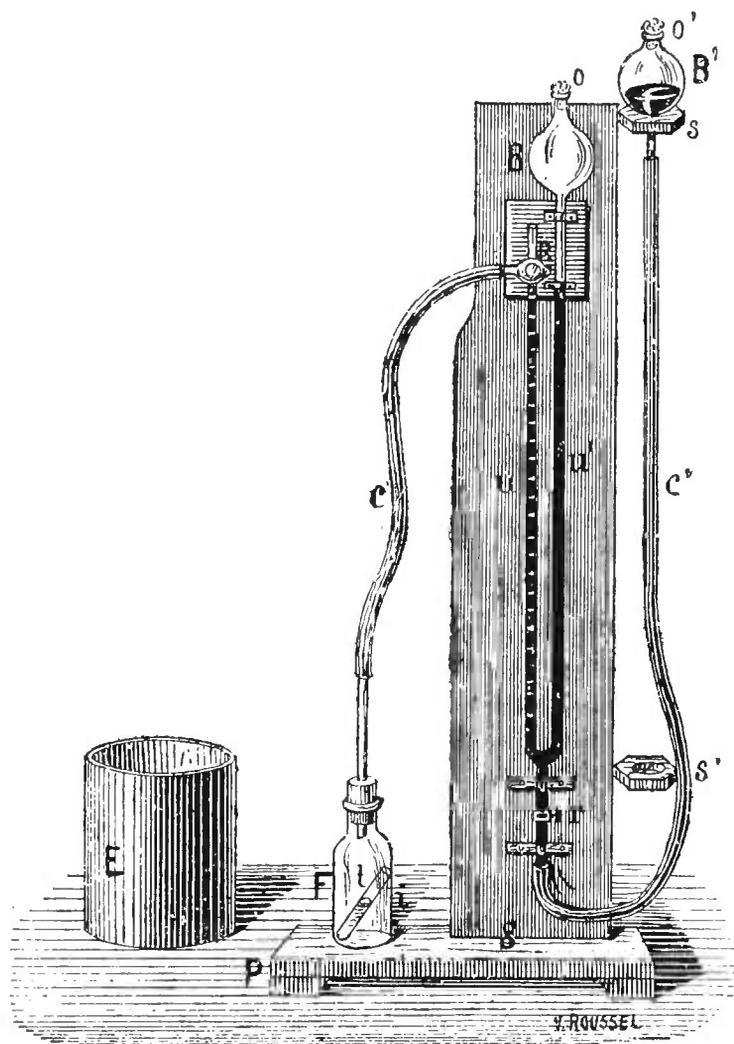


FIG. 13. — Appareil du D<sup>r</sup> Butte.

tenir les niveaux du liquide des tubes u et u'), on tourne le robinet R, de manière à mettre en communication le vase F et le liquide du tube u ; on penche le flacon F ; le liquide du petit tube t se déverse dans le flacon, aussitôt l'urée est décomposée ; il se produit un dégagement gazeux avec élévation de température et, vu l'alcalinité du mélange, l'azote seul se dégage ;

le volume du gaz étant à une température élevée, le liquide du tube u, descend trop bas, comme on peut le constater dans le tube u' ; il est donc indispensable de placer le flacon F dans le bain d'eau E. afin que le volume gazeux prenne la température exactement mesurée du milieu ambiant (on prend également la pression).

Avec ce dispositif, cherchons les meilleures conditions pour faire un bon dosage.

### B. DÉCOMPOSITION DE L'URÉE.

On fait cristalliser de l'urée pure du commerce à 3 reprises dans l'alcool à 95° ; cette urée est séchée dans le vide sur l'acide sulfurique ; on s'assure qu'elle ne donne pas de cendres et qu'elle fournit dans un tube à combustion le chiffre théorique d'azote.

Un centigramme d'urée chimiquement pure doit donner 3 c.c., 71 d'Az à 0° et à 760, à 13° et à 770 (température et pression au moment des 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> expériences).

On prend :

6 gr.	2641 (poids du petit tube en verre contenant de l'urée).	
6 »	2494 après soustraction d'urée pure.	
0 gr.	0147 poids de l'urée à décomposer.	

On y ajoute 1 c. c. d'eau distillée, ce qui correspond à une urine contenant 14 gr. 70 d'urée par litre ; le tout étant placé dans l'appareil et disposé comme il a été dit plus haut, on incline le vase F, de manière à faire réagir l'hypobromite.

Après 1/2 minute on lit.	..	6 c. c. 7
— 2 — —		6 » 3
— 5 — —		6 » »
— 10 — —		5 » 6
— 14 — —		5 » 5
— 20 — —		5 » 5
— 25 — —		5 » 5

Après 14 minutes le volume gazeux est resté constant.

Dans une seconde expérience, on verse 0 gr. 0261 d'urée

pure dans 1 c. c. d'eau distillée, ce qui correspond à une urine de 26 gr. 1 d'urée par litre :

Après 1/2 minute de réaction, on a..	11 c. c. 2
— 2 — — —	10 » 5
— 5 — — —	10 » 2
— 10 — — —	9 » 9
— 14 — — —	9 » 8
— 20 — — —	9 » 6
— 25 — — —	9 » 6

Vers la 20<sup>e</sup> minute, le volume devient constant.

Dans une troisième expérience, on prend 0 gr. 0314 d'urée que l'on dissout dans 1 c. c. d'eau, ce qui correspond à une urine contenant 31 gr. 4 d'urée par litre :

Après 1/2 minute de réaction...	13 c. c. 6
— 2 — — —	12 » 8
— 5 — — —	12 » 4
— 10 — — —	12 » 2
— 14 — — —	12 » »
— 20 — — —	11 » 7
— 25 — — —	11 » 6
— 30 — — —	11 » 6

Vers la 25<sup>e</sup> minute le volume reste constant.

On voit donc que la lecture des divisions de l'uréomètre, représentant le volume d'azote, ne doit pas être faite immédiatement après la réaction, mais qu'il est indispensable d'attendre 15 à 25 minutes après la décomposition de l'urée, afin que l'équilibre de température se soit rétabli.

C. DÉCOMPOSITION DE L'URÉE DANS UN FLACON ANALOGUE AU FLACON F (FIG. 13), MAIS D'UNE CAPACITÉ PLUS GRANDE (200 c. c.).

On opère sur 0 gr. 017 d'urée ; avec la solution Knop, on a 6.6, 5.7, avec la solution Yvon 7.6, 7.5, 6.4, 6.6, 6.9 ; avec une autre 6.3, 6.9. Il est facile de conclure qu'il existe de trop grandes variations pour la même quantité d'urée décomposée ; la cause réelle réside dans la capacité du réservoir où se fait la décomposition ; ce flacon joue le rôle d'un thermomètre à air.

de telle sorte qu'avec des variations du milieu extérieur peu importantes, on a des différences de plusieurs dixièmes de centim. cube.

Il faut donc opérer dans un petit flacon, par exemple de 35 c. c. de capacité: dans ce cas les volumes gazeux obtenus sont constants pour la même quantité d'urée, la solution d'urée et la solution d'hypobromite restant les mêmes.

#### D. INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE.

Le volume d'azote est toujours un peu plus fort lorsque la réaction s'est opérée à 40 ou à 60°; mais les différences de volume sont en rapport direct avec le coefficient de solubilité de l'azote.

#### E. VOLUMES GAZEUX OBTENUS AVEC DES SOLUTIONS DIFFÉRENTES :

##### SOLUTION A :

Lessive de soude.	.....	100 c. c.
Brome.	..	3 »

##### SOLUTION B (Yvon) :

Lessive de soude 1,33.		30 gr.
Eau distillée..		125 »
Brome.		5 ou 7
1° Avec la solution A, on obtient..		8 c. c. 7
— — B, —		8 » 4
	Pour 1 c. c. d'urine.	
2° Avec la solution A, on a..		4 c. c.
— — B, — ..		3 » 8

On dédouble l'urine n° 1 précédente. On opère sur 1 c. c.

##### SOLUTION C (Petit et Moufet) :

Lessive de soude.. ..		90 c. c.
Brome.. .. ..		10 »
Eau distillée..		50 »
3° Avec la solution C, on a.		6 c. c. 8
— — A, — ..		7 » 5
On opère sur 2 c. c. d'une solution d'urée à 1/2 %		

SOLUTION D (Yvon) :

Lessive de soude.	50 c. c.
Eau distillée..	100 »
Brome..	5 »
1° Avec la solution D, on a..	6 c. c. 9
— — A, — ..	7 » 5
2 c. c. de solution d'urée 1 %.	

Une solution à 8 p. % de brome donne également des volumes gazeux inférieurs au volume théorique.

Il est donc préférable d'employer la solution A ; en outre on constate que la *quantité d'azote dégagé diminue* (n° 1 et n° 2) *quand on augmente* la dilution : c'est là une des *causes d'erreur* du procédé d'hypobromite.

**Comparaison entre les chiffres obtenus par l'hypobromite et par la méthode de Liebig.** (Mém. de 1893, *Trib. Médicale.*)

1° Avec l'hypobromite on a....	20 gr. »	par litre d'urine.
— la méthode Liebig on a	22 » 7	—
2° — l'hypobromite —	19 » 5	—
— la méthode Liebig —	22 » 49	—
3° — l'hypobromite —	17 » 3	—
— la méthode Liebig —	19 » 1	—

Ainsi, avec des urines normales, provenant de sujets différents, la méthode à l'hypobromite donne toujours des nombres un peu plus faibles que la méthode Liebig ; — la différence serait environ de deux grammes par litre.

**Résultats obtenus avec différentes solutions d'hypobromite.**

Les expériences ont été faites dans notre appareil avec une solution d'urée à 2 %, H = 765 et T à 19° ; un centimètre cube de la solution d'urée donne :

a	Solution à 3 % de brome	7 c. c. 9	7 c. c. 95
b	— de Knop.. ..	7 » 45	7 » 55
c	— de Pflüger...	7 » 65	7 » 65
d	— de Schenk...	7 » 2	7 » 2

Avec les corrections, on obtient :

a'	Solution à 3 % de brome.	93	%
b'	— de Knöp.	87	»
c'	— de Pflüger	89	»
d'	— de Schenk.	84	»

### Faut-il décolorer l'urine avant de doser l'urée ?

Par Esbach. (Soc. biol., 1893, p. 219.)

Il y a une perte de un dixième en opérant sur l'urine décolorée par le charbon animal. Voici quelques analyses :

Urée naturelle.	47.7	passée au charbon	45.2	perte	2.5
Créatine naturelle.	20.2	—	—	15.6	— 4.6
Urée naturelle.	37.2	—	—	34.3	— 2.9
Créatine naturelle.	16.3	—	—	11	— 5.3

Donc, une urine décolorée par le noir animal subit une perte en éléments azotés décomposables ; cette perte est en moyenne d'un dixième de l'azote que fournirait l'analyse uréométrique ; ainsi la décoloration de l'urine est nuisible pour le dosage de l'urée.

### DOSAGE DE L'URÉE DANS LE SANG

Pour le dosage de l'urée dans le sang, nous avons démontré qu'il fallait évaporer dans *le vide* entre 30 ou 40° les extraits alcooliques. A cet effet, nous avons construit un appareil à distiller dans le vide le liquide contenu dans 9 ou 10 capsules, ce qui permet de faire 9 à 10 capsules à la fois. Cet appareil (fig. 14) se compose d'un cylindre de cuivre ayant deux millimètres d'épaisseur, formant une cuve de 50 centimètres de diamètre, terminée par un rebord horizontal R de cinq centimètres, rebord perforé de trous ; la hauteur du cylindre est également de 50 centimètres. La cuve Cu est fermée par un couvercle Co de cuivre de 3 millimètres d'épaisseur, avec rebord horizontal de cinq centimètres, perforé de trous, correspondant à ceux du rebord de la cuve, et espacés de six centimètres les uns des autres ; des boulons et des écrous E, disposés comme sur la figure ou

placés à la manière des écrous des autoclaves, servent à fermer hermétiquement l'appareil ; deux rondelles circulaires de fer d'un centimètre d'épaisseur et de cinq centimètres de largeur sont traversées par des boulons et appliquées, grâce aux écrous, sur les deux rebords de la cuve et du couvercle. Entre les deux

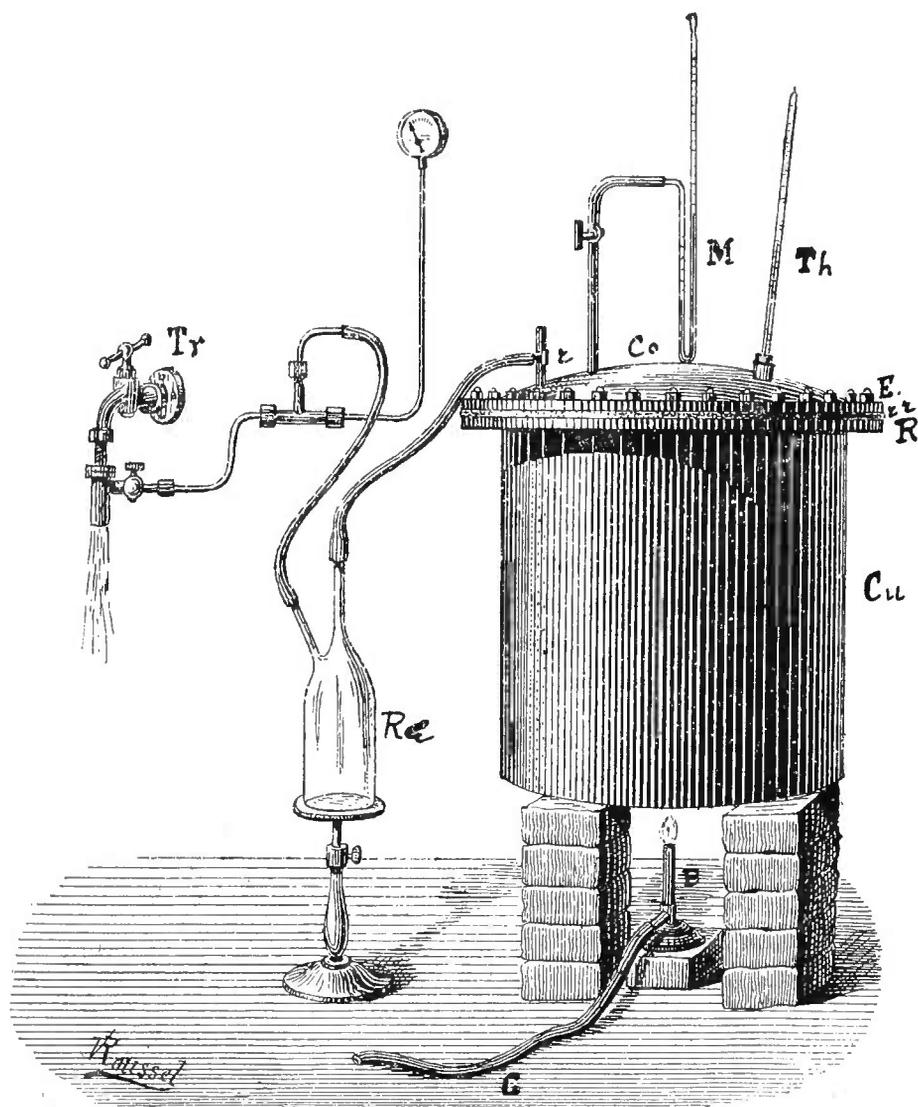


FIG. 14.

rebords, on dispose deux rondelles *rr*, ayant chacune 4 centimètres de largeur et un centimètre d'épaisseur ; l'une de caoutchouc, l'autre de cuir graissé avec du suif et mis pendant plusieurs heures dans l'huile à 50°.

Le couvercle est perforé de trois orifices ; le premier sert à

laisser passer un thermomètre Th pour constater la température de la cuve : au second est adapté un robinet r, qui met en communication la cuve Cu avec une trompe à eau de Golaz Tr. Entre l'appareil et la trompe, on place un récipient Re, de capacité moyenne ou un grand récipient en verre de 50 litres environ ; il est préférable pour la solidité de se servir d'un vase de tôle émaillée, d'une capacité de 25 à 50 litres. Le troisième orifice sert à mettre en rapport la cuve avec un manomètre M ou U, ou, si l'on préfère, un manomètre à cadran qui sert à indiquer la raréfaction de l'air intérieur du cylindre.

On peut aussi pratiquer une ouverture du couvercle, dans laquelle on placera un verre très résistant, afin de suivre l'évaporation. Nous avons disposé dans la cuve une double étagère, formée de plaques en tôle perforées, permettant de recevoir 8 à 10 capsules de porcelaine, qui contiennent chacune 250 à 300 c. c. de liquide alcoolique ; lorsque 8 capsules sont placées dans l'appareil, on a environ 2 litres d'alcool, qui s'évaporent en 36 à 48 heures.

Le tout repose sur des supports en brique ; un bec Bunsen B, dont la flamme de douze centim. de hauteur, maintient assez régulièrement une température variant entre 35 et 40° (la température du laboratoire étant à 14° environ).

Si, pour d'autres usages, on veut une régularité calorique plus parfaite, il faut placer le cylindre dans un bain d'eau, dont la température est maintenue constante par un régulateur d'Arsonval.

Pour faire fonctionner l'appareil, on ouvre le robinet de la trompe Tr, puis le robinet r ; le mercure monte dans la courte branche du manomètre M ou l'index dévie dans le manomètre, si l'appareil est muni du manomètre à cadran ; on obtient ainsi l'indication du vide. Si l'on interpose entre la trompe et la cuve un récipient de 50 litres de capacité, on peut fermer le robinet r, le vide se maintient, l'évaporation se produit ; dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'avoir un écoulement d'eau continu ; un écoulement intermittent suffit.

C'est avec ce dispositif que nous avons pu déterminer les modifications de l'urée lorsqu'on fait les évaporations au bain-marie à 100° ; pour cela nous opérons toujours par comparaison au bain-marie à 100° et dans le vide à 35°.

Dans une première série d'expériences, on place 2 c. c. d'une

solution d'urée dans 250 c. c. d'alcool, on évapore au *bain-marie* ; une 1<sup>re</sup> analyse donne 6 c. c. d'azote, une deuxième 6 c. c. 5 (à 15°8 et à 766) ; moyenne 6 c. c. 3. Deux centim. cubes de la solution d'urée donnent 7.5, 7.45, moyenne 7.47 ; un simple calcul montre que l'on retrouve 85 % ; donc perte de 15 % Par contre, on introduit deux centim. cubes d'urée pure dans 250 c. c. d'alcool ; la distillation se fait dans le vide à 35° ; une 1<sup>re</sup> analyse donne 7.2, une deuxième 7.4, moyenne 7.3, c'est-à-dire que l'on retrouve 97.2 % ou une perte de 2.8 % : dans ce cas, on peut conclure que l'on obtient la totalité, puisque les causes d'erreur peuvent être de la grandeur de la perte.

### **Procédé de Dumas.**

Après avoir fait dessécher le sang, il le traitait par l'eau bouillante ; les lavages étaient repris par l'alcool, qui séparait les matières organiques ; puis les résidus mélangés avec l'acide nitrique se concrétiaient en cristaux de nitrate d'urée ; puis on extrayait l'urée pour la soumettre à l'analyse élémentaire. (In mémoire de Bernard et Bareswill.)

### **Procédé de Bareswill et de Cl. Bernard.**

Ces auteurs ont suivi le procédé de Dumas avec quelques modifications : le sang encore chaud est mêlé à l'alcool et exprimé dans un linge ; les produits évaporés au bain-marie, sont repris par l'alcool concentré ; enfin le dernier résidu évaporé à sec au bain-marie, redissous dans peu d'eau ; traité par l'acide nitrique et soumis à une température basse (sulfate de soude en Hcl) pour favoriser la cristallisation. Les expériences de Pelouze ont prouvé que l'urée pouvait cristalliser au sein de l'acide lactique concentré et sirupeux sans produire de lactate d'urée.

Nos recherches personnelles démontrent que de petites quantités d'urée se détruisent pendant les dessiccations et les évaporations au bain-marie, ce qui est une cause d'erreur dans le dosage (Quinquaud).

### **Méthode de M. Picard ; modifiée par Gscheidlen.**

Le sang est versé dans de l'eau bouillante additionnée d'une petite quantité d'acide sulfurique dilué : afin d'achever la coagulation, on ajoute au mélange un peu d'acide sulfurique.

Il est utile de n'employer ni trop ni trop peu d'acide ; le liquide filtré qui occupe un volume 3 à 4 fois plus considérable que celui du sang employé est évaporé à moitié, puis neutralisé exactement par de l'eau de baryte et évaporé jusqu'à consistance sirupeuse ; on ajoute de l'alcool absolu, qui détermine un trouble laiteux, dû surtout à des sels minéraux ; on filtre, on évapore : on dissout le résidu dans l'eau. A la solution jaune, on ajoute goutte à goutte du nitrate mercurique, tant qu'il se forme un précipité : on filtre, la liqueur filtrée est alcalinisée avec un peu d'eau de baryte, ou de carbonate de soude, puis additionnée à nouveau de nitrate mercurique, jusqu'à ce qu'une goutte du liquide prélevée avec une baguette donne avec le carbonate de soude une couleur jaune persistante. Le second précipité qui contient toute l'urée est lavé, mis en suspension dans l'eau et décomposé par l'hydrogène sulfuré, on filtre, on concentre, on ajoute à froid de l'acide azotique concentré pour précipiter l'urée sous forme de nitrate cristallisé. Comme contrôle, on ajoute 0 gr.084 d'urée à 59 c. c. de sang et l'on a trouvé 0 gr. 079. défalcation faite de l'urée préexistant dans le sang.

Ce procédé délicat peut donner de bons résultats à deux conditions ; il faut : 1° que les matières albuminoïdes soient entièrement éliminées, 2° on doit éviter avec soin un excès de nitrate mercurique.

### **Deuxième méthode de P. Picard.**

On ajoute au sang son poids de sulfate de soude et l'on fait bouillir pendant quelque temps ; puis, après refroidissement, on remplace l'eau évaporée en ramenant le poids du mélange de ce qu'il était au début ; on filtre. Un poids déterminé du liquide (50 gr. environ) est bouilli dans un petit ballon avec 20 c. c. d'acide chlorhydrique pur, jusqu'à élimination des gaz permanents. Au moyen d'un entonnoir à robinet, on introduit 20 c. c. de réactif de Millon. on chauffe à l'ébullition pendant

8 à 10 minutes ; l'acide carbonique dégagé est dirigé dans de l'eau de baryte. Le carbonate de baryte est ensuite décomposé par l'acide chlorydrique et l'acide carbonique est recueilli au moyen d'une pompe à mercure.

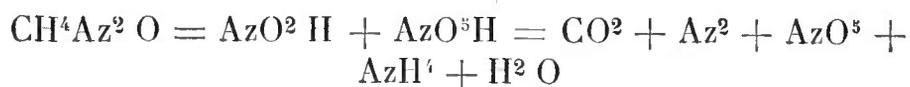
### Méthode de Gréhant.

Gréhant emploie également l'extrait alcoolique de sang et y dose l'urée à l'aide du réactif de Millon, qui fournit 2 volumes d'acide carbonique et 2 volumes d'azote pour une molécule d'urée décomposée.

Le sang est, après pesée, additionné de 3 fois son volume d'alcool à 90 % ; le mélange est abandonné à lui-même pendant 24 h. ; on exprime le coagulum au moyen d'une petite presse ; le résidu est de nouveau délayé dans l'alcool et exprimé de nouveau.

Les extraits alcooliques sont évaporés ; le résidu est redissous dans l'eau et la solution est aspirée dans un récipient spécial, adapté à une pompe à mercure, récipient dans lequel on a fait le vide.

On y ajoute le liquide provenant de la dissolution de 1 gr. de mercure dans 10 c. c. d'acide azotique pur. Il convient de n'introduire le réactif que par petites portions à la fois. D'après Gréhant, la réaction se fait d'après l'équation :



Un centim. cube d'acide carbonique (à 0° et à 760) équivaut à 2 mgr. 683 d'urée.

### Méthode Bunsen.

Le sang défibriné est traité par l'alcool ; après quelques heures on filtre, on lave à l'alcool ; les solutions alcooliques sont distillées ; le résidu est épuisé par l'alcool absolu ; on filtre, on évapore, on redissout dans l'eau ; on précipite le liquide trouble par un peu de sous-acétate de plomb ; on filtre, on élimine le plomb par le sulfhydrate d'ammoniaque ; on filtre et on dose d'après Bunsen en chauffant pendant quelques heures à 180-122° en tubes scellés.

### **Méthode Haycraft.**

On place dans un dialyseur 80 à 100 c. c. de sang défibriné, de manière à constituer une couche de trois millim., on laisse diffuser contre 100 c. c. d'alcool. Après quelque temps le liquide contenu dans l'intérieur du dialyseur se prend en une masse solide, qu'on enlève pour la broyer et la réduire en bouillie avec l'eau de lavage de la membrane. La bouillie est soumise à une nouvelle dialyse contre l'alcool. Si on recommence une 3<sup>e</sup> fois, on chasse par évaporation à une douce chaleur l'alcool diffusé de l'extérieur à l'intérieur, on étend d'eau en quantité suffisante, on remet en dialyse vis-à-vis de nouvel alcool.

Les solutions alcooliques sont évaporées, le résidu est repris par un peu d'alcool ; on filtre, on évapore à nouveau ; on lave le résidu à l'éther de pétrole ; le résidu est dissous dans l'éther acétique ; c'est au moyen de cette solution, ou plutôt du résidu laissé après évaporation, que l'on dose l'urée, soit par la méthode de Bunsen, soit par la méthode Hüfner.

On peut également ajouter de l'acide oxalique aux liqueurs alcooliques provenant de la diffusion, évaporer à température peu élevée ; reprendre le résidu par l'éther de pétrole, dissoudre la partie insoluble dans l'eau et évaporer avec du carbonate de chaux. Le résidu est épuisé par l'alcool absolu ; on filtre, on évapore. Le nouveau résidu est employé à doser l'urée par la méthode Bunsen.

### **Méthode Schroeder.**

L'extrait alcoolique du sang est dissous dans l'eau, la solution est précipitée par le nitrate mercurique, en liqueur neutre ; le précipité est décomposé par l'hydrogène sulfuré. Après filtration, on chasse l'excès d'hydrogène sulfuré par un courant d'air ; on ajoute de l'eau de baryte, dont on sépare l'excès par un courant d'acide carbonique ; on filtre, on évapore à une température inférieure à 70° ; le résidu est dissous dans l'eau, et dans la solution, on dose l'urée par la méthode Bunsen, en chauffant en tube scellé avec du chlorure de baryum ammoniacal ; l'acide carbonique du carbonate de baryte est mis en li-

berté au moyen de l'acide citrique, dans le récipient vide d'une pompe à mercure.

Si l'on veut obtenir l'urée en nature, il est nécessaire de séparer le nitrate de baryte contenu dans le liquide et après évaporation à température modérée (au-dessous de 70°), au lieu de dissoudre dans l'eau, on traite par l'alcool absolu et on ajoute à la solution 3 fois son volume d'éther acétique ; on filtre, on évapore et on répète le traitement deux ou trois fois. Si le liquide évaporé ne fournit pas encore de cristaux d'urée, on ajoute au résidu de l'évaporation quelques gouttes d'acide nitrique pour former du nitrate d'urée.

### Méthode d'Yvon

(Soc. biol. 1876, p. 355.)

Le sang est reçu directement dans des flacons en verre à large ouverture et fermant hermétiquement, puis tarés sur une balance de précision ; on verse ensuite le sang dans un mortier en verre, avec 4 fois son volume d'alcool à 90°, on divise le caillot formé, on le jette sur un filtre, d'où le liquide alcoolique s'écoule avec une teinte verdâtre, sans mélange de sang ; on laisse égoutter ; on lave le flacon ; on conserve à part cette première portion d'alcool, qui contient la majeure partie de l'urée. Le filtre et le contenu sont remis dans le mortier et triturés avec 50 gr. de grès fin lavé à l'alcool et calciné ; on place ce mélange dans une petite allonge en verre et on traite par lixiviation au moyen de l'alcool. Ou bien on met le caillot dans un nouet en linge fort, on arrose avec de l'alcool et on exprime par torsion, on répète l'expression une douzaine de fois. On évapore au bain-marie et dans le vide, on filtre l'alcool du traitement direct du sang, on l'ajoute dans la capsule lorsque l'alcool est entièrement évaporé. On favorise l'évaporation en agitant continuellement ; on reprend le résidu par une faible quantité d'eau distillée qui sépare des matières grasses ; on filtre, l'eau s'écoule en solution. On lave la capsule et le filtre avec de l'eau distillée de manière à ne pas dépasser 12 à 15 c. c., que l'on traite par l'hypobromite.

---

# DEUXIÈME PARTIE

## ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

### CHAPITRE PREMIER

#### **Considérations générales sur le rein comme organe sécréteur.**

La plus grande quantité d'urée dans le sang artériel que dans le sang veineux montre que le rein a pour fonction unique d'éliminer l'urée.

D'après Béclard, on peut évaluer à 9 mètres carrés la surface sécrétante du rein ; en admettant 1.250 gr. sécrétés en 24 heures, il résulte que 1 centim. carré du rein sécrète environ un centigr. d'urée en 24 heures.

#### I. DE L'ORIGINE DE L'URÉE.

L'urée a pour formule  $C^2Az^2H^4O^2$ , 29 gr. d'urée correspondent à 13 gr. 50 d'azote.  $CO < \begin{matrix} AzH^2 \\ AzH^2 \end{matrix}$   
L'urée contenant 46 gr. 7 % azote.

C'est un produit de décomposition, qui provient des matières azotées.

D'après des expériences de Lehmann et de Frerich, la production de l'urée augmenterait notablement sous l'influence d'une alimentation très azotée. Lehmann s'étant soumis pendant 8 jours au régime de la viande, et pendant 4 jours au ré-

gime exclusif d'œufs, a constaté 53 gr. 19 d'urée dans les URINES DE 24 HEURES.

Bischoff pensait que l'albumine ne se transforme jamais directement dans le sang, la gélatine seule pourrait donner lieu à la formation de l'urée dans le sang même.

Les aliments azotés ne se transforment pas en urée immédiatement; ce principe provient de molécules qui ont déjà servi à la nutrition.

Que si la sécrétion de l'urée augmente à la suite de l'ingestion de substances azotées, c'est en raison de l'activité imprimée aux phénomènes de désassimilation, qui se passent dans l'intimité des tissus.

De plus, la digestion s'accompagne d'une accélération de la circulation, qui doit influencer sur l'uropoïèse.

Picard est disposé à admettre avec Lehmann que l'urée provient surtout du tissu musculaire.

On a démontré, dit Ricord, que l'exercice musculaire prolongé augmente la proportion d'urée dans les urines.

Mais Liebig n'a pu trouver d'urée dans le suc musculaire. Il croit que la créatine et l'acide miosique peuvent se transformer en urée sous l'influence des alcalis et de l'oxygène.

D'après Lehmann, la théïne, l'acide urique et l'alloxantine, peu de temps après leur ingestion, augmentent la masse d'urée des urines.

Wœhler et Frerichs (*Liebig's Annalen*, t. LXV, p. 335), en administrant de l'urate de potasse et d'ammoniaque à des chiens, ont constaté une proportion d'urée 5 fois plus grande qu'à l'état normal.

Enfin le sel marin augmente la proportion d'urée excrétée, les quantités de chlorure de sodium sont proportionnels à celles de l'urée; donc le chlorure de sodium joue un grand rôle dans les phénomènes de métamorphoses; de même que sa présence est indispensable pour l'assimilation.

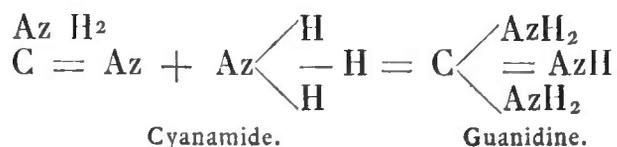
## II. LIEU DE FORMATION DE L'URÉE.

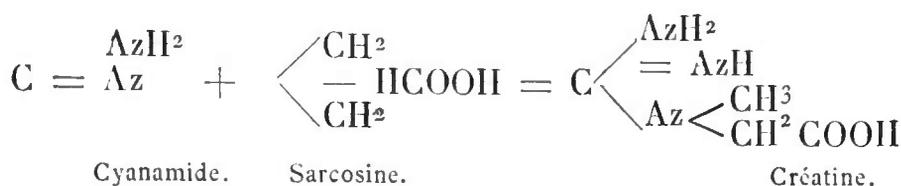
W von Schroeder (*Arch. f. exper. Path. und Pharm.*, t. 15, p. 164, 1882 et +, 10 p. 173, 1885) a fait cristalliser l'urée et analysé les cristaux. Il extirpa les deux reins à un

chien et lui prit immédiatement après une portion de sang de la carotide pour en faire l'analyse. 27 heures après l'opération, il sacrifia l'animal et analysa le sang : il trouva dans la première partie 0 gr. 50 ‰ d'urée et 2 ‰ dans la seconde ; l'urée avait donc augmenté du quadruple ; le rein ne peut donc pas être le seul organe produisant de l'urée. Peut-il en produire ? Schröder institua une circulation artificielle dans un rein extirpé, avec du sang auquel il avait ajouté du carbonate d'ammoniaque ; le résultat de cet essai fut négatif ; il trouva dans le sang, après l'expérience, la même quantité qu'avant. Or la formation de l'urée, en partant du carbonate d'ammoniaque, est un procédé analogue à celle de l'acide hippurique, en partant du glyocolle et de l'acide benzoïque ; or, comme cette dernière synthèse se produit encore dans le rein extirpé, il est *probable* que, dans les conditions normales, la transformation du carbonate d'ammoniaque en urée ne se produit pas dans le rein.

L'urée ne se forme pas dans les reins, qui se bornent à la sécréter avec l'urine. Où prend-elle naissance ? Est-ce dans les muscles ? Ceux-ci forment 40 % du poids du corps ; il n'y aurait rien d'étonnant à ce que l'urée se formât dans les muscles. Schröder installa une circulation artificielle, avec du sang contenant du carbonate d'ammoniaque, à travers le train postérieur d'un chien qu'il venait de tuer ; il fit circuler 1.100 c. c. de sang pendant 4 h. 3/4, de sorte qu'à la fin de l'expérience 40 litres de sang avaient traversé les tissus ; on put observer pendant 4 heures des mouvements spontanés des pattes de derrière provenant de l'excitation de la moelle et l'excitabilité était intacte à la fin de l'expérience ; l'excitation d'une patte provoquait les contractions de l'autre ; mais la proportion d'urée contenue dans le sang était exactement la même au commencement de l'expérience ; il est possible que l'urée, formé dans le muscle, passe immédiatement dans le sang.

D'autres considérations montrent les liens chimiques entre la créatine et l'urée ; la masse principale de l'azote de dédoublement doit être une combinaison pauvre en carbone comme la créatine, qui est une guanidine substituée :





La guanidine se dédouble avec l'eau de baryte en ammoniacque et en cyanamide, qui, s'unissant à une molécule d'eau, forme de l'urée ; de même la créatine se décompose en urée et en sarcosine, qui n'est que de l'ammoniacque substituée ; il y a donc des rapports étroits entre l'urée et la créatine.

Après 4 heures de circulation artificielle, les muscles et les tissus du squelette ne jouent donc aucun rôle dans la transformation du carbonate d'ammonique en urée.

Après les muscles, on s'adressa *au foie*. Schröder extirpa donc le foie d'un petit chien, dont il prit le sang pour l'ajouter à celui d'un grand chien, afin d'installer la circulation artificielle à travers l'organe ; le sang entrant dans le foie par la veine porte et en ressortait par la veine cave, au-dessous du diaphragme, l'artère hépatique étant liée. Après une circulation de 5 à 6 heures, on trouva que la proportion d'urée dans le sang avait augmenté du double ou du triple. Si l'on faisait circuler le sang tel quel sans y ajouter de carbonate d'ammoniacque, la proportion d'urée n'augmentait que peu et seulement dans le cas où le sang et le foie provenaient d'animaux en digestion. Dans le cas contraire, on n'observait pas de production d'urée tant que l'on n'ajoutait pas de carbonate d'ammoniacque du sang. W. Salomon (*Virchow's Arch.*, t. 97, p. 149, 1884) a répété sur le chien et sur le mouton les expériences de Schröder et a obtenu les mêmes résultats ; LE FOIE est donc le siège de la synthèse du carbonate d'ammoniacque en urée.

### Expériences.

Pour élucider la question du lieu de *formation de l'urée*, Gréhant et Quinquaud ont fait de nombreuses analyses. Voici les principales (la technique employée est décrite au chapitre sur les procédés de dosage dans le sang) :

		Milligr. %.
EXP. I.	Sang des veines sus-hépatiques	66
	— de l'artère carotide...	56.9
EXP. II.	Sang des veines sus-hépatiques	31.4 p.
	— de l'artère carotide.	20.4
	— des veines sus-hépatiques après la mort. ..	28.4
EXP. III.	Sang de la veine fémorale.	31
	— de l'artère fémorale..	31.8
	— de la veine jugulaire.	29.9
	— de la veine cave supér..	31.8
EXP. IV	Sang de la veine porte...	71.5
	— des veines sus-hépatiques	84.9
	Chyle. ..	95.5
EXP. V	Sang de l'artère carotide.	24.5
	— des veines sus-hépatiques	26.1
	— de la veine splénique.	33.7
EXP. VI.	Sang de l'artère carotide.....	35.6
	— de la veine splénique..	37.7
	— des veines sus-hépatiques	39
EXP. VII.	Sang de l'artère carotide.	29.7
	— des veines sus-hépatiques	36.7
	— des veines spléniques.	35.9
EXP. VIII.	Sang de l'artère carotide.	36.8
	— de la veine porte.	42.5
	— de la veine splénique.	53.1
	Chyle. ..	59
EXP. IX.	Sang de l'artère carotide. ...	40
	— des veines sus-hépatiques	44
	— de la veine porte..	52
EXP. X.	Sang de la veine splénique..	57.2
	— — porte ..	53.5
	— — mésentérique	55.4
	— de l'artère fémorale.	52.5
EXP. XI.	Sang de l'artère carotide...	43.9
	— de la veine cave infér	36.7
	Chyle. ...	46
EXP. XII.	Sang de l'artère carotide.	45.8
	— de la veine cave infér..	49.2
	— des veines rénales...	38

		Milligr. %
EXP. XIII.	Sang de l'artère carotide....	82.2
	— des veines spléniques.	92.1
	— de la veine porte. ..	89
EXP. XIV	Sang de l'artère carotide. ..	46.6
	— des veines sus-hépatiques	50.6
EXP. XV	Sang de l'artère carotide.	76.2
	— des veines spléniques.	84.5
EXP. XVI.	Sang du cœur droit... ..	38.4
	— de l'artère carotide. ..	43.2
	— des veines sus-hépatiques	52.9
	— de l'artère carotide...	38.5
EXP. XVII.	Sang des veines sus-hépatiques	59.5
	— de l'artère carotide.. ..	38.8
	Chyle... ..	46
EXP. XVIII.	Sang de la veine splénique..	63.2
	— de l'artère carotide... ..	55.4
EXP. XIX.	Sang de l'artère carotide..	82.3
	— des veines spléniques...	89
	— de l'artère carotide.... .	80.7
	Chyle. .. ....	101
EXP. XX.	Sang des veines sus-hépatiques	66.7
	— de l'artère carotide...	54.7
	Chyle et lymphe. .... ..	93.2
EXP. XXI.	Sang de la veine fémorale...	59.5
	— de l'artère carotide... ..	56.9
	— de la veine jugulaire.	51.1
EXP. XXII.	Sang de la veine fémorale.	55.55
	— de l'artère carotide.	53
	— de la veine jugulaire.	54

Ces analyses nombreuses montrent que *le sang des veines sus-hépatiques, des veines spléniques, celui de la veine porte contiennent toujours plus d'urée que le sang artériel* : d'où nous pouvons conclure que *la rate et le foie sont le siège d'une formation d'urée.*

Les auteurs n'ont pas pu constater de différence notable entre le sang artériel et le sang veineux de la tête et des membres au point de vue de la teneur en urée.

Quant au chyle mélangé de lymphe recueilli dans le canal

thoracique, on le trouve toujours plus riche en urée que le sang artériel et que le sang veineux.

### III. — LIEU DE PRODUCTION DE L'URÉE DANS L'ORGANISME.

Les recherches de Gréhant, de Voit, de Meissner, de Gscheidlen démontrent que l'extirpation des reins ou leur cessation de fonction produisent une augmentation de la dose d'urée contenue dans le sang. Les reins ne sauraient donc pas être envisagés comme le lieu de production, tout au moins de production unique : ce sont des organes d'élimination ou d'excrétion : par exemple, avant la néphrotomie, 109 gr. de sang artériel renferment 0 gr. 088 à 0 gr. 074 d'urée ; 3 h. 40 min. après l'opération, on trouve de 0 gr. 093 à 0 gr. 101 d'urée p. % ; 24 h. 20 min. après l'opération, le poids d'urée atteignait de 0 gr. 252 à 0 gr. 107 ; 27 h. après elle était de 0 gr. 27.

La quantité d'urée, qui s'accumule dans le sang, en un temps donné, est égale à celle qui est excrétée à l'état normal par les reins dans le même temps : ainsi, avant la ligature des uretères, on a trouvé 0 gr. 063 d'urée % ; 19 h. après la ligature, la dose d'urée était égale à 0 gr. 171 % ; or 100 gr. de sang veineux rénal contiennent 0 gr. 041 d'urée ; 100 gr. de sang artériel rénal contiennent 0 gr. 052 d'urée ; en admettant que 100 gr de sang passent en 6 minutes et 40 secondes à travers le rein, l'excrétion dans ce temps est de 0 gr. 011 ou de 2 gr. 376 par 24 h., soit 4 gr. 752 pour les deux reins ; cette dose est à peu près égale à celle qu'excrète un chien du poids de 10 kil.

Lorsqu'on pratique la ligature, le sang rénal veineux et le sang rénal artériel renferment la même dose d'urée (0 gr. 157 %) ; les reins ne forment donc pas d'urée.

C'est là l'opinion générale des physiologistes ; d'ailleurs, après l'extirpation d'un seul rein, le second arrive rapidement à suppléer celui qui fait défaut dans la fonction éliminatrice ; la dose d'urée revient à la normale sans que l'hypertrophie de l'organe maintenu soit suffisante pour expliquer ce résultat dans l'hypothèse d'une fonction génératrice de l'urée propre au tissu rénal.

Mais, dira-t-on, la néphrotomie est une opération grave, accompagnée de fièvre ; on ne peut donc pas conclure avec certitude que l'augmentation de l'urée du sang correspond exactement

à l'urée qui est normalement sécrétée. L'urée, dans ce cas, s'accumule dans les tissus ; et, en réalité, il y a augmentation de production en même temps que stase. On peut, en effet, constater, en provoquant un mouvement fébrile plus ou moins intense par injection sous-cutanée de pus, que l'urée augmente dans le sang de 0 gr. 0135 à 0 gr. 028.

Certains physiologistes, Meissner, entre autres, envisagent le foie comme le principal organe où se forme l'urée ; s'il en était ainsi, on devrait trouver plus d'urée dans le sang qui sort du foie que dans celui qui y pénètre, ce qui n'est pas.

On ne saurait non plus tirer des conclusions positives de l'expérience de Cyon : ce savant fait circuler artificiellement du sang défibriné à travers un foie resté en place : le sang initial contenait de 0 gr. 09 à 0 gr. 08 % d'urée ; le même sang, après son passage à travers les tissus du foie, renfermait 0 gr. 14 à 0 gr. 17 % d'urée ; ici l'augmentation peut être attribuée à un lavage de l'organe ; le foie contient de l'urée comme tous les organes en général.

Schröder a fait circuler du sang renfermant du formiate ou du carbonate d'ammoniaque à travers les organes d'un animal pour déterminer la formation de l'urée ; les résultats de cette expérience ont été négatifs avec le rein et positifs avec le foie ; on a fait circuler, pendant 5 h., 23 litres de sang contenant 0 gr. 80 de formiate d'ammoniaque ; le sang contenait au début 0 gr. 0512 d'urée % ; à la fin de l'expérience il en renfermait 0 gr. 0961 % ; l'urée a donc augmenté de 87,69 % ; la quantité absolue d'urée formée a été de 0 gr. 584 ; la transformation du sel ammoniacal en urée est très rapide et devient évident après 50 minutes ; ainsi l'urée du sang initial étant de 0 gr. 0237 %, celle-ci s'élève à 0 gr. 0424 % après 68 minutes ; l'urée du sang initial étant de 0 gr. 0534 %, on a trouvé après 50 min., 0 gr. 1075 % en urée, soit une augmentation de 101 gr. 49 %

### **Théorie de Gaetano Gaglio.**

Cet auteur cherche à expliquer l'influence qu'exerce le foie sur la production de l'urée en admettant que les produits de doublement des acides biliaires dans l'intestin, le glycofolle, et la taurine, se convertissent normalement par oxydation en

urée —; en effet, Schultzen et Nencki ont montré que dans l'organisme le glyco-colle est transformé en urée. La taurine, au contraire, n'est pas oxydée chez le chien (Salkowski); elle est éliminée sous forme d'acide tauro-carbonique, tandis que chez le lapin, elle est oxydée, avec augmentation notable de l'acide sulfurique (sulfates dans l'urine); le même savant ayant administré à un chien, au moyen d'une sonde œsophagienne, 500 gr. de bile de bœuf, a constaté que les urines excrétées après 3 jours étaient rouges et troubles; elles donnaient, sans concentration préalable, un précipité d'azotate d'urée :

	Urée	Acide sulfurique
Urines avant l'administration de la bile	2.6	2.15
— après —	8.39	5.9

Les essais avec le lapin n'ont pas donné de résultats.

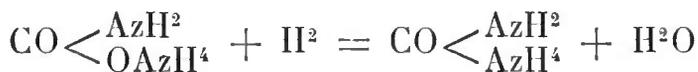
Sigrist avait dit que la faradisation des régions voisines du foie produit une hypersécrétion d'urée; mais, d'après Sängér, le fait serait inexact.

Suivant Popoff, les foies frais de chiens rendus urémiques présentent sur les coupes histologiques, surtout après la ligature des uretères, des cristaux en aiguilles isolées ou groupées en rosettes; chez deux chiens, on a trouvé, trois jours après *la ligature des uretères*, 1 gr. 49 % d'urée pure dans le foie et seulement 0 gr. 377 % dans les muscles, et 0 gr. 0565 dans le sang; chez un gros chien, dont les artères rénales étaient liées, le foie renfermait 0 gr. 274 % d'urée, tandis que les muscles en contenaient 0 gr. 176 %, et le cerveau 0 gr. 027 %; dans deux autres cas de ligature des artères rénales, on a trouvé au lieu d'urée un corps assez semblable au nitrate d'hypoxanthine, mais ne donnant pas les cristaux caractéristiques de ce corps avec le nitrate d'argent ammoniacal. Tous ces résultats démontrent que le foie contient plus d'urée que les muscles et ces derniers plus que le sang.

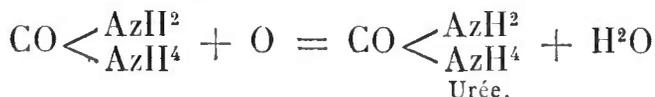
#### IV — MODE DE FORMATION DE L'URÉE DANS L'ORGANISME.

Drechsel explique la formation de l'urée par une série alternative de réductions et d'oxydations; il a constaté qu'une solution de carbonate d'ammoniaque électrolysée au moyen du

courant de 4 à 6 éléments Grove, avec électrodes en platine ou en graphite, donne de l'urée quand on a soin de renverser alternativement et rapidement le courant au moyen d'un commutateur automatique ; la production de l'urée s'explique par les deux équations suivantes :



Carbonate d'ammoniaque.



L'économie étant le siège d'oxydation ou de réduction les effets seront analogues une fois qu'il se sera formé de l'acide carbonique et de l'ammoniaque pour la combustion des acides amidés résultant du dédoublement des albuminoïdes.

Salomon a dosé l'ammoniaque du sang chez le bœuf, le chien et le lapin ; il a répété le même dosage après l'extirpation des reins chez le lapin et administration de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 d'ammoniaque sous forme de chlorhydrate ou de citrate. A l'état normal le sang du lapin renfermait 2 milligr. 2 d'ammoniaque p. 100 c.c. :

100 parties de foie	contenaient	11.8 et 7.0	milligr. d'urée.
100 — de muscle	—	10.8 et 11.3	—

24 heures après l'ingestion du sel ammoniacal chez les lapins néphrotomisés, il a trouvé dans :

100 parties de sang.	5 à 7	milligram. d'ammoniaque.
100 — de foie.....	25.3, 14.2, 8.5, 15.5	milligr. d'am.
100 — de muscles	12.8, 4.6, 9.1, 10.7	— —

La dose d'ammoniaque n'a donc pas augmenté sensiblement dans l'organisme, et l'on doit en conclure que la transformation de l'ammoniaque en urée est possible indépendamment des reins.

D'autres recherches faites à l'aide de circulations artificielles effectuées dans les muscles et le foie du lapin et du mouton, avec du sang additionné de carbonate d'ammoniaque, montrent que chez les herbivores le foie constitue l'organe principal de production de l'urée.

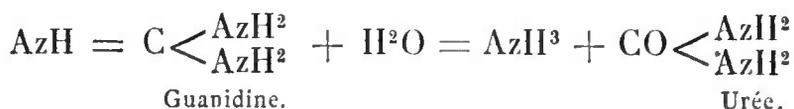
### Formation de l'urée par oxydation.

On a considéré l'urée comme un simple produit d'oxydation des matières azotées de l'économie et cette opinion semblait confirmée par ce fait que l'acide urique et ses dérivés, que la guanine, la xanthine, l'oxamide fournissent de l'urée par oxydation. De plus, Béchamp (*Ann. de Chim. et de Phys.*, t. LXVIII, p. 348) affirme avoir obtenu de l'urée en oxydant les matières albuminoïdes par le permanganate de potasse.

Ritter (Thèse de la Faculté des Sciences, 1872), p. 16, dit : « J'ai répété près de dix fois l'expérience (de Béchamp) avec un plein succès ; seulement je dois ajouter que la réaction est capricieuse et qu'il ne se forme que peu d'urée ; d'autres produits azotés se forment en même temps, notamment avec le gluten. . ; quoi qu'il en soit, on peut admettre que l'urée ne se produit pas directement par l'oxydation des matières albuminoïdes, mais qu'il se produit d'abord des matières intermédiaires de nature très diverse ; c'est ainsi qu'avec le gluten, j'ai obtenu peu d'urée et beaucoup d'un autre corps azoté, cristallisé, mais insoluble dans l'alcool froid ou beaucoup d'urée et peu de l'autre composé. »

D'autres observateurs, Stœdeler, Loew, Tappeiner n'ont obtenu que des résultats négatifs et tout récemment Lossen a établi que la substance azotée capable de former un nitrate cristallisable et résultant de l'oxydation des albuminoïdes par le permanganate n'est pas de l'urée, mais bien de la guanidine. (*Liebig's Annalen der Chem. u. Pharm.*, t. CCI, p. 369, 1880.)

Il est vrai que celle-ci peut se transformer en urée :



En 1855, Fuhrer et Ludwig (*Arch. für physiologische Heilkunde*, 1855. p. 314 et 491) cherchèrent à démontrer que l'urée provient de la décomposition des globules.

En 1859, Heynsius avait remarqué que dans le foie, à côté de la matière glycogène, une substance azotée, la *mère de l'urée*, y prenait également naissance ; cette matière aurait une

grande analogie, si elle n'est pas identique avec la sarkine, l'hypoxanthine ou la xanthine.

Ileysius (*Arch. für die Hollandischen Beiträge zur Natur und Heilkunde*, I, p. 303, u. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1859. Bijdrage tot de Kennis van de Stofwisseling in de Lever) exprime le premier l'opinion que les albuminoïdes du foie peuvent produire la substance amylicée du foie et l'urée ou les matières qui produisent l'urée ; il admet avec Cl. Bernard et Tscherinoff (*Sitzungsbericht der Kaiserl. Akad. d. W. Wien.*, Bd 41, 2. Abtheil, 1865, p. 418) qu'avec une alimentation mixte, la matière glycogène du foie provient des albuminoïdes, s'emmagasine et ne se dépense qu'au moment où les hydrocarbures sont épuisés dans l'économie ; pour Meissner, l'urée ne provient pas des muscles, car on ne trouve pas d'urée dans le tissu musculaire, alors qu'on en trouve en quantité dans le foie.

En 1864 1<sup>er</sup> mémoire de Meissner (*Jahresbericht für 1864*, p. 386), dans lequel il essaye de démontrer que le foie produit de l'urée ; il lave les petits morceaux de foie dans l'eau chaude, il les triture ; l'albumine est coagulée par de l'acide sulfurique extrêmement étendu ; le produit filtré est déversé dans l'eau de baryte en excès, refiltré plusieurs fois et enfin neutralisé par une solution faible d'acide sulfurique, on obtient un liquide clair parfaitement exempt de matière glycogène précipitée par la baryte ; par l'ébullition le liquide devient acide, la xanthine se sépare ; après l'écoulement de ce produit, le liquide est dilué dans l'alcool absolu ou filtré, on chasse l'alcool ; ce résidu est dilué dans l'eau et mêlé à une solution de nitrate mercurique, qui précipite une série de principes, excepté l'urée non précipitée par la solution acide de mercure ; le précipité est filtré, rendu alcalin par le carbonate de soude, puis par l'addition d'une nouvelle solution mercurielle, l'urée se précipite ; ce précipité neutre de mercure, de couleur blanche, est suspendu dans l'eau et dissous avec de l'hydrure de soufre ; après filtration, l'urée, par addition d'acide nitrique, est recueillie sous forme de nitrate d'urée.

Meissner prit le foie de chiens et de chats, et en retira une certaine quantité d'urée.

Dans une recherche, le foie d'un chien pesant 16 kilogrammes, tué par hémorrhagie, contenait 0 gr. 093 d'urée : donc

c'est le foie qui est le principal lieu de formation de l'urée. Le prof. Bouchard a constaté que le foie de bœuf non lavé contient 0 gr. 202 d'urée par *kilogr*

Dans un second mémoire. Meissner (*Zeitschrift für Rationelle Medicin von Henle und Pfeifer*, dritte Reihe, XXI. Band, 1868 — Der Ursprung des Harnstoffs im Harn der Säugethiere) émet l'opinion que le foie serait l'organe dans lequel les globules se détruiraient en plus grande quantité, et l'urée serait fournie dans le foie aux dépens des globules détruits.

#### V — MÉCANISME DE LA FORMATION DE L'URÉE.

Les beaux travaux de notre maître, P. Schützenberger, sur l'hydratation de l'albumine démontrent que les éléments de l'urée se séparent d'abord facilement de cette molécule complexe, par hydratation, sans l'intervention de l'oxygène ; en même temps se forment des acides gras, de l'oxamide et des amides complexes, dont l'azote se retrouve sous forme d'urée dans les urines.

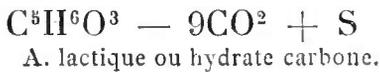
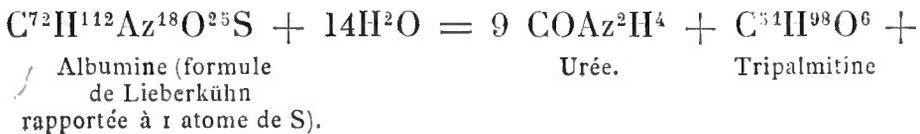
Voici les propres paroles du prof. Arm. Gautier (Cours de chimie, 1892, t. III, p. 749) : « Les phénomènes d'hydratation et de dédoublement corrélatifs provoqués sous l'influence de l'eau, des sels et des diastases, semblent préparer et précéder les phénomènes d'oxydation ; ils suffisent à faire bénéficier l'organisme d'une certaine énergie. » En effet, les remarquables travaux de M. Berthelot prouvent que les éthers, les corps gras, les amides, les nitriles et les albuminoïdes, dégagent de la chaleur en s'hydratant et en subissant la transformation en alcools, acides, amides, sels ammoniacaux.

De plus, le Prof. Arm. Gautier a démontré que dans les fermentations putrides, les choses se passent comme dans l'hydratation des albuminoïdes étudiées par F. Schützenberger ; au début, apparition d'une faible quantité d'oxygène qui disparaît bientôt presque entièrement, puis et presque en même temps il se dégage de l'acide carbonique, tandis que la liqueur devient ammoniacale comme si dès le début se détachait de la molécule initiale d'albumine le nitrile uréide  $\text{CH}^2 \text{H}^2$  qui par hydratation donnera l'urée dans l'économie et, dans ces fer-

mentations spéciales, fournira de l'ammoniaque et de l'acide carbonique par une hydratation plus avancée :



Le même savant résume sa pensée dans les lignes suivantes : « Si l'on considère que tout ou presque tout l'azote des albuminoïdes est excrété à l'état d'urée, que les matières grasses se produisent aux dépens des albuminoïdes, qu'à côté d'elles apparaissent les hydrates de carbone, que l'acide carbonique est un produit de la destruction bactérienne, à l'abri de l'air des substances albuminoïdes, que le soufre passe à l'état de soufre libre ou d'hydrogène sulfuré avant d'être brûlé et rejeté sous forme d'acide sulfurique conjugué, on comprendra l'équation suivante, qui résume et explique par une simple hydratation la formation des substances fondamentales qui dérivent du 1<sup>er</sup> stade de la désassimilation des albuminoïdes :



On peut objecter que la présence dans l'organisme des corps de la série urique et xanthique paraît montrer que la désassimilation doit passer par des intermédiaires azotés avant d'arriver à l'urée et procéderait dès le début par une oxydation ; mais la quantité d'azote, dit M. Gautier, ainsi éliminée à l'état de composés uriques et corps analogues, s'élève à peine à 15 % de l'azote albuminoïde total ; cette équation supprime pour cette fraction l'expression trop complexe de la formation de ces intermédiaires, et d'ailleurs ne représente qu'un cas particulier de la désassimilation des albuminoïdes.

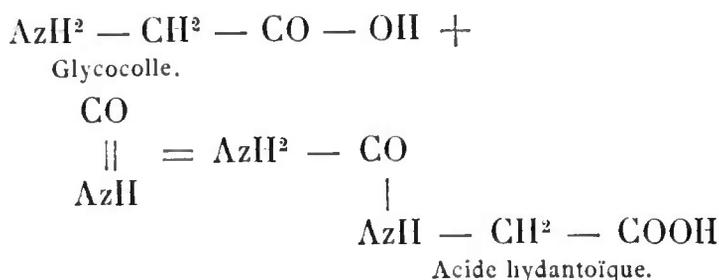
Plus loin, le Prof. Gautier ajoute : « Dans beaucoup de cellules, ce n'est que postérieurement au phénomène d'hydratation de la molécule protéique que commence celui de l'oxydation des graisses et hydrates de carbone. »

De plus, pour le même savant, le dédoublement anaérobie des albuminoïdes fait passer la presque totalité de l'azote à

l'état de carbonate d'ammoniaque, qui est apte à se changer en urée par déshydratation.

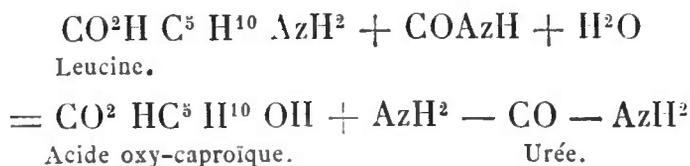
Il est incontestable que les dédoublements par hydratation des composés uriques, xanthiques et créatiniques peuvent donner naissance à l'urée.

Autre source d'urée : dans l'organisme, le groupement cyanique  $\text{OH} - \text{C} = \text{Az}$  ou plutôt carboximide  $\text{CO} = \text{AzH}$  se produit aux dépens des albuminoïdes ; ce groupement ne diffère de l'urée que par la perte de  $\text{AzH}^3$  et que si l'urée peut dériver directement des albuminoïdes par pure hydratation,  $\text{CO} = \text{AzH}$  peut en provenir par le même mécanisme avec perte de  $\text{AzH}^3$ . Tout acide amidé s'unit dans l'organisme au groupe  $\text{COAzH}$  pour donner un uramide-acide, par exemple si l'on ingère du glyocolle, l'acide hydantoïque apparaît dans les urines :



La taurine donne l'acide uramido-iséthionique ; la sarcine ou méthylglyocolle, l'acide méthylhydantoïque ; l'acide amido-benzoïque, l'acide uramido-benzoïque  $\text{AzH}^2 - \text{CO} - \text{AzH} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{CO}^2\text{H}$ .

Il y a donc lieu de penser que les acides amidés qui tendent à se former dans l'économie, rencontrant le groupement  $\text{COAzH}$  (dont la production des acides uramiques est l'irrécusable témoignage), s'unissent à lui pour donner ces acides uramiques, qui passent en partie dans les urines, quand ils ont été produits en grande quantité, mais qui peuvent s'hydrater et donner de l'urée :



De même toute production d'ammoniaque ou d'amines dans

l'organisme, ou tout apport de sels ammoniacaux venu du dehors, donnent de l'urée :



Hoppe-Seyler admet que le groupe cyané COAzH peut en se doublant et s'unissant à l'eau produire de l'urée :



Enfin, dernière hypothèse sur la synthèse de l'urée, Drechsel admet que l'urée provient de la déshydratation directe du carbonate d'ammoniaque, qui résulte de l'oxydation des acides amidés, on aurait

$$\text{AzH}^2 - \text{CO} - \text{OAzH}^4 = \text{H}^2\text{O} + \text{AzH}^2 - \text{CO} - \text{AzH}^2$$

Carbonate d'ammoniaque                      Urée.

### **Formation de l'urée par la décharge électrique de la torpille.**

Gréhant et Jolyet, par des recherches comparatives, ont démontré que les décharges électriques de la torpille augmentent du double au triple la production de l'urée, qui a lieu dans les organes électriques. Afin de donner une idée de la technique suivie par ces savants, nous citerons leur première expérience. Chez une grosse torpille, on lie le cœur mis à nu (pour interrompre le cours du sang qui pourrait emporter les substances solubles) ; on sectionne les nerfs *électriques droits*, on excite jusqu'à épuisement ; la torpille donne une série de fortes décharges à gauche, très faibles à droite (ce qui tient probablement à la transmission par dérivation ou à une section incomplète des nerfs). On enlève les organes électriques, qui sont coupés en petits fragments avec des ciseaux et hachés avec le hachoir ; on reçoit encore des décharges de l'organe tenu à la main, bien qu'il soit complètement séparé. On laisse macérer dans l'alcool les deux organes pendant 24 heures au moins. On exprime à la presse, les tourteaux sont lavés à l'alcool et exprimés de nouveau. Le poids de chaque tourteau est de 28 gr. et le filtrat alcoolique contenant l'urée, présente un volume de 200 c. c. ; l'évaporation de la moitié du volume (100 c. c.) a lieu à l'étuve. On dissout dans l'eau le résidu sec et on obtient 100 c. c. de liquide, dont on prend le quart, de sorte qu'il fau-

dra multiplier par 8 le résultat de l'analyse pour obtenir le contenu de chaque organe électrique. Le dosage de l'urée se fait avec la pompe à mercure par le procédé de Gréhant.

Voici les résultats :

	Côté droit opéré.			Côté gauche (nerfs intacts).		
Gaz.	..	$\bar{78}$	c. c.	Gaz.	...	$\bar{151.3}$
Kollo	..	43.6	34.4 CO <sup>2</sup>	Kollo.		89.9 64.4 CO <sup>2</sup>
FeoSo <sup>3</sup>		38.	38. Az.	FeoSo <sup>3</sup> ...		73.9 73.9 Az.

On trouve plus d'azote que d'acide carbonique ; cela tient peut-être à la décomposition d'une matière azotée, différente de l'urée et contenue dans l'extrait. On a donc pour le côté paralysé 0 gr. 74 d'urée et pour celui qui a fonctionné 1 gr. 38. Dans une seconde expérience, on obtient 0 gr. 89 pour le côté opéré et 2 gr. 66 (trois fois autant) pour le côté sain excité. Dans une troisième expérience, le volume de chaque organe était de 80 c. c., on obtient du côté opéré 0 gr. 57 d'urée et du côté sain 1 gr. 15 (c'est-à-dire le double).

**Recherches sur les quantités d'urée du sang,** de Picard  
(*Journal de l'Anat. et de la Physiol.*, 1881.)

Picard, de Lyon, fut le 1<sup>er</sup> qui, en 1856, fit connaître les proportions d'urée que le sang contient ; l'auteur n'a pas entrevu les changements qui peuvent apparaître dans les proportions d'urée du sang sous diverses influences.

Picard a trouvé que la quantité moyenne serait de 0 gr. 16‰ dans le sang ; les chiffres exprimant les quantités d'urée sont plus élevées que ceux exprimant la proportion du sang normal.

Il a démontré la diminution des proportions d'urée, dans le sang qui a traversé les reins ; il a apprécié les différences entre le sang artériel et le sang de la veine jugulaire, en faveur de ce dernier.

**VI. — VOIES D'ÉLIMINATION DE L'URÉE APRÈS L'EXTIRPATION DES REINS.**

Beaucoup de pathologistes, en particulier ceux rapportés par Nysten (Recherches de physiologie et de chimie pathologi-

ques, p. 265, 1881), montrent que la sécrétion urinaire venant à cesser, peut être suppléée par des vomissements urineux plus ou moins périodiques ; toutefois, des recherches exactes sur ce point étaient encore nécessaires.

Cette étude a surtout été faite par Cl. Bernard et Bareswill (*Arch. gén. de médecine*, 4<sup>e</sup> série, t. XIII, p. 449, 1847), qui, après la néphrotomie, n'ont pas trouvé d'urée dans le sang après 24 ou 36 heures ; ils en ont déduit qu'il existait une déperdition d'urée par une autre voie ; la déduction n'est pas absolument rigoureuse, car leur procédé d'extraction de l'urée n'était pas assez exact (voir p. 153).

Chez des chiens qui ont vécu 48 h. après l'ablation des reins, ils constatent à l'autopsie que le sang ne contient pas d'urée, que les liquides de l'estomac (150 gr. de liquide brunâtre, en petite quantité dans l'intestin grêle) n'ont pas d'odeur ammoniacale ; mais en y ajoutant de la potasse caustique, il s'en exhale une odeur suffocante d'ammoniaque ; les liquides de l'intestin et de la bile dégagent de grandes quantités d'ammoniaque. En traitant par l'hydrochlorate de platine les liquides de l'estomac, il s'est formé un sel double d'ammoniaque et de platine, qui laisse après calcination du platine pur ; ce caractère, joint à l'absence d'effervescence par l'acide nitrique et au dégagement à froid par la potasse, semble indiquer que l'ammoniaque n'est pas à l'état d'urée, mais d'un sel ammoniacal (phosphate, lactate). A l'état normal, le suc gastrique du chien ne contient que des traces d'ammoniaque.

Dans d'autres expériences, Cl. Bernard et Bareswill enlevèrent les 2 reins à un chien porteur d'une fistule à l'estomac depuis plus de 2 mois ; le suc gastrique ne contenait que des traces d'ammoniaque ; le 1<sup>er</sup> sang, après 36 h. de néphrotomie, ne contient pas trace d'urée ; le second sang au moment de l'agonie en présente des quantités énormes ; les liquides stomacaux renfermaient de l'ammoniaque. De plus, la sécrétion gastrique, au lieu d'être intermittente, devient continue comme l'urine ; de plus, il s'y produit de l'ammoniaque en combinaison saline. La production de sels ammoniacaux dans le suc gastrique devient évidente au bout de quelques heures après la néphrotomie ; l'élimination en quantité considérable persiste tant que l'animal reste vivace ; c'est seulement *au moment où les chiens faiblissent et deviennent languissants que les sécré-*

*tions intestinales se tarissent et que l'urée commence à s'accumuler*

Ces auteurs n'ont pas retrouvé l'urée dans le tube digestif ; pour expliquer cette absence d'urée, ils ont introduit de l'urée en solution, dans le canal intestinal ; puis ils ont sacrifié les animaux et ils ont vu qu'après quelques instants, on ne retrouve plus d'urée, qui a été remplacée par des sels ammoniacaux ; c'est pourquoi Vauquelin et Ségalas n'en ont pas trouvé trace après en avoir administré par l'estomac.

Ces deux savants concluent :

1° Que chez tous les animaux, on a trouvé une grande quantité de produits ammoniacaux dans les fluides de l'intestin.

2° Que l'urée ne s'est pas constamment montrée dans le sang des néphrotomisés ; elle n'a été retrouvée que chez 3 chiens languissants (58 à 72 heures après l'opération).

## CHAPITRE II.

### Conditions diverses qui influencent la production et l'excrétion de l'urée.

#### I. ÉLÉVATION DE TEMPÉRATURE DU CORPS.

Les recherches de Bartels, de Naunyn et surtout celles de Schleich, avaient paru démontrer qu'une élévation artificielle de la température du corps provoque une excrétion et une production plus grande d'urée ; l'on expliquait par l'élévation de température l'influence exercée dans ce sens par l'état fébrile. Les observations de Kaupp et de Senator sont opposées à cette manière de voir. Koch a fait sur lui-même des recherches paraissant indiquer qu'une élévation momentanée de température, provoquée par des moyens artificiels, n'exerce pas d'action très marquée sur l'excrétion et sur la production de l'urée ; l'élévation de température était développée par des bains chauds pris une fois par jour, pendant une heure, bain dont on élevait rapidement la température à 39-40° ; celle du corps atteignait 38°-39°6, et restait pendant 3/4 d'heure à 1°5 au-dessus de la température normale.

L'excrétion normale d'urée par jour a été trouvée égale à 35 gr. 7 (30 gr. 85 à 38 gr. 6) pour une période de 14 jours avant l'expérience. Pour les cinq jours correspondants aux bains chauds, on a noté 32 gr. 95, 35 gr. 93, 34 gr. 23, 31 gr. 74, 34 gr. 70 ; la moyenne est donc plutôt inférieure que supérieure à la normale.

Des essais faits avec des lapins, placés dans une étuve, et dont la température avait été élevée de 2°4 à 5°5 au-dessus de la température normale, conduisent au même résultat ; l'excrétion moyenne normale en 24 heures pour une période de 21 jours, était de 2 gr. 31 (1 gr. 93 à 3 gr. 31) d'urée ; l'excrétion

pendant les jours d'expérience a été de 2 gr. 25, 1 gr. 89, 2 gr. 28, 1 gr. 58 d'urée. L'excrétion de l'acide phosphorique, celle du chlore (chlorures), ainsi que celle de l'acide sulfurique (sulfates et éthers sulfuriques acides) ne sont pas sensiblement modifiées d'après les recherches de Koch ; il semble donc que sous l'influence d'une élévation artificielle de température, les phénomènes chimiques dont l'organisme est le siège ne sont guère plus actifs qu'à l'état normal.

L'élévation de la température du corps, les bains chauds, font baisser la quantité d'urée ; les bains froids l'augmentent.

## II. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION.

La nourriture est une des conditions qui modifient le plus nettement la production de l'urée.

Les preuves en sont nombreuses (1), l'action immédiate du repas ferait augmenter l'urée de 25 % dans les heures qui le suivent (Rabuteau).

Lehmann s'est soumis pendant 8 jours au régime de la viande, et 4 jours au régime exclusif des œufs : il a recueilli ses urines dans les dernières 24 heures et y a constaté 53 gr. 19 d'urée ; pendant 8 autres jours il a pris une nourriture végétale et pendant les 4 derniers jours, il n'a mangé que du sucre et du sucre de lait ; les urines des dernières 24 heures ne contenaient que 15 gr. 41 d'urée.

Harley a noté les nombres suivants :

Régime.	Urée excrétée.
—	—
Animal     ...     ...	92 grammes.
Mixte.	.. 37 —
Végétal	28 —
<i>Non azoté.</i>	16 —

(1) Chez un homme à l'état d'entretien, l'élimination de l'urée serait proportionnelle à l'alimentation et Voit a établi que, dans ces cas, la quantité d'urée est égale à celle de l'azote que l'organisme reçoit par la nourriture : c'est ce qu'on appelle la *loi de Voit*. Le Professeur Bouchard déduit des expériences de cet auteur et de celles de Bischoff que 100 gr. de viande alimentaire augmentent de 6 gr. la quantité d'urée des urines.

Enfin on a cité des chiffres de 100 gr. d'urée éliminée en 24 heures dans des cas de régime très azoté.

Oppenheim s'est soumis à un régime régulier : 300 gr. de viande, 400 gr. de pain, 40 gr. de beurre, 950 gr. de lait, 500 c. c. d'eau, administrés en 3 repas, à 7 heures du matin, à 1 heure et à 7 heures du soir ; il s'est imposé une régularité dans la locomotion, la durée et les heures du sommeil, les heures de défécation, etc. ; l'équilibre de la nutrition était considéré comme établi lorsque la dose d'azote excrétée par les urines et les matières fécales était égale à celle qui avait été ingérée dans les aliments. Après 4 jours de ce régime, la dose d'urée s'est maintenue constante ; on a trouvé, urée 34 gr. 1, 34 gr. 9, 34 gr. 8, 34 gr. 7, 34 gr. 3, 35 gr. 4, 34 gr. 7 (moyenne en 24 h. 6 = 17 gr. 3 azote) ; les matières fécales renfermaient 1 gr. 1 d'azote ; l'azote total excrété était de 17 gr. 3 ; l'azote des aliments 18 gr. 9 (l'égalité absolue n'est pas possible, car il faut tenir compte d'une faible exhalation d'azote par les poumons, de l'azote contenu dans la sueur et dans la desquamation épidermique). Le maximum de l'excrétion de l'urée a lieu quelques heures après l'alimentation azotée. Ainsi, dans un jour pour lequel la moyenne par heure était de 1 gr. 45, c'est-à-dire 34,8/24, il a été excrété par heure dans les 4 premières heures qui suivaient le repas de l'après-midi 0 gr. 24 d'urée de plus que la moyenne ; dans les 4 heures suivantes, l'augmentation par heure a été de 0 gr. 54 ; pendant la nuit, la moyenne par heure est de 0 gr. 17 plus faible que la moyenne générale ; le matin la dose d'urée excrétée par heure est de 0 gr. 36 plus petite que la moyenne générale.

On a renversé l'ordre des repas, en reportant au soir le repas le plus important ; la moyenne horaire générale étant de 1 gr. 42 d'urée, on a trouvé que dans les 8 premières heures de l'après-midi, l'excrétion était de 0 gr. 037 plus petite par heure, que la moyenne horaire générale ; dans les heures de nuit, qui suivent le principal repas, la dose horaire dépasse de 0 gr. 13 la moyenne horaire générale ; néanmoins on constate que la nuit l'augmentation est plus faible que le jour ; cet effet ne doit pas être dû au sommeil, car dans une nuit de veille, le résultat a été le même ; en résumé, on a remarqué que la dose d'urée augmentait progressivement jusqu'à la 7<sup>me</sup> heure après le repas. L'intercalation d'un jour de jeûne a fait bais-

ser l'urée de 10 à 11 grammes. L'ingestion d'une plus forte *proportion* d'eau (4 litres en plus pour 24 heures) a amené une augmentation de l'urine (3 litres) et du poids de l'urée excrétée (5 grammes) ; les deux premiers litres d'eau ingérés en plus après le repas, augmentent seuls la quantité d'urée ; les 2 jours suivants (régime normal) compensent par une diminution les 5 grammes de l'augmentation ; l'ingestion de l'eau ne paraît pas produire une destruction plus grande des matériaux de l'organisme, mais elle favorise par un effet physique l'élimination de l'urée ou des générateurs de l'urée retenus dans les tissus.

*Expériences de Panum après un seul repas composé soit de viande seule, soit de viande, de graisse, de pain et d'eau.*

Panum a déterminé la courbe d'excrétion de l'urée chez le chien, en mesurant d'heure en heure la dose d'urée contenue dans l'urine recueillie par cathétérisme aspiratif pendant 24 heures.

1° Repas à la viande seule, dégraissée, sans aponévroses, ni tendons, 500 gr. ; pendant la première heure, l'urée n'augmente pas sensiblement, si on compare à la période qui précède le repas ; pendant la 2<sup>me</sup> et la 3<sup>me</sup> heure, on constate une marche ascendante rapide ; de la fin de la 3<sup>me</sup> heure jusqu'à la 6<sup>e</sup>, on observe des doses maxima, puis un abaissement graduel ; sept heures ou sept heures et demie après le repas, la moitié de l'azote ingéré est éliminée ; le reste l'est après 24 heures. Les phénomènes sont les mêmes avec 250 gr de viande ; mais dans ce cas la dose absolue d'urée excrétée est plus faible ; ce résultat démontre que ce ne sont pas les matières albuminoïdes de l'organisme qui subissent la combustion, mais bien les matières digérées, puis absorbées dans l'intestin.

2° L'*addition* de graisse exerce une influence manifeste ; la courbe d'excrétion monte plus lentement ; avec 500 gr. de viande et 30 gr. de graisse, le maximum a été reporté de la 6<sup>me</sup> à la 8<sup>me</sup> heure ; la moitié de l'urée de 24 heures se trouve éliminée après 7 h. 5 à 9 heures. La quantité d'urée excrétée dans les 12 dernières heures est plus forte qu'avec la viande seule ; en ajoutant 150 gr. de pain de seigle et de l'eau, le maximum d'excrétion est plus rapidement atteint.

*Expériences de P. Bert.*— Il a expérimenté sur lui-même en se soumettant à une alimentation azotée. Avec une alimentation quotidienne composée de 260 gr. de viande maigre, 200 gr. de pain, 300 gr. de riz ou de purée de pommes de terre, 700 à 750 gr. d'eau et de vin, l'excrétion moyenne d'urée en 24 heures était de 19 gr. 9 (18 gr. 75 à 21 gr. 8). En élevant la ration de viande, à 500 gr. l'urée augmente de 7 gr., environ 3 gr. par 100 de viande, c'est-à-dire d'une dose qui représente *moins de la moitié* de l'azote alimentaire ; la suppression de la viande avec augmentation de la nourriture végétale, fit tomber l'urée de 18 gr. 5 à 13 gr. 55, c'est-à-dire encore de 3 gr. % de viande. En reprenant le régime animal du début, l'urée augmenta, mais non proportionnellement à la quantité de viande (16 gr. 67 p. 80 gr. de viande, 22 gr. 4 d'urée avec 450 gr. de viande). Dans ces expériences, le minimum de l'excrétion correspondait à la nuit (minuit à 5 ou 6 heures du matin) ; à ce moment, on note une augmentation indépendante de l'état de veille, du mouvement corporel et de l'ingestion d'aliments ; entre midi et 2 heures, il se produira une hypersécrétion, indépendante de l'alimentation ; puis survient une diminution, suivie d'une hausse produite par le repas du soir ; les variations dans l'excrétion de l'urine et de l'urée marchent parallèlement, mais pas toujours.

*Excrétion de l'urée en rapport avec la couleur de l'urine.*— L'urine foncée est plus riche en urée qu'une urine claire ; il n'existe cependant pas de proportionnalité rigoureuse entre la couleur et la richesse en urée.

*Influence de la viande.*— Franque a expérimenté sur lui-même, avec une nourriture animale (3 livres et demie de viande) ; il a excrété 92 gr. d'urée en 24 heures, soit environ 3 gr. 86 par heure et 0 gr. 53 pour chaque livre du poids du corps. Avec une nourriture mixte (3 livres et demie de viande), il excréta 37 gr. d'urée en 24 heures, soit environ 1 gr. 50 par heure et 0 gr. 21 pour chaque livre du poids du corps. Avec une nourriture végétale (3 livres et demie de viande), il excréta 28 gr. d'urée en 24 heures, environ 1 gr. 08 par heure et 0 gr. 15 pour chaque livre de poids du corps. Avec une nourriture non azotée (3 livres et demie de viande), il a

excrété 16 gr. d'urée en 24 heures, soit environ 0 gr. 69 par heure et 0 gr. 09 pour chaque livre de poids du corps.

Les expériences de Fralk, faites sur des chiens, sont très nettes ; en voici le résumé :

	Chiens.	
	I.	II.
Poids du corps de l'animal en grammes	19.300.	19.000
Ration de viande de vache.	1.000.	1.000
Teneur en azote de la viande.	31,62	31,62
Urée sécrétée. . . . .	84,24	81,55

*Urée sécrétée correspondant à la viande ingérée.* — Pour obtenir ce nombre, on retranche de l'urée totale des 24 h. celle qui résulte de la moyenne horaire de l'urée excrétée par l'animal à jeun, d'après 3 ou 4 déterminations ; avant le début de l'expérience, les chiens étaient soumis à un jeûne de 13 à 14 heures. . . . .

	45.75.	44.65
Teneur en azote de l'urée correspondant à la viande exprimée en centièmes de l'azote de l'aliment.	67.52.	65.88
Durée de l'élimination. . . . .	24 h.	.. 24 h.

On voit ainsi qu'une grande partie de l'azote alimentaire est excrétée en 24 heures sous forme d'urée. Chez les animaux soumis à un jeûne absolu, l'excrétion d'urée est plus faible qu'avec une nourriture azotée normale, mais l'excrétion d'urée se poursuit néanmoins jusqu'à la mort, par exemple une chienne de 8 kil. 880 excréta en moyenne par kilogramme et en 24 heures 1 gr. 466 d'urée.

*Expériences de Feder.* — Ces recherches ont été faites sur une chienne de 25 kilogr. que l'on cathétérisait de 2 en 2 heures ; l'azote total était dosé par la méthode de Will et Varren-trop ; on y a joint le dosage de l'acide phosphorique par titrage avec le nitrate d'urane ; le dosage du soufre par fusion avec la potasse et du salpêtre ; enfin le dosage du chlore par fusion du résidu avec du carbonate de soude et du salpêtre et titrage ultérieur. La nourriture est donnée en une seule fois, au début de la première heure, dans la première on donnait 500

gr. de viande maigre et 200 c. c. d'eau; dans la seconde 1000 gr. de viande maigre et 200 c. c. d'eau ; dans la troisième 500 gr. de viande maigre et 200 c. c. d'eau.

Dans le premier cas, on note en 24 heures 733 c. c. d'urine ; dans le deuxième 931 c. c. d'urine en 24 heures avec 34 gr. 72 d'azote, 4 gr. 64 d'acide phosphorique et 2 gr. 077 de soufre ; dans le troisième 600 c. c. d'urine avec 20 gr. 30 d'azote et 3 gr. d'acide phosphorique. Les doses d'azote, de soufre et d'acide phosphorique se répartissent comme il suit dans les 12 périodes de 2 heures :

Numéros des périodes.	I		II			III	
	Azote % de l'azote total.	Soufre.	Azote.	Soufre.	Ph <sup>2</sup> O <sup>5</sup>	Azote.	Ph <sup>2</sup> O <sup>5</sup>
1	8.1	11.9	7.5	10.6	13.4	8.2	12.
2	11.8	14.3	11.5	14.2	16.8	12.1	15.
3	13.6	14.5	12.6	12.5	14.	14.1	13.7
4	13.3	12.4	13.	12.8	13.5	13.4	12.
5	12.	10.4	12.4	11.2	11.	12.4	8.7
6	10.5		10.2	9.2	9.	10.3	8.
7	7.5	5.7	9.8	9.3	7.5	7.15	7.3
8	5.5	4.3	7.6	6.4	5.4	5.3	5.7
9	5.	4.9	5.2	4.3	4.3	4.8	6.7
10	4.5	4.7	4.1	3.6	3.	4.2	5.3
11	4.8	5.4	3.2	3.	1.5	4.1	4.
12	3.3	3.2	2.	2.8	0.9	3.8	1.7

Les expériences suivantes ont été faites en ajoutant de la graisse à la viande : au n° 1 on donne 400 gr. de viande et 150 gr. de graisse ; les urines de 24 heures sont de 514 c. c. avec 16 gr. 7 d'azote et 2 gr. 37 d'acide phosphorique ; au n° 2, on donne 500 gr. de viande et 150 gr. de graisse, les urines de 24 heures sont de 559 c. c. avec 17 gr. 42 d'azote et 1 gr. 007 d'acide phosphorique ; au n° 3, on donne 500 gr. de viande et 200 gr. de graisse ; les urines de 24 heures sont de 624 c. c. avec 16 gr. 20 d'azote et 2 gr. 24 d'acide phosphorique.

Voici la répartition dans les 12 périodes de deux heures :

Numéros des périodes.	I		II		III	
	Azote % de l'azote excrété.	Ph <sup>2</sup> O <sup>5</sup>	Azote.	Soufre.	Azote.	Ph <sup>2</sup> O <sup>5</sup>
1	10.8	13.5	9.4	12.1	8.6	8.9
2	10.7	12.7	11.7	11.8	9.5	15.2
3	10.5	10.1	11.2	9.1	10.7	12.5
4	9.7	9.3	10.7	8.2	10.1	9.8
5	9.8	8.	9.9	8.1	10.2	8.9
6	9.9	8.9	9.6	8.7	9.9	7.6
7	9.2	8.	9.	9.1	9.7	8.5
8	8.1	7.2	7.6	8.7	9.4	5.8
9	6.8	7.2	6.9	9.2	7.5	7.6
10	5.	6.3	5.	5.3	5.7	8.9
11	4.4	5.1	4.6	4.9	4.7	4.5
12	4.8	3.8	4.2	4.6	4.	1.8

Si l'on traduit en graphiques les deux tableaux précédents, on voit que la forme des courbes avec la nourriture grasseuse est distincte de celle des courbes avec nourriture maigre ; dans le premier cas avec la graisse, le maximum pour l'azote ne s'éloigne pas beaucoup de la valeur initiale et se trouve atteint dès la seconde période ; à partir de là la courbe descend lentement d'une manière progressive. Il est à remarquer que la *quantité absolue* d'urée ou d'azote éliminée en 24 heures est moins forte avec graisse que sans graisse.

En résumé, on peut conclure qu'avec une nourriture animale ou mixte suffisante, l'azote excrété, en grande partie sous forme d'urée, provient directement des aliments digérés et est, à peu de chose près, égal à l'azote ingéré. Au contraire, avec une alimentation insuffisante, il s'excrète plus d'azote qu'il n'en arrive ; ce sont alors les organes et les tissus qui s'appauvrissent en fournissant les principes nécessaires. Quand on passe du régime de diète au régime d'équilibre, celui-ci ne s'établit pas immédiatement, l'azote excrété reste pendant quelque temps inférieur à l'azote ingéré, jusqu'à ce que les tissus aient retrouvé leur état d'intégrité.

Le régime lacté augmente l'urée de plus de moitié (Chibret). Les aliments gras diminuent la quantité absolue d'azote et

d'urée. Arm. Gautier admet que le café diminue un peu l'excrétion de l'urée et augmente l'acide urique.

Chez un individu mal nourri, l'urée tombe à 15 à 10 gr. et même à moins ; si l'alimentation est nulle l'urée descend au-dessous de 6 gr. ; mais ne disparaît pas jusqu'à la mort ; un jour de jeûne fait tomber le taux normal de 32 gr. à 21 ou 22 gr.

### III. INFLUENCE DE L'EAU SUR L'EXCRÉTION DE L'URÉE.

Forster soumet un chien à une abstinence rigoureuse pendant 7 jours : du 5<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour, l'urée oscille entre 12 gr. 10 et 12 gr. 80 : à ce moment il injecte dans l'estomac 3 litres d'eau et l'urée s'élève brusquement à 22 gr.

Voit injecte à un chien 1.957 gr. d'eau ; avant l'ingestion d'eau le chien éliminait 16 gr. 30, après, l'excrétion était à 21 gr. 30.

Les expériences d'Harley, de Genth, d'Alb. Robin plaident dans le même sens ; mais il existe des analyses d'Hofmann, de Bischoff, de Rabuteau, du prof. Debove, dans lesquelles l'augmentation de boisson n'a en rien modifié l'excrétion de l'urée. Debove expérimentant sur une hystérique, à qui il avait, par suggestion hypnotique, imposé de courts intervalles de repos avec un régime uniforme, dans lequel il faisait varier seulement et par périodes le taux des boissons, a constaté qu'elles n'étaient pour rien dans l'excrétion de l'urée. Le même savant a fait une autre série de recherches avec le concours de Flamant qui en a été un des sujets : trois personnes ont été soumises au régime rigoureux de la viande crue, du pain et de l'eau, exactement pesés ; une fois l'accoutumance établie, avec certain amaigrissement, l'addition au régime de grandes quantités d'eau n'a en rien modifié le poids de l'urée.

Alb. Robin a objecté que le régime avait fait maigrir les sujets au maximum et que dès lors ils n'avaient plus rien de superflu à éliminer. Le même auteur s'appuie sur les expériences de Genth, dont voici les résultats : dans une 1<sup>re</sup> série, Genth éliminait 70 gr. 129 de matériaux solides et 43 gr. 269 d'urée, soit 61.6 % de matériaux solides ; il prend 2 litres d'eau en sus de son régime ordinaire, les matériaux solides s'élèvent à

73 gr. 057 l'urée à 48 gr. 359, soit 63 % d'urée ; enfin il porte l'eau à 4 litres : les matériaux solides s'élèvent à 75 gr. 358 et l'urée à 53 gr. 194, soit 70.5 %

Voici le résumé sous forme de tableau :

RÉGIME	Matériaux solides.	Urée.	Rapport de l'urée aux matériaux solides.
Régime ordinaire.....	70.129	43.269	61.6
2 litres d'eau.....	73.057	48.359	66.1
4 litres d'eau.....	75.356	53.144	70.5

L'ingestion d'une grande quantité d'eau augmente les combustions, ou pour mieux dire les oxydations, sans augmenter parallèlement la désintégration organique, puisque avec une augmentation de matériaux solides de 5 gr. 257, soit 7.5 %, l'urée s'élève de 9 gr. 925, soit 22.9 % Alb. Robin a étudié de nouveau la question. Voici ses résultats :

OBSERVATIONS	Quantité d'urine.	Densité.	Matériaux solides	Urée.	Rapport de l'urée aux matières solides.
Moyenne de 5 jours.....	1200 c. c.	1023.5	65.75	32.52	49.4
— avec 150 gr. d'eau.....	2150	1013.	65.35	34.76	53.2

La concordance est assez exacte, puisque pour 1.250 gr. d'eau ingérée en plus, l'urée augmente de 2 gr. 24, soit 6.7 % Ce savant a conclu que l'eau augmente l'excrétion de l'urée en activant à la fois la dépuration organique par un lavage plus complet des tissus et la plus parfaite oxydation des éléments. Il estime que le dosage de l'urée doit être complété par le calcul du rapport dans lequel il se trouve avec les autres élé-

ments fixes de l'urine : ce rapport est ce qu'il nomme le *coefficient d'oxydation* ; excès d'urée, coefficient d'oxydation élevé sont deux faits analogues et liés aux mêmes causes, excès d'alimentation ou d'assimilation ; parallèlement le peu d'excrétion d'urée ou faible proportion comparée aux autres éléments indique une alimentation insuffisante ou une assimilation incomplète ; l'auteur en tire des conclusions relatives au traitement de l'obésité ; il conseille de faire boire beaucoup les sujets obèses qui éliminent peu d'urée et de restreindre la boisson chez les autres.

#### MÉCANISME.

On ne trouve dans l'organisme que de très petites quantités d'urée, quoique l'urine de 24 heures en contienne souvent 30 gr. ; on n'en trouve pas dans les muscles et le sang en renferme au plus 2 gr. ; par contre, dans les muscles seuls existent 90 gr. de *créatine*, tandis que l'urine en contient 0.50 à 2 gr. 50 (ou à l'état de créatinine) ; l'urée en dérive-t-elle ? On a vu que la créatine introduite dans l'organisme reparait intacte dans l'urine ou transformée en créatinine par perte d'une molécule d'eau (G. Meissner, *Zeitsch. f. prakt. Med.*, t. 24, p. 100, 1865 ; t. 26, p. 225, 1866 ; t. 31, p. 283, 1868. C. Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. 4, p. 111, 1868) ; on en a conclu que la créatine ne jouait aucun rôle dans la formation de l'urée ; cette conclusion n'est pas exacte, et l'on peut croire que la créatine du muscle se dédouble en urée. Il est vrai qu'on ne trouve pas celle-ci dans le muscle (Liebig, *Ann. d. Chem. und Pharm.*, t. 62, p. 368, 1847). Je crois, dit-il, que j'aurais réussi à découvrir de l'urée dans le suc de la viande, même s'il n'en n'eut contenu qu'un millionième.

#### IV MÉCANISME DE LA TRANSFORMATION EN URÉE DES MATIÈRES ALBUMINOÏDES DE LA NOURRITURE ANIMALE.

On peut supposer que les matières albuminoïdes sont dédoublées par voie d'hydratation en composés amidés plus simples ; ce genre de dédoublement est fréquent dans l'organisme vivant ; les acides amidés subiraient ensuite la combustion intraorganique, en utilisant l'oxygène du sang et se changeraient

en urée. Cette séduisante théorie doit acquérir des probabilités si, expérimentalement, on établit la conversion des acides amidés en urée pendant leur passage à travers l'organisme animal.

*Expériences de Schultzen et Nencki.* — Ils ont fait usage de chiens chez lesquels la dose d'urée excrétée en 24 heures est rendue à peu près constante par une alimentation appropriée et bien réglée. — Par exemple, un chien de 7 à 8 kilos, nourri pendant 5 à 6 jours avec 100 c. c. de lait, 100 c. c. d'eau et 50 gr. de pain, excrète par jour 4 à 6 gr. d'urée, et cette dose peut être maintenue constante pendant 10 à 12 jours ; si l'on ajoute à la nourriture ainsi établie une quantité suffisante de l'un des acides amidés que l'on désire expérimenter, on devra observer une augmentation d'urée excrétée, si le produit est convertissable en ce corps ; dans le cas contraire, la dose d'urée ne sera pas modifiée. L'acétamide ingérée pendant 2 jours à la dose de 15 gr. a donné un résultat absolument négatif ; la dose moyenne en 24 heures n'a pas été modifiée, tout au plus s'est-il établi quelques irrégularités quotidiennes, dues à l'action diurétique de l'acétamide, qui provoque par moment une excrétion plus abondante d'urine et d'urée, excrétion compensée les jours suivants par une diminution équivalente. On a démontré que l'acétamide passe intacte dans les urines.

Il n'en est pas de même avec le GLYCOCOLLE ou acide amidocacétique, comme on peut le constater dans le tableau suivant :

	Urée de 24 h.	Urée en 24 h.	Ammoniaque en 24 h.	Nourriture.
1 <sup>er</sup> jour...	360	3 gr 96	0,2034	0.0 glycocolle.
2 <sup>e</sup> — ...	302	3 » 768	0,2730	15.» —
3 <sup>e</sup> — ..	250	7 » 187	0,1977	15.» —
4 <sup>e</sup> — ...	345	9 » 470	0,3703	0.0 —
5 <sup>e</sup> — ..	265	3 » 810	0,2433	0.0 —
6 <sup>e</sup> — ...	332	3 » 780	0,2626	0.0 —

Pendant les 4 jours sans glycocolle, la dose moyenne d'urée en 24 heures était de 3 gr. 8 ; dans les 2 jours qui suivirent l'administration du glycocolle, il y eut 9 gr. d'urée excrétée en plus, c'est-à-dire à peu près autant que l'urée correspondante

au glycoColle. Le dosage de l'azote total ayant donné des nombres très rapprochés de ceux de l'azote de l'urée, on est fondé à admettre que le glycoColle a été presque entièrement converti en urée pendant son passage à travers l'organisme.

La *leucine* a donné des résultats analogues ; l'ingestion de 40 gr. de leucine en 2 jours (10 + 30 gr.) a donné un excédent de 6 à 7 gr. d'urée. Voici les chiffres :

	Leucine administrée.	Urée en 24 h.	Ammoniaque en 24 h.
1 <sup>er</sup> jour... ..	0.0	4,979	0,2387
2 <sup>e</sup> — .....	10.»	5,045	0,2423
3 <sup>e</sup> — .....	30.»	6,660	0,2208
4 <sup>e</sup> — .....	0.0	9,098	0,4678
5 <sup>e</sup> — .....	0.0	4,380	8,2611
6 <sup>e</sup> — .....	0.0	3,936	0.0

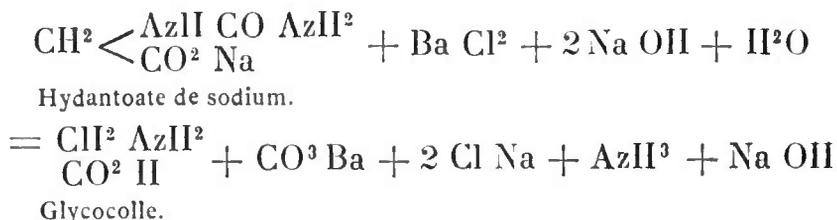
Toutefois, la totalité de l'azote de la leucine n'a pas été retrouvée à l'état d'urée. Dreidschneider n'a trouvé qu'une augmentation faible de l'urée après l'administration de la leucine.

La *tyrosine* n'a pas fourni de résultats très nets, bien que l'augmentation de l'urée excrétée soit sensible :

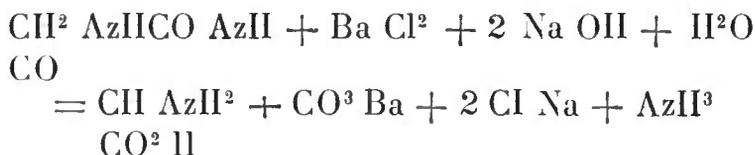
	Tyrosine ingérée.	Urée en 24 h.
1 <sup>er</sup> jour . . . . .	0.0	5,49
2 <sup>e</sup> — . . . . .	0.0	5,64
3 <sup>e</sup> — ... ..	20.»	5,41
4 <sup>e</sup> — ... ..	20.»	7,36
5 <sup>e</sup> — ... ..	0.0	6,69
6 <sup>e</sup> — ..... ..	0.0	6,18
7 <sup>e</sup> — ... ..	0.0	5,18

Il est probable que la tyrosine, non retrouvée en proportions notables dans les matières fécales, est absorbée dans l'intestin, et ne subit dans l'organisme qu'une destruction incomplète et lente. Les dosages d'urée de Schultzen et Nencki avaient été effectués par la méthode de Bunsen, qui expose à quelques erreurs, puisque l'expérience a appris que la taurine et l'acide amidobenzoïque sont transformés dans l'organisme en acides

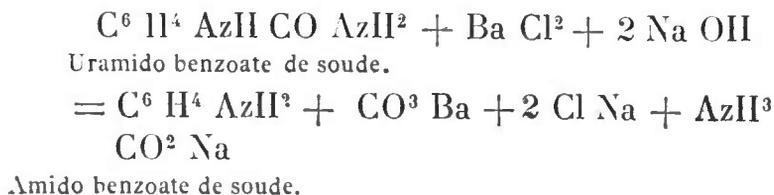
uramidés, qui se comportent dans la réaction du chlorure de baryum ammoniacal à 220° comme l'urée, en donnant une molécule d'acide carbonique pour 1 molécule d'acide uramidé : aussi SALKOWSKI a-t-il repris la question. L'urée, en s'hydratant, fournit  $\text{CO}^2 + 2 \text{AzII}^3$  les acides uramidés ne donnent que  $\text{CO}^2 + \text{AzII}^3$ , la seconde moitié de l'azote se retrouve à l'état d'acide amidé ; avec l'urée, les conditions de neutralité chimique ne sont pas modifiées, puisque  $\text{CO}^2$  équivaut à  $2 \text{AzII}^3$  ; les acides uramidés, au contraire, présentent 2 cas : 1° lorsque l'acide amidé résultant de l'action chimique ne neutralise pas d'alcali comme cela arrive avec l'acide hydantoïque, l'alcali combiné à l'acide uramidé devient libre et l'on a  $\text{CO}^2$  (2 équivalents),  $\text{AzII}^3$  (1 équivalent) + alcali (1 équivalent) ; la neutralité chimique n'est pas modifiée.



2° Avec les anhydrides des acides uramidés, la saturation diminue de 1 équivalent de base ; en effet :



il en est de même pour les acides uramidés, dont le dérivé amidé possède des caractères acides et peut saturer 1 équivalent de base ; par exemple :

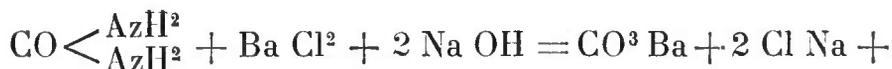


Les rapports de l'alcalinité du mélange avant et après la réaction de Bunsen, permettent donc de décider si l'on se trouve en présence d'acide uramidobenzoïque ou d'un anhy-

dride uramidé ou s'il s'agit d'un **acide** uramidé du genre de l'acide hydantoïque.

### RECHERCHES DE SALKOWSKI.

Pour élucider ces questions, Salkowski remplace le mélange de chlorure de baryum et d'ammoniaque caustique par un mélange de chlorure de baryum et de soude caustique ; à 1 litre de solution saturée à froid de chlorure de baryum, on ajoute 15 à 20 c.c. de lessive de soude caustique à 1.34 ; pour l'expérience on mélange 50 c. c. de l'urine à examiner et 50 c. c. de la solution précédente ; après quelques minutes, on filtre sur un filtre sec ; sur 15 c. c. du liquide filtré, on détermine le degré d'alcalinité, au moyen d'une solution décimale d'acide sulfurique, en employant l'acide rosolique comme indicateur ; si dans cet essai on emploie moins de 8 c.c. d'acide normal, on fait un nouveau mélange en ajoutant la dose convenable et calculée d'après l'essai précédent de soude caustique ; deux tubes semblables à ceux employés dans la méthode de Bunsen reçoivent chacun 4 gr. de chlorure de baryum et 15 c. c. du liquide filtré ; les tubes qui ne doivent pas être tout à fait moitié pleins, sont fermés et chauffés à 200 à 220° pendant 4 heures et demie ; le contenu de l'un des tubes séparé par filtration et lavage rapide du carbonate de baryte, sert à mesurer l'alcalinité au moyen d'une solution quartinormale d'acide sulfurique. Le contenu du second tube neutralisé par l'acide chlorhydrique est concentré et sert à la détermination de l'ammoniaque, que l'on déplace par la magnésie, et que l'on titre ensuite après condensation dans un volume connu d'acide sulfurique normal. Cette méthode expérimentale appliquée à l'urée :



2 AzH<sup>3</sup>, donne de bons résultats, tant pour le rapport de CO<sup>2</sup> : 2 AzH<sup>3</sup> que pour l'alcalinité, qui reste constante. Avec l'acide hydantoïque, les résultats s'éloignent plus de la théorie ; l'alcalinité après est plus petite que celle qui existait avant ; l'acide carbonique est trouvé trop fort. L'uramido-iséthionate de potasse, l'acide uramido-benzoïque, la méthylhydantoïne ont fourni des résultats très voisins de la théorie ; en

présence des acides amidés et uramidés, la méthode Liebig n'est pas applicable, car le nitrate de mercure les précipite, mais en partie seulement, de sorte que l'on n'arrive pas à déterminer tout l'azote de l'urine, sauf pour la taurine.

Les expériences de Salkowski, fondées en partie sur les méthodes de Bunsen, ont confirmé les résultats de Schultzen et Nencki ; l'ingestion de glyocolle provoque une augmentation indubitable de l'urée ; ainsi l'urée séparée de l'urine par l'acide azotique, sous forme de nitrate d'urée, et isolée par l'action du carbonate de baryte, puis titrée par la solution de Liebig (nitrate mercurique), a donné les chiffres suivants pendant 5 jours consécutifs :

	Glyocolle ingéré.	Liqueur mercurique.
1 <sup>er</sup> jour . . .	» . »	9,9
2 <sup>e</sup> — . . .	» . »	9,4
3 <sup>e</sup> — . . .	14.6	20,2
4 <sup>e</sup> — . . .	» . »	9,6
5 <sup>e</sup> — . . .	» . »	9,4

Le jour de l'administration du glyocolle, le rapport de l'azote à l'acide carbonique n'est pas  $Az^2 : CO^2$ , il y a excès d'azote, ce qui paraît indiquer qu'une partie du glyocolle a passé dans l'urine, conséquence vérifiée directement ; l'excrétion du soufre sous forme d'acide sulfurique (sulfates et éthers sulfuriques acides) se maintenant constante, on peut exclure une exagération de destruction des substances protéiques, sous l'influence du sucre de gélatine ingéré.

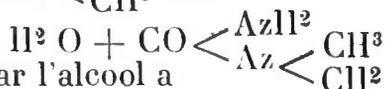
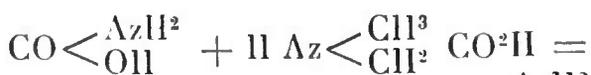
Dans une autre série de recherches faites sur un chien à jeun, on a trouvé : le jour du glyocolle, 32 c. c. 1 de liqueur mercurielle (pour précipiter l'urée séparée par le carbonate de baryte du précipité de nitrate d'urée) ; les autres jours on a trouvé 13 c. c. 5 et 15 c. c. 3 seulement de liqueur mercurielle.

Le rapport était  $Az^2 : CO^2$ , c'est-à-dire que tout le glyocolle était converti en urée, sans destruction plus grande des matières albuminoïdes (la quantité de soufre excrété restant la même). Dans l'urine normale du *lapin*, non seulement l'azote de l'ammoniaque et l'acide carbonique séparés par le chlorure de baryum alcalin, ne sont pas dans le rapport  $Az^2 : CO^2$  :

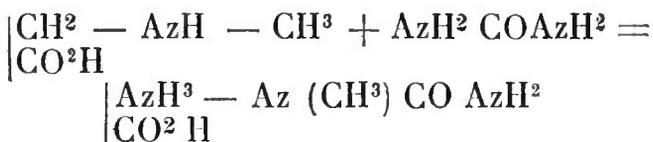
mais il y a excès d'acide carbonique par rapport à l'azote total ; cet acide carbonique dérive sans doute de composés non azotés ; la diminution de l'alcalinité n'est pas constante et ne peut être utilisée ; en administrant du glyocolle à un lapin pendant une période de 4 jours, on a trouvé que durant cette période l'azote ammoniacal dégagé était supérieur à l'azote ammoniacal des périodes normales : le glyocolle est donc résorbé ; dans une de ces périodes à glyocolle, on a trouvé le rapport  $\text{CO}^2 : \text{Az} = 100 : 88.2$  : l'urine additionnée d'acide nitrique se prenait en masse cristalline (l'urine normale du lapin renferme très peu d'urée) ; on doit donc admettre que le glyocolle a été éliminé à l'état d'urée et non d'acide uramidé (acide hydantoïque) ; en précipitant l'urine par du sous-acétate de plomb, filtrant, enlevant l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, évaporant à plusieurs reprises après addition d'eau pour chasser l'acide acétique ; enfin, en faisant bouillir le résidu avec de l'eau et de l'hydrate cuivrique, on a obtenu des cristaux de glyocollate de cuivre.

*Schultzen* a recherché ce que devenait la *sarcosine* (méthylglyocolle) dans l'organisme, pensant qu'il se formerait de la méthylurée et que la transformation du glyocolle en urée serait directement établie, sans qu'on puisse arguer d'une plus grande destruction des substances albuminoïdes, déterminée par l'ingestion du glyocolle. En administrant à un chien assez de sarcosine pour que l'azote de ce corps fût égal à l'azote de l'urine, il a vu disparaître l'urée et l'acide urique ; ces corps étaient remplacés par un corps nouveau, l'acide hydantoïque. L'urine est précipitée par le sous-acétate de plomb ; le liquide filtré est agité avec de l'oxyde d'argent ; le chlorure d'argent formé et l'excès d'oxyde d'argent sont séparés par filtration ; l'argent dissous est éliminé par l'hydrogène sulfuré ; on évapore à consistance sirupeuse, on ajoute de l'acide sulfurique étendu, on agite avec de l'éther ; les extraits étherés laissent, après évaporation, un sirop incolore contenant 2 corps que l'on sépare en neutralisant par ébullition avec le carbonate de baryte ; on filtre, on évapore et on traite par l'alcool absolu qui précipite des cristaux blancs d'un sel barytique ; la solution alcoolique évaporée fournit de beaux cristaux transparents, dont la formule est  $\text{C}^4 \text{H}^8 \text{Az}^2 \text{O}^3$  ; ce corps chauffé avec hydrate de baryte et de l'eau en tube scellé, se dédouble en ammonia-

que, acide carbonique et sarcosine ; sa structure est représentée par  $\text{CO} \begin{matrix} \text{AzH}^2 \\ \text{Az} \end{matrix} \begin{matrix} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^2 \end{matrix} \text{CO}^2\text{H}$  ; on peut admettre que la sarcosine rencontrant dans l'organisme le groupe carbonique  $\text{CO} \begin{matrix} \text{AzH}^2 \\ \text{OH} \end{matrix}$  s'y combine avec perte d'eau :



Le sel de baryte précipité par l'alcool a pour formule  $(\text{C}^3 \text{H}^7 \text{Az}^2 \text{SO}^4)^2 \text{Ba} \text{H}_2\text{O}$  ; il se dédouble sous l'influence de l'eau et de l'hydrate de baryte, en tubes scellés, en sulfate de baryte, ammoniaque et sarcosine ; sa structure serait la suivante :  $\text{H}^2 \text{Az} \text{SO}^2 \text{Az} \begin{matrix} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^2 \end{matrix} \text{CO}^2\text{H}$  en exagérant les doses de sarcosine, on arriverait à faire disparaître toute l'urée de l'urine. On peut s'expliquer cet effet de deux manières : ou l'urée est utilisée à former l'acide méthylhydantoïque en s'unissant à la sarcosine :



dans ce cas l'urée doit disparaître ; ou une plus grande destruction des substances albuminoïdes fournirait le groupement atomique nécessaire ; dans ce dernier cas, l'azote total excrété pendant l'administration de la sarcosine devrait être supérieur à la somme de l'azote de la sarcosine et de l'urée.

Les expériences de *Salkowski* faites sur un chien pendant 3 périodes de 3 jours, ont donné des résultats un peu différents :

	Azote de la nourriture (210 gr. pain, 600 cc. de lait)		Azote sécrétée dans		
			Urine.	Mat. fécales.	Total
1 <sup>re</sup> période. Nombre....	4 gr	679	4,056	0,697	4,753
2 <sup>e</sup> — — —	—	—	4,062	0,697	4,759
3 <sup>e</sup> — Addition à la nourriture de 24 gr sarcosine.....			7,251	1,247	8,498

L'élimination du soufre est restée constante dans 3 périodes représentée par 2.337 2.502, 2.587 de sulfate de baryte, ce qui indique que la période à sarcosine ne correspond pas à une des

ruction peu active ; les 3 gr. 818 d'azote retrouvés en plus dans a période à sarcosine correspondent à 24 gr. 278 de ce corps ; comme l'urée n'a pas diminué, Salkowski pense qu'il n'a pas pu se former des quantités notables d'acide méthylhydantoïque ; on retrouve une petite quantité de sarcosine intacte dans l'urine ; la dose d'urée est augmentée ; en effet, l'urée isolée dans les 2 premières périodes exige 9 gr. 375 et 9 gr. 625 de liqueur titrée mercurielle ; dans la 3<sup>e</sup> période elle exige 16 gr. 275 ; l'urée de la 3<sup>e</sup> période donne la réaction d'Hofmann (production d'isocyanure ou carbylamine avec le chloroforme en présence de la potasse ; elle était donc mélangée à de la méthylurée).

Salkowski n'a pas pu confirmer le fait avancé par Schultzen, à savoir que les poules nourries avec de la sarcosine n'excrètent plus d'acide urique ; dans la période à sarcosine, l'azote total est plus grand que l'azote total des périodes normales ; le rapport entre l'acide carbonique et l'azote ammoniacal trouvé par la méthode de Bunsen montre que l'urine renferme un corps azoté, qui n'est ni l'urée, ni un acide uramidé et qui ne saurait être que la sarcosine excrétée sans modification chez le lapin ; l'ingestion de la sarcosine augmente l'urée sans provoquer de destruction plus grande des matières protéiques ; on n'a pu retrouver ni acide méthylhydantoïque, ni acide sarcosin-sulfonique, ni sarcosine.

*L'alamine* détermine également chez le lapin une hyperexcrétion d'urée, en même temps qu'une partie de l'alamine passe intacte ; l'augmentation de l'urée peut aller du simple au double, ce qui paraît contraire à la théorie cyanique de la formation de l'urée, comme nous le verrons ultérieurement.

Nous pouvons donc conclure avec certitude, d'après les expériences de Salkowski, de Schultzen et Nencki, que chez les herbivores et chez les carnivores, les ACIDES AMIDÉS sont en partie convertis dans l'organisme à l'état d'urée ; on doit admettre qu'il en est de même chez l'homme, sans qu'il y ait destruction supplémentaire des matières albuminoïdes de l'économie, la quantité de soufre urinaire restant la même.

Il faut donc admettre que l'urée se forme aux dépens de ces amides et qu'ils sont transformés en eau, acide carbonique et carbonate d'ammoniaque, que ce dernier corps est lui-même réduit en urée par simple hydratation (Gautier)

Schmiedeberg et Hallworden ont établi que l'ingestion par les animaux du carbonate et de l'acétate d'ammoniaque augmentent la sécrétion de l'urée, sans accroître la quantité de soufre urinaire qui mesure la désassimilation des albuminoïdes. Fredor et E. Voit ont confirmé ces faits.

*Kniriem* a constaté que l'acide ASPARTIQUE et l'ASPARAGINE sont en grande partie éliminés de l'organisme sous forme d'urée ; après ingestion d'acide aspartique, à une dose correspondant à 3 gr. 4 d'azote en 24 h., 0 gr. 78 de l'azote ingéré se trouve dans les matières fécales ; le reste, 2 gr. 61 d'azote, produit une augmentation de 5 gr. 328 d'urée, qui correspond à 2 gr. 486 d'azote. Après ingestion d'asparagine, 0 gr. 577 d'azote ingéré se retrouvent dans les matières fécales et 6 gr. 633 à l'état d'urée (13 gr. 269).

*Salkowski*, en administrant l'acide *urique* à des chiens, augmente l'azote de l'urine de 1 gr. 5 en 24 h. ; il est probable qu'il se forme de l'urée aux dépens de l'acide urique. Chez les poules, les composés amidés, asparagine, acide aspartique, glycolle, leucine provoquent non pas une hypersécrétion d'urée, mais une augmentation d'acide urique. Ex. : l'acide urique étant à l'état normal de 0 gr. 763 en 24 h., après ingestion de 4 gr. 61 d'*asparagine* le 1<sup>er</sup> jour, de 4 gr. 8, le lendemain, on note pendant les 3 jours qui ont suivi l'ingestion : 2 gr. 58, 3 gr. 273, 1 gr. 460 ; en tout 5 gr. 025 d'acide urique en plus que pendant les trois jours normaux ; ces 5 gr. 025 équivalent à 1 gr. 674 d'azote et les 9 gr. d'asparagine ingérée contiennent 1 gr. 756 d'azote. Une poule mise en expérience excrétaît par jour normalement 0 gr. 99 d'acide urique renfermant 0 gr. 33 d'azote ; après administration de 2 gr. d'acide *aspartique*, l'excrétion d'acide urique s'est élevée à 1 gr. 559, soit 0 gr. 569 en plus qu'à l'état normal. Une autre poule excrétaît en 24 h. 1 gr. 391 d'acide urique correspondant à 0 gr. 563 d'azote ; après ingestion de 1 gr. 64 et 2 gr. 135 de *glycolle*, elle a excrétaît en 4 jours 7 gr. 56 d'acide urique, c'est-à-dire 1 gr. 99 de plus que pendant les 4 jours normaux. Avec la *leucine* (2 gr. 3) l'acide urique excrétaît en 24 h. s'est élevé à 1 gr. 628 au lieu de 1 gr. 001 ; l'augmentation a donc été de 0 gr. 627 correspondant à 0 gr. 209 d'azote.

V INFLUENCE DES SELS AMMONIACAUX SUR LA FORMATION DE L'URÉE.

Il semble établi que certains sels ammoniacaux (*carbonate, formate*) peuvent dans l'organisme se transformer en urée ; tandis que d'autres, par exemple les CHLORHYDRATES, sont excrétés en nature ; de nombreux travaux ont été faits sur cette question, et plusieurs se contredisent sur certains points. Kniriem, en se fondant sur des recherches faites sur lui-même et sur des chiens, avait annoncé que le *chlorhydrate d'ammoniaque* se changeait presque entièrement en urée pendant son passage à travers l'organisme. Exemple : un chien fut soumis à un jeûne d'un jour, il reçut ensuite par jour 100 gr. de pain noir, 100 c. c. de lait et 200 c. c. d'eau : après quelque temps de ce régime, 4 gr. de sel ammoniac dissous furent ajoutés à la nourriture précédente ; l'excrétion de l'ammoniaque de l'urine n'a pas été sensiblement modifiée ; il n'en fut pas de même de l'urée ; pendant les jours normaux sa valeur moyenne s'élevait à 3 gr. 049 ; pendant les jours à injection de sel ammoniac, elle atteignait 4 gr. 05.

Dans d'autres expériences faites sur lui-même, Kniriem observa qu'avec une alimentation composée de pain, de pommes de terre et d'un peu de viande, l'urée excrétée en 24 h. était en moyenne de 27 gr. 6 ; après l'administration de sel ammoniac, il trouvait 30 gr. 03 à 30 gr. 30 ; l'ammoniaque normal de l'urine en 24 h. était de 0 gr. 625 ; après l'administration du sel, elle montait à 2 gr. 27.

Mais les travaux de Neubauer et Lohrer, ceux de Feder et Voit (*Zeitschrift für Biologie*, XXVI, p. 177, *Maly's Jahrbuch*, t. X, p. 231) tendent à établir que le sel ammoniac n'est pas modifié dans l'organisme du chien et qu'il est à peu près entièrement excrété par les urines. D'après Salkowski, chez le lapin, le chlorhydrate d'ammoniaque provoquerait une augmentation notable de la quantité d'urée. Il faudrait savoir si ce résultat ne dépend pas de la décomposition plus active des matières albuminoïdes effectuées sous l'influence du sel ammoniac. Salkowski (*Maly's Jahrbuch*, t. VII, p. 222, 1877, et t. VIII, p. 169, 1878) a cherché à résoudre cette question en comparant les rapports du soufre excrété à l'urée : d'après ses expériences,

ce rapport ne se maintient pas constant chez le lapin lorsqu'on administre du sel ammoniac : l'urée augmente plus que le soufre. Avec le chien, les résultats sont moins nets, mais ils sont de nature à ne pas permettre d'exclure la transformation partielle du sel ammoniac en urée. Salkowski a discuté 2 hypothèses permettant d'expliquer la production de l'urée aux dépens de l'ammoniaque du sel ammoniacal : ou bien il se forme d'abord du carbonate d'ammoniaque qui subit ultérieurement une déshydratation avec production de carbamide ; ou bien l'ammoniaque rencontre dans l'organisme un groupe cyanique provenant de l'oxydation des substances albuminoïdes, qui s'unit à ce groupe pour donner de l'urée. Dans la première hypothèse tout l'azote de l'urée provient du sel ammoniacal et en substituant une amine primaire à l'ammoniaque, on doit voir apparaître dans l'urine une urée bisubstituée symétrique :

$\text{CO}^3 (\text{AzH}^3 \text{R})^2 - 2 \text{H}^2\text{O} = \text{CO} \begin{matrix} \text{AzHR} \\ \text{AzHR} \end{matrix}$ . Dans ce second cas, la moitié seulement de l'azote de l'urée dériverait du sel ammoniacal ingéré, et avec une amine primaire on verrait se former une urée monosubstituée :

$\text{AzH}^2 \text{R} + \text{CAzOH} = \text{CO} \begin{matrix} \text{AzH}^2 \\ \text{AzHR} \end{matrix}$ . Cette manière élégante de résoudre la question ne donne pas en pratique de résultats nets : les combustions dans l'organisme produisent la destruction de la majeure partie des radicaux alcooliques engagés dans les amines employées ; Salkowski a cependant constaté avec certitude la présence dans l'urine de petites quantités de méthylurée, après l'administration d'un SEL DE MÉTHYLAMINE. Le même auteur a inutilement cherché à résoudre le problème de la manière suivante : Si l'urée se forme par déshydratation du carbonate d'ammoniaque, sa proportion doit être indépendante de la destruction des matières protéiques et varie seulement avec la dose du sel ammoniacal employé. Si, au contraire, l'urée prend naissance par transformation du cyanate d'ammoniaque, une partie du sel ammoniacal ingéré doit rester sans subir d'altération, dès que la dose d'urée dérivée du sel ammoniacal correspond à la dose d'acide cyanique provenant de la décomposition des albuminoïdes ; les essais tentés dans cette voie n'ont donné aucun résultat concluant. *L'acétate*

*d'ammoniaque* ne se convertit pas en amide pendant son passage à travers l'organisme ; le corps est brûlé et l'azote est éliminé sous forme d'urée ; s'il se formait de l'acétamide, elle apparaîtrait dans l'urine, comme on l'a établi directement. Lorsqu'on administre à un chien du carbonate d'ammoniaque, la majeure partie de l'azote est éliminé à l'état d'urée, comme le prouvent les chiffres suivants :

1<sup>re</sup> série d'expériences : A un chien on donne :

Du carbonate d'ammoniaque ajouté aux aliments.	11 gr. 84
Azote correspondant. . . . .	9 » 75
Azote retrouvé à l'état d'urée.	8 » 03
— — à l'état d'ammonia- que. . . . .	0 » 462

2<sup>o</sup> série. A un autre chien en état d'équilibre, on administre 9 gr 9 d'acétate d'ammoniaque correspondant à 1 gr. 69 d'ammoniaque. Avant l'ingestion, le rapport du soufre excrété en 24 h. à l'azote était égal à 1/16,23 ; après ingestion, ce rapport s'est modifié et est devenu égal à 1/18,09 ; la dose d'ammoniaque de l'urine est restée la même ; on peut en conclure que le sel ammoniacal a été converti en urée.

Pour une même quantité de soufre et d'ammoniaque excrétée par les urines, la proportion d'urée augmente après l'ingestion de ce sel.

## VI. INFLUENCE DU TRAVAIL MUSCULAIRE.

Un grand nombre de physiologistes disent que le travail musculaire détermine la formation d'urée ou de substances intermédiaires, qui seraient éliminés par les urines (Draper, Lehmann et Hammond) ; cependant Voit a contesté ce résultat. Brietzke a expérimenté sur des prisonniers en leur imposant tantôt un travail considérable, tantôt un repos ; il n'a constaté aucune influence sur l'excrétion de l'urée.

En effet, les expériences de Kellner démontrent que le travail musculaire consomme surtout les aliments ternaires et si en même temps l'alimentation est richement azotée, il augmente, mais alors seulement, la production d'urée.

Pavy a analysé l'urine du coureur célèbre américain Weston, âgé de 37 ans, avant, pendant et après une marche forcée de 450 milles anglais en 6 jours : voici les chiffres : urée excrétée en 24 h. pendant les 6 jours qui ont précédé la marche 39 gr. 76 à 52 gr. ; urée excrétée en 24 h. pendant les 6 jours de marche : 61 gr. 99 à 81 gr. 4 ; (toutefois, dans ce dernier cas, le coureur consommait une plus forte dose d'aliments). Urée excrétée en 24 h. pendant les 6 jours de repos suivants : 58 gr. à 40 gr. ; toutefois, on n'a pas assez tenu compte dans ces recherches de l'influence du régime alimentaire. Zuntz et Oppenheim ont montré que l'effort dyspnéique peut, en dehors de toute autre cause, augmenter le poids de l'urée.

De même les expériences de Fraenkel plaident dans le même sens ; la *dyspnée* qui accompagne les efforts musculaires exagérés peut intervenir comme facteur dans la production de l'urée, en favorisant la décomposition des matières albuminoïdes. Ces résultats sont confirmés par l'effet inverse qui se produit lorsque la respiration est gênée ; par exemple, chez les enfants atteints de croup, l'urée diminue beaucoup après la période de suffocation ; en rétablissant la respiration par la trachéotomie on provoque une augmentation de la quantité absolue et de la quantité relative d'urée.

Après 6 ascensions du Kreuzberg, près Bonn, ascensions faites lentement, le pouls et la respiration ne dépassant pas 90 pulsations et 16 inspirations par minute, on a trouvé en 24 heures 34 gr. 91 d'urée et 1.204 c. c. d'urine. Après 2 ascensions faites rapidement, ayant occasionné des sueurs et de la dyspnée (150 pulsations par minute), la dose de l'urée s'est élevée à 39 gr. 71 : cette augmentation a persisté pendant plusieurs jours.

A la suite d'une *marche prolongée* jusqu'à la lassitude, mais n'ayant pas provoqué de fréquence respiratoire, la dose d'urée excrétée en 24 heures était de 34 gr. 67 pour 1.211 c. c. d'urine. Le jour suivant, *consacré au repos*, a donné 33 gr. 85 et 1.202 c. c. d'urine.

Après des efforts musculaires accompagnés de dyspnée et d'une accélération du pouls (150 pulsations par minute), on a trouvé 38 gr. 6 d'urée et 1.215 c. c. d'urine, tandis que le jour suivant consacré au repos, l'urée n'était plus que de 35 gr. 89 pour 1110 c. c. d'urine.

Soumettant des chiens à une privation progressive d'oxygène, Frankel a observé une augmentation du chiffre de l'urée quelquefois triplée : ces résultats peuvent expliquer certaines contradictions : quelquefois, en effet, von Franke, en expérimentant sur lui-même, a trouvé :

Avec exercice modéré...	38 gr. 877 d'urée.
Avec exercice considérable	37 gr 993 —

Le travail aurait donc un peu diminué l'urée: tandis que Ed. Smith a observé que des prisonniers soumis à un travail pénible excrétaient 2 gr. 32 de plus qu'en ne travaillant pas, et 1 gr. 22 de plus qu'avec un travail modéré.

Le Prof. Arm. Gautier dit que pour l'exercice musculaire, l'urée n'augmente pas sensiblement et qu'elle diminue même par un exercice forcé ; mais le travail musculaire accroît sensiblement la production de l'urée si ce travail est accompagné d'accélération de la respiration, du pouls et d'une fatigue modérée ; une marche, prolongée même jusqu'à la lassitude, si elle n'a pas déterminé de fréquence de respiration, élève à peine le taux de l'urée (0 gr. 50 à un gr. par jour).

#### VII. INFLUENCE DE DIVERSES SUBSTANCES.

L'injection dans le sang de 5 à 15 gr. d'urée provoque dès la première heure une hypersécrétion d'urée, qui diminue progressivement d'heure en heure ; voici les nombres :

Urée injectée.	..	..	9 gr 56
— trouvée dans l'urine avant l'opération			
par heure.			0 » 89
Urée de l'urine 1 <sup>re</sup> heure après l'injection.			4 gr. 35
— — 2 <sup>e</sup> — —			3 » 35
— — 3 <sup>e</sup> — —			2 » 05
— — 4 <sup>e</sup> — —			1 » 52
— — 5 <sup>e</sup> — —			1 » 30
— — 6 <sup>e</sup> — —			1 » 30
— — 7 <sup>e</sup> — —			0 » 98

ont montré que l'urée administrée en injection intra-veineuse disparaît rapidement ; une partie est éliminée par les diverses sécrétions, par exemple la salive, qui en élimine 5 gr. par litre dans l'espace de 17 heures ; le tiers environ de la dose injectée (50 à 160 gr.) a été retrouvé dans l'urine

Les recherches de Panum, de Bauer sur des chiens, confirmées par celles de Frankel et Rhoman sur des poulets, ont montré que le *phosphore* augmentait la production d'urée ; l'autopsie a révélé une dégénérescence graisseuse. Cazeneuve, en France, a obtenu les mêmes résultats par l'emploi du phosphore en injection sous-cutanée.

Après l'empoisonnement par le *phosphore*, on a dit que l'excrétion de l'urée diminue au début, puis se relève, pour baisser de nouveau et atteindre un chiffre faible avant la mort ; en même temps que l'urée de l'urine baisse, ce corps s'accumule dans le sang et dans les organes ; l'influence du phosphore doit être attribué à la dégénérescence graisseuse du rein produisant une véritable urémie.

D'après M. Roux, l'addition au régime de 50 gr. de café par jour fait monter l'urée de 36 à 41 gr. ; mais une fois l'habitude prise, l'urée revient à la normale au bout de peu de temps sans tomber au-dessous. Le thé exerce une action analogue. La coca augmente l'excrétion de l'urée ; ainsi un animal soumis à la diète rend plus d'urée s'il prend des infusions de coca que si on lui donne de l'eau pure (Gazeau).

Oppenheim a étudié l'influence du café, de la quinine et de la pilocarpine. L'ingestion de 41 gr. de café avec 300 gr. d'eau a augmenté le volume de l'urine, qui s'est élevé à 2.027 c. c. ; l'urée est descendue à 31 gr. 97 en 24 heures ; les matières fécales contenaient près de 2 gr. d'azote de plus qu'à l'état normal.

L'administration de 2 gr. de *quinine* a provoqué une hyper-sécrétion d'urée, dont la valeur a atteint 4 gr. (Oppenheim) ; l'effet se produit peu de temps après l'ingestion, et l'augmentation est très sensible dans les 8 premières heures et même le lendemain matin ; à partir de là, l'excrétion revient à sa valeur normale. Dans la fièvre intermittente il y a augmentation de l'urée ; si on donne de la quinine dès le 3<sup>e</sup> jour il y a diminution de l'urée.

L'acide antimonique (Gatghens), l'acide arsénique augmente

aussi l'urée ; cependant l'acide arsénique augmente l'urée au début de son emploi, mais au bout de peu de jours, il la diminue de 20 à 40 %.

Le mercure diminue l'urée dès le début de son administration ; l'alcool, la digitaline, la valériane, le convallaria maialis, auraient la même propriété.

Les inspirations d'oxygène, l'administration à l'intérieur de l'acide sulfurique dilué, du chlorure de potassium, des sels d'ammonium, des traces de phosphore, d'arsenic ou d'antimoine, d'un peu de morphine ou de quinine, augmentent la sécrétion de l'urée.

L'injection sous-cutanée de 0 gr. 02 de *pilocarpine* suivie de l'ingestion de 500 c. c. d'eau en plus qu'à l'ordinaire, a provoqué des sueurs abondantes, une excrétion de 1.063 gr. d'urine contenant 34 gr. 63 d'urée, c'est-à-dire la dose normale.

L'acide benzoïque semble agir pour diminuer la proportion d'urée ; si, à un sujet bien portant, soumis au préalable, pendant 2 ou 3 jours, à la ration d'entretien, on fait prendre des doses modérées d'acide benzoïque ou de benzoate de soude, la densité de l'urine s'abaisse et la diminution du poids des matériaux solides porte presque exclusivement sur l'urée. Dans trois de ses expériences, Alb. Robin note que le rapport de l'urée aux autres matériaux solides tombe de 43.62 à 36.25 ; de 39.52 à 23.30 ; de 25.750 à 22.100 %, après que le sujet eut absorbé pendant 6 à 7 jours 2 gr. d'acide benzoïque ou 4 gr. de benzoate de soude. On pourrait penser que l'acide benzoïque réduit les oxydations, en diminuant la désintégration organique et constitue un aliment d'épargne ; il n'en est pas ainsi. Ce composé s'élimine à l'état d'acide hippurique ; pour former ce dernier, il prend l'azote où il le trouve et entraîne sous une autre forme une partie des principes destinés à être brûlés ; il diminue les oxydations en entraînant le combustible ; ce n'est pas l'azote total, mais simplement l'azote de l'urée, qui est en moindre quantité dans l'urine.

D'autres analyses d'Alb. Robin plaident en faveur de cette opinion ; en donnant le médicament à des sujets, qui ne sont plus soumis à la ration d'entretien, on voit parallèlement avec l'alimentation augmenter le poids total de l'azote urinaire ; l'urée augmentera sans doute, mais il se produira de plus des décharges azotées avec une autre forme. Le rapport de l'azote

de l'urée à l'azote total, qui était de 86 % devient seulement de 61 % lorsque tout en augmentant la ration d'azote alimentaire, on donne le lendemain 3 gr. d'acide benzoïque, qui paraît jouer un rôle éliminateur et faciliter l'entraînement des résidus azotés sans activer le mouvement de dénutrition. Par exemple dans les affections typhoïdes, les déchets deviennent abondants et nuisent à l'organisme ; ce fait légitime les médications évacuantes ; l'acide benzoïque, suivant Alb. Robin, deviendrait un adjuvant utile en solubilisant les composés azotés qu'il entraînerait à l'état d'acide hippurique ; donnant à des typhiques 2 gr. par jour d'acide benzoïque, il a vu l'azote urinaire devenir plus abondant avec augmentation de l'urée ; l'acide benzoïque, en entraînant une certaine proportion de principes azotés, paraît donc avoir favorisé l'oxydation plus complète des autres.

D'autres corps fixent de l'azote en passant à travers l'organisme : l'*acide salicylique* donne de l'acide salicylurique.

Les dérivés substitués à l'acide benzoïque donnent des dérivés substitués de l'acide hippurique : par exemple l'acide mé-tachlorobenzoïque donnera de l'acide métachlorohippurique ; il y a là, dit Alb. Robin, une voie nouvelle de la thérapeutique, qui consiste à éliminer de l'organisme un produit dangereux et peu soluble en le transformant par combinaison en un composé soluble et inoffensif.

A la suite d'expériences faites sur lui-même, Catillon a recherché l'influence de *la glycérine* ; pendant les 6 jours qui précédèrent l'expérience, la dose moyenne d'urée était en 24 h. de 23 gr. 35 ; pendant les 6 jours suivants, l'auteur absorba 30 gr. de glycérine par jour, en l'étendant de 8 à 10 parties d'eau ; cette dose était prise en 3 portions, avant les repas ; la dose moyenne de l'urée en 24 h. est descendue à 17 gr. 1 ; après cessation de l'usage de la glycérine, la quantité d'urée est revenue à la normale. Catillon a dosé l'urée dans le sang du chien avant et après l'administration de la glycérine : 50 c. c. de sang contenaient avant l'administration 0 gr. 12 d'urée ; un mois après une nourriture glycérimée continue, il a trouvé 0 gr. 088. (Le dosage a été fait, en laissant couler 50 c. c. de sang artériel dans 200 c. d'alcool, la solution alcoolique a été évaporée à sec : le résidu est repris par l'alcool à 94 % et la solution est de nouveau évaporée ; on redissout dans l'eau et on dose par l'uréomètre.)

VIII. INFLUENCE DU TRAVAIL INTELLECTUEL.

Gamgée et Paton pensent que le travail intellectuel augmente l'urée, les chlorures et diminue les phosphates. En 1868, Byasson, dans un travail souvent cité, admettait que l'activité cérébrale s'accompagne de la production plus abondante d'urée, de phosphate et de sulfates alcalins ; pour lui, l'exercice musculaire augmentait l'urée, l'acide urique et le chlorure de sodium. Ces résultats sont à rapprocher de ceux qui ont été obtenus par Mairet et Combemale en 1885 et 1886.

D'après les expériences de Speck, on n'arrive pas à constater l'influence du travail intellectuel sur la production de l'urée. L'activité intellectuelle n'exercerait pas d'action directe sur le mouvement chimique de l'organisme.

IX. VARIATIONS DE L'URÉE EN 24 HEURES.

Yvon s'est appliqué à uriner toutes les heures pendant 24 h. et a dosé l'urée de chaque miction : en voici les résultats :

	Heures.	Volume de l'urine	Divisions d'azote.	Quantité par litre.	Quantité réelle.
		cc.	cc.	gr.	
Déjeuner à 11 h.	1 1/2	80	48	20.53	1.64
— —	2 1/2	54	50.5	21.57	1.17
— —	3 1/2	72	42	17.94	1.29
— —	4 1/2	88	40	16.90	1.48
— —	5 1/2	85	41	17.28	1.62
Dîner à 6 heures	6 1/2	40	48	20.53	0.82
— —	7 1/2	54	51	21.99	1.17
— —	8 1/2	80	45	19.24	1.53
— —	9 1/2	45	55	23.50	1.05
Dépôt d'urine...	10 1/2	52	75	32.05	1.65
Urine claire.....	11 1/2	45	78	33.33	1.50
Coucher.....	12 1/2	36	78	33.33	1.20
— .....	2	54	78	33.33	1.80
— .....	4 1/2	75	79	33.75	2.53
— .....	5 1/2	19	80	34.17	0.70
Lever ... ..	6 1/2	35	77.5	33.11	1.16
— ... ..	7 1/2	38	62	26.48	1.
— .....	8 1/2	35	54.5	23.28	0.81
Déjeuner.....	9 1/2	70	45	19.24	1.34
— .....	10 1/2	50	47	20.08	
Déjeuner .....	11 1/2	48	46	19.65	1.94
— .....	12 1/2	34	47	20.08	1.8

**Expériences sur la courbe horaire de l'urée par Gley et Ch. Richet.** (*C. R. Soc. de biologie*, 1887, p. 377.)

Ces deux savants se sont soumis à un régime aussi identique que possible et sur 28 dosages d'urée, le maximum de concentration a été de 33.3 et le minimum de 10, la moyenne de 23 gr. d'urée par litre, la quantité d'urée a été de 29 gr. 18 pour R. et de 28 gr. 90 pour G. (moyenne par heure, 1,216 par R. et de 1,204 par G.). Ces deux chiffres sont très analogues, ce qui intéressait, puisque G. pèse 58 k. et R. 70 k.; ainsi, avec une alimentation identique deux individus de poids différent exercent à peu près la même quantité d'urée. Après des expériences multiples au point de vue de la quantité de boissons, de dosage d'azote total, des matières extractives, ces auteurs concluent que l'élimination de l'eau des boissons se fait très vite après le repas, c'est-à-dire une heure après ; au contraire, pour l'urée, l'élimination maximum se fait trois à quatre heures après l'ingestion des aliments, l'excrétion des matières extractives suit une courbe sensiblement parallèle à la courbe de l'urée.

**Variations périodiques de la sécrétion de l'urée en 24 heures.**

Lépine a suivi les variations de la dose d'urée chez une chienne ; voici les nombres : 15,2 — 18 — 10 — 16 — 12 — 14 — 10 — 15.8 — 9 — 10,2 — 8 — 4.5 — 8,5 — 12 — 13.

**Influence du poids du corps.**

Pour Béclard, 1 kil. d'adulte correspond en 24 h. à 0 gr. 420 d'urée, et 1 kilogr. d'enfant à 0 gr. 810.

Le Professeur Bouchard admet que chaque kilogr. du poids du corps produit en 24 h., par le seul fait de la désassimilation, 0 gr. 20 centigr. d'urée ; dans les conditions ordinaires, chez un homme soumis à la ration dite d'entretien, le chiffre serait de 0 gr. 33 à 0 gr. 36 centigr. D'après Parkes, la quantité d'urée serait de 0 gr. 50 par kilogr. du poids du corps.

Un kilogr. d'adulte (homme ou femme) sécrète de 0 gr. 36 à 0 gr. 60, en moyenne 0 gr. 47 d'urée en 24 h. (Arm. Gautier).

Uhle admet les nombres suivants par kilogr. :

De 3 à 6 ans.		1 gr. environ
De 8 à 11 ans..	..	0 — 80
De 12 à 16 ans.	.. ..	0 — 40 à 0 gr. 60
Adulte.	..	0 — 37 à 0 gr. 60

Ranke donne pour un enfant de 3 ans et 2 mois 0 gr. 92 et 0 gr. 80 pour enfant de 7 à 9 ans par kil. et par 24 h.

### Influence de la diète.

A l'état de diète rigoureuse, un sujet sain rend en moyenne 17 à 18 gr. d'urée dans les 24 heures. Tout malade, à la diète, qui en rend un chiffre plus élevé produit donc une quantité d'urée supérieure à la moyenne.

### Expériences faites par Ritter sur lui-même.

Régime : bœuf, mouton, oie, saucisson, pâté de foie gras, riz, pommes de terre, fromage suisse et biscuits. (120 gr de pain, 750 gr. de viande, 20 gr. de fromage, deux biscuits et une petite quantité de légumes.)

Urines normales.		Urée.		
N° 1.	.... 32.99	8.	27.32	} Inhalations de 25 à 30 litres d'oxygène.
2.	30.88	9.	24.39	
3..	34.06	10..	32.03	
4.	28.63	11.	35.82	
5.	14.14	12.	30.83	
6...	38.79	Moyenne ...	30.07	
7 ..	39.04			
Moyenne..	33.51			
13...	36.02	} Pas d'in- halation	17... 40 gr. 03 } 18.. 30 » 26 } Moy 35 » 14	} Inhalations de 30 à 60 litres.
14..	37.11			
15..	40.79			
16..	41.60			
Moy.	38.88			
19.	39.95	} Pas d'in- halation.	21.. 31.15 } 22. 29.99 }	} Inhalat. de 30 litr.
20.	42.80			
Moy	41.38		Moy 30.57	
		Urée.		
23.	.....	36 gr-	22	Pas d'inhalation.
24.....	...	29 »	82	Inhalation de 30 litres.

**Expériences sur un élève de Ritter.**

				Urée.	
a....	46.51	Pas d'in- halation.	c	32 gr.	80
b	50.52		d..	30 »	60
Moy	48.51		e...	36 »	25
			Moy	32 »	22

Inhalations de  
de 30 à 60 litres.

La conclusion, c'est que l'urée a toujours été plus faible pendant la période d'inhalation. Le rapport de l'urée à l'acide urique a été toujours plus fort pendant l'inhalation — et le rapport de l'azote de l'urée à celui de l'azote total a une valeur de 0,86, 0,89, 0,85 pendant l'inhalation et 0,9 et 0,95 pendant la période de repos.

**Expériences sur la marche.**

	gr		gr	
1 Repos.	37.24	3.	41.67	} 4 heures de marche.
2 —	38.73	4.	38.42	
Moyenne.	37.98	5.	39.10	
		Moyenne.	39.37	
6 Repos.	39.18	9.	38.36	} 4 heures de marche.
7 —	36.60	10. ..	39.24	
8 —	34.10	11.	38.46	
Moyenne	36.46	Moyenne..	38.68	
12 Repos.	36.34	14...	34.12	} 4 heures de marche rapide.
13 —	36.38	15. ..	35.10	
Moyenne	36.36			
16 Repos..	32.90	19.	37.01	} Travail habituel.
17 —	39.25	20.	36.52	
18 —	40.30	Moyenne..	36.66	
Moyenne.	39.77			
21. Trav. + 4 h. de marche.	37 40	23.	38.86	4 h. de marche et inha- lation des 30 litres.
22.. — —	38.10	24.	37.10	4 h. de marche et inhalat. de 30 litr. + 60 litr.
Moyenne. .. ..	37 75			

Concluons que l'urée augmente sous l'influence de la marche, le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total est resté le même. Après une marche rapide de 4 h. l'urée a diminué, le rap-

port de l'urée à l'azote total est un peu plus faible ; il y aurait donc eu un changement dans les oxydations, mais ce changement n'est pas aussi profond que pour l'oxygène.

### Influence du protoxyde d'azote sur l'urée.

Ritter a employé l'eau oxyazotique, eau saturée de protoxyde d'azote (P. Schützenberger), chaque bouteille renferme environ 2 litres de ce gaz :

1 Urines normales..	38.10	4 Une bouteille...	40.12
2 — .. ..	36.42	5 — ..	42.66
3 — ..	37.01	6 — ..	37.15
Moyenne	37.17	7 — ..	35.25
		Moyenne des 3 <sup>e</sup>	39.98
8 Urines normales..	33.10	10 Une bouteille...	35.02
9 — ..	33.80	11 — ..	36.10
Moyenne	33.45	12 — ..	36.96
		13 — ..	40.04
		14 — ..	39.26
		Moyenne...	37.80

### Rhumatisme articulaire léger.

	Urée.
15 Urines normales...	29 gr. 10
16 Une bouteille. ..	33 » 20
17 — ...	35 » 10
18 — ..	34 » 80
19 — ..	36 » 01
Moyenne. ..	<hr/> 34 » 29

Donc l'ingestion de l'eau oxyazotique a augmenté les oxydations, le rapport de l'urée à l'acide urique s'élève beaucoup.

### Protoxyde d'azote en inhalations.

	Urée	Après l'inhalation.	Urée.
Etat normal. ..	39.10		40.01
—	38.20	—	39.98
—	39.25	—	38.56
Moyenne....	<hr/> 38.85	—	39.72
		Moyenne ..	<hr/> 39.57

*Oxyde de carbone.*

		Urée.			
Urée à l'état normal.	1 <sup>er</sup> j.	3.26	Urée pendant l'inhalat.	1 <sup>er</sup> j.	3.27
—	2 <sup>e</sup> j.	3.19	—	2 <sup>e</sup> j.	3.26
			—	3 <sup>e</sup> j.	3.18
Urée —	1 <sup>er</sup> j.	3.24	Urée —	1 <sup>er</sup> j.	3.25
—	2 <sup>e</sup> j.	3.25	—	2 <sup>e</sup> j.	3.18
			—	3 <sup>e</sup> j.	3.20
Urée —	1 <sup>er</sup> j.	3.32	Urée —	3 <sup>e</sup> j.	3.38
—	2 <sup>e</sup> j.	3.36	—	4 <sup>e</sup> j.	3.29
			—	5 <sup>e</sup> j.	3.31
			—	6 <sup>e</sup> j.	3.29

On ne note pas de variations bien sensibles.

**Expériences sur l'homme des composés antimoniés.**

On donne tous les jours cinq milligrammes d'émétique :

Urée avant l'administration de l'é-					
métique	....	..	33 gr 85	32.35	32.14
Urée après l'administration de l'é-					
métique.	..	..	32 » 58	31.80	

On constate une légère diminution de l'urée.

**Expériences sur des chiens.**

L'animal est placé dans une caisse et lorsqu'il est acclimaté, ce qui exige 2 ou 3 jours, on lui donne 15 milligr. d'émétique en 3 fois ; il n'a pas vomi. Le chien pesait 20 k. 750.

Urée à l'état normal, 3 gr. 26.

1<sup>er</sup> j. de l'administration, 3.28 ; 2<sup>e</sup> j. 3.22 ; 3<sup>e</sup> j. 3.18 ; 4<sup>e</sup> j. 3.24 ; 5<sup>e</sup> j. 3.32.

**Acide arsénieux. Expérience sur l'homme.**

On donne chaque jour un milligr. d'acide arsénieux vers 10 h. du matin, régime uniforme, urée à l'état normal 32 gr. 40.

Et pendant l'administration, 31 gr. 80, 29 gr. 70, 28 gr. 20, 29 gr. 10, 29 gr. 70. On voit donc que l'urée diminue ; parfois augmente au début.

### Expériences sur les chiens et les chats.

On donne un milligramme pendant deux mois : l'urée du sang est de 0 gr. 180, 0 gr. 210, 0 gr. 156 (moyenne 0 gr. 182). Chez un chien 0 gr. 16, 0 gr. 23.

L'urée a peu varié.

### Expériences avec le phosphore sur des chiens.

Le phosphore a été administré en nature incorporé en boulettes de pain pétries avec une pâte phosphorée titrée. *Doses faibles* : un chien de 7.310 gr. reçoit 0 gr. 002 de phosphore, le 13<sup>e</sup> jour, il devient ictérique.

Urée normale 3 gr. 28, le 3<sup>e</sup> jour de l'intoxication 3 gr. 20, le 6<sup>e</sup> jour 3 gr. 01, le 9<sup>e</sup> jour 3 gr. 10, le 12<sup>e</sup> jour 3 gr. 42.

L'urée a diminué avec légère augmentation au moment de l'ictère.

### Expériences sur les sels de soude des acides biliaires.

Il y a deux manières de mettre le sang sous l'influence des sels de soude des acides biliaires : la première consiste à lier le canal cholédoque, la seconde à injecter directement ces sels dans les veines.

1 <sup>re</sup> observation.	Urée (moyenne des analyses).	3 gr.	27
—	1 injection.	3 »	41
—	2 — ..	3 »	28
—	3 — ..	3 »	30
—	4 — ... ..	3 »	32
—	5 — ... ..	3 »	22
—	6 — ..	3 »	38
—	7 — ... ..	3 »	52
—	8 — ..	3 »	60
—	9 — ...	3 »	48
—	14 — .. ..	3 »	40
—	15 — ..	3 »	31

Même influence que par le phosphore.

La production de l'urée est plus forte chez l'enfant que chez l'adulte. D'après Schabonowa, la quantité d'urée correspon-

dant à l'unité de poids de l'organisme augmente jusque à l'âge de 4 ans : puis elle diminue lentement et d'une manière continue. Chez un enfant du sexe féminin, âgé de 3 ans et 2 mois, bien portant et soumis à une nourriture normale, Ranke a trouvé 0 gr. 926 d'urée en 24 h. par kilogr., tandis que chez l'adulte âgé de 24 ans, la dose d'urée en 24 h. était de 0 gr. 550 par kilogr.

C'est, en effet, ce qui résulte des recherches de Harley, dont voici le résumé :

*Quantité d'urée dans l'urine de 24 heures.*

Sexe et âge.	Quantité absolue	Proportion relative à chaque livre du poids du corps.
Garçon âgé de 18 mois.	8 à 12.	0.40
Fille âgée —	6 à 9.	0.35
Homme âgé de 27 ans.	25 à 35.	0.25
Femme âgée —	20 à 30.	0.20

Voici les chiffres de Lecanu :

Homme adulte. . .	28 gr. 052
Femme —	19 » 116
Viëillard de 84 à 86 ans	8 gr. 110
Enfants de 8 ans environ. . .	13 » 471
Enfants de 4 ans. . .	4 » 505

**Influence de l'âge.**

*De l'urée chez le fœtus et le nouveau-né.* Bischoff (*Entwicklungsgesch.*, 1842, p. 517) a constaté de l'urée dans le liquide de l'allantoïde des animaux. Stass (*Arch. gén. de médecine* 1850, 2<sup>e</sup> vol., p. 367). dans l'allantoïde chez la femme.

D'après Rayer (*Traité des mal. des reins*, 1<sup>er</sup> vol., p. 61) et Guibourt, l'urine des enfants à la mamelle ne contiendrait pas d'urée. La seule analyse d'urine de fœtus, d'après Virchow, est due à Prout (*London med. Gazette*, juin 1843) ; il a trouvé de l'albumine, de l'acide urique et des *traces d'urée* ; Virchow a confirmé ces résultats (*Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftl. Medizin von Virchow*, Franc 1856), mais sans doser l'urée.

L'urée apparaît dans l'urine dès le 1<sup>er</sup> jour de la naissance ; du 1<sup>er</sup> au 15<sup>e</sup> jour, elle varie de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 centigr. Yvon a recueilli dans la vessie d'un enfant mort au passage 4 c.c. d'urine qui renfermaient 0 gr. 0065 d'urée.

Picard est arrivé aux résultats suivants : un nouveau-né de 5 k. excréta 0 gr. 844, un jour 0 gr. 950, à 0 gr. 560, 4 jours 0 gr. 277, 6 jours 0 gr. 400, 8 jours 0 gr. 250, 2 mois 1/2 1 gr., 5 mois 0 gr. 750 ; proportionnellement la quantité de l'urée du nouveau-né serait deux fois moins grande que celle de l'adulte : chez l'enfant, dit-il, le mouvement d'assimilation l'emporte sur la désassimilation. Pour recueillir les urines, Picard se servait de cylindres de caoutchouc, maintenu à l'aide de collodion, mais ce dernier était irritant.

D'après le Prof. Arm. Gautier, l'urine de l'enfant de 8 à 10 ans, est, en moyenne, une fois et demi plus riche en urée que celle de l'adulte.

#### **Poids d'urée éliminé en 24 h. par un homme sain et adulte.**

Le chiffre est variable suivant les auteurs : Brattler indique 10 gr., Becquerel et Rodier 15 à 18 gr., Brouardel 18 à 22, Boymond 20 à 28, Neubauer 22 à 35, Vogel 25 à 40 gr., Beigel 27 à 35 gr. Haughton et Lecanu 28 gr., Hirtz et Hepp 28 à 33 gr. Robin 30 gr., Haupp 34 à 36 gr. Kerner 38 gr., etc.

Le savant Professeur Arm. Gautier (Cours de chimie t. III, p. 608, 1892) donne 25 gr. 37 d'urée pour la quantité moyenne par kilogr. d'urine, 33 gr. comme la quantité moyenne correspondant à 24 h. En Angleterre, dans la classe aisée, un adulte sécrète 34 à 36 gr. d'urée ; en France 31 à 34 gr., en Allemagne 32 à 36 gr. ; ces chiffres peuvent s'élever à 40 et même 60 gr. en plus en 24 h. sous l'influence d'une forte alimentation.

#### **Quantité d'urée éliminée en 24 heures par le chien.**

Prévost et Dumas disent qu'un chien de taille ordinaire fournit au moins 5 à 6 gr. d'urée en 24 heures

---

## CHAPITRE III.

### De l'urée dans le sang et dans les sécrétions à l'état physiologique.

*De l'urée dans l'organisme.* — On trouve l'urée comme principe constituant essentiel de l'urine de l'homme et des mammifères. On la rencontre aussi dans l'urine des reptiles et des oiseaux ; elle existe dans le sang, la lymphe, le chyle, le foie, la rate, le cerveau, les poumons, l'humeur aqueuse et l'humeur vitrée de l'œil, la bile, le liquide amniotique de l'homme et des mammifères ; dans la sécrétion alcaline des glandes dermiques du crapaud cendré ; dans les organes des sélaciens ; des raies, des torpilles, de la grande roussette ou chien de mer et des aiguillants. Popp a démontré son existence dans les excréments de la chauve-souris d'Égypte.

On a constaté sa présence dans certains cas pathologiques, par exemple dans la sueur, la salive, dans les matières vomies et dans les liquides à la suite d'hydropisies.

#### I. DE L'URÉE DANS LE SANG.

*Historique.* — La plupart des auteurs disent : l'urée existe dans le sang normal, mais en si petite quantité qu'on ne parvient à en démontrer l'existence que lorsqu'une cause quelconque s'oppose à son élimination.

Lecanu (Études chimiques sur le sang humain, thèse 1837) n'a pas trouvé d'urée dans 1,000 gr. de sérum humain ; le sérum étant traité par l'alcool, évaporé et traité par l'éther, dégageait une odeur urinaire, mais il n'a pu obtenir de cristaux de nitrate d'urée.

Marchand (Lehrbuch der physiologischen Chemie von Dr Marchand, 1844) dit qu'il est impossible de trouver l'urée quand elle existe au-dessus de 1/400 : il n'a pu en constater

que des traces dans le sang de vache, bien qu'il eût opéré sur 10 kil. et que l'urine des vaches soit riche en urée.

En 1821 (*Annales de physique et de chimie*, t. XXIII, p. 90), Prévost et Dumas, n'ayant pu trouver d'urée dans le sang normal, ont pratiqué la néphrotomie sur des animaux, et ont constaté que ce principe s'accumulait dans le sang en grande quantité à la suite de cette opération : 150 gr. du sang d'un chien ayant vécu pendant deux jours sans reins ont donné plus de 1 gr. d'urée ; 60 gr. du sang d'un chat plus de 0 gr. 60.

Vauquelin et Ségalas (*Journal de physiologie de Magendie*, t. 11, p. 354).

Gmelin, Mitscherlich, Tiedmann (*Zeitschrift für Physiol.*, t. V, p. 14, Heildelberg et Leipzig 1833), Marchand (l'Expérience, t. 11, p. 43), sont arrivés au même résultat. Marchand, en faisant la ligature des nerfs et des vaisseaux du rein sur un mouton, a retiré 2 gr. d'urée de 400 gr de sang et 2 gr. de 60 gr. de matières vomies.

Bernard et Barreswil (*Arch. gén. de médecine*, 1847, t. XIII, p. 449) ont montré que l'urée n'existe en quantité notable dans le sang que à l'approche de la mort quand les sécrétions intestinales diminuent ou cessent ; mais tant que l'animal est vigoureux, l'urée s'échappe par les sécrétions intestinales à l'état de sels ammoniacaux.

Les expériences de Dumas et Prévost eurent un grand retentissement : elles démontrent que l'urée existe dans le sang à l'état normal, mais ce principe est éliminé au fur et à mesure qu'il se forme ; en empêchant l'élimination, on en produit l'accumulation ; on a objecté que l'urée qu'ils ont constatée pouvait provenir de résorption de l'urine dans la vessie, mais pourquoi cette résorption à la suite de la néphrotomie et non à l'état physiologique ? D'ailleurs, Prévost et Dumas ont constaté sur leurs animaux opérés la vacuité de la vessie, l'urine ayant été expulsée par la douleur.

Autre objection : il se pourrait qu'un autre organe, exemple la rate, secrétât l'urée et que celle-ci s'accumulât dans le sang. Nous n'insisterons pas sur cette objection.

Chimistes qui ont succédé à Prévost et Dumas.

En 1841. Simon (*Arch. de Müller's*, 1841, p. 457), en opérant sur 8 kil. de sang de veau, a obtenu des cristaux de nitrate d'urée.

En 1847, Strahl a constaté l'urée dans le sang de chien, la même année Strahl et Lieberkühn dans le sang humain (*Preuss. Vereinsz.*, n° 47 1847).

Lehmann (*Lehrbuch der phys. Chemie*, von Dr Lehmann, p. 170 ; 1852) critique ces 2 chimistes qui ont simplement constaté au microscope des cristaux d'oxalate d'urée dont les formes se distinguent difficilement des autres oxalates.

Garrod (*Lond. med. Transact.*, vol. XXXI, p. 83), en opérant sur 4 à 6 livres de sang humain, a constaté de petites quantités d'urée reconnue par cristaux d'oxalate et de nitrate.

En 1850, Verdeil et Dolfus (*Gaz. méd. de Paris*, 1850, p. 559), en opérant avec de grandes quantités de sang de bœuf, ont constaté l'existence de l'urée sans la doser.

La même année, Paul Hervier (*Thèse Paris*, 1850) a prouvé l'existence de l'urée dans le sang humain en employant 250 gr. de liquide ; par le microscope il a reconnu les cristaux de nitrate d'urée, sans analyse élémentaire. Il n'a que 3 expériences qui portent sur rhumatisme articulaire, pneumonie, érysipèle.

La même année, Stass (*C. R. Acad. Scient. Paris*, 1850, t. XXXI, p. 629) trouve l'urée dans le sang du placenta, le Dr Constantio dans le sang menstruel.

En 1853, Verdeil (*Gaz. méd. de Paris*, 1853, p. 190), plus d'urée dans le sang d'un albuminurique que dans le sang normal. Pas parvenu à doser.

Lehmann confirme, dit que l'urée existe dans sang normal mais en trop petite quantité pour y être dosée. On admet donc que l'urée existe dans le sang normal : cette donnée ne repose que sur un petit nombre d'analyses et dans aucun cas, on n'a DOSÉ LES PROPORTIONS.

Cependant on s'en est préoccupé.

Marchand et Weber ont cherché à résoudre par le calcul, en se fondant sur la quantité excrétée en 24 h., et la masse du sang contenue dans le corps humain : les résultats sont assez rapprochés de l'expérience.

Marchand indique 0 gr. 018 %, et Weber 0 gr. 021 %

### **Urée du sang à l'état normal.**

Yvon (*Soc. biol.* 1876, p. 256) dit qu'à l'état normal, il a retrouvé les chiffres indiqués par M. Gerhart, 180 milligr. 0/00.

### **Observations avec analyses de sang chez l'homme et chez la femme à l'état normal.**

OBS. I.— Ch. Zimmermann, 19 ans. Saignée, 200 gr contiennent 0 gr. 033 d'urée = 0 gr. 0165 % Urines de 24 heures non albumineuses, 1.160 c. c. formé d'albumine, urée 38 gr. 42.

OBS. II.— 1<sup>er</sup> juin; Jos. Bog., 47 ans. Ventouses, 147 gr contiennent 0 gr. 021 d'urée = 0 gr. 0142 % Urines de 24 heures, 1.180 c.c. non albumineuses = 31 gr. 74.

OBS. III.— 13 juin, S. Fr., 24 ans, femme. Saignée, 215 gr. contiennent 0 gr. 033 d'urée = 0 gr. 0153 % Urines de 24 heures = 660 c.c. non albumineuses, urée 18 gr. 81.

OBS. IV — 5 juillet, Fr. S., 56 ans, 310 gr. de sang contiennent 0 gr. 055 d'urée = 0 gr. 01774 % Urines non albumineuses.

OBS. V.— 9 juillet, femme Sch. S., 23 ans. Saignée, 130 gr. de sang renferment 0 gr. 022 d'urée = 0 gr. 0169 % Urines de 24 heures 900 c. c. non albumineuses, contiennent 25 gr. 38 d'urée.

Moyenne = 0 gr. 016 urée % pour chiffre normal dans le sang humain.

### **Sang d'états intermédiaires à la santé et à la maladie.**

25 juin, P. C., femme de 18 ans. Saignée, 260 gr. de sang, contiennent 0. 075 d'urée = 0 gr. 029 % Urines de 24 heures, 860 c. c. non albumineuses, renferment 23 gr. 65 d'urée, elle était atteinte d'aménorrhée.

### **Analyse du sang chez l'homme avant et pendant la digestion.**

Picard cite deux analyses : dans une première analyse on fait à un homme à jeun une saignée de 310 gr. qui contiennent 0 gr. 055 d'urée ou 0 gr. 0177 % ; dans une seconde analyse, on fait au même individu une saignée de 308 gr., à 3 h. 1/2 de l'après-midi (le repas avait été pris le matin à 10 h. 1/2,

et se composait d'une côtelette, d'une omelette et de 300 gr. de pain).

Ces 308 gr. de sang renfermaient 0 gr. 051 d'urée ou 0 gr. 0175 %. Ainsi, ajoute Picard, contrairement à notre attente, nous n'avons pas constaté une plus grande proportion d'urée dans le sang ; mais la sécrétion de l'urée se fait d'une manière proportionnelle et empêche ce principe de s'accumuler dans le sang.

Picard a employé les méthodes de Milon et de Leconte, mais en se servant pour ce dernier cas de l'hypobromite. Pour le même sang la quantité ne varie pas dans les 24 heures.

### **Quantité d'urée contenue dans diverses parties de l'organisme.**

Gscheidlen cite la dose d'urée chez un chien soumis à une nourriture azotée :

Sang carotidien.	0 gr. 024 p. %
— de la veine cave inférieure.	0 — 024
— de la veine hépatique...	0 — 020
— du cœur. ...	0 — 030
— du foie.	0 — 023
— de la rate. ...	0 — 031
— du rein. ...	0 — 022
— des poumons.	0 — 009
— du cerveau.	0 — 006
— des muscles.	0 — 001 à 0 gr. 009

Ces chiens, opérés entre 1 h. et 2 h., avaient de la lymphe (fistule du canal thoracique au cou) qui contenait 1 gr. 25 d'urée ; la lymphe prise 24 heures après l'opération (l'animal à jeun) ne renfermait que 0 gr. 89 d'urée.

Chez les animaux en digestion d'origine végétale, on constate dans la lymphe, des quantités voisines de celles qu'on trouve chez les animaux à jeun.

Wurtz établit que les proportions d'urée contenues dans la lymphe sont plus élevées que celles du même corps dans le sang.

Picard a fait des déterminations analysées chez l'homme ou chez le chien : 50 gr. d'organes broyés sont bouillis avec

100 c. c. d'eau et 60 gr. de sulfate de soude cristallisé, en remplaçant au fur et à mesure l'eau qui s'évapore ; après filtration l'urée est dosée par la méthode de Millon ou au moyen de l'hypobromite. Voici les chiffres :

	Urée			
	Muscles.	Cerveau.	Foie.	
Hommes...	2.	1.05	0.4	à jeun
Chiens.	2.47	1.1	0.48	—
	2.7	1.5	1.2	} Pendant la digestion
	2.55	1.3	1.3	

Le sang renferme à jeun 0 gr. 30 à 0 gr. 45 0/00, pendant la digestion 1,18 à 1,0 0/00, c'est-à-dire moins que les muscles, le cerveau et le foie ; il en résulte que pendant la digestion, les muscles, le cerveau et le foie produisent de l'urée, tandis qu'à jeun le foie ne semble pas fonctionner dans ce sens. De Sinéty a trouvé chez le chien à peu près la même dose d'urée dans tous les organes, excepté le cerveau qui en contenait davantage ; le même auteur a constaté que l'extirpation du foie chez la grenouille n'entraîne pas la disparition de l'urée.

#### Chien normal à jeun.

Urée dans les divers organes.				Urée contenue dans les viscères.			
Cerveau.	0 gr.	023	%	Cerveau.	0 gr.	012	%
Foie	0 —	024	—	Foie	0 —	019	—
Poumon.	0 —	031	—	Poumon.	0 —	008	—
Rein.	0 —	173	—	Rein.	0 —	083	—
Muscles. ..	0 —	043	—	Muscles.	0 —	005	—
Sang	0 —	062	—				
Rate.	0 —	034	—	Rate	0 —	029	—
				Cœur	0 —	006	—

Autre chien : sang 0 gr. 021 p. %

Chien du 27 avril 0 gr. 023 d'urée.

Chien du 1<sup>er</sup> mai 0 gr. 022 p. %

#### Quantités d'urée dans le sang artériel.

Chez plusieurs chiens en digestion le sang a été pris 5 à 6 h. après l'administration de la viande.

Picard a trouvé les nombres suivants :

1<sup>er</sup> chien 1 gr. 20, 2<sup>e</sup> 1 gr. 15, 3<sup>e</sup> 1 gr. 20, 4<sup>e</sup> 1 gr. % Par le procédé Miloz : par l'hypobromite 1<sup>er</sup> chien 1 gr., 2<sup>e</sup> 1 gr. 10, 3<sup>e</sup> 1 gr. 10, 4<sup>e</sup> 1 gr. 20, 5<sup>e</sup> 1 gr. 25, 6<sup>e</sup> 1 gr. 10, 7<sup>e</sup> 0,90, 8<sup>e</sup> 1 gr. 07

Chez des chiens à jeun (n'ayant pas mangé depuis 25 à 26 h.): 1<sup>er</sup> 0 gr. 45, 2<sup>e</sup> 0 gr. 65, 3<sup>e</sup> 0 gr. 34, 4<sup>e</sup> 0 gr. 20, 5<sup>e</sup> 0 gr. 27 par le procédé Milon, et par l'hypobromite : 1<sup>er</sup> 0 gr. 47, 2<sup>e</sup> 0 gr. 45, 3<sup>e</sup> 0 gr. 20, 4<sup>e</sup> 0 gr. 40, 5<sup>e</sup> 0, 70, 6<sup>e</sup> 0 gr. 60, 7<sup>e</sup> 0 gr. 26, 8<sup>e</sup> 0 gr. 29 ‰.

(Picard, 1881.)

Le sang de la veine jugulaire contient plus d'urée que le sang de l'artère, 1/5<sup>me</sup> ou 1/8<sup>me</sup> en plus.

Le sang artériel du chien en digestion contient 1 gr. 14 ; tandis que le sang veineux crural en contient 1 gr. 07

Le sang artériel d'un chien à jeun renferme 0 gr. 38 et le sang veineux crural du même renfermait 0 gr. 26.

Le sang artériel d'un second chien en digestion contenait 1 gr. 20, tandis que le sang veineux axillaire du même renfermait 1 gr. 11.

Le sang artériel d'un autre chien à jeun contenait 0 gr. 29, tandis que le sang veineux du même renfermait 0 gr. 22.

Le sang veineux de la veine cave inférieure, pris au-dessus du foie, se comporte comme un sang veineux général.

### **Expériences sur des animaux.**

Analyse du sang de l'artère et de la veine rénales.

1<sup>re</sup> *Expérience* : 14 juin 1856, sur chien chloroformé.

Analyse du sang artériel, 41 gr. renfermant 0 gr. 015 d'urée = 0 gr. 0365 ‰.

Analyse du sang veineux, 59 gr. renfermant 0 gr. 011 d'urée = 0 gr. 0186.

2<sup>e</sup> *Expérience* : sur chien chloroformé.

Analyse du sang artériel, 10 gr. renfermant 0 gr. 004 d'urée = 0 gr. 040 ‰.

Analyse du sang veineux, 15 gr. renfermant 0 gr. 003 d'urée = 0 gr. 020 ‰.

Analyse de l'urée renfermant 8 gr. d'urée ‰.

Donc le sang de la veine rénale contient 2 fois moins d'urée que le sang de l'artère ; le sang, en traversant le rein, lui céderait la moitié de son urée.

3<sup>e</sup> *Expérience* : Sur le dernier, néphrotomie. Analyse des matières vomies, 5 h. après l'opération, montre qu'elles ne contiennent pas d'urée.

Analyse des matières fécales : 24 gr. contiennent 0 gr. 031 d'urée = 0 gr. 129 ‰.

Analyse du sang : la solution alcoolique de 73 contenait 0 gr. 036 = 0 gr. 049 ‰ ; il n'y a donc que 0,009 ‰ en plus, l'urée ne s'accumulerait que quand les sécrétions intestinales viennent à cesser (Bernard et Barreswil). Cyon (*Schmidt's Jahrb.*, 1871), t. 152, p. 12, dose la quantité d'urée contenue dans la veine portée et celle qui se trouve dans les veines sus-hépatiques des chiens.

Dans une 1<sup>re</sup> expérience, le sang renfermait avant son passage dans le foie 0 gr 09 d'urée ‰ ; après son passage 0 gr. 14 ‰.

Dans une 2<sup>e</sup> expérience, le sang contenait avant son passage dans le foie 0 gr. 08 d'urée ‰ ; après avoir passé une fois 0 gr 14 ‰ ; après avoir passé 4 fois 0 gr. 176.

Pour Cyon, ces recherches démontrent qu'il se forme dans le foie.

### **Injection intra-veineuse d'urée.**

Injection en 10 min. de 150 c. c. d'une solution d'urée saturée à + 20° ; à la fin de l'injection on prend du sang artériel, on trouve 3 gr. 40 d'urée ‰, c'est-à-dire 3 fois la proportion existant chez le chien en digestion de viande ; chez un second chien il trouve 3,50, c'est-à-dire encore trois fois.

### **Urée dans le sang des lapins.**

(Ayant mangé des choux et du son humecté d'eau).

5 à 6 h. après le repas il a trouvé pour le 1<sup>er</sup> 0,14 ; pour le 2<sup>e</sup> 0 gr. 36 d'urée.

Chez un lapin, qui n'avait pas mangé depuis 24 h., il a noté 0 gr. 28 d'urée.

### **Influence de l'urée sur la sécrétion urinaire.**

Chez un animal porteur d'une fistule de l'uretère, on fait une injection intra-veineuse d'urée ; presque immédiatement la sécrétion *rénale s'active* ; la dose est portée de 1 gr. 50 à 2 gr. pour la proportion d'urée du sang ; cette suractivité est due à la présence de l'urée ; l'accroissement de cette dernière pendant la digestion est une des causes de l'activité rénale à cette période. (Picard, 1881, *Journ. anat. et phys.*)

### **Urée après la ligature des uretères.**

Ludwig et Hermann (*Sitzungsbericht der mathemat. Naturwissenschaft*, Classe der Kais. Kon. Academie in Wien, t. XXXVI, p. 349) ont fait des ligatures de l'uretère chez les animaux ; ils ont trouvé peu d'urée et beaucoup de créatine. Ce dernier corps disparaissait tandis que l'urée augmentait, si on cessait pendant quelques heures de comprimer l'uretère ; dans un cas de ligature de 4 jours on ne trouva ni urée ni créatine, mais une substance analogue à la leucine.

Chez un chien mort 2 jours après avoir subi la double néphrotomie en pleine digestion, Picard a trouvé 0 gr. 50 ‰ c'est-à-dire 8 fois la proportion existant dans le sang initial.

### **Influence de l'hémorragie, qui tend à élever la proportion d'urée du sang.**

1<sup>re</sup> *Analyse* : sang pris à une heure, 1 gr. 20 ‰ ; 2<sup>e</sup> *analyse* sang pris à 1 h. 30, 1 gr. 50. (Picard. *Journ. anat. et phys.*, 1881.)

Dans l'hémorragie, il y a ralentissement de sécrétion urinaire ; peut-être est-ce là une cause de l'accumulation de l'urée dans le sang.

## **II. DE L'URÉE DANS LES LIQUIDES DE L'ORGANISME A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE.**

1° *Sueurs*. En opérant sur 40 litres de sueurs, Fabre a obtenu 0 gr. 0424 d'urée par litre (C. R. t. XXXV, page 721). Schottin n'en a pas découvert dans la sueur normale, mais il

en a décelé dans la sueur 2 h. avant la mort (*Ueber die chemischen Bestandt im Schweiss*).

Picard applique du papier de soie sur la peau d'un homme, qui est placé dans un bain d'air chaud, puis le papier imprégné de sueur est placé dans un flacon taré ; la sueur est de 17 gr. qui renferment 0 gr. 015 ou 0 gr. 088 % ; les urines du sujet en expérience n'étaient pas albumineuses.

La sueur est, après les humeurs de l'œil, le liquide qui renferme la plus forte proportion d'urée.

2<sup>o</sup> *Humeurs de l'œil*. Millon a trouvé dans l'humeur vitrée de l'œil un résidu de 1 gr. 63, dont l'urée constituerait le tiers, c'est-à-dire 0 gr. 54 ; le fait a été confirmé par Marchand, Wœhler (*Journ. für praktische Chemie*, t. LIV, p. 245) et Regnault (*C. R. Acad. des Sc. de Paris*, t. XXXI, p. 218, 1850).

Picard prend les humeurs des yeux d'une femme morte d'une péritonite avec pleurésie puerpérale, le poids de ces humeurs est de 8 gr. qui contiennent 0 gr. 004 d'urée ou 0 gr. 50 % ; toutefois ces chiffres ne peuvent pas être considérés comme appartenant à l'état physiologique.

D'où vient cet excès d'urée ? impossible à expliquer, dit Picard.

3<sup>o</sup> *Liquide amniotique*. Rees (*London med. Gaz.*, 1839, p. 462), Wœhler (*Ann. der Chem. und Pharmacie*, t. LVIII, p. 98), Regnault (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, t. XXXI, p. 218) ont rencontré de l'urée dans ce liquide. Avant eux, Frommherz et Guggert, cités par Virchow (*Gesammelte Abhandl. zur Wissenschaft Medizin*, 1856, p. 845) avaient déjà signalé la présence de l'urée dans le liquide amniotique.

Cependant Mack et Scherer ne parvinrent pas à l'y découvrir (*Pharm. Centralblatt*, p. 573, 1846.)

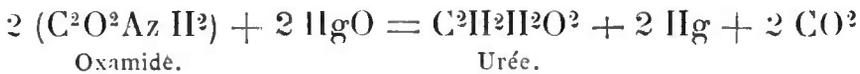
Dans une première expérience, Picard a recueilli, par ponction de la poche, 68 gr. de liquide amniotique, qui contenait 0 gr. 095 % d'urée (l'urine de l'accouchée n'était pas albumineuse).

Dans une seconde expérience, 332 gr. de liquide amniotique renfermaient 0 gr. 089 d'urée ou 0 gr. 0267 %

Ce liquide amniotique contient plus d'urée que le liquide de l'ascite, mais moins que la sérosité du vésicatoire.

4° *Urine*. C'est dans l'urine que Boerhaave, Margraff, Schlosser et Pot ont entrevu l'urée ; Rouelle le cadet décrivit quelques-unes de ses propriétés, telles que sa déliquescence, sa solubilité dans l'alcool, sa conversion en carbonate d'ammoniaque ; il lui donna le nom de *matière savonneuse*. (*Journ. de médecine*, nov. 1753.) Chelle l'appela *matière extractive* huileuse. Cruikshank décrivit sa combinaison cristalline avec l'acide nitrique. il la nomma *matière extractive* animale. Fourcroy et Vauquelin lui donnèrent le nom d'urée. (*Système des connaissances chimiques*, t. X, an IX, p. 153.)

En 1828, Wœhler prépare artificiellement l'urée par transformation du cyanate d'ammoniaque, à l'aide de la chaleur. Williamson, guidé par des considérations théoriques, cherche des moyens de transformer l'oxamide en urée.



Liebig montre que l'acide oxalurique se transforme en urée et en acide oxalique par l'ébullition prolongée. Gregory fait voir que sous l'influence de la distillation sèche, de différents agents oxydants (peroxyde de plomb, bichromate de potasse), l'acide urique fournit de l'urée.

Liebig démontre que l'oxamide, en passant à travers un tube chauffé au rouge, donne beaucoup d'urée. (*Pogg. Ann.*, t. XXXI, p. 333.)

On a encore préparé artificiellement l'urée en décomposant le fulminate de cuivre ammoniacal par l'hydrogène sulfuré ; une portion de l'acide fulminique se transforme en urée. Ajoutons que l'allantoïne, l'alloxane et la murexide, traités par des oxydants, fournissent de l'urée.

5° *Bile*. Kühne a rencontré de l'urée dans un calcul biliaire. Picard prend 250 gr. de bile fraîche de bœuf, dans laquelle il verse de l'acétate de plomb, puis quelques gouttes d'acide sulfurique ; enfin il traite par l'alcool et l'alcool éthéré, puis il évapore ; l'analyse donne 0 gr. 082 ou 0 gr. 030 % d'urée.

6° *Salive*. On indique la quantité de 0 gr. 009 %.

Chez un sujet sain, à la suite d'injection de pilocarpine, Yvon et Debove ont rencontré 0 gr. 156 d'urée.

Pettenkofer en signale l'existence dans la salive normale

(*Repertor. für die Pharm.*, 1848, t. 41, p. 289). Dans une analyse, Picard opère sur 20 gr. de salive (les urines n'étaient pas albumineuses) ; il trouve 0 gr. 007 ou 0 gr. 035 % d'urée.

7° *Lait*. Picard a dosé l'urée dans 105 gr. de lait provenant d'une pluripare (urines non albumineuses) ; en employant les mêmes procédés analytiques que pour le sang, il a trouvé 0 gr. 013 ou 0 gr. 0113 %.

8° *Sérosité de vésicatoire*. Picard a recherché l'urée dans 14 gr. de sérosité et a trouvé 0 gr. 009 d'urée ou 0 gr. 06 % (les urines du patient n'étaient pas albumineuses).

### III. DE L'URÉE CHEZ LE FŒTUS ET LE NOUVEAU-NÉ.

Bischoff a constaté la présence de l'urée dans le liquide de l'allantoïde des animaux (*Entwickelungsgesch.*, 1842, p. 517) ; Stass en a démontré l'existence dans l'allantoïde de la femme (*Arch. gén. de médecine*, 1850, 2<sup>e</sup> vol., p. 367). D'après Rayer et Guibourt, l'urine des enfants à la mamelle ne contiendrait pas d'urée (*Traité des maladies des reins*, 1<sup>er</sup> vol., p. 61). La seule analyse d'urine de fœtus d'après Virchow serait due à Prout, qui rencontra dans cette urine de l'albumine, de l'acide urique et des traces d'urée (*London medical Gazette*, juin 1843). Virchow constate l'existence de l'urée dans l'urine du fœtus sans en faire le dosage (*Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftl. Medizin von Virchow*, Francfort, 1856).

Picard recueillait l'urine des nouveau-nés en adaptant un cylindre de caoutchouc, qui était fixé à l'aide de collodion, mais il y avait un inconvénient, c'est l'irritation produite par ce dernier. Quoi qu'il en soit, l'urine obtenue : 1<sup>o</sup> 5 heures après la naissance renfermait 0 gr. 844 % ; 2<sup>o</sup> un jour après, elle contenait 0 gr. 950 et 0 gr. 560 % ; 3<sup>o</sup> 4 jours après 0 gr. 277 % ; 4<sup>o</sup> 5 et 6 jours après 0 gr. 400 % ; 5<sup>o</sup> 6 et 8 jours après 0 gr. 250 % ; 6<sup>o</sup> Deux mois et demi après un gr. et 5 mois 0 gr. 750 %, proportionnellement la quantité d'urée chez le nouveau-né serait 2 fois moins grande que celle de l'adulte ; on essaie de l'expliquer pour l'assimilation prédominante chez le nouveau-né.

Martin et Ruge (*Zeits. für Geburtsh.*, B. 1, n<sup>o</sup> 2, 1875, et *Revue des Sciences médicales*, t. VIII, p. 256, 1876) ont trouvé les quantités suivantes d'urée, sécrétée en 24 heures ;

	gr.		gr.
1 <sup>er</sup> jour..	0.0763	6 <sup>e</sup> jour..	0.1817
2 <sup>e</sup> — ..	0.0783	7 <sup>e</sup> — ..	0.2567
3 <sup>e</sup> —	0.2504	8 <sup>e</sup> — ..	0.2284
4 <sup>e</sup> — ..	0.1827	9 <sup>e</sup> —	0.1624
5 <sup>e</sup> — ..	0.1358	10 <sup>e</sup> — ..	0.1505

Pour ces observateurs, la quantité moyenne excrétée en 24 heures pendant les premières semaines serait de 0 gr. 1923, c'est-à-dire 180 fois plus petite que celle qui est excrétée par l'adulte dans les mêmes conditions ; à partir du 10<sup>e</sup> jour, la quantité augmente, elle serait de 3 gr. à deux mois et demi, cinq mois, de 14 gr. pendant la 3<sup>e</sup> année.

Parrot et A. Robin (Etudes pratiques sur l'urine normale des nouveau-nés, *Arch. gén. de médecine*, 1876, p. 129) n'ont étudié que l'urine du matin et ont rapporté au litre d'urine, les quantités d'urées dosées ; un litre d'urine contient en moyenne 3 gr. 03 d'urée chez les enfants d'un jour à un mois (poids moyen 3 k. 850 ; on obtient 0 gr. 8) par kilogr. d'enfant).

Pendant les 4 premiers jours l'urine renferme des quantités d'urée graduellement décroissantes, de 7 gr. 05 à 2 gr. par litre et de 1 gr. 89 à 0 gr. 55 par kilogr. d'enfant. Du cinquième au neuvième jour, l'abaissement se prononce davantage, on obtient 1 gr. 70 par litre ou 0 gr. 47 par kilogr. Le dixième jour, il y a tendance à l'augmentation de l'urée, on trouve 2 gr. 39 par litre ou 0 gr. 60 par kilogr. Du onzième au trentième jour, l'augmentation s'accuse, les enfants éliminent 2 gr. 73 par litre, 0 gr. 73 par kilogr. Ces auteurs n'ont pas poursuivi leurs recherches au delà du premier mois.

#### IV. DOSE MORTELLE DE L'URÉE EN INJECTION INTRA-VEINEUSE. (QUINQUAUD. *Soc. biol.*, 1885.)

Dans une première expérience, on injecte dans la saphène d'un chien 49 gr. d'urée dissous dans 95 c. c. d'eau. Quelques minutes après l'injection, l'animal succombe avec une température de 36°3, la dose étant de 10 gr. par kilogr. d'animal.

Dans la seconde expérience, la dose est de 6 gr. d'urée par kilogr. ; la mort survient pendant la nuit.

Dans la troisième, on injecte 4 gr. par kilogr.; le chien succombe également dans la nuit; le sang du ventricule droit renfermait 0 gr. 184 %

Dans la quatrième, l'injection intra-veineuse est de 3 gr. par kilogr., le sang contient 13 minutes après l'injection 0 gr. 236 % au lieu de 3 gr. 80; le chien meurt pendant la nuit.

Le cinquième chien ne reçoit que 2 gr. par kilogr., le sang, dix minutes après l'injection, ne renferme que 0 gr. 197 d'urée %

Au sixième chien, on injecte 3 gr. d'urée par kilogr. L'animal succombe 11 heures après. Le sang pris après la mort contient 0 gr. 267 %

Le septième chien, auquel on injecte 4 gr. d'urée par kilogr. succombe pendant la nuit.

Enfin, au huitième chien, on injecte 4 gr. d'urée par kilogr., il meurt dans la nuit avec 0 gr. 127 d'urée % dans le torrent circulatoire.

La dose d'urée qui détermine la mort par injection intra-veineuse est donc de 3 gr. par kilogr.; à cette dose l'animal meurt après un temps variable, parfois onze jours. A la dose de 2 gr. par kilogr. l'urée ne produit pas la mort. A dose plus élevée (4 gr., 6 gr., 10 gr. par kil.), la mort arrive soit immédiatement après, soit pendant la nuit suivante.

**Proportion d'urée dans le sang, immédiatement après la mort à la suite d'injection intra-veineuse (4 gr. par kilogr.).**

	Urée gr.	
Sang pris après la mort dans v. droit....	0.168	p. %
Humeur aqueuse. ....	0.184	
— vitrée. ..	0.186	
Cerveau et cervelet.. ..	0.101	
Moelle épinière et bulbe. ..	0.126	
Rate.. .. .	0.227	
Muscles....	0.120	
Reins.. .. .	0.206	
Foie.	0.140	

Le sang, les humeurs, les tissus contiennent après la mort de grandes quantités d'urée; même dans les cas où l'animal

a succombé 11 jours après une injection de 3 gr. par kilogr. on retrouve encore dans le sang une forte proportion d'urée (1 gr. 267 p. %, chez le sixième chien) ; la forte proportion du rein s'explique par ce que l'organe était en pleine activité excrétoire.

V VARIATIONS DE L'URÉE DU SANG ET DES VISCÈRES PENDANT LA DIGESTION D'ALIMENTS AZOTÉS.

Quelques observateurs, Weigelin en particulier, ont montré que la quantité maxima d'urée excrétée était atteinte vers la sixième heure après le repas. D'après la théorie régnante, cette urée devait provenir du sang : voici une expérience qui le démontre : à 10 heures du matin, un chien mange 750 gr. de viande ; préalablement, on analyse le sang de la veine jugulaire qui contient 0 gr. 011 d'urée % ; à 11 heures le sang renferme 0 gr. 038, à midi 0 gr. 044, à 1 heure 55 minutes 0 gr. 061 (3 heures 55 après le repas), à 5 heures 0 gr. 044, le lendemain 0 gr. 018. Ainsi l'urée augmente dans le sang, suit une courbe ascendante, arrive à son maximum 4 heures environ après le repas ; l'accroissement de l'excrétion uréique est en rapport avec une augmentation dans le torrent circulatoire. (Quinquaud. *Soc. biol.*, 1884, séance du 11 octobre.)

Mais cette plus grande quantité d'urée peut s'expliquer par une circulation plus active ou par une action viscérale ? Des chiens à peu près du même poids ont été soumis au même régime pendant quelque temps, puis les uns ont été tués à jeun, par section du bulbe, les autres ont été sacrifiés par le même procédé 4 heures après un repas de viande crue :

Chiens à jeun (moyenne).	Urée gr. %	Chiens en digestion	Urée gr. %
100 gr. de sang renferment.	0.032	100 gr. de sang renferment.	0.067
100 gr. de foie —	0.021	100 gr. de foie —	0.046
100 gr. de rate —	0.076	100 gr. de rate —	0.158
100 gr. de cœur —	0.048	100 gr. de cœur —	0.102

A jeun, le sang et les tissus contiennent de faibles proportions d'urée ; pendant la digestion, ils en renferment beaucoup plus ; on a trouvé une proportion supérieure dans la rate.

Ces chiffres démontrent que, pendant l'acte digestif, il se forme de l'urée dans les viscères.

#### VI. INFLUENCE DE LA LIGATURE DE L'URETÈRE SUR L'EXCRÉTION DE L'URÉE.

Expérience d'Hermann, 24 heures après la ligature de l'uretère, le liquide accumulé au-dessus de la constriction ne contient que des traces d'urée ; mais après l'enlèvement de la ligature, le liquide excrété devient riche en urée parce que les lésions ne sont pas encore profondes.

Si l'anurie a duré un certain temps, la mort survient par urémie, même si l'obstacle au cours de l'urine a disparu avec ou sans liquide sécrété ; la persistance de l'urémie s'explique par les lésions rénales.

A la suite de recherches multipliées, Picard, en 1866, résume ainsi qu'il suit son opinion :

La quantité normale d'urée dans le sang humain est de 0 gr. 016 %. Le sang du placenta contient un excès d'urée ; le sang de la femme enceinte en contient probablement moins qu'à l'état normal. L'influence de la constitution, de l'âge, du sexe, de l'alimentation, etc., n'est pas encore connue.

#### VII. EXHALATION PULMONAIRE DE L'ACIDE CARBONIQUE A LA SUITE D'INJECTIONS INTRA-VEINEUSES D'URÉE.

EXPÉRIENCE 1<sup>re</sup> Un chien de 9 k. 050 exhale 1 gr. 08 d'acide carbonique en 5 m. 15'' Injection de 4 gr. d'urée par kilogr. à une heure de l'après-midi ; à 4 h. 30 m. l'exhalation pulmonaire donne 0 gr. 59 d'acide carbonique en 5 m. 20''

EXPÉRIENCE II. Un chien de 4 k. 650 exhale 1 gr. 27 d'acide carbonique en 10 m. 10'' ; à une heure fin de l'injection d'urée (2 gr. par kilogr.), le lendemain il exhale 1 gr. 23 en 10 m. 10'', chiffre sensiblement égal au nombre normal.

Ainsi l'exhalation pulmonaire de l'acide carbonique peut diminuer de moitié quelques heures après une injection d'urée à 4 gr. par kilogr. ; tandis qu'elle ne paraît pas subir de modification après une injection de 2 gr. par kilogr.

### VIII. GROSSESSE.

Pendant les derniers temps de la grossesse, la quantité d'urée excrétée en 24 heures dépasse la moyenne physiologique ; la quantité varie de 30 à 38 gr. (Quinquaud.)

#### Observations.

OBS. I. — Femme de 29 ans, au neuvième mois de la grossesse. 310 gr. de sang provenant d'une saignée contiennent 0,035 d'urée ou 0 gr. 0113 ‰. Les urines de 24 h. (1200 c. c.), non albumineuses contiennent 17 gr. 16 d'urée.

Ici le chiffre de l'urée du sang est de 5 milligr. au-dessous de la moyenne ; ce fait s'explique peut être, ajoute Picard, par accumulation d'urée dans le sang du *placenta*, comme nous l'avons constaté dans 2 expériences et comme l'ont signalé les auteurs. Cette analyse de sang concorde avec les travaux de Becker, qui a constaté vers la fin de la grossesse une diminution d'urée.

OBS. II. — *Analyse du sang de deux placentas et d'un sang fœtal.*

1<sup>re</sup> *Exp.* 20 gr. de sang placentaire, immédiatement après la section du cordon, contenaient 0 gr. 0125 ou 0 gr. 062 ‰ d'urée.

2<sup>e</sup> *Exp.* 14 gr. de sang placentaire renfermaient 0 gr. 004 ou 0 gr. 028 d'urée ‰.

3<sup>e</sup> *Exp.* 18 gr. de sang de la portion fœtale du même cordon contenaient 0 gr. 005 ou 0 gr. 027 d'urée ‰.

M. Picard n'a pas pu obtenir séparément le sang artériel et le sang veineux du fœtus.

#### *Analyse du sang deux jours après les couches.*

25 juin. — Saignée de la femme qui a fourni le sang du placenta ; 80 gr. de sang contenaient 0 gr. 015 d'urée ou 0 gr. 0187 ; les urines de 24 heures légèrement albumineuses renfermaient 29 gr. 52 d'urée ; le 5 juillet les urines ne contenaient plus d'albumine.

### Après l'accouchement.

Dans les 24 heures qui suivent l'accouchement, l'urée tombe à 20 ou 22 gr. ; mais le second ou le 3<sup>e</sup> jour, au moment dit de la fièvre de lait, l'urée augmente, au moment où il y avait glycosurie d'après de Sinéty

En voici un exemple :

Accouchement du 21 avril T. V.	37°5			
—	22	—	37°6	18 gr. d'urée.
—	23	—	37°6	34 gr montée du lait
—	24	—	37°5	25 —
—	25	—	37°4	22 —

Les jours suivants la nouvelle accouchée rend 20 à 22 gr. (Quinquaud. Le puerpérisme infectieux, th. Paris 1872, n° 211.)

Le Professeur Brouardel, à la fin de son beau mémoire, *l'urée et le foie* (*Arch. de phys.*, 1876, p. 612) résume son opinion en disant : « Nous croyons avoir prouvé que, dans les maladies du foie, la quantité d'urée sécrétée et éliminée en 24 heures est sous la dépendance de deux influences : 1° l'intégrité ou l'altération des cellules hépatiques ; 2° l'activité plus ou moins grande de la circulation hépatique. Il en résulte que, en clinique, on pourra utiliser les variations de la quantité d'urée éliminée par les urines (les reins étant sains) pour établir le diagnostic et le pronostic des lésions du foie.

### IX. SÉNILITÉ.

OBS. I. — Femme de 71 ans, ayant eu il y a 5 ans une attaque d'apoplexie avec hémiplegie, 160 gr. de sang provenant d'une saignée contiennent 0 gr. 08 d'urée ou 0 gr. 05 ‰. Les urines de 24 heures (820 c. c.) non albumineuses renferment 23 gr. 37 d'urée. Picard se demande comment on peut expliquer cet excès d'urée : s'agit-il d'un rein sénile ? ou bien chez les gens âgés la désassimilation l'emporte-t-elle sur l'assimilation ? l'auteur ne résout pas le problème.

Dans une 2<sup>e</sup> analyse, 200 gr. de sang contenaient 0 gr. 062 d'urée ou 0 gr. 031 ‰ ; les urines de 24 heures (1600 c. c.), non albumineuses, renferment 20 gr. d'urée.

# TROISIÈME PARTIE

## ETUDE PATHOLOGIQUE



### CHAPITRE PREMIER

## Urée dans le sang et les sécrétions

---

### Urée dans les maladies.

*Cl. Bernard* a calculé que le fébricitant élimine une fois et demie plus d'urée que le sujet bien portant.

*Ewald* (de Berlin) a constaté que cet excès d'urée s'accompagne d'une augmentation d'acide carbonique qui, au lieu de 12 %, chiffre ordinaire, serait chez les fébricitants de 16 à 17 %. Il ne faut pas croire qu'il y ait toujours corrélation entre la température et le poids de l'urée éliminée. Il arrive souvent que l'urée diminue, tandis que l'hyperthermie persiste ; elle augmente souvent au moment de la crise.

En général, on peut dire que l'urée croît avec la température ; il y a cependant quelques exceptions ; ainsi, dans certaines formes fébriles d'ictère grave, l'urée diminue et même disparaît. Il arrive souvent que, même lorsque la fièvre est tombée, l'augmentation d'excrétion d'urée se maintient quelques jours, comme si l'élimination d'un excès produit par la fièvre se continuait.

#### I. VARIATIONS DE L'URÉE DE L'URINE DANS LES MALADIES.

De nombreux médecins ont cherché à résoudre cette question ; nous rappellerons leurs travaux. Nous-même, avec notre

élève le Dr Fouilhoux (thèse de Paris 1874), nous nous sommes occupés du problème.

a. *Fièvre intermittente.* — Avant l'apparition du frisson, l'urée et l'extractif augmentent dans les urines et dans le sang ; puis les émonctoires entrent en jeu pour l'élimination de ces déchets (Chalvet) ; le maximum de l'urée se produit entre le stade de fusion et celui de la chaleur ; elle diminue ensuite et tombe à la moitié vers la défervescence ; parfois le maximum est survenu avant l'accès et le minimum après.

Les substances extractives subissent ordinairement des variations inverses et simultanées.

Aux différentes périodes de l'accès fébrile, le chlorure de sodium et l'urée éprouvent des oscillations inverses.

Pour bien étudier ces faits, il est utile de comparer les urines des jours fébriles aux urines des jours apyrétiques, la différence peut être d'un tiers, (Traub, Jochmann, Moos, S. Ringer Hirtz.)

Pendant la phase cachectique et anémique l'urée diminue pour augmenter dans la période de réparation. Exemple : un homme de 46 ans, robuste, prend la fièvre intermittente en Turquie, il s'anémie et pendant deux mois, l'urée ne dépasse guère 13 gr. qu'au moment des accès ; puis survient de la diurèse, 3.800 gr. et 5.000 gr. d'urine ; en même temps le chiffre de l'urée atteint 16 gr. 15 et 23 gr.

Dans cette phase cachectique, l'urée est en petite quantité dans les urines, mais elle augmente au moment des accès. Exemple : un homme de 35 ans a une fièvre intermittente avec accès irréguliers ; le 3 novembre, il éprouve le matin un accès avec 41°2, le 4 l'analyse de l'urée donne 12 gr. 60 ; tandis que ce même jour le malade n'a pas d'accès et l'urée de ce jour est de 8 gr. 45 ; le lendemain, apyrétique, on note 8 gr 70.

b. *Choléra.* — Chalvet a noté dans les urines d'un cholérique délirant des traces impondérables d'urée et 4 gr. de matières extractives par litre ; dans le sang 3 gr. 60 ‰ d'urée et 19 gr. 60 de matières extractives. Pendant la période de réaction, avec le rétablissement de la fonction rénale, il a trouvé 28 gr. 60 d'urée par litre et 22 gr. de matières extractives ; il y a donc rétention des produits excrémentitiels, qui jouent un rôle dans la production de l'état typhoïde. Avant cette période,

l'urée s'élimine en très minime quantité par les vomissements, les déjections et les sueurs ; on a observé, quoique rarement, une farine blanchâtre formée de graisse et d'urates, déposée sur la peau par la sueur ou une véritable cristallisation d'urée (Hamernick, Schottiz, Griésinger).

La fonction vicariante digestive est illusoire (*Juventin*, th. de Paris, 1874). de grandes quantités de matières vomies contenaient à peine 0 gr. 15 d'urée ; les matières fécales en contenaient moins ou pas du tout ; les urines n'en renfermaient que 0 gr. 0015. 3 gr. 48, 6 gr., 8 gr.

Il y a donc accumulation d'urée dans le sang ; une preuve directe, c'est l'augmentation dans le liquide de la vessie lorsqu'il se produit de l'hématurie.

c. *Typhus*. — A la période d'état, Vogel a trouvé 40, 50 et 55 gr. d'urée ; au moment de la chute de la fièvre, il a trouvé 20 gr avec augmentation pendant la convalescence ; à l'approche de la mort, on l'a vue s'abaisser à 20, 10 et 5 grammes.

d. *Fièvre typhoïde*. — Pour Hirtz, l'urée dépasse rarement la moyenne physiologique ; nos analyses confirment cette proposition. Hirtz a constaté que les matières extractives sont au maximum alors que l'urée est au minimum ; avec la défervescence, elles tombent à 12 gr., l'urée à 32, tandis qu'à la période d'état, il y avait 45 gr. d'extractif et 23 gr. d'urée. Hepp a observé ce rapport inverse.

C'est au début de la fièvre typhoïde que l'urée est en augmentation ; elle diminue ensuite surtout pendant l'adynamie pour s'accroître vers la convalescence ; toute évacuation brusque et abondante d'urée est une crise de bon augure.

e. *Fièvres éruptives*. — Andral a trouvé 30 gr. d'urée par litre le deuxième jour d'une fièvre d'invasion de la variole ; le jour de l'éruption, Chalvet a obtenu 18 gr. 24 par 380 gr. d'urine. Laborde a rencontré beaucoup d'urée dans la variole, la rougeole, l'érysipèle et la varioloïde ; l'excès d'urée ne se montrait qu'un à deux jours avant l'éruption et un à deux jours après.

f. *Accès fébriles divers*. — Avant le frisson de la fièvre hectique des tuberculeux, S. Ringer a constaté une augmentation d'urée, un maximum d'urée pendant le frisson ; le même accrois-

sement d'urée se rencontre au début des maladies fébriles.

On voit parfois apparaître des accès de fièvre dans les maladies des voies urinaires et des voies biliaires ; dans certains cas aussi l'on trouve un abaissement de l'urée et des autres matières organiques au lieu d'une augmentation.

Hoeppfner, dans sa thèse de Paris, soutenue en 1872, cite le cas d'une femme de 45 ans, aménorrhéique, chez laquelle survenaient des frissons avec accidents nerveux ; la température s'élevait à 40° et l'analyse des urines dénotait un abaissement du taux des matières organiques.

Dans un cas d'angéiocholite lithiasique, Regnard (*Soc. biologie*, 1873) a constaté que les jours d'accès, avec une température de 39°, 40°5, l'urée descendait à 9 gr. et même à 4 gr., alors que la normale était de 12 et de 15 grammes. Pour expliquer ces faits il faut faire entrer en ligne de compte et la septicémie et les troubles digestifs.

Quand une partie importante du foie a été détruite par la maladie, l'urée éliminée est considérablement diminuée ou même l'urée disparaît (Parkes) dans Murchinson.

*g. Ictère grave.* — Les analyses de Frerichs ne sont pas assez précises.

*h. Intoxication phosphorée.* — Expérience de Lecorché (*Arch. de phys.*, t. II, 1869, p. 110) : un chien adulte reçoit à un repas pendant 3 jours, 0 gr. 15 de phosphore dans l'huile, mort le quatrième jour ; dès le second jour de l'intoxication, le chiffre de l'urée va toujours baissant.

Le Prof. Brouardel a fait 4 expériences : l'urée a été dosée par l'hypobromite (procédé Esbach) ; le phosphore a été introduit sous la peau à l'aide d'une sorte de seringue d'Anel contenant de l'huile phosphorée préparée d'après le procédé Méhu ; les chiens ont pu manger jusqu'au dernier moment une pâtée composée avec de la viande bouillie, circonstance qui favorisait plutôt l'élévation du taux de l'urée.

	Urines	Urée	
	—	gr.	
26 nov..	200 c.c.	29.4	par jour chien de 10 k.
28 nov..	300 c.c.	39.1	—
30 nov.	250 c.c.	32	—

Le 8 décembre on injecte 2 gr. 5 d'huile phosphorée ; le 9 décembre urines 500 gr., urée 30 gr. Deuxième injection d'huile ; le 10 décembre le chien urine 500 gr. et 18 gr. d'urée. Troisième injection ; le 11 décembre vomissements alimentaires et un peu de diarrhée : urines de 19 h. 200 gr., urée 4 gr. 64. Mort. Autopsie : dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques.

Du 16 au 21 décembre, l'urée oscille de 21 gr. 8 à 17 gr. par jour ; le 21 décembre, injection de 1 gr. 50 d'huile phosphorée ; le 22, l'urée est à 28 gr., le 23 à 26 gr. Deuxième injection ; le 24, 16 gr. 50 et le 25, 12 gr. d'urée. Le 26, troisième injection, urée 8 gr. 8. Il meurt sans vomissements avec un peu de diarrhée. Autopsie : dégénérescence graisseuse. Dans une dernière expérience, chaque fois qu'une nouvelle injection est pratiquée, l'urée se trouve augmentée.

i. *Ictère pseudo-grave*. — A une diminution notable d'urée a succédé une excrétion abondante d'urée ; l'état général est grave tant que les quantités d'urine et d'urée ont été très petites ; au contraire, l'état général s'est amendé dès qu'a paru la crise urinaire.

1<sup>re</sup> OBSERVATION.

		Urée.
Veille de la crise.	500 cc.	4.07
Jour de la crise ..	3000	31.60

2<sup>e</sup> OBSERVATION.

Veille de la crise..	150	3.06
Jour de la crise. .. ..	3500	
Le lendemain.... ..	200	20

3<sup>e</sup> OBSERVATION.

Veille de la crise..	700	14
Jour de la crise..	1750	40

Dans une belle observation du prof. Bouchard, le foie était petit, réduit au tiers de son volume normal, et l'urée était à 43 gr. par jour ; le 16<sup>e</sup> jour elle descend à 24 gr. 50 ; le 21<sup>e</sup> jour aggravation, l'urée est à 1 gr. 50 et 3 gr. 50 ; jusqu'au 57<sup>e</sup> jour,

l'urée ne dépasse jamais 9 gr. et tombe à 0 gr. 50 par jour, puis l'urée atteint de nouveau un chiffre normal.

j. *Ictère simple*. — Dès 1846, Bouchardat établit le premier que l'urée pouvait augmenter momentanément : chez le premier malade, du 13 au 14 janvier 1844, l'urine était de 3 litres 750 et l'urée de 138 gr. 60 pour les 24 heures; du 14 au 15 janvier, l'urée était à 89 gr. 18; du 15 au 16, l'urine était à 64 gr. 22.

Brouardel a trouvé 32 gr. 7, 30 gr. 61, 32 gr., 31 gr. 8, dans les cas d'ictère catarrhal simple.

k. *Section du pneumogastrique*. — Sigmund a signalé la congestion du foie et une augmentation de 2 ou 3 gr. dans la quantité d'urée excrétée en 24 heures. (*Arch. für path. Anat. und Phys. von Virchow*, 1853.)

l. *Contusion expérimentale du foie sur un chien*. — Après une contusion du foie faite sur un chien par Terrillon à l'aide d'un battoir de tonnelier, Brouardel a constaté une augmentation de la quantité des urines qui ont doublé et surtout par un *excès de l'urée*, qui a triplé pendant 3 jours. L'urée était avant la contusion de 12 et de 9 gr. Après la contusion, elle était de 31 gr. 50, 21 gr. 80 et de 32 gr.

m. *Ligature du canal cholédoque*. — M. Audigé (Recherches expérimentales sur le spasme des voies biliaires, th. inaug. 1874, n° 22, p. 54).

*Expérience*. — Le 5 novembre, ligature du cholédoque d'un chien; le 6 et le 7, sécrétion urinaire suspendue; le 8 l'urine épaissie renferme de l'urée en quantité.

Cinq jours après la ligature, l'urine ressemble à de la bile étendue et précipite abondamment des cristaux de nitrate d'urée; le dosage par le procédé d'Esbach donne 104 gr 80‰. On ne note pas la quantité d'urine.

n. *Choléra*. — Au début, anurie, puis élimination d'urine albumineuse; dans la phase de réaction, les urines sont riches en urée; accidentellement, elles peuvent contenir du sucre, qui apparaît au début de la période de réaction pour disparaître.

Buhl (*Henle's und Pfeuffer's Zeitschrift für rationelle Medicin.* 1855) a trouvé que l'urée existe en petite quantité dans l'urine du premier jour, à partir de là elle s'accroît comme le volume d'urine et du 3<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour, elle est à peu près normale. Il a trouvé 70 ou 80 gr. en 24 heures à cette période, tandis que le premier jour, elle ne dépassait pas 3 ou 6 gr. ou même elle manquait.

Bratler a noté 57 gr. d'urée au moment où l'albumine disparaissait, tandis que dans la convalescence, il n'y en avait plus que 36 gr.

Bordier, élève de Gubler (*Arch. de médecine*, 1867, p. 176) écrit : « Les urines qui, dans la période algide, témoignent d'une oxydation incomplète, contiennent, au contraire, pendant la réaction, des quantités souvent considérables d'urée et d'acide urique. »

Mon regretté maître Lorain (le Choléra à l'hôpital Saint-Antoine 1868) a écrit : « les urines abondantes de la deuxième période sont riches en produits organiques ; elles contiennent beaucoup de sels et de l'urée en quantité considérable ; l'urée et l'acide urique sont en quantité très supérieure à la quantité normale et cette excrétion existe pendant longtemps ; aussi le n<sup>o</sup> 4 a excrété en moyenne, pendant 8 ou 10 jours, au moins 41 gr. 661 d'urée par litre.... et si l'on multiplie tous les chiffres quotidiens par le chiffre des volumes d'urine, on trouve que l'excrétion pour 8 jours était de 1155 gr. 50 d'urée. D'après les données actuelles, un homme vigoureux aurait excrété 300 gr. d'urée.

Griesinger (*Traité des maladies infectieuses*, 1868, p. 197) dit : les recherches récentes n'ont fait que confirmer les anciens résultats et ont démontré *que dans le stade algide, la quantité d'urée est plus faible que dans la seconde période* et surtout que dans les états typhoïdes avec suppression complète de la sécrétion urinaire.

MM. Liouville et Gripat (*Soc. biol.* 1873, p. 318) ont observé un cholérique, âgé de 17 ans, arrivé à la période de réaction avec sueurs abondantes de la face et du cou ; dans les dernières heures de la vie et après la mort, ces régions apparaissaient comme saupoudrées d'une poussière blanche que l'analyse chimique et microscopique démontra renfermer de l'urée ; le malade n'urinait pas pendant la nuit, et à l'au-

topsie, on constata que la vessie était distendue par une urine sanguinolente ; cette hématurie était due à des infarctus rénaux.

o. *Fièvre rémittente de l'angéiocholite calculeuse.* — Dans un cas Regnard (*Soc. biol.* 1873, p. 334) a noté que les jours d'accès où la température s'élevait beaucoup, la quantité d'urée excrétée diminuait, et alors ou bien les

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Température.	37°4	40°8	38°6	37°4	36°8	39°	36°6	37°6	39°	37°
Urée, gr...	14	4	9	11	14	4	15	12	7	13
	11	12	13	14	15	16	17	18		
Température.	36°8	40°4	36°3	40°5	37°5	39°8	36°8	40°6		
Urée, gr.	15	9	12	7	16	12	18	7		

Il n'y avait pas de différence notable entre la quantité d'aliments azotés qu'il prenait chaque jour, le frisson était violent ; après 3/4 d'heure survenait une grande chaleur, puis survenaient des sueurs profuses. A l'autopsie les canaux biliaires intra-hépatiques étaient dilatés et remplis de petits calculs noirs ou d'une boue calculeuse.

La sérosité péritonéale obtenue par paracentèse contenait 2 gr d'urée par litre.

p. *Erysypèle.* — Peu de recherches ?

q. *Urticaire.* — Andral a trouvé beaucoup d'urée dans un cas d'urticaire grave avec mouvement fébrile intense.

Chalvet a toujours trouvé un excès d'urée et d'extractif dans les urines de la fièvre éphémère et dans le sang des animaux chez lesquels il produisait une fièvre gastrique artificielle.

r. *Pneumonie.* — Pendant les premiers jours fébriles, l'urée atteint 40, 50, 60 et même 70 gr. ; le maximum s'observe le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> jour. La chute de l'urée et de la température peut être de 18 à 20 gr. La convalescence commence alors, mais la moyenne normale se fait encore attendre (Vachsmuth, Vogel).

Pendant la fièvre, les matières extractives augmentent et leur diminution annonce le début de la convalescence, à moins que leur diminution ne coïncide avec des symptômes graves ; dans ce cas il y a rétention dans le sang (Hœpffner) ou pertur-

bation nutritive. La courbe de l'urée et des chlorures s'entrecroisent, sans que le fait soit spécial ; le chlore diminue dans l'urine et augmente dans les crachats. L'urée augmente avec la température lorsque la fièvre tombe, l'urée peut descendre au-dessous de la normale.

Il ne faut cependant pas s'attendre à trouver toujours une augmentation considérable d'urée, qui peut parfois être au-dessous des moyennes générales.

s. *Phthisie pulmonaire*. — La fièvre dans ces cas ne produit pas une grande augmentation d'urée ; le chiffre le plus fort a été de 14 gr. ‰ ; chez quelques malades tuberculeux dans le marasme, on note 6 gr. et même 4 ‰ (Andral) ; l'affaiblissement, les pertes par l'expectoration, les sueurs, la diarrhée expliquent pourquoi l'urée reste au taux normal ou à un chiffre inférieur.

t. *Emphysème pulmonaire*. — Dans un cas d'emphysème compliqué d'œdème, de bronchite et d'accidents dyspnéiques, Vogel a noté une diminution d'urée (10 à 12 gr.) ; les diurétiques firent remonter l'urée à 25 gr. ; plus tard la diurèse cessa et l'urée descendit à 12 gr.

u. *Affections cardiaques*. — L'élimination de l'urée subit des variations à la seconde et à la 3<sup>e</sup> période des maladies du cœur ; dans un cas Andral trouve, à peu de jours de distance, 4 gr. 8 et 22 gr. d'urée.

Au moment de la production de l'*anasarque* ou des œdèmes, l'urée diminue dans les urines ; dans un cas, l'urée descendit à 25 gr. puis s'éleva à 50 et 60 gr. lorsque survint une crise urinaire (Vogel) : ces variations se répétèrent plusieurs fois ; il y avait accumulation d'urée dans l'économie ; cette circonstance a pu faire croire que les diurétiques augmentaient la production de l'urée, tandis qu'ils favorisent simplement l'élimination de celle qui s'est accumulée dans le sang et dans les liquides épanchés ; ces agents ne contribuent à sa production qu'en rendant plus faciles les circulations locales.

v. *Rhumatisme articulaire aigu*. — Dans ces cas toutes les matières organiques de l'urine sont augmentées. Bratler a noté

60 gr. ; toutefois les sueurs et les épanchements augmentent ou diminuent suivant les circonstances (Hirtz). Dans une observation de rhumatisme articulaire suraigu, Hœpffner a constaté au moment des accidents nerveux, convulsions et coma (40° et 42°8), 25 gr. et 11 gr. d'urée, sans augmentation dans le sang.

L'urée diminue au moment de la défervescence, pour augmenter passagèrement le jour de la crise urinaire.

w. *Goutte*. — Neubauër dit qu'il n'y a pas de différence entre l'urine des accès et celle de leur intervalle. Dans plusieurs cas de goutte aiguë, le sang et la sérosité d'un vésicatoire ont renfermé un excès d'urée (Garrod).

x. *Albuminurie*. — Les proportions d'urée sont souvent normales.

Lorsque les œdèmes se produisent, on observe des oscillations irrégulières : de 28 gr. l'urée descend à 15, à 12 gr. ; quand on suit la marche des évolutions des maladies du rein, on peut dire, avec Beale, que la diminution de l'urée est un signe de l'étendue de ces lésions ; nous en exceptons certains cas d'albuminurie saturnine, à la période des vomissements et des coliques, où l'on trouve 6 à 7 fois moins d'urée ; ces variations s'accusent avec l'anémie saturnine et l'extension de la lésion ; dans ces cas l'urine et l'urée diminuent (Bouchard).

Dans un cas d'*anurie* par compression des uretères, Debove et Yvon notèrent *au dix-septième jour*, alors que les urines réapparaissaient, les variations suivantes (malheureusement on ne pouvait pas obtenir les urines de 24 h., le malade perdant ses urines) :

1 <sup>er</sup> jour, urée..	8.50 ‰
2 <sup>e</sup> — ..	10.75
3 <sup>e</sup> — ..	13.05
4 <sup>e</sup> — ..	15 »
5 <sup>e</sup> — ..	9.50
6 <sup>e</sup> — ..	14.50

Cette faible quantité est remarquable ; puisque le sang en contient, l'excrétion devrait être abondante, ce qui n'est pas ;

les fonctions rénales ne se rétablissent point, parce qu'il existe des lésions du rein depuis longtemps.

y. *Maladie d'Addison.* — Dans 2 cas Rosenstirn a trouvé une diminution permanente de l'urée et une augmentation de l'indican (*Revue des Soc. méd.*, t. I, 1872.)

z. *Cachexies.* — Quelle que soit la maladie qui amène cette altération nutritive, il en résulte une diminution des déchets, surtout des principes azotés ; l'urée peut descendre à un chiffre très faible.

a' *Affections convulsives.* — Certaines affections convulsives (éclampsie, tétanos, strychnisme, etc.) élèvent la température et diminuent la quantité d'urée. Bourneville (Th. Paris, 1870), dit-on, a trouvé dans le tétanos une ascension de température, et les urines, examinées toutes les 24 heures, ne renfermaient pas plus d'urée que chez les personnes saines.

b' *Hémorrhagie cérébrale.* — « Tout récemment, dit Bourneville (Etude de thermométrie clinique dans l'hémorrhagie cérébrale et dans quelques autres maladies de l'encéphale, Th. doct, Paris 1870, p. 109 et 110), les résultats auxquels Charcot et Bouchard sont arrivés tendent à démontrer, jusqu'à présent, que l'élévation progressive de la température dans l'hémorrhagie cérébrale coïncide avec une augmentation de l'urée, et qu'en somme on constate tous les signes de la fièvre.

Pour M. Aug. Ollivier (*Arch. de physiologie norm. et path.*) (De la polyurie et des variations de la quantité de l'urée à la suite de l'hémorrhagie cérébrale, 1876, p. 104), il semble prouvé qu'aussitôt après une attaque, la quantité d'urée diminue en même temps que la température s'abaisse, puis l'urée revient au chiffre normal qu'elle dépasse souvent. Toutefois, il existe dans ses recherches une cause d'erreur ; on n'a pas pu apprécier exactement l'urée des 24 heures, vu la difficulté d'obtenir les urines de 24 heures ; la quantité d'urée est donc *relative*, centésimale.

Joffroy a observé le dépôt de poussière *abondante d'urée* sur presque toute la surface du corps d'un malade atteint de *myélite aiguë* spontanée et qui succombait avec des symptô-

mes d'asphyxie ; il constata d'abord des sueurs abondantes et très liquides, puis les sueurs devinrent visqueuses, et enfin la peau, s'étant séchée, se recouvrit d'une poussière composée par de l'urée.

c' *Scorbut*. — Lorsque la fièvre existe, les urines ne présentent pas les caractères ordinaires de la fièvre ; l'organisme se déminéralise, se désagrège, mais ne brûle pas comme dans les affections fébriles. On trouve une augmentation de tous les principes de l'urine, excepté de l'urée, qui est en faible quantité. Leven n'a trouvé que 9 gr. 60 en 24 heures dans un cas qui présentait une température élevée. La guérison s'annonce par des proportions inverses.

d' *Leucocythémie*. — Dans un cas du D<sup>r</sup> Siger, avec rate volumineuse et la température hyponormale, le chiffre de l'urée était de 20 gr. ; sous l'influence d'inhalations oxygénées, il s'éleva à 23 gr. (*Arch. of scient. and practical Medicine*, 1873, New-York.)

e' *Chlorose*. — A priori il semble que l'urée doit être en petite quantité dans les urines. Cependant, Bouchard a constaté une augmentation des matières fixes ; peut-être existait-il un léger mouvement fébrile dans ces cas (Andral).

f' *Diabète sucré*. — Avant les travaux de Rayet et de Bouchardat, on croyait que l'urée avait diminué dans les urines des diabétiques ; mais on ne calculait pas l'urée des 24 heures ; l'élimination de l'urée en si grande quantité par les glycosuriques, dit Bouchardat, est très remarquable, surtout si on la rapproche de la diminution des phénomènes respiratoires et de l'abaissement de la température.

Au début de la maladie, on a constaté 80, 100 et 164 gr. d'urée (Cassan, th. de Paris 1875), même avec une alimentation insuffisante.

Souvent, avec la polyurie excessive, les matières extractives semblent augmenter plus que l'urée ; avec un volume normal d'urine, les matières autres que le sucre sont normales. Si la température vient à s'élever, l'urée augmente, les matières extractives diminuent et le sucre peut disparaître (Kien, Hirtz).

Lecorché considère l'azoturie comme un fait principal, la perte de ces grandes quantités d'urée par l'urine, les sueurs et les matières fécales, expliquent beaucoup mieux les accidents ultimes du diabète que la glycosurie.

Bouchard attribue à l'azoturie une grande influence sur l'aggravation de l'état général, aussi faut-il recourir aux médicaments d'épargne, opium (Lecorché), valériane (Bouchard), bromure de potassium et arsenic ; ce dernier, dans un cas de Marvaux, a fait descendre l'urée de 164 gr. à un chiffre presque physiologique.

Bien que les diabétiques aient une température ordinairement abaissée (36°, 36°5 au lieu de 37° dans l'aisselle), ce sont les malades qui éliminent la plus grande quantité d'urée 45, 50, 90, 100 gr. en 24 heures (Bouchard, Mosler, Thierfelder et Uhle).

Lorsqu'un diabétique prend la fièvre, le sucre disparaît des urines, mais la quantité d'urée persiste et même augmente.

Dans certains cas de diabète traumatique, le sucre paraît d'abord, puis disparaît ; l'urée n'augmente que progressivement et c'est au moment où le sucre a disparu que l'augmentation de l'urée est plus considérable. (Fritz, Du Diabète dans ses rapports avec les maladies cérébrales, *Gaz. hebdomadaire*, 1859.)

Certains glycosuriques, dit Bouchardat, arrivés à la dernière période de la consommation, produisent de la glycose et de l'urée aux dépens de leur propre substance (exemple les diabétiques phthisiques).

J'ai analysé les urines d'un malade mangeant à peine, qui avait rendu en 24 heures deux litres d'urine contenant 45 gr. d'urée et 51 gr. de glycose, mais jamais je n'ai observé de cas comparables à celui de Sydney Ringer que Jaccoud a fait connaître (Cliniques médicales de la Charité, 1867, p. 792) : un malade à la diète perdait en 24 heures 48 gr. d'urée et 105,5 de glycose.

Donc, nulle maladie plus que le diabète n'est capable de provoquer d'une façon permanente une augmentation aussi considérable de l'urée éliminée.

g' *Glycosurie artificielle*.— Si dans le diabète, la quantité de sucre ou de substance glyco-gène est augmentée par une désassimilation plus forte et plus intense des albuminoïdes, il

devra résulter, dans le diabète artificiel, une augmentation rapide dans la quantité de l'urée excrétée par l'urine. Jeanneret, élève de Naunyn (L'urée dans le diabète artificiel, Berne 1872), intoxique un chien soumis à la ration d'entretien, en lui faisant respirer de l'oxyde de carbone, sans tuer l'animal. Du 20 au 25 avril, la moyenne de la quantité d'urine est de 292 c. c. et la quantité d'urée de 10 gr. 78 ; intoxication par CO le 26 avril, l'animal rejette 426 c. c. et 12 gr. 24 d'urée ; du 27 au 10 mai, on note 319 c. c. et 12 gr. 82 d'urée ; intoxication par CO le 11 mai, on note 460 c. c. renfermant 14 gr. 90 d'urée ; du 12 au 24 mai, il rend 345 c. c. contenant 13 gr. 44 d'urée ; intoxication par CO, le 25 mai, on a 476 c. c. contenant 16 gr. 44 ; chaque intoxication est suivie d'une augmentation d'urée à laquelle correspond une glycosurie ; ces deux phénomènes se succèdent, ils ne sont pas contemporains ; c'est le sucre qui commence à paraître.

h' *Polyurie avec azoturie.* — Bouchardat a décrit, sous le nom de forme nouvelle de consommation, une maladie dans laquelle on ne constate qu'une légère sensibilité du foie avec augmentation de volume avec dépérissement graduel ; les urines sont de 2 à 4 litres ; les matières solides atteignent le chiffre de 221 gr., dont 133 gr. d'urée.

Dans la *polyurie* avec augmentation des produits azotés, on trouve plusieurs types, suivant que l'élimination exagérée porte sur l'urée, sur les autres principes ou sur tous à la fois (Kien).

A la période de consommation les principes excrémentitiels tombent au-dessous de la normale. Le maintien de l'urée à son chiffre normal, dans le diabète insipide ou glycosurique, est un symptôme favorable.

Dans les cas d'azoturie, les arsenicaux sont favorables chez une femme rendant 16 litres d'urine et 35 gr. d'urée ; la liqueur de Fowler (12 gouttes) fait tomber en 5 jours les urines à 8 litres et l'urée à 12 gr. Dans un cas de diabète insipide avec polyurie et azoturie (54 gr. d'urée en 24 heures), Hirne a constaté l'influence favorable de la valériane.

i' *Polyurie avec diminution d'urée.* — On peut observer de la *polyurie* simple sans excès ni diminution d'urée.

On peut rencontrer dans l'hystérie de la polyurie avec une

grande diminution d'urée, les matières extractives marchent parfois en sens inverse (Kiener, Th. Strasbourg).

j' *Hystérie normale.* — Des analyses bien conduites ont été faites par Cathelineau et Gilles de la Tourette, en voici le résumé :

	Poids k.	Moyenne Urée gr.	Moyenne théorique —	Dates et observations —
Femmes 1.	44	19.28	16 à 22	du 24 avril au 3 juin 1888.
2.	69	26.60	24 à 30	du 6 au 13 juillet.
3.	39.500	18.85	16 à 20	du 7 au 15 juillet.
4.	46.600	17.90	17 à 23	du 19 au 27 juillet.
5.	51	20.75	19 à 25	du 30 avril au 7 mai.
6.	49	19.50	18 à 24	du 31 mai au 16 juin.
7	46.500	18.10	18 à 25	du 12 au 20 juin.
Hommes 1	53	18	19 à 25	du 27 mai au 3 juin.
2.	55	21.20	20 à 27	du 21 au 29 mai.
3.	60	19.43	20 à 27	du 30 mai au 6 juin.

Ces auteurs en ont conclu que chez les hystériques, en dehors des manifestations pathologiques de la névrose, autres que les stigmates permanents, la nutrition s'effectue normalement, le taux des excréta urinaires rapportés au kilogr. d'individu sain est exactement superposable à ce qui existe chez ce dernier.

k' *Oligurie et anurie hystériques.* — On trouve des observations rigoureuses de ces faits (Charcot, Fernet, Secouet, etc.).

La sécrétion urinaire peut être réduite à quelques centimètres cubes. élimine de faibles quantités d'urée. L'émonctoire est en partie suppléé par la surface digestive. Les matières vomies renferment beaucoup d'urée, de telle sorte que la proportion contenue dans le sang n'est pas de beaucoup supérieure à la normale (Charcot et Gréhant); cette sortie supplémentaire serait insuffisante s'il n'existait pas un ralentissement nutritif.

L'élimination supplémentaire d'urée par l'estomac est liée à l'insuffisance ou à la suppression de l'excrétion urinaire. On

connaît, dans la maladie de Bright, l'élimination de l'urée par l'intestin. Frerich dit avoir constaté la présence du carbonate d'ammoniaque dans les liquides venant de l'estomac et Hepp, de Strasbourg (Challan, Th. Strasbourg), aurait décelé la présence de l'urée dans les matières vomies et les matières intestinales. Chez une femme albuminurique, avec vomissements répétés, Ern. Hardy a obtenu :

Urines	Urée	Mat. vomies	Urée
gr.	gr.	gr.	gr.
1180	10.02	780	1.32
750	8.25	480	1.22
480	4.08	350	1.18

Fernet. — Oligurie. Anurie hystérique et vomissements qui les accompagnent. (*Union Soc. méd. Hôp.*, 1873.)

L'analyse chimique des matières vomies révèle un nouveau caractère, qui achève de démontrer le lien qui unit les vomissements à la suppression urinaire : on trouve de l'urée dans les matières vomies, il se passe quelque chose d'analogue à ce qui arrive chez les animaux auxquels on a enlevé un rein.

Analyse de Gréhant : 22 centilitres d'urine donnent, chez le malade de Charcot, 0.179 d'urée ; le même jour, les vomissements s'élevant à 1 litre 460 donnèrent 3 gr. 699 d'urée. Une analyse du sang faite durant la période d'anurie ne dénota pas d'accroissement sensible de la quantité d'urée.

Du 18 au 31 mars, la moyenne quotidienne des matières vomies fut de 500 gr. et des urines de 300 gr. La moyenne quotidienne des urines a été de 206 gr. renfermant 3 gr. 095 d'urée ; moyenne des vomissements, 362 gr. renfermant 2 gr. 138 d'urée.

Pour la malade de Fernet, l'analyse fut faite par Ern. Hardy (procédé Lecomte). Quantité d'urée des matières vomies était de 1 gr. 89, 0.63, 0.58, 0.66, 0.75, 0.98, 1 gr. 08, 0.55, tandis que dans les urines on trouvait 4 gr. 50 d'urée.

## II. — URÉE DANS LES INTOXICATIONS.

a. *Urée dans l'urine de malades atteints d'empoisonnement mercuriel aigu.* — M. Bouchard (*Soc. biol.*, 1873) a trouvé 3 gr.

60 d'urée par litre ou 0 gr. 54 centigr. en 24 heures (en 24 heures les urines étaient de 150 c. c. 5 jours après la cessation des frictions mercurielles) ; le lendemain le malade excréta 165 c. c. d'urine avec 3 gr. 68 d'urée par litre. soit 0 gr. 607 milligr. en 24 heures. En somme, le malade rendait 50 fois moins d'urée qu'un homme sain ; il y avait aussi de l'albumine en quantité très appréciable. Dans d'autres empoisonnements métalliques, on voit, dit-il, s'abaisser le chiffre de l'urée. Chez de nombreux malades atteints d'intoxication saturnine, il a vu l'abaissement du chiffre de l'urée qui peut aller à 4 gr. par jour et la diminution de l'acide urique.

### *Intoxication par le sublimé.*

Wright a signalé l'urée dans la salive d'un chien empoisonné par le sublimé.

b. *Urée des urines pendant la période aiguë des accidents saturnins.* — M. Bouchard (Soc. biol., 1873) constate que la proportion d'urée et de matière extractive était beaucoup plus faible dans l'urine de ces malades que dans une même quantité d'urine normale.

Brouardel (L'urée et le foie. *Arch. physiol.*, 1876, p. 610) cite 2 séries d'analyses de malades atteints de colique saturnine : l'un le 27 septembre et le 28 il nota 450 gr. d'urine renfermant 3 gr. 14 ; le 29 il note 500 gr. contenant 4 gr. 03 et le 30 septembre 1.000 gr. d'urine et 8 gr. 06 d'urée ; de plus, ce savant conclut que la quantité d'urée suit les variations du volume du foie.

*Carville* (Soc. biol., 1873) a vu chez une femme empoisonnée par le phosphore, l'urée recouvrir la peau de la face dans les derniers moments de la vie.

### III. — DE L'URÉE DANS LES MALADIES CHIRURGICALES, INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

D'après Romelaere et Thiriar, dans les affections abdominales cancéreuses, le chiffre de l'urée descend et finit par rester inférieur à 12 gr.; cette donnée pourrait servir de moyen de

diagnostic dans les cas où le sujet n'est ni tuberculeux ni albuminurique, deux circonstances amenant également de l'hypoazoturie

La moyenne de la quantité d'urée, trouvée par le dernier auteur, serait de 12 gr. ; au-dessous de ce chiffre le cancer pouvait être affirmé.

J.-L. Championnière a repris cette étude (Acad. des Sciences, Soc., chirurgie, 1893) ; pour lui, la diminution est nette chez des sujets atteints de cancers viscéraux, lorsque la cachexie tend à s'établir ; l'abaissement du taux de l'urée n'est pas constant, même dans les cas de cancers viscéraux ; on le rencontre également dans quelques autres maladies chirurgicales, par exemple dans les altérations dites bénignes de l'ovaire.

L'abaissement du chiffre de l'urée est très fréquent dans les affections cancéreuses de l'ovaire ; le pronostic est favorable dans les cas où le taux est relevé assez facilement par le repos, l'alimentation, le régime lacté combiné avec le repos au lit, la suppression de toutes les fatigues exaspérant les douleurs ; l'opération terminée, il a vu des décharges d'urée.

On rencontre également la diminution d'urée, et même le plus souvent, dans de petites lésions ovariennes, qui produiraient chez les femmes une altération profonde de la nutrition. Le même chirurgien a observé souvent une augmentation, une vraie décharge dans l'excrétion post-opératoire ; on peut le trouver quintuplé, sous l'influence de l'acte opératoire ; elle commence dans les 24 heures après l'opération, sans que le malade absorbe ni liquides ni solides, pour atteindre son maximum le 3<sup>e</sup> jour en général ; ainsi, dans un cas de néphrectomie pour kyste d'un rein, il y avait 13 gr. avant l'opération et le maximum post-opératoire fut de 31 gr. le 3<sup>e</sup> jour ; cette élévation de l'urée ne persiste que quelques jours. Parmi les opérés qui succombent, ordinairement le chiffre de l'urée reste faible ; parfois, cependant, l'élimination paraît suffisante ; la décharge uréique paraît en rapport avec la fièvre traumatique ; pour Lucas-Championnière il faut agir pour faciliter et compléter l'élimination.

Le même auteur ajoute : il faut que l'opéré ait un rein sinon bon, au moins suffisant ; lorsqu'un sujet, dit-il, doit suffire à des décharges pareilles, la moindre addition de nourriture azotée va rendre plus difficile encore les fonctions du rein ; aussi pré-

conise-t-il la diète des opérés comme les chirurgiens de la première moitié du 19<sup>e</sup> siècle ; il y ajoute la purgation des opérés.

Championnière conclut en disant : la nécessité s'impose de préparer les sujets à subir les grandes opérations ; le traitement du sujet par les évacuants, par une diète sage, peuvent devenir des pratiques nécessaires pour assurer la sécurité dans toutes les conditions ; l'examen préalable de l'urée pout à cet égard nous renseigner utilement sur la préparation à faire subir au sujet.

#### IV — MODIFICATIONS DE LA QUANTITÉ D'URÉE DANS LES ÉTATS NERVEUX.

*Attaque convulsive proprement dite.* (Progrès médical, 1889.)

	Urée
1. Attaque.	17.96
Etat normal.	23.90
2. Attaque... ..	32.10
Etat normal.	50.40
3. Attaque. ..	30.30
Etat normal.	40.20
4. Attaque. ..	40
Etat normal.	49
5. Attaque. .. ..	34.54
Etat normal.	40.40

*Analyses séparées et urines primaires et secondaires.*

	Urine primaire	Urine secondaire
	gr.	gr.
Jum.... ..	Urée. 1.60	12.93
Wi.	— 2.10	14.08
Ver..	— 5.15	7.90

La période d'analyse commence avec l'attaque pour se terminer 24 h. plus tard. Les malades avaient à leur disposition 2 bœaux ; dans l'un était recueillie l'urine de la 1<sup>re</sup> miction : c'est l'urine *primaire* ; dans le second celle des mictions consécutives : urine *secondaire*.

1<sup>re</sup> PÉRIODE.— *Etat de mal hystérique à forme épileptoïde.*  
(Progrès médical, 1890, p. 19.)

Dates	Nombres d'attaques	Urée gr.	
24 au 25 avril 1889	8.729	9.11	} 5.913 attaques par jour en moyenne. Le 1 <sup>er</sup> mai à 7 h. 1/2 du soir, cessation des attaques.
25 au 26 —	11.357	9.20	
26 au 27 —	8.081	12.35	
27 au 28 —	5.382	2.60	
28 au 29 —	6.895	11.70	
29 au 30 —	6.061	11.50	
30 au 1 <sup>er</sup> mai 1889	4.624	11.30	} Etat normal après l'état de mal.
1 <sup>er</sup> au 2 —	1.293	14.16	
2 au 3 —		17.60	
3 au 4 —		13.20	
4 au 5 —		12.32	
5 au 6 —		19.05	

La moyenne de l'urée dans l'état de mal est de 11 gr. 49 et la moyenne de l'état normal est de 20 gr. 30. On a donc *une diminution de l'urée pendant les attaques.*

L'état de mal hystérique à forme épileptoïde est au point de vue chimique une attaque hystérique prolongée avec abaissement de l'urée, des phosphates et inversion caractéristique de la formule des phosphates.

Malgré le ralentissement de la nutrition, l'amaigrissement se produit (moyenne 400 gr. par jour).

2<sup>e</sup> PÉRIODE.— *Etat de mal hystérique à forme cataleptique*  
(Progrès médical, p. 162.)

Dates	Urée gr.
21 au 22 fév. 89.	16 »
22 au 23 —	15.21
23 au 24 —	11.37
24 au 25 —	7.15
25 au 26 —	14.40
26 au 27 —	24.70

Donc l'état de mal hystérique à forme cataleptique (attitudes

passionnelles) présente, au point de vue chimique, tous les caractères de l'attaque d'hystérie convulsive ordinaire.

3<sup>e</sup> PÉRIODE. — *Etat de mal délirant* :

	Urée gr.
Etat normal.	25.10
Etat de mal délirant..	8.11
id.          ..	9.37
Réveil... ..	22.75
Moyenne des 2 j. d'état de mal.	8.79

Il y a donc abaissement de l'urée.

*Attaque de sommeil hystérique.*

	Urée gr.
Etat de mal.	12.80
id.	12.55
Etat normal.	24.50

L'urée diminue donc encore ici ; l'attaque de sommeil hystérique est donc assimilable à l'attaque convulsive.

*Léthargie hypnotique* (p. 332).

	Urée normale gr.		Urée pendant la léthargie.
Schez.....	22.10 (moyenne de 8 j.)		22
Clen....	22.40	—	16.15
Saint-Denis.	24.05	—	17.90

Donc une heure de léthargie hypnotique amène un abaissement de l'urée et des phosphates avec l'inversion de la formule des phosphates, à savoir que les acides terreux qui normalement sont et étaient dans les cas actuels comme 1 est à 3, deviennent comme 1 est à 1.

*Catalepsie hypnotique.*

	Urée gr.
Schez..	5.06
Clesi.... ..	7.20
Saint-Denis. . . . .	5.80

*Somnambulisme hypnotique.*

	Urée gr.
Schez.	18
Clesi. ..	16.70
Saint-Denis .	15.08

En résumé, dans la catalepsie et dans le somnambulisme on obtient un abaissement de l'urée avec inversion de la formule des phosphates,

*Léthargie hypnotique de 10 h. de durée (état de mal).*

	Urée gr.
Schez..	7.20
Clesi....	10.13

Donc on a une diminution de l'urée avec inversion de la forme des phosphates.

*Etat de mal léthargique.*

	Urée gr.
Saint-Denis 16 ans.	11.86
—	12 »
—	11.36
—	12.60
—	12.85
—	10.12
— ..	14.38

M. Charcot réveille la malade par pression de zone hystérogène ; les vomissements cessent, la malade mange.

	Urée gr.
Saint-Denis 16 ans.	17.80
—	22
— .. ..	20.15
— ..	20.60

Moyennes de 5 états de mal de sommeil hystérique de Biz...

	Urée gr.
Etat normal.	18.10
1 <sup>er</sup> état de mal...	12.85
2 <sup>e</sup> — ....	10.90
3 <sup>e</sup> — ....	8.14
4 <sup>e</sup> — ....	9.82
5 <sup>e</sup> — ...	10.89
Moyenne..	10 »

Il y a donc diminution de l'urée. La malade a maigri de 3 à 500 gr. par jour.

Tous les dosages ont été faits avec l'appareil Yvon et l'hypobromite; de plus, les auteurs se sont assurés à plusieurs reprises par le dosage de l'azote total, que les produits azotés inférieurs ne subissent pas de variations qui influencent le sens des résultats obtenus.

#### *Anorexie et vomissement hystériques.*

Charcot dit : la terminaison fatale est là, menaçante, et je connais pour ma part au moins 4 cas où elle est survenue.

Pour les vomissements hystériques, Charcot a fait voir qu'il y avait souvent une alternance entre le taux de l'urine et le taux des matières vomies; il a montré que l'on découvrait l'urée dans les vomissements et dans le sang.

Les vomissements contenaient constamment, d'après Gilles de la Tourette et Cathelineau, 0 gr. 18 à 0 gr. 70 d'urée; les urines renfermaient en moyenne de 10 à 12 gr. d'urée, la malade maigrissait de 50 gr. par jour.

2<sup>e</sup> Exemple :

	Urée gr.
19 décembre 1888.	12.50
20 —	12.06
25 —	7.05
26 —	11.25
27 — ..	8.25
28 — ..	5. » »
29 —	7.16

Elle a maigri de 325 gr. par jour.

Dans des cas de contractures, de paralysie, de tremblement hystérique, le taux de l'urée a été normal.

*Applications des résultats obtenus au diagnostic positif et différentiel des diverses manifestations hystériques* : dans l'hystérie normale la loi des échanges ne subit pas de modifications, l'hystérique n'est pas un être ne perdant rien, qui peut ne pas manger.

Dans l'attaque d'hystérie le résidu fixe, l'urée, les phosphates sont abaissés ; dans l'épilepsie, l'azote, l'acide phosphorique sont augmentés (Lépine, Mairat) ; tous les excréta urinaires sont augmentés ; tous les excréta urinaires sont diminués dans l'hystérie.

L'accès d'épilepsie partielle symptomatique, comme l'accès d'épilepsie ordinaire, augmente le taux des éléments constitutifs de l'urine des 24 h. (Lépine et Jaquin) ; l'attaque d'épilepsie partielle hystérique se juge par l'abaissement du taux de tous les éléments constitutifs de l'urine des 24 h. (Gilles de la Tourette et Cathelineau) : c'est là un point important pour le diagnostic différentiel.

Bouchard (*Mouvement médical*, n<sup>os</sup> 26, 27, 1873) montre que les vomissements peuvent exister avec un taux assez fort d'urine (550 à 1660) ; il établit que l'urée existe dans tous les vomissements hystériques ou autres ; on ne peut pas déduire de la présence de l'urée dans les vomissements qu'il y a urémie.

---

## CHAPITRE II.

### Urée du sang dans les maladies.

---

Prout et Bostok sont les premiers qui aient signalé l'urée dans le sang des albuminuriques. Dans ces mêmes conditions Bright et Babington disent avoir trouvé 15 grains d'urée  $\frac{1}{1000}$  de sérum (*Guy's Hospit. reports*, 1836, p. 360). Christison rapporte plusieurs cas d'albuminurie avec excès d'urée dans le sang : dans l'observation première, il nota que l'extrait alcoolique exhalait une odeur urineuse et faisait effervescence avec l'acide nitrique ; dans la huitième observation, l'extrait alcoolique répandait une odeur urineuse (*On the granular degeneration of kidneys*. Edinb., 1839.)

Rees a dosé l'urée du sang dans deux cas de maladies des reins ; il a trouvé 0 gr. 150 et 0 gr. 20  $\frac{1}{1000}$  de sérum (*Ueber Nierenkrankheit*, von Owen Rees, aus dem Englischen, 1852).

Martin Solon, Becquerel, Lecanu et Quevenne sont arrivés à des résultats négatifs (Traité de la maladie de Bright par Becquerel, faisant suite à la séméiotique des urines). Heller a trouvé une fois 1 gr. 74, une autrefois 1 gr. 85  $\frac{1}{100}$ . Schottin a noté 2 gr. 7  $\frac{1}{100}$ . Pasquali la Cava, en opérant sur 100 gr. de sang, a rencontré 0 gr. 684  $\frac{1}{100}$ . (*Annali di chimica applicata alla medicina*, aprili 1846, p. 242, 248.) Rayer et Guibourt ont rencontré de l'urée dans le sang des albuminuriques. Romberg a trouvé de l'urée dans les cas de convulsions urémiques liées à une néphrite aiguë. Simon a toujours trouvé de l'urée dans le sang des sujets qui avaient une dégénérescence granuleuse des reins. (*Journ. de chimie; méd., pharm. et toxicologie*, 1842, t. VIII, 2<sup>e</sup> série, p. 378.) Citons aussi une analyse de Verdeil. en 1853, chez un albuminurique.

I. — MALADIES DES REINS.

Rees a signalé de l'urée dans le sang de malades atteints d'hydropisies, dont il ne spécifie pas la cause (On the presence of urea in the blood, *Lond. med. Gaz.*, 1833. t. XII, p. 676). Brett et Bird croient qu'il y a eu erreur d'analyses (*London med. Gaz.*, 1833, p. 703).

Nysten, Simon (*Analysen thierischer Flüssigkeiten, Handbuch der med. Chemie*, 1840, t. 1<sup>er</sup>, p. 521), Bostok (*Edinb. med. and surg. Journ.*, t. XXXII, p. 28), Guibourt, Rees (On the diffusion of urea. *Chemic Gaz.*, 1845 p. 302), Marchand, (*Poggend*, t. XXX, p. 356) ont trouvé de l'urée dans les épanchements liés à une maladie de Bright. Ces divers auteurs ont noté 1 gr. 2 ‰ (Simon), 0 gr. 415 et 0 gr. 15 (Rees), 1 gr. 62, 1 gr. 05 et 1 gr. 45 (Frerich), 0 gr. 50 ‰ (Marchand).

Schlossberger et Barlow ont signalé l'urée dans les liquides des ventricules cérébraux d'un albuminurique ; d'après Schlossberger et Simon, l'urée existerait dans tous les épanchements des albuminuriques ; toutefois, Lehmann n'en a jamais rencontré dans les hydropisies liées à une dégénérescence des reins. Hecker (*Arch. für Pathol. Anat. und Phys. von Virchow* 1856, t. IX, nos 1 et 2) a constaté l'urée dans le liquide pleural d'un enfant dont la mère était albuminurique.

Wright (cité par Lehmann) a rencontré de l'urée dans la salive d'un albuminurique.

On a signalé l'urée dans la *sueur* et dans la *bile* des albuminuriques. Rees l'a constatée dans le lait d'une albuminurique.

*Observations.*

OBS. I. — Garçon brasseur allemand, âgé de 40 ans, atteint de convulsions à forme éclamptique ; le sang contient 0 gr. 09 % d'urée. Léger œdème aux membres inférieurs, les urines sont albumineuses. 200 gr. de sérum renferment 0 gr. 18 d'urée ou 0 gr. 09 %

OBS. II. — Homme de 53 ans, atteint de douleurs hypogastriques avec rétention d'urine à la suite d'une blennorrhagie ; depuis 20 jours est survenu de l'œdème des extrémités ; il y a 3 jours survint de la céphalalgie suivie d'une attaque convul-

sive avec délire la nuit, urines albumineuses. langue sèche ; les urines sont à 2.400, 1.400, 170 et 1.300 c. c. ; le malade meurt d'une pleurésie purulente. 100 gr. de sang recueilli sur le cadavre contiennent 0 gr. 07 d'urée.

OBS. III. — Homme de 35 ans, atteint de bouffissure de la face, sans œdème, urines très albumineuses. 2 jours après un bain de vapeur, le malade tombe subitement dans un état comateux, apoplectiforme, sans paralysie, et meurt le 3<sup>e</sup> jour. 325 gr. de sérum de sang obtenu à l'aide d'une saignée contiennent 0 gr. 28 d'urée ou 0 gr. 11 %.

OBS. IV — Homme de 35 ans, pâle, anémique, très légèrement bouffi, ne présente pas d'œdème ; les urines (1350 c. c.) sont albumineuses, contiennent 13 gr. 80 d'urée et 4 gr. d'albumine ; 120 gr. de sang provenant de ventouses scarifiées contiennent 0 gr. 065 d'urée ou 0 gr. 0541 %. Le malade succombe en avril 1896, avec un œdème notable des extrémités inférieures et des accidents cérébraux divers (céphalées, vertiges, obnubilation intellectuelle, etc.)

OBS. V — Femme de 25 ans, entre à l'hôpital le 25 juillet 1855, pour une syphilis ; dans la nuit du 30 au 31 octobre, elle meurt subitement ; la face est légèrement bouffie avec un peu d'œdème des extrémités inférieures. A l'autopsie, on trouve que l'urine de la vessie précipite abondamment par la chaleur et l'acide nitrique ; 102 gr. de sang liquide, noirâtre, sont recueillis sur le cadavre et contiennent 0 gr. 055 d'urée ou 0 gr. 053 %.

OBS. VI. — Femme âgée de 48 ans, entre à l'hôpital le 13 octobre 1855, avec une dyspnée, de l'œdème des extrémités inférieures ; elle a été opérée d'un encéphaloïde de l'ombilic ; les urines sont pâles, albumineuses ; la malade éprouve de la somnolence et du délire. Le 20 octobre, on constate un épanchement pleural et le 21 décembre elle meurt. A l'autopsie, on constate de l'ascite, des reins petits, granuleux. 100 gr. de sang, recueilli immédiatement après la mort, contiennent 0 gr. 0846 d'urée.

OBS. VII. — Femme de 65 ans, entre à l'hôpital le 11 janvier 1856, avec de la bouffissure de la peau, de l'œdème généralisé,

des urines albumineuses. 100 gr. de sang contiennent 0 gr. 031 d'urée. Les urines de 24 heures (688 c. c.) renferment 5 gr. 18 d'albumine et 13 gr. 32 d'urée.

Obs. VIII. — Homme de 40 ans, pris il y a 3<sup>e</sup> mois d'œdème des extrémités, de la face et des membres, avec céphalalgie continuelle, des urines albumineuses, des vomissements, de la diarrhée sanguinolente; le 22 mars, 100 gr. de sang d'une saignée, renferment 0 gr. 15 d'urée; le 23 mars, il survient du coma et il meurt; à l'autopsie on trouve une dégénérescence granuleuse des reins.

Obs. IX. — Femme âgée de 28 ans, atteinte d'un érysipèle depuis 11 jours, entre à l'hôpital le 23 avril; le 26 avril, elle meurt subitement; à l'autopsie, on trouve une dégénérescence avancée des reins; 65 gr. de sang recueilli sur le cadavre contiennent 0 gr. 0266 d'urée ou 0 gr. 041 %.

Obs. X. — Homme de 35 ans, atteint d'ascite depuis 3 semaines, entre à l'hôpital le 28 avril; les urines sont albumineuses; 155 gr. de sang provenant de ventouses scarifiées, contiennent 0 gr. 155 d'urée ou 0 gr. 10 %; il meurt le 10 mai, après avoir présenté quelques accidents cérébraux.

Obs. XI. — Femme de 22 ans, entre le 5 décembre à l'hôpital pour un rhumatisme articulaire aigu, qui dura six mois; pendant la convalescence il survint de l'œdème du tronc et des extrémités; le 6 décembre, perte de connaissance, vertiges. Le 7 décembre, les urines sont albumineuses: 100 gr. de sang d'une saignée renferment 0 gr. 028 d'urée. Les urines (879 c. c.) contiennent 3 gr. 57 d'albumine, 18 gr. 04 d'urée.

Les analyses d'urine démontrent aussi: 1<sup>o</sup> que l'élimination d'urée diminue quand les évacuations intestinales augmentent; 2<sup>o</sup> que l'urine peut renfermer des quantités normales d'urée et cependant être fortement albumineuse; 3<sup>o</sup> que l'albumine et l'urée ne sont pas en rapport inverse, comme on l'a soutenu; 4<sup>o</sup> que le chlorure sodique est généralement proportionnel à la quantité d'urée excrétée. Bischoff a constaté que le sel marin augmente les proportions d'urée excrétée. (*Annales de chimie*, 1854.)

a. *Glycosurie et albuminurie.*

OBS. — Homme de 51 ans, alcoolique, ayant eu il y a 8 mois un accès de fièvre avec œdème des extrémités ; en janvier nouvel accès avec augmentation de l'œdème. Actuellement, les urines sont albumineuses, on trouve de l'œdème aux extrémités, des signes d'œdème pulmonaire avec dyspnée

Les urines (3200 c. c.) contiennent 135 gr. 58 de glucose, 4 gr. 86 d'albumine, 32 gr. 64 d'urée, 0 gr. 67 d'acide urique avec absence totale de chlorure de sodium.

1.000 gr. de sang renferment 0 gr. 181 d'urée, 1 gr. 259 de glucose et 1 gr. 272 de chlorure de sodium. A l'autopsie, le rein droit est atrophié, le gauche assez volumineux.

b. *Albuminurie sans accidents cérébraux.*

OBS. I. — Femme âgée de 32 ans, entre à l'hôpital le 4 juin ; depuis 8 jours elle a un léger œdème des extrémités, de la bouffissure de la face, des urines albumineuses ; 128 gr. de sang obtenu à l'aide de ventouses contiennent 0 gr. 031 d'urée ou 0 gr. 0212 0/0 ; les urines de 24 h. (2380 c. c.) renferment 3 gr. 61 d'albumine et 32 gr. d'urée.

Après l'administration d'un purgatif, les urines (2500 c. c.) contiennent 0 gr. 742 d'albumine, 35 gr. d'urée ; l'albumine seule a diminué, tandis que l'urée conserve son chiffre normal.

OBS. II. — Jeune homme de 23 ans, entre à l'hôpital le 2 mai ; depuis 8 jours il a de l'œdème des extrémités et de la face : 65 gr. de sang renferment 0 gr. 0499 d'urée ou 0 gr. 0769 % Les urines de 24 h. (980 c. c.) contiennent 2 gr. 97 d'albumine et 30 gr. 7 d'urée. — 7 juin : à la suite d'un purgatif, le malade rejette 230 gr. de matières liquides, auxquels on ajoute 100 gr. de sous-acétate de plomb ; on y dose l'urée et l'on obtient 0 gr. 152 d'urée ou 0 gr. 066 %.

Il résulte de cette expérience que l'urée n'est pas complètement transformé en sels ammoniacaux à la surface du tube digestif, comme le croyaient Cl. Bernard et Bareswil.

102 gr. de sang provenant de ventouses contiennent 0 gr.

022 d'urée ou 0 gr. 0215 ‰; le malade quitte l'hôpital ; l'œdème a disparu.

OBS. III. — Homme de 35 ans, à face pâle, avec de l'œdème des extrémités ; les urines sont albumineuses ; 50 gr. de sang provenant de ventouses contiennent 0 gr. 016 d'urée ou 0 gr. 032 ‰

OBS. IV — Homme de 56 ans n'ayant pas d'œdème, mais présentant des urines albumineuses ; 100 gr. de sang renfermant 0 gr. 033 d'urée ‰.

OBS. V — Homme de 37 ans éprouve depuis un an des fourmillements à la surface de la peau ; les urines de 24 h. (1780 c. c.) renferment 61 gr. 41 d'urée sans albumine ; 200 gr. de sang provenant de ventouses, contiennent 0 gr. 075 d'urée ou 0 gr. 0375 ‰ Le 28 juillet albuminurie.

D'après Picard, la quantité d'urée trouvée dans le sang des cadavres est moindre que la quantité réelle, en raison de la facilité avec laquelle ce principe se décompose. Le degré d'urémie est proportionnel à l'intensité de l'affection rénale. L'urémie diminue à mesure que la maladie tend vers la guérison.

Suivant Brett et Bird, il existerait dans le sang des albuminuriques une matière extractive différente de l'urée, qui exhale une odeur intense quand on la traite par l'acide nitrique.

Dans des cas d'urémie. Yvon (Soc. biol. 1876, p. 256) a noté 2 gr. d'urée et au delà par litre.

### c. *Eclampsie.*

Dans la clinique d'Oppolzer, on cite un cas d'éclampsie avec beaucoup d'urée dans le sang. Braun rapporte plusieurs observations analogues ; dans un cas 8 gr. d'urée pour 10.000 ; le même auteur a trouvé de l'urée dans le sang d'un enfant vivant, né de mère éclamptique.

### d. *Diabète.*

Rainy a constaté la présence de l'urée dans le sang d'un diabétique. (*London med. Gaz.*, 1838.)

*e. Anurie et urémie.*

Comme exemple nous citons une belle observation du Professeur Debove. Dreyfous et Yvon (*Union médicale*, 1880, t. 29, p. 477) : dans ce cas il s'agissait d'un cancer du col utérin comprimant les uretères ; les accidents apparurent le huitième jour. Le onzième jour, la température axillaire est à 36°5, le sang contient 2 gr. 64 d'urée ‰ ; on injecte deux centigr. de pilocarpine qui détermine la production de 400 gr. de salive, contenant 5 gr. d'urée ‰ ; à 3 h. le sang contient 2 gr. 66 d'urée ‰ ; le dix-septième jour le sang renferme 4 gr. 04 d'urée ‰ et les fèces contiennent 0 gr. 139 d'urée ‰. la température du matin est à 35°4 et le soir à 36°. Le dix-huitième jour l'urée du sang est de 3 gr. 989, t. 35°7, s. 35°8. Le dix-neuvième jour le sang renferme 4 gr. 186 d'urée ‰ ; en sondant la malade on obtient 150 gr. d'urine, qui contient 8 gr. 50 d'urée. Vingtième jour l'urée du sang est de 4 g. 441 ‰ ; l'urine (155 c.c.) renferme 10 gr. 75 d'urée. Vingt et unième jour, le sang contient 3 gr. 90 ‰ et 35 gr. d'urine renferment 12 gr. d'urée ; le vingt-deuxième jour l'urine albumineuse est de 148 gr. qui contiennent 15 gr. d'urée ; le sang renferme 2 gr. 62 ‰. Le sang contient donc moins d'urée, qui augmente dans l'urine. Le vingt-quatrième jour, agonie. Avant la mort le sang renferme 3 gr. 03 d'urée ‰ ; l'urine de 750 gr. contient 14 gr. 50. A l'autopsie on constate l'existence d'un cancer du col comprimant les uretères ; l'uretère droit est dilaté du volume de l'intestin grêle, rempli de 250 gr. de liquide, acide, très albumineux, contenant 7 gr. 30 d'urée ‰ ; l'uretère gauche plus petit renferme 4 gr. de liquide purulent contenant 8 gr. ‰ d'urée. Le foie renferme 0 gr. 365 d'urée ‰ ; la plèvre contient du liquide qui renferme 4 gr. 459 d'urée ‰ ; le cerveau contient 1 gr. 727 d'urée ‰. Les auteurs ont donc pu suivre l'accumulation progressive de l'urée dans le sang ; toutefois, le chiffre de 4 gr. 40 devrait être rapidement dépassé, puisque l'adulte fabrique 20 gr. d'urée environ par litre ; il faut donc admettre un ralentissement des combustions.

M. Bouchard professe en effet que dans ces cas il y a une diminution des oxydations intra-cellulaires, mort par hypothermie.

La quantité des *matières vomies* est de 230 c. c. qui ne renfermaient pas d'ammoniaque, mais 0 gr. 0478 d'urée ou 0 gr. 208 par litre.

Après l'injection de pilocarpine, on recueille 400 gr. de salive contenant 5 gr. d'urée ‰.

Le foie contenait peu d'urée, ce qui paraît en contradiction avec l'opinion des auteurs qui considèrent le foie comme organe producteur d'urée.

f. *Fièvre urineuse* (Prof. Duplay).

Malade n° 22, salle Saint-Ferdinand (Hôpital Saint-Louis).

Violent frisson le 20 décembre. Analyse du sang : urée 0 gr. 115 milligr., puis 0 gr. 775 ‰.

L'urée de l'urine oscille entre 9 et 21 gr., les phosphates de 1 gr. 9 à 2 gr. 9, les chlorures de 7 à 17 gr.

La *veille du frisson*, on a noté une augmentation de l'alcalinité, des chlorures, des phosphates et de l'urée. *Le jour du frisson*, on constate un abaissement brusque de toutes ces substances.

Malade de la salle Saint-Ferdinand, n° 27

Frisson le 19 janvier : la quantité d'urée augmente dans le sang, elle atteint 0 gr. 45 par litre le 19 janvier, 0 gr. 23 le 20, 0 gr. 22 le 21 janvier.

L'urée de l'urine oscille entre 20 et 56 gr., les chlorures entre 6 et 10 gr. Le jour de l'accès, on trouve une diminution de l'urée dans l'urine ; elle se continue le lendemain, elle descend de 46 gr. à 29, puis à 20.

Malade de la salle Saint-Augustin, n° 23.

Plusieurs frissons précédés chaque fois la veille d'une chute dans la quantité d'urée de l'urine, urée qui oscille de 12 gr. 8 à 27 gr.

L'albumine apparaît d'une façon intermittente dans l'urine, surtout la veille et le jour de l'accès.

Malade de la salle Saint-Honoré :

Accidents chroniques (sans frissons). L'urée de l'urine oscille entre 9 et 20 gr. ; le sang renfermait 0 gr. 86 d'urée par litre ; l'urée de l'urine a diminué légèrement.

## II. AFFECTIONS FÉBRILES.

Nous trouvons dans la thèse de Picard plusieurs dosages de l'urée dans le sang de malades fébriles : il est regrettable que l'observateur n'ait point noté la température.

OBS. I. — Fièvre inflammatoire chez un malade de 22 ans, fièvre assez intense datant de 5 jours, sans localisation, saignée de 500 gr. Analyse du sang : 425 gr. contiennent 0 gr. 104 d'urée ou 0 gr. 024 % ; les urines de 24 heures renferment 34 gr. 04 d'urée ; la malade sort guérie après quelques jours de maladie.

OBS. II. — Fièvre intermittente pernicieuse chez un homme âgé de 18 ans, ayant le 2<sup>e</sup> accès de fièvre pernicieuse avec des phénomènes cérébraux graves. Saignée. Analyse du sang : 350 gr. contiennent 0 gr. 0798 d'urée ou 0 gr. 0228 % ; le malade mourut pendant le 3<sup>e</sup> accès.

### a. *Fièvre typhoïde.*

Henderson (*Edinb. med. surg. Journal*, 1844, t. LXI, p. 223) et Taylor (*London med. Gaz.*, t. XXXIV, p. 760) ont constaté la présence de l'urée dans le sang de malades atteints de fièvre typhoïde.

M. Yvon (*Soc. de biol.*, 1876, p. 256), dans un cas de fièvre typhoïde, a trouvé 0 gr. 52 centigr. d'urée ‰ ; la malade succombait le lendemain.

### b. *Rhumatisme articulaire aigu.*

OBS. I. — Femme enceinte, âgée de 21 ans ; 100 gr. de sang provenant de ventouses scarifiées contiennent 0 gr. 022 d'urée ; les urines n'étaient pas albumineuses.

OBS. II. — Homme de 25 ans atteint depuis 8 jours de rhumatisme articulaire aigu et d'endocardite ; 55 gr. de sang obtenu par ventouses renferment 0 gr. 0149 d'urée ou 0 gr. 0272 % ; les urines ne sont pas albumineuses.

OBS. III. — Femme de 21 ans, atteinte depuis 8 jours de rhumatisme articulaire aigu et d'endocardite ; 88 gr. de sérum

(saignée) contiennent 0 gr. 037 d'urée %; les urines de 24 heures (560 c. c.) non albumineuses renferment 11 gr. 816 d'urée.

En résumé, le chiffre de l'urée est donc toujours plus élevé qu'à l'état normal.

Garrod (*Med. chirurg. Transact.*, 1848, 2<sup>e</sup> série, t. XXXI, p. 83) a trouvé dans 4 cas d'arthrite rhumatismale 0 gr. 83 de nitrate d'urée % de sérum.

### c. Choléra.

Analyse de l'urée dans le sang (la sécrétion urinaire étant supprimée). O' Shaugnessy a trouvé 1 gr. 40 d'urée % de sang (*Lectures on blood, the Lancet*, 1840, p. 840). — Robertson donne 1 gr. 60 et 0 gr. 73 % (*Gaz. hospit.*, 1849, n<sup>o</sup> 62, p. 348). Marchand (*Journ. für praktische Chemie*, t. XI, p. 449) et Rainy (*Lond. med. Gaz.*, 1838, p. 32) ont trouvé 0 gr. 166 %.

Schottin a observé dans la période typhoïde des cholériques couverts de farine constituée par des cristaux d'urée (*Arch. für phys. Heilk.*, t. XI, p. 73). — Hamernich (*Die Cholera epidemica*, p. 211) et Drasche (*Zeitschrift der Gesellschaft der Aerzte zu Wien*, 1856, n<sup>os</sup> 3 et 4) ont cité des faits analogues. D'après Drasche, dans le choléra, la langue et la muqueuse buccale seraient parfois recouvertes de cristaux d'urée.

On a trouvé de l'urée dans la bile des cholériques.

Obs. I. — Homme de 29 ans, atteint de choléra depuis deux jours. Analyse du sang au moment de la réaction : 75 gr. de sang obtenu à l'aide de ventouses scarifiées, contiennent 0 gr. 0525 d'urée ou 0 gr. 070 %. Les urines étaient albumineuses et se coloraient en rouge vineux par l'acide nitrique ; le lendemain, l'albuminurie avait disparu.

Obs. II. — Homme de 32 ans, ayant succombé 24 heures après le début d'un choléra algide. On recueille, après la mort, 80 gr. de sang visqueux, gelée de groseille, qui renfermait 0 gr. 048 d'urée ou 0 gr. 06 % ; la vessie ne contenait pas trace d'urine.

### *Urée dans le sang des cholériques.*

Analyse de Chalvet (*Gazette des Hôpitaux*, 1868, p. 6). L'urée augmenterait dans le sang ; le sang fut retiré avec des

ventouses chez un cholérique qui délirait ; on trouva dans les urines des traces d'urée ; 14 gr.  $\frac{0}{100}$  de matières extractives ; dans le sang, 3 gr. 60  $\frac{0}{100}$  d'urée et 19 gr. 80 de matières extractives.

d. *Fièvre jaune.*

Chassaniol a trouvé dans un cas 0 gr. 21 d'urée pour 50 gr. de sang.

e. *Myélite avec fièvre.*

OBS. — Le malade, âgé de 35 ans, entre le 19 mai 1856, à l'hôpital, pour une fracture de la colonne vertébrale. Ventouses scarifiées ; analyse du sang : 100 gr. contiennent 0 gr. 0215 d'urée ; les urines de 24 heures non albumineuses renferment 16 gr. 16 d'urée.

III. MALADIES NON FÉBRILES.

OBS. — Homme âgé de 47 ans, entré, le 6 mai, pour une fièvre intermittente tierce ; le 15, la fièvre a cessé ; il n'existe plus que des signes d'anémie. Vers cette époque, 86 gr. de sang contiennent 0 gr. 021 d'urée ou 0 gr. 0244  $\frac{0}{100}$ . Les urines de 24 heures (560 c. c.) non albumineuses, riches en urates, renferment 13 gr. 83 d'urée.

a. *Kystes de l'ovaire.*

Simon signale dans le liquide de ces kystes, la présence de l'urée. (*Medizinische Chemie*, t. II, p. 582.)

b. *Hydrocèle.*

Marchand a trouvé de l'urée dans le liquide de l'hydrocèle (*Journal de Chim. et de Pharm.*, 1843, t. 4, p. 98). Bley, Simon et Berzelius sont arrivés à des résultats négatifs.

c. *Urée du sang dans l'hystérie normale.* (Gilles de la Tourette et Cathelineau. Le sang dans l'hystérie normale. *Progrès médical*, février 1891.)

Dans un premier cas, l'urée du sang est de 0 gr. 219  $\frac{0}{100}$  ; dans un deuxième cas 0 gr. 17 ; dans un troisième 0 gr. 19 ;

dans un quatrième, 0 gr 17 ; dans un cinquième, 0 gr. 14 ; dans un sixième, 0 gr 15. On peut donc conclure que le sang des hystériques normaux renferme la proportion physiologique d'urée.

d. *Urée du sang dans l'hémiplégie.*

M. Yvon (*Soc. biolog*, 1876, p. 256) a constaté dans l'hémiplégie une augmentation d'urée dans le sang ; cette augmentation n'est point la même dans le côté sain et le côté paralysé (hémiplégies anciennes).

Côté paralysé.	Gr.	Côté sain.	Gr.
Droit. ..	0.40	Gauche.	0.49
Gauche.	0.54	Droit. ..	0.669
Droit.	0.208	Gauche.	0.318
Droit.	0.248	Gauche.	0.348
Droit.	0.531	Gauche.	0.707
Droit.	0.397	Gauche.	0.525
Droit.	0.505	Gauche. .	0.575
Droit.	0.195	Gauche. ,	0.268

Exemple d'un cas d'hémiplégie datant de 3 jours.

Côté droit paralysé 0 gr. 50, côté gauche sain 0 gr. 467.

Dans les 1<sup>ers</sup> cas la quantité d'urée est plus forte du côté paralysé. Dans le second cas, c'est le contraire qui se produit.

e. *Urée dans des liquides divers.*

Matières vomies. Nysten et Barruel ont rencontré de l'urée dans les vomissements de sujets atteints de rétention d'urine (*Journ. de chim. méd*, 1820., t. 11, p. 257). Marchand a trouvé de l'urée dans les matières vomies à la suite d'extirpation des reins.

---

### CHAPITRE III.

## Toxicité de l'urée.

---

Gréhant et Quinquaud ont injecté sous la peau ou dans le sang de l'urée pure. Voici quelques-unes de leurs expériences : une *grenouille* reçoit sur la peau du dos  $1/50$  du poids du corps ; dix minutes après l'injection d'urée, un véritable opisthotonos se manifeste avec extension des membres postérieurs ; pendant les périodes de rémission, quand on touche une région, on voit immédiatement les convulsions recommencer ; le lendemain la grenouille était revenue à l'état normal ; il en était de même pour les grenouilles auxquelles on avait injecté  $1/60$ ,  $1/70$ ,  $1/80$  ; celles qui n'avaient reçu que  $1/90$  et  $1/100$  ne présentèrent aucun accident. Si à une grenouille de 30 gr., on injecte un gramme d'urée dissous dans l'eau, au bout de 10 minutes on voit survenir des convulsions ; les mouvements respiratoires cessent d'abord ; puis le cœur s'arrête et la mort survient.

*Expériences sur des cobayes.* — A un cobaye de 740 gr., on injecte à 1 h. 30 sous la peau 10 gr. d'urée dissous dans 15 centim. cube d'eau ou  $1/74$  du poids du corps ; à 1 h. 40, on constate les premiers mouvements convulsifs ; à 1 h. 43, l'animal se plaint, cherche à se relever et présente des mouvements convulsifs violents ; à 1 h. 47, les convulsions se généralisent, le cobaye restant couché sur le flanc ; à 1 h. 49, secousses très intenses, opisthotonos ; à 1 h. 50, la cornée est insensible, les mouvements respiratoires s'arrêtent ; on ouvre le thorax, les oreillettes se contractent encore, les ventricules sont arrêtés. La quantité d'eau introduite sous la peau n'explique pas les graves accidents survenus ; en effet, à un cobaye de 515 gr. on

injecte 57 gr d'eau, c'est-à-dire  $1/9$  du poids du corps, sans produire aucun effet apparent.

*Expériences sur des lapins.* — A 3 h. 34 on injecte sous la peau d'un lapin pesant 1 k. 627, 16 gr. d'urée dissoute dans 23 c. c. d'eau ou  $1/100$  du poids du corps : à 3 h. 30, l'animal tombe sur le flanc ; les membres sont roides ; à 3 h. 34, mouvements convulsifs très rapides dans les membres postérieurs ; l'animal cherche en vain à se remettre sur le ventre ; à 3 h. 37, plus de mouvements réflexes ; à 3 h. 50, convulsions généralisées sous forme d'attaques épileptiques ; à 3 h. 57, opisthotonos, diminution d'amplitude des mouvements respiratoires, qui cessent à 4 h. 4, moment de la mort ; on ouvre le thorax, le cœur bat encore, on prend 6 gr. 5 de sang, qui, soumis à l'analyse, donne 0 gr. 661 d'urée % ou  $1/151$ , dose toxique dans le sang.

Sur un autre lapin jeune de 940 gr., la dose de  $1/200$  du poids du corps ne détermine la mort que plusieurs jours après l'injection.

*Expériences sur des oiseaux.* — Un pigeon du poids de 378 gr. reçoit à 3 h.  $1/35$  du poids du corps ; à 4 h. 32, on remarque de légers mouvements convulsifs dans les deux pattes ; à 4 h. 34, les convulsions deviennent très nettes et sont caractérisées par de véritables secousses dans les muscles des pattes, dans ceux du cou et des ailes ; à 4 h. 40 m., l'animal est à l'agonie et présente des convulsions généralisées ; la respiration cesse à 4 h. 45 ; l'autopsie immédiate permet de voir battre encore les oreillettes ; il reste encore de l'urée dans le tissu cellulaire.

*Expériences sur des chiens.* — A un chien de 5 k. 800, on injecte  $1/121$  du poids du corps ; 3 h. 53 après l'injection l'animal se couche sur le flanc, présente de la diarrhée et de la dyspnée ; 4 h. 15 après, le chien délire ; 4 h. 30 après l'injection, on voit survenir une véritable attaque de tétanos ; la tête est renversée en arrière, les pattes antérieures sont roides, les muscles sont agités de secousses convulsives ; 5 h. 21 m. après l'injection, l'animal meurt : immédiatement après la mort, on prend 24 gr. 5 de sang dans la veine cave inférieure ; on dose

l'urée et on trouve 0 gr. 652 %, c'est-à-dire 1/153, dose toxique dans le sang.

Sur un autre chien on trouva 1/163 comme dose toxique ; 100 gr. de foie renfermaient 0 gr. 580 d'urée, 100 gr. de rate, 0 gr. 632. le muscle cardiaque 0 gr. 311. L'injection dans le tissu cellulaire ne rend pas compte de la quantité d'urée qui agit, puisque l'absorption est toujours incomplète ; on retrouve toujours dans ce tissu de notables quantités d'urée. L'expérience précédente montre encore que l'urée se fixe en forte proportion dans les différents tissus de l'économie.

*Mesure de la force musculaire dans l'intoxication par l'urée.* — Le poids qu'un muscle peut soulever est-il modifié ? Gréhant et Quinquaud, pour répondre à cette question, ont fait usage d'un appareil qui se compose d'un dynamomètre ordinaire, dont l'index inscrit l'effort exercé quand l'instrument est disposé horizontalement. On met à découvert le nerf sciatique d'un chien, on fait une ligature du nerf et on le sectionne ; on met à nu le tendon d'Achille T., que l'on isole et dans lequel on introduit deux fils de fer, dont les extrémités libres sont tordues avec une pince, de manière à former deux anses, qui compriment le tendon ; l'extrémité libre du tendon est relevée et assujettie au-dessus des anses avec un lien ; les extrémités libres des fils de fer sont enroulées sur l'anneau du dynamomètre D, et le crochet opposé de cet instrument est fixé invariablement par un support spécial C, qui glisse sur une tige de fer rigide t, adaptée à l'angle inférieur de la gouttière et peut être fixé par une vis de pression.

L'extrémité de la patte du chien doit être maintenue en deux points ; pour cela on fixe le bassin en passant obliquement entre les cuisses un ruban ; on exerce sur le dynamomètre une légère tension de 1 à 2 kil., puis, passant la pince électrique sous le nerf sciatique, on l'excite par une série de courants, on observe par exemple une traction de 9 kil. en retranchant 2 k. qui mesurent la tension primitive, on a 7 k. pour la force du muscle.

Dans le cours de l'intoxication expérimentale, Gréhant et Quinquaud ont recherché, à l'aide d'un dispositif spécial, l'ammoniaque dans le sang et ont constaté son absence.

Les mêmes auteurs ont recherché comment se fait l'élimina-

tion : ils ont d'abord évalué la dose physiologique d'urée dans le sang, puis injecté dans la saphène 20 gr. d'urée en solution ; enfin, toutes les heures ils ont pris du sang dans la même veine :

A l'état physiologique.	0.047
1/4 d'heure après l'injection.	0.132
1 h. 1/4. .. .. .	0.090
2 h. 1/4. ..	0.075

Ces chiffres démontrent que l'urée s'élimine assez rapidement ; l'animal est mort 11 jours après l'injection et 5 jours avant la mort, la dose d'urée était devenue normale ; on trouvait 0 gr. 042 ‰. Le poids du sang étant 1/14 du poids du corps : ce chien possède 18 hect. 5 de sang, qui ont reçu 20 gr. d'urée ou par hecto.  $20/18,5 = 1$  gr. 03 d'urée ; on n'a trouvé qu'un accroissement de 0 gr. 085, c'est-à-dire 12,7 fois moins ; qu'est devenu ce qui manque d'urée ? Nos analyses démontrent qu'elle s'est fixée sur les divers tissus.





# TABLE DES MATIÈRES

Préface.....	r
--------------	---

## 1<sup>re</sup> PARTIE

### ÉTUDE CHIMIQUE

#### CHAPITRE PREMIER

<b>De l'Urée.....</b>	<b>1</b>
<i>Historique.....</i>	<i>2</i>
<i>Sels d'Urée.....</i>	<i>11</i>
Nitrate d'urée.....	11
Chlorhydrate d'urée.....	12
Phosphates d'urée.....	13
Oxalate d'urée.....	13
Cyanurate d'urée.....	13
<i>Combinaisons de l'Urée avec les oxydes.....</i>	<i>14</i>
<i>Combinaisons de l'urée avec les sels.....</i>	<i>15</i>

#### CHAPITRE II

<b>Des Uréides.....</b>	<b>21</b>
I. <i>Uréides à radicaux alcooliques.....</i>	<i>21</i>
A. Uréides à radicaux alcooliques monoatomiques.....	21
B. Uréides à radicaux alcooliques diatomiques.....	31
C. Urées à radicaux hydro-carburés diatomiques résidus des aldéhydes.....	33
II. <i>Uréides à radicaux d'acides.....</i>	<i>37</i>
A. Uréides à radicaux d'acides monoatomiques.....	39
B. Uréides dérivées d'acides-alcools.....	42
C. Uréides dérivées des acides bibasiques.....	49
D. Uréides dérivées d'un acide acétonique.....	53

#### CHAPITRE III

<b>Fermentation de l'Urée.....</b>	<b>57</b>
A. Méthodes applicables à l'étude des ferments ammoniacaux. — Milieux de culture. — Triage des ferments. — Dosage de l'urée fermentée.....	59
B. Dosage de l'urée dans les liquides fermentés.....	62
C. Caractères physiologiques et physiques des espèces.....	62
D. Considérations sur la nutrition de ces ferments.....	64
E. Théorie de la fermentation par l'uro-bacille.....	64
F. Résistance des ferments aux agents physiques et chimiques.....	65
G. Appareils pour la culture à l'abri de l'air.....	65
H. Terminologie et classification des ferments de l'urée.....	67
I. <i>Urobacillus Pasteurii.....</i>	<i>67</i>
II. <i>Urobacillus Duclauxii.....</i>	<i>70</i>
III. <i>Urobacillus Freudenreichii.....</i>	<i>70</i>
IV. <i>Urobacillus Maddoxii.....</i>	<i>72</i>
V. <i>Urococcus Van Tieghemi.....</i>	<i>81</i>

CHAPITRE IV

<b>Dosage de l'Urée</b> .....	91
I. <i>Recherche qualitative de l'Urée</i> .....	91
II. <i>Recherche quantitative de l'Urée</i> .....	92
Procédés de dosage de l'Urée.....	
Procédé de Millon.....	92
» de MM. Heintz et Ragsky.....	93
» de Bunsen.....	94
» de Bunsen-Pflüger.....	95
» de Bunsen-Bunge.....	96
» de Liebig.....	97
» de dosage rapide de l'azote total.....	104
» de Millon perfectionné par Gréhant.....	104
» de Bouchard.....	106
» de M. Boymond.....	107
» de Lecomte.....	109
» de Lecomte, modifié par Solokowski.....	110
» d'Yvon.....	112
» d'Esbach.....	118
» de Regnard.....	121
» de M. de Thierry.....	122
» de Hüfner.....	123
» de Hüfner-Knop-Pflüger.....	133
Dosage de l'urée à l'aide d'un simple tube.....	134
Observations de Méhu, Fauconnier, Fronton, sur le dosage par l'hypobromite.....	134
Méthodes de Quinquaud.....	135
Procédé du D <sup>r</sup> Butte.....	144
Comparaison entre les chiffres obtenus par l'hypobromite et par la méthode de Liebig.....	149
Résultats obtenus avec différentes solutions d'hypobromite.....	149
Faut-il décolorer l'urine avant de doser l'urée?.....	150
<i>Dosage de l'Urée dans le sang</i> .....	150
Procédé de Dumas.....	153
» de Bareswil et de Cl. Bernard.....	153
» de M. Picard, modifié par Gscheidlen.....	154
» de M. Picard, 2 <sup>e</sup> méthode.....	154
» de Gréhant.....	155
» de Bunsen.....	155
» de Haycraft.....	156
» de Schroeder.....	156
» d'Yvon.....	157

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER

<b>Considérations générales sur le rein comme organe sécréteur</b> .....	158
I. De l'origine de l'urée.....	155
II. Lieu de formation de l'urée.....	159
III. Lieu de production de l'urée dans l'organisme.....	164
IV. Mode de formation de l'urée dans l'organisme.....	166

V. Mécanisme de la formation de l'urée .....	170
VI. Voies d'élimination de l'urée après l'extirpation des reins.....	174

## CHAPITRE II

<b>Conditions diverses qui influencent la production et l'excrétion de l'urée.....</b>	<b>177</b>
I. Elévation de température du corps.....	177
II. Influence de l'alimentation.....	178
III. Influence de l'eau sur l'excrétion de l'urée.....	185
IV. Mécanisme de la transformation en urée des matières albuminoïdes de la nourriture animale.....	187
V. Influence des sels ammoniacaux sur la formation de l'urée.....	197
VI. Influence du travail musculaire.....	199
VII. Influence de diverses substances.....	201
VIII. Influence du travail intellectuel.....	205
IX. Variations de l'Urée en 24 heures.....	205

## CHAPITRE III

<b>Urée dans le sang et les sécrétions à l'état physiologique...</b>	<b>214</b>
I. Historique.....	214
II. De l'urée dans les liquides de l'organisme.....	222
III. De l'urée chez le fœtus et le nouveau-né.....	225
IV. Dose mortelle de l'urée dans l'injection intra-veineuse.....	226
V. Variations de l'urée du sang et des viscères pendant la digestion des aliments azotés.....	228
VI. Influence de la ligature de l'uretère sur l'excrétion de l'urée.....	229
VII. Exhalation pulmonaire de l'acide carbonique à la suite d'injections intra-veineuses d'urée.....	229
VIII. Urée dans les sécrétions.....	230
IX. Grossesse. Accouchement. Sénilité.....	231

---

## TROISIÈME PARTIE

### ÉTUDE PATHOLOGIQUE

#### CHAPITRE PREMIER

<b>Urée de l'Urine dans les maladies.....</b>	<b>232</b>
I. Variations de l'urée de l'urine dans les maladies. ...	232.
a. Fièvre intermittente... ..	233
b. Choléra.....	233
c. Typhus.....	234
d. Fièvre typhoïde.....	234
e. Fièvres eruptives.....	234
f. Accès fébriles divers.....	234
g. Ictère grave.....	235
h. Intoxication phosphorée.....	235
i. Ictère pseudo-grave.....	236
j. Ictère simple.....	237
k. Section du pneumogastrique.....	237
l. Contusion expérimentale du foie. . . . .	237

m. Ligature du canal cholédoque.....	237
n. Choléra.....	237
o. Fièvre rémittente de l'angéiocholite calculuse.....	239
p. Erysipèle.....	239
q. Urticaire.....	239
r. Pneumonie.....	240
s. Phthisie pulmonaire.....	240
t. Emphysème pulmonaire.....	240
u. Affections cardiaques.....	240
v. Rhumatisme articulaire.....	241
w. Goutte.....	241
x. Albuminurie.....	242
y. Maladie d'Addison.....	242
z. Cachexies.....	242
a. Affections convulsives.....	242
b. Hémorrhagie cérébrale.....	242
c. Scorbut.....	243
d. Leucocythémie.....	243
e. Chlorose.....	243
f. Diabète sucré.....	243
g. Glycosurie artificielle.....	244
h. Polyurie avec azoturie.....	245
i. Polyurie avec diminution d'urée.....	245
j. Hystérie normale.....	246
k. Oligurie et anurie hystériques.....	246
II. Urée dans les intoxications.....	247
III. De l'urée dans les maladies chirurgicales, indications thérapeutiques.....	248
IV. Modification de la quantité d'urée dans les états nerveux.....	250

## CHAPITRE II

<b>Urée du sang dans les maladies.....</b>	<b>256</b>
I. <i>Maladies des reins</i> .....	257
a. Glycosurie et albuminurie.....	260
b. Albuminurie sans accidents cérébraux.....	260
c. Eclampsie.....	261
d. Diabète.....	261
e. Anurie et urémie.....	262
f. Fièvre urineuse.....	263
II. <i>Affections fébriles</i> .....	264
a. Fièvre typhoïde.....	264
b. Rhumatisme articulaire aigu.....	264
c. Choléra.....	265
d. Fièvre jaune.....	266
e. Myélite avec fièvre.....	266
III. <i>Maladies non fébriles</i> .....	266
a. Kystes de l'ovaire.....	266
b. Hydrocèle.....	266
c. Hystérie.....	267
d. Hémiplégie.....	267
e. Liquides divers.....	267

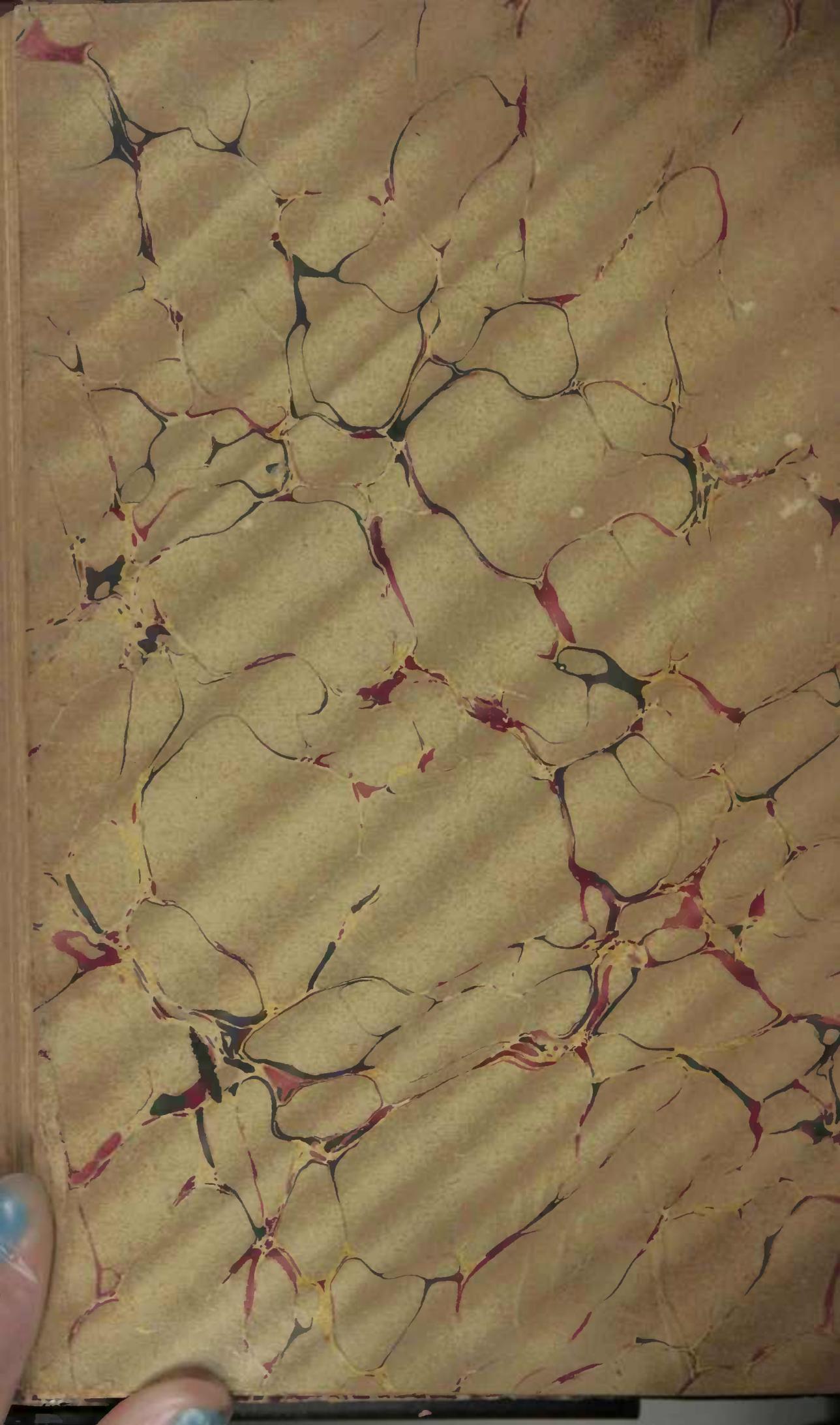
## CHAPITRE III

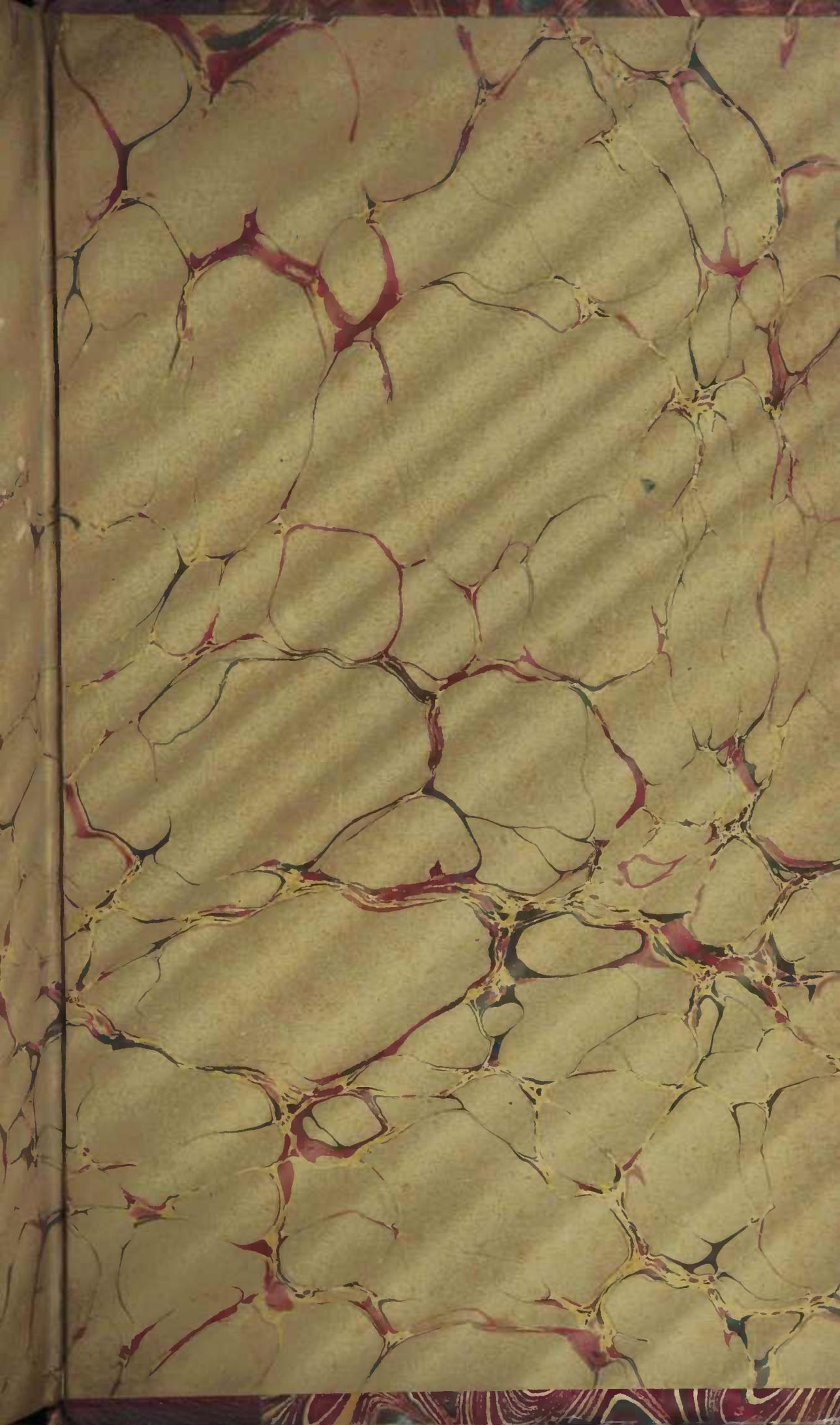
<b>Toxicité de l'urine.....</b>	<b>268</b>
---------------------------------	------------













## ORIENTAÇÕES PARA O USO

Esta é uma cópia digital de um documento (ou parte dele) que pertence a um dos acervos que fazem parte da Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP. Trata-se de uma referência a um documento original. Neste sentido, procuramos manter a integridade e a autenticidade da fonte, não realizando alterações no ambiente digital – com exceção de ajustes de cor, contraste e definição.

**1. Você apenas deve utilizar esta obra para fins não comerciais.** Os livros, textos e imagens que publicamos na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP são de domínio público, no entanto, é proibido o uso comercial das nossas imagens.

**2. Atribuição.** Quando utilizar este documento em outro contexto, você deve dar crédito ao autor (ou autores), à Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP e ao acervo original, da forma como aparece na ficha catalográfica (metadados) do repositório digital. Pedimos que você não republique este conteúdo na rede mundial de computadores (internet) sem a nossa expressa autorização.

**3. Direitos do autor.** No Brasil, os direitos do autor são regulados pela Lei n.º 9.610, de 19 de Fevereiro de 1998. Os direitos do autor estão também respaldados na Convenção de Berna, de 1971. Sabemos das dificuldades existentes para a verificação se uma obra realmente encontra-se em domínio público. Neste sentido, se você acreditar que algum documento publicado na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP esteja violando direitos autorais de tradução, versão, exibição, reprodução ou quaisquer outros, solicitamos que nos informe imediatamente ([dtsibi@usp.br](mailto:dtsibi@usp.br)).