



HAL
open science

**LE SYNDROME DE LA POCHE À URINES VIOLETTE OU “
PURPLE URINE BAG SYNDROME ” EST-IL RARE ? BREVE
HISTOIRE DES ORIGINES D’APRES LA LISTE D’EDWARD
SCHUNCK. LA FERMENTATION DE L’URINE. BREF RAPPEL
DE LA DECOUVERTE DU MICROBISME IN TESTINAL.**

Richard Venet

► **To cite this version:**

Richard Venet. LE SYNDROME DE LA POCHE À URINES VIOLETTE OU “ PURPLE URINE BAG SYNDROME ” EST-IL RARE ? BREVE HISTOIRE DES ORIGINES D’APRES LA LISTE D’EDWARD SCHUNCK. LA FERMENTATION DE L’URINE. BREF RAPPEL DE LA DECOUVERTE DU MICROBISME IN TESTINAL. . 2017. <hal-01567404>

HAL Id: hal-01567404

<https://hal.science/hal-01567404v1>

Preprint submitted on 23 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

LE SYNDROME DE LA POCHE À URINES VIOLETTE OU « PURPLE URINE BAG SYNDROME » EST-IL RARE ?

**BREVE HISTOIRE DES ORIGINES D'APRES LA LISTE D'EDWARD SCHUNCK.
LA FERMENTATION DE L'URINE. BREF RAPPEL DE LA DECOUVERTE DU
MICROBISME IN TESTINAL.**

*INTER FAECES ET VRINAM NASCIMVR.
(Saint Augustin ? Porphyre de Tyr ?)*

R. VENET
Médecin retraité

I^{ère} PARTIE



Dans la Guerre des Gaules Jules César écrit [1] « *De tous les habitants de la Bretagne, les plus civilisés, de beaucoup, sont ceux qui peuplent le Cantium, région tout entière maritime ; leurs moeurs ne diffèrent guère de celles des Gaulois. Ceux de l'intérieur, en général, ne sèment pas de blé ; ils vivent de lait et de viande, et sont vêtus de peaux. Mais c'est un usage commun à tous les Bretons de se teindre le corps au pastel, qui donne une couleur bleue, et cela rend leur aspect particulièrement terrible dans les combats. Ils portent de longues chevelures, et se rasent toutes les parties du corps à l'exception de la tête et de la lèvre supérieure. Leurs femmes sont en commun entre dix ou douze, particulièrement entre frères et entre pères et fils ; mais les enfants qui naissent de cette promiscuité sont réputés appartenir à celui qui a été le premier époux [1] ».*

LA FERMENTATION AMMONIACALE DES URINES.

En 1876 Musculus [2] découvre un « ferment » dans les urines purulentes humaines, et il pense que « le mucus de la vessie agit comme ferment. ». Ce ferment, en fait une enzyme, l'uréase, qui **catalyse** la réaction de transformation de l'**urée** $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ en carbonate d'ammonium de formule $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, qui est un **sel d'ammonium** NH_4^+ et de carbonate $(\text{CO}_3)^{2-}$.

Il y a donc alcalinisation du milieu. Le carbonate d'ammonium se présente sous forme de cristaux cubiques incolores solubles dans l'eau et qui se décomposent entièrement à 58 °C en **ammoniac** NH_3 (qui est un gaz à l'origine de la forte odeur), en **eau** H_2O et en **dioxyde de carbone** CO_2 . Le carbonate d'ammonium a longtemps été utilisé pour ranimer les personnes évanouies, d'où l'expression ancienne faire respirer des sels. L'**ammoniaque** désigne la **solution aqueuse** basique de l'**ammoniac**. Elle peut être notée NH_3 , H_2O parfois NH_4OH ou mieux NH_3 aqueux. Elle est donc le produit de la dissolution de l'ammoniac NH_3 à l'état gazeux dans l'eau. Dans les conditions de température et de pression ordinaire, c'est un gaz noté NH_3 gaz.



*Jeune femme évanouie inspirant des **sels de pampoison**. (« La mauvaise nouvelle », tableau de [Marguerite Gérard](#))*

L'uréase est présente chez les bactéries, les levures et chez certaines plantes.

Pour Pasteur [3] l'urine humaine est acide à l'état normal, mais elle devient alcaline

lorsqu'elle est abandonnée à elle-même pendant quelques jours. Cette alcalinité est due à la formation spontanée du carbonate d'ammoniaque aux dépens de l'urée. » Pasteur ajoute que « cette transformation a été rattachée depuis longtemps aux phénomènes de la fermentation. » Il édicta une loi « comme quoi il n'y avait jamais transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque, en dehors de la présence et du développement d'un petit végétal microscopique, le ferment **organisé**. » Il s'agissait alors d'une *Torula utilis* devenu depuis la nouvelle classification *Candida utilis*, le genre *Torula* ou cryptococcus. Dans une ancienne classification, *C. utilis* était connue sous le nom de *Torula utilis*, jusqu'à ce que les chercheurs la rapprochent du genre *Candida* (le genre *Torula* ayant maintenant été supprimé). Cependant, même aujourd'hui, elle est couramment appelée *Torula* (le genre *Torula* ayant maintenant été supprimé.) Cependant, même aujourd'hui, elle est couramment appelée *Torula*.

« Toutes les fois que l'urée ou l'urine deviennent ammoniacales, il y a présence et développement d'un organisme microscopique... L'urine normale, quand elle ne renferme pas le germe de ce ferment, conserve son acidité indéfiniment au contact de l'air. [3, 4] »

C'est le point décisif qui fait dire à Pasteur [3, 4, 5, 6] que le ferment soluble de Musculus est produit par le petit ferment organisé de l'urée (*Torula*) ou « que l'être vivant n'est pas le ferment, mais c'est lui qui l'engendre. »

La preuve expérimentale est apportée par CAZENEUVE [7] sur l'animal de laboratoire, le chien en particulier, en sachant qu'à l'époque on pensait que l'animal n'était pas doué de sensibilité [7], ce qui rend la lecture de l'ouvrage assez difficile. La présence d'un germe microbien est nécessaire pour favoriser la fermentation ammoniacale. CAZENEUVE [7] rappelle la précaution proposée par Pasteur de stériliser les sondes. Un seul germe, la *Torula*, est mis en cause lors de la fermentation lors de ces premières études.

En 1898 ALBARAN [8] publie un ouvrage relatant l'histoire des infestions urinaires. De 1874 à 1885 c'est la doctrine de l'ammoniurie microbienne qui se développe. Puis il est établi que la torulacée de Van Tieghem n'est pas la seule en cause. Des espèces microbiennes multiples **ammoniogènes ou non** sont découvertes. En 1887 découverte du pouvoir pathogène du colibacille par CLADO [8] et ESCHERICH [8] sur des **urines acides** ainsi que de son rôle dans l'infection urinaire par ALBARRAN [8].

« On a fait autrefois ... de la fermentation ammoniacale, la condition presque constante du développement de la cystite. Nous savons aujourd'hui que cette conception exclusive est erronée, et les cystites à urines acides ne se comptent plus.»

En 1892 les auteurs concluent que **« la fermentation ammoniacale de l'urine n'est pas nécessaire au développement de la cystite. »**

Les germes produisant une uréase (Proteus, Ureaplasma urealyticum, Staphylococcus aureus et epidermidis, pseudomonas) peuvent rendre l'urine alcaline et provoquer la précipitation de calculs de struvite. Les Streptocoques et Entérocoques (dont E.coli) ne produisent pas d'uréase). Les entérobactéries sont «uréase négative»: Escherichia, Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Salmonella, Shigella et enfin Providencia **sauf**: Klebsella, Hélicobacter pylori, Ureoplasma, Proteus et Yersinia.

En 1885 DUCLAUX [9, 10] rend compte de ses expériences de physiologie végétale dans lesquelles il prouve que les plantes dicotylédones, le pois et le haricot, débarrassées de matières organiques et poussant dans un milieu stérile, peuvent se développer mais restent aussi grêles que celles qui poussent dans de l'eau pure. On désigne, dit Duclaux, sous le nom de fermentations, les transformations chimiques que subissent certaines substances dissoutes, sous l'influence d'êtres organisés, toujours privés de chlorophylle, qui se développent et vivent dans l'intérieur du liquide qui fermente. " Cette remarque amena Pasteur à émettre une idée de recherche sur la nutrition animale : « on pourrait peut-être étudier la digestion par l'addition systématique, aux matières nutritives *pures*, de tel ou tel microbe simple ou de microbes divers associés bien déterminés. ...L'œuf de poule se prêterait sans difficulté sérieuse à cette nature d'expérience. Privé extérieurement au préalable de toute poussière vivante où e petit poulet vivant va sortir...on fournirait facilement du dehors au jeune poulet des aliments *purs* (eau, lait, grains.) » L'idée d'animaux germ-free était lancée. Ce sera la découverte du microbiote intestinal [11].

BIBLIOGRAPHIE de la Première partie

1. GAIUS JULIUS CAESAR. La guerre des Gaules. Traduction L. A. Constans. Les Belles Lettres. 1926.
2. MUSCULUS F. A., Comptes rendus de l'Académie des sciences, vol. 82, 1876, pp. 333-336
3. PASTEUR L, avec la collaboration de J. Joubert, « Sur la fermentation de l'urine », Comptes rendus de l'Académie des sciences, t. 83, 1876, séance du lundi 5 juillet 1876.p. 5-8

4. BERTHELOT M. Observations sur la communication de M. Pasteur, et sur la théorie des fermentations. Comptes rendus de l'Académie des sciences, t. 83, 1876, séance du lundi 5 juillet 1876.p. 8-10
5. JAGLIN M. Axe intestin-cerveau : effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central. Thèse de doctorat. Université Paris-Sud. 2013.
DUCLAUX E. Sur la germination dans un sol riche en matières organiques, mais exempt de microbes. Note. Présentée par M. Pasteur. Compte rendu hebdomadaire des séances de l'Académie des Sciences, T100, 1885, Paris, Gauthier-Villars, p 66-67
6. PASTEUR L. Observations relatives à la Note précédente de M. Duclaux. Compte rendu hebdomadaire des séances de l'Académie des Sciences, T100, 1885, Paris, Gauthier-Villars, p 68
7. BERTHELOT M; Observations sur la communication de M. Pasteur, et sur la théorie des fermentations Comptes rendus de l'Académie des sciences, t. 83, 1876, séance du lundi 5 juillet 1876 ; p 8-10
8. CAZENEUVE P., LIVON C. Recherches expérimentales sur la fermentation ammoniacale de l'urine. Barlatier-Feissat père & fils. Marseille. 1878.
9. ALBARRAN J., HALLE N., LEGRAIN E. Association française d'urologie. Troisième session. Octobre 1898. Des infections vésicales. Rapport et discussion. Daix Frères. 1898
10. CHATELAIN C. Albarran et les néphrites microbiennes. Néphrologie. 2000 ; 21 :185-192
11. https://fr.wikipedia.org/wiki/Adolf_von_Baeyer

II^{ème} PARTIE

Nous avons publié il y a cinq ans un cas clinique de syndrome de la poche urinaire violette ou PUBS (Purple urine bag syndrome).

Ce cas nous avait particulièrement surpris par :

- la présence d'urines violettes dans la sonde et le collecteur d'urine, apparaissant après plusieurs jours d'exposition à la lumière
- quand on vide le collecteur d'urine, on constate que les urines ne sont pas violettes mais de couleur brune présentant un sédiment d'odeur nauséabonde ammoniacale.

- paradoxalement le sac de recueil et la sonde urinaire sont colorés en violet foncé, avec à la section de la sonde urinaire la présence du pigment violet qui pénètre dans le matériau constitué de polychlorure de vinyle (PVC)

Ce syndrome est-il si rare comme semble l'indiquer la littérature, ou bien plus fréquent qu'on le suppose ?

Avant de détailler l'histoire des urines violettes, de manière non exhaustive, quelques précisions préliminaires doivent être apportées.

Les pigments et les colorants.

La différence entre colorants, teintures et pigments n'est pas toujours évidente. On définit le plus souvent une substance colorante par sa capacité à absorber les rayonnements lumineux dans le spectre visible de la lumière.

Les **pigments** sont généralement insolubles, ils se fixent à la surface de l'objet. Au contraire des pigments, les teintures sont absorbées par le support et s'unissent chimiquement aux molécules qu'elles colorent. Ainsi, elles se mélangent à la couleur initiale. Par exemple, un tissu bleu plongé dans un bain de teinture jaune deviendra vert par combinaison du bleu et du jaune. Cette précision explique à elle seule la présence de couleur violette sur les supports en PVC (**Polychlorure de vinyle**) tels que le sac de recueil des urines et le collecteur reliant la sonde urinaire au sac, et le brun des urines surnageant. Mais les urines ne sont pas violettes.

LE PIGMENT VIOLET.

L'étude de la littérature des pigments urinaires montre la présence d'une variété de chromogènes qui ont été détectés sur des urines normales ou pathologiques [15] et que l'on peut mentionner comme indirubine, indigotine, scatole.

Les pigments colorés.

La différence entre colorants, teintures et pigments n'est pas toujours évidente. On définit le plus souvent une substance colorante par sa capacité à absorber les rayonnements lumineux dans le spectre visible de la lumière.

Les **pigments** sont généralement insolubles. Ils se fixent à la surface de l'objet. Au contraire des pigments, les teintures sont absorbées par le support et s'unissent chimiquement aux molécules qu'elles colorent. Ainsi, elles se mélangent à la couleur initiale. Par exemple, un tissu bleu plongé dans un bain de teinture jaune deviendra vert par combinaison du bleu et du jaune.

Les pigments et les colorants.

La différence entre colorants, teintures et pigments n'est pas toujours évidente. On définit le plus souvent une substance colorante par sa capacité à absorber les rayonnements lumineux dans le spectre visible de la lumière.

Les pigments sont généralement insolubles, ils se fixent à la surface de l'objet. Au contraire des pigments, les teintures sont absorbées par le support et s'unissent chimiquement aux molécules qu'elles colorent. Ainsi, elles se mélangent à la couleur initiale. Par exemple, un tissu bleu plongé dans un bain de teinture jaune deviendra vert par combinaison du bleu et du jaune. Cette précision explique à elle seule la présence de couleur violette sur les supports en PVC (Polychlorure de vinyle) tels que le sac de recueil des urines et le collecteur reliant la sonde urinaire au sac, et le brun des urines surnageant. Mais les urines ne sont pas violettes.

LES PREMIERES OBSERVATIONS D'URINES VIOLETTES.

Dans le Lancet de 1842² est rapporté le cas d'un patient traité à Gräfenberg (en République tchèque) par un guérisseur nommé Priessnitz. Ce patient qui avait résidé pendant près de trente ans en Guyane néerlandais (Suriname), avait présenté pendant cette période deux épisodes de fièvre intermittente, qui avaient entraîné une hépato-splénomégalie.

Il est resté pendant neuf mois pour un traitement d'hydrosudothérapie ou traitement des maladies par l'eau froide, la sueur, l'exercice et le régime suivant la méthode employée par V. Priessnitz, mais sans aucun résultat. A la fin de cette période, il a observé que son urine est devenue d'une couleur jaune plus foncée que précédemment, et que, après quelques heures en position debout, elle prit une teinte bleue, qui a tourné successivement au vert et noir. Conjointement à ce phénomène rare, sa santé a commencé à s'améliorer, et au bout de quelques temps apparaît une régression de l'hépto-splénomégalie.

Toujours dans le même article il est souligné que bien qu'inhabituel, ce cas ne peut pas être appelé unique. Un autre médecin, Schinitz, déclare qu'il a observé un sédiment bleu dans l'urine de trois autres patients traités eux aussi par une thérapeutique hydrothérapique similaire. Parmi ces trois patients deux étaient syphilitiques. Un patient était sous traitement mercuriel, l'autre pas. Mais dans tous les cas, l'apparition du sédiment bleu survint pendant la convalescence qui ne semblait être en rien la conséquence du traitement mercuriel, car, bien que l'un des patients syphilitiques ait été placé sous traitement mercuriel, l'autre ne l'était pas.

EDWARD SCHUNCK.

Ce sont les travaux d'un chimiste anglais Henry Edward Schunck³ (1820-1903), qui vers 1850 enquêta sur le précurseur de la couleur contenue dans la guède. Après un traitement chimique de la plante il obtient un sirop brun qu'il appelle "indican". Mais cet indican contient un glucide, alors que **l'indican retrouvé dans les urines humaines est le sulfate d'indoxyle** (Fig. 1)

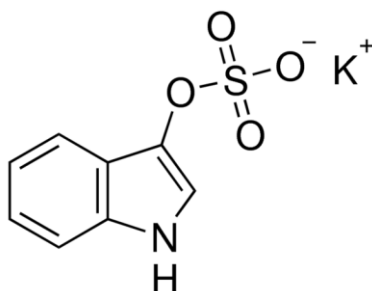


Fig. 1 Sulfate d'indoxyle ou Indican des urines

Cet "indican" du pastel (Fig. 2) n'était pas le même que l'indican de plantes indigo tropicales et a été rebaptisé isatan. Ce dernier s'est révélé être un mélange de isatan A, B et C. Dans ses travaux il nous renseigne sur l'historique des urines bleues. C'est cet historique qui sera le fil rouge de l'exposé.

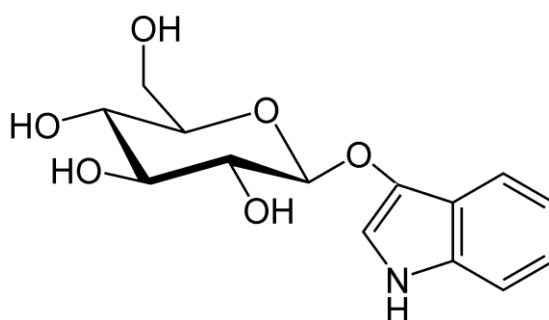


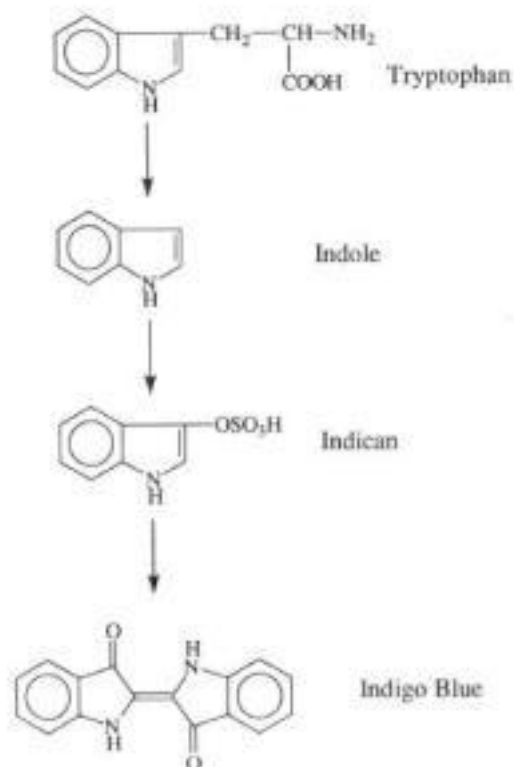
Fig. 2 Indican du pastel.

INDIGO.

Dans l'indigo naturel, la présence d'une petite quantité variable d'indirubine (pigment rouge) provoque une variation dans les tons du bleu. Cet indirubine est un **isomère** de l'indigo apparaissant lors de la formation de l'indigo. En 1855 un chimiste anglais, Edward Schunck, s'est intéressé aux urines colorées en bleu indigo. **Indigo** (du latin *indicum* : de l'Inde, lui-

même du grec ancien ἰνδικόν, *indikón*) est un nom de couleur dérivé de celui de la teinture d'indigo. L'**indigo** est historiquement, le pigment bleu violacé, extraite des feuilles et des tiges de l'indigotier aussi appelé **indigotine** mais communément appelé indigo.

D'où vient cet indigo ? L'indol est produit par des bactéries en tant que produit de dégradation de l'acide aminé **tryptophane** (Fig. 3). Il se produit naturellement dans les matières fécales et a une intense odeur d'excrément³.



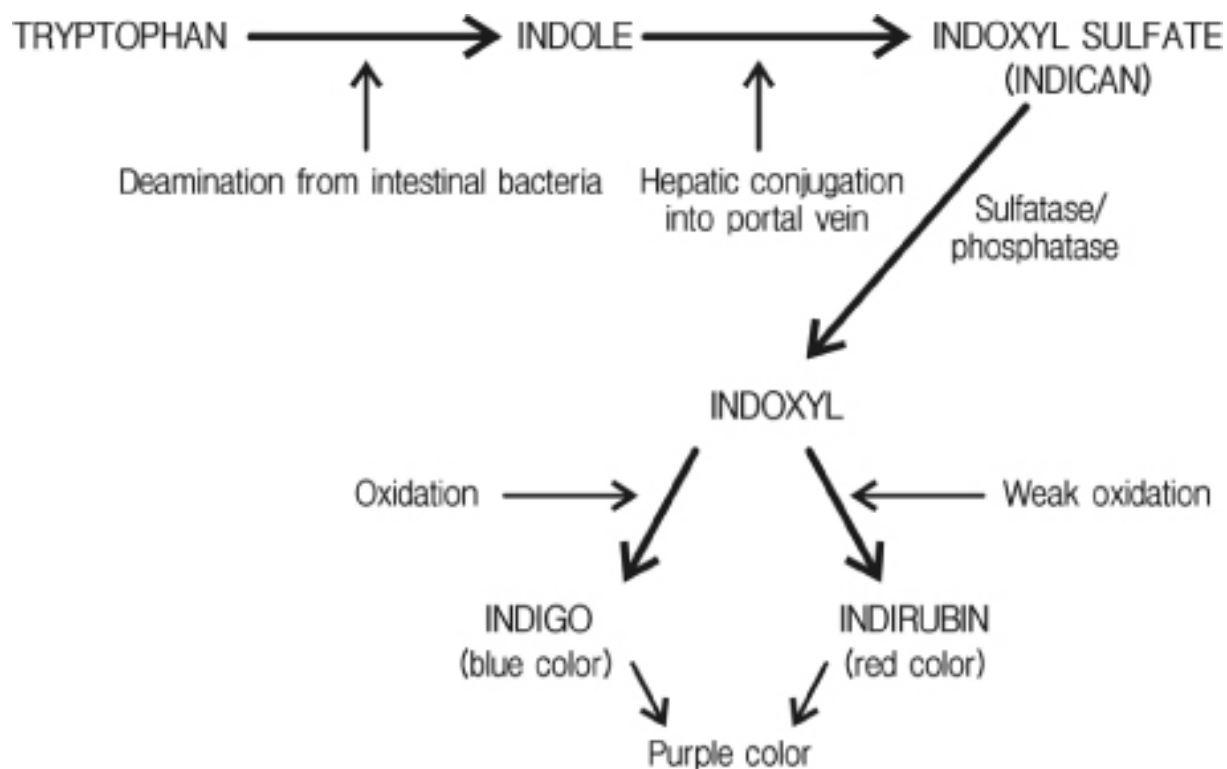


Fig. 3 Production d'indigo par dégradation du tryptophane par les bactéries intestinales.

Travail des pastelliers : hydrolyse et oxydation	
<p>L'oxydation : en présence de <u>dioxygène</u> de l'air, deux molécules d'indoxyle se dimérisent pour former l'<u>indigo</u> (ou indigotine), le pigment bleu et un peu d'indirubine, un isomère rouge de l'indigo⁴⁷ :</p> $\text{indoxyle} + \text{indoxyle} + \text{O}_2 \rightarrow \text{indigotine} + 2\text{H}_2\text{O}$	<p style="text-align: center;"><u>Indigotine</u></p>
Travail du teinturier : la teinture de cuve réalise une réduction puis une oxydation	

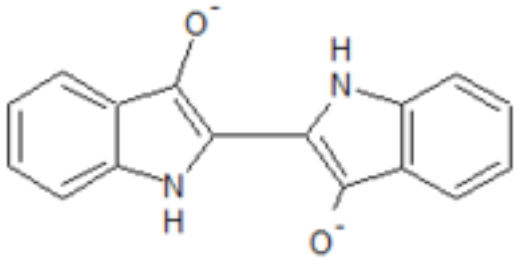
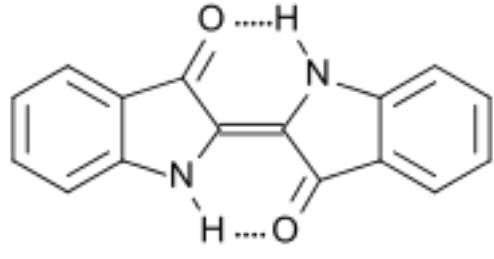
<p>L'indigo(tine), ce pigment coloré, est insoluble et la teinture des tissus nécessite de passer par une forme réduite (le leuco-indigo), soluble, capable de se fixer sur les fibres de textiles:</p> <p style="text-align: center;">indigo → leuco-indigo</p>	 <p style="text-align: center;">Leuco-indigo</p>
<p>Une fois absorbée par les fibres, la forme réduite est à nouveau oxydée dans sa forme bleue stable :</p> <p style="text-align: center;">leuco-indigo → indigo</p> <p>Cette oxydation se fait spontanément par exposition à l'air.</p>	 <p style="text-align: center;">Indigo(tine)</p>

Fig. 4

L'indigo est insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants (il se comporte comme un pigment) : on ne peut donc pas fabriquer directement une teinture. On utilise alors une forme réduite, soluble dans l'eau, appelée leuco dérivé ou indigo blanc (Fig. 4) que l'on doit préparer au dernier moment car il s'oxyde à l'air. Après avoir imprégné les tissus, le leuco dérivé est oxydé à l'air et on retrouve la coloration bleue de l'indigo emprisonné dans les fibres.

Dans l'indigo naturel, la présence d'une petite quantité variable d'indirubine (pigment rouge) provoque une variation dans les tons du bleu. Cet indirubine est un isomère de l'indigo apparaissant lors de la formation de l'indigo. En 1855 un chimiste anglais, Edward Schunck, s'est intéressé aux urines colorées en bleu indigo. **Indigo** (du latin *indicum* : de l'Inde, lui-même du grec ancien ἰνδικόν, *indikon*) est un nom de couleur dérivé de celui de la teinture d'indigo. L'**indigo** est historiquement, le pigment bleu violacé, extraite des feuilles et des tiges de l'indigotier aussi appelé **indigotine** mais communément appelé indigo.

LISTE DE SCHUNCK⁴.

La première et la plus ancienne observation historique est celle répertoriée par Schunck dans l'ouvrage de Baumes paru en 1809. Il s'agit de la description d'un cas observé par le docteur Joannes Actuarius (v. 1275-v.1330) sur son esclave.

Dans ce même ouvrage, sous le titre « observation rare », et le sous-titre : « sur des urines déposant un sédiment bleu » le médecin d'origine anglaise Guillaume Batt rapporte le cas d'un patient suivi par Janus Plancus en **1767**. Baumes rappelle que Plancus avait déjà publié le même cas en 1756, soit onze ans auparavant. Janus Plancus est le pseudonyme de Giovanni Bianchi, de Rimini, naturaliste italien (1693-1775.) Nous retranscrivons ici l'histoire clinique d'un nommé Dominique Paulluci⁷.

Un sexagénaire doué d'ailleurs d'un bon tempérament, éprouvait depuis deux ans une dysurie, au point de faire croire qu'il avait un calcul dans la vessie. Traité avec des adoucissants, il se trouvait mieux, mais à la suite de peines graves d'esprit, il fut pris de typhus. Le troisième jour de sa maladie, il commença à rendre des urines qui déposaient un sédiment de belle couleur bleue, analogue à celle qu'on nomme, d'après les anciens, outremer, ou semblable à celle que l'on connaît sous le nom de bleu de Prusse. Plancus ramassa le matin ce sédiment sur des cartes, et il le fit sécher au soleil. Ce médecin ayant ordonné qu'on lui apportât toute l'urine rendrait pendant la nuit, et dans laquelle on pourrait croire qu'il y eût un sédiment bleu, il lui trouva une couleur verdâtre avec une forte odeur d'ammoniac, et l'ayant filtrée à travers le papier gris, il recueillit un sédiment qui, séché, donna une poudre en tout semblable au vert de Marseille. Les trois autres jours qui précédèrent la mort, il fut impossible de recueillir d'autres urines, parce que, dans une faiblesse extrême, le malade ne les rendait, dans son lit, que goutte à goutte ; mais cette urine teignait profondément les draps en bleu.

En 1763 Zimmermann⁷ fait mention de ces urines observées par Plancus précisant que la couleur bleue ne paraissait que dans le **sédiment** et non dans l'urine. Il ajoute que pendant trois jours le patient avait été en oligo-anurie, et l'urine qui avait coulé goutte à goutte sur les draps du lit, lui avait donné une « belle » couleur bleue. L'autopsie réalisée par Zimmermann indique qu'à l'ouverture de la vessie, une **forte odeur d'ammoniac est perçue** et il ne remarqua pas la moindre apparence de couleur bleue des urines, ni de calcul.

Batt rapporte une observation personnelle : « en septembre 1809, une fillette a rendu une urine dont le **sédiment** colorait en bleu de Prusse le fond et les parois du vase dans lesquels elle fut reçue. On n'a aperçu toute fois le phénomène que lorsque le **sédiment** a

été déposé. Les urines filtrées paraissaient ne charrier aucune matière bleue, mais n'en laissent pas moins sur le papier un **sédiment** de cette couleur. »

Il nous faut rapporter un passage de Baumes, qui peut avoir un intérêt : le docteur Salomon Reisel aurait traité « une toute jeune femme exténuée par un vomissement et une toux fréquente, dont les crachats épais, bien qu'écumeux, paraissaient avoir été teints avec de **l'indigo**. Ce même Reisel rapporte que chez un autre patient « un vomissement d'une matière aussi bleue que la couleur que l'on tire du lapis lazuli. » L'auteur évoque une bile érugineuse (i.e. de teinte rouille) par quelque vice du suc pancréatique.

Estimant que la présence de l'indigo est plus fréquente qu'on ne le supposait à l'époque, Schunck met au point un test à base d'acétate de plomb pour dépister l'indigo dans les urines. Schunck a examiné l'urine de 40 personnes des deux sexes, tous apparemment en bonne santé, avec des âges entre 7 et 55 ans, la plupart du temps de la classe ouvrière. Dans tous les cas sauf un le résultat a été positif. Dans tous les cas le bleu indigo était mélangé avec un pigment **rouge l'indirubine** dont Schunck est à l'origine de la découverte. La plus grande quantité d'indigo a été obtenu chez un homme plus de 50 ans, cabaretier de son état. Dans ce cas, le taux du pigment variait d'une quantité pondérale à l'état de trace. Il a étudié les urines de serviteurs, d'un graveur, d'un employé de bureau, d'une jeune fille paralysée de douze ans. Il pensait que cette variation pouvait être due à différents types de régime alimentaire, mais après de nombreuses expériences, il n'a trouvé qu'un seul régime qui ait fonctionné : « Je pris la nuit suivante, avant d'aller au lit, un mélange de mélasse et de l'arrow-root bouilli avec de l'eau dans une aussi grande quantité que l'estomac pouvait supporter. L'urine de la nuit suivante a donné une grande quantité de bleu indigo ». Le précurseur de l'indigo dans l'urine se révélera être du sulfate indoxyle ou glucuronate, et non de l'indican, bien qu'il ait été appelé indican médicale à l'époque.

Les taux d'indigo varient d'un individu à l'autre et chez le même individu. Schunck décide alors de vérifier sur lui les quantités excrétées d'indigo en fonction d'un régime alimentaire. Il prit le soir un mélange de mélasse et d'arrow-root bouilli avec une quantité d'eau telle que son estomac pouvait en contenir. (L'arrow-root est une féculé riche en amidon extraite de *Maranta arundinacea*, aussi appelée marante, dictame, herbe aux flèches. Le bonbon la rouroute est une **pâtisserie** compacte que l'on consomme sur l'île de [La Réunion](#).)

Plus tard, il a étudié *Persicaria tinctoria*, la **renouée des teinturiers** (ou **persicaire à indigo**) et a estimé qu'il contenait le même "indican". Seulement dans les premières années du 20^e siècle il a été démontré que l'indican du pastel de Schunck n'était pas le même que l'indican des plantes. Il a été appelé isatan, qui a même été plus tard révélé être un mélange d'isatan A, B et C⁸. (Fig. 5)

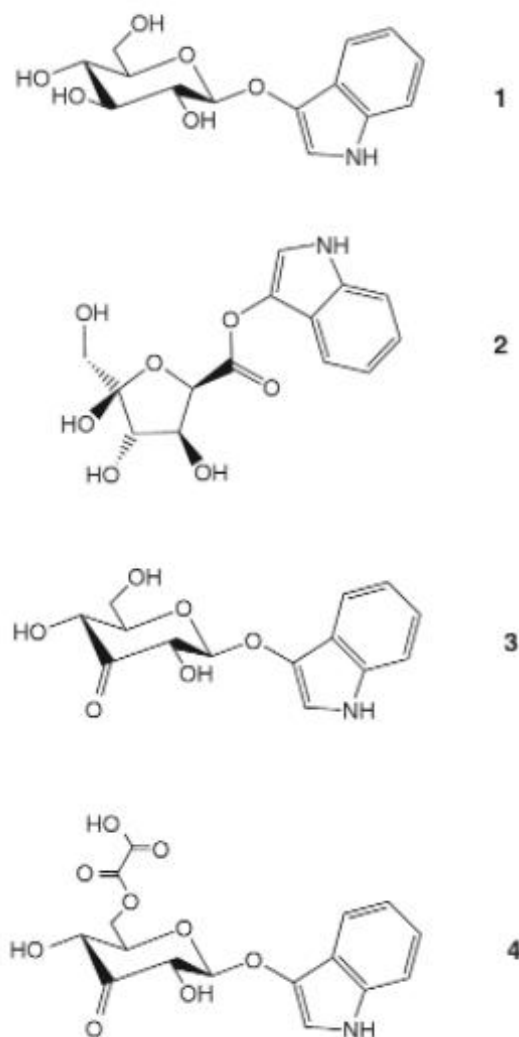


Figure 8.1 Indigo precursors: 1, indican; 2, isatan B of Epstein et al. (1967); 3, isatan B of Oberthür et al. (2004a); 4, isatan A of Oberthür et al. (2004a)

Fig. 5 les Isatan A, B et C

Arrow-root : (Plante du genre *Maranta*, que l'on cultive principalement en Amérique tropicale, par exemple à la *Jamaïque*, au système racinaire superficiel, en forme de flèches.

On extrait des rhizomes de l'arrow-root une fécule qui peut servir d'adjuvant alimentaire (épaississant), ingrédient de base en pâtisserie ou confiserie (« bonbons la rouroute »), régulateur du fonctionnement intestinal en cas de diarrhées.)⁹

L'urine de la nuit suivante a donné une grande quantité de bleu indigo. La répétition une deuxième fois de l'expérience a donné le même résultat. A ce terme on peut classer les patients en deux groupes :

- urines bleues contenant une forte proportion de pigment et visibles macroscopiquement
- urines bleues contenant une faible quantité de pigment et non visibles à l'œil nu mises en évidence par l'acétate de plomb

Il découvre aussi l'indirubine en 1856, qui est l'isomère de l'indigo mais de couleur rouge.

La couleur violette des urines s'explique donc par la synthèse additive de la couleur bleue et de la couleur rouge. Le ton résultant ou champ chromatique, dépend de la concentration du rouge de l'indirubine avec le bleu indigo. Or l'apparition de l'isomère de l'indigo, l'indirubine, ne correspond à aucune loi et on peut donc obtenir dans les urines toute une gamme de violet. Schunck a consigné tous ces résultats dans ses ouvrages parus de 1855 à 1857 que nous avons pris comme fil rouge pour évoquer l'histoire originelle des urines bleues.

Lors de l'étude de l'excrétion de riboflavine dans les urines du personnel de la Royal Air Force¹¹ atteint de sprue, le solvant utilisé était occasionnellement coloré d'un rouge violacé profond. Sur 10 patients mis sous régime d'aliments déshydratés et de poudre de lait écrémé 5 montraient à partir du 4^{ème} jour la présence de pigments. L'analyse spectrochimique permet d'identifier de l'indigotine et l'indirubine, avec le rapport de **indirubine à l'indigo** d'environ **2/1**. Rapport qui n'a jamais été vérifié. D'autre part on sait que l'indigo obtenu de manière chimique ne produit pas d'indigotine.

Dans cette même publication Dorner a trouvé de l'indigotine non seulement dans le sédiment urinaire d'un patient souffrant de calculs rénaux, mais aussi dans les calculs rénaux eux-mêmes. Déjà en 1838 l'inventeur de la lithotritie Civiale¹² (1792-1867) faisait mention d'urines bleues et surtout de calculs violets contenant plusieurs couches d'urate d'ammoniaque.

De nos jours on connaît le rôle des bactéries dans la genèse de la formation des calculs, tels *Kebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas* staphylocoques et *Mycoplasmes*.

Le précurseur présumé des indigoïdes est l'indoxyle sulfate dérivant de l'action des bactéries. L'indirubine peut être produite à partir de plusieurs pathologies, spécialement celles survenant dans les cas de malnutrition ou de maladies intestinales, sans être spécifique de la sprue. La découverte qu'un régime riche en protéines augmente la production d'indirubine suppose que son précurseur est l'indoxyle, ce qui peut expliquer les résultats de Schunck après absorption d'arrow-root. Dans ces cas l'agent oxydant de l'indoxyle provient du métabolisme bactérien intestinal.

Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/108504>

À partir de 1865, Adolf von Bæyer commence à travailler sur la [teinture indigo](#) (indigotine), et réussit une première synthèse en 1878, à partir de l'[isatine](#). En 1880, il découvre une seconde méthode à partir, puis il découvre sa structure chimique trois ans plus tard.

HILL HASSALL¹³.

Arthur Hill Hassall (1817-1894) était un médecin à la Royal Free Hospital à Londres et un expert en santé publique. Il a examiné de nombreux cas d'urines violettes. Il analyse au microscope chez une femme l'urine de couleur violette. Voici la conclusion :

« La surface de l'urine humaine contient de l'indigo et autres substances. L'échantillon a été prélevé chez une femme dénommée «Mlle L cas n° 24. Présentant une débilité, un état dépressif avec une digestion difficile ". Figure 2 de la version manuscrite de ce document" Sur l'apparition fréquente de l'indigo dans l'urine humaine et sur ses relations physiologiques et pathologiques chimiques "par Arthur Hill Hassall, dans *Proceedings of the Royal Society de Londres*, Vol.6 (1850-1854), p.122. Sur l'illustration est inscrit: «Une partie de bleu formé sur la surface d'un échantillon de l'urine humaine agrandie montrant les constituants dont elle se composait, à savoir, des fragments d'Indigo d'éléments et d'éléments rougeâtre... et des Vibrions ainsi que d'innombrables animalcules.

Le 26 avril 1853 Hassall reçoit une bouteille bouchée hermétiquement, remplie d'urine, venant de la part de son frère lui-aussi médecin.

Le 21 mai l'urine est légèrement acide et une grande quantité de mucus.

Le 24 mai l'urine a changé de couleur à la surface devenant bleue. Le jour suivant la surface est devenue bleu indigo et épaisse. Une partie de la matière colorante bleue avait été déposée sur la couche de mucus au fond du verre, mais il n'y avait pas de sédiment d'extrait brun.

Le 26 mai, l'urine est devenue profondément colorée en bleu-vert. Il existait de plus des phosphates, des vibrions et des animalcules usuels.

Le 28 mai, beaucoup de matière bleue s'est déposée dans le fond du verre et est devenu brun-vert. Hassall a d'autre part étudié les urines au microscope de certaines urines bleues.

Le 29 mai l'urine devient brun-fauve puis brun-vert. Le pigment bleu qui ne s'est pas déposé adhère collé aux parois du vase.

Dans certains cas (sur 20 référencés par Hill), l'observation microscopique des urines faiblement colorées contenaient beaucoup de cellules vaginales, et il a observé le pigment indigo dans le thalle du champignon *penicilium glaucum*. A cette époque les urines étaient prélevées sans précaution ni asepsie particulière puisque la notion de microbe n'existait pas encore. Il faudra attendre Frederic Foley¹⁴ (1891-1966) pour mettre au point une sonde urinaire à demeure, pour assurer un drainage continu de la vessie en 1929. Sa conception incorporé un ballon gonflable vers la pointe du tube qui peut être gonflé à l'intérieur de la vessie pour retenir le cathéter sans enregistrement externe ou cerclage.

Pour expliquer les variations chromatiques dans le temps, Hassall pense qu'il existe un précurseur ou une modification du pigment par action de l'oxygène sur la molécule d'indigo.



Fig. 6 Examen microscopique d'urine d'une patiente de Hill Hassall Grossissement x 40.

La couche de la surface de l'urine humaine vu sous un microscope suite à une exposition aérienne en Juin 1852. Il l'a étudiée sur une période de plusieurs jours pour observer les changements de couleur, conduisant à une enquête sur leurs causes. Figure 1 version manuscrite du papier "Sur la apparition fréquente de l'indigo dans l'urine humaine et sur ses relations physiologiques et pathologiques chimiques "par Arthur Hill Hassall, dans *Proceedings of the Royal Society de Londres*, Vol.6 (1850 à 1854), p.122. Sur l'illustration est inscrit:« Un partie de la pellicule bleue formée sur la surface d'un échantillon de l'urine humaine, agrandie, montrant ses constituants, à savoir des fragments et des granules d'Indigo, des cristaux de phosphate triple, vibriions et Animalcules. Au verso est inscrit: « Le carton brun a été légèrement rogné, occultant une deuxième inscription au verso.

Sur l'illustration est inscrit: la matière colorante est probablement de l'Indigo, déposé dans le thalle de *Penicilium glaucum* agrandi 420 diamètres. Une inscription partielle au verso: «le 20 mai 1853 ... mai HPL Les corps ronds sont les grandes sporules de Penicil». La carte brune du montage a été légèrement rognée.

L'indigo observé dans le pénicillium est un moule qui a grandi dans l'urine humaine exposée à l'air et vu sous un microscope.

OUVRAGE DE FREDERICQ ET NUEL

Cette hypothèse trouve sa confirmation en 1883 par Fredericq et Nuel dans leur ouvrage de physiologie humaine.

« L'urine normale fournit dans certaines circonstances une matière colorante bleue, le bleu d'indigo ou indigotine et une matière colorante rouge ou rouge d'indigo (appelé de nos jours indirubine). Ces matières colorantes ne préexistent pas dans l'urine, mais se forment aux dépens d'une matière chromogène **incolore**, l'indican. » L'indican est le sulfate d'indoxyle.

« L'indicanurie excrétée est d'environ 5 à 20 mg d'indigo par jour. La proportion peut atteindre jusqu'à 0.15 g par jour dans les cas d'obstruction de l'intestin grêle ou de péritonite diffuse. »

« L'indigo bleu se réduit en indigo blanc sous l'influence d'agents réducteurs, puis s'oxyde directement à l'air en redevenant indigo bleu. » Enfin en spectrométrie deux bandes d'absorption une dans le rouge (**608 nm pour l'indigotine**) et une dans le vert (**545 nm pour l'indirubine**). »

« L'indican des urines provient de l'indol formé dans l'intestin (putréfaction intestinale.) Toutes les causes qui augmentent la production de l'indol en prolongeant le séjour des aliments dans l'intestin grêle, augmentent la production de l'indican. »

L'INDOLE.

L'indole est un métabolite du tryptophane d'origine exclusivement bactérienne. Il est produit par un grand nombre d'espèces bactériennes. Il est issu de la dégradation enzymatique du tryptophane par une tryptophane-indole-lyase. Il est produit tout le long du tube digestif par diverses espèces bactériennes. « De petite taille et hydrophobe, l'indole passe aisément à travers les membranes des cellules épithéliales intestinales. »

Dans l'organisme, l'indole est produit exclusivement par les bactéries intestinales. Il est donc principalement concentré dans le contenu digestif et les fèces. L'indole possède des propriétés cytotoxiques et est immédiatement dégradé par les cellules épithéliales et hépatiques de l'hôte

La distribution de la production d'indole dans le tube digestif a été étudiée chez la souris. Elle suit celle de la densité du microbiote intestinal : **minimale dans les parties proximales (duodénum) et maximale dans les parties distales (côlon)**.

À l'heure actuelle, 85 espèces bactériennes ont été répertoriées comme produisant de l'indole. Parmi elles se trouvent :

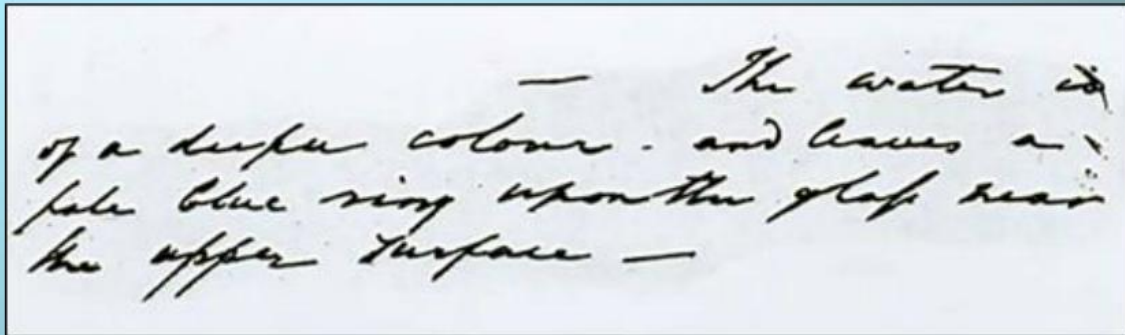
- Essentiellement des bactéries à Gram négatif, mais également quelques bactéries à Gram positif.
- des pathogènes, appartenant aux genres *Vibrio*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Shigella*, *Klebsiella* et *Proteus*.
- des commensales, appartenant aux genres *Bacteroides* et *Escherichia*.

LE ROI GEORGE III D'ANGLETERRE¹⁸

George III né en 1738 à Londres, est devenu roi en 1760 et est mort après un règne de près de 60 ans en 1820. Il est largement connu pour deux choses: la perte des colonies américaines et devenir fou. Il y a eu quatre épisodes de sa folie, la première en 1788, après la déclaration de l'indépendance américaine en 1776 suivie par trois récurrences en 1801, 1804 et 1810. Les symptômes de porphyrie ont été évoqués. George III est devenu insane en permanence après l'épisode 1810. Son fils aîné - qui devint plus tard George IV – a régné comme prince régent en 1811.

Une équipe de psychiatres a affirmé que la folie du roi George III était un cas classique de porphyrie. Le réexamen des rapports originaux a mentionné une couleur bleue de l'urine du roi. Le 6 Janvier 1811, Sir Henry Hallford, l'un des médecins traitants, écrit au sujet de l'urine du roi: «L'eau est d'une couleur plus profonde - et laisse un anneau bleu pâle sur le verre près de la surface supérieure.» L'anneau bleu peut avoir été de l'indigo, et comme Edward Schunck l'a montré, ce n'est pas un phénomène physiologique rare. Il peut n'y avoir aucun lien entre cela et la folie du roi, qui peut avoir eu d'autres causes.

From the Willis papers: part of an entry in the hand of Sir Henry Halford recording the color of the King's urine on January 6, 1811



The water is
of a deeper colour. and leaves a
pale blue ring upon the glass near
the upper surface —

— The water is
of a deeper colour and leaves a
pale blue ring upon the glass near
the upper surface —

Fig. 7 Compte rendu de Sir Henry Halford

Bien que certains auteurs médicaux choisissent de relier l'urine contenant de l'indigo et de l'indirubine avec la maladie (notamment la maladie de Crohn et la leucémie myélomonocytaire aiguë, nous n'avons pas trouvé lié à l'instabilité mentale).

On retrouve là les caractéristiques du pigment indigo, bien que le bleu soit un bleu pâle et indigo. Certains ont émis l'hypothèse d'une porphyrie variegata, mais dans cette maladie les urines exposées à la lumière deviennent rouge porto. En fait le roi était un alcoolique et présentait une constipation opiniâtre. Mais comme le remarque Macalpine il peut n'y avoir aucun lien entre la présence de l'indigo dans les urines et la folie du roi.

LES AUTRES PATHOLOGIES RENCONTREES DANS LORS D'URINES VIOLETTES.

Dans la Porphyria cutanae tarda et lors de la maladie de Crohn.

L'association morbide phénylcétonurie et sclérodermie s'explique par des anomalies du métabolisme de l'indole dans la phénylcétonurie. Avec un régime sans restriction quand la phénylalanine sérique était élevée, après absorption buccale de tryptophane, l'excrétion urinaire des métabolites du tryptophane indoliques devenait excessive et l'on retrouvait du tryptophane dans les selles.

AU TOTAL.

Dans le syndrome de la poche à urine violette, ce ne sont pas les urines qui sont violettes mais c'est le collecteur d'urines et son sac qui sont colorés par le pigment indigotine. Cette coloration est la conséquence d'une augmentation de l'indole elle-même secondaire à une élévation du taux de tryptophane par le biotope intestinal.

On peut assurer que le syndrome de la poche à urines violette est un syndrome rare si l'on ne considère que l'aspect macroscopique.

On doit en effet distinguer ;

- les urines avec un pigment peu important dans les urines n'entraînant pas de coloration
- Des urines avec présence dans les urines de pigment en grande quantité entraînant la coloration violette plus ou moins intense.

L'infection urinaire sert d'amplificateur du phénomène physiologique du métabolisme de l'indole.

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://fr.calameo.com/accounts/22249>

2. Lancet. Patients with blue urine. 1842, 39 : 493

3. <https://en.wikipedia.org/wiki/Indole>

4. Schunck E. (1857) "On the Occurrence of Indigo-blue in Urine", *Philosophical Magazine*, 1857, **14**, pp. 288-296

George III, indigo and the blue ring test <http://www.rsc.org/education/eic/issues/2008Mar/GeorgeIIIindigoBlueRingTest.asp>

5. DICTIONNAIRE DES SCIENCES MEDICALES. Article POUR-PUR. Paris. 1820. P 556

6. BATT G. Urines bleues. In Annales cliniques ou journal des sciences médicales. Montpellier. T XIX. 1809, p120-134).

7. ZIMMERMANN J.G. A treatise on experience in physic G. Wilkie. Vol I. London 1782 p 276

8. BECHTOLD T, MUSSAK R. Handbook of natural colorants. WILEY éd. 209. P. 109.

9. <https://fr.wiktionary.org/wiki/arrow-root>
10. (SUMPTER W., MILLER F. In Heterocyclic compounds with indole and carbazole systems. Interscience publisher. New York. 1954. P 193
11. HOLIDAY E.R., JOPE E.M. Indigoid pigments derived from pathological urine. With an addendum on 'The spectral absorption of the pigments' by E. R. HOLIDAY and E. M. JOPE, *Research Laboratories, London Hospital, E.* 1. Biochem J. 1946; 40(5-6): 669–677
12. CIVIALE J. Traité de l'affection calculuse. Paris, Crochard édi. 1838 ; 204
13. HILL HASSALL A. On the Frequent Occurrence of Indigo in Human Urine, and on Its Chemical, Physiological, and Pathological Relations. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. Vol. 144 (1854), pp. 297-310. Published by: Royal Society
14. https://en.wikipedia.org/wiki/Frederic_Foley
15. FREDERICQ L., NUEL J.P. Eléments de physiologie humaine. Paris, Masson éd. 1883, P 260-261
- 16.
16. FAGBOHOUN L. Etude chimique de colorants naturels et matériaux résineux du Bénin dans le domaine artisanal. 2014. Thèse université d'Abomey-Calavani (Bénin). 111-113
17. JAGLIN M. Axe intestin-cerveau : effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central. 2013. Thèse Paris-Sud
18. George III, indigo and the blue ring test.
<http://www.rsc.org/education/eic/issues/2008Mar/GeorgeIIIindigoBlueRingTest.asp>
19. JACKSON A.H., JENKINS R.T., & all. The isolation and identification of indigoid pigments from urine. *Clinica Chimica Acta*. 1988, 172, 245-252
20. DRUMMOND K.N., MICHAEL A.F., GOOD R.A. Tryptophan metabolism in patient with phenylketonuria and scleroderma : a proposed explanation of the indole defect in phenylketonuria.