

mentations intestinales nocives, serait à ce point de vue l'alimentation idéale.

Il y a longtemps que le régime lacté et les féculents sont considérés comme donnant le minimum de putréfactions intestinales. A la suite des travaux de BOUCHARD et ses élèves, ROGER...etc.,... la question de l'antisepsie intestinale s'est posée en thérapeutique. Nous n'avons pas à la traiter ici, mais on voit qu'elle repose précisément sur la notion féconde des auto-intoxications digestives.

ARTICLE II

AUTO-INTOXICATIONS PAR TROUBLES
DES FONCTIONS DU FOIE

Les auto-intoxications d'origine hépatique résument presque toute la pathologie générale de cet organe. Les fonctions du foie sont multiples et complexes ; leur diminution et leur suppression constitue l'insuffisance hépatique et l'étude de celle-ci comprend en somme toute la pathologie générale du foie. D'autre part, l'étude des *ictères* nous offre une physiologie pathologique spéciale mais intimement liée à celle de l'insuffisance hépatique et en éclaire certains côtés.

Nous aborderons ces deux questions. Le rôle du foie et des voies biliaires dans l'infection et l'intoxication sera étudié plus loin (p. 828).

§ 1. — INSUFFISANCE HÉPATIQUE

La cellule du foie est l'unité histologique et physiologique de cet organe ; ce sont donc les altérations et les troubles de fonctionnement de cette cellule qui constituent en définitive la cause réelle de l'insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'insuffisance tant que les cellules fonctionnent en nombre suffisant, alors même

que certaines parties de l'organe hépatique seraient lésées (vaisseaux, tissu conjonctif, capsule).

A) — CAUSES GÉNÉRALES

L'altération et le trouble de fonctionnement cellulaire sont primitifs ou secondaires.

Ils sont *primitifs* lorsque la cellule est touchée directement et la première, par exemple dans les infections aiguës (foie infectieux) et les intoxications massives (par exemple dans l'ictère grave de l'intoxication phosphorée. Dans ces cas il faut une invasion massive par le torrent circulatoire de l'agent infectieux ou toxique.

Ils sont *secondaires* lorsque le tissu conjonctif ou les vaisseaux du foie sont touchés les premiers. Nous citerons comme exemples de ce dernier processus : les *cirrhoses* dans lesquelles on admet généralement (malgré la théorie cellulaire de ACKERMANN et GRANDMAISON) que le squelette conjonctivo-vasculaire du foie est touché le premier et que c'est en quelque sorte l'étouffement des cellules par le tissu fibreux qui amène leur altération.

Les deux processus sont d'ailleurs le plus souvent parallèles : cellules, vaisseaux, tissu conjonctif peuvent être altérés simultanément.

Quelle que soit la lésion, les causes sont presque toujours une intoxication, une infection ou un trouble circulatoire.

La rapidité, la gravité de l'insuffisance hépatique, la nature des lésions (cellulaires ou conjonctives) dépendent plutôt de l'intensité de l'agent morbide que de sa nature.

Les infections ou intoxications aiguës produisent surtout des lésions cellulaires et une insuffisance hépatique rapide. Les infections ou intoxications lentes amènent surtout des lésions fibreuses (cirrhoses) ; la cellule n'est mise que tardivement hors d'état de fonctionner et l'insuffisance hépatique est lente et progressive.

Les troubles circulatoires (asystolie) entraînent l'insuffisance hépatique par un mécanisme facile à comprendre : l'insuffisance de la circulation de nutrition (artère hépatique) ou de

fonction (veines porte et sus-hépatique) du foie entraînent le trouble de fonctionnement cellulaire proportionnel à l'intensité et à la durée du trouble circulatoire (foie cardiaque et toutes ses étapes).

L'insuffisance hépatique aiguë ou lente est donc le résultat de toute altération du foie; elle est liée aux lésions et aux causes les plus diverses et ces causes se confondent avec celles de toutes les maladies hépatiques. On peut les résumer dans le tableau suivant.

Enfin l'insuffisance hépatique idéale est évidemment celle où le foie est complètement supprimé, soit fonctionnellement par obstruction rapide des vaisseaux (veines porte et sus-hépatique), soit anatomiquement par ablation totale chez l'animal. ECK, qui le premier, a pu, chez le chien, aboucher la veine porte dans la veine cave en supprimant ainsi le foie sans arrêter la circulation porto-cave a vu mourir ses animaux en quelques jours.

CAUSES DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

INSUFFISANCE HÉPATIQUE RAPIDE

- | | | |
|-------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) Par infection aiguë | } | Foie infectieux de toutes les maladies virulentes: granulo, cancer, syphilis..... |
| 2) Par intoxication aiguë | | |
| Exogène | } | Intoxication phosphorée.
Brûlures étendues.
Obstruction des voies biliaires et ictère grave. |
| Endogène | | |
| 3) Par obstruction circulatoire | } | Ligature de l'artère hépatique.
— de la veine porte.
Pyléphlébites. |
| 4) Par suppression du foie | | |
| | | Expérience de Eck chez le chien. |

INSUFFISANCE HÉPATIQUE LENTE

- | | | |
|--------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) Par infection chronique | } | Foie syphilitique, tuberculeux.
Cirrhoses infectieuses.
Cirrhoses biliaires.
Dégénérescence amyloïde, etc. |
| | | |
| | | |
| | | |

- | | | |
|-------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------|
| 2) Par intoxication chronique | } | Cirrhoses par l'alcool, le plomb, etc.
Cirrhoses digestives, goutteuses, etc. |
| Exogène | | |
| Endogène | } | Foie cardiaque. |
| 3) Par trouble circulatoire chronique | | |

B) — PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

Elle découle naturellement des fonctions normales de la cellule hépatique: fonctions *biligénique*, *glycogénique*, *uréogénique*, *antitoxique*, *fibrinogène*, *martiale*.

Enfin, l'action du foie sur certaines substances expérimentalement introduites dans l'organisme et recherchées ensuite dans les urines (bleu de méthylène, sucres, acétate d'ammoniaque), peut être modifiée dans les maladies de cet organe.

La suppression de chacune de ces fonctions entraîne des troubles morbides et un *syndrome clinique* de grande valeur *diagnostique* et *pronostique*.

1° Troubles de la fonction biligénique. — La fonction biliaire peut être supprimée (acholie), diminuée (hypochole), augmentée (pleiochromie), ou déviée (ictères par pigments anormaux, urobilinurie)

L'insuffisance (absolue ou relative) de la cellule hépatique est la cause de tous ces syndromes pour l'école de HAYEM et de CHAUFFARD. POUR GILBERT et ses élèves la signification des deux derniers serait bien différente, et l'urobilinurie n'aurait rien à voir avec l'insuffisance hépatique. Nous traitons plus loin cette question si controversée des ictères.

2° Troubles de la fonction glycogénique. — CL. BERNARD a montré que le sucre introduit dans l'intestin ne provoque pas de glycosurie à l'état normal. COLRAT (de Lyon), puis COUTURIER, LÉPINE, montrèrent que dans certaines maladies du foie (cirrhoses d'abord) le sucre ingéré peut déterminer la glycosurie.

a. *Glycosurie alimentaire*. — À la suite de ces derniers, de très nombreux auteurs étudièrent la valeur de la glycosurie alimentaire dans les maladies du foie (BOUCHARD, ROGER, HANOT, CHAUFFART, LÉPINE, LINOSSIER et ROQUE, etc...). On donne au malade 150 grammes de sirop de sucre, on cherche d'heure en heure le sucre dans les urines, et si elle se produit on en conclut à l'insuffisance du foie à transformer le sucre en glycogène et à le fixer. M. LÉPINE a étudié la lévulosurie; la lévulose serait un réactif beaucoup plus sensible; il conseille l'emploi du sirop de sucre qui est du saccharose (mélange de glucose et de lévulose) et a été jusqu'ici le plus usité. CHARRIN conseillera la lévulose.

La valeur de ce procédé a été très discutée surtout par LINOSSIER et ROQUE, puis par LINOSSIER (Congrès de Toulouse 1902). On trouve la glycosurie alimentaire chez 46 p. 000 des gens bien portants. De plus d'autres conditions que celles de l'état du foie interviennent dans la rétention ou le passage du sucre dans l'urine (absorption intestinale, fonction glycolytique ou fixatrice des tissus, perméabilité rénale)... Il semble bien que la glycosurie alimentaire n'ait pas grande valeur, (LÉPINE, LINOSSIER, DUCAMP) prise isolément; mais, en tenant compte des diverses causes d'erreur, son étude est intéressante au cours des maladies du foie.

GILBERT qui rattache toujours ce symptôme à une maladie du foie ne pense pas qu'il décèle toujours une lésion, mais seulement un trouble fonctionnel de la cellule hépatique (diabète par anhépatie). Voir page 569, la discussion des glycosuries et de leurs rapports avec les diabètes.

b. *Nutrition générale*. — Une grande partie des troubles généraux dans les malades du foie est due à la dénutrition consécutive aux déviations de la fonction glycogénique, la glycogénie et le sucre étant à la base des processus nutritifs.

3° Troubles de la fonction antitoxique. — Le foie entrave la formation des poisons intestinaux par la bile antiseptique et antiputride, et agit sur les divers poisons en les retenant ou les modifiant (voy. p. 829). Aussi, lorsque le foie est malade, la quantité de poisons circulants augmente, et surviennent des troubles nerveux toxiques analogues à ceux de l'urémie.

L'hypertoxicité des urines des hépatiques est un fait classique (GOUGET, SURMONT); elle varie avec la gravité et la marche des lésions du foie. Dans certaines cirrhoses hypertrophiques à marche lente la toxicité urinaire reste longtemps normale (GOUGET). Elle varie en même temps avec la perméabilité rénale: tant que le rein suffit à l'élimination supplémentaire, les accidents sont conjurés; mais il arrive presque fatalement un moment où le rein, soit lésé par lui-même, soit altéré par les produits toxiques hépatogènes, devient lui aussi insuffisant (LANCEREAUX, MASSALONGO). Les auto-intoxications s'additionnent.

Il en est de même lorsque, le rein ayant été le premier malade a été suppléé longtemps par le foie; lorsque celui-ci devient secondairement insuffisant, il se déclare une urémie aiguë (urémie hépatique de DEBOVE).

4° Troubles de la fonction uréogénique. — On sait (BROUARDEL, MURCHISON) que l'urée diminue lorsque le foie est malade. Les expériences de MINKOWSKY ont en effet prouvé que c'est le foie qui fabrique l'urée en transformant les sels ammoniacaux plus toxiques. (SCHMIEDEBERG et SCHROEDER).

a. *Hypoazoturie, coefficient azoturique.* — L'hypoazoturie est un excellent signe de lésion grave de la cellule hépatique. Elle est constante dans l'ictère grave, dans le foie infectieux, l'angiocholite radulaire, les cirrhoses avec altérations cellulaires; elle fait pencher la balance en faveur d'une lésion hépatique en cas de diagnostic douteux. Mais la quantité d'azote éliminé sous forme d'urée n'est pas constante même à l'état normal: elle dépend de l'alimentation. De plus, ce qui intéresse c'est le rapport de l'urée à l'azote totale des urines. Aussi la diminution du coefficient azoturique (rapport de l'azote de l'urée à l'azote total) a-t-il une plus grande signification que celle du taux de l'urée seule. Enfin, certains auteurs pensent qu'il faudrait doser la quantité d'albuminoïdes ingérés pour comparer la quantité d'azote excrétée à celle qui est absorbée. Dans les cas de demi-inanition causée par l'anorexie, le taux de l'urée baisse forcément par restriction alimentaire sans qu'il s'agisse

de troubles hépatiques. (Voir page la question générale de l'azoturie.)

b. *Ammoniurie*. — Comme l'urée provient en définitive de la transformation des sels ammoniacaux, il doit y avoir, en même temps que diminution de l'urée et parallèlement à la diminution du coefficient azoturique, une augmentation de l'ammoniaque des urines (HALLERVORDEN, STADELMAN). La quantité d'ammoniaque est normalement de 0,70 par vingt-quatre heures; elle double ou triple dans certaines cirrhoses, quintuple dans l'atrophie jaune aiguë du foie.

Le rapport de l'ammoniaque à l'azote total qui est normalement de 2 à 5 p. 000 s'élève jusqu'à 18 et 70 p. 000 (NORDEN, MÜNTZER) mais il peut y avoir hypoazoturie sans augmentation de l'ammoniaque (PICK).

L'*ammoniurie expérimentale*, constitue une recherche intéressante (GILBERT et CARNOT). On fait ingérer au malade 4 à 6 grammes d'acétate ammoniac; chez les hépatiques une grande quantité de cet ammoniaque passe dans les urines alors que, chez les gens sains, il se transforme en urée. DUCAMP a eu, avec cette méthode, des résultats complètement négatifs et un positif, alors qu'existaient d'autres signes d'insuffisance hépatique. Cette épreuve donne des indications surtout lorsqu'elle est positive en l'absence de l'hypoazoturie et de l'ammoniurie spontanée, montrant ainsi que la cellule hépatique est à la limite de suffisance pour la fonction uréogénique; un simple excès d'ammoniaque la rend insuffisante.

5° Troubles de fonction fibrinogénique (Doyon). — DOYON et ses collaborateurs KAREFF, MOREL, GAUTHIER, PETITJEAN, ont démontré les faits suivants. L'ablation du foie détermine l'incoagulabilité du sang; les poisons du foie entraînent parallèlement la disparition du fibrinogène du sang et des altérations de la glande hépatique; l'obstruction de l'artère hépatique, les sérums hépatotoxiques donnent les mêmes résultats. Le foie semble donc nécessaire à la production du fibrinogène et la suppression de ses fonctions entraîne l'incoagulabilité du sang.

Cette théorie, toute récente, explique l'observation déjà an-

cienne de la fréquence des hémorragies (œsophagiennes, stomacales, nasales, cutanées, cérébrales, etc)..., dans les maladies du foie. « Les hémorragies comptent parmi les symptômes les plus sérieux des maladies du foie et peuvent servir à en mesurer la gravité » (MONNERET).

Le *syndrome hémorragipare* est donc un signe diagnostique et pronostique précieux de l'insuffisance hépatique. La forme la plus grave de celle-ci, l'ictère grave, est presque toujours hémorragique. Les cirrhoses se révèlent très souvent au début par des épistaxis, des hématoméses.

Avant les travaux de DOYON, on attribuait ces hémorragies à des troubles toxiques ou des lésions vasculaires.

6° Troubles dans l'élimination du bleu de méthylène. (Glaucurie intermittente de CHAUFFARD). — CHAUFFARD a montré que le bleu injecté sous la peau s'élimine par *intermittences* variables, d'une durée de une à deux heures, quelquefois de dix à treize heures pour chaque intermittence. Celles-ci sont d'autant plus précoces et nombreuses que le foie est plus malade, d'où leur grande valeur *diagnostique* et *pronostique*. C'est la démonstration du phénomène plus général de l'*intermittence des éliminations urinaires* chez les hépatiques (CHAUFFARD). La fonction rénale serait troublée, *inhibée*, pendant la maladie du foie, jusqu'à déterminer parfois, l'oligurie et l'anurie, en passant par les éliminations intermittentes. A la convalescence surviennent les *crises polyuriques*.

7° Troubles de la température. — Sans relever de la suppression d'une fonction spécialisée du foie, la fièvre dans les maladies du foie revêt parfois un type spécial: la *fièvre intermittente hépatique* ou fièvre hépatalgique de CHARCOT. Dans les cas difficiles ce type fébrile est souvent un précieux indice d'infection hépatique mais il peut être confondu avec celui des accès de l'impaludisme. On doit tenir alors le plus grand compte de l'hypoazoturie, qui, coïncidant avec de grands accès de fièvre, indique une lésion grave du foie. La fièvre intermittente hépatique semble tenir le plus souvent à l'infection biliaire, aux

angiocholites suppurées, au foie infectieux, aux abcès. Mais on peut voir évoluer sans fièvre les affections les plus aiguës du foie.

C) — VARIÉTÉS CLINIQUES ET VALEUR
DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

— Tous les symptômes dont nous venons d'expliquer la physiologie se groupent en somme pour former quelques syndromes principaux.

1° Syndromes de l'insuffisance hépatique. — Le *syndrome ictérique* sera étudié plus loin.

Le *syndrome urinaire* comprend : les variations et intermittences de la sécrétion de l'urée et du coefficient azoturique, l'ammoniurie spontanée ou expérimentale, la glaucurie intermittente l'indicanurie, l'hypertoxicité urinaire, la glycosurie expérimentale, l'urobilinurie, l'albuminurie.

Le *syndrome toxique* se manifeste par l'hypertoxicité urinaire, et des troubles surtout nerveux et cardiaques.

Le *syndrome digestif* résulte de la disparition de la bile intestinale des fèces : non digestion des graisses, amaigrissement rapide.

Les *syndromes hémorragique, thermique*, ont les causes et les manifestations indiquées plus haut.

Chacun de ces syndromes a une grande valeur diagnostique ; et aussi une valeur pronostique qui varie avec le nombre, la netteté et l'association des symptômes.

Il faut se rappeler que chaque symptôme pris isolément a bien rarement une valeur décisive et que beaucoup de ces signes, surtout de ceux qu'a établis l'expérimentation clinique, ont vu baisser leur importance absolue après une période de vogue, telle la glycosurie alimentaire. Il n'est pas jusqu'à l'urobilinurie dont la signification ne soit contestée. L'absence de bile dans l'intestin peut tenir à une obstruction des voies biliaires plutôt qu'à une acholie d'origine cellulaire.

Comme toujours, chaque signe isolé a une valeur relative, c'est le groupement de ces signes qui prend toute la valeur diag-

nostique, appuyé d'ailleurs sur l'ensemble des données cliniques et de l'évolution de la maladie.

Mais une fois posé le diagnostic de *maladie du foie*, l'étude de la *physiologie du foie malade* viendra montrer le degré de déchéance de la cellule hépatique, confirmer le diagnostic et surtout asseoir le pronostic.

2° Formes cliniques de l'insuffisance hépatique. — On en distingue surtout quatre formes.

A. GRANDE INSUFFISANCE HÉPATIQUE, ou *anhépatie* de GILBERT. Comme elle se présente au maximum dans l'*ictère grave*, on confond souvent ces deux appellations. Les fonctions du foie sont rapidement et profondément diminuées ou abolies. L'ictère grave est au foie ce que l'urémie est au rein ; ce que l'asystolie est au cœur. L'ictère grave est *primitif* ou *secondaire*. Les infections aiguës, les intoxications massives touchent primitivement la cellule hépatique ; le type en est l'atrophie jaune aiguë du foie par intoxication phosphorée. Dans les cirrhoses, les ictères par rétention, etc., les fonctions cellulaires hépatiques ne sont touchées que progressivement et secondairement à cet état antérieur du foie ; puis elles deviennent insuffisantes en bloc ; c'est à ce point de vue qu'on dit que l'ictère grave ou mieux la grande insuffisance hépatique est la terminaison fréquente de toutes les maladies du foie. La *triade symptomatique* de ce syndrome est constituée par : l'ictère, les hémorragies et les troubles nerveux. L'ictère (absent dans certaines formes foudroyantes) d'abord biliphéque ne tarde pas à pâlir et à être remplacé par l'ictère à pigments anormaux ; les selles décolorées et fétides témoignent enfin de l'acholie ou de l'hypochole. Le syndrome urinaire (voir plus haut) est au complet ; toutes les fonctions de la cellule manquent à la fois. Les hémorragies sont polymorphes, peu abondantes mais répétées (épistaxis, hématurie, purpura...) Les symptômes toxiques sont surtout d'ordre nerveux et ressemblent à ceux de la grande urémie ; le rein est d'ailleurs souvent insuffisant au même moment. La température est rarement normale, très basse (35°) ou très élevée, et souvent

alternativement. L'affaiblissement et l'amaigrissement sont d'une marche foudroyante et le malade meurt en quelques jours.

La plupart de ces symptômes sont franchement d'origine hépatique; certains proviennent de l'urémie associée, ou de l'infection ou intoxication causale.

B. PETITE INSUFFISANCE HÉPATIQUE, ou hypohépatie de GILBERT, ou petit hépatisme de GLÉNARD. C'est la plus fréquente, mais elle demande à être cherchée. Elle est causée par les cirrhoses atrophiques (avant la période terminale), par les dégénérescences graisseuse et amyloïde du foie, par le foie cardiaque, par les infections, les intoxications lentes. Il va sans dire que la petite insuffisance conduit le plus souvent à la grande.

Les « petits signes de l'hépatisme » (HANOT) sont : des troubles digestifs, anorexie, dyspepsie, météorisme, constipation ou diarrhée avec selles peu colorées; des épistaxis et petites hémorragies diverses; de l'apathie intellectuelle; de l'asthénie; de l'amaigrissement; enfin de l'ictère hémaphéique avec teint bronzé. C'est ici que le *syndrome urinaire* prend toute son importance; l'urobilin et le pigment rouge brun y représentent pour HAYEM et CHAUFFARD les pigments du foie malade.

C. INSUFFISANCE HÉPATIQUE LATENTE. — Elle peut se rencontrer soit au cours d'une bonne santé apparente, soit dans une maladie aiguë ou chronique, soit à la suite d'une affection hépatique mal guérie. Aucun signe apparent n'attire l'attention du côté du foie; il faut y penser (le plus souvent à cause de la maladie hépatique antécédente) et rechercher le *syndrome urinaire* : glycosurie alimentaire, hypoazoturie, ammoniurie, indicanurie pour GILBERT et GARNIER, urobilinurie pour HANOT, HAYEM, CHAUFFARD. Ce dernier insiste sur l'importance de la persistance de l'urobilinurie après un ictère pour témoigner de la fragilité de la cellule hépatique à ce moment.

D. INSUFFISANCE PAR HYPERHÉPATIE ET PAR HÉPATIE. — Ces termes créés par GILBERT correspondent à des états fonctionnels du foie où celui-ci fonctionne trop ou d'une façon déviée.

La parhépatie correspondrait à la formation de pigments modifiés qu'on trouve dans le sang et l'urée au cours de diverses maladies à retentissement hépatique. En réalité, l'ancien ictère hémaphéique de GÜBLER, ou par pigments modifiés de HAYEM, rentrerait dans ce cadre; le seul avantage du terme « parhépatie » serait de résumer nettement le mode de fonctionnement défectueux du foie.

Quant à l'hyperhépatie, elle concerne les cas où il y a fonctionnement exagéré : hyperbiligénie, hypercholémie (cirrhose de HANOT), hyperazoturie, hyperglycémie, glycosurie non expérimentale. A vrai dire, dans ces cas, il ne s'agit pas d'insuffisance hépatique, mais certainement de *viciation des fonctions normales du foie* ce qu'on peut réunir sous la même appellation.

Certains auteurs ont voulu faire du diabète une forme d'insuffisance hépatique (GLÉNARD), d'autres une forme d'hyperhépatie (GILBERT); voir p. 574.

On voit combien est vaste le domaine de l'insuffisance hépatique ainsi considérée. En tout cas, qu'on se rappelle que toutes ces formes ont souvent des rapports étroits, et que toute insuffisance hépatique : latente, petite ou larvée, peut conduire à la grande insuffisance avec son pronostic fatal.

§ 2. — PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DES ICTÈRES

Lorsque les pigments biliaires, au lieu de s'écouler par les voies normales de la bile, se résorbent, passent dans le sang et vont colorer les tissus et la peau, on dit qu'il y a *ictère*. Le plus souvent ces pigments, s'éliminent par les urines; il y a *cholurie*. Le phénomène essentiel est le passage dans le sang de pigments biliaires; les manifestations cutanées et urinaires peuvent être réduites au minimum.

Les deux questions principales sont les suivantes : *Quel est le mécanisme de ce passage des pigments biliaires dans le sang? Quels sont les effets pathologiques des poisons biliaires ainsi déviés de leur courant normal?*

Mais l'abondance et la contradiction des travaux récents sur