

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'urobiline 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'urobiline 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, hypercholie (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 *cholorie*. 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

certain points essentiels de cette question nous obligent à diviser cet exposé d'une autre façon. L'accord est fait sur les ictères dans lesquels des *pigments biliaires normaux* passent dans l'urine. Au contraire des divergences fort importantes séparent les auteurs sur les ictères dans lesquels les urines ne contiennent que des *pigments biliaires modifiés*, tels que l'urobiline ; les divergences sont telles, que pour les uns (HAYEM, CHAUFFART) l'urobilinurie est un indice sérieux de lésion cellulaire hépatique et l'urobiline est un pigment anormal d'origine hépatique, tandis que pour les autres (GILBERT et ses élèves) l'urobiline est d'origine rénale et provient des pigments biliaires normaux qui seuls seraient formés par le foie.

On doit donc, à l'heure actuelle, étudier séparément deux classes d'ictères : 1° ceux où les urines contiennent des *pigments normaux* ; 2° ceux où elles contiennent des *pigments anormaux*.

A) — ICTÈRES A PIGMENTS BILIAIRES NORMAUX DANS LES URINES

Dans cette catégorie d'ictères, les plus classiques et les plus anciennement connus, les pigments de la bile normale (bilirubine) passent dans le sang, dans les tissus et dans les urines.

C'est l'ictère *vrai* ou *biliphéique* des anciens auteurs (GÜBLER) ou *cholurique* de GILBERT. La peau et les muqueuses sont d'un jaune d'intensité variable ; le sérum contient de la bilirubine ; à l'autopsie tous les tissus se montrent imprégnés de bile. Les urines sont colorées, tantôt en jaune orangé verdâtre, tantôt en brun (couleur de bière forte ou de café), par la bilirubine ; l'acide azotique y transforme par oxydation cette bilirubine en biliverdine (teinte vert émeraude de la réaction de GMELIN) ; la réaction de HAYCRAFT, encore plus sensible (CHAUFFART et GOURAUD), décele les plus faibles traces de cholurie.

Le type de ces ictères est l'*ictère par rétention*, par obstruction des voies biliaires. Celle-ci peut être due à un calcul ou à une infection des canaux biliaires, à l'angiocholite infectieuse.

1° Mécanisme de ces ictères. — Il y a des ictères pléiochro-

ques, c'est-à-dire où l'excès de sécrétion biliaire entraînerait la résorption d'une partie de celle-ci ; les faits de ce genre sont discutés.

L'ictère classique est dû à *la rétention de la bile par obstacle mécanique*. L'expérience capitale est celle de SAUNDERS : ligature du canal cholédoque chez le chien suivie du passage de la bile dans le sang et la lymphe au bout de deux heures. L'injection intra-veineuse de bile faite lentement donne de l'ictère (VULPIAN) ; tandis que si elle est massive et rapide elle tue l'animal sans ictère (FELTZ et RITTER). Ce qui dans ces cas donne l'ictère c'est la bilirubine ; BOUCHARD en a fourni la preuve en reproduisant l'ictère par injection intra-veineuse de bilirubine pure. La condition essentielle de l'ictère vrai ou biliphéique est donc que la cellule hépatique sécrète une bile normale en bilirubine ; la seconde est que ce pigment biliaire passe en nature dans le sang et dans l'urine.

Le passage de la bile dans le sang se fait par *résorption intra-hépatique* suivant la loi de CL. BERNARD : les glandes peuvent être des organes aussi actifs pour la résorption que pour la sécrétion. C'est l'obstruction des canaux excréteurs et la pression de la bile qui en résulte, qui sont les facteurs déterminant de cette résorption. HEIDENHAIN l'a montré expérimentalement : le tube d'un manomètre rempli d'une solution d'indigo étant fixé dans le cholédoque, il suffit d'une certaine pression de ce liquide coloré pour que celui-ci passe des voies biliaires dans le sang et aille imprégner les tissus et la peau.

Par quelle voie se fait cette résorption ? On pensait à la suite de LUDWIG que c'est surtout par les lymphatiques ; les expériences de FREY et HARLEY chez le chien plaident dans ce sens. Mais LÉPINE a démontré en 1885 que ce pigment peut passer par la voie sanguine sus-hépatique ; QUEIROLO et BENVENUTI, WERTHEIMER et LEPAGE, GUERHARD démontrent le bien fondé de cette théorie ; le rôle essentiel semble donc revenir à la voie sanguine.

2° Effets de cette résorption biliaire. — Ces effets sont multiples.

a. *Imprégnation biliaire*. — Tous les tissus sont colorés en jaune ; la pigmentation des téguments est classique et caractéristique ; elle varie du ton jaune pâle au ton jaune verdâtre ou à la coloration foncée qui a pu faire croire dans certains cas à une maladie d'Addison (LEVA). Le début de cette pigmentation se fait par les conjonctives, la région sublinguale, la voûte du palais, puis les ailes du nez, les tempes, le front, etc... Cette imprégnation des téguments persiste plus longtemps que celle du sérum. Dans la peau c'est la partie profonde de l'épiderme, le corps muqueux de MALPIGHI, qui fixe la matière colorante, si bien que celle-ci ne disparaît qu'après desquamation de ces cellules et l'ictère apparent, cutané, survit assez longtemps à l'ictère sanguin.

Cette imprégnation biliaire est tout à la fois un processus de défense (fixation et neutralisation de la bile toxique) et d'intoxication (imprégnation des cellules actives des parenchymes).

b. *Élimination biliaire*. — Elle se fait par les urines ; le passage du pigment se fait au niveau des tubes contournés. Cette élimination est très précoce, antérieure souvent de plusieurs heures à l'ictère cutané. Nous n'avons pas à revenir ici sur la teinte plus ou moins jaune ou foncée des urines ni sur les différentes réactions qui décèlent le pigment (GMELIN, HAYCRAFT, SALKOWSKY, spectroscopie, etc.). Ce pigment est de la bilirubine au moins pendant la plus grande durée de l'ictère. A la fin, on peut trouver des pigments anormaux, de l'urobiline ; nous en verrons plus loin la signification.

Cette élimination urinaire est un processus de défense. « Le plus grand danger dans l'ictère est l'imperméabilité rénale. » (BOUCHARD).

c. *Action de l'intoxication biliaire sur les différents appareils*. — Les troubles résultent à la fois de l'imprégnation biliaire des tissus et du manque de bile dans l'intestin.

d. *Action sur le tube digestif*. — Les troubles résultent du manque de bile dans l'intestin ; les selles sont décolorées et argileuses ; les graisses surtout sont mal digérées ; il y a stéarrhée (BRIGHT, 1827). Les graisses ingérées sont éliminées 50 p. 100 fois plus qu'à l'état normal (MÜLLER) sous forme de

plaques polygonales incolores ou jaunâtres, de « cristaux calcaires » de NOTHNAGEL ; de gouttes de graisse libre, ou enfin de cristaux aciculaires caractéristiques de l'ictère, décrits par NOTHNAGEL et par GUERHARDT. D'après MUNK ce sont les graisses à point de fusion très élevé qui s'absorbent moins bien en cas d'ictère. De plus les selles sont fétides. Il y a donc troubles de la digestion (manque d'absorption des graisses) et auto-intoxication intestinale par résorption des produits putrides élaborés par suite du manque de la bile antiseptique et antiputride (voir plus loin les expériences de TEISSIER et ses élèves).

B) — ICTÈRES A PIGMENTS ANORMAUX DANS LES URINES

Ces ictères sont ceux où l'on ne trouve pas dans les urines les matières colorantes normales de la bile. Ils comprennent ce que GÜBLER appelait *ictère hémaphéique*, ce que HAYEM appelle *ictères à pigments modifiés*, ce que GILBERT appelle *ictères acholuriques*.

Ils sont caractérisés : 1° Au point de vue des téguments, par une coloration jaune sale ou jaune pâle parfois à peine marquée ;

2° Au point de vue des matières fécales par la persistance et souvent même par un excès de coloration ;

3° Au point de vue urinaire, par la présence d'un certain nombre de pigments dont le mieux connu est l'urobiline ; en tout cas on n'y décèle jamais la bile et la bilirubine, et l'acide azotique ne donne pas la teinte verte caractéristique.

La pathogénie de ces ictères est des plus complexe et varie avec les auteurs ; le seul point sur lequel s'accordent les écoles les plus opposées, c'est la présence dans ces cas d'urobiline dans les urines ; nous allons donc examiner d'abord l'urobilinurie en elle-même.

1° **Urobilinurie**. — L'urobiline est une matière colorante découverte par JAFFE, se présentant sous forme d'une poudre rouge très soluble, donnant une coloration jaune en solution alcaline, une fluorescence verte en solution ammoniacale en

présence du chlorure de zinc, et montrant au spectroscope une raie spéciale entre *b* et *F*. Sa composition est celle de la bilirubine avec addition d'eau (hydro-bilirubine de Maly); l'urobiline serait le troisième stade de décomposition de l'hémoglobine, les stades intermédiaires étant l'hématine, et la bilirubine. Enfin la réduction de l'urobiline donne un chromogène qui constitue le dernier échelon de cette série descendante, que l'on trouve souvent dans l'urine à côté de l'urobiline, et qui a la même signification qu'elle. On peut la rechercher ainsi que son chromogène par les réactions indiquées soit dans l'urine, soit dans le sérum.

A. ÉTIOLOGIE DE L'UROBILINURIE. — Elle se rencontre non seulement dans les ictères dont nous parlons, mais aussi dans les ictères ordinaires, soit à la fin de ceux-ci et succédant aux pigments normaux, soit coexistant avec ces derniers dans l'urine et le sérum. On rencontre encore l'urobilinurie dans les maladies chroniques du foie, dans certaines maladies du cœur, du rein, de l'intestin, du sang, et dans plusieurs maladies générales. Sa signification ne dépend donc pas d'une étiologie univoque; pouvons-nous la faire dépendre d'une pathogénie certaine?

B. PATHOGÉNIE DE L'UROBILINURIE. — Il y a quatre théories principales:

a. *Théorie hépatique.* — L'origine hépatique est soutenue par HAYEM. L'urobiline serait toujours l'indice d'un foie malade (voir plus loin).

b. *Théorie hématogène ou pigmentaire.* — D'après KIENER, ENGEL, QUINCKE et HOPE-SEYLER, l'urobiline proviendrait d'une réduction lente et spontanée du pigment biliaire dans les tissus. Mais TISSIER fait remarquer que les sujets atteints d'ictère même ancien peuvent ne pas présenter d'urobiline; il en est de même après les injections sous-cutanées de bilirubine.

c. *Théorie intestinale.* — Pour certains auteurs l'urobiline est analogue à la *stercobiline de l'intestin* où elle se formerait par hydratation de la bilirubine de la bile. A l'état normal, elle serait reprise par la veine porte et transportée au foie par un cycle entéro-hépatique. Dans certains cas d'affections intestinales elle

pourrait passer dans le sang. Mais HAYEM conteste l'identité de l'urobiline et de la stercobiline.

d. *Théorie rénale de l'urobiline.* — Elle a été édiflée ces dernières années par GILBERT et son élève HERSCHER. Pour GILBERT l'urobiline des urines proviendrait des modifications subies au niveau du rein par les pigments biliaires normaux du sérum. Sur cette théorie est basée toute la classification et toute la pathogénie des ictères acholuriques de l'auteur.

On voit que l'importance et la signification de l'urobiline varient beaucoup avec les auteurs.

2° Théories pathogéniques des ictères à pigments anormaux. — Nous allons retrouver ici toutes les contradictions que nous avons déjà signalées.

a. *Hémaphéisme de Gubler.* — Pour cet auteur l'ictère dont nous nous occupons est hémaphéique, c'est-à-dire causé par un pigment spécial, l'hémaphéine qui se produirait dans le sang lorsque, par suite d'une influence morbide tel qu'un empoisonnement, il y a destruction trop rapide des globules rouges, et que le foie, impuissant à transformer l'hémoglobine en pigments biliaires, la laisse se transformer dans le sang en hémaphéine. Cette théorie n'est plus admise, car d'une part l'hémaphéine n'existe pas, et d'autre part il est bien reconnu actuellement que l'action du foie est nécessaire pour transformer l'hémoglobine en pigments plus ou moins modifiés.

b. *Théorie de Hayem.* — M. HAYEM et son élève TISSIER ont soutenu une théorie des ictères qui a eu un grand retentissement et qui est encore actuellement admise par beaucoup d'auteurs, par exemple par CHAUFFARD. Pour ces auteurs l'hémoglobine du sang peut subir par oxydation les transformations suivantes: hématine, bilirubine, pigment rouge brun, urobiline. A l'état normal, le foie transforme l'hémoglobine en bilirubine matière colorante de la bile. Si la cellule hépatique est malade, elle donne au contraire des *pigments biliaires modifiés* qui sont surtout l'urobiline déjà étudiée, et le *pigment rouge brun* isolé par WINTER et intermédiaire entre l'urobiline et la bilirubine. Ces pigments modifiés passeraient dans les urines où on décèle

l'urobiline par ses réactions spéciales et le pigment rouge brun par la coloration brun acajou que donne l'acide nitrique nitreux. Ce qui caractérise les ictères à pigments modifiés c'est la présence dans l'urine de ces derniers pigments; ceux-ci étant produits uniquement par le foie malade seraient la signature de son altération de même que la bilirubine est produite par son fonctionnement normal.

Pour CHAUFFARD il n'y aurait pas un ictère spécial avec urobiline. Celle-ci existe souvent dans les ictères, de quelque forme qu'ils soient, et coexiste, soit avec le pigment rouge brun (ictère hémaphéique), soit avec la bilirubine (ictère ordinaire). Lorsque l'urobiline est seule dans le sérum elle n'est pas apte à produire l'ictère; seuls la bilirubine et les pigments modifiés et notamment le pigment rouge brun peuvent déterminer l'ictère.

En somme, CHAUFFARD admet bien l'importance de l'urobiline au point de vue du diagnostic de l'altération de la cellule hépatique, mais il n'admet pas son rôle dans l'ictère, ni la classification basée sur la présence ou l'absence d'urobiline dans les urines. Il admet avec HAYEM les ictères à pigments normaux ou modifiés (pigment rouge brun); l'urobilinurie peut coexister avec chacun d'eux.

c. *Théorie de Gilbert.* — Pour cet auteur il n'y a pas d'ictères sans présence de pigments biliaires normaux dans le sérum; il n'y a donc pas d'ictères à pigments biliaires modifiés. Tous les ictères, pour lui, sont biliphéiques, seulement ces pigments biliaires vrais tantôt passent et tantôt ne passent pas dans les urines, d'où la division en ictères choluriques et acholuriques.

L'ictère cholurique, c'est l'ictère à pigments biliaires normaux dans les urines que nous avons étudié.

L'ictère acholurique est caractérisé par la présence des pigments biliaires normaux dans le sérum et par leur absence dans l'urine; mais dans ces cas l'urine renferme l'urobiline. Celle-ci ne provient pas, pour l'auteur, de sa présence dans le sang et n'est pas d'origine hépatique; elle n'existe pas dans le sérum et n'existe dans l'urine qu'à la suite de la transformation rénale des pigments biliaires du sérum (théorie rénale de l'urobilinurie de GILBERT et HERSCHER). L'urobilinurie est jusqu'à un certain point

le reflet de l'intensité de la cholémie; en effet, s'il y a peu de pigments biliaires dans le sang, le rein les transforme en urobiline; s'il y en a davantage le rein en transforme une partie et élimine les autres sous forme de pigments normaux; enfin s'ils sont trop abondants le rein ne forme plus d'urobiline et ne laisse passer que les pigments biliaires.

D'après toutes ces vues, GILBERT a divisé les ictères acholuriques en trois classes selon la quantité des urines.

1° *Ictère acholurique avec oligurie.* — C'est l'ancien ictère hémaphéique; il est d'origine hépatique, et caractérisé par une cholémie modérée avec oligurie. L'urine ressemble à de la bière forte; elle donne avec l'acide azotique la coloration rouge brun; elle contient beaucoup d'urobiline et des sels biliaires.

2° *Ictère acholurique avec diurèse normale.* — Il peut exister dans l'ictère chronique ordinaire, dans la cirrhose biliaire, mais surtout dans ce que GILBERT et LEREBOLLET ont appelé la *cholémie simple familiale*. Cette dernière affection est caractérisée par la présence de pigments biliaires normaux dans le sang, une urobilinurie légère, une teinte jaunâtre des téguments et enfin sa présence chez plusieurs membres d'une même famille avec caractère héréditaire. Les symptômes sont très atténués, caractérisés par quelques troubles cutanés, digestifs, nerveux, qui répondent en somme plutôt à un état constitutionnel qu'à une maladie; il serait causé par une angiocholite simple, chronique, légère.

3° *Ictère acholurique avec polyurie.* — Il est caractérisé par une teinte très pâle des téguments, une grande quantité d'urine, une urobilinurie légère et se rencontre surtout dans la néphrite interstitielle.