

29 expériences furent conduites de manière à donner des résultats pouvant être utilisés (1).

1<sup>o</sup> Influence de la bile injectée dans le sang sur les fonctions des nerfs, etc.

L'injection ne fut suivie dans un aucun cas de troubles notables de l'innervation. Habituellement, aussitôt après l'arrivée de la bile dans le sang, les animaux en se pouléchant indiquèrent un changement dans le goût, mais on n'observa jamais d'assoupissement, de convulsions, de ralentissement du pouls. Il y eut seulement des vomissements répétés (dans un quart environ des expériences), et particulièrement dans les cas où l'on avait employé le fiel de bœuf *officinal*; alors aussi, il parut rester quelquefois un peu de somnolence. Peu de temps après l'injection on observait si peu d'anomalies dans l'état des animaux, que sur un seul et même individu, l'expérience put être répétée quatre fois dans différentes veines, sans laisser de trouble durable.

2<sup>o</sup> Modifications de la sécrétion urinaire, présence du pigment biliaire, etc.

L'urine rendue après l'injection présenta des caractères variables; tantôt elle contenait des quantités plus ou moins grandes de matière colorante, tantôt au contraire il n'y en avait pas de traces; sur 29 expériences le premier cas se présenta 19 fois et le second 10.

L'urine qui contenait de la matière colorante biliaire fut toujours rendue en petite quantité; elle était d'un vert brun, se troublait par le refroidissement et laissait séparer des flocons verts se déposant rapidement, et présentant sous le microscope un aspect finement grenu. — Réunis sur un filtre, ces flocons formaient une couche d'un vert d'herbe foncé, se desséchant facilement et possédant, à l'état frais comme à l'état de dessiccation, la propriété caractéristique de la matière colorante biliaire de passer rapidement du vert au bleu, au violet et au rouge sous l'influence de l'acide azotique non purifié ou d'un mélange d'acide sulfurique et d'acide azotique. Les flocons suspendus dans l'urine présentaient les mêmes transformations, d'une manière moins tranchée, il est vrai, mais cependant de façon à ce qu'on ne puisse les méconnaître. La réaction de l'urine était le plus souvent neutre ou alcaline; le dépôt des flocons de matière colorante fut bientôt suivi d'un précipité abondant de phosphate ammoniaco-magnésien; la densité oscilla entre 1012 et 1019. Dans 17 cas sur 19, l'urine conte-

(1) J'ometts ici les expériences que j'ai faites il y a déjà sept ans, à Göttingue et à Kiel, avec de la bile de bœuf filtrée; comme on n'a pas tenu compte de la modification de la sécrétion urinaire, elles ne nous intéressent que sous un point de vue.

## APPENDICE.

### EXPÉRIENCES DESTINÉES A ÉCLAIRER LA DOCTRINE DE L'ICTÈRE.

#### § 1. — INJECTIONS DE BILE PURE DANS LE SANG D'ANIMAUX VIVANTS.

Pour étudier l'influence que l'introduction d'une grande quantité de bile dans le sang peut exercer sur les fonctions de l'économie, mais surtout pour connaître ce qu'elle y devient, si elle s'y transforme ou si elle est excrétée dans son intégrité, et dans le premier cas, quelles métamorphoses elle éprouve, nous avons institué une série d'expériences dont les résultats peuvent trouver place ici. Pour l'injection nous avons employé de la bile de bœuf fraîche, dépouillée complètement du mucus par l'alcool et de la matière colorante par le charbon animal. — 2 à 3 grammes, dans quelques cas 4 à 5 grammes, de bile desséchée, furent dissous dans l'eau distillée et filtrée; la solution incolore, ou d'une faible teinte jaune, fut injectée avec précaution dans la veine jugulaire, plus rarement dans la veine fémorale, après qu'on eut tiré par la saignée une quantité de sang égale à celle du liquide à injecter, afin d'éviter une trop grande réplétion du système vasculaire. Dans quelques cas, on employa, au lieu de bile fraîche, l'extrait officinal de fiel de bœuf. On se servit toujours pour ces expériences de chiens, qu'on commençait le plus souvent par étheriser légèrement, de manière que l'influence de l'éther eût déjà cessé au moment de l'injection, et fût hors d'état de masquer les troubles éventuels de l'innervation. Après l'injection, les animaux furent placés dans une caisse disposée pour recevoir, l'urine et surveillés avec soin; mais habituellement l'urine évacuée par la compression de la vessie fut recueillie directement dans un vase, de manière à rendre complètement impossible tout mélange de substances étrangères. Quelques animaux périrent par la pénétration de l'air dans les veines, chez d'autres la mort arriva au milieu d'accès d'une violente dyspnée occasionnée par la consistance trop épaisse de la masse d'injection (oblitération des capillaires pulmonaires); dans d'autres cas l'urine évacuée dans la caisse était salie;

nait de l'albumine, et, après la filtration des flocons verts, elle présentait une couleur rouge de sang, produite selon toute apparence par de l'hématine en dissolution; on ne trouva pas de globules sanguins dans le sédiment. Dans deux cas on ne put trouver à côté d'une grande quantité de matière colorante que des traces d'albumine. L'urine ainsi modifiée fut évacuée, 4 à 20 heures après l'injection; dans un cas de rétention opiniâtre pendant 48 heures, la coloration était évidente; le plus souvent l'urine sécrétée 24 à 48 heures après l'injection était déjà revenue à son état normal.

3<sup>o</sup> Examen chimique de l'urine rendue dans les premières 24 heures après l'injection.

A. *Examen de l'urine contenant de la matière colorante biliaire.*

— Dans 5 cas sur 19, l'urine filtrée pour la débarrasser de ses flocons de matière pigmentaire fut évaporée à siccité, et le résidu fut traité par l'éther puis par l'alcool. Dans aucun cas l'extrait éthéré ne contenait de matière colorante en quantité digne d'être notée, mais seulement des traces d'une graisse jaune; l'extrait alcoolique était coloré en brun et ne donnait généralement pas la réaction du pigment biliaire. Dans un cas seulement où l'animal avait succombé à la dyspnée, quelques heures après l'injection, l'alcool s'empara d'une matière colorante d'un brun verdâtre, qui se sépara pendant l'évaporation sous forme de flocons et présenta les caractères du pigment biliaire; rapproché en consistance sirupeuse, cet extrait alcoolique présenta l'anneau coloré du chromogène biliaire; on constata dans la capsule des cercles verts, bleus, violets et rouges, qui se formaient sous l'influence de l'air atmosphérique pendant l'évaporation de la solution.

On ne trouva pas de substances qui, sous l'influence du sucre et de l'acide sulfurique, donnassent les résultats de l'expérience de Pettenkofer.

Dans 4 de ces 5 cas, l'extrait alcoolique contenait une quantité notable de leucine.

Dans 3 cas, on obtint des cristaux qu'on dut prendre à leurs caractères extérieurs pour de la taurine, mais ils furent en quantité trop faible pour permettre un examen plus approfondi.

Dans 5 cas l'urine débarrassée de ses flocons par la filtration fut saturée d'acétate de plomb neutre et basique; le précipité desséché, fut digéré avec l'alcool et soumis à l'ébullition. La solution alcoolique, qui ne retint que de petites quantités d'un composé de plomb, fut débarrassée de cette base par l'acide sulfhydrique, et, rapprochée, il resta une

substance analogue à la myeline, de la leucine sous forme de globules à couches concentriques, ou en groupes constitués par des aiguilles, et enfin des cristaux d'urée à l'état d'isolement. Ces derniers ainsi que la leucine semblaient être restés unis au composé plombique à cause d'un lavage incomplet; on fit cristalliser la masse de nouveau, mais on n'obtint jamais de formes qui correspondissent à celles des acides biliaires; l'expérience de Pettenkofer ne donna non plus jamais de résultat positif.

Pour éprouver la valeur de l'emploi du plomb dans la recherche des acides biliaires, on fit dissoudre dans de l'urine normale une petite quantité de bile de bœuf dépouillée de matière colorante; cette bile put être de nouveau enlevée en très-grande partie à l'urine par le précipité plombique, et le résidu de l'extrait alcoolique dépouillé de cette base donna évidemment la réaction de Pettenkofer. Nous pouvons donc conclure que les acides biliaires non modifiés n'avaient point passé dans la sécrétion urinaire.

B. *Examen de l'urine sécrétée sans matière colorante après l'injection de bile.* — Dans les 10 cas, où l'urine évacuée fut claire et pâle, on put toujours observer une augmentation notable de la sécrétion rénale; la quantité émise dans les 24 heures s'éleva souvent à environ 1000 c. c. Cette urine fut soumise à un examen scrupuleux dans 8 cas. Le poids spécifique fut de 1008 à 1012; par l'addition de l'acide nitrique, la teinte jaune pâle de l'urine ne subit aucune modification qui indiquât la présence du pigment biliaire; il n'y eût jamais de précipité d'albumine. Pour isoler les acides biliaires, qui auraient pu passer sans subir de modification, l'urine obtenue dans les 24 premières heures fut précipitée avec de l'acétate de plomb neutre et basique, le précipité réuni fut desséché, digéré avec l'alcool et soumis à l'ébullition; le liquide filtré fut ensuite dépouillé du plomb par l'acide sulfhydrique et rapproché. Le résidu devait contenir les acides biliaires et leurs dérivés les plus immédiats. La quantité du composé plombique, soluble dans l'alcool, était variable, selon que le précipité avait été soumis à un lavage plus long ou plus court avec l'eau distillée. Elle était faible dans le premier cas, plus grande dans le second. Le résidu obtenu après la séparation du plomb et l'évaporation de l'alcool présenta dans 5 cas de la leucine sous de très-belles formes, et aussi de l'urée dans deux cas où le lavage n'avait été fait que superficiellement; on trouva généralement en même temps la substance connue sous le nom de myeline; traité par le sucre et l'acide sulfurique le résidu prit dans deux cas seulement la coloration rouge, qui démontrait des traces d'acide biliaire. Dans tous les autres cas, le résultat fut négatif. Une fois la solution alcoolique inco-

lore, dépouillée de plomb, montra, peu avant l'évaporation complète au bain-marie, la couleur des chromogènes biliaires ; l'acide sulfurique fibré n'existait pas ici en grande quantité, au moins la leucine se montra sans altération dans le résidu.

Dans un autre cas où l'urine privée de matière colorante et d'albumine fut directement concentrée, on vit se former pendant l'évaporation des flocons de matière colorante verte, qui donnèrent avec l'acide nitrique la même réaction connue que les flocons qui se précipitaient spontanément dans les 19 premiers cas. Dans deux expériences ultérieures dirigées de la même manière, cette particularité ne se présenta pas.

Maintes fois, l'urine précipitée par le plomb fut évaporée, après la séparation de l'excès du métal. On trouva généralement dans le résidu très-riche en urée des globules de leucine isolés ; parfois on les chercha inutilement dans la masse des autres cristaux.

De la série d'expériences qui précède résultent les propositions suivantes :

1. La présence d'une grande quantité de bile dans le sang d'animaux vivants n'exerce aucune influence perturbatrice essentielle sur leurs fonctions.

2. Après l'injection de fortes quantités de bile privée de matière colorante dans les vaisseaux sanguins, l'urine est le plus souvent sécrétée avec une matière colorante, qui présente les propriétés les plus caractéristiques du pigment biliaire (1). Cette matière colorante se comporte exactement comme les produits qu'on peut obtenir artificiellement des acides biliaires par l'action de l'acide sulfurique.

3. Dans des cas rares, on trouve, au lieu de matière colorante, des corps chromogènes qui se transforment en cette matière colorante au contact de l'air, pendant l'évaporation de l'urine.

4. Avec la matière colorante on ne rencontre pas d'acides biliaires sans modification, mais on trouve généralement la leucine (2) ; on n'a

(1) Le peu de solubilité du pigment paraît le différencier. Cependant, la matière colorante de l'urine des ictériques possède souvent la même propriété. Nous avons pu dans mainte occasion l'isoler complètement du liquide par la filtration.

(2) Les tentatives pour découvrir la leucine dans la bile en putréfaction ont échoué le plus souvent dans l'été ; dans l'hiver, au contraire, la bile humaine, qui avait été maintenue en état de congélation pendant une semaine, donnait avec des cristaux de taurine une grande quantité de leucine. Celle-ci, isolée des acides biliaires par la précipitation au moyen de l'acétate de plomb neutre et basique, nous a paru beaucoup trop abondante pour pouvoir être attribuée à une décomposition du mucus de la vessie.

jamais démontré avec certitude la présence de la taurine et de la glycine.

5. L'excrétion de la matière colorante avec l'urine, après l'injection de la bile, n'a pas lieu, dans beaucoup de cas, sans qu'on rencontre aussi en même temps de grandes quantités de bile non modifiée.

On ne connaît pas les causes de cette anomalie ; l'absence de pigment était liée à une sécrétion urinaire profuse, tandis que sa présence s'accompagna presque toujours d'albuminurie, souvent aussi d'hématurie. L'apparition de la matière colorante parut être favorisée par des circonstances venant entraver la respiration, au moins se montra-t-elle en quantité particulièrement considérable chez les animaux, qui succombèrent à l'asphyxie quelques heures après l'injection, ainsi que chez deux autres, chez lesquels on fit pénétrer de l'huile dans les voies respiratoires pour entraver la respiration.

Ces observations forment la base essentielle de la théorie de l'ictère sans lésion matérielle du foie et des voies biliaires, théorie que nous avons discutée plus haut page 94 et suivantes. Il est évident qu'il y aura encore des lacunes à remplir avant que cette opinion puisse être considérée comme solidement établie ; il n'y a de démontré avec certitude, que la possibilité de la transformation de la bile en matière colorante, puis la liaison de cette transformation avec des influences déterminées, qui paraissent résider dans l'activité des organes respiratoires et des reins. Ces influences devront être établies avec plus de précision, il faudra aussi suivre plus loin qu'on ne l'a fait jusqu'ici chacune des phases de la transformation de la bile dans le sang, et les rapports des différents pigments entre eux (1).

§ 2. — RECHERCHES SUR LA SÉCRÉTION DE L'ACIDE HIPPIRIQUE, DANS L'ICTÈRE  
(par le docteur Neukomm).

Kühne et Hallwachs, ont conclu des expériences qu'ils avaient instituées sur des chiens et des chats, que la production de l'acide hippurique dans le sang dépendait de la présence dans ce liquide de certains éléments de la bile, et qu'à l'état normal ce phénomène se passait seulement au sein de l'appareil circulatoire du foie (2).

Une observation que Kühne crut plus tard avoir faite sur un ictérique, et dans laquelle deux litres d'urine rendus par le malade n'a-

(1) Voyez Virchow, *Archiv. für patholog. Anatom.*, tome XIV, et Neukomm *Archiv. für Anatom. und Physiolog.*, von Reichert und Dubois-Raymond.

(2) *Archiv. für patholog. Anatom.*, tome XII.

vaient pas fourni traces d'acide hippurique, alors même qu'on eût fait prendre au patient de 6 à 8 grammes d'acide benzoïque, fit soutenir par cet auteur que l'occlusion du canal cholédoque et l'ictère qui l'accompagne ne donnaient pas lieu, généralement, à la formation de l'acide hippurique (1).

Mais comme Kühne, chez le même malade et au moment même où, après l'ingestion de l'acide benzoïque, il n'avait pu découvrir d'acide hippurique, avait constamment trouvé dans l'urine de notables quantités d'acides biliaires; comme, par suite, il se trouvait forcé d'admettre l'existence de ces substances dans le sang, ce qui était en contradiction absolue avec ce que, de concert avec Hallwachs, il avait avancé précédemment; il supposa tout à fait arbitrairement que, pendant l'ictère, certains éléments de la bile, tels que les acides taurocholiques, etc., etc., continuaient de se former, mais que la production des acides glycocholiques ou de la glycine était entièrement suspendue.

Quoique nous ne fussions pas en état de porter un jugement sur la composition qualitative ou quantitative de la bile humaine, et, encore moins, sur les modifications subies par cette sécrétion lors de l'occlusion du canal cholédoque, cependant, les changements que Kühne avait notés dans l'urine nous parurent être assez importants pour qu'on les soumit à un nouvel examen.

On fit donc prendre le soir, à un jeune homme atteint d'ictère depuis plusieurs semaines et ayant rendu, dans les derniers temps, des fèces complètement décolorées, 10 grains d'acide benzoïque en deux doses. L'urine, rendue la nuit et la matinée suivante, ne semblait différer en rien d'avec celle émise auparavant; elle avait une teinte jaune brune très-prononcée, était faiblement alcaline et donnait, d'une manière tranchée, par l'addition de l'acide nitrique, la réaction de la matière colorante biliaire: cette urine fut soumise à l'analyse au point de vue de l'acide hippurique.

On la fit évaporer et le résidu fut épuisé par l'alcool. La solution alcoolique réduite à l'état de sirop, fut acidifiée fortement par l'acide muriatique, puis agitée dans une éprouvette avec une forte proportion d'éther. La solution étherée devait contenir la plus grande quantité de l'acide hippurique existant; on la soumit à la vaporisation et le résidu résineux fut traité par l'eau pour reprendre l'acide hippurique. Cette dissolution aqueuse ayant été évaporée, l'acide s'en sépara en cristaux nombreux; l'analyse prouva que c'était bien de l'acide hippurique.

(1) *Archiv. für patholog. Anatom.*, tome XIV.

Un des jours suivants, le malade continuant de rendre des matières décolorées, l'expérience fut répétée de la même façon. Le résultat obtenu fut complètement identique. Dans les deux analyses, la quantité d'acide recueilli ne dépassa pas un grain.

Après que le malade fut resté pendant plusieurs jours sans prendre d'acide benzoïque, on examina de nouveau son urine pour y trouver de l'acide hippurique. La quantité qu'on trouva était notablement moins forte que lorsque le malade prenait de l'acide benzoïque, mais elle n'était pas notablement inférieure à celle qu'on recueillit dans un semblable volume d'urine provenant d'un individu non ictérique, qui fut analysée simultanément.

Le malade succomba dans la suite, au milieu d'accidents cérébraux. L'urine évacuée pendant la période comateuse, alors que le malade avait presque entièrement cessé de prendre des aliments, contenait encore une notable quantité d'acide hippurique.

Chez un autre ictérique, qui jamais n'avait pris d'acide benzoïque, l'urine contenait une quantité d'acide hippurique sensiblement égale à celle qu'on trouvait dans un même volume de ce liquide provenant d'un individu sain.

FIN