

pour amener la mort tardive, c'est-à-dire pour que l'animal succombe quelques heures après la fin de l'injection; le sang du lapin qui a reçu ce liquide se coagule plus lentement que le sang normal.

Il est facile de saisir l'importance des notions nouvelles que nous possédons sur le rôle protecteur du foie.

Nombre de manifestations cliniques qui surviennent au cours des affections hépatiques, s'expliquent par une auto-intoxication; elles sont comparables à celles qu'on observe dans l'urémie. Dans les deux cas, en effet, nous voyons des troubles dyspnéiques, des manifestations nerveuses, des accidents comateux, que la saignée peut faire disparaître; enfin, de même qu'il existe une folie brightique, il existe une folie hépatique qui n'avait pas échappé à l'attention des anciens observateurs. On sait que Stahl, Lorry, et, plus récemment, Burrow, Hammond Charrin, Klippel ont soutenu que les altérations de la glande hépatique occupent une place fort importante dans l'étiologie de la folie. Cette conception trouve un appui assez inattendu dans les expériences récentes de Pawlow et Massen; à la suite de la fistule porto-cave, les auteurs ont vu des chiens présenter une série de troubles fort curieux: de doux et obéissants qu'ils étaient, ils devenaient méchants et entêtés; dans quelques cas, ils étaient tellement furieux qu'ils ne laissaient même pas approcher le garçon chargé de leur apporter la nourriture; d'autres marchaient continuellement, montaient aux murs, rongeaient tout ce qu'ils trouvaient, puis étaient pris de convulsions cloniques et tétaniques. A la suite de ces attaques, ils conservaient une démarche chancelante ou ataxique; parfois ils devenaient momentanément aveugles et analgésiques.

Ictère grave. — C'est surtout dans l'étude pathogénique de l'ictère grave que les notions nouvelles sur le rôle protecteur du foie trouvent leur application.

L'ictère grave est l'ensemble des phénomènes qui se produisent quand les fonctions du foie sont profondément troublées, quand il y a insuffisance hépatique. C'est un syndrome dont on peut admettre trois grands types.

L'ictère grave infectieux, détermination primitive ou secondaire d'une infection plus ou moins bien déterminée; l'ictère grave toxique, qui se produit quand un poison a détruit les cellules hépatiques; l'ictère grave secondaire qui vient terminer la plupart des affections du foie.

Ces trois variétés ont une étiologie bien différente, mais elles sont réunies par un lien pathogénique, la destruction des cellules. Aussi, malgré la variabilité des causes, trouvons-nous un fonds commun sur lequel se détachent quelques manifestations spéciales, dépendant de l'agent étiologique. L'ictère grave représente donc une véritable unité clinique.

Sa pathogénie, comme celle de l'urémie, a exercé la sagacité des auteurs et a suscité un grand nombre de théories. Trois surtout méritent d'être rappelées: celle de Bright, Lebert, Trousseau, qui admettaient un empoisonnement général à détermination hépatique; celle de Piorry, Leyden,

Frerichs, qui invoquèrent l'action de la bile ou des matériaux qui servent à la former; enfin la théorie moderne de l'insuffisance hépatique.

La première de ces trois conceptions était en quelque sorte un pressentiment de la vérité. Bright considérait l'ictère grave comme une pyrexie frappant le foie et les reins. Trousseau le rapproche de la fièvre typhoïde, et conclut « qu'un poison, une matière morbifique, *venue du dehors* ou *produite dans l'organisme*, est la cause de tous les désordres ». Mais il suppose que ce poison porte son action sur le système nerveux, ce qui expliquerait les cas où le foie a paru normal à l'autopsie. « Il faut donc accepter que l'altération du foie, la destruction de la cellule, n'est point la source de l'intoxication primitive ⁽¹⁾. »

Nous avons tenu à citer ce passage très remarquable: il renferme une grande idée, applicable à l'étiologie de l'ictère grave primitif; il aboutit à une erreur, car il tend à rejeter presque complètement le rôle pathogénique du foie. C'est qu'à l'époque de Trousseau, on ne soupçonnait pas la fonction protectrice de cet organe, aussi devait-on chercher l'explication de l'ictère grave soit en dehors de cette glande, soit dans l'action de la bile. Cette dernière idée, admise par la plupart des auteurs, semble trouver un appui dans les expériences récentes qui mettent en évidence le pouvoir toxique de cette humeur. Mais la théorie cholémique n'explique pas le mécanisme des accidents qui surviennent au cours des maladies sans ictère, comme la cirrhose atrophique, le cancer, le kyste hydatique. Il y a plus: alors même qu'il existe de l'ictère, celui-ci diminue le plus souvent au moment où apparaissent les phénomènes d'intoxication.

Devant ces objections auxquelles on pourrait en ajouter d'autres, la théorie de la cholémie a été abandonnée et remplacée par la théorie de l'acholie. Celle-ci, émise par Frerichs, invoque un empoisonnement non par la bile, mais par les éléments qui devraient la former. Il y a là, sans doute, une hypothèse ingénieuse, mais rien de plus, car il faudrait démontrer quelles sont exactement ces matières et surtout quelle est leur toxicité.

Frappés de l'insuffisance des théories hépatiques, quelques auteurs, Whitla, Decaudin, pensèrent que l'ictère grave doit être assimilé à l'urémie. Cette idée contenait une part de vérité. Car dans les cas d'insuffisance hépatique, l'augmentation de la toxicité urinaire est la vraie sauvegarde de l'économie. Pour que les accidents de l'auto-intoxication soient évités, il faut que le rein reste perméable! Or cette glande peut s'altérer à son tour; quelquefois elle est frappée en même temps que le foie par la même cause qui agit ainsi sur les deux organes; c'est ce qu'on observe dans quelques empoisonnements, l'intoxication phosphorée, par exemple, dans nombre de maladies infectieuses et spécialement dans l'ictère grave primitif. La synergie qui existe entre le rein et le foie se montre encore dans les cas où un ictère catarrhal survient chez un brightique; les accidents graves ne tardent pas à apparaître. Mais généralement c'est l'in-

(1) TROUSSEAU, *Clinique médicale*, t. III, p. 312, 5^e éd. Paris, 1877.

verse qu'on observe : un hépatique devient rénal, et dès lors éclatent les phénomènes de l'ictère grave secondaire.

Quant à l'ictère, il peut jouer un rôle dans la genèse des accidents, mais ce rôle est bien différent de celui qu'on lui avait attribué autrefois; comme l'a montré M. Bouchard, l'ictère a pour effet d'amener un amaigrissement rapide et d'activer à tel point la désassimilation que l'oxygène disponible cesse parfois de pouvoir suffire aux combustions; la stéatose est la conséquence de cet état. En outre, la rétention des acides biliaires agit sur les cellules du foie, qui elles-mêmes subissent la dégénérescence graisseuse; dès lors survient l'insuffisance hépatique; le foie cesse de sécréter la bile et l'acholie remplace la cholémie; en même temps, les poisons organiques ne subissent plus leurs transformations normales. L'urée particulièrement n'est plus fabriquée, la matière azotée reste à un stade moins avancé d'oxydation et se trouve être plus toxique; enfin la sécrétion rénale est profondément troublée, puisque l'urée, ce diurétique physiologique, fait défaut. Le rein ne peut s'accommoder longtemps au passage de substances qu'il ne doit pas éliminer normalement; il s'altère à son tour et, l'insuffisance rénale s'ajoutant à l'insuffisance hépatique, les symptômes les plus graves ne tardent pas à se produire. On peut donc classer, de la façon suivante, la filiation des accidents :

Cholémie	} Stades inconstants.
Stéatose, résultant de la cholémie	
Acholie.	
Altération rénale secondaire.	
Intoxication (insuffisance hépatico-rénale).	

L'ictère grave doit donc être considéré comme un syndrome, résultant de la suppression des fonctions hépatiques; les troubles sont souvent favorisés par des lésions rénales concomitantes ou secondaires. L'insuffisance hépatico-rénale exprime ce dernier stade qui traduit la défaite de l'organisme succombant aux progrès de l'intoxication.

Resterait à déterminer quels sont les poisons qui agissent. Malheureusement nous ne sommes pas plus avancés pour l'ictère grave que pour l'urémie. Nous savons seulement qu'il faut faire une place importante aux matières extractives, aux albumines, aux ptomaines trouvées dans l'urine par Mourson et Schagdenhauffen, aux sels ammoniacaux et notamment au carbamate d'ammoniaque. MM. Hahn, Massen, Nencki et Pawlow⁽¹⁾, à qui nous devons de belles expériences sur ce sujet, pensent que le carbamate d'ammoniaque explique tous les phénomènes de l'insuffisance hépatique et même de l'urémie. Cette conception nous semble un peu trop simpliste. Pour l'urémie, le doute n'est pas possible : ce syndrome résulte d'un empoisonnement complexe et c'est justement parce que les

(1) HAHN, MASSEN, NENCKI et PAWLOW, La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte et ses conséquences pour l'organisme. *Arch. des sciences biologiques*, publiées par l'Institut impérial de méd. expér., T. I. n° 4. Saint-Petersbourg, 1892.

poisons les plus divers peuvent s'accumuler dans l'économie à la suite des lésions rénales, que le tableau clinique est aussi variable et aussi mobile. Dans les cas de suppression du foie, les phénomènes nous paraissent analogues; le carbamate est peu toxique, il faudrait donc déterminer la quantité de carbamate d'ammoniaque ou au moins d'ammoniaque contenu dans le sang ou les tissus quand les accidents éclatent. L'analyse de l'urine est insuffisante et si l'augmentation de l'acide carbamique, quand les phénomènes s'aggravent, démontre l'importance de ce corps, il ne s'ensuit pas que d'autres substances toxiques n'agissent pas à côté de lui.

En résumé, nous pensons que l'intoxication de l'ictère grave est une intoxication complexe, dont nous ne connaissons encore qu'un seul facteur, le carbamate d'ammoniaque, qui est peut-être le moins important.

L'auto-intoxication dans les affections du corps thyroïde, de la glande pituitaire, des capsules surrénales, du thymus, de la rate, des ganglions lymphatiques, de la moelle des os. — Le foie n'est pas le seul organe ayant pour fonction d'arrêter et de détruire les matières toxiques; d'autres glandes agissent comme lui; il est même probable que toutes les cellules de l'organisme doivent posséder, à des degrés variables, le pouvoir de neutraliser certaines substances toxiques. Cette action toxicoïde devrait être considérée, dans cette hypothèse, comme une propriété générale, qui serait seulement plus manifeste dans certains organes que dans d'autres. Le foie tiendrait la première place et par son activité fonctionnelle et par sa position, qui lui permet d'agir tout d'abord sur les poisons provenant de l'intestin.

Voyons donc ce que nous savons actuellement touchant les glandes sans conduit excréteur; le corps thyroïde mérite de nous occuper en premier lieu.

C'est à Schiff que revient l'honneur d'avoir montré que la thyroïdectomie détermine la mort chez le chien. Cette découverte, indiquée dans un travail sur la glycogénie⁽¹⁾, passa complètement inaperçue; vingt-cinq ans plus tard, quand J.-L. et A. Reverdin, puis Kocher, eurent montré la production chez l'homme soit de la tétanie, soit du myxœdème à la suite de l'extirpation du corps thyroïde, Schiff⁽²⁾ rappela les recherches qu'il avait faites autrefois. A partir de cette époque, de nombreuses observations furent publiées par les chirurgiens, des expériences furent entreprises par les physiologistes et établirent ainsi le rôle important que joue la glande thyroïde⁽³⁾.

Les effets de la thyroïdectomie varient suivant les animaux sur lesquels on opère. Le chien succombe généralement du quatrième au vingt-septième

(1) SCHIFF, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. Würzburg, 1859.

(2) SCHIFF, Résumé d'une série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes. *Revue méd. de la Suisse romande*, 15 février 1884.

(3) On trouvera un excellent historique de la question dans le travail suivant : GLEY, Exposé critique des recherches relatives à la physiologie de la glande thyroïde. *Arch. de physiol.*, 1892, p. 391.

jour. Il présente de la somnolence, devient apathique et indifférent, ses mouvements sont lents et hésitants, ses muscles sont agités de contractions fibrillaires; il est pris parfois d'accès convulsifs analogues à ceux de la tétanie. Dans quelques cas fort rares, les animaux ont résisté et ont pu présenter au bout d'un mois ou deux des épaissements cutanés, tout à fait analogues à ceux du myxœdème (Tizzoni et Centanni, Gley).

Le chat se comporte comme le chien; il meurt après avoir eu de la tétanie quand on a enlevé le corps thyroïde ou au moins les $\frac{4}{5}$ ^e de la glande; la survie est de sept à quarante jours (Von Eiselsberg).

Le lapin, au contraire, résiste à l'extirpation des deux lobes principaux. Ce résultat tient à l'existence de glandules accessoires ou glandes parathyroïdiennes, qui ont été découvertes par Sandstrom, et dont M. Gley a fait voir l'importance. Ces glandules, très développées chez le lapin, peuvent se retrouver chez tous les animaux, même chez l'homme, et suffisent à assurer la survie des opérés. Ainsi s'expliquent les faits contradictoires où l'extirpation du corps thyroïde ne produit aucun trouble. Il faut remarquer que les glandules ne siègent pas seulement près de la glande principale; on en trouve parfois à la base du cœur, ou même au-devant de l'aorte.

Si, tenant compte de ces faits, on pratique l'ablation de toutes les glandes chez le lapin, on voit l'animal succomber à des accidents aigus. Dans quelques cas rares, les animaux ont survécu et ont présenté les phénomènes de la cachexie myxœdémateuse. M. Gley a cité trois faits de ce genre; la peau des oreilles était froide, rugueuse, il y avait une desquamation épidermique avec chute des poils. Hofmeister a observé des troubles analogues, et, de plus, en opérant sur de jeunes animaux, il a pu constater un arrêt dans le développement du système osseux.

Le myxœdème peut donc se montrer, à titre d'exception, chez le chien ou le lapin; il est très net chez le singe, où Horsley l'observa dès 1885; les animaux opérés présentent du tremblement, des accès tétaniques, des altérations cutanées; à l'autopsie, on constate que la mucine a envahi les organes et les tissus.

Le même résultat peut s'obtenir chez le porc. Les sujets adultes supportent la thyroïdectomie (Munck), tandis qu'en opérant sur des animaux jeunes (âgés de quinze jours à un mois), on obtient soit le crétinisme atrophique, soit le crétinisme myxœdémateux (Moussu). La plupart des auteurs ont noté que, d'une façon générale, les animaux jeunes résistent moins bien que les adultes, les femelles moins bien que les mâles.

L'opération de la thyroïdectomie a été faite très souvent sur l'homme, et a donné des résultats comparables à ceux qu'on obtient chez les animaux. Deux ordres d'accidents peuvent éclater: tantôt la tétanie, signalée par Reverdin et bien étudiée par Weiss, qui a montré qu'elle est surtout fréquente chez les jeunes femmes; tantôt la cachexie strumiprivo, que les Reverdin ont si justement identifiée au myxœdème; elle n'en diffère que par sa tendance vers la guérison spontanée au bout de plusieurs années

(Reverdin). Ces accidents surviennent après l'extirpation totale, exceptionnellement après l'extirpation partielle (Bardeleben); ils sont compatibles, même les accidents tétaniques, avec une très longue survie; sur 52 opérations pratiquées par Billroth, il y eut 12 cas de tétanie, dont 4 furent mortels; dans une observation le malade, malgré les accidents nerveux, était encore vivant au bout de neuf ans.

Si, des extirpations chirurgicales, nous passons à l'étude des accidents qui suivent les affections de la glande thyroïde, nous trouvons des faits tout à fait analogues.

La cachexie strumiprivo est la même affection que le myxœdème et le crétinisme; les différences accessoires ne tiennent pas devant les nombreuses analogies. Mais il est une affection qui représente en quelque sorte la contre-partie de la précédente, c'est le goître exophtalmique. Dans une comparaison très remarquable, Byron-Bramwell⁽¹⁾ a montré qu'on pouvait opposer un à un tous les symptômes du myxœdème et de la maladie de Basedow: ces deux types cliniques sont exactement l'inverse l'un de l'autre; ils sont dus, en effet, l'un à la suppression des fonctions thyroïdiennes, l'autre à leur exagération.

Or l'idée qui tend de plus en plus à prévaloir, c'est que les accidents produits par la suppression de la thyroïde sont d'ordre toxique. La glande serait chargée soit de détruire des substances nocives, soit de les neutraliser au moyen de sa sécrétion interne.

Pour démontrer la réalité de l'auto-intoxication thyroïdienne, on a étudié la toxicité des tissus, du sang, de l'urine. Les extraits des tissus ont été expérimentés par Sgobbo et Lamari et ne se sont pas montrés particulièrement toxiques. Les résultats obtenus avec le sang ont été plus importants: Ughetti et Mattei, Rogowitch ont reconnu que le sang d'un chien thyroïdectomisé ne produit rien chez un chien normal, mais amène un tremblement continu, suivi des autres accidents, chez un animal dont on vient d'extirper le corps thyroïde. M. Gley a constaté qu'après la thyroïdectomie le sang n'était pas plus toxique que normalement, mais avait acquis la propriété de produire des contractions fibrillaires absolument caractéristiques. Fano et Lando ont vu que les troubles s'amélioraient quand on pratiquait une saignée et qu'on injectait ensuite de l'eau salée ou du sang normal.

L'urine, qui renferme des sels biliaires, de l'albumine, parfois du sucre, devient aussi plus toxique, comme le démontrent les expériences contemporaines de M. Laulanié et de M. Gley. Le résultat, contredit par MM. Slosse et Godard, a été confirmé de nouveau par M. Masoin, qui a reconnu que l'urine était d'autant plus toxique que les manifestations étaient plus graves.

En s'appuyant sur l'ensemble de ces faits, on est porté à conclure que les phénomènes qui suivent la thyroïdectomie sont dus à une auto-intoxica-

(1) BYRON-BRAMWELL, *Atlas of clinical medicine*, vol. I. Edinburg, 1891.

tion. Dans l'impossibilité de préciser la nature de l'empoisonnement, on est réduit à des hypothèses; il en est trois qui méritent d'être discutées : ou bien il s'agit d'un empoisonnement proprement dit; ou bien de la suppression d'une sécrétion interne anti-toxique; ou bien d'une altération des centres nerveux.

Chez les animaux qui ont succombé à la thyroïdectomie, on trouve, en effet, des lésions dans divers organes. Les vaisseaux sont dilatés, gorgés de sang; les cellules hépatiques altérées; les reins atteints de néphrite superficielle aiguë (Alonzo, Haskovec, Laulanié). Ces lésions semblent d'importance secondaire; c'est surtout sur le système nerveux que s'est portée l'attention des observateurs.

Weiss insista sur les altérations cellulaires qu'il trouva au niveau des cornes antérieures, et qu'il fut porté à considérer comme la cause des accidents tétaniques présentés par les malades. Rogowitch a obtenu chez le lapin de l'encéphalomyélite parenchymateuse subaiguë. Mais ce sont surtout Langhans et son élève Knopp qui ont insisté sur ce point; ils ont trouvé dans le cerveau du singe et de l'homme des cellules vésiculeuses, et dans les nerfs périphériques, à la surface interne du périmère, des zones claires, limitées par des lames fibrillaires et renfermant des cellules semblables. Chez le chien, Capobianco a également observé des dégénérescences vacuolaires dans le cerveau, le cervelet, le bulbe, les cornes antérieures de la moelle; Pisenti a rapporté 2 cas où il s'était produit au niveau de la moelle des cavités probablement consécutives à des hémorrhagies.

Quelle est la valeur de ces diverses lésions? C'est ce qu'il est difficile de décider actuellement. Faut-il admettre que le corps thyroïde détruit des substances dont l'action produirait des lésions cérébrales? Faut-il, avec Horsley, supposer qu'il neutralise la matière mucinoïde qui est toxique pour l'organisme? Von Eiselsberg se range à cette dernière opinion, et cite une curieuse expérience de Wagner, qui a montré que la mucine, provenant de la parotide du bœuf, produit la tétanie chez le chat.

Sans préciser la nature du poison, Grützner pense qu'il se forme dans l'organisme une substance analogue à la strychnine que le corps thyroïde détruirait. De Quervain émet une opinion analogue : pour lui la tétanie est due à un empoisonnement, car les lésions du système nerveux sont accessoires et inconstantes. En faveur de cette hypothèse, on peut citer les intéressantes expériences de Lindemann⁽¹⁾. Cet auteur, supposant que le corps thyroïde détruit des substances excrémentielles, comme la xanthine, étudia son action sur un composé voisin, la caféine. Il reconnut que la caféine injectée dans l'artère thyroïde est toxique à dose de 0^{gr},17 par kilogramme; introduite dans la veine jugulaire d'un chien thyroïdectomisé, elle tue à 0^{gr},075. Si l'on en fait ingérer 0^{gr},075 à un chien opéré, on produit de violents accès convulsifs : la même dose donnée à un chien normal n'amène que de légers vomissements.

⁽¹⁾ LINDEMANN, Ueber die antitoxische Wirkung der Schilddrüse. *Centralbl. f. allg. Pathologie und pathol. Anatomie*, 1891.

Il semble donc établi que la glande thyroïde agit en détruisant ou neutralisant diverses substances toxiques. Ce qui prouve bien son action comme glande vasculaire sanguine, c'est qu'on peut empêcher les accidents ou les arrêter en employant ses extraits ou en greffant la glande dans une autre partie de l'économie.

L'idée de la greffe remonte à Schiff, qui a pu, dans quelques cas, préserver ainsi les animaux. L'expérience a été confirmée par beaucoup d'auteurs, notamment par Christiani, qui a opéré sur le rat; si plus tard on retire la greffe, l'animal peut résister, ce qui tend à prouver qu'il s'est fait une fonction variante.

Mais la greffe ne réussissant pas toujours, il est plus simple d'injecter des extraits de corps thyroïde sous la peau, ou même de faire ingérer ces glandes; dans ce dernier cas, l'influence est encore plus manifeste. C'est Vassale qui montra, en 1890, les bons effets des injections d'extraits de corps thyroïde chez les animaux. Depuis cette époque, le fait a été vérifié par un grand nombre d'expérimentateurs, notamment par M. Gley. Ce traitement a été appliqué à l'homme par Murray en 1891, par MM. Boucard, Marie et par nous-même, et a donné les meilleurs résultats dans le myxœdème et dans l'obésité. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette action si remarquable : les uns admettent que le suc thyroïdien est un contre-poison, agissant peut-être en calmant les centres nerveux; on atténue les accidents de la thyroïdectomie, en donnant aux animaux des médicaments sédatifs, comme l'antipyrine (Gley) ou le chloral (Ughetti). Mais si l'on s'explique ainsi la guérison de la tétanie, on comprend moins bien les bons effets dans le myxœdème. Faut-il invoquer simplement l'action diurétique de l'extrait, signalée par Fenwick, ou bien l'action lymphogène découverte par Slosse et Godard? Faut-il supposer que le suc a la propriété de modifier la nutrition par un mécanisme mal connu? Le fait est qu'en injectant à des lapins de l'extrait de corps thyroïde on les voit maigrir rapidement et succomber si on prolonge l'expérience. Nous avons vu, avec M. Charrin, des animaux, qui recevaient tous les deux jours 1 gramme de corps thyroïde, tomber de 1500 à 1000 et 900 grammes.

Le corps thyroïde peut-il être suppléé par d'autres organes? On a cité l'hypophyse et la rate. Pour cette dernière glande, les expériences récentes ont montré qu'elle ne jouait pas le rôle vicariant qu'on lui avait attribué. Mais les recherches de Rogowitch⁽¹⁾ établissent nettement que, chez le lapin, l'extirpation du corps thyroïde est suivie d'une hypertrophie compensatrice de l'hypophyse cérébrale. Aussi quelques expérimentateurs se sont-ils ingéniés à détruire ce dernier organe; on espérait obtenir ainsi des données sur la physiologie pathologique de l'acromégalie, affection qui semble liée à des altérations de la glande pituitaire et qui relève

⁽¹⁾ ROGOWITCH, Zur Physiologie der Schilddrüse. *Centralblatt für die med. Wissenschaft.*, n° 58, 1886.