

c'est là le côté personnel et important des expériences de De Bruin, faites par la méthode de Stokvis, au moyen de circulations artificielles dans le cœur de grenouille.

La bilirubine, ainsi injectée, ralentit d'abord les pulsations cardiaques, puis les accélère, mais la pression reste abaissée parce que les systoles sont moins complètes. Des expériences analogues faites avec le taurocholate et le glycocholate de soude ont donné, pour le premier un ralentissement notable du pouls, pour le second de la tachycardie et surtout de l'hypotension artérielle. Mais la toxicité cardiaque de la bilirubine est double de celle du glycocholate de soude, et la matière colorante de la bile semble pour le cœur un poison bien plus nocif que les sels biliaires. Ceux-ci portent leur action sur tout l'ensemble de l'appareil neruo-musculaire du cœur; ils paralysent à la fois et le myocarde, et les ganglions excito-moteurs et phrénateurs du cœur.

Si l'hypotension artérielle notée dans ces expériences contraste avec le pouls fort et plein si fréquent chez les ictériques, c'est que chez ceux-ci, d'après De Bruin, il y a excitation du pneumogastrique.

Notons que le ralentissement du pouls, provoqué par l'injection intra-veineuse des sels biliaires, persiste après la section des nerfs vagues.

Tout ce côté de l'histoire physiologique des ictères est du reste encore très douteux, et les théories les plus diverses ont été émises: paralysie des ganglions cardiaques (Röhrig); action directe sur le myocarde (Ranke); paralysie des terminaisons cardiaques du nerf vague (Löwitt, Weintrand); action sur les ganglions cardiaques inhibitoires et, en partie aussi, sur la cellule myocardique (Sorrentino).

La clinique avait montré, depuis longtemps, cette action comme spécifique de la bile résorbée sur le fonctionnement cardiaque. La *bradycardie des ictériques* est classique depuis Bouillaud; on leur trouve communément de 40 à 50 pulsations par minute; Freichs en a vu le nombre tomber jusqu'à 21.

Le tracé sphygmographique montre bien cette lenteur remarquable du pouls: la ligne d'ascension est courte, souvent assez oblique; la ligne de descente est



Fig. 1. — Ictère catarrhal bénin. Pouls 54.

très longue, interrompue parfois par une ou plusieurs petites ascensions secondaires.

Le tracé peut être beaucoup plus irrégulier, et Eichorst⁽¹⁾ a figuré un pouls trigéminé dans l'ictère.

La bradycardie s'observe surtout dans les ictères aigus et transitoires; elle s'atténue ou disparaît au cours des ictères chroniques, comme si l'appareil moteur du cœur s'accommodait, par une sorte d'accoutumance, au poison biliaire.

Non seulement le pouls est lent chez les ictériques, mais il est instable, et si l'on fait brusquement asseoir ces malades, on voit leur pouls monter de 50 à même 40 pulsations, pour revenir ensuite peu à peu à son chiffre moyen.

La pression artérielle des ictériques, malgré les apparences de plénitude du

(1) EICHORST. *Traité de diagn. méd.*, 1890, p. 90.

pouls, est plutôt abaissée, comme j'ai eu souvent l'occasion de le constater, et nous ne devons pas oublier que, d'après les expériences de Ch. Livon, le foie est une *glande hypotensive*, probablement par action d'un produit normal de sécrétion interne.

Quant à l'auscultation du cœur, elle donne des résultats qui ont été très différemment interprétés. Gangolphe, en 1875, avait décrit un souffle systolique de la pointe, qu'il imputait à une insuffisance mitrale fonctionnelle, par parésie des muscles tenseurs de la valvule. Mais Potain a montré que bon nombre de ces souffles de la pointe étaient des souffles extra-cardiaques, que d'autres relevaient, non de la mitrale, mais de la tricuspide, et par un tout autre mécanisme sur lequel nous reviendrons. L'état anatomique du cœur chez les ictériques est, du reste, insuffisamment connu, et les résultats expérimentaux aussi bien que les phénomènes d'asthénie cardiaque observés surtout pendant la vie, permettent de supposer dans certains cas l'existence d'une véritable myocardite par intoxication biliaire.

Nous devons encore à Potain la connaissance d'un autre ordre de troubles circulatoires fréquemment constaté dans l'ictère. Ici, ce n'est plus l'intoxication qui agit, mais bien un réflexe, dont le point de départ est dans la muqueuse biliaire irritée ou enflammée. Sous l'influence de ce réflexe, les capillaires du poumon se resserrent, la pression augmente dans le réseau de l'artère pulmonaire, et une série ascendante de signes cliniques en donne la preuve: c'est d'abord une accentuation notable du second ton pulmonaire, les sigmoïdes pulmonaires claquant plus fortement que les sigmoïdes aortiques; un degré de plus, et le second bruit de la base se dédouble, par claquement anticipé des sigmoïdes pulmonaires; enfin, si l'obstacle à l'évacuation du ventricule droit est suffisamment intense et durable, les cavités droites cèdent et se laissent distendre, et avec le souffle de l'insuffisance tricuspидienne peut apparaître tout le syndrome d'une asystolie subaiguë ou aiguë.

Outre la bradycardie, le passage des sels biliaires dans le sang occasionne un symptôme cutané non moins curieux, c'est le prurit des ictériques. Excitées par l'agent toxique, les papilles nerveuses du derme réagissent sous forme de prurit; puis, les lésions de grattage survenant, apparaissent les papules de prurigo, les excoriations linéaires. C'est là souvent un des symptômes les plus pénibles pour les malades; il peut même être initial, et l'on a pu constater un *prurit pré-ictérique*, dont la signification réelle n'apparaît qu'au bout de plusieurs jours.

Le prurit, comme la bradycardie, appartient surtout aux ictères aigus; mais les deux symptômes, bien que paraissant relever du même agent toxique, les sels biliaires, ne sont pas toujours corrélatifs, l'un pouvant manquer alors que l'autre existe. Les causes de cette dissociation symptomatique nous sont encore mal connues.

Parmi les symptômes moins fréquemment notés au cours de l'ictère, il faut signaler un état congestif de la base du poumon droit, de l'œdème des régions pré-tibiales (N. Guéneau de Mussy); des troubles sensoriels divers, tels que la perception d'une saveur amère dans la bouche, de la xanthopsie, de la nyctalopie ou de l'héméralopie; ces derniers faits sont très exceptionnels.

Hennig⁽¹⁾ a récemment relaté deux cas de ce genre. Dans l'un d'eux, chez un

(1) HENNIG. *Intern. klin. Rundschau*, 1891, n° 11 et 12.

enfant atteint d'ictère foncé, les objets de nuance claires paraissent jaunes pendant le jour, les objets sombres étaient vus noirs; à l'éclairage artificiel tous les objets semblaient sombres. Tous ces troubles disparurent avec l'ictère, et l'enfant put de nouveau bien distinguer les couleurs.

Si ces troubles visuels ne relevaient que de l'imprégnation biliaire des milieux intra-oculaires et de la rétine, ils devraient s'observer chez tous les ictériques, tandis qu'ils sont des plus rares. Il s'agit donc probablement d'un phénomène central, d'une action spécifique possible des éléments de la bile sur les centres corticaux qui président à la vision des objets et à la perception des couleurs (Hennig).

C. Un processus aussi complexe que celui de l'imprégnation ictérique des humeurs et des tissus ne va pas sans porter bientôt une atteinte plus ou moins profonde à la statique des échanges nutritifs, et cela jusque dans le foie lui-même.

Les expériences de Dastre et Arthus⁽¹⁾ ont montré que la biligénie et la glycogénie sont complémentaires, consécutives l'une à l'autre, et résultant d'une même opération de chimie intracellulaire.

Si, par la ligature d'un seul des quatre canaux hépatiques du chien, on produit une rétention biliaire partielle dans le foie, on peut chez le même animal, au même moment (du 6^e au 15^e jour), comparer une portion de foie ictérique à une portion d'organe restée saine.

L'évaluation de la teneur du parenchyme ictérique en sucre total (sucre + glycogène), faite d'après la méthode de Böhm, d'Hoffmann et de Seegen, montre un abaissement constant du pouvoir glycogénique, et cela dans la proportion de 15 ou 12 à 10 environ. La détermination directe et distincte du glycogène, par la méthode de Külz, conduit au même résultat :

« Cette modification du pouvoir glycogénique, même dans ces limites restreintes, doit exercer un retentissement appréciable sur la nutrition. Elle explique, étant données les relations de la production glycogénique avec l'activité musculaire et la chaleur animale, l'influence sur l'organisme entier d'une altération de la fonction biliaire, même aussi simple et aussi passagère que l'ictère de cause mécanique. » (Dastre et Arthus.)

L'état du sang des ictériques a été étudié par Hayem⁽²⁾; il peut comporter deux ordres d'altérations portant les unes sur le sérum, les autres sur les hématies.

Le poids spécifique du sang n'est pas modifié dans l'ictère, d'après les recherches de A. Hammerschlag⁽³⁾; il reste normal ou faiblement abaissé dans l'ictère catarrhal ou lithiasique, et s'il décroît au cours des cancers hépatiques ou de la cirrhose biliaire, ce n'est qu'en raison directe de la cachexie que produisent ces maladies.

Les modifications du sérum seront plus utilement étudiées à propos de la physiologie pathologique des ictères.

Quant aux lésions des globules, on les supposerait *a priori* très fréquentes, puisque la bile attaque et dissout les hématies. Cependant les globules rouges résistent le plus souvent, même au cours des ictères chroniques, alors que les

⁽¹⁾ A. DASTRE et M. ARTHUS. *Arch. de physiol.*, 1889, p. 475.

⁽²⁾ G. HAYEM. *Du sang*, 1889, p. 516.

⁽³⁾ A. HAMMERSCHLAG. *Centr. f. klin. Med.*, 1891, p. 856.

urines contiennent des sels biliaires, et le sérum ictérique ne renferme pas sensiblement plus de pigment sanguin que le sérum normal.

Les recherches récentes de Hamburger, de Vaquez, ont même montré ce fait curieux que, au cours des ictères par rétention, la résistance des hématies est non seulement conservée, mais accrue. A cet égard, on peut établir une distinction très nette entre les ictères directement hépatogènes et les ictères qui ne sont hépatogènes que secondairement, la première étape du processus étant une *hémolyse* anormale et exagérée; l'hémoglobinurie paroxystique, l'intoxication par la toluylène-diamine donnent des exemples typiques de ces *ictères hémolytiques*, si différents des autres ictères par la destruction massive des hématies. Peut-être, du reste, au moins pour la toluylène-diamine, s'agit-il moins d'une destruction des globules dans le sang circulant que d'une altération de ces globules portant sur leur résistance et sur leur matière colorante, altération qui provoque vraisemblablement la destruction des hématies par les organes hémolytiques et spécialement par le foie (A. Vast⁽¹⁾).

Quant aux globules blancs, leurs variations paraissent moins dépendre de l'ictère lui-même que de ses causes⁽²⁾.

Les urines ictériques, outre les caractères propres qu'elles doivent à la présence du ou des pigments biliaires, peuvent présenter de grandes variations dans leur quantité comme dans leur qualité; nous verrons toute l'importance pronostique des crises polyuriques et azoturiques. L'examen histologique y montre la présence habituelle de cylindres hyalins, et, assez souvent, de globes à couches concentriques de leucine, et de cristaux aciculaires et pelotonnés de tyrosine.

Dans les ictères par rétention, Biernacki⁽³⁾ a montré la grande abondance des acides sulfo-conjugués dans l'urine, tant qu'il y a un obstacle au cours de la bile, et leur retour au taux normal dès que les fèces sont recolorées. Ces acides sulfo-conjugués proviennent presque exclusivement des fermentations putrides intestinales, et ils en donnent comme la mesure.

Comme corollaire des divers phénomènes morbides que nous venons d'étudier, il faut ajouter ce fait important, que tout ictère, même léger et fugace, retentit plus ou moins sur l'état des forces du malade. Les ictériques sont, ou bien des dépressifs, en état de véritable asthénie physique et psychique, ou bien tristes, facilement irritables, et ces modifications de caractère ont donné naissance à bien des dictons populaires. Ils maigrissent, en outre, et ce dépérissement, presque constant, peut en quelques jours leur faire perdre jusqu'à 8 et 10 livres de leur poids; leurs masses musculaires deviennent molles et affaiblies, et nous verrons combien il est habituel de voir les convalescents d'ictère, même bénin, paraître presque relever d'une maladie grave.

Nous ne faisons que signaler ici la survenance, au cours d'un ictère, de phénomènes généraux graves, tels que la fièvre avec ses différents types, les hémorragies, les troubles fonctionnels du système nerveux. Ce sont là comme autant de symptômes surajoutés, contingents, qui dépendent bien moins de l'ictère que de sa cause et des autres lésions organiques associées: ils nous servent, en clinique, à établir des catégories dans le vaste groupe des ictères;

⁽¹⁾ A. VAST. *Action de la toluylène-diamine sur les globules rouges*. Thèse de Paris, 1899.

⁽²⁾ ACHARD et LOEPER. Les globules blancs dans l'ictère. *Soc. de biol.*, 25 février 1901.

⁽³⁾ BIERNACKI. *Centr. f. med. Wiss.*, 1890, n° 49 et 50.

ils précisent la valeur diagnostique et surtout pronostique du syndrome, plutôt qu'ils n'en font partie intégrante.

Tout ce qui précède s'applique surtout aux ictères aigus ou subaigus; ce sont eux qui offrent le plus au complet l'ensemble du syndrome.

Les ictères chroniques présentent à peu près le même tableau, mais l'atteinte qu'ils portent à l'état général est, le plus souvent, profonde. Sous l'influence des troubles de l'assimilation intestinale, de l'auto-intoxication à causes multiples qui se développe, des lésions organiques secondaires, les sujets deviennent de plus en plus faibles et amaigris et finissent par tomber dans un véritable état de cachexie ictérique, s'ils ne sont emportés plus rapidement par les phénomènes terminaux de l'ictère grave. Ce sont les ictères chroniques par lithiase qui semblent comporter la survie la plus longue, jusqu'à 4 et même 6 ans; l'intégrité relative des reins dans les ictères lithiasiques, le caractère purement local de la lésion, expliquent cette sorte de bénignité du pronostic.

Au cours des ictères chroniques, se montre assez souvent cette affection singulière de la peau et des muqueuses, le xanthélasma plan ou tubéreux, dont les rapports avec les maladies du foie sont incontestables, bien que leur pathogénie nous soit mal connue.

CHAPITRE VI

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DES ICTÈRES

La physiologie pathologique des ictères a donné lieu à un grand nombre d'expériences et de théories, dont la revision complète et définitive nécessiterait de très longs développements, tout en soulevant bien des questions obscures et encore mal résolues.

Un certain nombre de points fondamentaux sont cependant dès maintenant acquis, et nous allons voir quel secours peut en tirer la clinique⁽¹⁾.

A. Prenons d'abord le cas le plus simple, celui qui ne peut prêter à aucune contestation : c'est l'ictère par rétention.

L'expérience *princeps* a été faite par Saunders, en 1795 : ligature du canal cholédoque chez le chien, et, deux heures après, coloration jaune du sang sus-hépatique et de la lymphe provenant du foie. Il est à noter que le résultat de cette expérience classique est très différent suivant l'animal sur lequel on opère; chez le cobaye on n'observe ni ictère, ni passage du pigment biliaire

(1) Pour toute cette question expérimentale de la pathogénie des ictères, on consultera : G. HAYEM. *Du sang et de ses altérations anatomiques*, Paris, 1889, et *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1890 et 1891. — P. TISSIER. *Essai sur la pathologie de la sécrétion biliaire*. Thèse de Paris, 1889; — de l'urobilinurie. *Revue générale in Gaz. des hôp.*, 11 juillet 1891. — H. SENATOR. *Berliner Klinik*, in *Sammlung Klinischer Vorträge*, fasc. 1, Berlin, 1888. — ERNST STADELMANN. *Der Icterus und seine verschiedenen Formen*, Stuttgart, 1891 (ouvrage important où l'on trouvera l'exposé de nombreuses expériences sur la sécrétion biliaire, et surtout sur les ictères toxiques). — W. HALLIBURTON. *Text book of chemical physiology and pathology*, London, 1891. — A. GAUTIER. *Cours de chimie*, t. III, *Chimie biologique*, Paris, 1892.

dans les urines; chez le chat, l'ictère est très tardif; chez le chien, il est plus rapide et plus constant; chez l'homme, la clinique nous apprend que l'occlusion du cholédoque détermine très rapidement la jaunisse. C'est par ce mécanisme de rétention biliaire que s'explique le plus grand nombre des ictères observés en pathologie humaine.

En pareil cas, il y a évidemment résorption intra-hépatique de la bile retenue, et ce n'est là qu'un cas particulier de la loi de Cl. Bernard : les glandes sont ou peuvent être des organes aussi actifs pour la résorption que pour la sécrétion. Une expérience très élégante de Heidenhain en fournit la preuve : on engage dans le cholédoque le tube d'un manomètre plein d'une solution de sulfate d'indigo; si l'on augmente la pression verticale du liquide, les téguments et les tissus se colorent en bleu; c'est là l'image parfaite de l'ictère par résorption intra-hépatique.

La résorption biliaire intra-hépatique se fait, le plus souvent, par les lymphatiques (Ludwig); mais elle peut aussi, au moins expérimentalement, prendre la voie sus-hépatique, comme l'a prouvé Lépine en 1885.

Les avis sont, du reste, encore très partagés sur le rôle et l'importance relative de ces deux voies d'absorption. D'après von Frey et Vaughan Harley, chez le chien, après ligature du cholédoque la ligature du canal thoracique empêche l'ictère d'apparaître, ou le fait cesser, au moins momentanément, s'il est déjà établi; l'absorption de la bile en rétention se ferait surtout par les espaces lymphatiques péri-vasculaires. Au contraire, les expériences récentes de Queirolo et Benvenuti, de Wertheimer et Lepage⁽¹⁾, de D. Gerhardt, tendent à démontrer qu'après ligature simultanée du cholédoque et du canal thoracique, le passage du pigment biliaire dans l'urine et l'ictère ne sont pas sensiblement retardés. Dans la résorption biliaire ictérique, le rôle prépondérant semble donc revenir aux vaisseaux sanguins, le rôle accessoire et complémentaire aux lymphatiques.

Cette résorption est d'autant plus facile que la pression sécrétoire est très faible dans les voies biliaires.

L'injection intra-veineuse de bile, si elle est massive et rapide, tue l'animal avant que l'ictère ait eu le temps de se produire (Feltz et Ritter). Pratiquée lentement (Vulpian, 250 grammes en 5 jours chez le chien), elle donne des résultats positifs. De même, Bouchard a pu reproduire l'ictère par injection intra-veineuse de la bilirubine pure. Dans les cas types d'ictère par rétention, il faut et il suffit, pour qu'il y ait ictère vrai ou biliphéique, que deux conditions soient réalisées : 1° conservation, exaltation même parfois, de la fonction biligénique de la cellule hépatique; 2° inversion du courant sécrétoire de la bile, échappement et diffusion par les lymphatiques et les veines sus-hépatiques de la bile qui ne passe plus que peu ou point par ses voies naturelles.

L'examen histologique du foie ictérique montre la réalité de la rétention biliaire, son degré plus ou moins prononcé d'intensité ou d'ancienneté, dont permet de juger l'injection fine des capillaires biliaires intercellulaires. L'explication, qu'a proposée Hanot, de l'ictère par la *dislocation trabéculaire* des lobules me paraît plus nominale que réelle.

L'ictère par rétention se caractérise cliniquement : par la présence dans les urines du pigment biliaire normal, que l'acide azotique montre sous forme de

(1) E. WERTHEIMER et L. LEPAGE. *Journal de phys. et de path. générale*, mars 1899, p. 259.