

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.

biliverdine; par la coloration jaune verdâtre, plus ou moins foncée, du sérum sanguin⁽¹⁾; par la décoloration grisâtre des fèces.

B. Il arrive fréquemment, en clinique, que, chez des sujets subictériques ou ictériques, l'urine ne semble pas contenir traces de pigment biliaire. L'acide azotique nitreux, versé le long des parois du verre conique, développe une coloration brun acajou vieilli, mais la réaction de Gmelin n'a pas lieu.

C'est pour expliquer les faits de ce genre qu'a été édictée par Gubler dès 1857 la théorie ingénieuse de « l'ictère hémaphéique », dont on trouvera l'exposé complet dans la thèse de Dreyfus-Brisac (1878). Voici en quels termes ce dernier auteur résume la doctrine de Gubler : « L'hémoglobine provenant de la destruction globulaire se transforme en pigment biliaire et s'élimine par la bile; qu'il y ait, sous une influence morbide quelconque, à la suite d'un empoisonnement par exemple, une destruction trop rapide des globules sanguins, le foie deviendra impuissant à transformer en biliphéine l'hémoglobine ainsi mise en liberté, et la matière colorante du sang s'accumulera dans le sérum, non sans subir diverses modifications à travers le torrent circulatoire ».

C'est à ces pigments pathologiques, qui dérivent de l'hémoglobine incomplètement élaborée, que l'on donne le nom d'hémaphéine, et l'on appellera hémaphéisme l'accumulation de l'hémaphéine dans le sérum sanguin.

L'hémaphéisme peut également se produire quand, la dénutrition globulaire n'étant pas exagérée, le foie est subitement ou profondément atteint dans son activité sécrétoire, à la suite soit de lésions organiques hépatiques, soit de troubles circulatoires et nerveux.

Ainsi l'hémaphéisme est sous la dépendance de deux causes qui souvent, du reste, exercent simultanément leur action : la déglobulisation exagérée (*insuffisance hépatique relative*); et l'altération fonctionnelle du foie (*insuffisance hépatique absolue*) (Dreyfus-Brisac).

Cet ictère hémaphéique, ainsi défini, se rencontre principalement chez les saturnins, les alcooliques, au cours des pyrexies et phlegmasies aiguës, des maladies chroniques du foie, telles que la cirrhose atrophique; il termine fréquemment les ictères biliphéiques un peu prolongés et intenses.

Au point de vue symptomatique, il diffère des ictères biliphéiques par les caractères suivants : coloration des téguments jaune sale, jaune pâle, sans reflets verdâtres; pas de prurit ni d'éruptions cutanées, pas de ralentissement du pouls; matières fécales un peu décolorées, ou, plus souvent, très colorées.

Cette conception de l'ictère hémaphéique, brillamment soutenue par Gubler et par ses élèves A. Robin et Dreyfus-Brisac, contenait en germe toute la doctrine des pigments biliaires modifiés, tels que nous avons appris depuis à les connaître, et introduisait dans la science cette notion, toute nouvelle, de l'insuffisance hépatique absolue ou relative. Elle a donc constitué un grand progrès, et il serait aujourd'hui injuste de l'oublier.

(1) Pour l'examen du sérum, indispensable à l'étude analytique des ictères, on emploiera le procédé de Hayem : on pique à la lancette la pulpe bien nettoyée de l'un des doigts, dans une petite éprouvette de 5 centimètres cubes, nettoyée, séchée et flambée, on recueille de 2 centimètres à 2 centimètres et demi de sang; la coagulation une fois faite, l'éprouvette bouchée est mise dans un endroit frais en hiver, dans une glacière en été. Au bout de 24 à 48 heures, le caillot s'est rétracté et le sérum peut être recueilli isolément, pour être soumis à l'examen spectroscopique et chimique.

Telle qu'elle a été formulée, cependant, la théorie de l'hémaphéisme n'est plus acceptable. Elle est passible de deux grosses objections.

La première est d'ordre chimique : c'est que l'hémaphéine n'existe pas, n'a jamais pu être isolée, ni du sérum sanguin, ni de l'urine. La réaction donnée par l'acide nitrique est grossière, inapte à caractériser un corps, et nous verrons quels éléments chimiques complexes elle peut masquer.

La seconde objection est d'ordre pathogénique : l'hémaphéisme, ainsi que son nom l'indique, attribue au pigment sanguin un rôle prépondérant, subordonne trop le fonctionnement de la cellule hépatique à ses variations quantitatives; alors que, sauf dans quelques cas particuliers, c'est la cellule hépatique qui est le moteur initial du processus, c'est sa lésion qui commande les déviations évolutives de l'hémoglobine.

Que trouve-t-on, en réalité, dans ces urines soi-disant hémaphéiques? Des travaux tout récents nous l'ont appris.

Tout d'abord, P. Tissier a montré que dans certaines urines hémaphéiques la réaction de Gmelin était non pas absente, mais masquée; qu'on pouvait la faire reparaitre, soit en diluant l'urine, soit par un artifice technique: pour cela, on précipite incomplètement les pigments, au moyen d'une petite quantité de sulfate d'ammoniaque; on reprend le précipité par un mélange d'alcool et de chloroforme, et l'acide nitrique nitreux permet alors de déceler facilement les pigments biliaires normaux.

La réaction hémaphéique porte donc sur des produits complexes, dont les pigments normaux peuvent faire partie: mais à la réaction colorée de ceux-ci, se superposent les réactions d'autres pigments modifiés, l'urobiline et son chromogène, le pigment rouge brun, l'urochrome, l'indol, le skatol (P. Tissier). C'est la nature et le rôle de ces pigments modifiés qu'il nous faut maintenant étudier, de deux d'entre eux surtout : l'urobiline et son chromogène, le pigment rouge brun.

1° L'urobiline, isolée et étudiée d'abord par Jaffé (1868-1869), puis par Disqué (1878) surtout au point de vue des relations chimiques qui unissent l'urobiline aux pigments biliaire et sanguin, par Gerhardt, par Quincke, au point de vue médical et pathogénique, n'est vraiment entrée dans le domaine de la sémiotique et de la clinique que depuis les beaux travaux que lui a consacrés Hayem.

Les expériences de Maly ont prouvé que l'urobiline dérive de la bilirubine par hydratation et réduction, celle-ci dérivant elle-même de l'hémoglobine. L'hémoglobine se transformerait successivement dans le foie en hématine, bilirubine, et urobiline. L'urobiline serait toujours le troisième stade de décomposition de l'hémoglobine, l'hématine étant le premier, le second étant soit la bilirubine, soit l'hématoporphyrine, suivant que la transformation s'effectue dans le foie ou dans les autres tissus de l'économie (A. Chassevant⁽¹⁾).

On peut, par réduction encore, passer de l'urobiline à son chromogène, qui constitue ainsi le dernier échelon de cette série descendante; comme on peut, en sens inverse, remonter par voie d'oxydations successives du chromogène de l'urobiline jusqu'à la bilirubine.

L'urobiline se caractérise par deux réactions principales : l'une chimique,

(1) A. CHASSEVANT. Urobiline et urobilinurie. *Presse méd.*, 1896, p. 505.

la fluorescence de la solution urobilique en présence du chlorure de zinc ammoniacal; l'autre, à la fois plus délicate et plus rapide, relève de l'examen spectroscopique, tel que Hayem l'a formulé. La solution d'urobiline (l'urine le plus souvent) est placée fraîche dans un tube à essai, après filtration si c'est nécessaire; l'examen, fait à la lumière du grand jour avec un spectroscope à main, montre une bande sombre d'absorption, très nette, située à la partie droite du vert entre le vert et le bleu, où plus exactement entre les raies *b* et *F* de Fraunhofer.

Le chromogène de l'urobiline ne donne aucune réaction spéciale, mais par l'addition d'eau iodo-iodurée on voit apparaître la bande de l'urobiline.

La bande de l'urobiline doit laisser subsister sur sa droite une partie des rayons bleus; ceux-ci ne sont plus visibles s'il y a, en même temps que l'urobiline, du pigment biliaire normal.

Pour constater, en pareil cas, la présence de l'urobiline dans une urine biliphéique, par exemple, on emploiera le procédé suivant dû à Hayem et basé sur la diffusibilité plus grande de l'urobiline que du pigment biliaire : au-dessus de

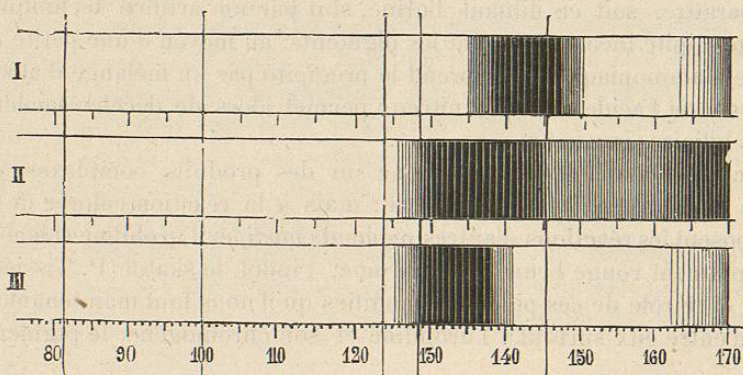


Fig. 2.
I. Spectre de l'urobiline dans l'urine acide. — II. Spectre des pigments biliaires dans l'urine. — III. Spectre de l'urobiline en solution dans l'urine traitée par le chlorure de zinc ammoniacal. (D'après Hayem.)

l'urine, on verse doucement dans le tube à essai une certaine quantité d'eau distillée, en évitant que les deux liquides ne se mélangent; l'urobiline diffuse jusque dans les couches liquides supérieures, et son spectre isolé peut y être constaté.

L'urine normale ne contient pas d'urobiline, mais parfois seulement, des traces de chromogène.

Les urines urobiliques sont en général d'un jaune rougeâtre, un peu orangé, sans que leur aspect puisse donner autre chose que des présomptions (Winter a montré que les solutions pures d'urobiline sont d'un rouge assez franc, avec quelques tons rosés sur les bords, quand on les agite). Elles sont un peu dichroïques, jaunes par transparence, rougeâtres à la lumière réfléchie.

La valeur que l'on doit attribuer à l'urobilinurie en sémiologie a été appréciée très différemment suivant la théorie pathogénique adoptée par les auteurs.

D'après la *théorie pigmentaire*, soutenue par Kiener et Engel, Quincke, et son élève G. Hoppe-Seyler, l'urobiline proviendrait d'une réduction lente, spontanée, du pigment biliaire extravasé dans les tissus. Contre cette théorie, plai-

dent, ainsi que l'a fait remarquer P. Tissier, et l'absence d'urobiline dans la peau des sujets atteints d'ictère même ancien (Hayem), et sa non-apparition possible dans les urines ou le sérum, soit après des ictères très prolongés, soit après des injections sous-cutanées de bilirubine.

L'urobilinurie d'*origine hémolytique*, admise dès 1891 par A. Viglezio, n'est pas douteuse, et serait, d'après cet auteur, directement proportionnelle à l'intensité de destruction des globules rouges; c'est à ce titre qu'elle se montre à la suite d'épanchements sanguins un peu abondants.

L'*origine intestinale*, basée sur l'identité chimique de l'urobiline et de la stercobiline, et admise par Riva, est contestée par Hayem.

Mais la *théorie hépatique de l'urobilinurie*, de Hayem, rend compte du plus grand nombre des faits cliniques. L'urobiline, dit Hayem, est le pigment du foie malade, le produit de l'insuffisance hépatique; il y a un rapport constant entre l'urobilinurie persistante et intense, et les lésions atrophiques ou dégénératives de la cellule hépatique. Et c'est bien dans le foie, et non dans le sérum sanguin, que se fait cette transformation de l'hémoglobine en urobiline, puisque toujours dans les cas de ce genre la bile cystique contient, à l'autopsie, des quantités plus ou moins considérables d'urobiline, à l'exclusion parfois de tout autre pigment (Hayem, P. Tissier).

La filiation des phénomènes est donc la suivante; cellule hépatique malade, évolution déficiente du pigment sanguin qui se transforme dans le foie en urobiline, résorption de cette urobiline hépatique et urobilinhémie, enfin urobilinurie éliminatrice.

Encore faut-il tenir compte ici d'autres conditions extrinsèques, et en particulier de l'*impermeabilité rénale*, capable d'empêcher le passage de l'urobiline dans l'urine (1).

La réalité de cette pathogénie nous sera plus loin démontrée, et nous verrons quelle large place tient l'urobilinurie dans les syndromes urologiques des diverses maladies du foie.

L'état de la cellule hépatique n'intervient pas seul du reste dans la production du symptôme; l'abondance des matériaux chromogènes à élaborer dans le foie rend compte des variations en plus ou moins de l'urobilinurie. Celle-ci « est fonction de la lésion hépatique, et l'intensité de l'urobilinurie, fonction de l'activité de la destruction globulaire » (P. Tissier).

2° Le **pigment rouge brun**, entrevu par Méhu, isolé par Winter, est le plus important dans la série encore mal connue de ces pigments modifiés, intermédiaires entre l'urobiline et la bilirubine, et provenant de cette dernière par voie de réduction. Ce pigment rouge brun (*bilirubidine* de P. Tissier) se forme spontanément au contact de l'air, dans les solutions soit d'urobiline, soit de bilirubine, d'après Winter; il donne la même réaction spéciale que le pigment biliaire normal.

L'acide nitrique nitreux donne, dans l'urine à pigments modifiés et notamment à pigment rouge brun, une coloration d'un brun acajou plus ou moins sombre, tandis qu'il ne donne aucune réaction nette dans les urines purement urobiliques.

Nos notions sont, on le voit, encore bien insuffisantes au sujet de ces pigments modifiés, du pigment rouge brun en particulier. Celui-ci serait d'autant plus important à mieux connaître qu'il semble à lui seul, dans certains cas, pouvoir

(1) ACHARD et MORFAUX. *Soc. de biol.*, 28 janvier 1899.