

donner lieu à une coloration jaune des téguments. Mais ces *ictères bilirubidiques* sont encore trop mal connus pour pouvoir trouver, dans le cadre général des ictères, la place qui leur reviendra sans doute un jour.

Le rôle tinctorial du pigment rouge brun, de la bilirubine, est du reste contesté aujourd'hui par Hayem. Il reste admis par d'autres observateurs (1).

C. Nous devons maintenant nous demander quels rapports unissent entre eux ces ictères par pigment biliaire normal et par pigments biliaires modifiés. Sont-ils toujours indépendants, ou peuvent-ils se succéder, se commander l'un l'autre?

1° Le cas le plus simple nous est déjà connu, c'est celui de l'ictère qui, biliphéique dès le début, reste tel jusqu'à la fin, avec ou sans urobilinurie. Il constitue, dans la classification de Hayem, un groupe caractérisé par la présence des pigments biliaires normaux dans l'urine et le sérum, avec ou sans urobiline. C'est le type de l'ictère par rétention avec décoloration des fèces.

2° L'ictère hémaphéique de Gubler, tel que nous l'avons décrit, présente dans le sérum des pigments biliaires assez abondants et des traces d'urobiline; dans l'urine, urobiline associée à des pigments biliaires modifiés. Cliniquement, ictère léger en général, et matières fécales peu caractéristiques. Cette forme, ainsi que la suivante, s'observe souvent au décours des ictères biliphéiques, pour former ce que Gubler et ses élèves appelaient l'*hémaphéisme secondaire*.

3° La troisième catégorie comprend des cas d'ictère léger, assez prononcé quelquefois quand il s'agit d'ictères chroniques; l'urine ne contient que de l'urobiline, mais le sérum contient à la fois et de l'urobiline et des pigments biliaires.

4° Le sérum et l'urine ne contiennent que de l'urobiline; il n'y a pas d'ictère, sauf traces persistantes d'un ictère biliphéique ou hémaphéique antécédent.

Cette répartition des ictères en quatre groupes, établie par Hayem et adoptée par P. Tissier, nous rend bien compte de la multiplicité possible des étapes parcourues par un même ictère, et nous verrons combien il est fréquent de voir se succéder les phases biliphéiques, hémaphéiques et urobiliques. Retenons dès maintenant que la valeur d'un ictère donné ne peut être convenablement appréciée que par l'examen méthodique et comparatif de l'urine et du sérum.

Le tableau suivant résume et combine les classifications très analogues propo-

PEAU.	SÉRUM.	URINES.	FÈCES.
1° Léger subictère	Pas de pigment biliaire.	Pas de pigment biliaire.	Coloration normale.
2° Subictère		Peu ou pas d'urobiline.	
3° Ictère	Pigment biliaire, urobiline	Pas de pigment biliaire.	Coloration normale.
4° Ictère foncé		urobiline	
	Pigment biliaire, urobiline	Pigment biliaire, urobiline	Légèrement décolorées.
		biline	
	Pigment biliaire, avec ou sans urobiline	Pigment biliaire, avec ou sans urobiline	Décolorées.

sées par Hayem et Tissier, et, plus récemment, par Quincke (2); certains de ces ictères, avec pigments biliaires normaux ou modifiés présents dans le sérum

(1) A. GILBERT et J. CASTAIGNE. *Presse méd.*, 1899, p. 152, et *Soc. de biol.*, 29 avril 1899.

(2) H. QUINCKE et G. HOPPE-SEYLER. *Die krankheiten der Leber*, Vienne, 1899, p. 76.

et absents dans les urines, ont été décrits de nouveau sous le nom d'*ictères acholuriques*. Nous aurons à revenir sur cette question.

Il n'y a pas, en réalité, d'ictère urobilique; il y a seulement des cas d'ictère avec urobilinurie, ce qui est bien différent. A l'hypothèse de l'ictère urobilique, on peut, avec Hayem, P. Tissier, Stadelmann, opposer des objections décisives.

Le pouvoir tinctorial de l'urobiline est, d'abord, des plus faibles; les expériences de Kiener et Engel ont montré son inaptitude à colorer des tissus, qui sont toujours fortement teints dans l'ictère biliphéique. La diffusibilité très grande de l'urobiline, la rapidité de son élimination rénale, achèvent d'empêcher son action tinctoriale sur les tissus.

De plus, il peut y avoir une urobilinurie abondante et prolongée sans qu'il se produise le moindre ictère; et, en revanche, quand il y a ictère avec des urines simplement urobiliques, nous avons vu que le sérum ne contenait pas seulement de l'urobiline, mais aussi des pigments biliaires normaux ou modifiés.

L'urobiline n'est donc pas apte à produire l'ictère; seuls sont ictérogènes la bilirubine et les pigments modifiés, notamment parmi ceux-ci le pigment rouge brun.

Savoir duquel de ces éléments tinctoriaux relève un cas d'ictère est de première importance pour le pronostic, si l'on admet avec Hayem que l'ictère biliphéique est l'ictère des malades dont la cellule hépatique est demeurée saine, et l'ictère hémaphéique celui des malades dont le foie est altéré.

D. Le rôle prépondérant que toutes les recherches modernes attribuent à la cellule hépatique dans la pathogénie de l'ictère nous montre combien est devenue insoutenable la théorie de l'ictère par suppression des fonctions hépatiques (Andral). Elle est ruinée par la preuve expérimentale, tant de fois donnée depuis, que pigment et acides biliaires sont des produits directs de l'activité hépatique, et ne préexistent nullement dans le sang. L'ictère est, avant tout, un symptôme *hépatogène*.

E. Mais peut-il être, dans d'autres cas, d'origine hématique, sans rapport avec une résorption intra-hépatique de produits pigmentaires? Existe-t-il, en un mot, des *ictères hématogènes* ou mieux *hématolytiques*? C'est là une question qui a soulevé d'interminables controverses; l'accord semble, aujourd'hui, à peu près fait, et pour la plupart des auteurs récents la réponse doit être négative.

Ici interviennent cependant de nombreuses expériences qu'il faut savoir interpréter.

Que chez le chien on injecte du sang défibriné sous la peau (Poncet, Hayem), ou une solution d'hémoglobine dans l'intestin ou dans une grande séreuse (Naunyn), et l'on verra apparaître du pigment biliaire dans le sérum et l'urine. Mais, en même temps, la bile est modifiée, elle devient épaisse et filante, foncée, et contient un excès notable de matière colorante.

Même résultat pour les injections intra-veineuses d'hémoglobine (Stadelmann); la quantité de bile sécrétée ne change pas, mais ce liquide peut contenir jusqu'au double de son taux pigmentaire, les acides biliaires ne changeant pas.

Il en va de même pour les injections intra-veineuses de bilirubine (Tarchanoff, Vossius); ici encore le foie concentre et excrète l'excès de pigment circulant,

et l'ictère aussi bien que l'apparition de la matière colorante dans les urines n'ont lieu que si les limites de l'activité biligénique normale du foie sont dépassées.

On est arrivé également, par une autre voie, à des conclusions identiques. On a provoqué une hémoglobinhémie expérimentale par divers procédés, tels que injections d'eau dans les veines des chiens (Hayem), inhalations d'hydrogène arsénié (Naunyn, Stadelmann), ingestion de la morille rouge (Ponfick). Dans tous ces cas, même processus, hémoglobinhémie, hémoglobinurie, ictère proportionné au degré de la destruction globulaire, bile épaissie et foncée, par hypercholémie pigmentaire. De même encore, pour les ictères par vastes brûlures des téguments, par empoisonnements par le naphthol, l'aniline, etc.

La clinique donne, elle aussi, la preuve des connexions étroites qui unissent l'hémoglobinhémie et l'ictère. Ponfick a montré que souvent l'accès hémoglobinhémique pouvait se juger par une congestion spléno-hépatique, avec ou sans ictère; l'hypercholémie pigmentaire sert comme soupape de sûreté et peut prévenir l'hémoglobinurie.

Mais les deux démonstrations les plus typiques sont fournies par les deux poisons ictérigènes par excellence, la toluylène-diamine et le phosphore.

Les expériences de Schmiedeberg, d'Afanassiew, de Stadelmann, ont tracé l'histoire complète de l'empoisonnement par la toluylène-diamine. Voici, d'après Stadelmann, quels en sont, chez le chien, les résultats :

Au point de vue anatomique, dissolution des hématies, anémie des animaux mis en expérience, dégénérescence graisseuse du foie, avec production de concrétions cylindriques et ramifiées, mais sans inflammation du tissu conjonctif; lésions de néphrite parenchymateuse aiguë.

L'étude des fonctions hépatiques, faite sur des chiens à fistule biliaire, permet de distinguer dans le processus biligénique plusieurs périodes.

Dans une première phase (commençant environ deux heures après l'injection toxique sous-cutanée, et durant une douzaine d'heures), hypersécrétion de la bile et surtout de son pigment.

La seconde phase commence vers la 14^e heure, et dure de 60 à 70 heures, la bile est très peu abondante, trouble, claire et comme muqueuse, à peine reconnaissable.

L'ictère, qui ne manque jamais chez le chien, commence déjà pendant le premier stade, atteint son maximum pendant le second, et commence à décroître au déclin de celui-ci.

Les acides biliaires passent dans l'urine, mais sans que leur courbe d'élimination soit parallèle à celle du pigment. Ils se montrent dans l'urine de 22 à 48 heures après l'empoisonnement, atteignent leur maximum 24 heures après leur apparition, puis décroissent et disparaissent. L'ictère se montre donc déjà 15 à 20 heures après l'injection toxique, alors que ce n'est qu'un peu plus tard que les acides biliaires passent dans les urines.

Comme conclusion de sa longue série d'expériences, Stadelmann déclare enfin que « l'ictère par toluylène-diamine est hépatogène, est un ictère par résorption », formule qui a le tort de ne pas tenir compte du phénomène initial, l'hématolyse.

Dans l'intoxication phosphorée aiguë, d'après le même auteur, le début du processus est le même : hypersécrétion biliaire, et hypercholémie pigmentaire. Mais ensuite les différences entre les deux empoisonnements s'accusent. Avec

la toluylène-diamine commence immédiatement le second stade, de bile trouble, claire, muqueuse; avec le phosphore, on observe un intervalle de 2 à 5 fois 24 heures, où la bile est redevenue normale; puis, à mesure qu'elle devient plus trouble et plus muqueuse, l'ictère se développe lentement. L'explication en est probablement dans ce fait, que ce n'est pas le phosphore lui-même qui modifie ainsi la bile et détruit la cellule hépatique, mais bien un de ses produits de combinaison qui prend naissance dans le tractus intestinal.

La clinique nous montre même évolution : la première période de réaction toxique est suivie d'une accalmie de 3 à 4 jours, puis simultanément se montrent et l'ictère et la tuméfaction douloureuse du foie.

Il est à noter que, dans toute cette série d'expériences, on reproduit bien plus facilement le passage dans l'urine des pigments biliaires normaux ou modifiés que de l'urobiline. C'est que, suivant la remarque de Hayem, les animaux ont le foie sain, indemne de toute tare antérieure, tandis que, chez l'homme, la fréquence de l'alcoolisme, ou de maladies préalables, explique la moindre résistance de la cellule hépatique.

Pour terminer l'étude expérimentale des ictères, une question reste à se poser : cette transformation des produits chromogènes, provenant de la destruction des hématies, en pigments biliaires, où se fait-elle, dans le sang circulant lui-même, ou dans le foie?

La clinique nous avait déjà appris que, au cours de l'ictère grave, l'ictère peut disparaître, la maladie continuant son évolution fatale, quand la destruction hépatique est complète (Jaccoud).

Les expériences de Stern, de Minkowski et Naunyn, donnent des résultats concordants. On produit chez le canard, par inhalations d'hydrogène arsénié, une déglobulisation massive, et l'on supprime physiologiquement le foie, par la ligature du cholédoque et de tous les vaisseaux hépatiques; très rapidement le pigment biliaire disparaît du sérum et de l'urine. L'hémoglobine ne peut donc se transformer en bilirubine que par l'intervention de la cellule hépatique.

Ces ictères toxiques, hématogènes en apparence, sont donc hépatogènes en réalité, et l'on peut dire que *l'ictère est fonction morbide de la cellule hépatique, comme la biligénie en est fonction normale*. Ici encore, suivant la loi de Cl. Bernard, la maladie n'est que l'état physiologique perverti et dévié.

Nous arrivons donc à cette conclusion générale, que l'ictère n'est que la traduction symptomatique de la résorption intra-hépatique du pigment biliaire normal ou modifié.

Cette résorption elle-même dépend de l'inversion du courant sécrétoire biliaire; la pression devenant plus élevée dans les voies biliaires que dans les lymphatiques, c'est par ceux-ci que s'évacuent les pigments sécrétés, pénétrant ainsi en plein torrent circulatoire, en même temps que les veines sus-hépatiques servent aussi à leur diffusion.

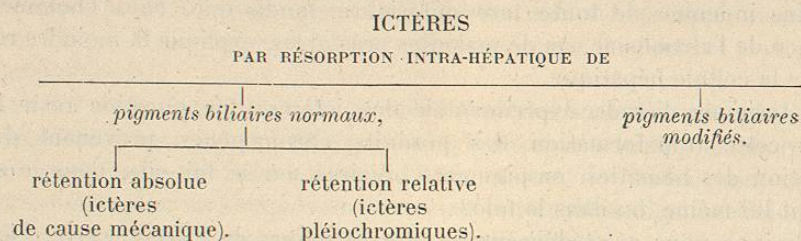
Les deux moments physiologiques de l'ictère sont donc bien définis : rétention et résorption dans le foie, d'où la *cholémie*. Nous verrons plus loin que celle-ci peut rester isolée, ou entraîner, comme conséquences cliniques, la *cholurie* et l'*imprégnation pigmentaire des téguments*, conjuguées ou dissociées, suivant les cas.

Pour tous les cas où existe un obstacle mécanique évident, la rétention biliaire est manifeste. Mais pour l'expliquer, au cours de ces ictères toxiques

expérimentaux, comme au cours de plusieurs variétés appartenant à la clinique humaine, il faut se rappeler cette apparence si spéciale de la bile notée au laboratoire par Stadelmann. Cette bile épaisse et surchargée de pigments ne trouve par le cholédoque qu'un écoulement insuffisant; elle stagne, provoque une hypertension dans le tractus biliaire, se résorbe enfin. Le parallélisme, noté dans les expériences, entre les modifications de la bile et l'apparition de l'ictère, prouve le bien fondé de cette théorie.

Ce qui importe ici, ce n'est donc pas tant la *quantité* que la *qualité* de la bile sécrétée, et à la notion de l'ictère *polycholique*, doit être substituée celle de l'ictère par *hypercholie pigmentaire*. On peut, avec Stadelmann, adopter pour cette catégorie de faits le nom d'*ictères pléiochromiques*.

On peut résumer ainsi l'ensemble des notions précédentes :



CHAPITRE VII

DES ANGIOCHOLITES ET DES CHOLÉCYSTITES

Pour bien comprendre comment naissent et évoluent les angiocholites, ou inflammations des voies biliaires, il ne faut jamais perdre de vue que la glande biliaire peut être réduite, schématiquement, à une cellule hépatique reliée au tube intestinal par un canal excréteur. Celui-ci, ou tractus biliaire, est à une de ses extrémités en continuité anatomique et physiologique directe avec la cellule hépatique, dont il constitue l'une des voies de décharge; il s'abouche, par son autre terminaison, dans le milieu intestinal, et en partage ainsi, dans une certaine mesure, les vicissitudes pathologiques.

Toute l'histoire des angiocholites est comprise entre ces deux pôles, hépatique et intestinal, et nous pouvons, *a priori*, prévoir une double origine possible, une double orientation du processus pathogénique.

Par la cellule hépatique, ce sont surtout des actions toxiques qui entreront en jeu, et la lésion évoluera *de haut en bas*, pour ainsi dire, au niveau d'abord des capillaires biliaires terminaux. A ce groupe des *angiocholites terminales descendantes, d'ordre toxique*, n'appartiennent encore que peu de faits bien connus; la pathologie expérimentale nous en offre un bel exemple dans l'intoxication phosphorée aiguë; l'histologie pathologique nous permettra d'en suspecter l'existence dans nombre de faits que nous aurons à examiner, au cours des cirrhoses, des hépatites aiguës ou subaiguës, etc. Pour le moment,

nous laisserons de côté toutes ces angiocholites que le microscope seul permet de constater.

Par la voie intestinale, au contraire, tout est différent: mode de début des angiocholites, pathogénie, évolution; il s'agit alors d'*angiocholites trunculaires, ascendantes, d'ordre infectieux*; des travaux récents⁽¹⁾ ont éclairé bien des points de leur histoire, et nous montrent l'extension très grande et l'importance capitale en pathologie hépatique de ce processus des *infections biliaires*; c'est lui que nous allons étudier dans ce chapitre.

L'angiocholite des troncs extra-hépatiques, ou des canaux interlobulaires, peut se présenter à l'état d'inflammation catarrhale ou suppurée.

Dans le simple catarrhe des voies biliaires, les canaux enflammés sont dilatés; leur muqueuse est épaissie, d'un rouge vif, tapissée par une couche d'un mucus louche et visqueux, qui peut même faire bouchon, et obturer ainsi, nous le verrons, l'extrémité ampullaire du canal de Vater. L'examen histologique montre que cet exsudat est formé de mucine, de leucocytes et de cellules desquamées provenant de l'épithélium cylindrique de revêtement.

L'angiocholite suppurée peut se présenter sous forme de types anatomiques très différents.

a) *Abcès miliaires disséminés*, formant dans tout le parenchyme du foie un nombre infini de petits abcès blanchâtres, gros comme des grains de mil ou de chènevis, et séparés par du tissu sain. Cruveilhier⁽²⁾ a admirablement décrit et figuré cette lésion, et en avait déjà soupçonné le siège dans les radicules biliaires.

Histologiquement, le pus peut être collecté dans la cavité même du canal biliaire dilaté (Joffroy), et toujours, en pareil cas, on trouve dans le foyer des cellules épithéliales cylindriques; ou bien il se forme par un mécanisme différent, à la périphérie, des conduits biliaires dont le diamètre varie de 20 à 40 μ (Charcot et Gombault). Ces *abcès péri-angiocholitiques* sont directement en contact avec le territoire hépatique voisin, aux dépens duquel ils peuvent s'étendre, devenant ainsi le point de départ de véritables abcès du foie.

b) Que la paroi du canal biliaire enflammé soit détruite, soit de dedans en dehors, soit en sens inverse, et il se formera sur son trajet un abcès dont le contenu sera directement teinté par la bile, un *abcès biliaire*. Les petites cavités ainsi formées, grosses comme des pois ou même des noisettes, renferment un muco-pus jaunâtre, contenant des leucocytes granuleux, de l'épithélium cylindrique, des masses amorphes de pigment jaune d'or; leur paroi est embryonnaire, ou même, dans les cas à marche lente, fibro-vasculaire et analogue à une véritable membrane pyogénique.

Quand, en même temps que l'angiocholite, il y a rétention biliaire, le parenchyme hépatique est d'un vert plus ou moins foncé, le contenu des petits abcès présente la même coloration, et peut simuler des foyers d'apoplexie biliaire; l'examen histologique seul montre la nature inflammatoire de la lésion.

Quand l'angiocholite suppurée reconnaît sa cause la plus fréquente, la

(1) On trouvera, dans la Thèse de E. DUPRÉ (*Les infections biliaires*, Paris, 1891), et dans une Revue générale du même auteur (*Gaz. des hôp.*, 22 août 1891), l'exposé d'importantes recherches personnelles, et la bibliographie très complète de la question. — Nous ferons à ces travaux de nombreux emprunts.

(2) CRUVEILHIER. *Atl. d'anat. pathol.*, 12^e livr., p. 6.