

Lille), la proportion des cas mortels soit beaucoup plus élevée au début que par la suite; c'est là une analogie de plus entre l'ictère grave et les maladies infectieuses épidémiques (Mossé).

Si au tableau clinique précédent nous voulons comparer celui des ictères graves secondaires, nous trouverons à relever et de grandes analogies et des dissemblances surtout étiologiques.

Il ne s'agit plus ici d'une affection protopathique, attaquant un sujet en pleine santé, mais bien d'un processus surajouté, contingent, survenant au cours et comme dénouement d'une maladie hépatique antécédente. Celle-ci est du reste très variable dans sa nature, et l'on doit distinguer deux groupes de faits :

A. L'ictère grave survient au cours d'un *ictère préexistant*; le type des faits de ce genre, c'est la cirrhose biliaire hypertrophique, où la terminaison par ictère grave secondaire est la règle. Dans les autres ictères par rétention biliaire, et en particulier dans l'ictère lithiasique, elle est bien moins fréquente.

B. Dans les affections hépatiques sans ictère, l'ictère grave peut s'observer également; il constitue une des manières de mourir pour les malades atteints de cirrhose alcoolique, de cancer du foie, de foie cardiaque.

C'est au nom de la multiplicité des conditions pathologiques antérieures du foie que l'on a pu considérer l'ictère grave comme un syndrome terminal commun, qui serait au foie ce que l'asystolie est au cœur, et en faire comme le prologue de la pathologie hépatique (Rendu).

Une telle manière de voir est légitime pour les ictères graves secondaires; elle ne prévaut pas contre la nature spécifique de l'ictère grave primitif, contre les lésions d'atrophie jaune aiguë qui sont si caractéristiques. Nous aurons à revenir sur l'interprétation de tous ces faits.

Cliniquement, les ictères graves secondaires débutent plus ou moins insidieusement, au cours de l'état morbide antérieur. Le malade est pris d'un malaise profond, d'agitation et d'hébétude, puis de délire, de spasmes localisés ou même de convulsions toniques ou épileptiformes; des troubles variés de la sensibilité, sous forme de plaques d'anesthésie ou d'hyperesthésie, se montrent (Stadelmann); peu ou pas de fièvre, ou même de l'hypothermie; hémorragies bien moins abondantes et multiples que dans l'ictère grave primitif, atrophie du foie cliniquement nulle ou médiocre, syndrome urologique analogue à celui que nous avons décrit plus haut; tels sont les traits symptomatiques habituels des ictères graves secondaires. La mort en est le plus souvent la conséquence.

L'anatomie pathologique donne, dans l'ictère grave primitif, des résultats assez frappants pour que le diagnostic puisse souvent être fait même sur la table d'amphithéâtre.

Le foie, dans les cas typiques, présente vraiment l'aspect de l'*atrophie jaune aiguë*. Dans une autopsie faite du dixième au quinzième jour de la maladie, on trouve le foie diminué de volume, pouvant peser moins de 1 kilogramme (500 grammes dans un cas de Quinquaud); il est mou et flasque, s'affaisse comme ridé dans une enveloppe devenue trop large. Il se coupe mal, est très friable, et la surface de section présente un aspect homogène, jaune d'ocre ou couleur de gomme gutte; peu de sang s'écoule hors des vaisseaux; la lobulation hépatique est mal reconnaissable; les vaisseaux biliaires et la vésicule sont vides, ou ne contiennent qu'un mucus peu coloré.

La lésion a-t-elle eu le temps d'arriver à un stade encore plus avancé, le parenchyme de l'organe ne forme plus qu'une pulpe boueuse et demi-diffuente. Dans d'autres cas, à l'atrophie jaune se mélangent plus ou moins irrégulièrement des zones plus denses d'atrophie rouge; des hémorragies punctiformes peuvent également marbrer le parenchyme hépatique.

Cette série d'aspects de la glande hépatique constitue la règle. Mais, si l'évolution clinique a été rapide, le foie peut conserver son volume, son poids, sa fermeté normale; il est seulement teinté plus ou moins par la bile, un peu exsangue, et plus facilement friable. Il peut même parfois sembler absolument sain à l'œil nu, ou être légèrement tuméfié et augmenté de poids (jusqu'à 2000 et 2200 grammes).

Mais les cas d'atrophie jaune aiguë sont de beaucoup les plus fréquents, si bien que, d'après Frerichs, sur 177 cas d'ictère grave, 7 fois seulement la lésion hépatique macroscopique faisait défaut.

Histologiquement, c'est sur la *cellule hépatique* que porte la lésion fondamentale, et celle-ci est essentiellement destructive, nécrobiotique.

Vient-on à faire des dissociations fraîches avec les produits du raclage de la pulpe hépatique, on trouve, suivant le degré et l'ancienneté de la maladie, toute une gamme de lésions cellulaires.

Dans les cas les plus avancés, il n'existe pour ainsi dire plus de cellules glandulaires; on ne trouve que des éléments atrophiés, irréguliers, semés de granulations pigmentaires, protéiques, ou graisseuses, et au centre desquels les réactifs colorants nucléaires ne décèlent plus de noyaux; protoplasmæ et noyau, tout l'édifice cellulaire est détruit.

Mêmes constatations sur les coupes, toujours friables et difficiles à pratiquer; l'ordination trabéculaire a disparu.

Si les lésions ont eu le temps d'évoluer plus lentement, le stroma conjonctif interlobulaire est épaissi, riche en cellules rondes, parfois comme fibroïde; Cornil et Ranvier n'ont cependant jamais constaté ces lésions interstitielles périlobulaires, au moins à un degré notable.

Cornil a de plus observé (1871) une néoformation abondante de pseudo-canalicules biliaires, pénétrant dans le tiers et même la moitié externe des lobules, pour y former un réseau anastomotique. Quelle est la valeur de cette lésion, du reste assez rare? S'agit-il, comme le suppose Waldeyer, d'un processus de réparation, par bourgeonnement épithélial des canalicules biliaires? on ne sait encore.

Mais il est certain que, dans des cas à issue mortelle, il peut y avoir un début de régénération hépatique; ainsi Neumann et Kolisko, dans un fait d'atrophie jaune aiguë, ont trouvé le foie bourré d'adénomes isolés ou confluent disposés autour des espaces porto-biliaires.

Dans les cas d'ictère grave à marche rapide, alors que le foie est peu ou point altéré à l'œil nu, les constatations histologiques sont tout autres.

La lésion peut être non plus généralisée, mais partielle. Dans les lobules voisins, dans le même lobule parfois, certaines trabécules hépatiques ont subi la fonte granuleuse ou granulo-graisseuse, alors que d'autres trabécules montrent seulement des cellules troubles, un peu tuméfiées et opaques, avec noyau mal coloré, que d'autres enfin semblent normales. Pas de réaction conjonctive, à peine quelques cellules rondes semées dans les espaces portes; pas de néo-canalicules biliaires.



Enfin, dans des cas encore plus embarrassants, la structure et l'ordination normale du foie sont conservées. Ces faits sont cependant rares, et d'autant plus que les progrès de la technique moderne permettent de mieux apprécier les lésions nucléaires, les formes diverses de nécrobiose cellulaire.

Même dans ces cas, du reste, l'analyse chimique montre que le foie est malade. Non seulement on trouve de la leucine et de la tyrosine, mais aussi un chiffre presque doublé de matières extractives (Quinquaud); Röhmman<sup>(1)</sup> a isolé de l'albumose, des peptones, de l'acide sarco-lactique, des acides amidés, de l'alanine.

Mais la leucine et la tyrosine prédominent toujours, dans le foie comme dans la bile, alors que normalement on ne constate jamais leur présence.

*Le sang* présente les caractères du sang dissous; il se coagule mal, et le sérum reste lie de vin. Sa teneur en urée est très faible, tandis qu'il contient un grand excès de matières extractives anormales, telles que la leucine, la tyrosine, la xanthine, l'hypoxanthine. De plus sa capacité respiratoire est très diminuée. Toute cette hématologie de l'ictère grave est du reste très insuffisamment connue, et demanderait de nouvelles recherches; elle montrerait, probablement, qu'à la période d'état de la maladie, alors que les urines sont *hypotoxiques*, le sang est *hypertoxique*, de sorte qu'il y a comme un rapport inverse entre l'état de saturation toxique des deux humeurs, suivant l'état de la perméabilité éliminatrice du rein.

*Les reins* sont gros, mous et pâteux; leur substance corticale est épaissie, d'un jaune verdâtre; les pyramides sont rouge lie de vin. Au microscope, on voit l'épithélium de certains tubuli trouble et tuméfié, ou en état de dégénérescence granulo-graisseuse; d'autres tubuli présentent seulement de l'infiltration biliaire, des cylindres hyalins.

Dans les cas où la lésion rénale atteint son maximum, les reins sont d'un blanc jaunâtre et présentent partout des lésions épithéliales en même temps que glomérulaires.

*La rate* est tuméfiée, friable, comme diffluite, présentant l'aspect typique des splénomégalies infectieuses.

*Le cœur* est mou, facile à déchirer, et présente souvent des lésions de dégénérescence granulo-graisseuse, surtout vers ses bords et à la pointe des ventricules. Il peut y avoir de l'endo-péricardite, des ecchymoses du péricarde.

*Dans les ictères graves secondaires*, le complexe anatomo-pathologique est un peu différent.

Le foie est doublement malade, par sa lésion première, initiale, et par la lésion surajoutée qui a déterminé le syndrome de l'ictère grave. Celle-ci, comme dans la forme protopathique, aboutit à la mort de la cellule, mais le plus souvent par voie de dégénérescence granulo-graisseuse. C'est donc toujours l'altération cellulaire, rapide et diffuse, qui constitue le véritable substratum anatomique des ictères graves.

Les autres lésions d'organes sont moins nettement accusées, plus banales, au cours des ictères graves secondaires. L'état du rein doit toujours être vérifié histologiquement; pour le rein, comme pour le foie, comme pour le cœur, l'examen à l'œil nu ne donne que des résultats très insuffisants.

<sup>(1)</sup> RÖHMANN. *Berlin. klin. Woch.*, 1888, n° 45 et 44.

La pathogénie des ictères graves a donné lieu à de longues controverses, et comporte encore bien des lacunes. Elle soulève deux questions fondamentales.

A. *Quelle est la nature de l'agent pathogène*, qui donne comme le branle au processus morbide? S'agit-il de microbes, s'agit-il de toxines, et, dans l'un ou l'autre cas, l'agent pathogène est-il d'origine extrinsèque ou autochtone?

L'origine microbienne directe de l'ictère grave ne repose encore que sur des données bien insuffisantes. Les bacilles signalés par Klebs, les microcoques d'Eppinger, de Hlava, de Balzer, n'ont donné lieu qu'à des constatations cadavériques, et leur valeur pathogénique est du moins très douteuse. Le microcoque en point simple, en point double, en chaînette, constaté par Boinet et Boy-Tessier dans le sang digital pendant la vie, dans les cellules hépatiques à l'autopsie, n'est guère mieux caractérisé. Le Gall a obtenu des cultures de staphylocoque doré avec le sang, dans deux cas d'ictère grave primitif. Girode<sup>(1)</sup>, de même, a pu, au cours d'un ictère grave pendant la grossesse, constater, pendant la vie comme après la mort, une infection généralisée par le staphylocoque doré; mais la préexistence de l'avortement aux constatations bactériologiques introduit ici une cause d'incertitude, et ramène à l'idée d'une infection surajoutée d'origine utérine. Dans deux autres cas d'ictère infectieux, c'est un bacille analogue au *bacterium coli* commune que le même auteur a constaté.

Depuis lors, différents agents pathogènes ont été constatés ou incriminés: streptocoques (Babès, Létienné et Lévy); staphylocoques, dans les formes hyperthermiques (Hanot); colibacilles, dans les formes hypothermiques (Hanot, Boix); proteus fluorescent (H. Jæger, V. Kolli); bacilles indéterminés.

Et à côté de ces faits peu concordants, souvent peu précis, que de constatations négatives, que de faits où l'examen de coupes du foie, les cultures même, n'ont décelé aucun micro-organisme!

La théorie microbienne de l'ictère grave, séduisante *a priori*, vraie probablement pour un certain nombre de faits, n'est donc pas encore pleinement démontrée, et ne saurait, en tous cas, être généralisée.

Peut-être est-ce dans l'intestin, plutôt que dans le foie ou même les voies biliaires, qu'il faudrait chercher à saisir l'agent pathogène: infection par les voies digestives, élaboration microbienne de toxines intestinales anormales, action destructive de ces toxines absorbées sur la cellule hépatique, tel pourrait être l'enchaînement des premiers actes morbides de l'ictère grave, et une telle conception cadrerait bien avec ce que nous savons de l'étiologie, de l'épidémiologie; elle établirait un lien de plus entre l'ictère grave et certains ictères infectieux bénins.

B. S'agit-il, au contraire, d'une toxine extrinsèque, directement ingérée et absorbée? Nous l'ignorons. Mais on peut, en tout cas, affirmer que c'est un poison soluble qui attaque et détruit la cellule hépatique, qu'il soit sécrété par les microbes autochtones devenus virulents, ou par des germes d'origine extrinsèque.

Ce poison a son analogue en chimie minérale, c'est le phosphore, et on sait qu'il y a presque identité entre les lésions et les symptômes de l'intoxication phosphorée aiguë et de l'ictère grave. On peut, au point de vue de la nocivité

<sup>(1)</sup> GIRODE. Quelques faits d'ictère infectieux. *Arch. de méd.*, janvier et février 1891.



hépatique, échelonner comme en une série ascendante la toluylène-diamine, le phosphore, le poison de l'ictère grave (Stadelman).

Cette ptomaïne, cette toxalbumine de l'ictère grave, rien ne dit, du reste, que l'origine microbienne en soit toujours la même, et plusieurs espèces bactériennes peuvent peut-être sécréter des toxines à réactions, pourrait-on dire, pseudo-phosphoriques.

Les recherches récentes sur les sérums cytolytiques spécifiques permettent même de supposer que des ferments pathologiques, d'excessive nocivité, peuvent intervenir et exercer sur la cellule hépatique une action élective. Expérimentalement, Delezenne (1) a pu chez le chien déterminer une atrophie jaune aiguë avec lésions strictement limitées au foie, en injectant 2 à 4 centimètres cubes par kilogramme d'animal de sérum de canard rendu hépatolytique. C'est assurément là l'expérience récente la plus suggestive en matière d'ictère grave, et elle plaide bien plus en faveur d'une pathogénie par cytolysse chimique que par infection.

Mais laissons là ces hypothèses, revenons aux faits démontrés. Ils nous conduisent à admettre, avec Bouchard (2), une auto-intoxication complexe; que le poison pathogène soit apporté directement par la veine porte, ou qu'il s'accumule dans le foie à cause de l'énorme vascularité de cet organe, il attaque la cellule hépatique, l'atteint plus ou moins profondément dans sa vitalité et ses fonctions.

Du même coup, le foie perd sa fonction d'arrêt pour les poisons, les peptotoxines absorbées; il les laisse passer dans le courant sanguin. Il n'élabore plus ou élabore d'une façon viciée les produits normaux de l'assimilation digestive; au lieu de faire de l'urée, il ne fait plus que des substances extractives moins oxydées et plus toxiques.

A ces causes d'intoxication s'ajoute l'imprégnation biliaire des tissus et des humeurs, la rétention de la bilirubine et des acides biliaires, jusqu'au jour où la fonction biligénique devenant à son tour supprimée, il y a vraiment suppression fonctionnelle du foie, *asphyxie hépatique* suivant l'expression de Jacoud, *acholie vraie*.

Pour échapper aux conséquences de cette auto-intoxication cumulée, la meilleure défense de l'organisme, c'est l'émonction rénale; que le malade continue à uriner largement, et la crise urinaire et toxique pourra achever la guérison.

Mais trop souvent il n'en va pas ainsi, et le rein devient, à son tour, insuffisant. Qu'il soit déjà malade antérieurement, ou qu'il ne résiste pas à l'agression du poison pathogène d'abord, et ensuite des toxines secondaires, et la néphrite aiguë se montrera, avec son cortège propre d'oligurie et de symptômes urémiques.

Ainsi se superposent et se combinent les toxicités de l'agent pathogène initial, et des intoxications acholique et urémique, en même temps que l'organisme perd ses moyens naturels de défense. Si donc l'infection est peut-être au point de départ de l'ictère grave, c'est l'intoxication qui nous en explique les étapes.

Pour les ictères graves secondaires, ce que les recherches récentes nous ont

(1) DELEZENNE. *Acad. des sc.*, 15 août 1900.

(2) C. BOUCHARD. *Auto-intox. dans les maladies*, 1888, p. 250.

appris des infections biliaires semble nous apporter l'explication pathogénique. Qu'il s'agisse d'une maladie ictérique ou non, aussi longtemps qu'un nombre suffisant de cellules hépatiques reste inaltéré, les accidents graves sont conjurés. Ils apparaissent en même temps que l'insuffisance hépatique, mais moins bruyants et moins complets que dans l'ictère grave primitif.

Or bien souvent, ce qui intervient pour provoquer cette lésion cellulaire tardive, c'est l'infection biliaire; toute l'histoire des angiocholites, de la lithiase biliaire, de la cirrhose biliaire hypertrophique, en donne les preuves.

Le diagnostic de l'ictère grave primitif trouve son plus grand écueil dans l'empoisonnement phosphoré aigu. Une fois, dans ce dernier cas, l'ictère constitué, le tableau symptomatique est vraiment presque le même, mais la marche antérieure des accidents est autre; après l'absorption du phosphore, il y a eu immédiatement des phénomènes graves de gastro-entérite douloureuse, aiguë, avec vomissements et déjections à odeur alliacée spéciale; puis tout s'est calmé, et ce n'est qu'après une rémission trompeuse de 3 à 4 jours que se montrent l'ictère et la tuméfaction douloureuse du foie. Cette évolution en deux temps est un des bons signes différentiels entre les ictères graves d'origine phosphorée et infectieuse.

Les indications thérapeutiques, au cours des ictères graves, sont des plus nettes.

D'abord, et avant tout, tenir libre la voie d'émonction rénale, et la diète lactée trouve ici son application formelle. On pourra y joindre l'action de grands lavements froids, faiblement antiseptiques, répétée matin et soir.

Le régime lacté, à lui seul, diminue déjà la production des toxines digestives (Bouchard); l'antiseptie intestinale concourra puissamment au même but. On donnera donc les salicylates insolubles de naphthol, de bismuth, le salol au besoin, le benzonaphthol, et cela à doses fractionnées et souvent répétées.

Une autre indication sera tirée de l'état des combustions organiques; la destruction de la matière azotée est troublée, n'aboutit qu'à la formation de produits insuffisamment oxydés, peu solubles, difficiles à éliminer, et toxiques. Pour les faire arriver à l'état d'urée, on pourra recourir à la médication oxydante, par le benzoate de soude, les inhalations d'oxygène. Dans le même but, on a préconisé les injections sous-cutanées d'essence de térébenthine ozonisée et diluée (1); mais cette médication ne doit être essayée qu'avec la plus grande prudence, à cause des propriétés irritantes de la térébenthine pour l'épithélium rénal. Le rein des ictériques doit, avant tout, être respecté.

Voilà quelles sont les indications fondamentales. D'autres, moins spéciales, seront tirées de l'état général du malade, de la fièvre, de la tendance aux hémorragies.

A cet égard, les formes hyperthermiques peuvent donner lieu à des indications spéciales, et notamment à l'emploi de la médication des grandes infections fébriles. Les draps mouillés, les bains froids, peuvent donner les plus beaux succès, comme dans un fait que j'ai publié d'ictère grave hyperthermique, au cours de la grossesse, où par les bains froids j'ai pu obtenir la guérison avec continuation, sans accident, de la grossesse (2). Mais l'hépatique supporte en général mal la réfrigération, et les bains ne devront être donnés qu'avec grandes précautions, et à des températures très modérées, 24° à 25° par exemple.

(1) J. CARREAU. *Anal. in Revue des sc. méd.*, 1891, p. 568.

(2) A. CHAUFFARD. *Journal des Praticiens*, 1895, p. 505.