

Cette *cirrhose biliaire expérimentale* échancre ainsi les lobules hépatiques, par une série de prolongements dont on a comparé la forme à celle de têtes de serpent, et en amène peu à peu l'atrophie. En même temps, les cellules hépatiques subissent une destruction progressive, ou se transforment sur place en tissu fibreux.

De plus, on trouve des lésions d'angiocholite et de péri-angiocholite, avec petits abcès biliaires, dus probablement, ajoutent Charcot et Gombault, à la présence de nombreux vibrions dans la bile altérée au-dessus de la ligature.

L'ensemble de ces lésions est très comparable à celles que l'on observe au cours de l'obstruction calculeuse du cholédoque ou de la cirrhose hypertrophique avec ictère.

Comparant ces lésions de la cirrhose biliaire avec celles de la cirrhose atrophique, Charcot et Gombault (1) arrivent à résumer leur opposition dans les termes suivants, qui sont devenus classiques : *La cirrhose atrophique est une hépatite interstitielle d'origine veineuse par phlébite des veines portes interlobulaires et prélobulaires; elle est à la fois annulaire, multilobulaire et extra-lobulaire. La cirrhose hypertrophique biliaire est insulaire, péri-lobulaire et intra-lobulaire.* Nous verrons qu'avec quelques adjonctions de détail cette double formule est restée vraie dans son ensemble.

A la description de Charcot et Gombault, Chambard (2) ajoute un détail intéressant : c'est qu'après la ligature du cholédoque il existe, dans la zone moyenne des lobules, des foyers triangulaires où les cellules hépatiques sont claires et comme vitreuses, sans noyau colorable et présentant tous les caractères de la nécrose dite de coagulation.

Telle était, vers 1877, la systématisation admise pour les cirrhoses du foie. Elle contenait une grande part de vérité, mais le cadre était trop étroit, et une série d'autres formes de sclérose hépatique ont conquis depuis leur droit à l'existence.

C'est ainsi que Hutinel, et presque simultanément Sabourin, observaient en 1881 la cirrhose hypertrophique grasseuse des tuberculeux alcooliques; que Kelsch et Kiener étudiaient l'hépatite et la cirrhose paludéenne; que Hanot et Chauffard, en 1885, étudiaient la cirrhose hypertrophique pigmentaire du diabète sucré; que Hanot et Lauth, tout récemment, faisaient de même pour la cirrhose tuberculeuse du foie.

D'autre part, les types cliniques des grandes formes de cirrhose ne sont pas tellement immuables qu'ils ne puissent, dans une certaine mesure, se combiner, et Dieulafoy (3) créait pour ces cas intermédiaires la dénomination de *cirrhoses mixtes*.

Dans ces dernières années, sous l'influence de l'extension chaque jour plus grande prise en pathologie expérimentale par les doctrines de la chimiotaxie, de la phagocytose, et des actions toxiques, notre conception générale des cirrhoses s'est transformée. J'ai montré que, là où nous n'étions habitués à considérer que des lésions et des états pathologiques, il fallait voir un *processus de défense organique*, une *manière de résister* du foie, « un indice qui trahit la

(1) CHARCOT et GOMBAULT. Contribution à l'étude anatomique des différentes formes de la cirrhose du foie. *Arch. de phys.*, 1876, p. 455.

(2) CHAMBARD. *Arch. de phys.*, 1877, p. 718.

(3) DIEULAFOY. *Manuel de path. int.*, t. II, p. 189; et E. GUITER. *Des cirrhoses mixtes*. Thèse de Paris, 1881.

médiocre intensité d'action de l'agent irritant, en même temps que la défense de l'organe devant l'agression; si bien que la cirrhose semble, jusqu'à un certain point, une réaction protectrice, au moins à son début, une sauvegarde de l'intégrité cellulaire du foie. Mais cette lésion scléreuse devient à son tour perturbatrice et pathogène, tient sous sa dépendance une série de symptômes, constitue enfin une maladie hépatique autonome, ayant son évolution, ses complications, sa gravité personnelle (1).

De nombreux exemples, empruntés à la pathologie humaine ou expérimentale, permettent de dire que la réaction dégénérative ou scléreuse du foie « est toujours affaire de nocivité, de doses et de durée, du type *fort* ou *faible* de l'agression organique subie (2) ». Le même poison peut ainsi, suivant son déterminisme d'action, provoquer toute une gamme de réactions très variées.

La chimiotaxie, positive ou négative, est la première expression de ce complexe réactionnel.

C'est par *hyperleucocytose locale* que se fait l'afflux diapédétique des leucocytes qui vont, de connivence avec les cellules hépatiques, jouer le rôle de phagocytes, intervenir dans la lutte contre les microbes, toxines ou poisons (A. Chauffard). Ceux-ci sont apportés par des canaux vecteurs, biliaires ou sanguins, et ainsi s'explique la systématisation péricanaliculaire des cirrhoses au début.

D'après Achard et Lœper (3), dans ces réactions scléreuses des organes, il existe toujours une réaction mononucléaire locale très abondante, à laquelle s'ajoute la prolifération des éléments conjonctifs et souvent des mastzellen.

Nous comprenons donc maintenant quelle est la signification de ces infiltrations embryonnaires, de ces traînées ou nappes diapédétiques, toujours signalées au début ou au cours des cirrhoses, et qui ne sont que *la figuration histologique d'une chimiotaxie positive*, d'une barrière protectrice opposée à l'action nocive du poison pathogène.

Ainsi s'est complété peu à peu ce chapitre si vaste de la pathologie hépatique, et chaque nouveau progrès nous a amené à une compréhension plus large des lésions, et surtout de la pathogénie.

CHAPITRE XVII

ÉTIOLOGIE ET CLASSIFICATION GÉNÉRALE DES CIRRHOSSES

L'étiologie des cirrhoses hépatiques n'échappe pas à la grande loi qui commande le développement de toutes les cirrhoses viscérales, et d'après laquelle toute cirrhose est nécessairement un *processus secondaire*. Qui dit sclérose dit lésion consécutive et subordonnée à une irritation préalable, mode réactionnel

(1) A. CHAUFFARD. Formes cliniques des cirrhoses du foie. *Rapport au congrès de Moscou*, août 1897.

(2) A. CHAUFFARD. *Traité de path. génér.* de Ch. Bouchard, t. V, octobre 1900.

(3) CH. ACHARD et M. LOEPER. *Bull. Soc. de biol.*, 1901, p. 219.

suisant lequel le tissu conjonctif répond à une incitation morbide quelconque, pourvu que celle-ci soit suffisamment intense et prolongée.

Cette irritation pathogène du stroma conjonctif du foie, nous en connaissons déjà en partie les voies d'apport, au moins les deux principales, *la voie vasculaire sanguine et la voie biliaire*. Il en reste une troisième, extrinsèque celle-là, indirecte et détournée, *la voie capsulaire*, par laquelle l'agent irritant pourra de proche en proche envahir le foie, par contiguité, ou par l'intermédiaire peut-être des réseaux lymphatiques.

Ces données fondamentales, dues au concours de l'anatomo-physiologie et de la pathologie expérimentale, nous donnent déjà les éléments d'une première classification des cirrhoses du foie. Mais elles ne tiennent nul compte d'un autre élément d'importance aussi majeure, *l'élément étiologique*. Or une cirrhose du foie n'est nettement définie que quand on en connaît trois termes : l'agent pathogène initial, la voie d'apport de cet agent et, par suite, la topographie des lésions conjonctives réactionnelles qu'il provoque, enfin le mode d'évolution de ces lésions.

Connaître, dans chaque cas particulier, ces trois termes, serait un idéal dont nous sommes encore bien éloignés. Nos notions se sont cependant singulièrement élargies grâce à l'effort de ces dernières années, et nous pouvons essayer de concilier dans une même classification l'élément causal et l'élément anatomique. Ce ne sera là qu'un cadre provisoire, et tout relatif à l'état actuel de nos connaissances; il aura du moins l'avantage de nous faire voir dans leur aspect général, et dans leurs rapports réciproques, l'ensemble des faits que nous aurons à étudier dans les chapitres suivants.

Voici le tableau dans lequel peut se résumer cette classification à la fois anatomique et étiologique.

CIRRHOSSES.	a. toxiques	{	1° VASCULAIRES.		
			1° par poisons ingérés.		
			2° par poisons autochtones.		
	b. infectieuses	{	1° par microbisme direct.	{	locale.
			2° par toxi-infection		
	c. dystrophiques	{	1° par artério-sclérose.		
			2° par stase sus-hépatique.		
	2° BILIAIRES.				
	a. par rétention biliaire.				
	b. par angiocholite radulaire.				
3° CAPSULAIRES.					
a. par périhépatite chronique localisée.					
b. par péritonite chronique généralisée.					

1° Le premier groupe des cirrhoses vasculaires sanguines comprend les *cirrhoses toxiques*. Qui eût, il y a quelques années, prononcé ce mot de cirrhose toxique du foie, n'aurait certainement suggéré à l'esprit d'un médecin qu'une idée bien simple : celle d'une cirrhose due à l'abus de l'alcool. Aujourd'hui, le mot d'*intoxication* est devenu bien autrement compréhensif; nous connaissons mieux les poisons venus du dehors, et, dans l'organisme même, la production de toxines nous apparaît comme un processus incessant, inhérent au fonctionnement même de la vie normale. Étant donné de plus le rôle majeur que joue le foie dans les intoxications, et particulièrement dans celles d'origine

digestive, on ne s'étonnera plus de la complexité des intoxications cirrhogènes qui peuvent retentir sur le foie.

Au premier rang des poisons ingérés producteurs de cirrhose, il faut placer les boissons alcooliques prises en excès. Cette notion traditionnelle a été confirmée par l'expérimentation. En 1860, Perrin, Lallemand et Duroy, calculant les proportions d'alcool ingéré retenues par les différents viscères, montraient que le sang en retenait une partie, le cerveau deux et le foie quatre. Si l'introduction de l'alcool se faisait non plus par la voie digestive, mais par la voie intra-veineuse, on en retrouvait, pour les mêmes proportions dans le sang et le cerveau, deux parties seulement dans le foie.

La clinique confirme ces données expérimentales, en montrant que chez les individus qui s'alcoolisent par la voie respiratoire, comme quelques ouvriers exposés aux vapeurs alcooliques des caves ou des distilleries, les cirrhoses sont relativement bien moins fréquentes que chez les buveurs.

Mais l'alcool ingéré n'est pas un composé chimique constant et univoque; bien loin de là. Comme il y a plusieurs alcools, il y a plusieurs modalités possibles de l'alcoolisme. Dujardin-Beaumetz et Audigé ont établi cette loi expérimentale : que la toxicité des alcools est directement proportionnelle aux poids moléculaires et aux points d'ébullition de ces alcools; ainsi, les différents alcools qui entrent dans la composition des eaux-de-vie du commerce ont un pouvoir toxique sérié, minimum pour l'alcool éthylique, et maximum pour l'alcool amylique.

A ces alcools multiples souvent mélangés, s'ajoutent des produits accessoires, tous toxiques, et dus, pour la plupart, à des distillations insuffisantes. Tels sont les aldéhydes, les éthers, les acétates d'éthyle, d'amyle, le furfurol, récemment étudié dans ses effets par Lépine, Magnan et Laborde.

Les expériences de ces derniers auteurs ont mis en lumière l'extrême toxicité des *bouquets*, des huiles de vin, françaises et surtout allemandes, qu'on ajoute aux alcools du commerce pour les aromatiser, et des essences artificielles que l'on incorpore dans certaines liqueurs aromatiques.

D'autres éléments sclérogènes existent encore dans les boissons alcooliques, Tels sont le plâtrage et l'acidité excessive des vins (Lancereaux), les matières colorantes ajoutées, le vinage au moyen d'alcool de grains.

L'unité de l'intoxication causale est donc plus apparente que réelle, et là se trouve peut-être l'explication de la multiplicité des types anatomiques que nous verrons appartenir à la cirrhose alcoolique; il est probable qu'il s'agit là de réactions différentes à des agents irritants différents.

Ce rôle cirrhogène des boissons alcooliques, nous le verrons nettement affirmé par la clinique; dès maintenant nous pouvons en donner les preuves expérimentales.

Straus et Blocq⁽¹⁾ ont injecté à des lapins, par voie stomacale, une dose moyenne de 10 grammes d'alcool absolu par jour. La plupart des animaux meurent dans les premiers mois, quelques-uns plus tardivement, et l'un d'entre eux n'a été tué qu'au bout d'un an.

Le foie de ces lapins alcoolisés est ferme, la structure lobulaire en est plus accusée que normalement. Vers les 3^e ou 4^e mois, les lésions histologiques

(1) STRAUS et BLOCQ. *Arch. de physiol.*, t. 1, 1887, p. 409.

deviennent appréciables, sous forme d'infiltration embryonnaire des espaces portes. Vers le 7^e mois, certains lobules sont complètement encerclés par ce tissu riche en cellules rondes, mais qui n'arrive pas à l'état scléreux. Le maximum des lésions atteint les canaux portes de moyen et de petit calibre, sans prédominance spéciale autour des veines portes. Les veines sus-hépatiques restent saines. Quant aux cellules hépatiques, elles ne sont lésées qu'aux confins des espaces portes, soit par compression et atrophie, soit par le fait de l'immigration leucocytaire.

Toutes les recherches sur le foie alcoolique expérimental n'ont pas donné des résultats concordants. Déjà, en 1879, Sabourin⁽¹⁾ avait alcoolisé des cobayes en leur faisant boire des solutions alcooliques titrées et de plus en plus concentrées, et ce qu'il avait obtenu (après une survie maximum de 4 à 6 semaines), c'est de la stéatose centro-lobulaire, avec phlébite capillaire autour des veines sus-hépatiques.

Récemment, une nouvelle série d'expériences portant sur 20 lapins a été publiée par A. Laffitte⁽²⁾. Les doses employées variaient par jour : pour le vin entre 40 et 500 grammes; pour l'alcool à 95 degrés entre 2 et 15 grammes, pour la liqueur d'absinthe entre 15 et 40 grammes.

Le liquide alcoolique était mélangé à du son que l'on donnait aux animaux le matin à jeun, et le mélange était bien accepté au bout de quelques jours. La durée de l'expérience a pu varier entre 15 mois et quelques semaines, et beaucoup de lapins ont survécu entre 8 et 10 mois.

Or, d'après ces expériences de A. Laffitte, l'intoxication chronique des animaux par les boissons alcooliques (vin, alcool, absinthe) ne produit pas sur le foie des lésions comparables à celles de la cirrhose dite alcoolique.

Le foie alcoolique expérimental est légèrement augmenté de volume, plus ou moins congestionné, mais sa surface est lisse, non granuleuse, et le parenchyme n'est pas induré.

La lésion histologique provoquée est essentiellement cellulaire, sans association de phlébite ni d'artérite.

La cellule hépatique perd d'abord ses angles et s'allonge, tandis que les capillaires s'élargissent, mais les contours cellulaires restent visibles, et le noyau se colore bien.

Dans une deuxième période, les cellules deviennent cylindriques ou fusiformes, leurs limites respectives ont disparu, et leur individualité n'est plus reconnaissable que par la persistance du noyau plus ou moins atrophié.

Un peu plus tard, les cellules disparaissent presque complètement, et ne sont plus représentées que par de minces filaments protoplasmiques, mal colorés et disposés en réseaux; les noyaux ont disparu; les capillaires radiés sont énormément dilatés.

Quant à la trame conjonctivo-vasculaire, elle reste le plus souvent inaltérée; si, dans quelques cas exceptionnels, elle présente quelques noyaux embryonnaires de plus qu'à l'état normal, c'est à la coexistence de lésions profondes de la muqueuse gastrique qu'il faut rapporter cette légère réaction interstitielle.

Si Straus et Blocq ont obtenu les résultats tout différents que nous avons

⁽¹⁾ C. SABOURIN. *La glande biliaire de l'homme*, 1888, p. 100.

⁽²⁾ A. LAFFITTE. *L'intoxication alcoolique expérimentale et la cirrhose de Laënnec*. Thèse de Paris, 1892.

exposés, c'est, dit A. Laffitte, parce qu'ils opéraient par tubage, et que le contact de la sonde flexible en gomme suffit à provoquer des lésions congestives et ulcéreuses de la muqueuse gastrique, qui retentissent sur le foie par voie sanguine ou lymphatique, et faussent l'interprétation des lésions observées.

En réalité, d'après les expériences plus récentes de de Rechter, l'alcool peut, suivant les conditions dans lesquelles il intervient, provoquer des réactions toutes différentes : la stéatose hépatique ne se produirait que si l'alcool est donné à hautes doses, et pendant un temps relativement court; la cirrhose serait le fait des petites intoxications longtemps continuées, et aurait été obtenue, typique et sans lésions dégénératives, sur quatre lapins et un chien. Ces données expérimentales concordent bien avec les constatations de la clinique, et nous expliquent l'état si différent du foie chez l'ivrogne qui meurt de delirium tremens, et chez l'alcoolique invétéré, buveur de vin depuis de longues années.

Après l'alcool, il faut citer le *plomb* comme agent provocateur de cirrhose. La rétraction vasculaire du foie chez certains saturnins peut, d'après Potain⁽¹⁾, devenir permanente, aboutir à une véritable atrophie cirrhotique, avec ou sans ascite, mais souvent curable. Expérimentalement, A. Laffitte a pu, chez quatre lapins, reproduire cette cirrhose saturnine du foie.

Chez les fondeurs en cuivre, Lancereaux⁽²⁾ a observé une cirrhose anthracosique d'aspect pigmenté tout spécial; les poussières charbonneuses dégluties et transportées jusque dans le foie y provoquent une hépatite interstitielle, comparable aux scléroses pulmonaires des pneumoconioses.

Il est certain que d'autres agents toxiques ingérés peuvent provoquer des réactions hépatiques interstitielles, tel le naphthol (Bouchard), peut-être le mercure, le sulfate acide de potasse (Lancereaux), etc.... D'une manière générale, tout toxique agissant pendant longtemps, et à petites doses, peut devenir sclérogène.

Au second groupe des cirrhoses toxiques appartiennent les cirrhoses, bien moins connues, dues à l'action de *poisons autochtones*. On sait, et les travaux de Bouchard nous en ont donné maintes preuves, combien souvent les déviations prolongées de la nutrition, les dyscrasies acides en particulier, aboutissent à une période *viscérale* de l'adulteration chronique des humeurs et des plasmas. Peut-il en résulter une cirrhose du foie, existe-t-il surtout une cirrhose hépatique goutteuse, comparable à la néphrite goutteuse? Rendu⁽³⁾ est disposé à l'admettre, et, de fait, Hanot signale dans sa thèse deux cas de cirrhose hypertrophique chez des goutteux avérés, porteurs de tophus. D'autre part, Ebstein⁽⁴⁾, après ligature des uretères du coq, ou destruction rénale progressive par injections sous-cutanées répétées de petites doses de chromate neutre de potassium, provoque l'imprégnation uratique de tous les tissus, et en particulier des foyers de nécrose autour d'infarctus uratiques disséminés dans le foie. L'existence de cirrhoses goutteuses du foie, si elle n'est pas démontrée, est donc assez vraisemblable.

De même, au cours du diabète, nous trouverons une cirrhose toute spéciale, bi-veineuse, avec surcharge pigmentaire et mélanodermie (Hanot et Chauffard),

⁽¹⁾ POTAIN. De l'atrophie du foie dans l'intox. saturn. *Sem. méd.*, 1888, p. 250.

⁽²⁾ LANCEREAUX. *Union méd.*, 1886.

⁽³⁾ RENDU. Art. Goutte du *Dict. encycl. des sc. méd.*

⁽⁴⁾ EBSTEIN. *La goutte*, trad. franç., Paris, 1887.