

Bibliothèque numérique

medic@

**Chauffard, Anatole. - Pathogénie de
l'ictère de l'adulte**

*In : Semaine médicale, 1907, 27.
pp. 25-9*

CLINIQUE MÉDICALE

Hôpital Cochin. — M. A. CHAUFFARD.

Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte.

Si en pathologie hépatique l'ictère est toujours le symptôme le plus objectif et, en apparence tout au moins, le plus caractéristique, il est bien souvent, dans l'ordre pathogénique, d'interprétation complexe et difficile. Tel est assurément le cas pour cette variété d'ictère qui commence à la naissance et dure autant que la vie, souvent pendant une longue suite d'années, l'*ictère congénital de l'adulte*. Un cas très typique, que nous avons pu longuement étudier, va nous montrer comment, d'après les données modernes de la physiologie pathologique, nous pouvons en comprendre la pathogénie et l'évolution.

L'histoire de notre icterique est des plus simples. C'est un jeune homme de vingt-quatre ans, de taille moyenne, à cheveux noirs, à barbe brune, d'aspect un peu délicat. Les téguments présentent une coloration jaune d'or, plus accentuée encore au visage et aux mains que sur les parties couvertes du corps; même coloration très icterique des conjonctives. Aucun antécédent hérititaire ou familial d'ictère ou d'affections hépatiques. Dans les antécédents personnels, nous ne trouvons à relever qu'une diptétrie avec croup dans la première enfance, et, à onze ans, un état d'anémie très intense avec faiblesse extrême, ayant duré au moins un mois, traitée par des injections de sérum, des inhalations d'oxygène, et suivie d'une aggravation notable de l'ictère.

De huit à dix-huit ans, épistaxis répétées et abondantes, survenant surtout pendant la saison chaude; elles ne se sont pas renouvelées depuis lors.

C'est le lendemain de la naissance que le père du malade constata chez son fils une teinte franchement icterique des téguments, et, étant médecin, il pensa même alors que l'enfant ne tarderait pas à succomber. Il n'en fut rien, l'enfant s'éleva sans peine, tout en restant atteint d'un icterus très prononcé et à peu près permanent. Cet icterus varie en intensité dans une certaine limite, et même parfois, trois ou quatre jours par an environ, semble s'atténuer notablement, laissant un teint pâle et subictérique. Les conditions d'aggravation de l'ictère sont des plus nettes: marche prolongée, longs trajets en chemins de fer, fatigues musculaires. Au contraire l'*influence du régime alimentaire est nulle*, et notre jeune homme peut impunément prendre les mets les plus divers: il s'abstient cependant, par hygiène, de vin et de boissons alcooliques.

La région du foie n'est d'ordinaire pas douloureuse, mais parfois, après des fatigues musculaires plus grandes, apparaît pendant une huitaine de jours une sensation de pesanteur au niveau de l'hypocondre droit, avec icterus plus prononcé, inappétence, légère élévation de température, et parfois de vraies crises douloureuses locales imputables, peut-être, à une cholelithiasis secondaire. Celles-ci ont débuté vers l'âge de quatorze ans, peu intensives et assez mal localisées, ressemblant à des crampes d'estomac, et disparaissant au bout de dix à quinze minutes par le décubitus horizontal et l'immobilité.

A dix-huit ans, après un abus de boissons glacées, crise beaucoup plus intense de douleurs épigastriques, qui dura près de cinq heures. Depuis cette époque, en six ans, une vingtaine de crises de ce genre se

sont montrées, irrégulières comme apparition, et sans étiologie précise; trois ou quatre fois les crises furent subintenses, et se renouvelèrent deux ou trois jours de suite. Chacune de ces crises est suivie d'une recrudescence de l'ictère et d'urines plus foncées.

La dernière crise survint en septembre dernier, très douloureuse, et le malade percut nettement sous le rebord costal droit une petite tumeur arrondie, piriforme, peu douloureuse, et ressemblant, dit-il, à une vésicule distendue; une purgation de calomel fut prise, et les six ou sept selles qui furent obtenues se trouvèrent uniquement composées d'une bouillie vert épинard et d'un liquide verdâtre moins foncé.

Les garde-robés ne sont jamais décolorés, ni couleur de mastic; leur teinte varie du jaune plus ou moins clair au jaune brun, et l'analyse chimique y montre nettement la présence de pigments biliaires et d'urobiline.

Les urines sont d'un jaune orange ou rougâtre et ont, à chaque examen, montré la présence d'une quantité notable d'urobiline, tandis que les pigments biliaires recherchés par la méthode très sensible de Grimbert ont toujours fait défaut.

La réaction de Hay est très faiblement positive.

Ajoutons qu'il n'y a jamais eu ni de prurit cutané, ni de tendances hémorragiques ou hémophiliques, que les réflexes rotuliens sont normaux, que le pouls varie entre 65 et 72, que l'examen des différents organes ne montre aucune lésion.

Le foie, examiné à maintes reprises, dépasse peu ou pas le rebord costal, et son diamètre vertical mammellaire varie entre 11 et 12 centimètres. Autant qu'on peut juger, son bord est souple et non déformé.

La rate est au contraire grosse et dure, facile à palper, et mesure 13 centimètres en hauteur, sur au moins 15 en largeur. Cette tuméfaction splénique a été constatée pour la première fois vers l'âge de neuf ans, n'a jamais disparu depuis, et semble aujourd'hui rester toujours à peu près la même.

L'examen des régions ganglionnaires ne montre aucune adénopathie.

Avant d'entrer dans l'examen plus détaillé et la discussion de ce cas, voyons comment se répartissent, au point de vue clinique, les faits déjà publiés d'ictère congénital.

Trois groupes de faits, très nettement différenciés, doivent être distingués.

Le premier groupe appartient aux icteres congénitaux étudiés en 1892 par M. Thomson (1) (d'Edimbourg), et dont il avait réuni dans sa monographie 50 cas, auxquels M. Rolleston (2) en a ajouté 14 plus récents, et également empruntés à la littérature anglaise.

Rien de plus net et de plus identique que les faits de ce genre. L'enfant naît icterique et il le reste, avec un gros foie et une grosse rate; les urines sont chargées de pigments biliaires, les fèces décolorées; des hémorragies apparaissent, ombilicales, muqueuses ou cutanées, et la mort survient dans un délai qui, 30 fois sur 50, a été inférieur à un mois, et ne semble jamais dépasser huit à neuf mois.

A l'autopsie, lésions évidentes d'angiocholécystite, et cirrhose biliaire, avec ou sans oblitération fibreuse du cholédoque et dilatation en amont des voies biliaires.

Ajoutons que la maladie est souvent familiale, que l'héredo-syphilis en est probablement une des principales causes efficientes,

et que parfois, dans ces familles à ictere congénital, on a vu guérir des cas de ce genre à évolution plus bénigne.

A coup sûr, notre malade n'a rien à voir avec cette première catégorie de faits cliniques et anatomo-pathologiques.

La différenciation devient, au contraire, beaucoup plus délicate si nous nous reportons à des observations, relativement peu nombreuses, mais d'autant plus précises qu'elles reposent sur des constatations directes d'ordre chirurgical.

Le plus beau cas de ce genre me paraît être celui qui a été récemment publié par M. Körte (1).

Une femme de vingt-six ans était devenue icterique vers l'âge de six mois, en même temps que s'étaient montrées des douleurs abdominales. Depuis cinq ans, environ tous les quinze jours reviennent des coliques douloureuses, avec sensation de tuméfaction abdominale, aggravation de l'ictère, fèces décolorées.

Le moment où la malade est examinée, elle est depuis quatorze jours en état d'ictère foncé, avec douleurs dans l'hypocondre droit; le foie est hypertrophié et déborde les côtes de deux travers de doigt; la vésicule paraît tendue, grosse comme une noix, douloureuse à la palpation; la rate est tuméfiée et facilement perceptible; les fèces sont décolorées, les urines chargées de pigments biliaires.

Voici maintenant les constatations faites au cours de l'intervention opératoire: périhépatite et péricholécystite, obstruction cicatricielle du cholédoque tout près de son extrémité duodénale; dilatation de la vésicule et surtout du cholédoque en amont de l'obstacle, le canal étant devenu du volume d'une anse d'intestin grêle; dans le cholédoque et la vésicule, liquide muqueux, grisâtre, contenant des flocons de pus.

Je laisse de côté les détails opératoires, et signale seulement que la malade mourut le sixième jour, ayant rendu du sang par la bouche et par le drain cholédoien; l'hémorragie avait pour point de départ, dans le cholédoque, un petit anévrisme fissuré siégeant sur une branche de l'artère hépatique.

Dans 4 autres cas, cités par M. Körte, et dus à MM. Konitzky, Seyffert, Heid et Rostovtzev, il s'agissait de sujets de treize à vingt-trois ans, on constata également un rétrécissement considéré comme congénital de la portion inférieure du cholédoque, avec dilatation des voies biliaires en amont, et coude du canal dilaté. Les opérés de M. Konitzky et de M. Rostovtzev moururent malgré le drainage du cholédoque; dans le cas de M. Seyffert la mort survint par hémorragie ulcéruse du cholédoque; dans le cas de M. Heid par maladie intercurrente.

La survie fut obtenue par Sir Frederick Treves (2) chez une fille de quinze ans, icterique foncée depuis l'âge de trois ans, avec fèces décolorées, poussées fébriles, hémorragies fréquentes par le nez et les genives. A l'opération, on trouve un foie fermé et scléreux, une vésicule distendue par un liquide à peine teinté, un cholédoque légèrement dilaté et se terminant par un nodule fibreux et transversal, au delà duquel on perd toute trace du canal.

Malgré l'absence du contrôle opératoire, il semble bien que le cas publié par M. Cocking (3) soit du même ordre, mais chez une

(1) W. KÖRTE. Beiträge zur Chirurgie der Gallenwege und der Leber. Berlin, 1905, p. 225-226 et 399.

(2) F. TREVES. A case of jaundice of sixteen years' standing, treated by operation. (Practitioner, Janv. 1899, p. 18.)

(3) W. T. COCKING. A case of persistent jaundice of fifty years' standing. (Quarterly Med. Journ., 1903, XI, p. 104.)

femme plus âgée, de cinquante ans, et chez laquelle l'ictère aurait débuté à l'âge de trois semaines, sans avoir jamais cessé depuis.

L'ictère était jaune orange; le foie, lisse, dépassait de trois travers de doigt le rebord costal; la vésicule, très dilatée, descendait par son fond jusqu'au niveau de l'ombilic; la rate semblait normale; les fèces étaient colorées, et les urines contenait une faible quantité de pigments biliaires.

La malade, prudente, refusa l'opération qu'on lui proposait, et aimait mieux garder son ictère avec lequel elle faisait, en somme, depuis cinquante ans, un assez bon ménage.

Tous ces faits sont assez analogues pour former un groupe homogène, mais dont les caractères cliniques ne rappellent en rien ce que nous avons constaté dans notre cas. Il s'agit d'ictères précoce ou infantile plutôt que congénitaux, souvent très foncés, noir dans le cas de Sir Frederick Treves, dûs à une *rétenzione biliare* dont témoignent la cholurie, la décoloration fécale, la distension souvent considérable de la vésicule; dans tous ces faits, le foie est augmenté de volume et de consistance, par cirrhose biliaire secondaire, tandis que la splénomégalie paraît variable et inconstante.

Quel contraste avec notre jeune homme, ictérique plutôt que vraiment malade, sans cholurie, sans gros foie ni grosse vésicule, sans acholie intestinale, tandis que l'urobilinurie et la splénomégalie fibreuse achèvent de donner à son état une physionomie clinique très spéciale!

Concluons donc que, fort heureusement pour lui, notre malade ne paraît pas devoir son ictère à une oblitération plus ou moins complète, congénitale ou acquise dans le jeune âge, du cholédoque ou de tout autre point du tractus biliaire.

Reste, au contraire, un troisième et dernier groupe de faits, bien défini cliniquement, beaucoup plus discutable comme pathogénie, et auquel le cas que nous venons d'étudier se rattache de tous points.

L'histoire de ces ictères congénitaux commence en avril 1900 avec un important mémoire de M. Minkowski (1), consacré à l'étude d'une maladie héréditaire, caractérisée par un ictère chronique, avec urobilinurie, splénomégalie et sidérose rénale.

Dans une même famille, 8 cas de ce genre sont étudiés, répartis sur trois générations, et dans lesquels cet ictère si particulier avait pu évoluer pendant de longues années, parfois depuis la naissance, et sans trouble apparent de la santé générale. Une autopsie sur laquelle nous reviendrons, et la seule publiée encore actuellement, complétait ce mémoire capital.

Comme explication probable de ces faits, M. Minkowski admet qu'il s'agit d'une anomalie dans la destruction du pigment sanguin, subordonnée peut-être à une *lésion primitive de la rate*.

Quelques mois plus tard, M. Bettmann (2) décrit, chez un homme de vingt-neuf ans, un ictère probablement congénital, avec foie normal, splénomégalie, fèces non décolorées, absence de pigments biliaires dans les urines, hypoglobuline; de plus, par refroidissement expérimental, M. Bettmann provoque chez son malade de l'hémoglobinurie et de l'hémoglobinurie. Il compare son cas aux ictères infectieux chroniques splénomégaliques décrits par M. Hayem en 1898, et, comme M. Minkowski, admet une origine

sanguine par *hémolyse d'origine splénique* et *pléochromie biliaire*.

Dès lors, le type clinique est créé, avec ses symptômes, son évolution, sa pathogénie.

La même année, dans l'important travail de MM. Gilbert, Castaigne et Lereboullet (1), sont étudiés plusieurs autres cas d'ictère congénital de l'adulte, les uns tout à fait conformes au type de Minkowski, les autres en différant un peu par l'augmentation de volume et parfois de consistance du foie, par l'absence d'urobilinurie, par la présence dans l'urine, à certains moments, de pigments biliaires vrais. En même temps, apparaît une interprétation pathogénique nouvelle, ces ictères congénitaux et familiaux étant subordonnés à une « modification de l'activité vitale des cellules des canaux biliaires », à une angiocholite chronique infectieuse ascendante, dont la splénomégalie ne serait elle-même que la conséquence.

En 1902, MM. Widal et Ravaut (2) donnaient une étude méthodique et complète d'un subictère congénital de l'adulte avec urobilinurie, fèces colorées, hypertrophie légère et variable du foie et de la rate, et concluaient d'une façon un peu vague à « une tare congénitale de la cellule hépatique ». Les fonctions chimiques du foie paraissaient normales, et l'examen du sang montrait, comme c'est la règle chez les ictériques, une augmentation de résistance et de volume des hématies.

Pourachever cette courte révision historique, il ne nous reste plus qu'à citer un article de M. Pick (3) consacré à l'étude de trois cas d'ictère congénital observés dans une même famille, et un mémoire plus important de M. von Kramhals (4), donnant l'arbre généalogique d'une famille où sur 12 membres 9 étaient ictériques et 3 normaux. Ici encore, c'est le même type clinique qui se retrouve, tel que l'avait créé M. Minkowski, avec quelques particularités hématologiques sur lesquelles nous aurons à revenir.

Il paraît évident que tous les cas étudiés dans ces différents travaux sont très comparables entre eux, qu'ils appartiennent à une même famille naturelle, dans laquelle notre malade trouve certainement sa place. Il est vrai que son ictère apparaît comme un cas isolé, et que n'explique aucune hérédité biliaire ou ictérique. Mais cela ne se constate-t-il pas souvent pour les maladies les plus familiales, telles que la myopathie progressive?

Reste à étudier la pathogénie de cet ictère congénital, à rechercher sans parti pris, et uniquement d'après les données de l'observation clinique, laquelle des deux hypothèses en présence, *angiocholite* ou *splénomégalie*, paraît la plus vraisemblable et surtout la mieux prouvée.

La théorie angiocholitique, pour un fait comme le nôtre où l'ictère a été médicalement constaté et suivi dès le premier jour de la vie, suppose que la migration infectieuse ascendante dans les voies biliaires a été, elle aussi, immédiate, contemporaine de l'apparition dans l'intestin du nouveau-né du colibacille et du *bacterium lactis aerogenes*.

(1) A. GILBERT, J. CASTAIGNE et P. LEREBOUTEL. Un cas d'ictère familial. (*Bull. et Mem. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 27 juillet 1900, et *Semaine Médicale*, 1900, p. 281.)

(2) F. VIDAL et P. RAVAUT. Ictère chronique acholurique congénital. (*Bull. et Mem. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 21 nov. 1902, et *Semaine Médicale*, 1902, p. 392.)

(3) ALOIS PICK. Ueber hereditären Icterus. (*Wien. klin. Wochenschr.*, 23 avril 1903, p. 493.)

(4) H. VON KRAMHALS. Ueber kongenitalen Icterus mit chronischem Milztumor. (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1901, LXXXI, 5-6, p. 596-612.)

nes, et cela sans entérite préalable, sans trouble infectieux prémonitoire, ainsi qu'il ressort des renseignements très précis fournis par notre jeune homme, fils, comme nous l'avons dit, d'un médecin. Et c'est là un premier point qu'il ne me paraît pas facile d'accepter.

D'autre part, dans le mode d'évolution de cet ictère, dans le déterminisme des conditions capables de l'aggraver, rien qui sente ou décale l'angiocholite, et notre malade a depuis longtemps constaté l'influence nulle, en bien ou en mal, du régime alimentaire. En revanche, toute fatigue musculaire, par sport, par long voyage, aggrave immédiatement la jaunisse.

Passons sur ces premières difficultés, et supposons que cet ictère soit vraiment d'origine angiocholitique; ne devrait-il pas, après une durée de vingt-quatre ans, avoir porté une atteinte sérieuse et facilement constatale à la structure et aux fonctions du foie? Or, il n'en est rien: le foie n'est que peu ou pas augmenté de volume, son bord paraît souple et normal; l'analyse urinaire ne décale aucun trouble notable des échanges, la glycoseurie alimentaire a été négative, la glaucurie provoquée n'a donné aucun résultat précis, le bleu ayant été éliminé sous forme de chromogène.

De plus, la présence constatée du pigment biliaire dans les fèces, l'existence de crises polycholiques, cadrent mal avec ce que nous savons des symptômes cliniques des angiocholites.

Pour admettre ainsi, contre toute vraisemblance, l'existence d'une angiocholite congénitale, avons-nous au moins une base anatomique? L'a-t-on vue cette angiocholite? Oui, assurément, mais dans les faits étudiés par M. Thomson, dans ceux qui se terminent presque fatidiquement par un ictère grave mortel, et cela dans un délai maximum de huit à neuf mois.

En revanche, la première observation de M. Minkowski comporte une autopsie, la seule à l'heure actuelle, je crois, et ses renseignements sont des plus nets. Le malade, âgé de quarante-deux ans, mourut de pneumonie double, et voici ce que montre l'examen du foie: pas de grosse lésion, macroscopique ou histologique du foie; voies biliaires normales, sauf un calcul pigmentaire dans la vésicule; surcharge pigmentaire brune du centre des lobules hépatiques, sans réaction ferrugineuse; surcharge graisseuse à la périphérie des lobules, et faibles lésions cellulaires, imputables à l'infection terminale. De lésions angiocholitiques, pas plus que de cirrhose biliaire, il n'est fait la moindre mention.

Même si l'on admet l'origine constamment infectieuse de la cholélitiasis, la présence d'un calcul pigmentaire dans la vésicule suffit-elle à infirmer ces constatations négatives, alors que celui-ci est à coup sûr secondaire et de date plus récente qu'un ictère congénital qui a quarante-deux ans de durée?

Pour toutes ces raisons, qu'il serait aisé de développer plus longuement, je ne puis admettre que l'ictère congénital de notre malade ait pour origine une angiocholite chronique ascendante.

Par contre, des détails cliniques bien significatifs permettraient presque, *a priori*, d'affirmer la pathogénie hémolytique. Voici, en effet, ce que m'a fait savoir le père de notre ictérique, médecin, et qui a suivi avec le plus grand soin toute l'évolution de la maladie de son fils. Jusqu'à l'âge de onze ans, l'ictère était assez léger, bien moins prononcé qu'il ne l'est actuellement, et la rate n'était que modérément augmentée de volume. Mais à ce moment des épistaxis

(1) MINKOWSKI. Ueber eine eigentümliche hereditäre Form von Splenomegalie mit chronischem Icterus. (*Verhandlungen des 18. Kongresses für innere Medizin*, Wiesbaden, 1900, et *Semaine Médicale*, 1900, p. 119.)

(2) BETTMANN. Ueber eine besondere Form des chronischen Icterus. (*Munch. med. Wochenschr.*, 5 juin 1900.)

abondantes se répètent, un état d'anémie profonde apparaît, assez grave pour nécessiter des injections de sérum, des inhalations d'oxygène, et, en même temps, l'ictère devient plus foncé, et la rate prend les grandes dimensions qu'elle a conservées depuis. Ainsi, déglobulisation aiguë et réparation insuffisante du sang, aggravation de l'ictère, hypertrophie splénique, ont marché de pair, sans fièvre, sans manifestation hépatique préalable.

Il y aurait eu là des motifs suffisants pour recourir à une enquête hématologique complète, si déjà les constatations antérieures consignées dans plusieurs observations ne m'eussent incité à le faire.

M. Minkowski, en effet, ayant de conclure à l'origine splénique probable de ses cas d'ictère congénital, avait observé et signalé un fait bien remarquable, la *sidérose rénale*. Dans son cas terminé par autopsie, l'épithélium des *tubuli contorti* était surchargé de pigment ferrugineux, en telle quantité que, par l'analyse des cendres de l'un des reins, on put obtenir 0 gr. 50 centigr. de fer pur.

Or rien n'est plus significatif qu'une telle lésion, et je n'en saurais donner de meilleure preuve qu'en citant ce qu'écrivait récemment à ce sujet un des auteurs qui ont le mieux étudié la sidérose hépatique (1) : « Quand la rubigine est formée par suite d'une fragilité particulière des globules rouges, on trouve toujours des pigments en quantité considérable au niveau des reins; c'est une *signature anatomique constante de leur origine hématique*. Au contraire, quand la production de la rubigine est due à une hyperhépatie, le rein est rarement infiltré. »

M. Bettmann, partisan également de l'origine splénique, provoque chez son malade, par le refroidissement, de l'hémoglobinémie et de l'hémoglobinurie, c'est-à-dire le syndrome le plus typique des grandes poussées hémolytiques.

Dans les cas de M. von Krannhals, abaissement notable des hématies, 2,800,000 à 3,500,000 chez les hommes, 1,000,000 chez la femme; taux de l'hémoglobine variant de 55 à 65 %; hématies régulières, non nucléées, plutôt augmentées de volume, avec *polychromatophilie* bien marquée; sérum franchement jaune dans 2 cas, plutôt *rougeâtre* chez un autre malade. Lui aussi se rallie à la pathogénie spléno-hémolytique.

Pas de syndrome hémolytique, dans le cas de MM. Widal et Ravaut, cas léger du reste, avec subictère, et sans hypertrophie constante du foie ni de la rate.

Dans ces conditions, il devenait tout à fait intéressant d'examiner de très près l'état hématologique de notre sujet, et voici les résultats d'examens maintes fois répétés.

Le chiffre des hématies varie entre 4,200,000 et 3,800,000; celui des leucocytes entre 9,000 et 7,000, sans modification notable du pourcentage; le taux de l'hémoglobine entre 82 et 96 %.

Sous le microscope, apparition du réticulum fibrineux au bout de trois minutes et demie. Caillot rétractile, et, au-dessous de lui, petit culot d'hématies tombées au fond du tube.

Sérum jaune d'or ou orangé, donnant une réaction de Gmelin très nette, et, au stroboscope, les raies de l'oxyhémoglobine.

Un *myélocyte neutrophile* très net a été constaté sur 400 éléments, signe d'une ébauche de réaction médullaire. Pas d'hématies nucléées.

Mais des résultats très particuliers, et

tout nouveaux, ont été donnés par l'épreuve de la *résistance globulaire*.

Depuis les travaux classiques de M. Vaquez, de M. Ribierre (1), on sait que la résistance des hématies à l'hémolyse peut être appréciée et chiffrée par une méthode très simple. On prend une solution de chlorure de sodium titrée à 0 gr. 50 centigr. pour 100 c.c. d'eau distillée; dans un très petit tube on verse 50 gouttes de cette solution, dans un second tube 48 gouttes de solution et 2 gouttes d'eau distillée, dans un troisième 46 gouttes de solution et 4 gouttes d'eau distillée, et ainsi de suite, chaque tube de la série différant du précédent par 2 gouttes de solution en moins et 2 gouttes d'eau distillée en plus. Dans chaque tube, avec les précautions voulues, on met une même quantité déterminée de sang dilué. Normalement, l'hémolyse, très facile à apprécier directement, commence dans le tube qui contient 44 gouttes de la solution à 0.50 %, et elle est complète en cinq ou six tubes (fig. 1).

iques, et c'est là l'un des deux caractères fondamentaux de leur hématologie (fig. 2).

L'autre caractère, non moins constant, c'est l'augmentation du *diamètre des hématies*; si sur 100 hématies dessinées à la chambre claire et mesurées par la méthode de Malassez on calcule le diamètre moyen, on voit que, au lieu de 7 μ 6, il atteint communément 8 μ et parfois plus, souvent avec des hématies inégales et dont certaines peuvent atteindre jusqu'à 11 et 12 μ .

Telle est la double réaction défensive du sang contre la toxémie biliaire : augmentation de la résistance globulaire et macroglobulie.

Or, chez notre malade, malgré son ictère jaune d'or, la *réaction est inverse*.

Pour obtenir le début de l'hémolyse (fig. 3), il faut partir non de la solution à 0.50 ni même à 0.60 %, toutes deux sont trop faibles, mais de la solution à 0.70 %, les tubes étant ensuite traités comme pour la solution à 0.50, par remplacement progressif de 2 gouttes

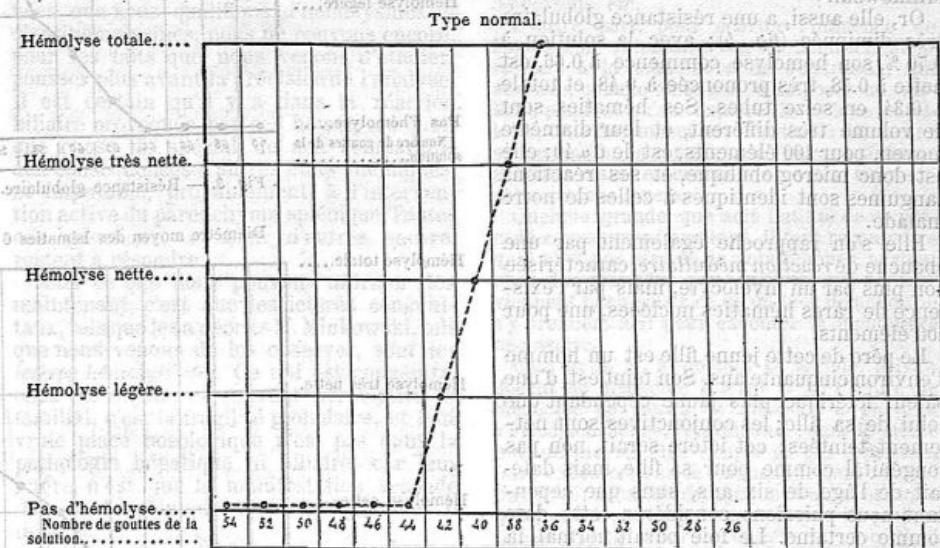


Fig. 1. — Résistance globulaire. — (Solution de NaCl à 0.50 %.) (D'après P. Ribierre.)

Mais chez les ictériques la réaction est modifiée; l'hémolyse ne commence que dans le tube contenant 38 ou 36 gouttes de la

de solution par 2 gouttes d'eau distillée. On voit ainsi l'hémolyse commencer à 0.62, être très nette à partir de 0.52, puis

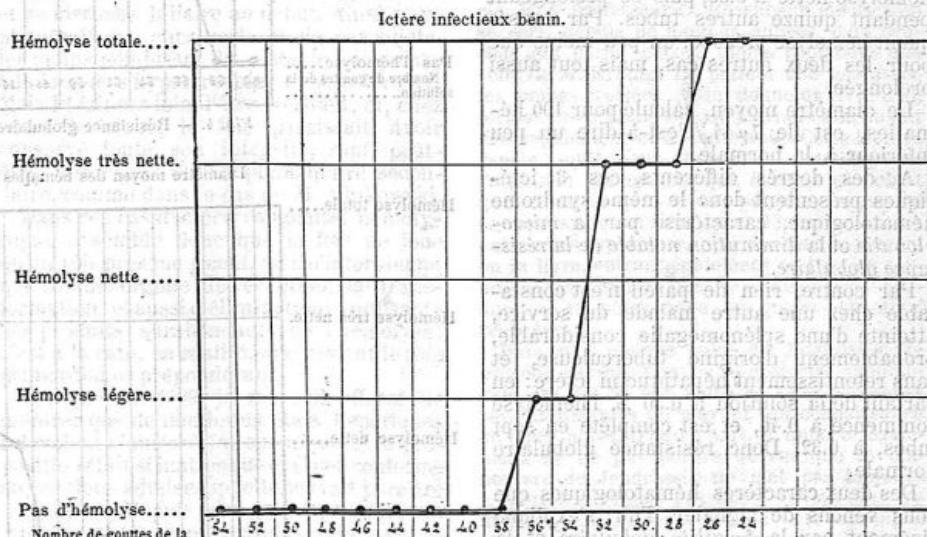


Fig. 2. — Résistance globulaire. — (Solution de NaCl à 0.60 %.) (D'après P. Ribierre.)

solution, elle est donc retardée, et se complète en cinq ou six tubes. La résistance globulaire est donc augmentée chez les ictériques.

se prolonger pendant toute une série de tubes et n'être complète qu'au quatorzième tube, à 0.36, comme le montre la courbe ci-après. La résistance globulaire est donc très diminuée; l'hémolyse est à la fois précoce et prolongée.

(1) J. CASTAIGNE. Le foie et le fer; leurs rapports à l'état pathologique. (Presse méd., 5 déc. 1906, p. 786.)

D'autre part, les globules rouges sont plus petits que normalement, et leur diamètre moyen n'est que de $5 \mu 89$.

Un tel résultat est fait pour surprendre, par cela même qu'il est juste l'inverse de la réaction hématoïlogique considérée comme constante chez les icteriques.

Il prend une valeur encore plus grande, par ce fait que nous avons pu le retrouver identique chez 2 autres malades que nous avons pu examiner grâce à l'obligeance de M. F. Widal et de son interne M. Philibert.

Ici, il s'agit encore d'ictères congénitaux, mais familiaux, chez le père et chez la fille. Celle-ci, âgée de vingt-sept ans, est à la fois pâle et nettement subictérique, avec des conjonctives franchement jaunes. Son foie est à peine augmenté de volume, la rate est très volumineuse et indurée; le sérum est biliphiéique, les urines contiennent de l'urobilin sans pigment biliaire normal. Elle appartient donc bien au type clinique de Minkowski.

Or, elle aussi, a une résistance globulaire très diminuée (fig. 4); avec la solution à 0.70 %, son hémolyse commence à 0.66, est nette à 0.58, très prononcée à 0.48, et totale à 0.34, en seize tubes. Ses hématoïdes sont de volume très différent, et leur diamètre moyen, pour 100 éléments, est de $6 \mu 40$; elle est donc microglobulique, et ses réactions sanguines sont identiques à celles de notre malade.

Elle s'en rapproche également par une ébauche de réaction médullaire, caractérisée non plus par un myélocyte, mais par l'existence de rares hématoïdes nucléées, une pour 400 éléments.

Le père de cette jeune fille est un homme d'environ cinquante ans. Son teint est d'une pâleur icterique, plus jaune cependant que celui de sa fille; les conjonctives sont nettement teintées; cet icterie serait, non pas congénital comme pour sa fille, mais date de l'âge de six ans, sans que cependant nous puissions considérer cette date comme certaine. Le foie paraît normal, la rate est grosse et dure, autant que chez la fille.

La résistance globulaire, essayée avec la solution à 0.70 %, donne le résultat suivant (fig. 5): léger début d'hémolyse à 0.52, hémolyse nette à 0.50, puis se prolongeant pendant quinze autres tubes. Par conséquent hémolyse précoce, un peu moins que pour les deux autres cas, mais tout aussi prolongée.

Le diamètre moyen, calculé pour 100 hématoïdes, est de $7 \mu 44$, c'est-à-dire un peu inférieur à la normale.

A des degrés différents, ces 3 icteriques présentent donc le même syndrome hématoïlogique, caractérisé par la *microglobulie* et la *diminution notable de la résistance globulaire*.

Par contre, rien de pareil n'est constatable chez une autre malade du service, atteinte d'une splénomégalie considérable, probablement d'origine tuberculeuse, et sans retentissement hépatique ni icterie; en partant de la solution à 0.50 %, l'hémolyse commence à 0.46, et est complète en sept tubes, à 0.32. Donc résistance globulaire normale.

Des deux caractères hématoïlogiques que nous venons de signaler, l'un s'explique aisément par la *fragilité globulaire*, et la moindre résistance à l'hémolyse. Mais pourquoi cette prolongation anormale de l'hémolyse qui, pour être complète, demande quatorze à seize tubes au lieu des cinq ou six de la réaction normale?

On peut, je crois, se l'expliquer assez bien, si on tient compte de la variation considérable de volume que présentent, chez ces icteriques hémolytiques, les hématoïdes.

Normalement, ou chez l'ictérique angiocholitique, les globules rouges ne sont pas tous identiques, sans quoi l'hémolyse provoquée serait immédiate et globale en un

seul tube; mais ils ne diffèrent que peu entre eux, et l'hémolyse est complète en un petit nombre de tubes. Au contraire, chez les hémolytiques qui sont par cela même des

Hémolyse totale....

Hémolyse très nette....

Hémolyse légère....

Pas d'hémolyse....
Nombre de gouttes de la solution....

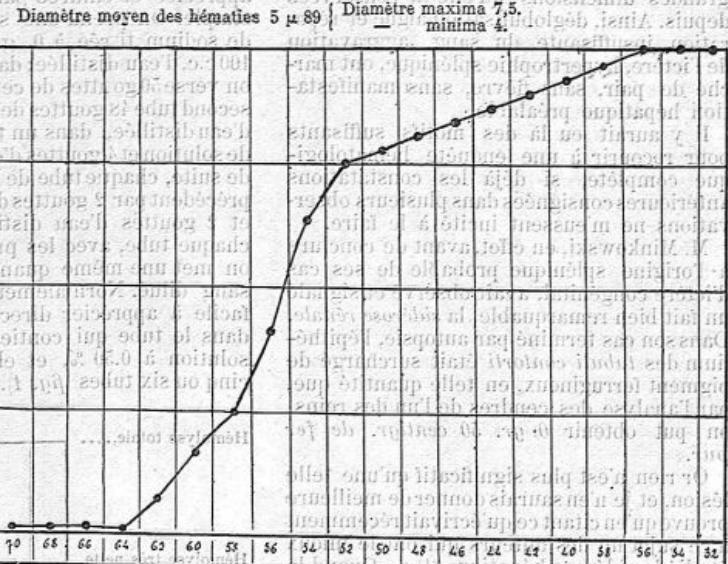


Fig. 3. — Résistance globulaire. — (Solutio de NaCl à 0.70 %.)

Hémolyse totale....

Hémolyse très nette....

Hémolyse nette....

Hémolyse légère....
Pas d'hémolyse....
Nombre de gouttes de la solution....

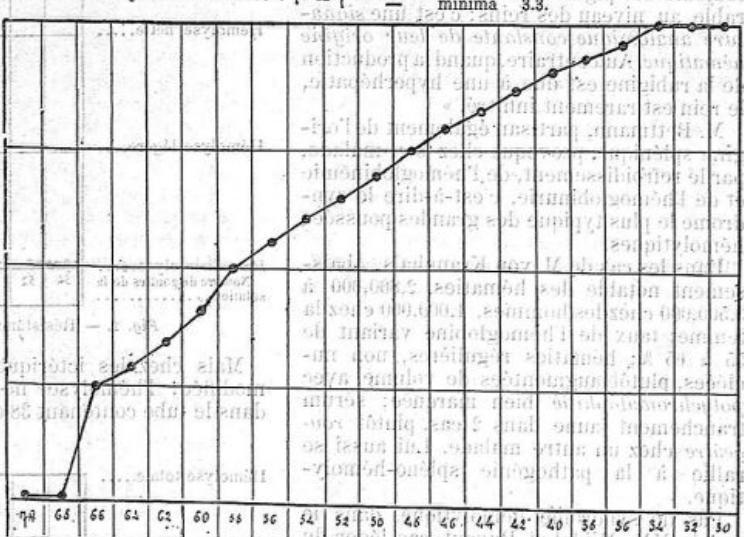


Fig. 4. — Résistance globulaire. — (Solutio de NaCl à 0.70 %.)

Hémolyse totale....

Hémolyse très nette....

Hémolyse nette....

Hémolyse légère....
Pas d'hémolyse....
Nombre de gouttes de la solution....

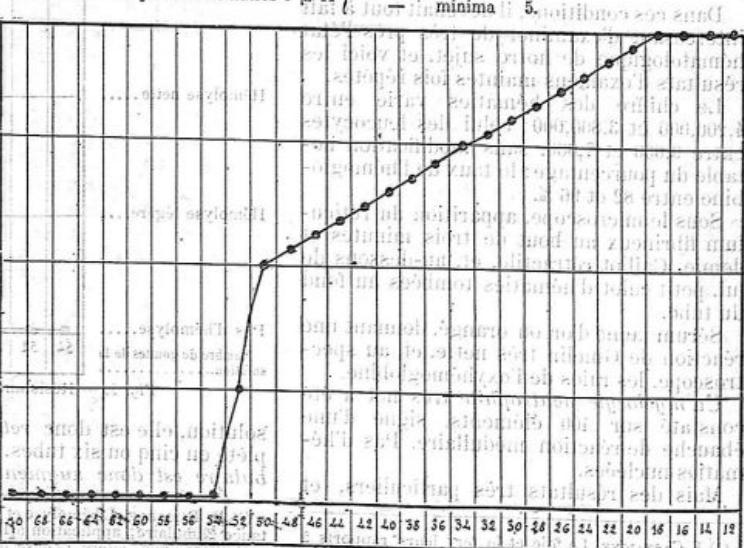


Fig. 5. — Résistance globulaire. — (Solutio de NaCl à 0.70 %.)

anémiques, les hématies diffèrent tellement entre elles que sur la même lamelle on ne peut voir qui n'ont que 3 μ de diamètre, et d'autres qui ont jusqu'à 11 μ . Il est donc vraisemblable que ces globules rouges, si dissemblables par leur volume et leur âge probable, ne le sont pas moins par leur résistance; les petits s'hémolysent peut-être les premiers, ceux qui sont en réaction hypertrophique résistant plus longtemps; d'où la durée accrue de la réaction hémolysante.

J'ai voulu vérifier cette hypothèse, en comparant entre eux les globules rouges restés après centrifugation au fond des tubes, au début et à la fin de l'hémolyse. Mais ce contrôle direct ne peut donner de résultats précis; les globules rouges, pris par exemple dans les deux ou trois tubes ayant la fin de l'hémolyse, sont déjà altérés et en partie hémolysés; ils sont volumineux, déformés, à contours peu nets; ils se colorent mal et leur mensuration exacte est impossible.

On n'en est pas moins, je crois, en droit d'admettre que la durée si longue de l'hémolyse tient à l'inégalité de la résistance individuelle des différents globules, inégalité beaucoup plus prononcée que chez les sujets normaux ou chez les icteriques par rétention.

Il semble que seule la résistance *minima* des hématies soit modifiée, la résistance *maxima* restant presque normale, et les choses se passent comme si, chez les sujets de ce genre, *ne se produisait pas l'immunisation globulaire contre le taurocholate de soude*, telle qu'elle a été étudiée par MM. Rist et Ribadeau-Dumas.

Peut-être après cette enquête clinique et hématologique la cause de la théorie hémolytique pourrait-elle être considérée comme gagnée. Il n'est que juste, cependant, d'ajouter que la pathologie expérimentale lui apporte l'appui le plus éclatant. Toute hémolyse expérimentale provoque une réaction biliaire, la sécrétion d'une bile très colorée, visqueuse, épaisse, *pleiochromique*. C'est ce qu'avait constaté M. Vast (1), en 1899, dans ses expériences sur le chien avec la toluylène-diamine.

Dans l'intoxication chronique produite chez le lapin par des injections journalières de petites doses du même agent, M. Gauckler (2) obtient un résultat encore plus typique, des lésions de péri-angiocholite avec organisation conjonctive au début, comme s'il s'agissait d'une cirrhose biliaire « les lésions hépatiques étant au reste beaucoup moins marquées que les lésions spléniques ».

Dira-t-on que la toluylène-diamine peut avoir par elle-même, et en dehors de l'hémolyse qu'elle provoque, une action nocive sur le foie et les voies biliaires? Les expériences de MM. Lesné et Ravaut (3) vont répondre à cette objection, l'agent hémolytique employé étant soit l'eau distillée, soit des sérums globulicides spécifiques. Suivant les doses injectées, on peut ainsi, par destruction des hématies, déterminer à petite dose de l'urobilinurie seule, à dose plus élevée de l'urobilinurie et de la cholorurie, celle-ci disparaissant la première, et à dose plus forte encore de l'hémoglobinurie suivie du stade précédent. En même temps, on trouve

à l'autopsie des animaux des rates énormes et en pleine réaction myéloïde (1).

Suivant le mode d'évolution de l'hémolyse, la réaction splénique varie dans ses caractères: aux formes aiguës s'associent les splénomégalies molles et résolutives, aux formes chroniques et très longtemps prolongées, les splénomégalies dures et persistantes, les scléroses pulpaires de la rate.

Dans l'état actuel de la science, bien des points restent encore incertains dans cette question si difficile des rapports réciproques des splénopathies et des processus hémolytiques; nous ne pouvons préciser dans quelle mesure la réaction splénique est effet ou cause de la destruction globulaire.

De même, si normalement le maintien de l'équilibre globulaire est fonction d'un double jeu de rénovation et de destruction des hématies, si l'on admet dans le sang l'existence de forces opposées et proportionnées, que nous qualifions d'hémolysines et d'antihémolysines, nous ne pouvons encore, pour les faits que nous venons d'étudier, pousser plus avant la précision de l'analyse. Il est certain qu'il y a dans la réaction biliaire provoquée par ces hémolyses quelque chose de spécial, de non comparable aux conséquences d'autres états anémiques, et imputable, probablement, à l'intervention active du parenchyme splénique. Toutes ces questions, et bien d'autres encore, restent à résoudre.

Mais ce que nous pouvons affirmer dès maintenant, c'est que les icteries congénitales, tels que les a décrits M. Minkowski, tels que nous venons de les observer, sont des icteries hémolytiques. Ce qui est congénital chez ces sujets, et souvent héréditaire et familial, c'est la fragilité globulaire, et leur vraie place nosologique n'est pas dans la pathologie hépatique ni biliaire, car leur icterie n'est que la manifestation seconde d'un état splénique et hématique dont il dépend.

Est-ce à dire qu'à aucun moment un état angiocholitique secondaire ne puisse intervenir? Peut-être serait-ce trop dire, puisque les expériences de M. Gauckler nous ont montré, au cours d'hémolyses chroniques, l'apparition de lésions de péri-angiocholite et de cirrhose biliaire au début. Ainsi s'expliquerait que chez certains de ces sujets, les moins nombreux du reste, le foie puisse à la longue s'hypertrophier et se sclérosier. Mais le fait est loin d'être constant, et, chez notre icterique, le foie paraissait avoir conservé toute son intégrité, sauf, peut-être, une choléolithase pigmentaire secondaire, comme dans le cas de M. Minkowski.

Dans ces cas d'ictère congénital hémolytique, il semble donc que le foie ne joue qu'un rôle presque passif, qu'il n'intervienne que comme organe de réception, de transformation, et aussi d'élimination insuffisante des produits surabondants de l'hémolyse; c'est à la rate, en réalité, que revient le rôle primordial et prépondérant.

Lorsque, en 1899, je me suis efforcé de montrer que de nombreux états hépatiques relevaient d'une origine splénique (2), la proposition était si inattendue et si peu conforme aux notions admises qu'elle pouvait paraître audacieuse. Depuis lors, le temps a fait son œuvre, et les confirmations cliniques et expérimentales n'ont pas manqué. A ce chapitre grandissant de pathogénie hépatique, j'espère que l'étude que nous venons de faire des icteries congénitales de l'adulte, par spléno-hémolyse ajoutera une page nouvelle.

(1) A. VAST. Action de la toluylène-diamine sur les globules rouges. (*Thèse de Paris*, 1899, et *Semaine Médicale*, 1899, p. 286-287.)

(2) E. GAUCKLER. De la rate dans les cirrhoses et des cirrhoses de la rate. (*Thèse de Paris*, 1905.)

(3) LESNÉ et P. RAVAUT. Des rapports réciproques de l'hémoglobinurie, de la cholorurie et de l'urobilinurie consécutives à l'hémolyse expérimentale. (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 14 déc. 1901, et *Semaine Médicale*, 1901, p. 420.)

MÉDECINE PRATIQUE

Nouveaux procédés pour mettre en évidence le réflexe rotulien.

On sait combien il est souvent difficile d'obtenir le relâchement musculaire parfait qui constitue une des conditions essentielles de la production des réflexes tendineux, ces difficultés pouvant tenir soit à des causes mécaniques, soit à l'état psychique du sujet, qui exerce une influence plus ou moins marquée sur le tonus musculaire.

Aussi, afin de se placer dans les conditions mécaniques les plus favorables à la production du réflexe rotulien, est-il d'usage de prendre certaines précautions: le malade étant assis, on lui fait croiser les cuisses l'une sur l'autre, ou bien on dispose son pied sur le sol de telle façon que la jambe fasse avec la cuisse un angle un peu obtus; si le patient est couché, on soulève la cuisse en passant l'avant-bras au-dessous, etc.

D'autre part, pour écarter l'influence de l'excitation volontaire, on a habituellement recours à la manœuvre de Jendrassik, qui consiste, comme on le sait, à imposer au malade, pendant qu'on explore le réflexe patellaire, un effort musculaire destiné à détourner son attention: à cet effet, on l'engage à réunir ses deux mains en crochets et à les tirer ensuite en sens inverse.

Quelque grande que soit l'utilité de ce procédé couramment employé, il faut reconnaître qu'il n'est pas rare de le voir échouer, surtout chez des individus peu cultivés qui ne parviennent pas à saisir ce qu'on leur demande ou s'y prennent mal pour exécuter la manœuvre nécessaire.

Cela étant, M. le docteur G. Krönig, privat-docent de médecine interne à la Faculté de médecine de Berlin et médecin à l'hôpital « Friedrichshain », recommande, dans le même but, un moyen plus simple et qui consiste à faire exécuter, sur le commandement: voilà! une inspiration forcée, unique et aussi brusque que possible, en même temps que le patient fixe le plafond. Pour la réussite du procédé, il importe que la percussion du tendon coïncide avec l'inspiration profonde. On devra donc percuter le tendon aussitôt après le commandement, mais pas simultanément avec celui-ci.

Toujours dans le but d'éviter la fausse intervention de l'excitation volontaire du muscle, M. le professeur O. Rosenbach (de Berlin) se sert, depuis de longues années, d'un procédé qui paraît encore moins compliqué que celui de M. Krönig. Le patient une fois assis, les jambes croisées, on lui donne un livre d'un format assez grand ou un journal et on le fait lire rapidement et à haute voix. Cette lecture rapide suffit pour détourner complètement l'attention du malade qui, à cause de l'objet qu'il tient, ne peut même pas jeter un regard sur ses jambes; d'autre part, l'innervation des extrémités supérieures, qui tiennent le journal ou le livre, entrant également en jeu, les conditions particulièrement favorables à la production du phénomène du genou sont ainsi réalisées.

Mais, tout comme celui de Jendrassik, le procédé en question ne saurait être appliqué dans les cas où l'on a affaire à des personnes peu intelligentes ou n'ayant pas connaissance de leurs actes. D'autre part, il importe également de ne pas perdre de vue que la manœuvre de Jendrassik ne met pas toujours à l'abri des erreurs possibles, surtout chez les malades qui ont déjà souvent été examinés et qui, par conséquent, connaissent suffisamment la marche de l'exploration clinique. Dans toutes ces circonstances, le mieux est de recourir au procédé décrit récemment par un médecin militaire allemand, M. le docteur W. Guttmann, et qui, de l'aveu de M. Rosenbach lui-même, constitue, en pareille occurrence, la seule méthode répondant à tous les désiderata, puisqu'elle exclut réellement toute possibilité d'une influence subjective. Voici en quoi consiste ce procédé: