Clinique et investigations / par Noël Fiessinger.

Contributors

Fiessinger, Noël, 1881-1946.

Publication/Creation

Paris : Masson, 1946.

Persistent URL

https://wellcomecollection.org/works/anqc4ynb

License and attribution

The copyright of this item has not been evaluated. Please refer to the original publisher/creator of this item for more information. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use.
See rightsstatements.org for more information.

wellcome collection

Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
https://wellcomecollection.org

62 D



Med
K25829

Digitized by the Internet Archive
in 2017 with funding from
Wellcome Library

https://archive.org/details/b29811375

CLINIQUE
ET
INVESTIGATIONS

DU MÊME AUTEUR

A LA MÊME LIBRAIRIE

DIAGNOSTICS DIFFICILES. 1943. 1 vol. de 436 pages, avec 80 figures et 28 [illegible] (*Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*).

LES DIRECTIVES DE LA MÉDECINE SOCIALE. 1945. 300 pages (*Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*).

PATHOLOGIE DES CONFINS MÉDICO-CHIRURGICAUX, par Noël Fiessinger, Th. A[illegible] nine, G. Albot, F. d'Allaines, P. Ameuille, P. Brocq, L. Digonnet, J. [illegible] J. Gosset, G. Ledoux-Lebard, C. Lian, J. Mathey, J. Patel, Petit-D[illegible] J. Rachet, P. Sainton, F. Thiébaut, Cl. Vincent, H. Welti, Wilmoth. 1944. [illegible] de 272 pages, avec 15 figures (*Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*).

LES MALADIES ACTUELLES, par P. Ameuille, M. Bariéty, R. Boulin, R. Cacher[illegible] vet, N. Fiessinger, M. Gaultier, R. de Gennes, H. Gougerot, Gounelle, G. L[illegible] A. Lemaire, G. Marchal, P. Mollaret, J. Sénèque. 1942. 1 vol. de 224 pages ([illegible] *médicale de l'Hôtel-Dieu*).

SYNDROMES ET MALADIES. 1942. 1 vol. de 530 pages, avec 90 figures (*Clinique [illegible] de l'Hôtel-Dieu*). (*Épuisé.*)

LES DÉFICIENCES VITAMINIQUES ET HORMONALES, par Noël Fiessinger, H. [illegible] L. Justin-Besançon, L. Binet, G. Brouet, J. Cathala, R. Clément, Guy L[illegible] F.-P. Merklen, A. Ravina, F. Thiébaut. 1942. 1 vol. de 290 pages, avec [illegible] (*Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*). (*Épuisé.*)

LES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES. 1937. 1 vol. de 432 pages, avec 65 figures. (*Ép[illegible]*

PHYSIOPATHOLOGIE DES TRAVERSÉES CHIMIQUES ET BACTÉRIENNES DANS L'ORGA[illegible] 1934. 1 vol. de 370 pages, avec 6 figures et 4 planches hors texte.

LES FERMENTS DES LEUCOCYTES en physiologie, pathologie et thérapeutique gé[illegible] 1923. 1 vol. de 238 pages. (*Épuisé.*)

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE ET L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE, par [illegible] Fiessinger et Henry Walter. 1925. 1 vol. de 388 pages, avec 5 figures.

NOUVEAUX PROCÉDÉS D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE, par Noël Fies[illegible] et Henry Walter. 1934. 1 vol. de 172 pages.

LES PREMIERS PAS EN MÉDECINE. 1940. 1 vol. de 168 pages (*Collection des Initi[illegible] médicales*).

ENDOCRINOLOGIE. 2e édition, 1940. 1 vol. de 152 pages (*Collection des Initiations [illegible] cales*).

QUELQUES VÉRITÉS PREMIÈRES (OU SOI-DISANT TELLES) SUR LES MALADIES DU [illegible] 2e édition, 1938. 1 vol. de 82 pages (*Collection des Vérités premières*).

---

750 Paris 36

CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOTEL-DIEU

LIBRARY OF THE BRITISH MEDICAL ASSOCIATION
PRESENTED BY THE EDITOR OF B. M. J.

CLINIQUE ET INVESTIGATIONS

PAR

NOËL FIESSINGER

Professeur de Clinique médicale à l'Hôtel-Dieu.
Membre de l'Académie de Médecine.

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION LIBRARY
2 APR 1947

MASSON et Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Bd Saint-Germain, Paris (VIe)
1946

8088

Tous droits de reproduction,
d'adaptation et de traduction
réservés pour tous pays.

Copyright by Masson et Cie, 1946.
Printed in France.

16728964

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. weiMOmec
Call
No. WB

2608

LIBRARY OF THE
PRESENTED
BY THE EDITOR OF
B. M. J.
BRITISH MEDICAL ASSOCIATION

PRÉFACE

Chaque jour, le médecin doit, pour éclairer les données de la clinique, avoir recours à des investigations de laboratoire. Vaste, illimité, constamment approfondi, le territoire de ces investigations constitue, pour le clinicien moderne, la zone incertaine de ses connaissances. Cette incertitude est la juste rançon du progrès. Il faut en effet de l'expérience et surtout du temps pour qu'une connaissance nouvelle prenne sa juste position dans l'espace ou, mieux, sa valeur exacte dans le raisonnement. Pour beaucoup de médecins, le laboratoire doit trancher tous les différends, leur confiance est absolue. Pour d'autres, quelques faux pas leur ont inspiré, au contraire, une méfiance sceptique. Le laboratoire dit... et l'on sourit ! Et puis le laboratoire envahit tout : physique avec la radiologie, chimique avec ces analyses sans nombre, hématologique, cytologique, anatomo-pathologique, etc. Des investigations nouvelles apparaissent ; chaque jour, on en voit naître, timides ou prétentieuses. Le médecin moderne en est submergé. Il doit se faire une opinion, il le désire, mais l'expérience lui manque, il ne possède pas la richesse de documentation suffisante. Aussi hésite-t-il entre des renseignements contradictoires, se dirige-t-il dans des chemins sans lumière, et finalement fait-il fausse route ! La médecine moderne tire tout son intérêt de ce curieux affrontement qui doit adapter une science ancienne, assise, solide, la clinique, et une science jeune, mobile et encore fragile, les investigations de laboratoire. Le jugement médical a besoin de réflexion. Ce ne sont pas les chiffres, ni les constatations qui sont causes d'erreur, c'est l'importance qu'on leur attribue, c'est la position qu'on leur accorde dans la perspective des symptômes. Je ne connais rien de plus difficile que cette mise en place des renseignements de laboratoire. Faut-il leur demander la direction, ou faut-il délibérément en détourner la tête? Problème troublant, où tout esprit absolu ne manque de se perdre. J'ai tenté, dans les leçons qui vont suivre, de m'orienter dans les directions les plus diverses, pour montrer la valeur exacte des investigations de laboratoire dans l'élaboration du diagnostic. Loin de moi la prétention d'épuiser un pareil sujet. C'est toute la médecine moderne qui est en cause. Ce livre ne contient que quelques exemples fixés par le hasard de la vie hospitalière et que j'ai tenté ensuite de classer suivant

l'importance des renseignements apportés par les investigations de laboratoire. Certes, il aurait mieux valu pour certains me contenter de fixer successivement le poids des renseignements fournis par le laboratoire. Ce serait simple en effet, et combien plus facile à lire, mais ce serait faux pour la raison que le poids n'a pas, par lui-même, de valeur absolue et constante, cette valeur se trouvant sous la dépendance du climat clinique et des circonstances adjacentes. Le problème doit donc être posé et résolu dans et par la clinique. Ce livre en donnera quelques aperçus, pour lesquels j'ai toujours conservé le point de vue du médecin en confrontant tous les symptômes, d'où qu'ils viennent, pour m'approcher de la vérité. Ce ne fut pas toujours ma chance, je le dirai, je le soulignerai, pour que mes écarts servent aux autres et pour que l'on ne me suive pas dans les ornières des erreurs de diagnostic.

Ce livre, comme mes autres livres de clinique, additionne les efforts de tous ceux qui m'entourent : assistants, chefs de clinique, internes, externes pour la clinique, chefs de laboratoire pour le laboratoire. Je dois une mention spéciale à mon excellent collègue et ami, le professeur Leroux, qui a si obligeamment dirigé nos investigations anatomo-pathologiques, et à mon collègue, le Dr Lagarenne, qui nous a prodigué sans compter ses conseils et ses recherches radiologiques. Il m'a fallu toutes ces bonnes volontés pour essayer de voir clair, et c'est bien pourquoi je suis le premier à comprendre la position difficile du médecin qui est seul, tout seul, perdu devant ce qu'il peut faire, devant ce qu'il doit faire, ne sachant ni par où commencer, ni par où finir, et restant anxieux devant cette science qui se transforme sans cesse, qui ne peut s'arrêter, qu'il faut toujours suivre, sans lassitude, sans découragement, avec une foi toujours renouvelée dans le progrès du lendemain.

NOËL FIESSINGER.

B. M. J.

GÉNÉRALITÉS

LABORATOIRE ET CLINIQUE

1. — LES ÉCUEILS ET LES RESSOURCES DU LABORATOIRE EN CLINIQUE MÉDICALE (1)

Depuis que Claude Bernard a découvert la fonction glycogénique du foie, depuis que Pasteur a ouvert le chapitre des infiniment petits pathogènes, la médecine est lentement entrée dans la voie d'une collaboration de plus en plus étroite avec le laboratoire, physiologique d'abord, bactériologique, puis chimique et enfin physique. Chaque jour, l'importance du laboratoire en clinique augmente et les renseignements qu'il fournit sont de plus en plus précieux. Claude Bernard avait entrevu en médecine l'avenir de cette science d'expérimentation :

« Un médecin qui observe une maladie dans diverses circonstances, qui raisonne sur l'influence des circonstances et qui en tire les conséquences qui se trouvent contrôlées par d'autres observations, ce médecin fera un raisonnement expérimental, quoiqu'il ne fasse pas d'expériences. Mais, s'il veut aller plus loin et connaître le mécanisme intérieur de la maladie, il aura affaire à des phénomènes cachés, alors il devra expérimenter, mais il raisonnera toujours de même (2). »

Les deux tendances médicales. — Ce succès du laboratoire a engendré en médecine deux tendances :

1° Celle de ceux que l'on nomme du terme dédaigneux d'hommes de laboratoires, qui conservent une confiance absolue dans le renseignement fourni par le laboratoire ;

2° Celle de ceux qui s'honorent orgueilleusement d'être des cliniciens et qui, fidèles aux enseignements cliniques, n'acceptent qu'avec doute, souvent même qu'avec humeur, l'apport chiffré du laboratoire.

Il y a quelques années encore, l'opposition entre ces deux tendances semblait absolue et ces thèses inconciliables. Mais le temps accomplit lentement son œuvre, la barrière qui séparait les deux groupes s'est réduite au point de disparaître presque complètement. Il n'en persiste pas moins de temps en temps deux manières de penser. Encore faut-il savoir tirer du laboratoire ce qu'il doit et ce qu'il peut donner. Il ne peut répondre à

(1) Leçon du 7 novembre 1942.

(2) Claude BERNARD, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, 2e édition, 1903, p. 29.

tout. Mais ce qu'il apporte comme renseignement possède suffisamment de force pour aider à l'orientation du diagnostic et du pronostic. Actuellement, le médecin hésite encore moins sur la nécessité de l'appel que sur l'appréciation de l'exacte valeur de la réponse. Dans les cas difficiles, quand le médecin ne peut savoir exactement ni ce qui se passe, ni où il va, son appel au laboratoire devient désespéré, la confiance se fait alors absolue, trop absolue, tant est pénible la sensation de l'inconnu et le vertige de l'ignorance. Mais le laboratoire n'a pas que des ressources ; comme la clinique, il possède ses écueils. Ce sont ces écueils d'abord que je commencerai à étudier, avant de vous montrer dans cet ensemble de leçons comment le clinicien doit utiliser le laboratoire, ce qu'il peut en tirer d'utile, de précis et de profitable.

Les raisons des erreurs.

Nombreuses sont les raisons qui peuvent conduire à l'erreur : faute de prélèvements, faute de technique, faute de jugement. Nous allons les passer en revue à la lumière de faits d'expériences personnelles.

a. ***Faute de prélèvements.*** — Tous les livres techniques insistent sur les précautions nécessaires pour les prélèvements. Qu'il s'agisse de bactériologie ou de chimie, il est des règles auxquelles il faut se soumettre pour que les analyses conservent leur exactitude. En bactériologie, il est des gestes qui assurent la pureté d'un ensemencement. Or ces gestes peuvent être ou ignorés, ou imparfaits, et de cette façon les hémocultures sont souillées par les bactéries de l'air ou des doigts. Il en sera de la même façon pour l'ensemencement du liquide céphalo-rachidien et d'un liquide provenant d'une cavité, et cette raison exige le prélèvement à la seringue, qui évite tout contact avec l'air extérieur. N'oublions pas que c'est souvent le médecin qui pratique ses prélèvements, il doit savoir les pratiquer correctement. Et c'est pourquoi il doit s'entraîner à faire lui-même et *toul seul* ses ensemencements en flambant correctement les orifices et en ensemençant non en verticale, mais en oblique, de façon à éviter les chutes de poussière dans le milieu.

Je ne parlerai pas des ensemencements d'urine, qui, s'ils ne sont pas pratiqués sur des prélèvements aseptiques après cathétérisme, sont toujours entachés d'erreur, pour la raison que l'urine s'infecte constamment par le colibacille au contact de l'air extérieur, et, si ces prélèvements imparfaits ont servi à construire cet édifice purement artificiel qu'est la colibacillurie pathologique sans suppuration urinaire, ils se montrent encore chaque jour la raison d'erreur de diagnostic, de pronostic et de traitement.

Dans ces cas, ce n'est pas le laboratoire qui doit prendre à sa charge l'erreur de laboratoire, mais le médecin qui fait le prélèvement.

Le prélèvement chimique n'est pas moins exposé à l'erreur. La prise de sang pour une azotémie ou une glycémie doit être pratiquée à jeun, pour la raison que le repas apporte aux chiffres une variante importante. J'ai vu des malades traités pour une urémie, dont le prélèvement de sang n'avait aucune valeur ayant été pratiqué à 10 heures du matin. Dans certaines constantes d'Ambard, l'erreur est apportée par le mauvais prélèvement des urines. Les urines doivent réunir la totalité sécrétée dans un temps limité, donc il faut s'être assuré au début de l'expérience de la vacuité de la vessie par un sondage et, à la fin, avoir recueilli la totalité sécrétée par un deuxième sondage. En l'absence de ces deux sondages, et en raison de l'extrême importance de l'élimination quantitative pour le calcul du débit, une constante ne possède aucune valeur. Et je passe de ces précautions qui, tout aussi importantes, nécessitent cette minutie dans le premier acte du laboratoire qui est le prélèvement et dont souvent le médecin conserve toute la responsabilité.

b. ***Faute de technique.*** — Toutes sont possibles entre des mains inexpérimentées. Certains laboratoires fournissent des analyses des plus douteuses. J'en ai rapporté déjà des exemples. Même les erreurs les plus élémentaires sont possibles, comme de prendre des plaquettes sanguines pour des hématozoaires, ou encore de se tromper d'un zéro dans le calcul d'un chiffre leucocytaire. De telles erreurs conduisent à des résultats pour le moins fantaisistes ! Un paludisme sans accès, une leucémie sans grosse rate, et à formule leucocytaire normale ! Dans un laboratoire connu, j'ai vu un antigène syphilitique conservé en flacon obturé au bouchon de liège qui, se concentrant sous l'effet de l'évaporation, contractait à la fin du flacon des propriétés anormales qui rendaient positifs des Wassermann pratiqués avec des sérums normaux.

Certaines erreurs peuvent provenir de la technique chimique : dosage de galactose pratiqué à l'espace libre au lieu du flacon d'Erlenmeyer ; fuite ou dosage imparfait dans le métabolisme basal, etc... Le médecin, devant des résultats qui le surprennent, ne comprend pas. Il ne peut avoir toujours la compétence nécessaire pour contrôler les résultats. Il serait désirable, d'ailleurs, qu'il existât un contrôle des laboratoires d'analyse, de même qu'une standardisation des techniques et une sélection des techniciens. En raison de la valeur que prennent les renseignements de laboratoire, il faudrait qu'à l'avenir le médecin ne soit pas exposé à des incertitudes dangereuses quand il appelle à son aide les ressources du laboratoire.

En contre-partie, prenons le laboratoire de radiologie. Celui-ci peut être aussi source d'erreur si le radiologiste manque de méthode. Un examen pulmonaire consciencieux nécessite à la fois une radioscopie et une radiographie. Les images micro-nodulaires de la granulie, de même que certaines cavernes, ne sont bien décelables que par la radiographie. Un examen radioscopique de l'estomac doit porter sur le transit complet. Une

image lacunaire ou une niche doivent être examinées sous toutes les incidences. Autant de notions de méthodes qui sont des lieux communs pour les radiologistes compétents, mais qui peuvent manquer à certains radiologistes improvisés.

Restent, enfin, des techniques d'exploration qui, à la base, sont sujettes à discussion. Il en fut ainsi, il y a quelques années, de l'interférométrie, dont j'ai signalé un des premiers l'écueil technique (1). Cette méthode, basée sur le processus de protéolyse, par le sérum, des extraits organiques, est exposée à de multiples causes d'erreur et aboutit, comme nous l'écrivions en 1933, à « des résultats aussi difficiles à interpréter que les causes d'erreur sont nombreuses ».

c. ***Faute de jugement.*** — Le laboratoire apporte une constatation ; au clinicien lui-même d'en apprécier l'exacte valeur dans le tableau morbide. Il doit garder toute sa liberté de jugement devant le fait qui lui arrive. Or cette confrontation entre le chiffre de laboratoire et les signes de l'examen clinique constitue une des difficultés les plus ardues de la médecine contemporaine, et bien des erreurs résultent du « trop » ou du « pas assez » de valeur donnée au signe de laboratoire. Prenons quelques problèmes simples : celui des azotémies, par exemple, et celui des glycosuries.

En général, l'élévation de l'urée du sang a été considérée comme l'expression d'une insuffisance rénale. Mais, depuis les premières constatations de Widal, on a lentement découvert que certaines azotémies ne traduisaient pas une atteinte rénale, azotémie des oliguriques, des hypochlorémiques, azotémie hépatique. Or à ces azotémies sont souvent difficiles à déterminer, le médecin obéit aux directives de fréquence, et c'est ainsi que certains azotémiques sont soumis à des régimes hypo-azotés qui ne sont d'aucune utilité dans leur état.

Pour les glycosuries, le problème est aussi intéressant ; à côté des glycosuries diabétiques qui correspondent à une hyperglycémie, il existe des glycosuries sans élévation de la glycémie, c'est ce que l'on a nommé du mauvais terme de diabète rénal. Or, à ces dernières glycosuries qui ne font que traduire un abaissement du seuil, aucune des mesures thérapeutiques, régime, insuline, qui conviennent au diabète ne leur est nécessaire, ni même utile. Donc, un trop rapide examen entraîne une erreur de jugement et une erreur de traitement.

Si on poussait l'analyse plus loin, on pourrait voir se multiplier à l'infini ces faits. J'en ai signalé, dans la préface de mon livre *Diagnostics difficiles*, qui visent surtout à l'importance à donner à certains renseignements de laboratoire.

Enfin, il existe une erreur constante de jugement que j'ai souvent commise et ai encore vu plus souvent commettre : *celle d'accorder une valeur à*

(1) Noël Fiessinger, *Physio-pathologie des syndromes endocriniens*, Masson, édit., 1933, p. 264.

un signe négatif. Si un signe positif a de la valeur, un signe négatif n'en a aucune. En général, en effet, la négativité peut résulter de facteurs multiples et souvent même inconnus. Je m'explique. Si une réaction de Wassermann positive signifie que le sujet est un syphilitique récent ou ancien, une réaction de Wassermann négative ne prouve aucunement que ce sujet n'est pas ou n'a pas été syphilitique. Au cours d'un ictère, une élévation de la concentration galactosurique fractionnée prouve l'existence d'une hépatite ; par contre, une élimination normale du galactose ne signifie aucunement l'intégrité du parenchyme hépatique, car le galactose peut avoir été mal absorbé, ou peut avoir été métabolisé durant sa traversée organique. Au cours d'une néphrite, une azotémie signifie l'imperméabilité rénale, tandis que son absence ou sa diminution ne permettent aucunement d'affirmer ni l'intégrité, ni l'amélioration de la fonction rénale, pour la raison qu'à l'origine de l'azotémie il y a l'uréogénie, et que cette dernière est une fonction hépatique.

Donc, si un signe positif possède, le plus souvent, une valeur d'orientation, il en est autrement d'un signe négatif comme expression inverse. L'esprit médical est malheureusement un raisonnement logique pour qui le signe + s'oppose au signe —. De là une cause importante d'erreur en médecine, une raison essentiellement psychologique contre laquelle personne n'est en droit de se considérer comme protégé.

La correction des erreurs.

Il est difficile au premier abord, quand on attend avec impatience un renseignement de laboratoire, de ne pas lui accorder une confiance absolue. Et, cependant, il arrive que le renseignement se place en opposition complète avec la clinique.

Je reçois ainsi récemment une jeune fille pâle que m'envoie un confrère inquiet non de son état, mais de la contradiction de deux examens de sang faits dans deux laboratoires différents ; l'un de ces examens découvre une leucocytose marquée et ferait penser à une leucémie si l'équilibre leucocytaire n'était pas normal, et un autre une anémie profonde. Leucémie ou anémie pernicieuse ? La clinique permettait facilement d'éliminer la leucémie, il n'existait aucune modification de la rate, ni des ganglions, et aucun bouleversement de la formule leucocytaire. Il ne pouvait être question non plus d'une anémie pernicieuse, car il n'en existe aucun signe clinique et, si la valeur globulaire était proche de l'unité, on ne trouvait pas de déformations hématiques. Cette jeune fille était cliniquement atteinte de chlorose, un examen hématologique bien fait le confirma. Ces erreurs hématologiques sont fréquentes.

J'ai vu, il y a quelques années, un malade, qui m'arrivait de Tours, apparemment normal ; il m'était envoyé pour une leucémie atypique, et cependant il n'en présentait aucun symptôme clinique, ni grosse rate, ni

gros ganglions ; un nouvel examen de sang démontra que le premier examen était entièrement erroné.

Ce que l'hématologie présente, on peut l'observer avec les autres moyens d'investigation, mais le correctif est moins facile. L'azotémie sans le critère albuminurie, la glycosurie sans le critère polyurie, l'élévation du métabolisme basal sans le critère amaigrissement doivent être soigneusement discutées, avant d'admettre que la première est rénale, la seconde diabétique et la dernière basedowienne. Le clinicien doit toujours savoir opposer son esprit critique et, en cas de doute, doit demander une nouvelle enquête à titre de contrôle. Il m'arrive souvent de me trouver dans cette situation et, en sollicitant de nouveaux examens, je préviens le laboratoire de la raison de l'enquête. Il arrive que le deuxième examen confirme le premier, c'est donc que la clinique est en défaut ; et, avec soin et une attention inlassable, il faut reprendre tous les temps du diagnostic et du raisonnement.

Quand j'ai mis au point, avec H. Walter, l'exploration chromagogue du foie au rose bengale et, avec F. Thiébaut, l'exploration du parenchyme hépatique par les concentrations galactosuriques fractionnées, il fallait établir leur valeur, seulement indiquée par l'expérimentation, au contact du critère clinique. Nous avons exploré avec ces méthodes des sujets atteints de diverses affections et d'affections certainement hépatiques (cirrhoses et ictères) ; c'est ainsi que nous nous sommes fait une opinion sur l'exacte signification des chiffres obtenus. Il en fut ainsi de toutes les autres méthodes ; c'est ainsi que procéda Widal avec l'azotémie, Colrat avec la glycosurie alimentaire, Baudouin avec la courbe glycémique, Chauffard, Grigaut et Laroche avec la cholestérolémie.

Mais, dans l'établissement des critères, les explorateurs ne peuvent avoir la prétention d'avoir épuisé toutes les possibilités de la clinique. Ils n'ont vu qu'une petite partie des phénomènes possibles, aussi leur expérience première est-elle toujours sujette à revision, sans que l'on puisse parler d'erreur au départ. Cette mise au point de l'expérience constitue la condition du progrès. Mais aussi elle engendre, dans les esprits, des surprises et souvent des désillusions. Le correctif qui vient toujours tempérer l'affirmation constitue pour l'esprit inéduqué un embarras qu'il rejette, d'où les erreurs si fréquentes des azotémies qui ne sont pas rénales, des concentrations galactosuriques absentes dans certaines affections hépatiques, des cholestérolémies qui ne signifient aucune altération fonctionnelle du foie. Et le médecin qui ne suit pas avec attention l'évolution des recherches arrive naturellement à douter et même à perdre toute confiance.

La correction des erreurs est donc fonction d'une attention constamment en éveil. Le chiffre, quel qu'il soit, en médecine, ne peut posséder de valeur absolue, jamais celle-ci ne se pliera à la formule mathématique. On l'a bien vu avec la constante d'Ambard, dont il a été si difficile d'établir l'exacte signification.

Le médecin doit posséder un esprit biologique.

La médecine contemporaine, à mesure que l'investigation scientifique lui apporte son secours, s'insère non dans les sciences exactes, mais dans les sciences biologiques. C'est ainsi qu'il faut envisager l'apport du laboratoire. Elle était, certes, biologique, la médecine, avec ses méthodes d'examen clinique, dont une longue expérience a consolidé la valeur exacte. Elle était biologique, avec les nuances des discussions diagnostiques, pronostiques ou thérapeutiques. L'évolution d'une maladie constitue un phénomène biologique où la vie, dans son mode réactionnel, offre la pluralité de ses aspects et de ses contingences. Mais, quand le médecin cherche à pénétrer par ses investigations les détails de ce complexe morbide, quand il essaie de démonter, en quelque sorte, cette machine complexe qu'est le mode de défense dans la maladie, quand il demande l'aide des sciences précises, il fait œuvre expérimentale. Et dès lors c'est avec encore plus d'attention qu'il doit posséder l'*esprit biologique*. J'appelle esprit biologique l'esprit critique, dont la souplesse, d'une part, la réflexion, de l'autre, assurent l'adaptation aux circonstances infiniment changeantes et variées que lui apporte la confrontation du chiffre et de la maladie. L'esprit biologique est entièrement à l'opposé de l'esprit mathématique. Autant ce dernier possède dans l'affirmation une puissance absolue parce que le résultat obtenu par son raisonnement prend la force d'une masse, contre laquelle rien ne prévaut, autant le premier conserve de prudence dans l'appréciation du résultat, se plie aux circonstances et s'adapte aux variétés des phénomènes qu'il observe.

L'esprit mathématique échafaude tout sur rien, tandis que l'esprit biologique juge un ensemble où l'action entraîne la réaction, où la vie, dans sa complexité, affronte dans tous ses modes de résistance, le facteur morbide lui-même, complexe autant dans sa nature que dans son mode de nuire.

Ce n'est pas que cet esprit biologique ne soit ni facile, ni rapide à acquérir. Le propre de la jeunesse réside dans l'attraction vers l'absolu catégorique. Il faut du temps et de l'expérience, il faut un certain nombre de surprises et d'erreurs pour que l'esprit acquière cette souplesse nécessaire et, en face du fait, au lieu de se laisser emporter par l'attirance du vraisemblable, se concentre, pèse avec soin le pour et le contre, pense à toutes les incidences, à toutes les imprécisions, juge, avec circonspection, en donnant aux faits leur place exacte dans une perspective dont dépendent le diagnostic, le pronostic et le traitement d'un malade.

Cependant, sous prétexte d'esprit biologique, il ne faut pas que le scepticisme s'installe définitivement dans le jugement médical. Le sceptique n'a aucune confiance dans la réalité quelle qu'elle soit. « C'est la satisfaction de l'esprit routinier, la négation de tout effort et, par là, l'impossibilité du progrès. On ne peut changer cet esprit, c'est le plus fré-

quent. La majorité des hommes vit dans la peur du nouveau et dans la satisfaction lourde des connaissances anciennes (1). »

Pluralité et répétition.

Quand les investigations se rapportent à une exploration fonctionnelle, il faut savoir qu'elles doivent comprendre plusieurs fonctions du même organe, de façon à saisir sur le vif l'*asynergie* ou la *synergie fonctionnelle*.

Synergie et asynergie. — La première témoigne d'un trouble moins important que la seconde. Ainsi, pour le foie, il est nécessaire d'explorer à la fois la fonction pigmentaire par l'étude de la bilirubinémie, bilirubinurie ou urobilinurie; la fonction azotée par un rapport azoturique ou le coefficient ammoniacal corrigé; la fonction sucrée par la courbe glycémique ou les concentrations galactosuriques fractionnées; la fonction chromagogue par la traversée du rose bengale. Pour le rein, on doit étudier, à la fois, l'azotémie uréique et résiduelle, l'azoturie, le taux chlorémique plasmatique et globulaire, le taux natrémique, l'élimination de la phénolsulfonephtaléine et l'évolution des courbes de concentration ou de dilution urinaire. Pour d'autres organes, l'exploration est moins complexe, elle doit souvent être combinée, et l'on ne peut explorer convenablement un pancréas, par exemple, sans penser, à la fois, à la fonction exocrine et à la fonction endocrine. Bien entendu, on ne doit pas espérer ainsi observer une déviation fonctionnelle toujours du même sens et toujours rigoureusement proportionnée. Le phénomène asynergie joue souvent. Aussi, avec H. Walter, pour éviter d'être troublés dans nos résultats par une transformation de l'anomalie fonctionnelle, avons-nous préconisé la pratique de l'« instantané » hépatique, examen plurifonctionnel rapide et en quelque sorte standardisé. Il est certain que c'est de la même façon qu'il faut procéder pour les autres organes. Ce serait un risque d'erreur important, et par là un écueil certain, si l'on se bornait à une seule exploration fonctionnelle.

Dans le même ordre de faits, il faut répéter les explorations, de façon à suivre l'évolution du trouble morbide observé. L'anomalie fonctionnelle est d'autant plus instable et variable que l'atteinte est légère. J'ai signalé le cas dans mon premier livre sur *L'Exploration fonctionnelle du foie* (2) et, à de nombreuses reprises, je suis revenu sur ce sujet. La répétition est aussi indispensable que la pluralité. En cas de doute sur l'exactitude d'une investigation, la répétition constitue le plus précieux contrôle à condition que le deuxième acte ne soit pas trop éloigné du premier. Mais, aussi, la transformation du tableau fonctionnel peut apporter de précieux renseignements au sujet du pronostic d'une maladie. Je l'ai montré au sujet

(1) N. Fiessinger, *Syndromes et Maladies*, Masson, édit., 1942.
(2) N. Fiessinger et H. Walter, *L'Exploration fonctionnelle du foie*, Masson, 1925.

des cirrhoses, où l'anomalie fonctionnelle devient de plus en plus étendue et synergique que la défaillance viscérale est plus complète.

L'examen unique, tant dans sa fonction que dans le temps, constitue donc une investigation insuffisante et, de ce fait, peut devenir une cause d'erreur dans l'interprétation exacte des phénomènes.

Orientation.

Dans ma leçon d'ouverture (1), je me suis élevé contre la conception de l'investigation totale et aveugle, pour préconiser l'investigation dirigée Inutile de multiplier les investigations à tort et à travers, ce serait une raison de confusion et un ensemble d'écueils certains pour le jugement. L'examen clinique doit orienter l'examen, et les moyens d'investigation doivent être multipliés dans un but précis. Il arrive, certes, que la première orientation est ou mauvaise ou insuffisante. On s'engage dans des fausses routes. L'examen clinique fait changer cette direction, et souvent les résultats du laboratoire y participent d'une façon prépondérante. Combien de fièvres continues, dans ces derniers temps, sont-elles au début classées fièvres typhoïdes, qu'après hémoculture négative il faut étudier dans une autre direction, s'agit-il d'une tuberculose aiguë granulique sans autre signe apparent pulmonaire ou autre que l'image obtenue par la radiographie pulmonaire! Combien d'amaigrissements qui, suspects de tuberculose ou d'hyperthyréose, sont classés ensuite, après examens de crachats négatifs et métabolisme basal normal, comme dus à la carence alimentaire quantitative ou qualitative ! D'aucuns reprocheront à cette méthode de l'investigation dirigée son caractère successif nécessitant un plus long temps d'observation. Je ne nie pas l'inconvénient : certes, il vaut mieux projeter une vive lumière sur tout l'ensemble que de limiter un rayon sur un point nettement précis. Quand je dis « dirigé », je sous-entends « autant que possible ». Il ne s'agit pas de porter des œillères ! Mais je désire lutter contre l'abus du « tout » au détriment de l'« utile ». Ce sera au bon sens du médecin, à son jugement, qui reste dans toute cette investigation le maître, de maintenir cette discipline et d'établir un choix à la fois judicieux et suffisant. A l'occasion des explorations fonctionnelles, j'ai demandé en 1937 (2) qu'elles répondent aux trois conditions suivantes : l'investigation sera : *dirigée*, *limitée* et *précise*.

L'investigation sera dirigée, limitée et précise. — ELLE SERA DIRIGÉE. — Il faut éviter de considérer cette étape de l'examen comme le sacrifice à la mode et l'abandonner à la fantaisie du malade. J'ai l'habitude, quand je décide une étude de ce genre, de mettre mon malade au

(1) N. FIESSINGER, *Syndromes et Maladies*, Masson, 1942.

(2) N. FIESSINGER, Les explorations fonctionnelles et la clinique médicale contemporaine (*Bull. de la Soc. philomathique de Paris*, **120**, 1937, p. 26.)

repos au lit, à un régime surveillé et connu, et je consacre quelques jours aux épreuves qui me sont nécessaires. Celles-ci doivent être désignées par la dominante clinique. L'organe le plus atteint sera exploré en premier, et les autres organes seront examinés quand leur équilibre sera obtenu. Prenons un cardiaque asystolique, par exemple; sa maladie est au cœur, les urines contiennent de l'albumine, il est légèrement ictérique; ne nous attachons à l'exploration fonctionnelle de son foie et de son rein qu'après un long repos et un traitement digitalique soigneux, de façon que la stase passive ne vienne troubler nos résultats, en pouvant nous faire croire comme établis des troubles qui ne sont que passagers. Il en est de même pour le rénal qui vient de présenter de la diarrhée pour une raison alimentaire. Pour que son azotémie possède une signification, il faut réparer sa déshydratation et même sa déperdition chlorée.

Elle sera limitée. — Ne nous encombrons pas d'explorations inutiles. Mieux vaut quelques explorations bien établies, bien observées, dont on connaît bien la signification, que des examens multipliés et dispersés en désordre : faire une exploration fonctionnelle, obéir aux mêmes principes que le jeu d'échec, il faut réfléchir avant d'avancer un pion et savoir exactement ce que l'on veut faire.

Elle sera précise. — Des méthodes choisies et des techniques exactes. Une surveillance constante des détails du laboratoire. On se méfiera des erreurs aussi bien chimiques que techniques. La clinique nous aide parfois pour relever des erreurs. Le fait est fréquent pour certains dosages d'azotémie. Trop de laboratoires se sont établis sans contrôle pour que ces erreurs ne se multiplient pas. Je ne les compte plus. Quand la clinique s'inscrit absolument en faux, il faut recommencer, à moins que l'examen se soit passé sous nos yeux. Le rôle du médecin moderne est de conserver un regard sur le laboratoire qui travaille pour lui, il doit savoir suffisamment de technique pour sinon contrôler, du moins surveiller. Combien d'hépatiques, de rénaux soignés depuis des mois, qui n'en sont que sur la notion d'erreur de laboratoire ! Le fait n'est pas le propre de nos organisations. J'ai assez d'expérience pour affirmer qu'il en est ainsi dans toutes les nations. Et voilà encore une raison pour accepter la prépondérance de la clinique.

Il faut tenir compte dans cette orientation de l'investigation expérimentale, de l'évolution des progrès scientifiques et des corrections qu'ils impriment à la valeur exacte des techniques. Ainsi, il est certaines méthodes *qui meurent* et d'autres *qui survivent*.

Quelques exemples suffiront à préciser ces notions. On ne pratique plus, pour l'exploration de la sécrétion duodénale, ni l'épreuve des noyaux de Schmidt, ni l'état de la digestion des graisses, depuis que le tubage duodénal permet d'obtenir du suc pancréatique plus ou moins pur, que l'on peut éprouver *in vitro*. Pour l'exploration fonctionnelle des glandes endo-

crines, on n'emploie plus l'interférométrie, dont les résultats étaient basés plus sur des hypothèses que sur des réalités. Pour l'exploration fonctionnelle du foie, on ne tient plus compte du rapport azoturique ordinaire en raison des causes d'erreur qui peuvent l'altérer. Ce sont des méthodes qui meurent

Et cependant certaines vieilles techniques, comme la vieille glycosurie alimentaire pour explorer la fonction glycogénique du foie, possèdent encore de la valeur, surtout, pour cette dernière, par sa positivité, et la présence d'une azotémie chez un rénal constitue toujours un signe important pour le diagnostic comme pour le pronostic. Ce sont des méthodes qui survivent.

La perspective dans l'appréciation des valeurs.

Quand les résultats des investigations arrivent au clinicien, reste encore à établir entre les renseignements obtenus une juste perspective avec les renseignements cliniques. Qu'est-ce qui domine? Prenons, si vous le voulez, le problème si palpitant de l'hyperazotémie. Son chiffre nous arrive dans deux circonstances, ou bien le tableau clinique est exempt de symptôme rénal, et l'azotémie constitue, par elle-même, le seul symptôme important, c'est alors qu'il convient de lui donner son exacte valeur. Quels sont les arguments qui militent en faveur de sa signification rénale ou extra-rénale ? Par contre, le sujet est un ancien rénal, qui présente des signes cliniques urémiques, céphalée, vomissements, torpeur, Cheyne-Stokes, etc., alors le chiffre apporté par le dosage d'urée ne constitue qu'un argument de confirmation ou pour le moins un argument pronostique.

Encore faut-il, à ce dernier point de vue, savoir que, suivant les individus, suivant les contingences cliniques, le même chiffre peut posséder deux significations différentes, car le dosage d'urée n'est pas le seul critère de troubles fonctionnels. Il est des organismes qui s'accommodent d'une azotémie élevée, tandis que d'autres en présentent une intolérance manifeste. J'ai vu ainsi, pendant l'exposition des Arts Décoratifs, une de mes malades, néphrétique ancienne, qui, sans souffrir aucunement de $2^{gr},50$ d'azotémie, s'offrit avec sa fille des tournées de toboggan, quand je voyais, dans mon service d'hôpital, des azotémiques avec 2 grammes d'urée en pleine intolérance.

Il y a donc un accommodement de l'organisme aux anomalies chimiques humorales, et, à moins que les taux ne soient anormalement élevés, la tolérance de l'organisme varie à l'infini. Les lois pronostiques de Widal sont exactes pour les fortes doses d'azotémie, par contre sont inexactes pour des chiffres moyens ou des chiffres bas.

Pour que le clinicien se fasse une expérience de ce facteur morbide de tolérance, il lui faut une certaine expérience de ses malades, et par là le facteur temps intervient dans toute sa plénitude.

Enfin, pour que *le chiffre obtenu par le laboratoire signifie un trouble stable, il faut qu'il se situe sur une constante clinique.* Je m'explique. Puisque nous tenons l'azotémie, continuons à l'étudier. Voici un cardiaque qui vous arrive, il est en pleine asystolie, dyspnée, œdème, cyanose, oligurie, rien ne manque. Frappé par la dyspnée, vous faites une prise de sang pour un dosage d'urée. Celui-ci vous revient le lendemain avec 3gr,50. Est-ce que vous êtes en droit de conclure que ce cardiaque est avant tout un rénal ? Non, car cette azotémie peut être la simple traduction du déséquilibre circulatoire, de la stase rénale et en particulier de l'oligurie. Trois jours après, quand la diurèse sera établie par une cure digitalique, l'azotémie comme l'albuminurie auront disparu. C'est alors, quand la diurèse est reparue, que l'azotémie tombant sur une constante clinique nous permet d'explorer la fonction rénale.

Et il est de même avec l'azotémie des fébricitants. Quelle que soit la maladie infectieuse en évolution, l'azotémie peut s'élever. Dès que la fièvre tombe, cette azotémie disparaît, comme par enchantement.

En conclusion, pour que le symptôme signifie un trouble fonctionnel stable, il faut que l'ambiance clinique soit en période de stabilité.

La clinique vous apporte donc des arguments qui vous permettent de juger de l'exacte valeur du signe apporté par le laboratoire.

Les ondes évolutives morbides.

A l'occasion des cirrhoses, j'ai montré, avec Guy Albot et François Thiébaut (1), que les cirrhoses, maladies apparemment d'une stabilité parfaite et dont l'aggravation clinique se fait lentement et progressivement, subissaient des alternances de « mieux » et de « plus mal » dont le laboratoire apportait la justification en soulignant la variabilité du trouble fonctionnel. Ce trouble fonctionnel, surtout démontré par les variations des concentrations galactosuriques fractionnées, témoignait d'une éternelle oscillation entre les lésions et les réactions du parenchyme hépatique, traduisait, en somme, ce que nous avons appelé les « ondes évolutives ». M. Loeper et Lemaire (2) ont fait, de leur côté, des constatations du même ordre. Au premier abord, pour un esprit non averti, ces oscillations, saisies dans leurs extrêmes, pourraient aboutir à des conclusions erronées. Et c'est bien une des raisons qui me font vous demander des répétitions d'examens et une exacte expérience des faits.

Ce que nous avons vu pour le foie, et ce que j'exprimais encore récemment en étudiant la lysoplasie (3), c'est cette espèce de balancement

(1) N. Fiessinger, G. Albot et F. Thiébaut, Les poussées d'hépatite parenchymateuse au cours de l'évolution des cirrhoses alcooliques du foie (*La Presse médicale*, n° 46, 8 juin 1932).

(2) M. Loeper et Lemaire, Le remaniement incessant des cirrhoses (*La Presse médicale*, n° 82, 23 septembre 1941).

(3) N. Fiessinger, Le processus de lysoplasie (*La Presse médicale*, 21 novembre 1942, n° 5, p. 705).

constant entre la lésion et la réaction qui engendre le phénomène ondulatoire, se retrouve pour tous les organes, pour tous les organismes, c'est toute la pathologie. Plus que la clinique, le moyen d'investigation juge de la valeur exacte de cette variabilité. Il est donc infiniment précieux pour apprécier l'évolution biologique, mais il perd de ce fait ce pouvoir absolu que le médecin lui demande, le chiffre ne possède plus sa valeur mathématique, et c'est bien pourquoi le principal écueil du laboratoire réside dans sa précision absolue. Le clinicien doit donc confronter chiffres et symptômes, et c'est de cette confrontation prudente et raisonnée que découlera leur juste mise en valeur.

Il n'y a pas de prépondérance.

Il est donc inexact de soutenir que signe clinique ou chiffre de laboratoire doivent prendre la première place. Les deux possèdent leur valeur, qui varie suivant les malades, les circonstances et les moments. Tous les arguments cliniques ou biologiques doivent être mis en faisceau, et c'est au médecin de leur donner leur valeur réciproque. Je sais bien que le médecin peut ne pas avoir ni l'expérience, ni la compétence suffisantes, que sa tendance est plutôt orientée vers la valeur du chiffre, peut-être parce qu'il juge moins justement ses faits d'expérience personnelle, que son jugement peut rester en défaut, et cependant c'est bien à lui de trancher le différend, c'est bien lui qui doit conclure. Et c'est, en raison de cette difficulté qu'apportent à la médecine les progrès de la science d'investigation, que j'ai pensé devoir réunir, à l'occasion de quelques malades, des discussions de valeur symptomatique et biologique. J'ai une longue expérience du laboratoire et conserve une orientation biologique qui m'est une source précieuse de recherches. J'ai donc le droit de vous parler, à la fois, en clinicien et en technicien. Puisse en moi l'association de ces deux tendances vous aider à débrouiller l'écheveau emmêlé de la clinique d'aujourd'hui, où, au lit du malade, le médecin, avec en main un dossier d'analyses plus ou moins nombreuses, plus ou moins précises, qui parfois l'éclairent, mais qui souvent aussi le confondent, doit se poser en arbitre averti, éclairé et juste !

La médecine s'est ainsi terriblement compliquée, et je me souviens du temps où, interne de Huchard, lui ayant apporté pour le *Journal des praticiens* un feuillet de laboratoire sur le dosage de l'urée sanguine, c'était en 1906, il m'avait répondu : « Croyez-vous qu'on continuera à prendre du sang pour des analyses de cet ordre dans une vingtaine d'années ? Tout cela est bien de la mode, et la mode passera ! » La mode n'était pas de la mode, elle n'a pas passé, et je devine l'effroi de Huchard s'il voyait l'importance actuelle du laboratoire. Celui de mes maîtres que j'ai vu le plus parfaitement réunir l'esprit médical à l'esprit d'investigation est sans contredit le professeur Chauffard. Il fut un précurseur, et

son école de Cochin, qui, par une de ces coïncidences curieuses du hasard, voisinait avec celle de Widal, dont l'orientation était du même ordre et paraissait encore plus enthousiaste, est devenue une de celles qui unirent le plus parfaitement la clinique et le laboratoire. La synthèse de son opinion fut parfaitement résumée en 1921 dans la préface de l'excellent livre de Guy Laroche sur les examens de laboratoire :

« Sans doute, le laboratoire est loin de donner des diagnostics tout faits, et ce serait une grave erreur que de les lui demander ; il ne supprime pas l'étude clinique directe du malade, mais il la complète, l'éclaire toujours, la rectifie souvent. »

« Il nous est devenu si nécessaire que, pour qui a l'habitude de le mettre en œuvre, son absence crée un véritable malaise et laisse l'esprit non satisfait ; peut-être même est-ce là une sorte de danger, une habitude trop impérieuse et qui crée de trop grandes inégalités cliniques entre les médecins privilégiés, pour qui toutes les enquêtes sont ouvertes, et ceux moins favorisés qui ne peuvent compter que sur les ressources modestes de leur examen personnel. Cette inégalité doit disparaître... »

Mais si l'inégalité disparaît, comme c'est le fait actuel d'une façon de plus en plus objective, les difficultés ne sont pas toutes aplanies. Il faut, en quelque sorte, connecter laboratoire et clinique. Et c'est dans une connexion judicieuse que réside la plus grande difficulté.

II. — LES DÉCOUVERTES TECHNIQUES DE LABORATOIRE ET LA CLINIQUE (1)

La médecine contemporaine est en constant remaniement. Les découvertes techniques de laboratoire lui apportent, chaque jour, de nouveaux moyens d'investigation dont il convient d'établir la valeur au contact des faits et à l'épreuve du temps. Il n'est pas en médecine de valeur absolue, pour la raison que le malade, en lui-même, est d'une extrême complexité et ne présente jamais la pureté ni la simplicité que l'on peut facilement confronter avec la réalité mathématique. Je voudrais, pour le moment, montrer combien la découverte technique nécessite de mise au point avant qu'il soit possible de lui donner sa légitime valeur.

1° L'élaboration de la découverte technique.

Je ne vous ferai pas une étude concrète de la découverte, mais désire en dégager les lignes générales.

En médecine d'investigation, presque toutes les découvertes sont empruntées aux sciences dites fondamentales. Vous rappellerai-je que

(1) Leçon du 20 novembre 1943.

c'est par hasard que Rœntgen, étudiant les rayons cathodiques, découvrit la fluorescence du platino-cyanure de baryum, et à son contact la perméabilité des tissus mous et l'imperméabilité du tissu osseux ? Vous rappellerai-je aussi la découverte de l'insuline par Banting, en traitant l'extrait pancréatique par des solutions alcooliques acides ? Actuellement, chaque jour, la chimie ou la physique apportent leur contribution à des découvertes techniques de laboratoire. Et c'est bien la raison qui nécessite, pour les jeunes, avides de nouveauté, une connaissance sinon approfondie, du moins suffisante de ces sciences. On ne comprend pas pourquoi, à l'occasion de la transformation du P. C. B., devenu l'A. P. M., les réformateurs ont considérablement réduit le programme en physique et en chimie, comme si ces sciences étaient, pour le moins, superflues.

Beaucoup de découvertes modernes ne se font pas en France pour la raison que l'instruction est trop vite spécialisée en médecine. C'est aussi, par contre-coup, la raison qui, supprimant trop complètement l'esprit critique, ne peut empêcher la vogue de certaines méthodes établies sur des bases fragiles ou élaborées sur des erreurs flagrantes. Le médecin moderne, digne de ce nom, doit posséder cette instruction nécessaire, il ne peut rien faire, rien juger, rien produire, sans une solide assise chimique, physique, de même qu'histologique et physiologique ; si, par suite des circonstances, et surtout par suite de l'ignorance de l'utilité de ces connaissances, il les a volontairement oubliées ou négligées, pour se consacrer uniquement à la fastidieuse surcharge de mémoire par les questions dactylographiées d'externat et d'internat, il devra en reprendre plus tard, mais pas trop tard, car il faut être jeune pour assimiler parfaitement ces sciences fondamentales, une étude minutieuse et suffisante pour aborder en pleine connaissance de cause l'étude des problèmes qu'il côtoie chaque jour et qu'il doit affronter à chaque détour du chemin clinique. Un jour, le professeur Ch. Richet, à l'occasion du cinquantième anniversaire de la Société de Biologie, prononça cette parole significative dans ce sens : « C'est aux confins des sciences que se font les découvertes. » Les confins, c'est la limite, ils nécessitent donc la connaissance de la cience voisine.

Fort de ces connaissances, il prendra en médecine la *position d'affût.* Point ne suffit cependant, dans cette position, de savoir et d'attendre. Il faut que la vision du fait s'inscrive et déclenche le raisonnement ou du moins l'attention. Combien de découvertes ne sont dues qu'au hasard ? N'est-ce pas en trouvant sur sa table de laboratoire une culture vieillie de choléra des poules que Pasteur, au lieu de la jeter, pour faire table nette, eut l'idée de l'inoculer à une poule, et, en découvrant d'une part l'innocuité de cette injection et de l'autre l'état spécial de cette poule protégée ainsi contre une injection virulente, ouvrait le large et insondable horizon des vaccinations préventives ? N'est-ce pas par hasard qu'un garçon de laboratoire, lavant à l'alcool des lames de cristallisoir, quand elles avaient reçu du violet de gentiane et de l'iode, apporta à Gram les éléments

de la classification morphologique bactérienne, « les éléments qui prennent ou ne prennent pas le Gram » ? *Affût, hasard, attention*, et, en plus, pour asseoir la découverte, *travail, méthode* et *imagination*. En somme, toutes qualités *jeunes* qui font que bien des découvertes modernes sont faites par des jeunes. Banting, au moment où il découvrit l'insuline pendant ses vacances, n'était-il pas un étudiant en médecine ? Il ne faut pas croire que, dans cette vie « à l'affût » du chercheur, il soit nécessaire qu'il soit âgé et expérimenté ; un esprit exempt de toute routine, en pleine vie, et en puissance imaginative, est souvent le plus armé, il suffit qu'il possède les connaissances basales indispensables des sciences fondamentales. Observant les phénomènes, essayant d'établir entre eux les relations et d'en évaluer les variantes, il cherchera à les confronter à la lumière d'épreuves chimiques ou des chiffres d'analyse. Et de la comparaison entre les faits cliniques, leurs caractères et leur évolution, d'une part, et les chiffres fournis par ses analyses ou ses épreuves, de l'autre, il pourra déduire de la signification des seconds, par rapport aux premiers. Finalement, c'est à la clinique d'apporter le dernier mot et de signer la valeur de la méthode.

Prenons, par exemple, la valeur de certains chiffres d'analyse du sérum pour apprécier le mode fonctionnel des reins et du foie. En quelques mots, repassons l'évolution des constatations au sujet de l'urée, du chlorure de sodium et du cholestérol.

L'*urée* d'abord. L'urée est formée au niveau du foie et éliminée par voie rénale. Le sérum contient un chiffre à peu près constant d'urée que l'on évalue au-dessous de 0,45 par litre. Achard et Widal découvrent que l'atteinte fonctionnelle des reins engendre une élévation du taux de l'urée sanguine. Celle-ci, comme le codifient Widal et ses élèves, permet par son taux de formuler un indice de gravité des néphrites. En somme, le rein malade forme un barrage, le taux de l'urée sanguine permet de juger de la hauteur du barrage et, par conséquent, de l'importance de l'atteinte pathologique du rein. Voilà la découverte. Et lentement s'établit la loi des équivalences d'azotémie et de gravité :

Entre 0gr,50 à 1 gramme : progression à surveiller, pronostic sérieux, des années
Entre 1 et 3 grammes : gravité certaine, pronostic des plus réservé, des mois ;
Entre 3 et 4 grammes : gravité imminente, pronostic très grave, des semaines
Entre 4 et 6 grammes : très grave, mort prochaine, des jours.

Je vous donne ce schéma, qui correspond non exactement à ce qu'a écrit Widal, mais à ce qu'a cru comprendre le public médical. Au début, les faits confirment, tout va bien. L'azotémie possède une valeur d'une signification absolue. Widal a ouvert un chapitre nouveau, et toute affection rénale, pour être jugée, doit posséder un dosage d'urée sanguine. La découverte était importante et restera importante quand nous lui aurons apporté les tempéraments nécessaires.

De la même façon pour le *chlorure de sodium*. Jusqu'alors réduit à son rôle de condiment nécessaire, il semblait bien dépourvu du plus petit intérêt. Achard, Widal et leurs élèves s'en emparent, et en tirent bien des renseignements précieux. Les reins l'éliminent normalement en raison directe de l'apport alimentaire. Mais, si pour une raison quelconque les reins sont altérés, ce passage rénal du chlorure de sodium ne se produit plus, il s'accumule dans l'organisme. Au début, Widal croit que cette accumulation se fait dans le sérum, d'où le nom de néphrite chlorurémique, quand, en réalité, comme le montre Achard, le taux chloruré du sang s'élève d'une façon très inconstante et très variable. Le chlorure de sodium qui ne peut plus s'éliminer, sous l'effet de la lésion rénale, s'accumule dans les tissus interstitiels, dans ce qu'Achard nomme justement les espaces lacunaires, et, comme ce sel ne reste pas seul et qu'il retient l'eau nécessaire à maintenir l'isotonie tissulaire, il en résulte l'augmentation du poids et surtout l'apparition des œdèmes et des épanchements séreux. La rétention chlorurée est la cause des œdèmes. Donnons à ces malades du sel, les œdèmes augmentent ; au contraire, supprimons ce sel, et l'on voit les œdèmes disparaître. Ce qui a été parfaitement codifié par Pasteur Vallery-Radot par l'étude des échelons, *l'élimination chlorurée, après surcharge, se produit d'autant plus rapidement que le rein est normal, d'autant plus lentement et incomplètement que le rein est lésé.* Comme tout ceci est simple, et Widal, qui a, dans cette découverte, enfoncé les principaux jalons, peut, à juste titre, opposer dans les néphrites le syndrome azotémique toxique et sans œdème au syndrome chlorurémique atoxique et avec œdème. Ce fut et cela reste une belle découverte.

Dans un autre ordre, vers la même époque, toujours par l'analyse sanguine, Chauffard découvre la valeur de la *cholestérolémie*. Les calculs biliaires contiennent pour la plupart une charge importante en cholestérol. Or, ayant mis au point avec Grigaut une méthode pratique et rapide de dosage du cholestérol sanguin, Chauffard découvre que, chez les lithiasiques biliaires, le taux du cholestérol sanguin est souvent notablement augmenté. Cette hypercholestérolémie serait la conséquence, d'une part, d'une hyperproduction de la part d'un organisme prédisposé, sous l'effet des circonstances physiologiques (menstruation, grossesses) ou pathologiques, et, de l'autre, d'une insuffisance hépatique ; la cellule hépatique, ne pouvant assurer ni cette élimination suffisante du cholestérol, ni la transformation partielle et nécessaire des sels biliaires qui réalisent dans la bile la dissolution du cholestérol, d'où, malgré tout, hypercholestérolocholie et précipitation biliaire du cholestérol, constitue de toute façon la cause de la lithiase biliaire, qui, ainsi, apparaît comme la conséquence d'une insuffisance hépatique très spéciale dont la cholestérolémie est un témoin. De cette notion, le cholestérol étant le témoin d'une atteinte hépatique, vont découler les études sur l'action des cures hydrominérales sur le taux du cholestérol, où l'on voit, dans son abaissement, un témoi-

gnage de leur efficacité, les prescriptions des régimes hypocholestérolés et des médicaments éliminateurs ou destructeurs du cholestérol. Le cholestérol a été à la mode, et tout a été centré autour de son étude.

Voilà comment trois grandes découvertes chimiques ont, en quelques années, pris une importance tellement prépondérante que les quatrièmes pages des journaux s'en emparent et continuent encore actuellement à en tirer d'appréciables profits. Car, si nous avons des modes en médecine, elles prennent une envergure tout autre quand elles passent dans le domaine public.

Si nous confrontons l'évolution de ces trois découvertes, nous voyons, en premier lieu, la mise au point de la technique, puis la découverte du fait anormal, sous l'effet de cette nouvelle technique, enfin le raisonnement pour relier les faits entre eux, et dans ce raisonnement émerge la part incontestable de l'imagination. Ce raisonnement apporte à l'esprit, en quelque sorte, la satisfaction, et la satisfaction entraîne l'enthousiasme, et par lui aboutit à des opinions souvent inexactes, parce que trop absolues. Nous allons en suivre le développement pour ces trois découvertes.

Il y a, autant pour celui qui découvre que pour celui qui assiste à l'élaboration de la découverte, un enthousiasme constant qui aveugle, et tout le monde suit, tant l'attrait de la nouveauté fait perdre la juste notion des choses et empêche l'attente patiente, réfléchie et prolongée des faits de contrôle.

2° L'exagération des tendances.

C'est la deuxième étape. Celle du succès, de la mode et de la diffusion. Combien avons-nous observé, il y a quelques années, de cures de désintoxication azotémique ou chlorurémique dont les indications étaient pour le moins discutables ? J'ai vu des sujets dont l'alimentation était exempte de protides depuis des mois et des années pour un chiffre d'azotémie par ailleurs de signification incertaine. Tous, vous avez vu la proscription du sel comme un condiment nuisible. Il en est même sorti des pains sans sel, du sel sans sel, etc... Je veux bien qu'ils soient utiles pour ceux qui en avaient besoin, mais la mode en est passée aux autres, à ceux qui, n'ayant rien, désiraient suivre la mode, comme ils le font pour leurs costumes, leurs cravates, leurs robes ou leurs chapeaux. Et que vous dirai-je des médicaments ? Allez dans une pharmacie et comptez combien de médicaments ont la propriété de lutter contre le cholestérol ! Voyez seulement combien de fortunes se sont édifiées sur ce légume fade et sans intérêt spécial qu'est l'artichaut, sous prétexte que, dans certaines conditions expérimentales, certains extraits injectés par voie veineuse ont eu la propriété de faire baisser provisoirement la cholestérolémie ! Et ce n'est pas fini. Dans dix, vingt, trente ans, on continuera, pour une raison spéciale que cette mode est entretenue par ceux qui en tirent profit, et, croyez-

moi, ce ne sont pas les médecins. La réclame répercute à l'infini cette mode. Le médecin qui ne se tient pas au courant se laisse entraîner comme le public lui-même. La mode en médecine conduit malheureusement souvent à l'erreur. Vous pourrez m'objecter que cette mode s'appuie sur une raison d'efficacité. Il est impossible que tant d'artichauts restent sans effet, et au fond il y a peut-être derrière cette mode une chose vraie, en tout cas un médicament utile. C'est possible, mais il faudrait admettre que ce n'est pas en agissant sur le cholestérol.

Tôt ou tard vient la mise au point de la découverte technique, ce sont les faits qui l'apportent, et ainsi interviennent comme facteurs le temps et l'expérience.

3° La limitation des significations.

Pour établir cette limitation, le temps garantit surtout l'étendue de l'expérience. L'horizon s'élargit et découvre des régions insoupçonnées. Continuons à prendre nos trois facteurs chimiques : l'urée, le chlorure de sodium et le cholestérol.

Pour l'urée, une série de faits apportent la démonstration que l'échelle de pronostic n'est pas exacte. On voit, par exemple, guérir des azotémies de 5 à 6 grammes au cours des anuries calculeuses, toxiques ou infectieuses, ou encore au cours de certaines néphrites aiguës. Dans ces cas, la compensation organique est possible même quand tout espoir est abandonné. C'est donc qu'il n'y a pas que le chiffre, il y a le temps de son établissement et la durée de ses paliers, ce qui revient à admettre qu'en plus du facteur taux d'urée il faut tenir compte de la durée de son établissement et de son maintien. Et, dès lors, les lois du pronostic n'ont de signification que pour des néphrites chroniques.

Mais, mieux encore, on trouve des azotémiques intolérants et gravement malades pour des taux de 3 grammes, tandis que d'autres rénaux supportent impunément des taux de 3gr,50, sans accidents toxiques. En clinique, il y a donc plus que le chiffre, il y a la tolérance du malade, qui résulte de l'état de son organisme et de sa résistance générale.

Ce n'est pas tout. L'analyse des faits découvre qu'il existe des azotémies qui relèvent d'un *facteur extra-rénal*. Le rein est normal, et cependant il existe une azotémie. En voici quelques exemples :

a. Azotémies des oliguriques. — Si le taux des urines est quantitativement réduit, l'élimination de l'urée se trouve de ce fait compromise. Normalement, le rein concentre l'urée à 45 grammes par litre. Supposons qu'un sujet normal soit oligurique à 250 grammes, pour une raison quelconque, il ne peut uriner en vingt-quatre heures que le quart de 45 grammes, soit un peu plus de 11 grammes d'urée. Supposons encore

que, sous l'effet de son alimentation protidique, ou de sa dénutrition tissulaire, il doive assurer une élimination de 16 grammes d'urée, il faudra que son organisme retienne 5 grammes, or il les case dans le milieu circulant avant de les répartir dans les espaces lacunaires d'abord, et cellulaires ensuite, ce qui fera une augmentation de son azotémie environ d'un gramme par litre. Cette explication simpliste établie sur les concentrations est, en réalité, plus complexe, l'oligurie ne suffit pas à elle seule ; sous l'effet de la cause de cette oligurie, tout l'organisme peut entrer en jeu, et, de même que le foie intervient par une uréogénie accrue, de même le rein, secondairement, peut présenter un trouble fonctionnel de l'élimination uréique. Mais, quelle que soit la complexité du phénomène, dès que la polyurie se rétablit sous l'effet d'un apport d'eau, ou d'une régulation des échanges, ou de la suppression des pertes extra-rénales, l'azotémie, qui, par ailleurs, ne s'est accompagnée d'aucun signe toxique et encore moins de symptômes de lésions rénales (albuminurie, cylindrurie, hématuries macroscopiques), disparaît comme par enchantement. Il s'agit d'une véritable azotémie « trompe-l'œil ». Or celle-ci est fréquente :

Maladies à déficit d'entrée : les vomissements incoercibles, les occlusions intestinales, les péritonites aiguës, les méningites aiguës ;

Maladies à déperdition d'eau : diarrhées, dysenteries, états cholériformes ;

Maladies à déséquilibre dans la répartition de l'eau : maladies infectieuses, affections cardiaques, œdèmes de stase ou de carence, etc...

J'ai souvent vu mes élèves faire une prise de sang à l'entrée d'un cardiaque à l'hôpital, dans le but d'évaluer son potentiel rénal, et j'ai dû bien souvent leur expliquer que le chiffre fourni ne possédait aucune valeur diagnostique ou pronostique. Ce sont ces faits qui expliquent qu'au début de la prospection, peut-on dire, de l'azotémie certains cardiologues se soient montrés tellement sceptiques au sujet de l'exactitude des lois de Widal, c'est qu'ils voyaient ces azotémies des cardiaques s'élever à des taux anormaux pour tomber, en quelques jours, à la suite d'une diurèse digitalique.

b. Azotémies hépatiques. — A côté de ces azotémies que réunit le symptôme oligurique, la place qui reviendrait aux azotémies hépatiques est minime. Azotémie par surcharge de certains gros mangeurs de protides (Roch), azotémie post-opératoire sans polypeptidémie (Pierre Duval), ou encore petite azotémie hépatique, toutes peuvent intervenir, traduisant, somme toute, une fonction hépatique anormale pour une fonction rénale normale.

Je vous signalerai surtout la petite azotémie hépatique, parce que, depuis plus de quinze ans, je me suis attaché à son étude. Il ne s'agit pas de rénaux, mais bien de petits hépatiques avec troubles digestifs banaux et parfois léger subictère. Un dosage d'urée du sang pratiqué à cause de la fatigue et souvent aussi de la céphalée découvre un chiffre d'urée à

l'hypobromite de 0,60. Ces sujets sont alors classés comme des rénaux, malgré l'absence d'albuminurie ou d'autres symptômes, ils se soumettent à un régime sévère sans sel et sans protides. Ce régime les fatigue, ils maigrissent et vont plus mal, leur subictère s'accuse. Et c'est alors, devant cet échec, que vous reprenez les données du problème. Les reins sont fonctionnellement normaux. On prescrit alors, à titre d'épreuve, un régime normal, plus sapide et plus substantiel, et l'azotémie n'augmente pas, au contraire elle peut baisser, en même temps que l'amaigrissement cesse, que les symptômes de fatigue disparaissent et, en particulier, que la céphalée s'efface. En réalité, cette azotémie est une fausse azotémie. J'ai montré, avec M. Herbain et avec Glomaud, chez de nombreux malades, que cette petite azotémie n'existe qu'au dosage à l'hypobromite et n'existe pas au xanthydrol, qui ne dose que l'urée. Je veux bien que normalement le taux d'urée au xanthydrol soit toujours plus bas de 0,10 par rapport à l'urée hypobromite, mais chez ces malades la différence peut dépasser 0,20 et même 0,30. C'est que, sous l'effet de petits troubles hépatiques, suffisamment légers pour ne pas entraver l'alimentation, l'hypobromite se trouve doser de l'azote qui n'est pas de l'urée, mais de l'ammoniaque et des amino-acides, qui sont en somme des corps uréifiables. Cette petite azotémie hépatique est donc affaire de dosage et ne possède aucune réalité clinique. Si les grands hépatiques, qui présentent si facilement une imperfection de leur fonction uréogénique, réalisaient une surcharge protidique suffisante par absorption digestive ou par catabolisation tissulaire, cette fausse azotémie serait vraisemblablement plus fréquente.

c. Azotémie par manque de sel. — Rathery a nettement mis en relief cet autre facteur d'azotémie extra-rénale. Un sujet est au régime déchloruré depuis un certain temps, ou sous l'effet d'une évolution morbide (vomissements, diarrhée) qui, par ailleurs, nous venons de le voir, réalise un déficit en eau ; il a présenté une déperdition anormale en sel ; il peut, par le simple fait de ce déséquilibre, présenter une azotémie anormale qui disparaît quand on lui donne le sel qui lui manque. Très curieuse est cette azotémie sur laquelle on a insisté en cherchant sa cause. Pour les uns, le manque de sel entraîne un trouble fonctionnel rénal ; pour les autres, sel et urée doivent conserver un équilibre dans la traversée rénale, l'absence du premier peut entraîner la réabsorption accrue du second par le tube contourné, suivant la conception de Cushny. En tout cas, il faut savoir que ces azotémies par manque de sel peuvent s'associer à des azotémies rénales et en amplifier l'importance, apportant ainsi le témoignage qu'il n'y a pas forcément une séparation absolue et, en quelque sorte, une opposition entre les azotémies rénales et les azotémies extra-rénales.

Toutes ces découvertes des azotémies extra-rénales apportaient à la signification clinique de l'azotémie une limitation certaine. Le dessin primitif subissait l'estompe de l'expérience. Et c'est là où nous en sommes. Autant, au cours d'une néphrite certaine, bien et longuement observée,

une azotémie possède une signification de gravité ; autant, au cours d'une affection générale aiguë, sans symptôme rénal direct (albuminurie, cylindrurie, hématurie microscopique), une azotémie inattendue doit donner lieu à une discrimination soigneuse et prudente. C'est ainsi que s'est faite, pour l'azotémie, la limitation des significations.

Il en est de même pour le *chlorure de sodium*.

L'expérience de Widal, œdèmes par le chlorure de sodium, résorption des œdèmes par la suppression du chlorure de sodium, qui semblait si bien témoigner d'une insuffisance de la chloruro-sécrétion rénale, ne possède aucune valeur absolue. Il a suffi de l'appliquer aux cirrhotiques œdémateux, aux œdèmes de carence ou aux œdèmes cachectiques, et même aux œdèmes des cardiaques, pour voir que, même si le rein est normal, le chlorure de sodium joue le même rôle ; il suffit qu'il y ait soit un déséquilibre protidique du sérum, surtout sous la forme d'un déficit en sérum-albumine, soit une insuffisance de résistance capillaire, « miopragie capillaire », pour que les œdèmes subissent, sous l'effet des charges ou décharges du chlorure de sodium, les mêmes effets que ceux que Widal avait si bien observés chez les rénaux. Le fait est si flagrant qu'Ambard en arrive à douter de la réalité pathologique de la néphrite chlorurémique ou, mieux, hydropigène. Et cependant il existe bien une néphrite hydropigène, et, si le rôle du chlorure de sodium est le même chez elle que chez d'autres malades exempts d'affection rénale, ce n'est pas une raison pour supprimer délibérément le rôle du rein dans le déterminisme des œdèmes des néphrites. Disons seulement qu'il n'y a pas exclusivité du processus, et cela suffira. Quant au processus des œdèmes des néphrites, il semble bien le même que celui des œdèmes des hépatiques. Ils se produisent non pas parce que le chlorure de sodium est retenu au-dessus du rein, car la chlorurémie est sinon exceptionnelle, du moins très inconstante, mais bien parce que la néphrite, comme les cirrhoses, entraîne une baisse de la sérum-albumine du sérum, d'où abaissement de la tension osmotique des protides et diffusion chloruro-sodique et aqueuse plus facile. L'explication est plus compliquée que la première conception de Widal et enlève au processus ce qu'il pouvait avoir de caractéristique et, en quelque sorte, d'exclusif aux affections rénales. Finalement, l'œdème des rénaux n'est qu'un œdème chez des rénaux. En tout cas, l'exploration rénale à l'aide de la traversée du chlorure de sodium n'est possible que si le sujet n'est, par ailleurs, pas œdématié pour une raison quelconque, n'est pas un hépatique, ni un cardiaque, ni un cachectique, ni un carencé. La limitation est ainsi obtenue dans la mesure où le mode d'investigation peut encore conserver une certaine valeur.

Pour le *cholestérol*, l'évolution des connaissances fut encore plus curieuse. On découvrit d'abord que l'élévation de la cholestérolémie n'était aucunement le propre de la lithiase biliaire, pas plus que de l'insuffisance hépatique.

On observe des taux élevés de cholestérol dans la néphrose lipoïdique, dans le diabète, dans les maladies xanthomateuses, sans qu'on puisse invoquer l'idée d'une coexistence de lithiase vésiculaire et encore plus d'une insuffisance fonctionnelle du foie.

Au contraire, si, comme l'ont fait Chabrol et nous-même, on étudie l'évolution de la cholestérolémie au cours de cette longue maladie qui s'accompagne de troubles fonctionnels importants du foie qu'est la cirrhose, on voit qu'à mesure que la maladie s'aggrave le taux du cholestérol non pas s'élève, mais s'abaisse. Il en est de même dans l'ictère grave, et l'abaissement du cholestérol et, en particulier, des esters du cholestérol est proportionné avec le degré d'atteinte fonctionnelle du foie.

Alors, c'est donc que l'élévation de la cholestérolémie n'est pas la traduction fidèle de l'insuffisance hépatique.

Finalement, le cholestérol n'apparaît pas comme une substance produit d'une imperfection catabolique du foie, mais comme une substance témoin d'une défense active à l'égard d'une cause pathogène. Suivant la juste comparaison de Chabrol, le cholestérol constitue dans l'organisme comme une garde mobile dans les grandes villes, celle-ci augmente au moment des troubles et des grèves, mais ce témoin de troubles est aussi un témoin de défense. Le danger véritable consiste surtout à assister à son abaissement. Et voilà maintenant où nous en sommes ! Le cholestérol reste un produit précieux à consulter, mais c'est surtout son abaissement qui devient significatif, plutôt que son élévation. Alors que devient toute cette thérapeutique anticholestérolique ? Elle n'a plus de raison d'être, elle devient sinon ridicule, du moins inutile. Mais elle persiste tant par la force de l'habitude que par la force d'inertie qui empêche de suivre le courant dans l'évolution des idées.

Ainsi, en quelques années, la découverte a pris sa juste valeur après la période d'exagération première. Je n'ai pris que trois exemples, mais il en est ainsi de toute la médecine contemporaine. D'autres découvertes modernes, dans le mode des explorations fonctionnelles par traversées artificielles, offriraient, quoique plus limitées parce que moins faciles comme technique, les mêmes observations. C'est l'exploration glycémique après l'ingestion de glucose que Baudouin met si parfaitement au point, mais dont la courbe a conduit à des conclusions souvent d'une exclusivité trop absolue en faveur de l'insuffisance hépatique ; ce sont les concentrations galactosuriques fractionnées, dont je fixe la technique avec F. Thiébaut et dont l'analyse nécessite une prudente circonspection ; ce sont les épreuves colorantes, la phénolsulfonephtaléine pour les reins, le rose bengale pour le foie. Toutes ces méthodes, pour n'en prendre que quelques-unes, ont été au début gratifiées d'une confiance trop ferme, que l'analyse des faits doit lentement et progressivement réduire.

En bref, dans chaque découverte, les étapes traversées sont les mêmes. On a souvent reproché aux médecins leur tendance à ne pas accepter une découverte nouvelle. On a parlé de leur esprit routinier. En médecine con-

temporaine, c'est en réalité le contraire que l'on observe. Toute découverte, ou même tout semblant de découverte, éclate en coup de tonnerre et répercute en écho dans le monde entier. Le médecin est à l'affût de toute idée nouvelle. Il serait plus logique de lui reprocher, au contraire, une trop grande avidité et une trop aveugle confiance, et justement ce besoin chez lui d'être au courant lui fait-il exagérer, au delà des limites autorisées par l'exacte valeur des faits, le prix de toute découverte moderne. C'est lui qui crée la mode parce qu'il veut du neuf. Aussi faut-il qu'il accepte la troisième étape, celle de la limitation, qui, en somme, constitue l'étape de la mise au point. En fait de moyens d'investigation, puisqu'il manque le plus souvent de critères, il faut qu'il accepte l'avis de ceux qui peuvent parler.

Il y a quelques années, l'interférométrie avait donné au diagnostic endocrinien les plus grands espoirs. Seulement, ayant déjà apprécié la difficulté technique de méthodes similaires, comme celle d'Abderhalden, j'avais été mis en garde contre une méthode plus sensible et vraiment trop exposée aux causes d'erreur. Certains médecins ont cependant accordé confiance à la méthode, et ce n'est qu'à la longue que cette façon de « prendre, en quelque sorte, la température isolée » des différentes glandes endocrines a été jugée comme elle le méritait, et après la vogue, ici, ce ne fut pas la limitation, mais le silence.

4° La place définitive.

Dans cette évolution des connaissances que parcourent souvent des courants contraires, il est parfois difficile de faire le point. Exactement, où se trouve-t-on ? En est-on encore au provisoire, à l'inconstant, ou bien a-t-on atteint le définitif ? Il est impossible d'être fixé pour la raison que personne ne peut savoir de quoi est fait l'avenir. On reste à la merci de la moindre correction technique et de la moindre intervention d'une connaissance nouvelle. Certaines méthodes d'investigation, depuis le temps, sont arrivées, autant dans leur technique que dans l'esprit avec lequel on doit en apprécier les résultats, à un degré de stabilité définitive. La cytologie, l'hématologie, la sérologie, avec la réaction de Wassermann, ont atteint, semble-t-il, cet état. En accordant au temps sa valeur actuelle, on peut évaluer le temps de vingt années comme la durée sinon nécessaire, du moins suffisante pour admettre que la région des courants est traversée et que l'on est amarré enfin au port. La technique prend alors sa place définitive. Or, vingt ans, c'est souvent le temps suffisant pour que l'auteur de la découverte meure. Le plus souvent, donc, il ne connaît pas, durant sa vie, l'exacte portée des connaissances nouvelles qu'il a apportées ; il s'en va avec encore des illusions sur cette portée, et c'est une juste récompense, car il n'est pas de découverte qui ne mérite une récompense, et cette dernière ne doit pas être réduite à sa valeur défini-

tive, mais prend sa valeur de l'effort qu'elle a nécessité et de l'idée qu'elle a fécondée. Il est nécessaire que celui qui a cherché conserve sa confiance et sa foi dans ce qu'il a découvert, c'est la consolation de ses vieux jours. Ne soyons pas injuste, la leçon du temps viendra certainement, et celle-ci est rude pour tous, les petits comme les grands découvreurs techniques.

5° *Les tendances d'époque.*

L'évolution générale des procédés d'investigation subit les orientations des perfectionnements techniques. Il y a cinquante ans, on en était réduit à l'*investigation des rejets*, urines, matières. Dans les urines, on cherche, après l'édification du rapport azoturique, à établir toute une série de rapports, sans que les arguments pour leur établissement ne répondent toujours à la rigueur nécessaire des connaissances chimiques sur les échanges organiques. De toute cette exploration de la chimie urinaire, de toute l'analyse chimique des matières, que reste-t-il, sinon quelques notions fondamentales ? Chaque jour, en face des rapports et des chiffres d'une analyse complète d'urine, devant les renseignements d'une analyse de matières, nous restons ébahis et aussi étonnés, car tous ces renseignements ne possèdent plus de signification solide. Les sorties de l'organisme sont subordonnées en grande partie aux entrées. Or, sur celles-ci, les feuilles d'analyse n'apportent aucun renseignement pour la raison qu'au moment où ces moyens d'investigation ont été employés on n'était pas si exigeant. Alors, à quoi rime le dosage d'urée ou des chlorures des urines si vous ne connaissez pas la charge protidique et saline alimentaire ? Peu d'urée, peu de chlorures ne signifie ni rétention, ni fixation. Alors, on parcourt les chiffres avec une indifférence inévitable, car finalement ils ne signifient rien. Ce fut le grand reproche adressé aux moyens d'investigation portant sur les rejets, et cette première étape de la médecine d'investigation a laissé peu de chose, sinon les présences de substances anormales, comme le sucre et l'albumine.

Un grand progrès vint ensuite, et c'est celui qu'ont vu se réaliser mes contemporains, je veux parler de l'*investigation sanguine*. Les méthodes chimiques se perfectionnent, on peut aborder l'analyse du sang. Le milieu intérieur nous apportera des renseignements précieux. Il est moins que les rejets exposé aux variations venant des ingesta. Sa stabilité est plus grande et permet de juger mieux de ce qui reste dans cet organisme, ce qui reste permet de juger de la façon dont se réalise le rôle des émonctoires ou des organes de fixation. C'est à partir de cette époque que sont mises au point les différentes constantes sanguines : urée, chlorure de sodium, cholestérol, polypeptides, calcémie, glycémie, etc... C'est le sang que l'on consulte, et, pour aller vite, les micro-méthodes apportent au chercheur des raisons de multiplier les analyses.

Malheureusement, on s'aperçoit que l'investigation portant sur le mi-

lieu circulant n'apporte que des renseignements insuffisants sur le véritable *milieu intérieur*, qui réunit les espaces lacunaires et les espaces cellulaires. C'est ainsi qu'en étudiant la courbe glycémique à la suite des injections massives d'insuline, il apparaît que les extrêmes chutes sanguines ne correspondent pas toujours au moment des accidents hypoglycémiques. Les points extrêmes tissulaires qui expriment les raisons de ces accidents se trouvent décalés par rapport aux points extrêmes glycémiques. A l'occasion du métabolisme général et partiel, on commence à pénétrer la vie tissulaire. Les études se reportent donc du sang vers le tissu. C'est une autre étape autrement difficile, autrement plus parsemée d'écueils, dont on n'entrevoit encore ni les méthodes d'examen, ni les critères d'observation. En interrogeant directement la vie tissulaire, on apportera à la médecine de nouveaux et bien précieux moyens d'investigation. On possède déjà des moyens indirects de cette exploration, les concentrations galactosuriques fractionnées permettent de connaître le mode réactionnel de la cellule hépatique, comme les explorations colorantes de traversée hépatique ou rénale, par le rose bengale ou la phénolsulfonephtaléine, autorisent une opinion sur le fonctionnement des complexes d'arrêt et d'élimination que constituent pour le foie la cellule de Kupffer et la cellule hépatique, et pour le rein les différents éléments du néphron. L'avenir est devant nous qui nous apportera encore mieux. Mais, tout cela, c'est l'affaire de demain. Ce qu'il faut savoir, c'est que le médecin s'efforce d'avancer ses pions sur l'échiquier organique, de façon à pénétrer lentement les secrets de son fonctionnement. Il reste encore bien du chemin à parcourir.

J'aurais atteint mon but aujourd'hui si je vous avais fait comprendre comment, en médecine d'investigation, la marche en avant doit être prudente et doit s'entourer de toutes les garanties de succès. Vous avez compris les différents temps : la découverte, l'exagération, la limitation. Vous connaissez donc ce mouvement de va-et-vient dans nos connaissances ; n'en tirez ni scepticisme, ni surtout découragement. La vérité ne se dévoile que lentement, et, si l'esprit du chercheur voit plus large et trouve dans son enthousiasme une raison d'affirmer trop et trop tôt, ne considérez pas avec prétention qu'il vaudrait mieux ne rien faire que de s'illusionner, et que tout ce mal est du temps perdu. Ce serait faire œuvre négative ; en science, la marche en avant, même mal éclairée, vaut mieux que le stationnement sans lumière, sans espoir et sans foi. Le temps vient ensuite qui établira la part exacte des valeurs. Je partage à ce sujet entièrement l'avis de Trousseau, qui avait si délibérément inversé la phrase de Gaubius qu'avait timidement prônée Chomel : *Melius est sistere gradum quam progredi per tenebras*, en écrivant : « Mieux vaut marcher dans les ténèbres que de s'arrêter. »

DIVISION DE L'OUVRAGE

Tout artificielle que puisse paraître une classification des circonstances cliniques où les investigations diverses, chimiques, bactériologiques, cytologiques, hématologiques ou radiologiques, peuvent apporter une lumière, nous avons pensé utile de répartir les faits observés sous cinq rubriques :

1° L'investigation fait tout ;
2° L'investigation dirige ;
3° L'investigation aide ;
4° L'investigation déroute ;
5° La clinique suffit.
6° Malgré clinique et investigations, l'erreur est possible.

Certes, plus d'un médecin pourra penser que le cinquième chapitre doit absorber les quatre précédents. Ce serait enlever toute valeur à l'effort de recherche en médecine. Je sais qu'il y a aussi bien recherche en clinique qu'en investigations. Mais, quand je parle de recherche, c'est de la recherche dans toutes les directions, avec tous les moyens à notre disposition. Or ces moyens aussi nombreux que variés constituent les éléments de cette investigation qui pénètre la médecine d'une façon de jour en jour plus profonde et plus utile. La médecine contemporaine réunit dans un même faisceau les symptômes cliniques et les symptômes biologiques, sans établir la part réciproque qui leur revient dans l'édification du diagnostic, d'un pronostic et d'un traitement. Les faits cliniques observés nous conduiront dans le dédale de ces prospections et vont nous permettre de saisir sous des orientations diverses la puissance du rayonnement que nous apportent les lumières de nos techniques contemporaines.

CHAPITRE PREMIER

L'INVESTIGATION FAIT TOUT

LA REPRISE GLOBULAIRE THÉRAPEUTIQUE DANS L'ANEMIE PERNICIEUSE [1]

Il n'est pas de maladie où l'interpénétration du laboratoire et de la clinique soit actuellement aussi étroite que l'anémie pernicieuse : c'est constamment que l'étude clinique, d'une part, que le traitement, de l'autre, qui donne des résultats si remarquables dans cette maladie, appellent la surveillance et la discipline du laboratoire. Nous voudrions, en particulier, nous attacher à l'étude de la reprise globulaire et de ses expressions sous l'effet de la thérapeutique actuelle de l'anémie pernicieuse.

Pour comprendre exactement les renseignements que peuvent fournir les moyens d'investigation dans l'étude du malade en voie d'amélioration, il est nécessaire de repasser les éléments du complexe clinique de l'anémie pernicieuse.

LE COMPLEXE CLINIQUE DE L'ANÉMIE PERNICIEUSE

Sans insister sur les grands caractères cliniques, je ne garderai que les symptômes les plus frappants, avec leurs expressions de laboratoire.

L'ANÉMIE. — Dans l'anémie pernicieuse, elle se caractérise surtout par son *intensité*, et il n'est pas exceptionnel de voir signalés dans ces cas des taux de globules rouges de 1 000 000 et moins encore. Cette anémie augmente rapidement et s'accompagne donc des symptômes classiques cutanés et muqueux d'une anémie très intense, en même temps qu'apparaissent les symptômes fonctionnels habituels : fatigue générale intense, crampes dans les jambes, douleurs diffuses dans les membres, céphalée, dyspnée d'effort.

A cette intensité de l'anémie s'associe une *progressivité évolutive* : de jour en jour, l'anémie s'accentue, s'aggrave, à tel point que, si les malades ne sont pas traités, l'évolution ne dépasse pas quelques mois ou une année. Si l'on utilise une thérapeutique banale, on obtient des améliorations, mais très courtes, et toujours passagères, suivies immédiatement de rechutes de la maladie, si bien que l'expression classique « anémie perni-

(1) Leçon du 12 décembre 1942.

cieuse progressive », chez les malades non traités, se montre parfaitement légitime.

MÉGALOCYTOSE. — Ces globules rouges diminués en quantité ont pour caractère particulier de présenter une *valeur globulaire élevée* : autrement dit, dans l'anémie pernicieuse, l'abaissement de l'hémoglobine n'est pas proportionnel à l'abaissement du nombre des globules rouges, *l'anémie pernicieuse est ainsi une anémie hyperchrome.*

Ce symptôme spécial de l'élévation ou de la conservation de la valeur

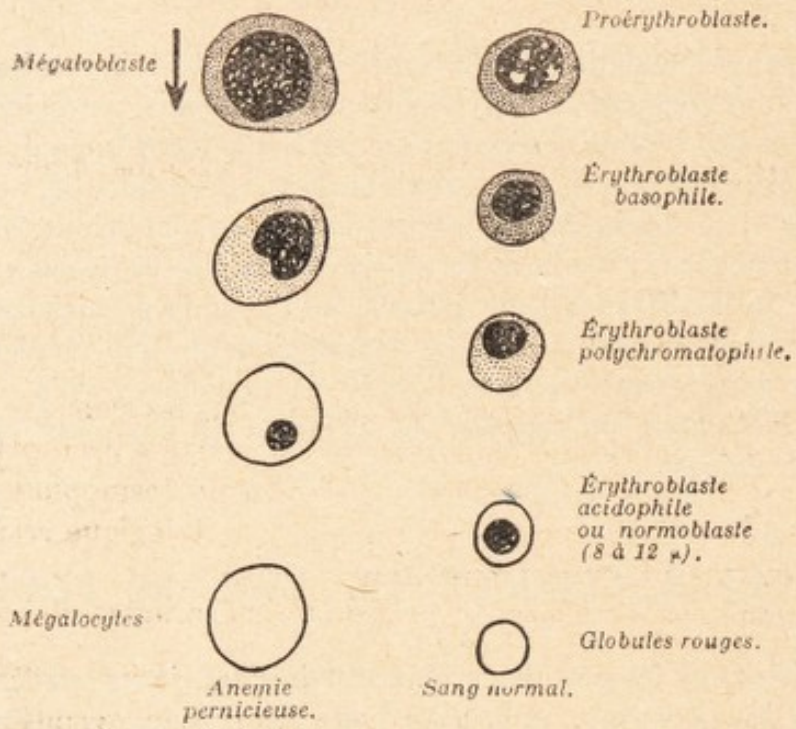


Fig. 1. — Aspect comparé des globules rouges dans l'anémie pernicieuse et l'état normal.

globulaire est la conséquence des caractères physiques que révèlent les étalements de sang :

L'anisocytose, c'est-à-dire l'irrégularité de dimensions des globules rouges ;

La *mégalocytose*, ou présence d'hématies de très grandes dimensions (de 10 à 12 μ, tandis que l'hématie normale mesure de 7 à 8 μ) ; ces hématies de grandes dimensions constituent par elles-mêmes des signes importants de la figure sanguine des anémies pernicieuses ;

Enfin la déformation en bouteille, ou poïkilocytose.

Ces altérations fournies par l'étude du sang circulant, de l'hémogramme, doivent être contrôlées par l'étude du myélogramme.

Le *myélogramme*, dans l'anémie pernicieuse, révèle une augmentation notable du nombre des myélocytes, mais surtout une élévation du nombre

des cellules embryonnaires de la série rouge. Ces cellules embryonnaires prennent un caractère spécial : il ne s'agit plus des normoblastes que normalement nous retrouvons dans toute moelle osseuse et qui, de même dimension que le globule rouge, ont pour seule particularité de présenter un noyau, mais il s'agit de *mégaloblastes*, c'est-à-dire de cellules anormalement volumineuses, à noyau étendu, à chromatine poussiéreuse, à cytoplasme basophile.

MÉGALOBLASTOSE. — Si nous nous attachons à l'évolution histologique de ce mégaloblaste, nous voyons que, à mesure que l'on se rapproche des étapes embryonnaires, le cytoplasme perd son éosinophilie pour prendre une teinte basophile plus nette, quoique conservant encore les traces de substance éosinophile en halo au voisinage du noyau ; celui-ci, lui-même, se modifie et s'étend ; il reste arrondi, mais sa chomatine tend à se répartir dans toute son étendue, sous la forme d'une poussière menue.

Plus tôt encore, ce mégaloblaste apparaît totalement basophile et peut se rapprocher de l'aspect du myéloblaste au point que la distinction puisse être difficile à faire, dans certains cas, entre la cellule embryonnaire de la série blanche et la cellule embryonnaire de la série rouge.

Cette mégaloblastose, représentée donc par tous les éléments de transition entre les éléments embryonnaires à gros noyau et à protoplasma basophile, d'une part, et le mégalocyte à protoplasma éosinophile et à petit noyau rétracté, de l'autre, constitue une chaîne cytologique véritablement caractéristique de l'anémie pernicieuse.

Il n'y a donc pas seulement modification du rapport de Mallarmé : $\frac{\text{granulocyte}}{\text{érythrocyte}} = 4, 4$ normalement ; il y a présence dans la moelle osseuse d'éléments anormaux, qui persistent pendant toute l'évolution progressive de l'anémie pernicieuse.

Par contre, le *syndrome hémolytique* de l'anémie pernicieuse manque de fidélité.

Plus ou moins marqué suivant les cas, il a pour traductions :

La présence de pigment bilirubinique d'origine hématique, qui donne, à l'épreuve d'Hijmans Van den Bergh, une réaction indirecte caractéristique du subictère de ces anémies et dont j'ai montré, avec M. Polonovski et A. Gajdos, la constitution chimique sous forme d'une bilirubinoglobine ;

Et l'augmentation du fer sérique, caractère qui exprime encore l'importance de l'hémolyse. Mon ancien assistant, Jean Lederer, de Louvain, a, dans une thèse remarquable parue en 1940, montré que, si normalement le taux du fer sérique est à 141 γ p. 100, dans l'anémie pernicieuse il s'élève parfois jusqu'à 200 ou 300 γ p. 100.

Enfin, l'anémie pernicieuse comporte un *syndrome digestif* qu'il faut connaître et que traduisent trois symptômes :

GLOSSITE DÉPAPILLANTE ET ATROPHIE GASTR'QUE. — La *langue de Hunter*, que l'on appelle aussi la « glossite dépapillante », langue lisse, dépapillée sur toute son étendue, donnant l'aspect miroitant du verre ;

L'*achylie*, c'est-à-dire la sécrétion par la muqueuse gastrique d'un suc gastrique qui ne contient plus d'acide chlorhydrique, et même le plus souvent pas de pepsine, achylie complète, qu'il s'agisse de la réponse à un repas d'épreuve ou de la réponse à l'histamine ;

Enfin, l'*atrophie gastrique*, que révèle l'examen de l'estomac au gastroscope : c'est une atrophie gastrique diffuse, ou une atrophie en aires, qui se traduit par la disparition des plis et un aspect lisse de la muqueuse, souvent luisante, avec plaques miroitantes caractéristiques de la maladie elle-même. Cette atrophie gastrique accompagne constamment l'atrophie de la muqueuse linguale.

Ces notions générales rapidement passées en revue, voyons, chez trois malades du service, actuellement en voie de guérison, comment ces symptômes se sont présentés à l'examen.

OBSERVATION I

La première de nos malades est âgée de cinquante-neuf ans. Il s'agit d'une concierge qui est entrée à l'hôpital le 11 novembre 1942, pour une anémie grave.

Cette anémie semble avoir commencé en janvier 1942, par l'établissement d'une grande fatigue : impossibilité de monter les escaliers et d'assurer ainsi son travail de concierge. Très rapidement, cette fatigue s'accompagne d'une anorexie intense, et la malade arrive difficilement à s'alimenter à l'aide seulement de légumes verts et de pâtes.

En avril 1942, elle part à Montgeron dans l'espoir de se reposer six mois, mais elle revient quatre jours plus tard à la suite d'un incendie qui a provoqué chez elle un choc émotif intense. Ce voyage ne fait qu'aggraver les symptômes qu'elle présente, et c'est à cette époque que remonte l'apparition d'un œdème blanchâtre et mou des jambes : il s'infiltre progressivement de bas en haut, remonte à la racine des membres inférieurs, s'étend même jusqu'à la paroi abdominale, immobilise peu à peu la malade et finit par nécessiter son entrée à l'hôpital.

Rien de spécial dans ses antécédents : mariée depuis quarante ans, elle a eu deux enfants ; elle a toujours été bien portante jusqu'à l'époque actuelle, et nous n'avons à signaler dans sa vie que quelques crises d'asthme apparues en 1915 et qui s'effacèrent en 1937.

Lorsque nous la voyons, le 11 novembre 1942, nous sommes frappé par son teint jaune, cireux. Les conjonctives sont très pâles, les lèvres blanches, les gencives elles-mêmes décolorées ; la langue, lisse, pâle, atrophique, où la disparition des papilles est complète, a l'aspect typique d'une langue de Hunter.

Nous avons déjà parlé de l'œdème très étendu. Je n'y reviens pas.

Aux poumons, rien de spécial.

L'examen du cœur révèle un souffle systolique n'irradiant pas et possédant tous les caractères d'un souffle anémique. La tension artérielle est basse à 8,5-3.

Il n'existe aucun trouble nerveux. Les réflexes sont normaux.

En somme, l'examen se montrerait entièrement négatif s'il n'y avait l'anémie et les œdèmes.

A cette époque, il était possible d'incriminer l'existence d'un cancer profond, et nous fîmes rechercher systématiquement, par différentes méthodes, la présence d'un cancer viscéral : une radiographie du côlon, une rectoscopie se montrèrent négatives.

Le 23 novembre, M. Quirin pratique une *gastroscopie* qui révèle « une muqueuse

gastrique pâle, atrophiée, sans plis, avec des vaisseaux très apparents. L'organe est d'une tonicité normale dans la région antrale ; rien de spécial, pas trace d'ulcus, pas trace de dégénérescence cancéreuse. Une plaque légèrement surélevée de 2 centimètres sur 3, jaune grisâtre, dans la région fundique de la paroi antérieure pourrait faire supposer l'existence d'une plaque biermérienne. »

Une *épreuve à l'histamine* se montre entièrement négative : pas d'acidité libre, acidité totale ne dépassant pas 0,657.

Un *examen de sang* pratiqué à l'entrée de la malade à l'hôpital apporte les chiffres suivants :

Globules rouges, 1 120 000 ; globules blancs, 5 000.

Équilibre leucocytaire à peu près normal :

Polynucléaires neutrophiles, 53,3 ; polynucléaires éosinophiles, 0,9 ; monocytes, 0 ; lymphocytes, 20,6 ; grands lymphocytes, 25,2.

Normoblastes, 2 p. 100.

L'anisocytose est très marquée. Poïkilocytose et polychromatophilie.

La valeur globulaire s'est toujours montrée supérieure à l'unité.

Bilirubinémie totale, 22 milligrammes par litre ; bilirubinémie indirecte, 20 milligrammes. Après extraction au chloroforme de la bilirubine, on décèle dans le sérum de la globuline, qui, mise en présence d'hématine, permet de faire la synthèse de l'hémoglobine. Le sérum contient donc de la bilirubinoglobine (N. Fiessinger, Polonovski et A. Gajdos).

A ces premiers renseignements, ajoutons :

Une azotémie à 0gr,35 ;

Une uricémie à 0gr,05 ;

Une sérum-albuminémie à 41 grammes p. 1 000 ;

Une globulinémie à 22 grammes p. 1 000 ;

Donc, une légère baisse de la sérum-albuminémie, et nous avons tout le tableau qu'offre cette première observation.

OBSERVATION II

Passons à notre deuxième malade : son histoire est à peu près comparable à la précédente.

Il s'agit d'une femme de cinquante-neuf ans, cuisinière, qui entre à l'hôpital le 31 octobre 1942.

Dans ses antécédents éloignés, peu de manifestations importantes : quelques vagues petites crises de colique hépatique, trois érysipèles de la face à un an d'intervalle. Elle a été autrefois grasse et hypertendue, avec une tension de 25 maxima, mais tous ces symptômes ont disparu ; en somme, elle n'a que peu de choses à nous signaler jusqu'en novembre 1940.

A cette époque commence à apparaître un affaiblissement de l'état général, qui s'accentue progressivement jusqu'en juillet 1942 et devient tellement accusé qu'il oblige cette malade à quitter sa place. L'amaigrissement atteint alors 30 kilogrammes ; les vertiges, les bourdonnements d'oreille sont fréquents. La dyspnée est légère, les syncopes apparaissent au moindre effort. La malade est déjà très anémique.

Au mois d'octobre 1942, elle entre dans mon service : c'est alors une malade à la peau et aux muqueuses très décolorées, ne présentant pas, toutefois, de langue de Hunter, quoique les bords en soient particulièrement dépapillés.

Son examen physique est sobre :

Rien à la palpation de l'abdomen : le foie est de volume normal, la rate n'est pas accessible.

Rien au cœur, dont la pointe bat dans le cinquième espace intercostal.

La tension artérielle est maintenant de 9 pour la maxima, 4 pour la minima. Pas de souffles dans la région cardiaque.

Les symptômes d'observation, répondant à la même recherche de cancer que chez la malade précédente, n'apportent que des résultats négatifs :

La réaction de Boas (recherche des hémorragies occultes dans les matières) est négative ;

Le *tubage gastrique* retire, après épreuve à l'histamine, un liquide qui se montre achlorhydrique ;

L'*examen radioscopique* révèle un estomac allongé, dont le bas-fond est au niveau du détroit supérieur ; il n'existe aucune lacune, ni aucune trace d'ulcus ;

Enfin, un *examen gastroscopique*, pratiqué par le Dr Quirin, montre l'existence de plaques biermériennes typiques et d'atrophie gastrique nette.

Cette malade présente donc, malgré l'absence de langue de Hunter, une symptomatologie évidente gastrique d'anémie pernicieuse.

Un *hémogramme* fait à cette époque apporte les résultats suivants :

Globules rouges, 1 230 000 ; globules blancs, 2 100 ; hémoglobine, 30 ; valeur globulaire, + 1.

Réticulocytes, 3,5.

Pourcentage : polynucléaires neutrophiles, 49 ; polynucléaires éosinophiles, 1 ; monocytes, 4 ; lymphocytes, 8 ; grands lymphocytes, 36 ; myélocytes neutrophiles, 2 ; normoblastes, 1.

Anisocytose, poïkilocytose, mégalocytose.

Il s'agit donc d'une formule incontestable d'anémie pernicieuse.

Les examens complémentaires permettent de découvrir, dans le sérum, l'existence d'une bilirubine totale à 32 milligrammes par litre, d'une bilirubine indirecte à 24 milligrammes. Il est possible de mettre en liberté, après avoir extrait au chloroforme la bilirubine indirecte, dans le sérum, la trace de globine qui, avec de l'hématine, permet de reconstituer de l'hémoglobine (Fiessinger, Polonovski et Gajdos). Il s'agit donc de *bilirubinoglobine*.

Le sérum-albuminémie est à 47gr,60 p. 1 000 ;

La globuline à 25gr,40 ;

Le chlore globulaire à 1gr,56 ;

Le chlore plasmatique à 3gr,12.

Le rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 0{,}50$.

Tels sont les symptômes fournis par l'examen de cette malade à son entrée à l'hôpital : on voit qu'ils se rapprochent entièrement des symptômes fournis par notre première malade.

OBSERVATION III

Notre troisième sujet présente sur les précédentes l'avantage de nous permettre de suivre l'évolution de l'anémie pernicieuse avec un certain décalage : ce malade nous est, en effet, déjà connu, et nous l'avons soigné, à l'Hôtel-Dieu, pour la première fois, le 20 juin 1941, déjà pour une anémie pernicieuse.

Agé de cinquante-trois ans, il est porteur aux Halles.

En juin 1941, il vient nous voir pour un amaigrissement important, une pâleur inquiétante des téguments, une grande faiblesse, de la lourdeur des jambes et même quelques œdèmes déclives.

Il séjourne dans le service du 20 juin au 29 septembre ; tous les examens viscéraux faits alors se révèlent négatifs. Son anémie oscille aux environs de 1 280 000 ; l'anisocytose, la poïkilocytose sont notoires. La valeur globulaire est de 1,5.

Cette anémie est bien primitive, essentielle : pas de bacilles de Koch dans les crachats, urée sanguine normale, rien à l'examen du tube digestif.

Le *tubage gastrique* permet d'observer une achlorhydrie constante.

Mis au traitement par le foie de veau du 20 juin au 29 septembre 1941, il présente une amélioration progressive et très nette : nous voyons d'abord le nombre des globules rouges s'élever progressivement, jusqu'à atteindre 2 000 000, puis les mégalocytes et les réticulocytes, qui étaient apparus en circulation, disparaissent, et le malade quitte l'hôpital avec 3 200 000 globules rouges et une formule à peu près normale. Sa valeur globulaire reste à 1. Il est à peu près guéri et reprend sa vie courante.

Nous le revoyons le 11 novembre 1942, pour une reprise de son anémie.

Rien de bien spécial au point de vue clinique par rapport à nos deux autres malades : du vertige, de la fatigue, de la faiblesse intense des membres inférieurs, un amaigrissement, une bouffissure légère du visage le matin, un léger œdème malléolaire. Il s'agit d'un malade très pâle, à la peau, aux muqueuses décolorées, qui présente, en certains points du corps, de petites taches purpuriques.

La palpation découvre un foie débordant légèrement le rebord costal, mais pas de grosse rate.

A l'auscultation du poumon, rien de bien spécial : quelques râles de bronchite sans caractère.

Rien au niveau du cœur.

Le diagnostic est incontestable : il s'agit d'une anémie pernicieuse, de même caractère que l'anémie pernicieuse soignée antérieurement.

Une numération pratiquée le 12 novembre révèle :

Globules rouges, 1 020 000 ; globules blancs, 3 300 ; hémoglobine, 25 ; valeur globulaire, + 1.

Polynucléaires neutrophiles, 60 ; polynucléaires éosinophiles, 1 ; monocytes, 0 ; lymphocytes, 10 ; grands lymphocytes, 29 ; normoblastes, 1 p. 100. Anisocytose, poïkilocytose et mégalocytose.

L'*étude du liquide gastrique* après histamine met en évidence l'achlorhydrie complète, et la *gastroscopie* montre une muqueuse très pâle, aux vaisseaux apparents, ne présentant presque plus de plis, même dans la région de la petite courbure. Pas traces d'ulcère, ni de cancer à l'examen de l'estomac.

La sérum-albumine du sang est à 50gr,50 ;

La globuline à 25gr,40 ;

Le rapport est de 2, taux à peu près normal.

Cette anémie pernicieuse groupe à peu près les mêmes caractères que ceux signalés pendant le premier séjour du malade dans notre service.

***

Or ces trois malades, que je puis vous présenter aujourd'hui en voie de guérison, s'ils avaient été soignés par les méthodes en usage il y a une vingtaine d'années, se trouveraient maintenant dans un état très grave, et leur maladie évoluerait d'une façon progressive, sans que nous puissions obtenir, avec la thérapeutique par la moelle osseuse, autre chose que des améliorations incomplètes et passagères : nous observerions l'extension rapide des œdèmes, la diminution constante de l'appétit, l'apparition de symptômes généraux alarmants.

C'est à des travaux contemporains que nous devons la complète modification des caractères évolutifs de l'anémie pernicieuse et son amélioration, qui peut être considérée presque comme une guérison.

LA DÉCOUVERTE DU TRAITEMENT

La découverte du traitement de l'anémie pernicieuse remonte aux travaux de Whipple, en 1922. Ce physiologiste américain, étudiant alors, chez des animaux anémiés, la charge en hémoglobine, sous l'effet de traitements

divers et surtout d'ingestion d'organe, remarque que, lorsqu'on administre du foie, — beaucoup plus que lorsqu'on administre du rein ou de la rate, — l'hémoglobine sanguine augmente d'une façon rapide. C'est sur cette base qu'en 1926 et en 1927 Minot et Murphy en viennent à appliquer à l'homme le traitement du foie de veau cru dans l'anémie pernicieuse et, dès le début de leurs recherches, découvrent son action curative, en étudient les différentes nuances, en précisent la technique et mettent en relief les moyens d'investigation de laboratoire qui permettent de juger de l'amélioration des malades.

Avec la rapidité que mettent de nos jours les découvertes à parcourir le monde, nous voyons cette technique de traitement employée en France dès 1927 : après une première communication de W. Aïtoff et Lœwi, c'est l'observation de Rathery et Maximin publiée à la Société médicale des hôpitaux de Paris le 8 juillet 1927. Cette même année, le 29 juillet 1927, avec R. Castéran (1), je présente l'observation d'une malade qui, atteinte d'anémie splénique très grave, et mise, à partir du 8 février 1927 (alors qu'elle avait une anémie à 2 200 000), à un traitement par le foie de veau, présente le 3 juillet 1927 un taux de globules rouges de 4 300 000. L'amélioration était telle qu'elle avait entraîné jusqu'à la disparition de la splénomégalie.

Des résultats aussi merveilleux expliquent l'extension foudroyante de cette thérapeutique, et il n'est plus guère, dans le monde, de médecins qui n'aient eu le bonheur de constater l'efficacité de ce traitement.

Les résultats cliniques sont quelquefois très curieux. C'est ainsi qu'en 1941, dans mon livre *Syndromes et Maladies*, j'ai rapporté deux observations qui signalent des améliorations ou des guérisons en cascade d'un même malade : c'est un premier malade qui fait quatre séjours dans mon service, c'est un deuxième malade qui revient à deux reprises. Ainsi les sujets peuvent être améliorés de leur anémie à plusieurs reprises, sortir de l'hôpital sur leur demande et reprendre leurs occupations.

COMMENT SE FAIT LA REPRISE GLOBULAIRE

C'est une étude passionnante que celle de la reprise thérapeutique de l'anémie pernicieuse, car elle nous permet d'espérer la connaissance plus approfondie de cette maladie, et surtout des causes qui interviennent à son origine.

LA CRISE RÉTICULOCYTAIRE. — Le premier phénomène qu'amorce le traitement est la *crise réticulocytaire.*

Le réticulocyte est un globule rouge spécial qui se dépiste par colora-

(1) N. Fiessinger et Robert Castéran, Le traitement par l'ingestion du foie de veau dans l'anémie splénique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, séance du 29 juillet 1927, p. 1253).

tion vitale au bleu de crésyl ou au bleu de méthylène et possède pour caractère spécial de contenir de nombreuses petites granulations se disposant en chaînettes ou en filaments. Cet aspect lui avait valu d'abord le nom d'hématie réticulo-filamenteuse ; avec Chauffard, je l'avais appelée « hématie granuleuse », expression qui traduisait assez exactement son aspect particulier, mais, depuis les travaux de Krumbhaar, de Philadelphie, en 1920, il est devenu classique d'appeler ces éléments des « réticulocytes », abréviation de *reticulated cells*, terme utilisé à l'époque en Amérique.

Ces éléments, découverts la première fois par Ehrlich en 1881, furent



Fig. 2. — Globules rouges non fixés, colorés au bleu de crésyl. Grossissement : 810. Anémie en voie de réparation. La préparation montre cinq réticulocytes avec leur substance granulo-filamenteuse disposée surtout à la périphérie du globule.

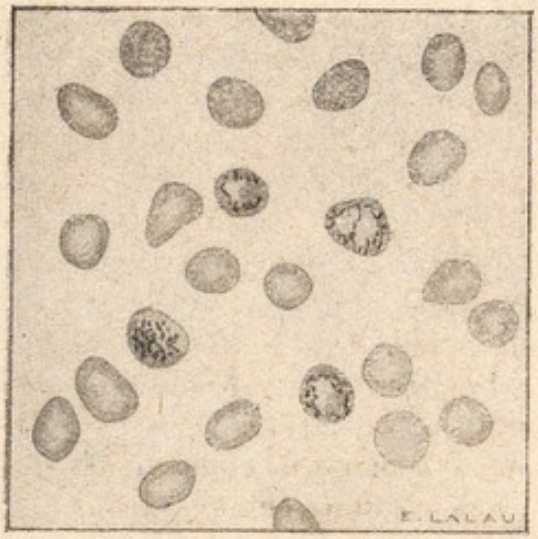


Fig. 3. — Même technique. Grossissement : 720. Ictère hémolytique congénital. Présence de quatre réticulocytes de forme variable.

successivement reconnus par de nombreux auteurs, parmi lesquels je ne ferai que citer : Askanazy, Pappenheim, Levaditi et Ferrata. En France, Sabrazès, Bourret et Léger, dès 1900, observent des hématies à granulations chez les cobayes intoxiqués par le sous-acétate de plomb. Enfin, en 1907, avec mon maître Chauffard, je signale, dans le sang d'un malade atteint d'ictère hémolytique, un taux très élevé d'hématies granuleuses. Ces hématies granuleuses, obtenues en traitant les étalements, simplement séchés, par le réactif de Pappenheim, sont reconnues maintenant comme étant des réticulocytes.

Cette présence d'hématies granuleuses, au cours d'un ictère hémolytique, orienta nos recherches sur les rapports qui pouvaient unir la présence de ces globules rouges anormaux à la diminution de résistance globulaire. Quelques études expérimentales nous amenèrent rapidement à la conclusion que ces hématies granuleuses traduisent un processus réaction-

nel de la moelle osseuse, et, dès le début, nous montrions comment ces hématies granuleuses permettent de juger du mode fonctionnel de la moelle osseuse : on voit dans la moelle osseuse, par exemple, des normoblastes granuleux qui chargent leur protoplasme de fines granulations basophiles ; ces normoblastes granuleux, après perte de leur noyau, deviennent des réticulocytes, et voici pourquoi nous avons pu, dès 1907, écrire que le réticulocyte est « un élément de formation hâtive et imparfaite ».

Des preuves ? Elles ne manquent pas.

C'est, en premier lieu, la preuve fournie par l'étude physiologique : chez



Fig. 4. — Globules rouges fixés à l'alcool méthylique colorés au bleu basique de Lœffler. Grossissement : 810. Saturnisme chronique sans anémie. Aspect de trois érythrocytes ponctués dans le corps de l'hématie. Remarquer la différence qui existe entre ces granulations colorées après fixation et celles des réticulocytes, colorés sans fixation. Il s'agit d'éléments entièrement différents. (C.-M. Laur.)



Fig. 5. — Globules rouges colorés sans fixation par le bleu de crésyl, et après fixation alcoolique, surcolorés au bleu basique. Grossissement : 810. Colique saturnine en voie de guérison. Présence de quatre réticulocytes témoins de la réparation sanguine et de deux érythrocytes ponctués témoins de l'intoxication. (C.-M. Laur.)

l'embryon, chez le nouveau-né, — et les constatations de Seyfarth et Jurgens (1), concluantes à ce sujet, ont porté surtout sur l'étude des souris, — les réticulocytes sont nombreux en circulation ; chez le nouveau-né humain, Grodnitzky (2), dans une thèse inspirée par le professeur Nobécourt, signale que le nombre des réticulocytes est souvent anormalement abondant en circulation, et cette réticulocytose accompagne souvent une réaction de normo- ou de mégaloblastose.

(1) C. Seyfarth et R. Jurgens, Untersuchungen über das Verhalten der vitalgranulierten roten Blutzellen (Retikulocyten) bei Embryonen und Neugeborenen (*Virchow's Archiv.*, 266, 3, p. 676).

(2) B. Grodnitzky, La substance granulo-filamenteuse des hématies (*Thèse de Paris*, 1930).

Expérimentalement, il est incontestable que le nombre des réticulocytes augmente notablement à la suite des anémies d'origine toxique. Une expérience ancienne, que j'ai faite en 1907, avec mon maître Chauffard (1), en opérant sur des lapins intoxiqués par le sérum d'anguille, ne peut laisser de doute à ce sujet. Le tableau (voir p. 48), publié dans notre travail montre nettement que l'injection de sérum d'anguille est suivie d'une chute rapide du nombre des globules rouges, chute qui, après le deuxième jour, se corrige progressivement, en même temps qu'apparaît, du deuxième au cinquième jour, une élévation anormale du nombre des leucocytes. Mais le fait particulièrement intéressant est, dans ce même tableau, l'élévation nette du nombre des hématies granuleuses (je rappelle que, sous ce nom d'hématies granuleuses, il s'agit bien de réticulocytes) ; leur nombre passe, de 2 p. 100 avant l'injection, à 20 p. 100 au quatrième jour, à 25 p. 100 au cinquième jour, pour redescendre progressivement ensuite jusqu'au taux de 4 p. 100.

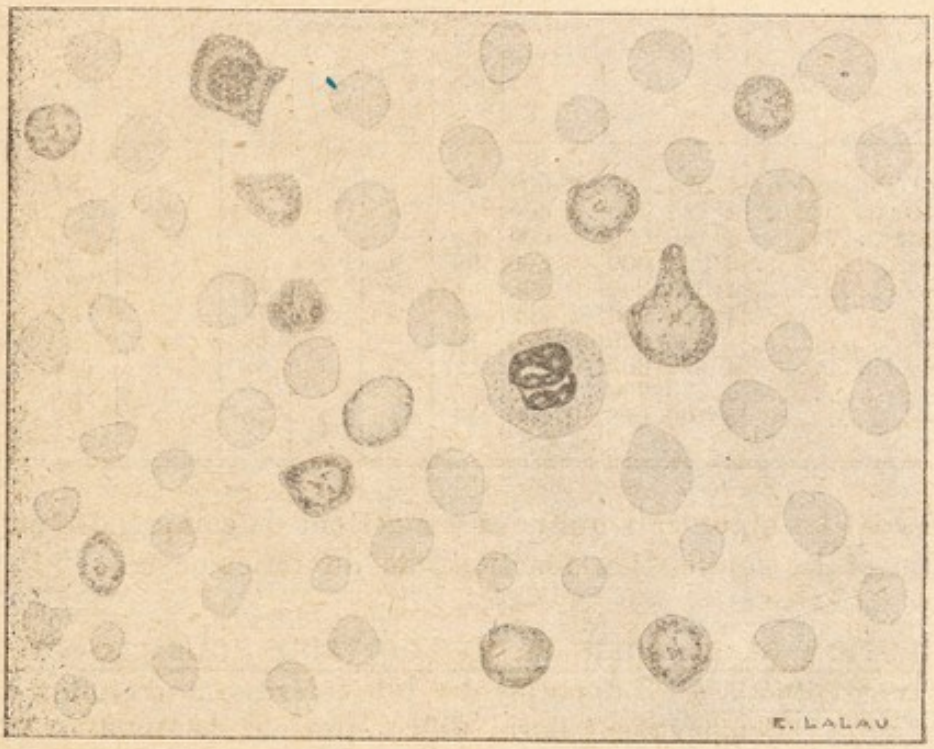


Fig. 6. — Hématies granuleuses vues par le réactif de Pappenheim.
(A. CHAUFFARD et N. FIESSINGER.)

Les hématies granuleuses apparaissent remplies d'une fine poussière teintée en rouge par la pyronine.

Plus récemment, avec Mme Laur, j'ai repris cette étude en ayant recours à l'intoxication par la phénylhydrazine ; cette substance toxique hémolytique provoque des anémies avec une extrême rapidité : chez le lapin,

(1) A. CHAUFFARD et N. FIESSINGER, Recherches expérimentales sur les rapports entre l'hémolyse et les hématies granuleuses (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 29 novembre 1907).

nous avons observé, à la suite de cette intoxication, une réticulocytose très nette et particulièrement abondante, qui est le témoin indirect de la réparation sanguine après l'anémie toxique.

Injection intraveineuse de *5 gouttes de sérum d'anguille.* Après l'injection, légers mouvements convulsifs, puis sommeil de 6 heures.

	GLOBULES rouges.	GLOBULES blancs	ÉQUILIBRE				H. G. p. 100	RÉSISTANCE globulaire.	
			Polyneutro.	Myéloneutro.	Polyéosino.	Lympho		H_1	H_2
Avant l'injection.	4 624 000	6 000	49	»	1	50	2	54	50
3 heures après...	2 125 000	5 600	»	»	»	»	6	Hémol. d. sang.	
2e jour	3 440 000	32 000	65	»	»	35	4	66	58
3e —	3 568 000	17 600	56	6	8	30	10	66	60
4e —	4 064 000	10 800	46	»	2	52	20	64	52
5e —	4 128 000	12 400	24	»	2	74	25	60	52
6e —	4 368 000	8 800	18	»	2	80	10	58	50
7e —	4 270 000	6 000	12	»	»	88	6	58	50
8e —	5 280 000	7 600	44	»	»	58	6	58	52
9e —	5 100 000	8 100	54	»	»	46	4	58	54

Tels sont les arguments qui nous permettent de comprendre quelle est l'origine et la signification fonctionnelle du réticulocyte.

ÉVOLUTION DE LA CRISE RÉTICULOCYTAIRE SOUS L'EFFET DE LA CURE DE WHIPPLE. — Il apparaît dès lors intéressant d'étudier l'évolution de cette réticulocytose à la suite du traitement de Minot et Murphy.

Le traitement de l'anémie pernicieuse comprend deux techniques :

Soit, suivant Minot et Murphy, que l'on fasse prendre aux malades du foie de veau frais, cru, ou des extraits de foie de veau, — ceux-ci, qui diffèrent suivant les pays, peuvent être absorbés par voie digestive ou injectés par voie sous-cutanée ; ils ne semblent d'ailleurs pas avoir toujours une action aussi énergique que le foie de veau cru ;

Soit que l'on fasse absorber aux malades de l'extrait de muqueuse gastrique. C'est en 1929 que Castle, collaborateur de Minot, constate, pour la première fois, que le suc gastrique humain normal, inactif par lui-même comme agent thérapeutique, confère à la viande de bœuf, indifférente par elle-même, un pouvoir antipernicieux capable de déclencher une crise réticulocytaire typique et une amélioration manifeste du malade : de cette constatation a découlé l'emploi, dans le traitement de l'anémie pernicieuse, des extraits gastriques.

Avec ces deux méthodes, il nous devient facile de suivre le comportement des anémies pernicieuses et d'étudier, en particulier, la crise réticulocytaire.

Cette crise réticulocytaire, des plus intéressantes, nous en voyons

l'expression dans les premiers travaux de Minot et Murphy. C'est à l'un de ces travaux, publiés par G.-R. Minot, W.-P. Murphy et R.-P. Stetson (1) en 1928, que j'emprunte le tableau caractéristique suivant :

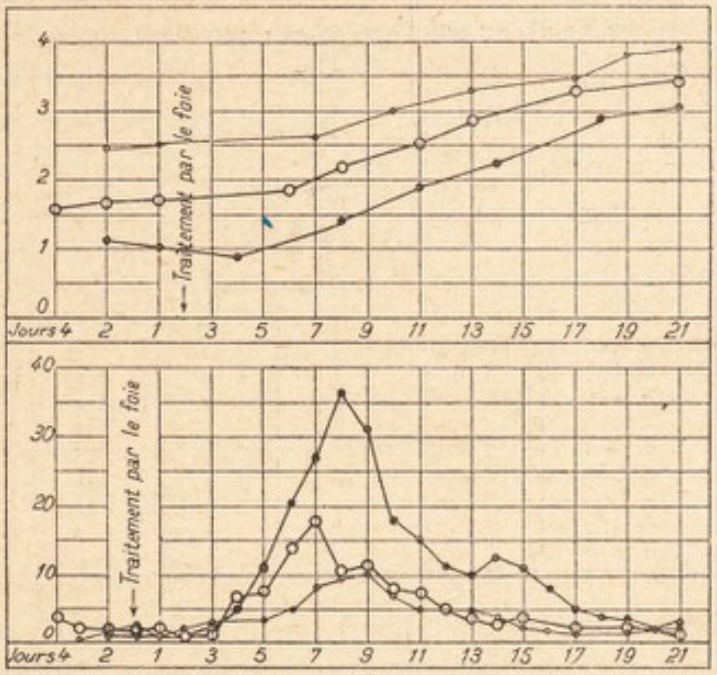


Fig. 7. — Effet sur les réticulocytes dans l'anémie pernicieuse par l'administration quotidienne de 220 grammes de foie cru dans trois observations. (MINOT et MURPHY.) 1er tableau : courbe des hématies ; 2e tableau : courbe des réticulocytes.

Ce tableau met nettement en évidence, chez trois malades, après absorption de foie de veau, l'élévation progressive et lente du taux des globules rouges dans les vingt jours que dure le traitement. Mais le fait qui doit attirer encore notre attention est, sur ce même tableau, la courbe de la réticulocytose, qui s'élève nettement au troisième jour, pour atteindre 10 p. 100 au cinquième jour, dépasser 25 p. 100 au septième jour et 35 p. 100 au huitième jour ; puis, après cette élévation subite, la réponse se fait progressivement dégressive et, au vingt et unième jour, le taux des réticulocytes est à nouveau normal.

Les auteurs américains ne se sont, d'ailleurs, pas arrêtés à ces pourcentages et, à l'aide d'une technique spéciale, ils sont parvenus à numérer la totalité de la réaction réticulocytaire : c'est ainsi qu'Alfred Friedlander et Charlotte Wiedemer (2), de Cincinnati, arrivent à montrer l'importance considérable de cette réaction dans des expériences dont le tableau suivant est un exemple :

(1) G.-R. MINOT, W.-P. MURPHY et R.-P. STETSON, The response of the reticulocytes of liver therapy (*Amer. Journal of the Med. Sciences*, mai 1928, n° 5, CIXXV, p. 581.)

(2) A. FRIEDLANDER et Charlotte WIEDEMER, The reticulocyte count in normal and in abnormal conditions (*Archives of Internal Medicine*, août 1929, 44, p. 209).

OBSERVATION I.

Dates	12-11-42	16-11-42	20-11-42	24-11-42	26-11-42	3-12-42	7-12-42
Gl. rouges.....	1 120 000	627 000	771 000	1 160 000	1 542 000	1 600 000	2 720 000
Gl. blancs	5 000	3 200	2 300	2 300	2 050	3 000	6 500
Hémoglobine	»	25	»	25	»	32	40
V. G.	»	< 1	»	< 1	»	»	1
Réticulocytes	»	3,5	3	8	9	19	1
Pourcentage.							
Poly-neutro	53,3	52	76	58	56	48	50
Poly-éosino	0,9	0	0	2	2	5	3
Mono	0	3	0	1	10	3	3
Lympho	20,6	44	21	27	20	10	31
Grands lympho	25,2	10	2	5	1	»	12
Myélocytes neutro ..	»	1	1	7	»	»	1
Normoblastes, % ...	2	0,5	1	4	0,5	1	»
Mégaloblastes, %....	»	»	»	»	»	»	»
Foie de veau.			←				→
Anisocytose	+	+	+	»	0	»	0
Poïkilocytose.....	+	+	»	»	0	»	0
Polychromatophilie .	+	»	»	»	»	»	»

Il s'agit d'un malade en traitement par le foie de veau qui présentait au départ, par millimètre cube, 7 500 réticulocytes ; rapidement, ce taux atteint 170 000 au quatrième jour, puis 297 600 au cinquième jour, 455 000 au septième jour et même 582 000 au huitième jour, pour retomber très rapidement au taux antérieur.

Pendant que se dessine ce mode réactionnel réticulocytaire, nous voyons augmenter progressivement le nombre des globules rouges, mais, en même temps, le sang change complètement de caractères : les *mégalocytes disparaissent* ; s'il existait des mégaloblastes dans le sang circulant, ils s'effacent progressivement, et il ne reste bientôt plus que des normoblastes et des réticulocytes. La première action du foie de veau ou de l'extrait de substance active est donc la *disparition des mégaloblastes* dans le sang et dans la moelle osseuse, et la production de normoblastes capables de devenir par maturation des globules rouges normaux. La crise réticulocytaire débute vers le cinquième jour après le premier repas additionné de foie de veau cru; l'ascension de la courbe, extrêmement rapide, atteint un clocher vers le huitième ou le dixième jour, puis s'abaisse de nouveau. A ce moment, le chiffre des hématies augmente d'une façon sensible, et le taux de l'hémoglobine ne tarde pas à devenir adéquat à la quantité des globules rouges.

Mme Laur (1) a montré que, lorsque la première réaction réticulocytaire ne se produit pas ou se produit mal, il est possible, par une reprise de traitement énergique, d'observer une deuxième crise beaucoup plus efficace.

(1) C.-M. LAUR, La crise réticulocytaire chez les grands anémiques traités (*Le Sang*, VII, n° 3, 1933, p. 327).

Les mêmes phénomènes s'observent avec les extraits de muqueuse gastrique.

Ces constatations aboutissent à trois lois qui ont été formulées par Minot et Murphy :

1° Le début de l'augmentation du taux des réticulocytes dans le sang circulant se trouve entre le cinquième et le dixième jour du traitement par une substance active ;

2° Le taux de l'augmentation des réticulocytes est inversement proportionnel au chiffre des globules rouges par millimètre cube qui existait au moment où l'on commence le traitement ;

3° L'élévation de la crise réticulocytaire dépend de la quantité de substance active administrée au malade et dont le maximum utile varie avec chaque sujet.

Je n'insiste pas plus longtemps sur l'ensemble de la réaction obtenue, qui se résume, en somme, en trois phénomènes : crise réticulocytaire, augmentation des globules rouges, disparition des cellules anormales.

CRISE RÉTICULOCYTAIRE DE NOS MALADES. — Reportons-nous alors à nos trois malades. Ils ont été traités par le foie de veau : reprenons donc leurs observations, étudions l'évolution de leur anémie, de leur réticulocytose : nous ne pouvons avoir plus belle illustration des notions que nous venons d'étudier.

Notre première malade, sous l'effet du foie de veau, voit le taux de ses globules rouges passer de 771 000, le 20 novembre, à 2 720 000 le 7 décembre, donc en l'espace d'une quinzaine de jours. En même temps, les réticulocytes, à 3,5 le 16 novembre, atteignent le 24 novembre 8 p. 100, le 26 novembre 9 p. 100, et le 3 décembre 19 p. 100, pour retomber à 1 p. 100 le 7 décembre. Je n'insiste pas sur les autres caractères de l'examen de sang que vous retrouverez reportés dans la courbe ci-contre. Citons seulement la disparition de l'anisocytose et de la poïkilocytose.

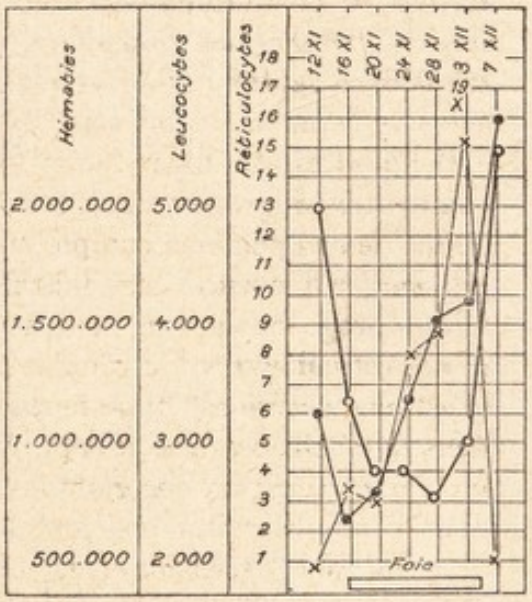


Fig. 8. — Courbe de récupération de notre première malade.

Hématies •—. *Réticulocytes* ×— *Leucocytes* o—.

Chez notre deuxième malade, les réactions furent moins nettes, car nous n'avons employé le foie de veau cru que tardivement : elle est restée à peu près constamment anémique, ne réagissant que très lentement à l'ingestion de foie de veau.

OBSERVATION II.

Dates	2-11-42	8-11-42	12-11-42	14-11-42	23-11-42	1-12-42	8-12-42	11-12-42
Gl. rouges ...	1 230 000	1 210 000	1 825 000	1 785 000	1 710 000	1 720 000	1 900 000	2 080 000
Gl. blancs ...	2 100	5 200	5 200	4 700	2 100	2 200	2 000	1 600
Hémoglobine .	30	37	»	»	37	»	»	»
V. G.	+ 1	+ 1	»	»	»	»	»	»
Réticulocytes.	3,5	0,7	0,5	0,3	3	1	2,5	8
Pourcentage.								
Poly-neutro ..	49	50	68	69	52	46	48	51
Poly-éosino ..	1	0	3	0	4	0	1	5
Mono.....	4	0	0	1	1	6	3	8
Lympho	8	48	22	13	32	46	28	16
Gr. lympho..	36	0	7	17	10	1	14	17
Myélo-neutro .	2	2	0	»	1	1	1	»
Normoblastes .	1	1	»	3	1	»	»	»
Mégaloblastes.	»	»	»	»	»	»	»	»
Foie de veau.						←		→
Anisocytose...	+	+	»	»	0	+	»	+
Poïkylocytose.	+	+	»	»	»	»	»	»
Polychromat..	»	»	»	»	»	»	»	»

Enfin, chez notre dernier malade, qui présentait, le 12 novembre 1942, 1 020 000 globules rouges, un dernier examen pratiqué le 3 décembre a révélé un taux de 1 810 000 globules rouges. Il est donc en période de reprise. Le nombre de ses réticulocytes, sous l'effet d'un traitement récent par le foie de veau, atteint actuellement le chiffre de 31 p. 100. On peut donc prévoir chez ce malade une amélioration analogue à celle que l'on a obtenue à sa poussée antérieure.

En même temps que se produisent ces phénomènes, le myélogramme manifeste des transformations curieuses. Pendant l'évolution de la maladie, ce qui domine, comme l'a très bien montré Mallarmé (1) dans sa thèse, c'est le mégaloblaste et, en général, la prépondérance des éléments de la série rouge sur les éléments de la série blanche : les promégaloblastes, très jeunes, sont nombreux et difficiles à distinguer des myéloblastes de morphologie voisine. Dès que le traitement est institué, dès que la réaction s'amorce sous la forme de réticulocytose, la formule du myélogramme se modifie, et l'on observe « un ralentissement de l'hématopoïèse médullaire, une diminution avec réduction de taille, puis la *disparition des mégaloblastes*, des poussées normoblastiques et une poussée éosinophilique ».

Tous ces caractères ne sont que la traduction de l'amélioration progressive de la moelle osseuse. En voulez-vous un exemple ? Voici le myélogramme de notre deuxième malade : le 9 décembre 1942, nous constatons encore dans son myélogramme la persistance de quelques éléments anor-

(1) J. MALLARMÉ, L'étude du myélogramme normal et pathologique par ponction sternale (*Thèse de Paris*, 1937).

maux sous la forme de mégaloblastes au nombre de 4 p. 100, de mégaloblastes dégénérés au taux de 11,6 p. 100, de normoblastes à 25 p. 100. Nous sommes donc à l'époque où le syndrome est en train de tourner court et où les lésions de l'anémie pernicieuse disparaissent pour faire place à une hématopoïèse rouge à peu près normale.

C'est bien là le caractère le plus important de cette maladie : pendant toute sa période évolutive, la moelle osseuse a réagi d'une façon mégaloblastique, puis brusquement ces mégaloblastes n'assurent plus leur descendance, et alors apparaissent des éléments normaux, des normoblastes, qui pourront donner ultérieurement des globules rouges normaux dont le seul caractère particulier sera, au début, une charge en substances granulo-filamenteuses : ce sont les réticulocytes, et ces réticulocytes sont donc bien, comme nous l'avions affirmé en 1907, des éléments de formation hâtive et imparfaite.

LES AUTRES RETENTISSEMENTS SANGUINS. — A ces premiers caractères se surajoute l'apparition de *polynucléaires éosinophiles* dans le sang circulant à des taux souvent élevés à 35 ou 45 p. 100. S'agit-il d'une réaction spéciale au foie de veau, ou s'agit-il de l'expression de la réaction médullaire ? Le fait demeure imprécis. Mais sachez que, dans certaines circonstances, on peut obtenir la disparition de la mégaloblastose sans forcément observer la poussée d'éosinophilie sanguine.

Ces différents symptômes enregistrés, voyons la façon dont la réparation sanguine retentit sur les autres phénomènes.

Parmi les phénomènes d'hémolyse, la *bilirubinoglobine*, dont nous avions signalé la présence dans la circulation et qui teintait légèrement le sérum en jaune et donnait une réaction indirecte à l'épreuve d'Hijmans Van den Bergh, *ne tarde pas à disparaître*, en même temps que s'améliore le malade.

Le *fer sérique* s'abaisse rapidement et, dans un tableau de la thèse de Lederer (1), nous voyons un sujet qui présente une anémie pernicieuse à 1 080 000, avec 8 p. 1 000 de réticulocytes et 302 γ p. 100 de fer sérique, présenter, sous l'effet du traitement par un extrait de foie, l'augmentation de ses globules rouges, qui atteignent un taux de 2 200 000 au neuvième jour, tandis que la poussée réticulocytaire dépasse 300 p. 1 000 au cinquième jour et que le fer sérique tombe progressivement à 90 γ p. 100, puis à 71 γ p. 100, pour se maintenir ultérieurement à un taux de 36 γ p. 100 environ. Le fer sérique diminue donc en quantité quand le malade s'améliore.

LA RÉSISTANCE DES SIGNES DIGESTIFS. — Puisque les signes d'hémolyse s'effacent, va-t-il en être de même du *syndrome digestif* ? Nous avons vu que ce syndrome digestif se traduisait par trois symptômes : la langue de Hunter, l'achylie gastrique et l'atrophie de la muqueuse gastrique.

(1) Jean LEDERER, La physio-pathologie du fer sérique (*Thèse Louvain*, 1940).

Certes, il est possible d'observer, comme chez notre première malade, la disparition de la langue de Hunter (la langue perd, alors, complètement son aspect lisse), mais le plus souvent la glossite dépapillante ne se répare pas. L'atrophie gastrique ne permet guère de plus grands espoirs. Dans quelques cas, cependant, on a pu signaler la disparition des plaques biermériennes et des atrophies en aires.

En ce qui concerne l'achlorhydrie, l'épreuve de l'histamine en montre généralement la persistance après la guérison de la maladie : chez nos deux premières malades, en particulier, les derniers tubages gastriques et les épreuves à l'histamine ont mis en évidence un suc gastrique constamment achlorhydrique, malgré l'amélioration considérable de leur maladie.

LA RELATION DES PHÉNOMÈNES

Dans un regard d'ensemble, essayons maintenant de réunir tous ces symptômes fournis par l'amélioration de la maladie, essayons de comprendre comment ils se groupent, tentons d'interpréter la pathogénie de l'anémie pernicieuse. Quelques conclusions s'imposent dès l'abord :

L'HÉMOLYSE EST NON LA CAUSE, MAIS LA CONSÉQUENCE. — Incontestablement, les signes d'hémolyse sont la conséquence de l'anémie pernicieuse et non la cause. Certes, on a pu prétendre que l'anémie pernicieuse était attribuable à une hémolyse anormale des globules rouges sous l'effet d'une cause toxique ou générale. Il n'en reste pas moins que, sous l'effet du traitement qui augmente le nombre des globules rouges et supprime dans la moelle osseuse toutes formations anormales, nous voyons disparaître entièrement les signes qui traduisent l'hémolyse, présence de bilirubine indirecte et augmentation du fer sérique. C'est donc que ce syndrome est non la cause de la maladie, mais la conséquence, peut-être parce que la production de ces globules rouges anormaux fait que leur résistance aux circonstances extérieures et à la vie tissulaire est anormalement faible, et leur destruction particulièrement facile. Quoi qu'il en soit, quand ces éléments ont disparu, le syndrome hémolytique se corrige de lui-même.

LE SYNDROME DIGESTIF EST LA CAUSE DE LA MALADIE. — Cette première conclusion en entraîne immédiatement une seconde : si le traitement n'améliore pas le syndrome digestif, c'est que celui-ci pourrait être non pas une conséquence de la maladie, mais peut-être la cause. Dès lors, on peut envisager l'anémie pernicieuse sous le jour adopté à la Réunion de pathologie géographique de Stockholm en 1938 : première étape, atrophie gastrique, achylie gastrique, disparition du facteur anti-anémique de Castle d'origine gastrique. Ce facteur manquant, facteur indispensable pour provoquer de la part du foie la formation du facteur anti-anémique hépatique, c'est la seconde étape, le foie entre, en quelque

sorte, en carence fonctionnelle, et la moelle osseuse, qui ne reçoit plus de sollicitations de ces deux origines, n'arrive plus à produire des globules rouges normaux. Il semble qu'elle soit paralysée dans sa fonction normale. c'est la troisième étape. Elle n'a plus, alors, pour assurer sa production de globules rouges, qu'à retourner à un état embryonnaire et à produire toute une génération de globules rouges anormaux.

La cause de l'anémie pernicieuse semble donc bien résider dans cette absence des deux facteurs anti-anémiques, et c'est la thérapeutique contemporaine qui a ouvert les yeux sur la solution de ce difficile problème.

Mais celui-ci est plus intéressant encore lorsqu'on s'arrête à envisager la correction elle-même par cette thérapeutique du processus médullaire.

Nous venons de voir que l'anémie pernicieuse était caractérisée par une formation de globules rouges anormaux par leurs dimensions ; cette anomalie intéresse toute la série des globules rouges, les globules rouges adultes comme les jeunes, de même qu'il y a des mégalocytes, il y a des mégaloblastes et des promégaloblastes, qui, à l'origine, apparaissent proches du myéloblaste par certains de leurs caractères cytologiques et possèdent ainsi les caractères des cellules embryonnaires. Ne pourrions-nous, alors, dans un schéma, comparer l'anémie pernicieuse au cancer, puisque nous observons de la même façon le retour à l'état embryonnaire du système médullaire? Le cancer, lui-même, nous conduit à la leucémie, que Bard avait classée dans les cancers; l'anémie pernicieuse correspondrait alors, à l'opposé du cadre des leucémies, à la leucémie aiguë, où la transformation de la série blanche se fait entièrement vers la cellule médullaire primordiale.

Mais ce qui actuellement distingue l'anémie pernicieuse, c'est que, si nous ne possédons aucun procédé pour influencer la transformation embryonnaire de la cellule épithéliale ou de la cellule conjonctive dans les cancers, si nous ne possédons aucun procédé efficace pour enrayer, dans les leucémies aiguës, la production si abondante des cellules primordiales, dans l'anémie pernicieuse, par contre, nous pouvons, avec le traitement de Minot et Murphy ou de Castle, mettre en jeu une action tellement efficace que nous arrivons à couper, en quelque sorte, cette génération monstrueuse, pour rétablir brusquement une génération normale. Espérons que les travaux contemporains sur l'anémie pernicieuse pourront, un jour, nous diriger ou nous inspirer pour le traitement des néoformations embryonnaires, en général, et des cancers en particulier.

LES ANÉMIES ÉRYTHROPLASMATIQUES [1]

Les anémies ont, certes, des caractères cliniques qui en permettent le diagnostic, mais pour suivre les nuances de leur évolution, pour en fixer les caractères, les investigations hématologiques sont nécessaires. Dans les anémies que nous allons étudier, à l'examen hématologique morphologique, il faut joindre l'examen hématologique chimique.

On doit distinguer parmi les anémies deux types très différents : les anémies globulaires et les anémies plasmatiques.

ANÉMIES GLOBULAIRES ET ANÉMIES PLASMATIQUES. — Les *anémies globulaires* se traduisent par la chute du nombre des globules rouges au-dessous de leur taux normal de 4 500 000, et par l'abaissement proportionnel ou plus ou moins marqué du taux de l'hémoglobine. Le taux d'hémoglobine du globule rouge peut être évalué par ce qu'on appelle la valeur globulaire. Celle-ci exprime la charge relative du globule rouge en hémoglobine, l'unité pour 4 500 000 globules rouges correspondant à 90 p. 100 environ d'hémoglobine. Au cours des anémies, cette valeur globulaire peut se maintenir à l'unité, ou lui être supérieure, ou lui être inférieure, suivant que l'abaissement de l'hémoglobine est proportionnel, moins marqué ou, au contraire, plus accentué que l'abaissement du taux des globules rouges. C'est ainsi que l'on distingue des anémies normochromes, des anémies hyperchromes et des anémies hypochromes.

A ces anémies globulaires s'opposent les *anémies plasmatiques*. J'ai proposé ce terme avec Mlle Gothié en 1934, dans des études expérimentales pour exprimer l'abaissement du taux des protides totaux du sérum, que ce soit tantôt au détriment de la sérum-albumine, tantôt au détriment de la globuline. On sait que le taux des protides totaux est, en général, de 75 grammes par litre, le taux de la sérum-albumine de 45 grammes, celui de la globuline de 30 grammes ; le quotient albumineux *sérum-albumine* se trouve donc de $\frac{45}{30} = 1{,}5$. Dans l'anémie plasmatique, le taux des protides totaux s'abaisse, qu'il y ait chute proportionnelle des deux composants des albumines ou abaissement plus marqué de l'un ou de l'autre. Dans ce dernier cas, le quotient albumineux s'abaisse.

(1) Leçon du 23 janvier 1943.

LE CADRE DES ANÉMIES ÉRYTHROPLASMATIQUES. — Les *anémies érythroplasmatiques*, qui vont faire le sujet de cette étude, sont connues depuis longtemps, car la clinique courante en a permis l'étude. Il existe, en effet, au cours des cirrhoses, une anémie globulaire à laquelle se surajoute souvent un abaissement du taux des protides, prédominant sur la sérum-albumine. De même, au cours des néphrites dites hydropigènes, s'observe, à côté d'une anémie globulaire bien connue, un abaissement considérable de la sérum-albumine.

En plus de ces deux formes d'anémies érythroplasmatiques presque classiques, il en existe d'autres : ce sont celles qui s'observent au cours des cachexies, au cours de certains œdèmes considérables. Or on ne peut admettre que, dans ces cas, l'abaissement du taux des albumines et des globules rouges soit uniquement la conséquence d'une dilution sanguine, car la proportionnalité des deux éléments n'est pas régulière, ni constante.

Ce sont ces anémies érythroplasmatiques, au cours des carences alimentaires actuelles, que nous étudierons plus particulièrement aujourd'hui.

Je n'ai pas à insister, dès le début de cette étude, sur le fait que, dans l'alimentation actuelle, le déficit global calorique, de même que le déficit en charge protidique, est considérable ; si l'on calcule la charge calorique des régimes de la carte de ravitaillement, on atteint à peine des taux caloriques quotidiens d'environ 1 000 calories. Or, normalement, il faut à l'homme un taux de 2 000 calories par jour (Ch. Richet). Si l'on compare la famine dont nous souffrons aux famines antérieures, celle de la révolution espagnole ou celle qui sévit, en Allemagne, à la fin de la guerre de 1914-18, et attira l'attention compatissante des Anglais et des Américains, il faut, avec Ch. Richet (1), souligner qu'aucune ne peut se comparer à notre famine actuelle puisque les Espagnols avaient 1 060 calories et les Allemands disposaient encore de 1 300 calories par jour. L'importance de la famine actuelle explique l'apparition de toute une série de maladies, d'ailleurs peu connues, et en particulier de ces anémies érythroplasmatiques dont nous allons étudier les caractères, avant de chercher à en tirer des renseignements au point de vue de la pathologie en général.

Une notion s'impose, au début, c'est l'importance des recherches du laboratoire, qu'elles portent sur les globules rouges ou sur la chimie des humeurs. Les faits que je vais vous rapporter et les renseignements qui les accompagnent sont le fruit de recherches entreprises à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, par mon chef de clinique Robert Tiffeneau et surtout par mon interne, Jean Trémolières.

(1) Ch. Richet, *Bull. de l'Académie de médecine*, séance du 17 novembre 1942, p. 499.

LES OBSERVATIONS

Nous diviserons ces anémies érythroplasmatiques en deux groupes :

PREMIER GROUPE. — *Dans le premier groupe*, il s'agit d'*anémies* importantes, légèrement *hyperchromes* ou normochromes (c'est-à-dire de valeur globulaire aux environs de 1). Mais leurs *globules rouges ne présentent pas d'altérations* : pas d'augmentation de volume, donc pas de mégalocytes, pas de mégaloblastes dans la moelle osseuse, donc pas d'éléments anormaux érythroblastiques.

Par contre, il faut signaler une *hypoprotidémie* portant surtout sur la sérum-albumine, et l'apparition d'*œdèmes importants*, à production facile.

OBSERVATION I Notre *première observation* est celle d'une malade de quarante-trois ans, aide de cuisine dans un restaurant, qui entre dans le service le 7 septembre 1942. Elle a été trouvée tellement faible par sa concierge que celle-ci a dû faire appeler Police-Secours pour la mener à l'hôpital.

L'histoire de sa maladie remonte au mois de juin 1942, date à laquelle cette malade cesse de travailler. Depuis, elle ne peut se nourrir qu'avec du pain sec. Sa force diminue progressivement et, le 2 septembre, elle tombe dans la rue ; la police intervient et la transporte à l'Hôtel-Dieu, où on l'invite à rester. Mais la malade répond qu'elle cherche depuis longtemps du travail et qu'elle espère bien le trouver. On lui donne un repas, et elle part. Elle continue ses recherches vaines en ne vivant toujours que des 200 grammes de pain de sa carte. Et, dans la nuit du 6 au 7 septembre, elle se sent très faible et perd connaissance. Le lendemain, elle est apportée à l'Hôtel-Dieu, où elle entre dans une de nos salles.

Ses antécédents ne présentent aucun intérêt : en dehors d'une brûlure aux membres inférieurs par de l'eau bouillante, pour laquelle elle a été soignée pendant quatre mois à l'hôpital Bichat, elle n'a jamais été malade.

Nous nous trouvons en face d'une malade très pâle, présentant une décoloration intense de la peau et des muqueuses, dans un épuisement complet, incapable de marcher, incapable de se tenir debout, mais chez laquelle l'examen ne révèle pas d'œdème au moment de son entrée ; elle ne devait commencer à en souffrir que quelques jours plus tard, à la suite d'une surcharge par le chlorure de sodium.

A l'examen général, on ne trouve rien ou presque rien : la tension artérielle oscille entre 16 et 6,5 de minima. Au niveau du cœur se perçoit un léger souffle proto-systolique de la pointe, qui est certainement un souffle anémique. L'examen se borne, en somme, à souligner l'absence de signes viscéraux.

Les MOYENS D'INVESTIGATION vont éclairer ces nuances cliniques.

L'*examen de sang* fait à cette époque fournit les renseignements suivants :

Globules rouges, 1 460 000 ; globules blancs, 4 000 ; hémoglobine, 35 ; valeur globulaire, 1.

Polynucléaires neutrophiles, 69 ; polynucléaires éosinophiles, 1 ; polynucléaires basophiles, 1 ; lymphocytes, 20 ; grands lymphocytes, 1 ; monocytes, 8.

L'*examen chimique du sang* révèle un abaissement notable des protides totaux à 59 p. 1 000 ; sérum-albumine, 28,2 ; globuline, 30,8 ; quotient albumineux, 0,91.

Mais l'*épreuve à l'histamine* montre un suc gastrique encore nettement acide :

	HCl libre.
Avant histamine	0
20 minutes après	1,30
40 minutes après	2,10
60 minutes après	1,40
120 minutes après	0,50

Le *myélogramme* se montre à peu près normal :

Polynucléaires neutrophiles, 15 ; polynucléaires éosinophiles, 7 ; myélocytes, 7 ; promyélocytes, 2 ; métamyélocytes, 7 ; myéloblastes, 3 ; plasmocytes, 22 ; lymphocytes, 7 ; érythroblastes, 21 ; mégacaryocytes, 2. Ombres de Gumprecht, 6. Pas de mégaloblastes.

Il s'agit, en somme, d'un myélogramme presque normal : lignée rouge normale, pas de mégalocytose, à peine une légère anisocytose et, en tout cas, aucune image importante prouvant un déséquilibre de la formation médullaire.

Tels sont les renseignements fournis par les examens de laboratoire. Leur ensemble constitue un tableau très spécial, que nous allons retrouver dans un deuxième exemple.

OBSERVATION II

Il s'agit d'une malade âgée de cinquante ans, qui entre dans le service, le 2 décembre 1942, pour une anémie importante avec œdèmes. C'est une femme de ménage qui travaille chez un médecin, neuf heures par semaine.

C'est au début de septembre qu'elle ressent, pour la première fois, une immense fatigue : facilement dyspnéique, elle ne peut plus monter les escaliers d'une seule traite, elle est obligée de s'arrêter à chaque palier, essoufflée, avec une sensation de pesanteur extrême. Puis elle voit apparaître des œdèmes déclives, qui s'étendent dans le cours de la journée pour disparaître le matin au réveil. Elle se plaint de bourdonnements d'oreille, de sueurs faciles. Toutefois, elle dort sans médicaments.

Tous ces symptômes sont la conséquence de privations extrêmes : la malade nous apprend qu'elle avait à peine de quoi manger et se contentait surtout de quelques légumes et de pain.

Ce n'est pas la première fois qu'elle est anémique : après avoir fait sa ménopause, il y a cinq ans, sans aucun incident important, elle est soignée pour une anémie, en avril 1940; à l'hôpital Lariboisière ; elle en sort améliorée, mais son état s'est montré assez grave pour nécessiter deux transfusions sanguines en quinze jours.

Pendant les deux années qui suivent, son état reste à peu près équilibré, lorsque la rechute actuelle se produit.

Quand nous voyons cette femme, elle est d'une extrême pâleur : la peau est lisse, luisante, écailleuse. Nous notons une légère hyperesthésie cutanée aux membres inférieurs ; dans la même région s'étend un œdème généralisé, blanchâtre, qui remonte à la racine des cuisses et s'étend à la face postérieure du dos.

Le facies est bouffi, les lèvres pâles, les muqueuses palpébrales décolorées.

Cette malade est, en somme, une très grande anémique, avec des œdèmes considérables.

L'*examen morphologique du sang* révèle la formule suivante :

Globules rouges, 1 070 000 ; globules blancs, 2 000 ; hémoglobine, 25 p. 100 ; valeur globulaire, 1.

Polynucléaires neutrophiles, 69 ; polynucléaires éosinophiles, 0 ; lymphocytes, 20 ; grands lymphocytes, 8 ; monocytes, 3.

Voici les renseignements que fournit l'*examen chimique du sang* :

Protides totaux, 51 grammes, donc très abaissés ; sérum-albumine, 28gr,60 ; globuline, 27gr,40 ; quotient albumineux, 1 environ.

L'*examen du suc gastrique* révèle, après épreuve à l'histamine, une achlorhydrie complète.

Enfin, voici le compte rendu de la *gastroscopie* : « Muqueuse très pâle, sans plis, même dans la région de la petite courbure, sans vaisseaux apparents toutefois, ne présentant à aucun endroit une lésion ulcéreuse ni suspecte de néoplasie. L'antre et la région pylorique, en particulier, sont bien visibles ; le pylore est normal. A un endroit situé sur la face antérieure dans la région médio-gastrique, vers la petite courbure, se distingue une plaque nacrée ayant l'aspect d'une plaque biermérienne. » (Dr Quirin.)

Cette observation est donc à peu près superposable à la précédente, exception faite de l'achlorhydrie complète.

DEUXIÈME GROUPE. — Dans un *deuxième groupe de faits*, nous aborderons l'étude d'*anémies aux formules nettement plus pernicieuses*. Comparables aux précédentes en ce qui concerne l'abaissement du taux des globules rouges, elles s'en distinguent par *leur valeur globulaire élevée*, ce sont *des anémies hyperchromes*. La *mégalocytose du sang*, la *mégaloblastose de la moelle* les apparentent directement aux *anémies pernicieuses typiques*.

Les malades atteints d'anémies érythroplasmatiques de ce type présentent une *hypoprotidémie modérée*, portant surtout sur la *globuline*, et des *œdèmes beaucoup plus discrets* que dans le groupe précédent.

En voici deux observations, toujours recueillies dans le service :

OBSERVATION III

La *première* est celle d'une malade de soixante ans, concierge, qui entre dans le service, le 11 novembre 1942, pour un diagnostic d'anémie grave, posé par le Dr Beaugeard. Son facies est très pâle, les lèvres décolorées.

Cette anémie a débuté en janvier 1942, par l'établissement d'une grande fatigue, qui empêche bientôt la malade de monter son courrier et l'oblige à séjourner dans sa loge. Cette fatigue se double d'une anorexie intense, et cette femme ne se nourrit plus que de légumes verts et de nouilles. Elle a toujours été, d'ailleurs, très difficile pour la nourriture.

Elle tente une cure à la campagne, mais elle ne peut y séjourner, et elle rentre à Paris son état s'étant aggravé par l'apparition d'œdèmes considérables des membres inférieurs.

Rien de très important dans ses antécédents, sur lesquels je passe sans m'arrêter.

Elle entre dans notre service dans un état entièrement comparable aux précédents : son teint est jaune cireux, les conjonctives sont très pâles, les lèvres décolorées. Les gencives présentent un liséré noir ancien qui ne semble pas attribuable à un liséré toxique. La langue, lisse, pâle, atrophique, a tous les caractères d'une langue de Hunter.

Les œdèmes s'étendent aux membres inférieurs, envahissent la racine de la cuisse et la paroi postérieure.

A l'auscultation du cœur, nous découvrons un souffle systolique qui n'irradie pas et présente tous les caractères d'un souffle anémique.

Les réflexes sont normaux.

Aucun symptôme viscéral.

On ne peut signaler aucune lésion cardiaque importante, et la tension artérielle est à 8,5-3.

Pensant, au début, avoir peut-être affaire à un cancer, nous demandons diverses investigations :

Une *radiographie du côlon* se montre négative ;

Une *rectoscopie* reste aussi négative ;

Une *gastroscopie*, pratiquée le 23 novembre, découvre : une muqueuse gastrique pâle, atrophiée, sans plis, avec vaisseaux très apparents. Tonicité normale. Région antrale sans aucune particularité. Pas de traces d'ulcus ou de dégénérescence. Une plaque légèrement surélevée de 2 centimètres sur 3 centimètres, jaune grisâtre, dans la région fondique de la paroi antérieure, pourrait être une plaque biermérienne.

Un *tubage gastrique*, après épreuve à l'histamine, témoigne d'une absence complète d'acidité chlorhydrique libre dans la cavité gastrique.

Enfin, l'*examen de sang* nous fournit des renseignements comparables à ceux que nous avons rapportés dans l'observation précédente; le nombre des globules rouges oscille aux environs de 1 120 000, le 11 décembre 1942, et la valeur globulaire dépasse l'unité à 1,20.

Globules blancs, 5 000.

Polynucléaires neutrophiles, 53; éosinophiles, 0,9; lymphocytes, 20,6; grands lymphocytes, 25,2 ; monocytes, 0.

L'anisocytose (inégalité de taille des globules rouges) est très nette. Nous constatons enfin la présence de nombreux mégalocytes.

Le *taux des protides totaux* est presque normal, 63 ; mais, si la sérum-albumine est à 41, la globuline est abaissée à 22. Le quotient albumineux est de 1,8.

L'*achlorhydrie gastrique est complète*. Il existe, nous l'avons signalé déjà, de l'atrophie linguale et de l'atrophie gastrique. Les autres symptômes ne sont pas intéressants.

OBSERVATION IV

Notre *qualrième malade* est âgée de cinquante-huit ans. Elle entre dans notre service le 14 décembre 1942, envoyée par son médecin, qu'elle est allée consulter pour sa pâleur et surtout son asthénie.

C'est depuis le mois de juillet 1942 qu'elle se sent fatiguée. Sa lassitude, d'abord peu marquée, se fait progressive, envahissante ; son début est accompagné d'une diarrhée qui dure deux mois. La malade remarque la présence sur sa langue d'une petite plaque rouge qui s'étend rapidement à toute sa surface ; la couleur en est rouge-feu, la douleur très pénible, et la malade mange difficilement. C'est à cette époque qu'il faut faire remonter le dégoût pour le pain.

Puis la malade remarque la pâleur de son visage. La fatigue augmente. Elle a des bourdonnements d'oreille, et parfois des éblouissements, l'obligeant à s'asseoir. Elle perd l'appétit peu à peu : l'anorexie devient globale, plus marquée cependant pour le pain, accompagnée parfois de nausées, mais jamais de vomissements.

Cette femme, veuve depuis 1913, a toujours travaillé pour élever ses enfants, mais elle était en chômage depuis le début de la guerre. Il y a un mois et demi, elle trouve une place dans un magasin d'orfèvrerie ; malgré la fatigue, elle tient à faire son nouveau travail, qui d'ailleurs était, dit-elle, agréable. A ce moment, apparaît l'œdème des membres inférieurs ; l'asthénie est bientôt extrême, les bourdonnements, les éblouissements, les pertes de connaissance se rapprochent, les nausées deviennent constantes après les repas. Elle doit abandonner son travail le 5 décembre et vient finalement échouer dans le service, dans un état des plus graves.

Il s'agit d'une malade très pâle, dont les lèvres, les muqueuses, les conjonctives sont décolorées. L'œdème malléolaire, discret au début, ne tarde pas à augmenter sous l'effet du traitement chloruré. L'amaigrissement n'est pas très évident.

Aucune adénopathie, aucun symptôme viscéral.

Le cœur n'est pas augmenté de volume ; les bruits sont légèrement assourdis. La tension artérielle, très abaissée, oscille aux environs de 7,5-2.

Rien d'autre : ni au niveau du système nerveux, ni à l'examen viscéral.

L'aspect de la langue est normal ; la muqueuse du voile est très pâle.

L'*examen du sang* apporte les chiffres suivants :

Globules rouges, 1 010 000 ; globules blancs, 5 000 ; hémoglobine, 30 ; valeur globulaire, 1,5.

Polynucléaires neutrophiles, 70 ; éosinophiles, 1 ; lymphocytes, 22 ; grands lymphocytes, 2 ; monocytes, 1 ; myélocytes neutrophiles, 4 ; mégalocytes nombreux avec anisocytose.

Le taux des protides totaux est de 59. Sérum-albumine, 42 ; globuline, 17 ; quotient albumineux, 2,4.

L'ensemble des symptômes rapproche entièrement cette malade de notre troisième observation : dans les deux cas, nous avons affaire à des anémies *hyperchromes nettes*, s'accompagnant d'*œdèmes peu prononcés* et d'un *abaissement léger du taux des protides totaux*, prédominant presque toujours sur la *globuline*.

CARACTÈRES COMMUNS. — Si, dans une vision d'ensemble, nous embrassons ces quatre observations, nous pouvons aisément leur découvrir des points communs : qu'il s'agisse du premier ou du deuxième groupe, ce sont toujours des anémies profondes, hyperchromes ou hypochromes suivant les cas, mais qui s'accompagnent toujours d'une hypoprotidémie globale, prédominant sur la sérum-albumine lorsqu'il existe de grands œdèmes, sur la globuline lorsque les œdèmes sont moins prononcés.

Dans les deux types, encore, les troubles digestifs sont fréquents, que ce soit langue de Hunter chez les uns, ou atrophie gastrique chez les autres.

Il s'agit, en somme, d'anémies très proches de l'anémie pernicieuse, à cette différence près qu'elles présentent une tendance nette aux œdèmes.

CE QU'IL FAUT EN TIRER

De l'étude de ces quatre observations vont ressortir pour nous des enseignements généraux, parmi lesquels je distinguerai deux groupes :

1° L'étude de la pathogénie de l'œdème ;

2° Le mode de guérison de ces anémies érythroplasmatiques.

Ces enseignements nous permettront de pénétrer l'intimité des phénomènes.

I. — L'ÉTUDE DE LA PATHOGÉNIE DE L'ŒDÈME

Pour expliquer les œdèmes, on admettait classiquement qu'il se faisait une rétention chlorurée au niveau des reins : cette conception, proposée la première fois par Widal, permit d'édifier le cadre des néphrites hydropigènes. Le chlorure de sodium, retenu au niveau des reins, tend à passer à travers les capillaires dans le tissu interstitiel ; ce passage détermine un appel d'eau, d'où l'apparition des œdèmes. Si le sujet est mis au régime déchloruré, il se produit une crise urinaire, et les œdèmes disparaissent. Tel était le rôle du chlorure de sodium classiquement admis dans le déterminisme des œdèmes.

Mais cette conception, qui fut classique pendant de longues années, s'est, cependant, heurtée à des constatations qui permettent d'en critiquer l'exactitude : Achard a montré que, dans ces néphrites avec œdème, il n'existe assez souvent pas de chlorurémie, et le taux du chlore plasmatique n'est pas toujours plus élevé qu'à l'état normal. Il n'existe de chlorurémie élevée que dans des cas relativement restreints, et les œdèmes se produisent aussi bien quand la chlorurémie est basse que lorsqu'elle est élevée.

Par contre, on observe constamment ces phénomènes importants que sont la baisse des protides et la baisse de la sérum-albumine, phénomènes sur lesquels ont particulièrement insisté Starling, d'une part, et Govaerts (de Bruxelles), de l'autre.

1° **LE MOUVEMENT DE L'EAU.** — Nous devons aux travaux de Starling un schéma très intéressant qui va nous permettre d'expliquer les œdèmes : les échanges d'eau à travers l'organisme obéissent tout d'abord à la pression dans le capillaire, sous l'effet de son calibre : c'est la *pression hydrostatique*. Au niveau des capillaires artériels, et sous l'effet de la pression hydrostatique artérielle, plus élevée que la pression veineuse, se fait une transsudation à travers le capillaire, et l'eau passe dans le tissu interstitiel, pour rentrer d'ailleurs bientôt dans le torrent circulatoire sous l'effet de la diminution de la pression hydrostatique dans le capillaire veineux, et de l'appel que constitue la *pression osmolique des protides*.

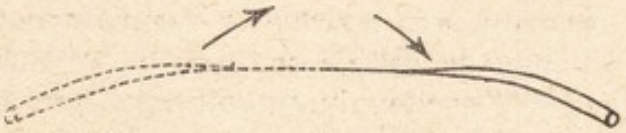


Fig. 9. — Conception de Starling.

PH = État normal.	PH —
PO =	PO =
PH + Œdème cardiaque.	PH ++
PO =	PO =
PH + Œdème rénal	PH —
PO +	PO —
PH + Œdème hépatique	PH ++
PO —	PO —

Le phénomène se passe de la façon suivante : étant données deux solutions chargées de densités différentes d'albumine, mais avec la même quantité de chlorure de sodium, séparées par une membrane dialysante, la densité différente en albumine va créer un mouvement d'eau qui va se diriger de la solution la plus faiblement chargée en albumine vers la solution la plus fortement chargée en albumine : c'est à ce phénomène que l'on donne le nom de *pression osmolique des protides*, ou *pression onkolique*.

Starling a montré que, dans les œdèmes cardiaques, la pression onkotique est normale ; par contre, la pression hydrostatique est beaucoup plus élevée dans le capillaire veineux que dans le capillaire artériel. D'où l'impossibilité pour le liquide transsudé de rentrer dans la circulation.

Dans les œdèmes rénaux, comme l'a vu Govaerts, nous constatons, au contraire, une pression hydrostatique normale, aussi bien dans le capil-

laire artériel que dans le capillaire veineux. Le mouvement d'eau se produirait donc normalement si la pression onkotique ne se trouvait considérablement abaissée. Mais, par ce fait, l'appel d'eau dans le capillaire veineux ne se fait pas dans la mesure nécessaire.

Dans les œdèmes hépatiques, il y a association des deux causes : sous l'effet de la pression de l'ascite, il se produit une élévation de la pression hydrostatique dans le capillaire veineux, tandis que, sous l'effet de la dégénérescence hépatique, la pression osmotique des protides est abaissée. Les deux phénomènes se surajoutent, comme si l'on combinait œdème cardiaque et œdème rénal.

Cette conception très simple de Starling explique donc les échanges d'eau à travers l'organisme par l'intervention de deux causes : pression hydrostatique, qui fait la transsudation, et pression osmotique des protides, qui fait le rappel de l'eau dans la circulation.

La pression osmotique se juge habituellement à l'aide d'osmomètres, osmomètre de Krogh ou de Govaerts. Ces osmomètres sont des tubes fermés par une membrane dialysante plongeant dans une solution de Ringer; à l'intérieur du tube se trouve du plasma. On équilibre les deux milieux, de façon que le niveau soit le même, et l'on voit progressivement le niveau du tube contenant le plasma s'élever sous l'effet d'une pression positive qui monte de 35 à 40 centimètres, ce qui correspond à 4 centimètres de mercure : on peut donc dire que l'appel d'eau par le plasma est un appel positif et se traduit par le poids de 4 centimètres de mercure.

La pression onkotique peut se calculer, d'ailleurs, d'une façon différente :

Les travaux classiques ont montré que la sérum-albumine, au taux de 1 p. 100, présente une pression onkotique de 6,80 pour von Farkas, de 7,54 pour Govaerts, de Bruxelles, et que la globuline, en solution à 1 p. 100, développe une pression onkotique de 2,51 pour von Farkas, de 1,95 pour Govaerts. Comparons ces chiffres, nous constatons que la sérum-albumine développe une pression onkotique trois fois supérieure à la globuline. Reportons cette notion à la formule $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}\left(\frac{45}{30}\right)$, c'est-à-dire multiplions le taux de l'albumine par 3, nous obtenons un rapport $\frac{135}{30}$ qui signifie que la tension onkotique du sérum est d'autant plus abaissée qu'il y a moins de sérum-albumine. C'est pourquoi, sans s'adresser aux méthodes d'osmométrie, on peut simplement recourir à la méthode chimique qui exprime, dans l'abaissement de la sérum-albumine, l'état exact de la pression onkotique.

2° **LE MOUVEMENT DU CHLORURE DE SODIUM.** — La théorie de Starling ne fait intervenir dans les mouvements de l'eau que le rôle de ces pressions. Il semble, cependant, qu'il faille tenir compte d'un troisième élément : le chlorure de sodium.

En 1937, avec Zuckerkandl et Mlle de Wodzinska (1), j'ai montré qu'il existait une liaison chloruro-sodique avec les constituants protéiniques du sérum, que l'on pouvait juger à l'aide de la *réfractométrie interférentielle*. Lorsqu'on ajoute à du sérum du chlorure de sodium à la quantité de 0^gr^,10 à 1 milligramme par centimètre cube, on observe normalement un abaissement paradoxal de l'indice de réfraction, comme s'il s'établissait une liaison physico-chimique entre NaCl et les éléments protidiques du sérum.

Reprenons cette même expérience en utilisant des sérums qui présentent un abaissement notable de la sérum-albumine; nous constatons alors que l'indice de réfraction s'élève dès le début de l'épreuve et ne présente pas l'abaissement que nous avions constaté à l'état normal, *comme si la diminution de la sérine empêchait l'abaissement paradoxal de l'indice de réfraction* et comme s'il ne se produisait pas alors la liaison physico-chimique que nous pouvions soupçonner dans le sérum normal.

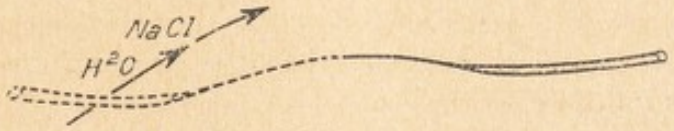


Fig. 9 *bis*. — Notre conception du mouvement du sel et de l'eau. (Avec R. TIFFENEAU et J. TRÉMOLIÈRES.)

Dans d'autres expériences avec Robert Tiffeneau, Panayatopoulos et Mlle Gysin (2), nous avons montré, en 1939, en utilisant l'*ultrafiltration*, que l'on observe généralement à l'état normal une filtration du chlorure de sodium — jugée par les dosages de chlore — dans une concentration nettement diminuée par rapport à la concentration du chlorure de sodium dans le sérum examiné. Mais, si le sérum présente un abaissement anormal du taux total des protides, ou, mieux, un abaissement de la sérum-albumine, le filtrat se montre beaucoup plus concentré en chlore que le sérum. Nous en avions conclu qu'il devait exister une connexion chloro-protidique, qui jouait un rôle important dans le déterminisme des épanchements des séreuses et des œdèmes.

« Ces résultats de l'ultrafiltration permettent de comprendre la charge élevée en chlore des œdèmes et des exsudats. Nous ne sommes pas les premiers à prévoir cette analogie. John P. Peters (3) écrit : « *There are » cogent proofs that pleural and peritoneal transsudates are formed from » serum by simple ultrafiltration* » (p. 61). Mais cet auteur ne signale aucunement les modifications des ultrafiltrats suivant la constitution protidique des sérums.

(1) N. FIESSINGER, F. ZUCKERKANDL et Mlle DE WODZINSKA, La liaison chloruro-sodique avec les constituants protéiniques du sérum jugée par la réfractométrie interférentielle et son rapport avec le quotient albumineux (*C.R. des S. de la Soc. de biologie* 3 juillet 1937, CXXV, 1937, p. 801).

(2) N. FIESSINGER, R. TIFFENEAU, E. PANAYATOPOULOS et Mlle GYSIN, La connexion chloro-protidique dans le déterminisme des épanchements des séreuses et des œdèmes (*La Presse médicale*, n° 11, 1er mars 1939).

(3) John-P. PETERS, *Body water. The exchange of fluids in man*, Thomas, 1935.

»Le mode d'ultrafiltration de l'ion chlore des sérums sanguins nous montre bien qu'il est influencé par la charge protidique globale ou surtout par la charge de la séro-albumine du sérum. Les sérums peu chargés laissent plus facilement filtrer l'ion chlore, de même que dans la réfractométrie interférentielle c'était ceux qui ne liaient pas l'électrolyte. Entre le chlorure de sodium et les albumines du sérum, il y a donc plus qu'une évolution parallèle, il y a une *connexion* que l'état actuel de nos connaissances ne nous permet pas de comprendre. Cette connexion chloro-protidique est fonction de la charge en sérum-albumine. »

Ces constatations chimiques avaient un point de départ clinique incontestable : le chlore dans les liquides épanchés, qu'il s'agisse d'ascite, d'hydrothorax ou d'œdèmes, est presque toujours plus élevé que le chlore du sang circulant ; mais, par contre, il en est inversement de l'albumine. Il y a, en somme, une concentration plus marquée du chlorure de sodium dans les tissus.

EXPÉRIMENTATION SUR L'HOMME. — Ces constatations, d'une part cliniques, et d'autre part expérimentales, demandaient une preuve clinique expérimentale, une expérience sur l'homme. Cette preuve, nous pouvons maintenant l'apporter : ce sont nos deux premières malades qui en ont constitué les sujets

1. Étude des protides sériques. — Voici comment nous avons opéré :

Nous avons, avec Jean Trémolières, mis, d'abord, nos malades à un régime alimentaire chargé de 10 grammes d'azote par jour, sous forme protidique mixte, animale et végétale. Puis, après dix jours environ, nous instituons un régime de surcharge azotée contenant en tout 17 grammes d'azote par jour, par adjonction de 75 grammes de viande et d'un demi-litre de lait. En huit à dix jours, la sérum-albumine du sang de la première malade passe de 28gr,2, pour un taux de 59 grammes de protides totaux, avec un quotient albumineux de 0,91, à 44gr,4, pour 74 grammes de protides totaux, avec un quotient de 1,47. Dans notre deuxième observation, la sérum-albumine passe de 28gr,60, pour un taux de protides totaux de 51 grammes, avec un quotient de 0,80, à 34gr,40, pour 56 grammes de protides totaux, avec un quotient de 1,50. Il est donc incontestable que, sous l'effet du régime protidique, nous avons nettement augmenté le taux des protides totaux et le taux de la sérum-albumine du sang.

2. Étude de la traversée chloruro-sodique. — Nous opérons toujours sur les mêmes sujets. A leur régime normal d'une charge chlorurosodique de 6 grammes, nous ajoutons artificiellement 10 grammes de sel. Il s'agit donc d'un total de 16 à 17 grammes de sel. Nous observons :

1° Une *rétention chlorurée sèche* de six à huit jours ; pendant ce laps de temps, le poids n'augmente pas sensiblement, et le chlorure de sodium ne s'échappe pas par les urines ;

2° Lui succède bientôt une *rétention hydro-chlorurée*, avec œdèmes, qui se traduit par une augmentation de poids de 3 à 4 kilogrammes ;

3° Après huit à dix jours de surcharge azotée, la *sérum-albumine s'élève* à 44gr,4 et à 35 grammes ;

4° Malgré la continuation de la surcharge chlorurée, il se produit une *fonte des œdèmes* en cinq à six jours, avec une *crise urinaire* et une *débâcle chlorurée*, se traduisant par une perte de poids de 3 à 4 kilogrammes ;

5° Enfin, la *courbe d'excrétion uréique*, abaissée au début de la surcharge azotée, puis avec un retard de huit à vingt jours, *subit une élévation proportionnelle*, correspondant au rétablissement des protides sériques.

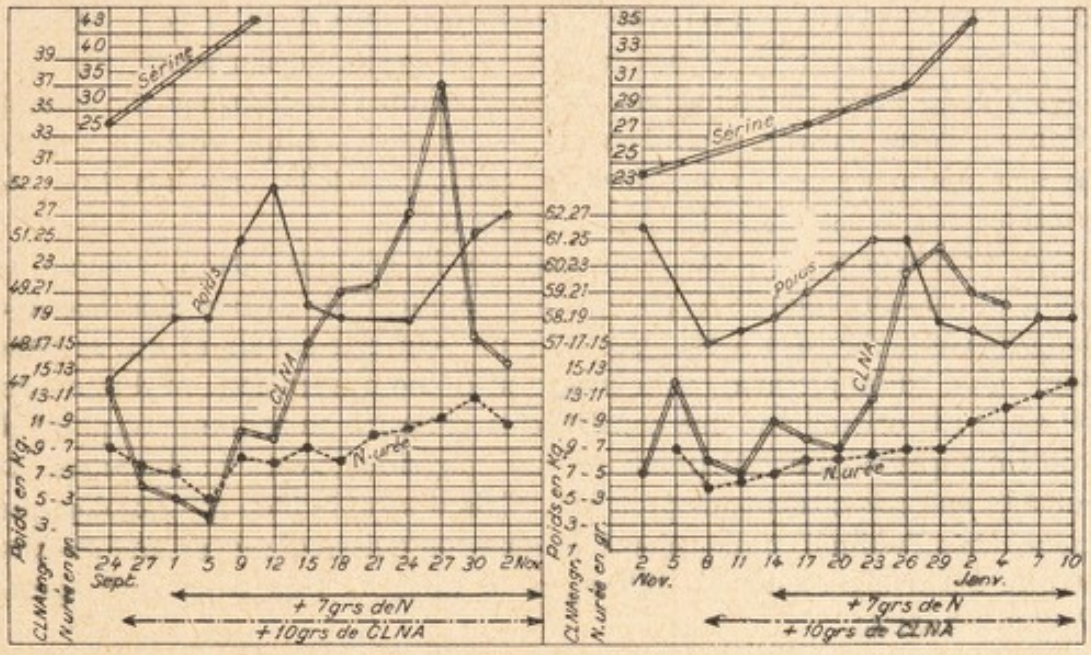


Fig. 10. — Évolution chez deux malades de la sérinémie, de la chlorurémie et du poids.

De ces deux expériences successives, dont les tracés ci-contre permettent de suivre les détails, découlent les notions suivantes :

C'est, d'abord, celle de la *mise en charge*. Nous administrons du chlorure de sodium à nos malades : avant de le voir apparaître dans les urines, avant de voir se produire les œdèmes, un certain temps s'écoule. Administrons-leur de l'azote, une mise en charge de huit à vingt jours est nécessaire avant que commence à s'élever le taux de l'azote urinaire. Il y a un temps de latence avant ces éliminations, dans lequel les besoins de l'organisme sont satisfaits. Ensuite, voici une autre notion qui rattache les échanges du chlorure de sodium au taux d'équilibre des albumines : *tant que les malades restent hyposérinémiques, elles retiennent le chlorure de sodium, d'abord sans augmentation de poids, puis avec œdèmes. Mais, dès que s'amorce l'élévation de la sérinémie, la disparition de la rétention hydro-chlorurée se produit, malgré la persistance de la surcharge saline.*

C'est dire :

D'une part, que le chlorure de sodium ne provoque des œdèmes que lorsque le taux de la sérum-albumine est bas ;

Et, d'autre part, que l'ingestion de chlorure de sodium n'empêche pas la disparition des œdèmes quand le taux de la sérum-albumine s'élève.

Il n'y a donc pas seulement, comme l'avait soutenu Starling, un mouvement d'eau se rattachant à l'hyposérinémie : il y a aussi un mouvement du chlorure de sodium. Et c'est pourquoi nous croyons devoir proposer une nouvelle conception, que je vous résumerai en ces quelques lignes :

Sous l'effet de l'hyposérinémie, le chlorure de sodium tend à traverser les capillaires ; une fois qu'il est dans le tissu interstitiel, il se fait un appel d'eau, qui s'infiltre d'autant plus facilement que, dans la conception de Starling, cette eau ne peut pas rentrer dans la circulation sous l'effet de la baisse de la pression onkotique. C'est ainsi que le chlorure de sodium, d'abord, l'eau, ensuite, tendent à créer ces œdèmes, qui restent à la fois hypoalbumineux, et hyperchlorurés comparés à la concentration des protides et des sels dans le sérum circulant.

Ces expériences nous ont donc apporté la démonstration évidente, au point de vue clinique, de ce phénomène, auquel nous avions donné le nom de connexion chloruro-protidique. On ne peut pas savoir ce qui se passe parce que, chimiquement, il ne s'agit ni d'une adsorption, ni d'une combinaison : le cristalloïde que constitue le chlorure de sodium, au point de vue chimique comme au point de vue physique, reste indépendant du colloïde que constituent les protides. Mais il semble bien que, biologiquement, chez l'animal comme chez l'homme, on puisse observer une relation étroite entre leurs deux équilibres, et la fuite de l'un se produit quand l'autre s'abaisse.

II. — COMMENT GUÉRIT L'ANÉMIE ÉRYTHROPLASMATIQUE

Dans les *Troubles des échanges nutritifs* (t. I, p. 263, 1926), Ch. Achard avait écrit : « On peut se demander, ou l'on s'est demandé, si la rétention de l'eau ou la rétention du chlorure de sodium, dans l'œdème, était le fait primitif, autrement dit, si c'était l'eau retenue qui attirait le sel, ou le sel retenu qui attirait l'eau. En réalité, ni l'eau ni le sel ne sont jamais seuls dans les humeurs vasculaires ou lacunaires. » Nous venons de montrer comment l'abaissement de la sérum-albumine favorise la transsudation du sel et de l'eau. Il y a les deux mouvements de l'eau et du sel, mais avec une prépondérance nette du deuxième sur le premier.

Nous avons vu que, sous l'effet d'un régime de surcharge protidique, la réparation du sérum se fait d'une façon assez rapide : le taux des protides totaux s'élève, de même que le taux de la sérum-albumine. Dans notre première observation, du 12 septembre au 8 novembre, le taux des protides totaux passe de 59 à 74,75 ; celui de la sérum-albumine, de 28,2 à 44,4. Dans notre deuxième observation, du 4 décembre au 8 janvier, les

	Observation I.		Observation II.					
Dates	12-9-42	8-10-42	28-10-42	4-12-42	16-12-42	31-12-42	8-1-43	23-1-43
Gl. rouges	1 460 000	1 840 000	4 145 000	1 070 000	1 520 000	1 420 000	1 320 000	2 100 000
Gl. blancs	4 000	5 000	4 800	2 000	2 700	2 500	2 000	5 200
Hémoglob., p. 100	35	38	53	25	»	»	»	»
Poly-neutro	69	61	60	69	45	»	51	»
Poly-éosino	0	1	9	0	0	»	6	»
Poly-baso	1	»	»	»	»	»	»	»
Lympho	20	73	24	20	42	»	30	»
Grands lympho	1	12	2	8	10	»	10	»
Monocytes	3	6	5	3	3	»	3	»
Réticuloc., p. 100	»	2,5	4	»	0,01	5,5	2	»
Protides totaux	59	74,75	»	51	51	51	56	»
Sérum-albumine	28,2	44,4	»	28,60	27,20	30	34,40	»
Globuline	30,8	30,35	»	27,40	23,80	21	21,60	»
Quotient albumin	0,91	1,47	»	1,04	1,1	1,4	1,5	»
Traitement	Régime mixte avec 100 gr. de viande.		Après foie de veau.	Régime sans viande.	75 gr. de viande.		Foie de veau.	
Liquide gastrique	»	»	»	»	»	»	»	»
Chlorhydrie	+	»	»	0	»	»	»	»
Atrophie linguale	0	»	»	»	»	»	»	»
Atrophie gastrique	0	»	»	+	»	»	»	»
Œdèmes	+	»	0	+	»	»	»	0
Azotémie	0,20	»	»	»	»	»	»	»
Poids	47,6	49,4	50	61	59,5	57,5	57,5	»

protides passent de 51 à 56 ; la sérum-albumine, de 28,60 à 34,40. Dans les observations III et IV, les modifications sont moins importantes ; cependant, dans l'observation III, nous voyons, du 11 novembre au 19 décembre, le taux des protides totaux passer de 63 à 68 ; la globuline ne s'élève pas notablement, mais le taux de la sérum-albumine, de 41, atteint 50 grammes.

Dans l'observation IV, les protides totaux s'élèvent de 59, le 16 décembre, à 68 le 5 janvier, tandis que le taux de la globuline passe de 17 à 21,6.

L'augmentation est donc nette, et la réparation protidique relativement facile.

En même temps, et d'une façon évidente, s'amorce la réparation globulaire, comme en témoignent les tableaux ci-contre :

OBSERVATION III. OBSERVATION IV.

Dates	11-11-42	24-11-42	19-12-42	26-12-42	3-1-43	5-1-43	20-1-43
Gl. rouges.....	1 120 000	1 160 000	3 680 000	1 010 000	2 020 000	2 900 000	3 725 000
Gl. blancs	5 000	2 300	4 100	5 000	8 500	3 000	7 700
Hémoglobine	»	25	42	30	»	98	»
V. G.	»	1,2	»	1,5	»	»	»
Poly-neutro.....	53	58	30	70	66	66	51
Poly-éosino	0,9	2	11	1	0	1	1
Lympho	20,6	27	28	22	11	9	15
Grands lympho ...	25,2	5	10	2	22	23	32
Monocytes	0	1	1	1	0	1	1
Myélo-neutro.....	»	7	6	4	1	»	»
Réticulocytes	»	8	»	»	2,4	»	»
Mégalocytes.....	+	»	0	+	»	»	»
P. T.	63	»	68	59	»	68	»
Sérum-albumine....	41	»	50	42	»	46,4	»
Globuline	22	»	18	17	»	21,6	»
Quotient album....	1,8	»	3,3	2,4	»	2,1	»
Traitement	»	Foie de veau, 100 gr.		Régime normal.		Foie de veau.	»
Chlorhydr. gastr...	0	»	»	»	»	»	»
Atrophie linguale ..	+	»	»	0	»	»	»
Atrophie gastrique.	+	»	»	»	»	»	»
Œdèmes	+	»	0	+	»	»	0
Azotémie.....	0,35	»	»	»	»	»	»
Poids	42,6	42,6	42,7	36,7	37	35	»

C'est, dans notre première observation, une élévation de 1 460 000, le 12 septembre, à 4 145 000 le 28 octobre ;

C'est, dans notre deuxième observation, une élévation de 1 070 000, le 4 décembre, à 2 100 000 le 23 janvier ;

Troisième observation : 1 120 000 le 11 novembre, 3 680 000 le 19 décembre ;

Quatrième observation : 1 010 000 le 16 décembre, 3 725 000 le 20 janvier.

La réparation se fait donc facilement.

QUELLE EST LA RELATION QUI UNIT LA BAISSE DES PROTIDES ET CELLE DES GLOBULES ROUGES ? — Devant des réactions semblables, il était naturel de chercher une relation entre les deux phénomènes, baisse des protides et baisse des globules rouges : ou bien les deux phénomènes évoluent conjointement, sans qu'il existe de relations entre eux, ou bien, comme sembleraient le prouver les observations précédentes, ils se relient l'un à l'autre, et l'abaissement des protides entraîne secondairement l'abaissement des globules rouges. Nous constatons, en effet, qu'au moment de la récupération c'est la réparation protidique qui s'amorce la première, avant la réparation globulaire. Il serait donc logique d'admettre que le changement du milieu humoral a créé le processus d'anémie.

1° Données expérimentales : les plasmaphérèses. — Depuis longtemps, ne pouvant oublier une expérience que j'avais faite avec Mlle Gothié (1), en 1934, je penchais vers cette façon de voir. Nous pratiquions à l'époque des *plasmaphérèses*, c'est-à-dire des saignées à l'animal, — dans la circonstance, aux chiens. Ces saignées, considérables, étaient faites par ponctions du cœur : nous retirions, pour un chien de 20 kilogrammes, des taux de 200 grammes de sang à chaque saignée, et nous réinjections les globules rouges retirés, après en avoir séparé le plasma, en les diluant dans du sérum chloruré sodique. En somme, chaque jour, nous retirions à ces animaux une certaine quantité de plasma, et nous réinjections leurs globules rouges avec du sérum ne contenant pas de plasma. Avec ces interventions quotidiennes, nous étions arrivés à déséquilibrer complètement le milieu intérieur.

Bien entendu, ces expériences ne pouvaient être très prolongées, car elles entraînaient toujours, à un moment donné, des hémopéricardes, et les animaux succombaient. Dans notre deuxième expérience, cependant, l'animal a pu survivre quinze jours, et nous pûmes obtenir une chute des albumines totales qui atteignit 33 grammes pour 1 000, avec un taux de sérum-albumine de 20,8 et de globuline de 12,5.

En même temps, chez cet animal, et malgré la réinjection quotidienne des globules rouges retirés, apparut une anémie marquée, et le chiffre des globules rouges tomba à 3 750 000. La réticulocytose atteignit bientôt 18 p. 100, et les examens décelèrent dans le sang des globules rouges inégaux par anisocytose, des globules rouges à noyaux (normoblastes).

Après la mort de l'animal, nous pûmes constater que sa moelle osseuse était en pleine activité érythroblastique, avec augmentation considérable des myélocytes : en somme, réaction myélocytique et érythroblastique. Dans la circonstance, il était naturel de penser que la modification du milieu intérieur avait complètement bouleversé l'hématopoïèse.

On pouvait, certes, nous opposer des arguments sérieux : les réinjections de globules rouges dans du sérum artificiel faites chaque jour peuvent

(1) N. Fiessinger et Mlle S. Gothié, L'anémie plasmatique expérimentale (*Le Sang, VIII*, 1, 1934).

ne pas avoir été pratiquées parfaitement et peuvent s'être traduites par une déperdition de globules rouges ; les globules rouges réinjectés après un séjour de huit heures à la glacière peuvent avoir perdu leur résistance et s'hémolyser plus facilement. Cependant, malgré ces deux constatations, la réactivité considérable de la moelle osseuse, l'existence de lésions des parenchymes, — dégénérescence graisseuse du foie, dégénérescence des tubes contournés du rein, — contrastant avec l'absence de surcharge d'hémosidérine et l'absence de grands macrophages chargés de pigment ocre, nous permettaient de penser qu'il existait bien une *anémie consécutive au retrait des protides sanguins.*

2° Étude clinique : la guérison des anémies érythroplasmatiques. — C'est pourquoi, lorsque nous avons vu nos premiers cas d'anémie érythroplasmatique, nous avons pu penser que le déséquilibre des albumines entraînait secondairement un trouble de l'hématopoïèse. A cette question, nous pouvons répondre maintenant par des arguments précis, en nous appuyant sur l'évolution de la réparation chez nos anémiques.

Nous avons, dans le cours de leur traitement, utilisé deux types de protides : tout d'abord de la viande, à la dose de 100 grammes par jour, puis du foie de veau. Or, lorsque nous les mettons à un régime protidique simple, nous constatons que le taux des globules rouges s'élève, mais d'une façon peu considérable : ainsi, dans la première observation, où le régime de 100 grammes de viande fait passer les protides totaux de 59 grammes à 74gr,75, le taux des globules rouges ne s'élève que de 1 460 000 à 1 850 000. Remplaçons alors la viande musculaire par du foie de veau, et en vingt jours le taux des globules rouges passe à 4 145 000.

Cette même expérience a été faite chez notre deuxième malade : le régime avec viande n'élève les globules rouges que de 1 070 000 à 1 520 000 : dès que nous donnons du foie de veau, nous obtenons 2 100 000.

La réparation des albumines se fait, par contre, avec l'administration de la viande, sans nécessiter la mise en jeu du foie de veau.

Dans notre troisième observation, ainsi que dans la quatrième, les faits sont entièrement comparables :

Troisième observation. — Régime normal avec viande : 11 novembre 1942, globules rouges, 1 120 000 ; 24 novembre 1942, globules rouges, 1 160 000. Adjonction de foie de veau : 19 décembre 1942, globules rouges, 3 680 000.

Quatrième observation. — Régime normal avec viande : 16 décembre 1942, globules rouges, 1 010 000 ; 3 janvier 1943, globules rouges, 2 020 000. Adjonction de foie de veau : 20 janvier 1943, globules rouges, 3 725 000.

LES DEUX DÉFICITS. — C'est dire que l'*administration de l'albumine et la correction du déficit protidique sanguin ne suffisent pas pour rétablir le taux normal des globules rouges.* Il faut plus, il faut autre chose : le foie de veau. Cette notion semble prouver que l'anémie globulaire érythroplasmatique se trouve liée à deux déficits :

Un *déficit protidique exogène*, conséquence d'une alimentation insuffisante, déficit qui est cause de l'abaissement considérable des albumines du sang ; à cet abaissement répond la chute du taux des globules rouges, par le fait que la carence en protides empêche l'arrivée de la globine indispensable à la réparation hémopoïétique : il y a donc un déficit en globine et une anémie consécutive.

Mais, lorsque nous administrons aux malades des protides exogènes, l'anémie ne se répare que partiellement : c'est qu'il manque un deuxième facteur et ce *deuxième déficit* endogène, celui du *facteur anti-anémique hépatique*.

Ainsi, dans l'anémie érythroplasmatique, les deux déficits s'associent : protides et globules, mais le taux de la réparation protidique ne suffit pas à réparer la totalité du déficit globulaire. C'est dire que l'expérience, qui nous avait orientés au départ, n'a pas trouvé entière satisfaction dans les faits cliniques. Nous sommes donc amenés à conclure que la réparation complète de ces anémies n'est possible qu'en administrant à la fois les protides qui manquent et le facteur anti-anémique nécessaire à réveiller complètement l'hématopoïèse rouge.

CONSÉQUENCE PRATIQUE. — De ces arguments, une conséquence pratique s'impose immédiatement à l'esprit : dans les anémies de cet ordre, anémies érythroplasmatiques à œdèmes, il ne suffit pas seulement, comme acte thérapeutique, d'administrer un extrait de foie, parce que l'extrait de foie du commerce contient trop peu de substances azotées, il faut administrer, en plus, ou bien un extrait de foie avec une surcharge protidique suffisante ou des transfusions sanguines, ou plus simplement du foie de veau cru, celui-ci apportant à la fois les albumines qui manquent et le facteur anti-anémique hépatique.

C'est ainsi que nous avons opéré chez nos malades, et nous avons vu se réparer, à la fois, le déficit protidique et le déficit des globules rouges.

Il faut nous rappeler, à ce propos, que Whipple, lorsqu'il découvrit l'action anti-anémique du foie de veau, avait, à titre comparatif, tenté des expériences en utilisant la chair musculaire et la substance rénale ; il constata que la réparation de l'anémie se produisait, certes, mais qu'elle se faisait beaucoup plus facilement et d'une façon beaucoup plus rapide avec le foie de veau cru : reconnaissons donc qu'il avait déjà entrevu la notion que, dans les réparations des anémies, il se produit, à la fois, une réparation protidique plasmatique et une réparation des globules rouges.

Il ne faudrait pas croire, d'ailleurs, que, dans toutes les anémies pernicieuses, dans toutes les anémies en général, apparaîtra cette anomalie dans l'équilibre des protides. Nous avons étudié, dans le service, plusieurs anémies pernicieuses : le taux des protides s'est toujours montré normal. Il faut, pour observer un déficit protidique humoral, qu'interviennent, à l'origine, des facteurs provenant des circonstances d'alimentation ; c'est

par suite de la famine actuelle, de la difficulté que chacun trouve à se ravitailler en protides, qu'est apparu ce cadre curieux des anémies érythroplasmatiques ; leur guérison relativement facile nous a permis non seulement d'étudier la marche des phénomènes, mais d'approfondir, d'une part, les relations qui peuvent exister entre le mouvement de l'eau et le mouvement du chlorure de sodium sous l'effet des charges protidiques du sérum, et, de l'autre, le rôle de l'équilibre protidique du milieu humoral et de l'hématopoïèse.

LES LEUCÉMIES LYMPHATIQUES CHRONIQUES [1]

Pour comprendre l'étendue et les caractères des leucémies lymphatiques chroniques, qui traduisent, en quelque sorte, la prolifération débordante de cellules de ce système, quelques notions anatomiques et cytologiques sont indispensables.

NOTIONS GÉNÉRALES

LES FOYERS DU SYSTÈME LYMPHATIQUE

Le système lymphatique s'étend, par ses capillaires et ses vaisseaux, sur tout l'organisme, mais sur leurs parcours existent des foyers plus actifs de prolifération. Ce sont les foyers du tissu lymphoïde : la rate, les ganglions, les amygdales, l'appendice, les follicules clos et les plaques de Peyer de l'intestin, les anneaux lymphatiques du pharynx, certains organes mixtes, comme le thymus, et d'autres où la circulation lymphatique est importante, comme les glandes salivaires et les testicules. Dans tous ces foyers, le tissu est constitué schématiquement d'un réticulum cellulaire qui forme la charpente et de cellules non granuleuses qui en remplissent les vides.

Or ces cellules non granuleuses appartiennent à deux groupes : le premier, important, dérive de cellules embryonnaires libres, ce sont les lymphocytes ; le second, moins important, dérive des cellules réticulaires fixes, ce sont les monocytes. Or il est classique, depuis quelques années, sinon d'opposer, du moins de décrire les leucémies à lymphocytes et les leucémies à monocytes.

LA SÉRIE LYMPHATIQUE DES LEUCOCYTES

LES LYMPHOCYTES. — Dans un tableau schématique de l'évolution de la série sanguine, on peut mettre en premier lieu la *série embryonnaire*, dont les caractères sont : un protoplasma fortement basophile, un noyau

(1) Leçon du 6 mars 1943.

assez étendu avec nucléoles et une chromatine diffuse. Cette cellule peut avoir deux orientations : une lymphoblastique ou une myéloblastique. Nous ne conserverons que la première.

Le *lymphoblaste* présente à peu près les mêmes aspects que les cellules originelles, mais avec un protoplasma plus petit, moins basophile. Cette cellule se transforme, elle perd la basophilie de son cytoplasme, elle conserve encore le noyau à chromatine diffuse et avec des vacuoles.

C'est ensuite le *prolymphocyte*, qui perd alors cet aspect vacuolaire du noyau, prend un noyau plus dense, un protoplasma plus clair, et on arrive au *lymphocyte* qui se retrouve dans le sang à l'état normal. Il peut exister une autre dépendance du lymphoblaste qui peut aboutir au petit monocyte, cellule un peu plus étendue, avec quelques grains azurophiles et un noyau moins serré que celui du lymphocyte. Ce monocyte, dans des formes anormales, peut être appelé splénocyte.

LES MONOCYTES. — A côté de cette série de leucocytes non granuleux, il faut réserver une place au *monocyte*. Celui-ci dérive le plus souvent non du lymphoblaste, mais de la *cellule réticulaire* fixe. Il passe, d'abord, par l'état de *monoblaste*, avec sa chromatine nucléaire parcourue de *stries parallèles* évoquant l'image d'une « surface ratissée ». Le cytoplasme est d'une coloration bleu pâle et d'une étendue toujours réduite.

Le *monocyte jeune* en constitue un troisième stade. C'est une cellule de grande taille, de 15 à 30 μ, au noyau ratissé de grande dimension, arrondi ou ovalaire, parfois rectangulaire ou trapézoïde, séparant le cytoplasme en deux portions.

Le cytoplasme, faiblement basophile, hyalin, paraît assez étendu; ses limites sont nettes, souvent plus franchement colorées que le reste de sa surface. On peut, dans certains cas, y déceler quelques granulations azurophiles.

Ainsi cette cellule, qui appartient à la lignée monocytaire, représente le monocyte jeune, intermédiaire entre le monoblaste et le monocyte.

Sur une lame de sang colorée par la méthode de May-Grunwald-Giemsa en l'absence de formes jeunes monoblastiques, il peut être difficile de le distinguer du *grand* lymphocyte. Certaines nuances morphologiques doivent cependant permettre de trancher la question :

a. La taille de la cellule, inférieure à 10, 12 μ pour la série lymphoïde, volontiers supérieure à 15 μ lorsqu'il s'agit de monocyte ;

b. La situation du noyau dans le cytoplasme, habituellement central et entouré de toutes parts de cytoplasme lorsqu'il s'agit d'un lymphocyte, souvent accolé en un point à la périphérie cytoplasmique, lorsqu'il s'agit d'un monocyte ;

c. La forme du noyau, arrondie très régulière ou tout au plus encochée, est, au contraire, sinueuse, coudée et souvent rectangulaire.

Au monocyte jeune succède, stade ultime de l'évolution de la cellule, la forme classique du *monocyte adulte*.

Avec son noyau volumineux, central ou périphérique, plus souvent irrégulier, réniforme, faiblement coloré, fait de filaments peu tassés et sans bloc chromatinien, le cytoplasme étendu apparaît gris bleu, couleur poussière, avec des granulations azurophiles nombreuses.

Il existe tous les intermédiaires entre cet élément et le monocyte jeune, qui, pour subir une telle transformation, étend sa surface pour dépasser parfois 20 μ, charge son cytoplasme de granulations azurophiles, déforme son noyau, qui s'incurve et perd la netteté de son dessin chromatinien.

Ainsi, au fur et à mesure de son évolution, le monocyte subit une transformation inverse, par son étendue progressive, de celle notée pour le lymphocyte.

OBSERVATION D'UNE LEUCÉMIE LYMPHATIQUE A LYMPHOCYTES

L'observation que nous désirons rapporter est celle d'une leucémie lymphatique à lymphocytes, dont la particularité clinique réside principalement dans l'existence de manifestations cutanées d'une très grande ntensité.

Le sujet, âgé de soixante-cinq ans et électricien de sa profession, nous est envoyé par le professeur Gougerot, le 8 février 1943, pour une leucémie diagnostiquée à l'hôpital Saint-Louis.

L'ECZÉMA PRURIGINEUX. — Les accidents qui ont nécessité l'entrée du malade dans cet hôpital ont débuté le 28 novembre 1942 : vers cette date, il commence à souffrir d'un eczéma prurigineux qui, après avoir débuté par quelques éléments au niveau de la tempe gauche, s'étend de proche en proche à tout le corps. Cet eczéma se montrant, rebelle à toute thérapeutique, à la fin de janvier, le médecin qui soigne le malade décide de l'envoyer à l'hôpital Saint-Louis, où il est hospitalisé le 26 janvier. C'est après un court séjour dans cet hôpital qu'à la suite de la découverte de nombreuses adénopathies douloureuses, et d'un examen de sang, est posé le diagnostic de leucémie.

Le malade nous arrive donc, le 8 février 1943, avec un diagnostic nettement établi de leucémie lymphatique, compliquée d'une eczématisation diffuse de tout le corps.

A l'examen, nous retrouvons les traces du traitement pratiqué à la clinique du professeur Gougerot : badigeonnage à l'éosine-alcool, dont la teinte rouge-éosine persiste, déteint sur les draps et masque entièrement les lésions cutanées. A la face, cependant nous pouvons discerner la pâleur du sujet, — pâleur à laquelle correspond la décoloration très prononcée des muqueuses, — qui témoigne de la gravité de la maladie en évolution.

LES ADÉNOPATHIES. — Dans l'ensemble, l'aspect général est assez bon, malgré un amaigrissement certain de plusieurs kilogrammes. Mais, dès l'abord, l'attention est attirée par l'existence et l'importance des *adénopathies*. Celles-ci sont nettement visibles, quoique plus particulièrement à gauche, sous forme de saillies rondes, irrégulières soulevant la peau et dessinant des reliefs séparés de sillons. Ce sont, dans l'aine gauche, des ganglions douloureux amenant un mouvement de défense du malade, lorsqu'on ne le palpe pas avec suffisamment de douceur, ce sont sept ou huit ganglions qui se répartissent en file tout le long du pli inguinal ainsi comblé. Ces ganglions sont durs, mobiles, bien

que certains soient reliés entre eux, ou même accolés. Leur volume est variable : deux d'entre eux, ceux qui siègent à la partie la plus interne, tout près de la verge, sont plus volumineux et de la taille d'une petite noix ; ils adhèrent l'un à l'autre et ne sont séparés que par un sillon facile à sentir. Les autres ne sont pas plus gros que des noisettes.

Dans l'aine droite, l'adénopathie est moindre : ce sont dix à douze ganglions, petits et durs, de la taille d'une noisette à celle d'un grain de plomb, dont l'indolence est absolue.

Énumérons encore : au niveau de l'aisselle gauche, un gros ganglion central, entouré de sept ou huit autres plus petits, disposés le long du plan costal ; dans l'aisselle droite, de nombreux petits ganglions, durs et mobiles ; et, enfin, des adénopathies dans tous les territoires : que ce soit au niveau des chaînes jugulaires ou au niveau des ganglions sous-mentonniers, sous-angulo-maxillaires, épitrochléens, occipitaux. Il semble même exister des ganglions rétro-cruraux.

En somme, *adénopathies généralisées* de tous les territoires, *réparties d'une façon régulière*, sous forme de gros ganglions, ni durs ni mous, de consistance élastique, lisses, réguliers, des dimensions d'un petit pois à celles d'une grosse amande, ou d'une noix, mobiles sur les plans superficiels et profonds, indolores, sauf dans la région inguinale gauche, où la douleur semble d'ailleurs attribuable à l'infection qui a accompagné l'éruption récente.

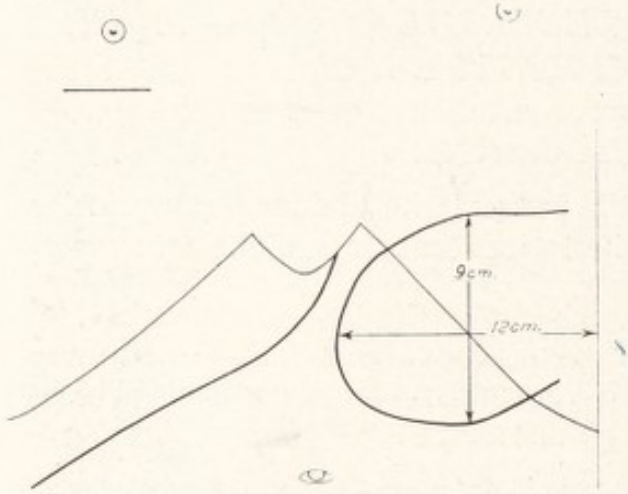


Fig. 11. — Aspect de la splénomégalie et de l'hépatomégalie.

En outre, l'examen systématique nous révèle bientôt deux signes importants :

Une *hépatomégalie* (modérée, d'ailleurs, puisque le foie ne déborde les fausses côtes que de 2 ou 3 centimètres) : c'est un foie dur, lisse, régulier, indolore, qui mesure 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire ;

Et une *splénomégalie* manifeste. La rate est nettement perceptible au-dessous du rebord costal, et un calque de sa projection nous permet d'en évaluer les dimensions à 9 centimètres sur la ligne mamelonnaire, en axe vertical, et à 12 centimètres de la ligne axillo-iliaque de Chauffard à la pointe de la rate.

Il nous fallut décaper la peau de notre malade et attendre la disparition lente de l'éosine pour pouvoir juger des lésions cutanées qu'il présente. Ces lésions semblent liées à l'existence de deux séries d'éléments :

Les premiers rappellent, par leur consistance, les *kératoses séniles* : ce sont des petits éléments de 3 à 12 millimètres de diamètre, surélevés, verruqueux, granuleux, disséminés sur toute la face antérieure du thorax.

Les seconds sont des éléments acuminés, punctiformes, d'un rouge indépendant de la teinte appliquée, qui semblent être des petits lymphomes.

Au niveau des muqueuses, les lésions sont minimes. Cependant, si les amygdales paraissent indemnes, on découvre à la face antérieure de la luette, du côté droit, un petit lymphome rougeâtre.

Rien d'autre à signaler : que ce soit au point de vue pulmonaire, que ce soit au point de vue nerveux, — les réflexes sont normaux, — que ce soit au point de vue cardiaque. La tension artérielle est de 12-5 ; le pouls, de 74.

Je ne m'attarderai pas plus à l'étude des *antécédents*, qui n'offrent aucun intérêt : signalons seulement qu'en 1921, lors d'une cure radicale de hernie inguinale gauche, le

chirurgien aurait parlé d'un paquet ganglionnaire important qu'il aurait enlevé. Ce paquet ganglionnaire ne semble, d'ailleurs, avoir autant qu'on puisse l'affirmer, aucun rapport avec la maladie actuelle.

Quoi qu'il en soit, le tableau est assez net pour que nous puissions affirmer

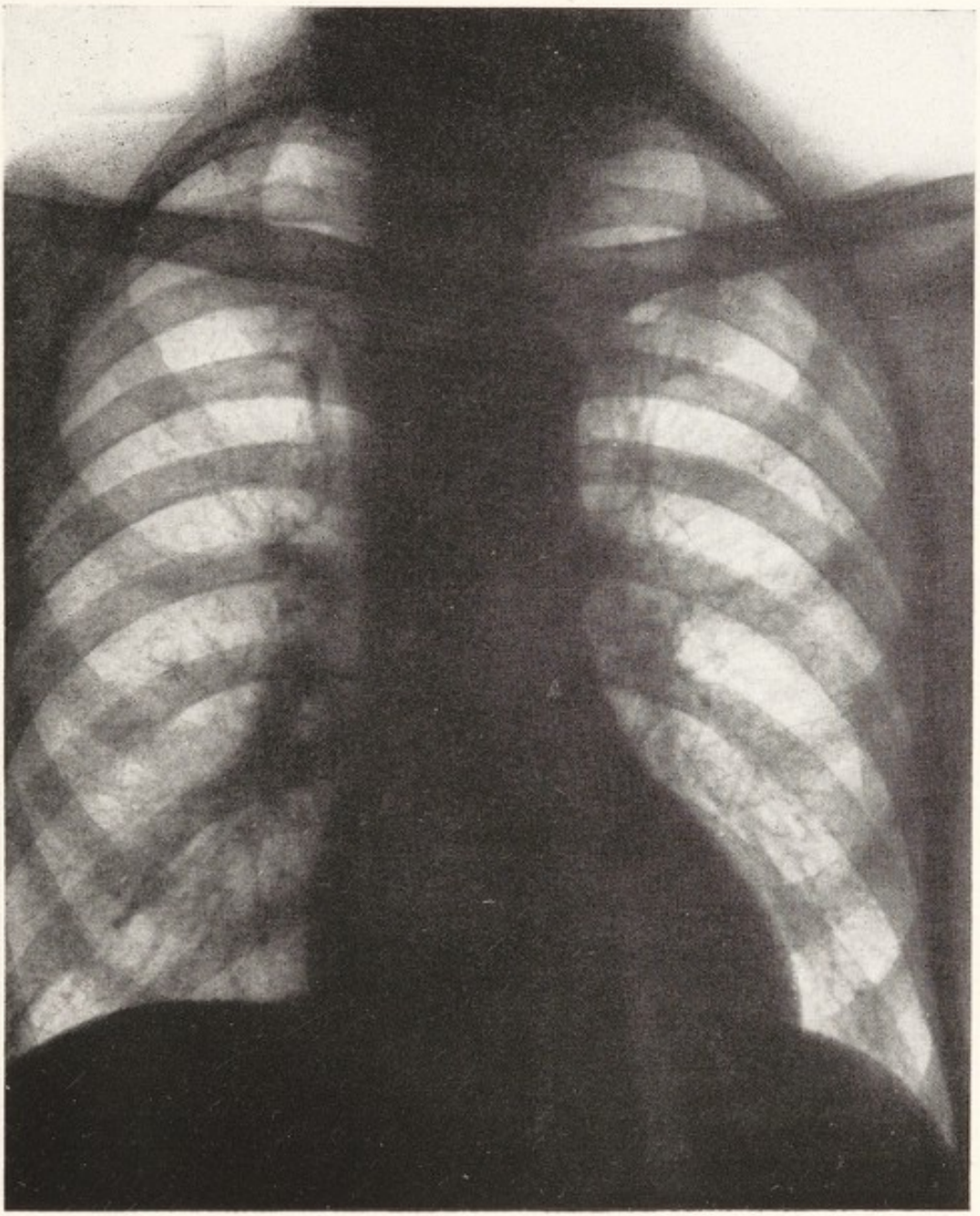


Fig. 12. — Radiographie pulmonaire. Légère surcharge hilaire.

une leucémie lymphoïde, et notre diagnostic est immédiatement confirmé par l'*examen du sang*, dont voici les résultats :

Globules rouges, 2 960 000 ; globules blancs, 63 000.

Polynucléaires neutrophiles, 12 p. 100 ; polynucléaires éosinophiles, 0; grands mononucléaires, 0 ; grands lymphocytes, 6 ; lymphocytes, 80 ; prolymphocytes, 2 p. 100.

En somme, leucocytose marquée avec lymphocytose élevée, à 80 p. 100.

Une *radiographie pulmonaire* ne permet pas d'affirmer l'existence de lésions impor-

tantes au niveau du médiastin ; mais, cependant, au niveau des hiles, des ombres, peu marquées, peu opaques, laissent soupçonner la présence d'adénopathies médiastinales légères. Les champs pulmonaires sont indemnes.

DIAGNOSTIC A TRAVERS L'ÉRUPTION

Si, actuellement, le diagnostic de leucémie s'impose, reconnaissons, toutefois, qu'au début de l'évolution il pouvait se discuter. Il est certain que notre confrère qui assista au développement de l'eczéma aigu, accompagné de prurit, pouvait incriminer, à l'origine des adénopathies compliquant le prurigo, l'infection cutanée certaine, et ne pas chercher plus loin.

On pouvait penser, encore, à une *granulomatose maligne*, ou maladie de Hodgkin, affection au cours de laquelle le prurit, toujours très marqué, s'associe à des adénopathies dures, réparties dans différentes régions, en même temps qu'apparaissent des symptômes généraux importants, sous forme de manifestations fébriles. Or ce malade, à son entrée à l'hôpital, présentait une température oscillant entre 37°,8 et 38°,5.

Mais ces diagnostics devaient se heurter à deux arguments cliniques incontestables :

La *symétrie d'ensemble des adénopathies*, d'une part, et, d'autre part, la *sensation d'adénopathies assez molles*, et relativement très peu douloureuses en dehors des régions infectées de l'eczéma. L'existence de ces adénopathies épitrochléennes, en amandes, ou en petits pois, d'une mollesse très spéciale, où la dureté ne donne pas la sensation de plâtre, ni de pierre, mais plutôt une sensation de faible rénitence, cette répartition très symétrique, ce sont des arguments cliniques importants en faveur d'une leucémie. Or nous avions déjà, en faveur de ce diagnostic, la splénomégalie et l'examen du sang ; nous n'avions pas le droit d'hésiter. Dans une maladie de Hodgkin, en effet, l'examen du sang aurait montré une leucocytose de 15 000 à 18 000 et une polynucléose marquée avec éosinophilie. Quant à l'eczéma infecté, il n'aurait eu pour caractères qu'une simple leucocytose de 12 000, une polynucléose à 80 p. 100 et une formule à peu près normale. Les caractères cliniques, le premier examen du sang, tout nous orientait donc, dès l'abord, vers le diagnostic de leucémie lymphoïde.

Dès l'hospitalisation du sujet à l'Hôtel-Dieu, nous multiplions les examens dans le but de compléter son diagnostic.

Le 11 février 1943, un *myélogramme* est fait, qui nous révèle :

polynucléaires neutrophiles, 1 p. 100 ; polynucléaires éosinophiles, 0 ; polynucléaires basophiles, 0 ; lymphocytes : grands, 96 p. 100 ; petits, 1 ; monocytes, 0 ; myélocytes neutrophiles, 2 p. 100.

Voici les résultats donnés par le *splénogramme* du même jour :

Polynucléaires neutrophiles, 3 ; polynucléaires éosinophiles, 0 ; polynucléaires basophiles, 0 ; lymphocytes : grands, 92 ; petits, 0 ; lymphoblastes, 5.

Ces deux examens confirment entièrement l'existence de la leucémie lymphatique, avec cette nuance, toutefois, que les lymphocytes du myélogramme et du splénogramme paraissent plus étendus, plus jeunes, en quelque sorte, que les lymphocytes retrouvés à l'examen du sang.

EFFET DU TRAITEMENT

Le malade, dès son entrée à l'hôpital, jusqu'à l'époque actuelle, fut traité par la radiothérapie : le 15 février, première séance de rayons, suivie de quatre autres ainsi réparties : deux sur l'aine droite, une sur l'aine gauche, une sur l'aisselle droite et une sur l'aisselle gauche. A chaque séance, on lui fait 200 *r* à une distance de 40 centimètres, étincelle équivalente de 160 kV et une intensité de 3 milliampères. Les rayons sont filtrés sur 7/10 de cuivre et 2 d'aluminium. Il est prévu six séances, soit 1 200 *r*, sur chaque champ, à raison de quatre séances par semaine.

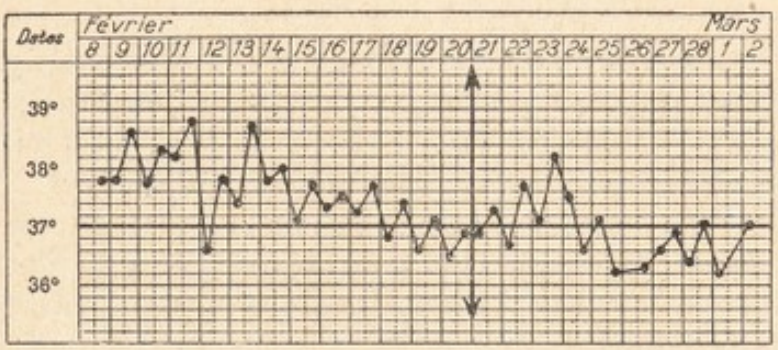


Fig. 13. — Courbe thermique. La radiothérapie a commencé le 15 février. L'action sur la fièvre est nette, mais non soutenue, et reprend après, le 21 février.

Jusqu'à présent, nous n'avons guère obtenu d'effet local appréciable, exception faite de la disparition de la douleur locale de l'aine gauche et de la disparition du prurit. Depuis deux jours, le malade se plaint, par contre, de douleur au niveau des gencives et présente une légère gingivite, avec présence sur les frottis d'une symbiose fuso-spirillaire.

Les examens de sang répétés régulièrement depuis la première numération ne permettent pas de considérer cette leucémie lymphatique comme facilement et rapidement influencée par la radiothérapie. En voici, en effet, les résultats :

Examen du 24 février :

Globules rouges, 3 140 000 ; globules blancs, 28 000.

Polynucléaires neutrophiles, 14 ; polynucléaires éosinophiles, 0 ; grands lymphocytes, 6 ; petits lymphocytes, 80, et 1 corpusculin basophile.

Examen du 5 mars :

Globules rouges, 2 950 000 ; globules blancs, 41 200 ; hémoglobine, 65 p. 100.

Polynucléaires neutrophiles, 1,8 p. 100 ; polynucléaires éosinophiles, 0 ; basophiles, 0 ; lymphocytes, 98 ; monocytes, 0.

Pas de lymphoblastes, souche rouge normale.

Il y a donc accentuation de l'anémie sans modification importante de la leucocytose. Ce sujet est, de plus, très fatigué. Son état général nous fait craindre un avenir sombre, malgré l'apparence favorable de sa leucémie (1).

Un *examen du fond de l'œil*, d'ailleurs, pratiqué le 10 février, signale des lésions paramaculaires de dégénérescence, type sénile, et à gauche des exsudats et des hémorragies en flammèches sous-papillaires.

De ces examens, il nous faut conclure que cette leucémie se présente sous une forme sérieuse et que le traitement doit être mené avec une certaine prudence.

DIAGNOSTIC DU COMPLEXE SPLÉNO-ADÉNOMÉGALIQUE

Je ne viens d'étudier les nuances du diagnostic qu'à travers l'éruption; nous aurions pu aussi bien l'aborder en nous appuyant sur le syndrome spléno-adénomégalique. C'est que la leucémie lymphoïde peut, en effet, se présenter sous deux aspects bien différents :

1° La leucémie adéno-splénomégalique, où les adénopathies se retrouvent réparties dans tous les territoires — c'est le cas de notre malade — et qui peut s'associer à une hypertrophie du thymus, des amygdales, des glandes salivaires, et même parfois à une atteinte des testicules; dans ces cas, la rate est toujours augmentée de volume et nettement accessible au-dessous du rebord costal ;

2° Une forme splénomégalique pure, où il n'existe pas d'adénopathies, pas de manifestations des ganglions lymphatiques : seulement une grosse rate isolée.

Il y a dans cette diversité symptomatique de la leucémie une cause importante d'erreur de diagnostic.

Nous nous trouvons en présence d'une grosse rate, de gros ganglions ; je vais maintenant étudier les leucémies lymphoïdes où la rate constitue le phénomène dominant, et ensuite les leucémies lymphoïdes à forme adénomégalique dominante

LA GROSSE RATE. — Une grosse rate peut ressembler à un *gros rein*. Mais on sent à la face antérieure de la rate une incisure caractéristique : la rate s'accroche nettement sous le rebord costal et n'a pas de contact postérieur, tandis que le gros rein, dans sa palpation bimanuelle, est arrondi par son pôle inférieur, n'est pas aussi superficiel et présente un contact postérieur.

Je me suis cependant trompé une fois pour un diagnostic de grosse rate,

(1) L'évolution ultérieure ne manqua pas de se manifester dans ce sens grave. La radio-résistance de cette leucémie se maintint. L'anémie s'accentuant, on dut cesser la radiothérapie, l'état général s'aggrava en quelques semaines, et ce malade succomba le 21 mars 1943. La leucocytose n'était jamais tombée au-dessous de 52 000. L'autopsie, pratiquée par le Dr Leroux, le 23 mars 1943, ne montra rien de spécial, sinon des lésions de leucémie lymphoïde chronique spléno-ganglionnaire.

dans un *cancer du côlon* ; le malade semblait avoir une grosse rate, de la fièvre, l'opération évacua du pus ; il s'agissait d'un cancer du côlon avec péricolite suppurée.

Le *lobe gauche du foie* peut ressembler à une grosse rate, mais il se continue avec le rebord inférieur droit et ne présente pas cette forme si spéciale de la rate, qui descend vers l'ombilic.

Enfin certains *cancers de l'estomac*, lorsqu'ils siègent sur la grande courbure, peuvent quelquefois ressembler à une rate ; mais la rate est très mobile dans la respiration, elle est très facile à mobiliser, elle a un rebord inférieur tranchant et une incisure sur son bord antérieur, formant un angle entre une partie verticale supérieure et une partie horizontale inférieure.

La rate étant reconnue, il faut en faire le *diagnostic causal*.

Éliminer le *paludisme*, le fait est très facile, les malades présentent une température intermittente de type tierce. Éliminer le *kala-azar* chez les enfants, les rates amyloïdes chez les tuberculeux ou les grands suppurants.

Chez les *cirrhotiques*, le diagnostic est simple, le foie est gros et dur. La cirrhose de Laënnec s'accompagne parfois d'une grosse rate, mais elle déborde très peu, il existe de l'ascite et une circulation collatérale abondante.

Dans la cirrhose de Hanot, il existe un ictère chronique, très marqué, un foie dur et débordant, une rate volumineuse sans ascite, ni circulation collatérale.

Mais, dans ces cas de splénomégalie cirrhotique, le diagnostic se fait par l'importance des lésions du foie.

LES ADÉNOMÉGALIES. — Lorsque la grosse rate s'associe à de gros ganglions, on peut discuter la *maladie de Hodgkin*, qui s'accompagne de prurit, de ganglions volumineux, d'une grosse rate, d'éosinophilie sanguine et de fièvre. Mais, dans ce cas, l'examen du sang ne signale qu'une leucocytose de 12 à 14 ou 15 000 avec une polynucléose avec éosinophilie, mais sans leucocytose marquée.

Certaines *lymphadénies syphilitiques* ou, mieux, *tuberculeuses* pourraient donner, par leurs adénomégalies diffuses, le change avec la leucémie lymphatique. Seulement, la répartition des adénomégalies est moins symétrique et moins diffuse. Enfin, l'examen du sang ne montre aucune lymphocytose, comme dans la leucémie.

La *sarcomatose de Kundrat* peut s'accompagner de grosse rate dans des faits d'ailleurs rares, mais il s'agit d'une maladie à dominante ganglionnaire. Les ganglions sont très durs, avec des compressions dont les plus fréquentes sont les compressions médiastinales (voir *Diagnostics difficiles*, p. 260) ; la formule sanguine ne montre pas de leucocytose marquée ; la rate, de caractère néoplasique, est dure et isolée.

Enfin, il faut savoir que la *leucosarcomatose de Sternberg* débute par

de grosses masses ganglionnaires et présente une rate ressemblant à celle d'une leucémie, mais sans modifications de la formule, quand brusquement l'anémie s'accentue, des hémorragies apparaissent, des manifestations muqueuses se produisent, et le malade fait une véritable leucémie aiguë avec anémie et hémorragie, mais avec en circulation non des cellules primordiales, mais de grandes cellules sarcomateuses. Cette évolution en deux étapes ganglionnaire et splénique d'abord, puis de leucémie aiguë ensuite, est caractéristique de la leucosarcomatose.

Il existe aussi des lymphémies aleucémiques dans lesquelles la leucocytose manque, mais où l'on observe un renversement de la formule, avec dominante des moyens mononucléaires et des lymphocytes.

LES LEUCÉMIES CHRONIQUES AVEC ADÉNOMÉGALIES

Ces différentes causes d'erreur étant éliminées, il faut savoir que les leucémies chroniques comprennent des formes uniquement spléniques et des formes spléno-ganglionnaires. Les premières sont surtout myéloïdes, réserve faite pour une forme lymphoïde avec grosse rate sans gros ganglions. Les secondes sont surtout lymphoïdes. C'était le cas pour notre malade. C'est l'examen du sang, avec sa leucocytose et sa formule leucocytaire, qui en permet le diagnostic.

Cependant, certaines *leucémies myéloïdes*, comme des leucémies lymphoïdes, peuvent s'accompagner d'adénopathies volumineuses; j'en ai rapporté une observation, avec R. Moricard et C.-M. Laur (1), qui peut se résumer ainsi :

Leucémie myéloïde à évolution rapide, mais non à évolution aiguë. Tant au point de vue tissulaire qu'au point de vue hématologique, il ne s'agit pas d'une leucémie aiguë. D'ailleurs, l'énorme splénomégalie suffit à distinguer cette leucémie d'une leucémie aiguë. Il ne s'agit non plus d'une leucémie myéloïde banale, les grosses adénopathies presque généralisées la rapprochent plutôt d'une leucémie lymphoïde chronique. L'état général, quoique notablement anémique, n'est altéré que dans les derniers jours de l'existence, où se montrent des thromboses vasculaires qui engendrent une amaurose et une hémiplégie terminales.

Le syndrome spléno-adénique de la leucémie myéloïde a été parfaitement décrit par P. Émile-Weil et P. Isch-Wall, qui en rapportent deux observations personnelles, établies sur les signes cliniques et hématologiques, et y joignent les deux observations de Türck et de Frank et Isaac. Dans ces quatre observations, la symptomatologie se montre avec les mêmes aspects : association à une volumineuse splénomégalie d'une adénomégalie plus ou moins diffuse. Nous ne pensons pas, avec ces auteurs, que ces adénomégalies ne se montrent que dans les dernières semaines de la maladie, car, chez notre malade, elles furent observées six mois avant la

(1) N. Fiessinger, R. Moricard et C.-M. Laur, Un cas de leucémie myéloïde à forme spléno-adénique (*Le Sang*, t. VIII, n° 7, 1934, p. 863-865).

mort. Mais, comme chez leurs malades, nous avons toujours été frappé, dans cette leucémie myéloïde, de l'abondance des cellules myéloblastiques non granuleuses. Cette maladie, dès le début, a une figure hématologique spéciale, en quelque sorte embryonnaire. Cette leucémie établit le pont entre la leucémie myéloïde chronique et la leucémie aiguë. C'est la raison qui doit expliquer la constante radio-résistance de ces leucémies. Le fait est constaté très nettement dans notre observation.

On a décrit ces observations comme des leucémies mixtes (Clerc). Nous ne reprendrons pas les arguments de P. Émile-Weil et Isch-Wall, qui discutent ce mode de classification. Il est exact que, dans ce groupe, on fait rentrer des faits disparates.

Généralement, la *leucémie myéloïde ne s'accompagne que d'une grosse rate*, elle peut alors facilement être confondue avec la leucémie lymphatique à forme splénique pure, mais la formule leucocytaire en établit d'une façon indiscutable le diagnostic. L'erreur n'est pas possible. La lame de la leucémie myéloïde se signale par la variété des cellules et la dominante granuleuse, tandis que la lame de la leucémie lymphoïde a pour caractère l'aspect très homogène et très semblable des leucocytes circulants et la dominante non granuleuse.

LES LEUCÉMIES A MONOCYTES

Parmi les leucémies lymphatiques chroniques, une place doit être faite aux leucémies à monocytes. Celles-ci se signalent par l'abondance anormale des monocytes dans le sang circulant. Elles peuvent être aiguës ou chroniques. Les formes chroniques, qui, seules, nous intéressent, ont pour caractères principaux, d'une part, l'existence isolée de la splénomégalie, et, de l'autre, leur longue durée d'évolution.

Le monocyte est un grand mononucléaire de 12 à 20 μ, à noyau volumineux, échancré, réticulo-grumeleux ou spongieux, avec un protoplasma gris à grains azurophiles, normalement au taux de 4 à 8 p. 100 dans le sang.

Merklen et Wolf (1) donnent comme caractères à cette leucémie :

Une rate très volumineuse ;

Un gros foie ;

Et pas de gros ganglions.

Cette leucémie se signale par une variabilité de l'aspect clinique et une évolution par étapes. Comme complications, elle s'accompagne d'épanchements séreux ou séro-hémorragiques et d'hémorragies fréquentes qui engendrent une anémie consécutive souvent importante. L'évolution en est longue, entrecoupée de poussées vespérales de fièvre.

La leucocytose est modérée, de 20 à 56 000, rarement 100 000. Les

(1) Merklen et Wolf, Leucémies à monocytes (*Archives du cœur, des vaisseaux et du sang*, mars 1928).

formes subleucémiques de 10 à 20 000 sont fréquentes. La proportion des monocytes atteint de 40 à 60 p. 100, et celle des polynucléaires granuleux, de 40 à 60 p. 100. L'anémie est fréquente, avec normoblastose, et peut simuler une anémie pernicieuse.

Anatomiquement, cette leucémie se caractérise par une prolifération du tissu réticulaire et du tissu endothélial. Cependant, pour Marchal, le plus souvent, cette leucémie s'accompagne d'une hyperplasie lymphoïde avec réaction réticulo-endothéliale au second plan. Les huit faits enregistrés par Georges Marchal, Bargeton et Mahoudeau (1) signalent, cependant, la possibilité d'adénomégalies et, au contraire de Merklen et Wolf, la rareté des hémorragies. L'évolution en est longue, et la radiothérapie donne les meilleurs effets.

Les formes de la leucémie à monocytes montrent la variété de son tableau :

Forme splénique pure, la plus fréquente;
Forme spléno-ganglionnaire, plus rare, à splénomégalie dominante;
Forme sans splénomégalie notable (M. Labbé).
Forme sans splénomégalie, ni adénomégalie (M. Marchal).

D'après Marchal (2), ces leucémies à monocytes pourraient être assimilées « à des leucémies lymphoïdes transformées par un facteur splénique; la rate, plus ou moins hypertrophiée, transforme un grand nombre de lymphocytes en monocytes dans ses lacs veineux stagnants ».

MANIFESTATIONS CUTANÉES DE LA LEUCÉMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

Dans l'observation que nous avons rapportée au début de cette leçon, les lésions cutanées, qui se sont accompagnées, au début, de prurit intense, puis d'eczéma généralisé, semblent avoir eu pour origine des petits nodules lymphodermiques que l'on retrouve, d'ailleurs, encore à l'état de traces actuellement. Dans d'autres circonstances, l'infiltration se produit différemment, et ce sont ces faits que nous allons étudier.

Les manifestations cutanées de la leucémie lymphoïde sont d'ordre très différent, soit sous la forme spécifique des lymphodermies, soit sous la forme moins caractéristique des érythrodermies, soit sous la forme de prurit ou de leucémides qui, par elles-mêmes, n'ont rien de spécifique et ne prennent de valeur que par leur coexistence avec la leucémie.

(1) Georges MARCHAL, BARGETON et MAHOUDEAU, Sur huit cas de leucémie chronique à monocytes (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 1er décembre 1933, p. 1467).

(2) Georges MARCHAL, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 25 mai 1934, p. 770.

Les localisations cutanées, ou *lymphodermies*, se présentent, si la lésion est circonscrite, sous l'aspect de tumeurs du volume d'un grain de mil ou de volume plus marqué. On les observe sur tout le corps et à la face, joues, pommettes, faces latérales du cou, où souvent elles se disposent symétriquement. On peut en voir de volumineuses sur la muqueuse du palais. Elles sont molles, indolentes, de couleur violacée et recouvrent de petites varicosités superficielles. Jamais elles ne s'ulcèrent.

Si l'infiltration est diffuse, on assiste à la formation d'une tuméfaction éléphantiasiforme, dure, rouge, ne gardant pas l'empreinte du doigt et pouvant envahir tout un segment de membre.

Les *érythrodermies* ne sont pas rares. Audry et Nanta (1912) en ont rapporté de nombreux exemples, puis Jeanselme, Gilbert et Weil, Letulle (1911). Pendant les semaines qui précèdent l'érythrodermie, on observe un stade de rougeur plus ou moins rebelle, scarlatinoïde. A la période d'état, la peau sur une large surface devient rouge, épaisse, chaude et desquame. Le prurit est alors intense et continu. Au point de vue clinique, on peut distinguer :

Les *érythrodermies suintantes*, bulleuses, qui ressemblent à un eczéma aigu ;

Les *érythrodermies exfoliatrices* : elles s'accompagnent d'un prurit intense. On tend à rattacher à ce groupe le *pityriasis rubra* de Hebra-Jadassohn, et au moins certains cas d'érythrodermie type Wilson-Brocq;

Les *érythrodermies psoriasiformes* : ces placards psoriasiformes peuvent donner le change avec du psoriasis.

On peut voir classée, à côté de ces érythrodermies, la *lymphodermie pernicieuse* de Kaposi, avec sa rougeur, sa desquamation, son prurit, coexistant avec des tumeurs ulcérées et des placards suintants, et dont la mort survient en quelques mois. A l'examen direct des préparations, on a pu relever une infiltration lymphadénique diffuse. Mais les lésions les plus fréquentes sont banales : inflammation congestive, infiltrats leucocytaires, hyperkératose et desquamation.

Le *prurit* a été étudié et décrit par Dubreuilh. Il s'agit d'un prurit intense. La peau est sèche, lichénifiée, avec des exanthèmes des plus polymorphes.

Audry et Germès ont groupé ces manifestations hématodermiques sous le nom de leucémides, les séparant des érythrodermies et des infiltrations lymphomateuses.

Ces *leucémides* n'ont rien de spécifique et se présentent sous forme d'urticaire, de papules ou de vésicules (*strophulus*), d'érythèmes divers bulleux ou sans bulles, pouvant ressembler à de l'érythème polymorphe ou à de la dermatite de Duhring.

Dans ce cadre rentre le *prurigo lymphadénique* de Dubreuilh : prurit impérieux, à l'origine duquel on ne trouve que des papules sèches, mais récidivantes durant des mois. En se grattant, le malade use ses ongles, ses cheveux ; sa peau se lichénifie, et il meurt, en un an environ, d'épuisement et de fatigue.

Une forme spéciale, le *pruril décalvant lymphadénique* de Nanta et Baudru, se manifeste par une chute rapide des cheveux.

Ces réactions cutanées s'accompagnent de lésions secondaires de grattage et de dermatites infectieuses. Histologiquement, on ne voit rien de spécial au niveau des téguments, sinon des lésions inflammatoires banales plus ou moins étendues. Mais, à l'examen biopsique, on peut observer la transition entre les leucémides et les infiltrations lymphomateuses sous forme de petits lymphomes miliaires sous les papules de prurigo de Dubreuilh.

OBSERVATIONS DE MANIFESTATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES

Je voudrais vous résumer quelques observations personnelles où les manifestations cutanées et muqueuses apportèrent aux faits cliniques des caractères spéciaux.

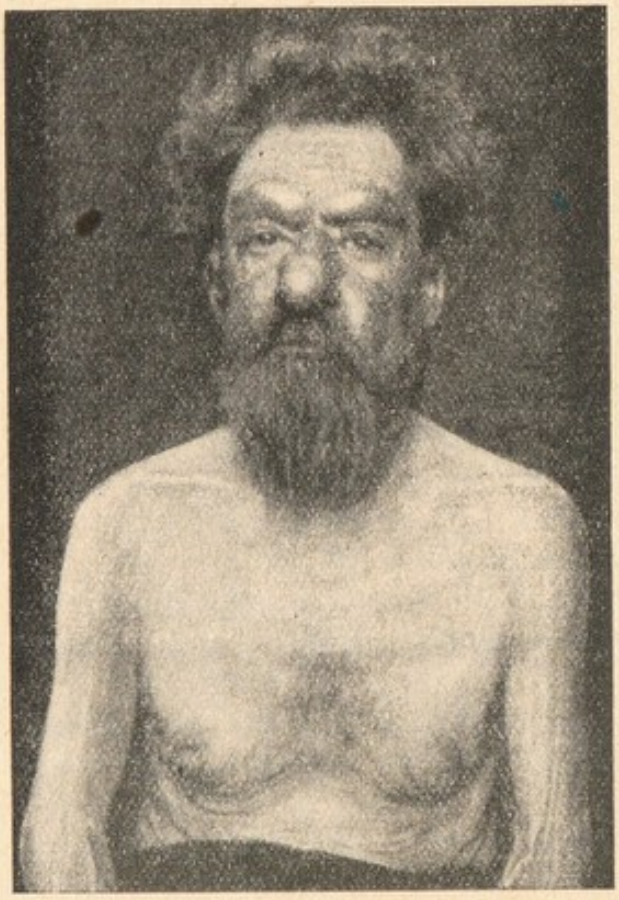


Fig. 14. — Aspect des lymphomes symétriques. Facies d'un gnome de *Blanche-Neige*.

LYMPHOMES SYMÉTRIQUES. — A la Société française d'hématologie, j'ai présenté en 1933 (1) l'histoire curieuse d'un sujet qui est tombé malade au mois de juin 1932. Il s'aperçoit alors qu'il apparaît sur sa figure, au niveau des sourcils, des tuméfactions rosées. Il part en vacances à Dinard soigner son état général; on lui donne des pommades pour ses tuméfactions cutanées. Puis il présente une desquamation de la face, et son nez prend une forme boursouflée de rhinophyma. En décembre, un de nos confrères lui fait faire des piqûres qui le fatiguent, pour un diagnostic, semble-t-il, d'acné du visage sans avoir examiné son sang. Mon assistant, H.-R. Olivier, lui fait une analyse d'urine et trouve du sucre ; il traite ce malade pour un diabète qui évoluait en même temps que

(1) N. Fiessinger, H.-R. Olivier et M. Albeaux-Fernet, Leucémie lymphatique subaiguë à lymphomes symétriques (*Compte rendu de la Soc. française d'hématologie*. 5 avril 1933 ; *Le Sang*, t. VII, n° 5, 1933, p. 548-552).

ces manifestations cutanées et demande une enquête hématologique.

Laissons de côté le diabète de ce sujet et examinons sa figure ; on est frappé de la tuméfaction monstrueuse du nez, de l'induration saillante et rosée des joues et des sourcils qui lui donne l'aspect d'un des nains de Blanche-Neige. La langue est décolorée, les gencives tuméfiées comme les amygdales. Les mamelons ont un aspect infiltré de toute leur base. Au niveau de la peau, on observe des éléments éruptifs infiltrés d'aspect nodulaire à la face externe des cuisses. La rate n'est pas très volumineuse, mais il existe des ganglions volumineux dans les aisselles et dans les régions inguinales.

Il s'agit d'une leucémie lymphatique pure. Sa formule nous montre, le 16 février, 1 025 000 globules rouges, 433 000 globules blancs, 3,7 réticulocytes, 9 p. 100 de polynucléaires neutrophiles, 3 p. 100 de moyens mononucléaires, 32 p. 100 de lymphocytes sans cytoplasme, 48 p. 100 de lymphocytes avec cytoplasme et 10 p. 100 de cellules embryonnaires. Dans toutes ces cellules, on ne trouve pas de granulations ; ce sont des cellules embryonnaires ou des cellules de la série lymphatique. La réaction des oxydases, caractéristique des granulations leucocytaires, est négative sur tous les leucocytes. Il s'agit bien d'une leucémie lymphatique à manifestation cutanée. Ce malade est traité par la radiothérapie : les tuméfactions de la face se sont immédiatement décolorées et affaissées, le nombre des leucocytes n'a pas changé notablement, il n'est tombé qu'à 184 000 globules blancs parce que l'on n'a pas pu serrer suffisamment la radiothérapie. Le nombre des globules rouges est passé de 1 025 000 à 1 000 000. La radiothérapie ne peut être continuée que lorsque le nombre de globules rouges ne baisse pas.

Le malade est mis au traitement du foie de veau pour permettre la reprise de la radiothérapie, mais le foie de veau lui donne de la diarrhée. L'état devient inquiétant ; des épistaxis sont apparues, la prostration s'accentue. L'état s'aggrave, et le malade quitte l'hôpital dans un état désespéré

Voilà donc un exemple particulièrement objectif de la lymphodermie leucémique.

LYMPHOME DU LARYNX CHEZ UN CHANTEUR. — Le 28 octobre 1931, un chanteur d'église vint me consulter, se plaignant de poussées herpétiques de la bouche avec dysphonie et de douleurs sourdes dans la région du foie. Il était soigné par l'homéopathie depuis un certain temps sans aucun résultat. Il vint me voir pour son foie ; le diagnostic était relativement facile : le malade présentait une grosse rate qui mesurait dans le sens vertical, sur la ligne axillaire, 18 centimètres, et dans le sens transversal 13 centimètres, et se sentait très nettement au-dessous du rebord costal ; elle était dure, avec un bord s'accrochant facilement à la palpation. De plus, son foie débordait nettement le rebord costal de trois ou quatre travers de doigt. L'état général était déprimé, et dans les aisselles, de même

qu'au niveau de la région angulo-maxillaire, on sentait des ganglions mobiles des dimensions de grosses noisettes.

Sur ces renseignements, je ne continuai pas, bien entendu, à le considérer comme un hépatique. Pour un clinicien, le diagnostic était très simple : il s'agissait d'une maladie splénique. Je fais faire un examen du sang, et l'on trouve 4 307 000 globules rouges, mais 387 000 globules blancs au lieu de 6 000, et la formule est formée presque entièrement de 90 p. 100 de grands lymphocytes, c'est-à-dire de cellules contenant un noyau arrondi et un protoplasma assez étendu. Sur ce pourcentage, on compte un polynucléaire neutrophile, deux monocytes, six petits lymphocytes d'aspect anormal et une cellule indifférenciée.

Le diagnostic était indiscutable, il s'agissait d'une leucémie lymphoïde typique, avec simplement ce caractère un peu anormal que les ganglions cervicaux axillaires étaient relativement peu volumineux et qu'il n'existait pas de ganglions dans la région inguinale. *Le fait intéressant était que cette leucémie, survenant chez un chanteur surmenant ses cordes vocales, s'était accompagnée de* LYMPHOMES DU LARYNX, *nous devions obtenir l'amélioration de son larynx en traitant la maladie causale.*

A partir d'octobre 1931, le malade fait six séances de radiothérapie. Il vient nous revoir le 30 novembre 1931, métamorphosé, ne se plaignant plus de son foie, ni de ses troubles laryngés, complètement guéri au point de vue objectif. Il a enfin retrouvé sa voix. Sa formule nous donne 4 920 000 globules rouges, 48 000 globules blancs et une formule à peu près semblable, sauf une diminution des grands lymphocytes, qui ne sont plus qu'à 80 p. 100.

Le malade cesse la radiothérapie jusqu'en 1932. Au mois de janvier, le chiffre des leucocytes est de 46 400; au mois de mars, 46 900 globules blancs, avec toujours une prédominance des grands lymphocytes (76 p. 100). La rate augmente un peu de volume, en même temps que l'amélioration diminue. Je fais faire au malade de nouveau quatre séances de radiothérapie; les leucocytes tombent à 32 000, puis à 18 500. Les mononucléaires diminuent par rapport aux polynucléaires. Le malade va de nouveau bien.

Je le perds de vue et ne le revois qu'au mois de novembre; le nombre de ses leucocytes est remonté à 66 000 avec 87 mononucléaires, la rate est un peu augmentée. On lui fait quatre séances de radiothérapie splénique. Le nombre des leucocytes tombe à 22 660 avec toujours la même formule : peu ou pas de polynucléaires granuleux, rien que des grands lymphocytes. Depuis ce temps, le malade n'a pas fait de radiothérapie. Son dernier examen du mois de décembre 1934 montre que sa leucocytose est légèrement augmentée.

La formule a surtout comme note dominante des petits lymphocytes, des cellules indifférenciées avec noyaux vacuolaires et des splénocytes.

Sa rate a régressé, il n'existe plus de ganglions angulo-maxillaires ;

le malade se porte très bien, mais il sera prudent de le revoir et de lui faire encore quelques séances de radiothérapie (1). Nous n'avons plus eu de nouvelles de ce malade depuis 1939.

LA FORME THROMBOSANTE DE LA LEUCÉMIE SUBAIGUE A LYMPHOBLASTES

Parmi les leucémies lymphatiques, certaines, quoique n'étant pas des leucémies aiguës, peuvent présenter une évolution fébrile assez anormale au point de vue symptomatique et sans ressemblance apparente avec les leucémies lymphatiques que nous venons de décrire. J'en ai rapporté un fait avec M. Albeaux-Fernet et C.-M. Laur (2).

Il s'agit d'un malade qui entre dans mon service, au début de décembre 1932, avec des symptômes de septicémie, état infectieux qui nous fait penser, au début, à une fièvre typhoïde; les hémocultures restent négatives. L'évolution continue, et nous voyons survenir une phlébite du membre inférieur droit. C'est encore un argument pour penser à une septicémie, mais cette phlébite ne s'accentue pas, n'engendre que peu d'œdème et se signale par des cordons veineux très durs et non douloureux. La température descend progressivement, l'anémie s'accuse, et une autre phlébite apparaît dans le mollet gauche, avec les mêmes caractères. L'anémie s'exagérant encore, je demande alors un examen de sang, et nous découvrons que nous avons affaire à une leucémie lymphatique : nous trouvons le 13 janvier 1 740 000 globules rouges, 94 000 globules blancs, 1 p. 100 de réticulocytes, une formule dominante de lymphocytes jeunes, de monoblastes et de lymphoblastes. Ce malade présentait presque uniquement des cellules lymphatiques, et surtout de type embryonnaire.

Et c'est alors que se pose la question de différencier la leucémie aiguë à lymphoblastes d'une leucémie aiguë à myéloblastes. Les cellules, à peu près les mêmes comme aspect, sont souvent difficiles à distinguer les unes des autres, même pour un hématologue.

On fera le diagnostic de ces lymphoblastes par la présence de prolymphocytes et de cellules de la série blanche non granuleuse. La leucémie aiguë lymphoïde est une leucémie où l'on voit peu de cellules de la série granuleuse, pas de myélocytes granuleux, peu de polynucléaires neutrophiles.

Entre temps, notre malade nous fait une thrombose du membre supérieur droit avec des cordons accessibles. Nous avons fait enlever une de ces veines à l'avant-bras pour en faire l'examen histologique : la veine

(1) N. Fiessinger, A propos de quelques cas de leucémie lymphoïde. Questions cliniques d'actualités (5e série, 1934).

(2) N. Fiessinger, M. Albeaux-Fernet et C.-M. Laur, La forme thrombosante veineuse de la leucémie subaiguë à lymphoblastes (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 24 mars 1933, n° 11).

était oblitérée par un caillot avec une endophlébite non inflammatoire. Le malade nous fait encore une phlébite des veines du cordon spermatique des deux côtés : l'anémie s'est accentuée, elle atteint 1 480 000 globules rouges par millimètre cube. Après de vagues tentatives de radiothérapie, le malade a conservé la même formule embryonnaire.

L'évolution dure ainsi trois mois. On a eu le temps de faire six séances de radiothérapie sans aucun résultat. Une anémie profonde apparaît, que ne corrigent pas deux transfusions sanguines. Et le malade nous est enlevé en pleine panmyélophtisie.

L'AVENIR DES LEUCÉMIES LYMPHOIDES

L'évolution de la leucémie lymphoïde est rarement progressive. Il se produit des poussées aiguës plus ou moins longues. La radiothérapie les corrige, et des périodes heureuses apparaissent où la maladie s'immobilise, jusqu'à une période plus ou moins éloignée, où la leucémie devient radiorésistante, ne résorbe plus ni la rate ni les ganglions, n'abaisse plus la leucocytose et présente une anémie progressive qui ne tarde pas à s'accompagner d'hémorragies et à se terminer par la mort. La durée est nettement plus longue que celle de la leucémie myéloïde chronique et peut atteindre facilement cinq à six ans.

GROSSESSE

J'ai suivi, autrefois, une jeune femme de Tours atteinte d'une leucémie lymphoïde assez élevée : en 1922, elle présente 40 500 leucocytes, avec 88 p. 100 de grands lymphocytes. Elle fait une grossesse et, en même temps, on interrompt la radiothérapie. Nous avons le plaisir de voir se terminer sa grossesse heureusement par la naissance d'un enfant normal en 1924. Cet enfant se porte encore bien et n'a présenté aucune manifestation leucémique. La mère, très améliorée pendant plusieurs années, présente en 1926 une évolution progressive avec laryngite par infiltration lymphoïde, leucémides cutanées avec lymphomes sous-cutanés, puis apparaît un syndrome anémique et leucémique aigu terminal. Le fait est surtout intéressant à cause de la grossesse, mais ce n'est pas un fait unique; il existe d'autres observations de femmes qui, en période de leucémie, ont pu pousser à bien des grossesses, et la santé de leurs enfants ne s'en est pas ressentie.

ÉVOLUTION PROLONGÉE

J'ai rapporté, avec mon interne Arnaudet d'abord, en mars 1932, à la Société française d'hématologie, l'histoire d'un malade qui présentait une leucémie lymphoïde splénique pure, suivi depuis seize ans, et qui se

portait très bien : sa rate n'est pas augmentée de volume, il avait une leucocytose qui oscillait autour de 15-20 000 après avoir été de 185 000. Ce malade a été présenté dans plusieurs sociétés savantes, il a fait le sujet d'une thèse de Jean Laîné en 1930. On peut mettre en doute notre diagnostic de leucémie lymphatique à cause de la durée anormale de cette maladie, mais le fait est indiscutable, il s'agit bien d'une leucémie à forme splénique pure : ce sujet a été radiothérapé et équilibré, et nous avons ainsi obtenu un maximum de rendement thérapeutique.

Nous avons d'ailleurs encore présenté à nouveau ce sujet à la Société française d'hématologie le 5 mai 1936 (1). A cette époque, sa leucocytose atteint 207 000, avec début de monoblastose. Dans ce cas, les leucocytes rentraient dans le groupe des monocytes jeunes plus que dans le groupe des grands lymphocytes. A partir de cette époque, la formule devient radio-résistante. La rate est à peine accessible au-dessous du rebord costal, il n'est jamais apparu d'adénopathies. Ce malade est mort en juin 1939, vingt-trois ans après le début de sa leucémie, avec un syndrome anémique et hémorragique.

Cette leucémie splénique pure de vingt-trois ans semble bien rentrer dans le groupe des leucémies à monocytes, car les éléments en cause étaient surtout des monocytes jeunes, et non des petits lymphocytes.

LE TRAITEMENT RADIOTHÉRAPIQUE

De nos jours, le traitement radiothérapique joue, au cours de la leucémie lymphoïde, un rôle considérable, puisqu'il arrive à déformer entièrement l'évolution de la maladie, en déterminant des améliorations considérables, quand ce n'est pas la disparition passagère ou même prolongée des adénopathies et de la grosse rate. Nous venons de rapporter l'histoire d'une leucémie lymphatique chronique dont l'évolution fut prolongée vingt-trois ans : bien entendu, des faits semblables sont exceptionnels ; mais ce qui distingue, cependant, la leucémie lymphatique chronique de la leucémie myéloïde chronique, c'est cette longue tolérance de la maladie. Souvenons-nous, toujours, que, durant toute cette évolution, il est absolument nécessaire de pratiquer régulièrement, tous les deux ou trois mois, un examen morphologique du sang, indispensable pour nous permettre de suivre l'évolution de la leucocytose, de savoir arrêter le traitement radiothérapique à temps, lorsque le nombre des leucocytes s'abaisse d'une façon trop considérable, et de le reprendre lorsque la nécessité s'en présente.

Il faut savoir aussi que, durant l'évolution de ces leucémies, le malade peut devenir radio-résistant, ne plus réagir aux rayons, tant au point de

(1) N. Fiessinger et C.-M. Laur, Leucémie lymphatique splénique pure d'une durée de vingt ans et encore en traitement (*Le Sang*, t. X, n° 6, 1936, p. 743).

vue ganglionnaire et splénique que du point de vue de sa leucocytose. A ce moment, continuer la radiothérapie risque d'entraîner des complications sérieuses.

UN SIGNE GRAVE : L'APPARITION DES CORPUSCULINS

Il est, d'ailleurs, un indice qui peut nous avertir de la gravité évolutive de la leucémie : c'est l'apparition d'un élément que j'ai décrit avec C.-M. Laur (1), le *corpusculin* du sang.

Il s'agit d'un petit corpuscule que l'on peut retrouver dans le sang de certains leucémiques, soit sur les lames étalées, desséchées et colorées, soit dans la cellule hématimétrique. Sur lames colorées aux éosinates, qu'il s'agisse de Tribondeau ou de May-Grunwald, ce corpusculin apparaît sous forme d'un petit corps, le plus souvent régulièrement arrondi, coloré en bleu pâle, comme le cytoplasme cellulaire, et sans aucune trace de particule chromatique azurophile. Ses dimensions sont de 4 à 8 μ. Il est donc, le plus souvent, plus petit qu'une hématie. On en trouve dans les champs microscopiques environ 1 pour 500 ou 1 pour 1 000 globules rouges. C'est dire qu'il faut parcourir avec soin une préparation pour en déceler la présence. Entre lame et lamelles, il apparaît sous forme d'un disque homogène, plus réfringent que les hématies, mais moins brillant que les plaquettes.

Dans les leucémies lymphatiques spléniques pures, dont on connaît l'évolution longue et relativement favorable, nous avions cherché ces corpusculins en vain. Mais mon malade qui a survécu vingt-trois ans à la première manifestation leucémique a transformé son hémogramme de leucémie à monocytes en un hémogramme à cellules souches (60 p. 100), avec 200 000 globules blancs par millimètre cube. La radiothérapie ne modifie plus sensiblement, à ce moment, ni sa leucocytose, ni sa splénomégalie. Chez ce sujet, nous avons alors trouvé 2 p. 100 de corpusculins.

Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, où prédominent un syndrome adénopathique et un fort pourcentage de petits lymphocytes, nous n'avons pas observé de corpusculins. Un de nos malade nous est arrivé avec un syndrome agranulocytaire, après avoir subi, par ailleurs, une radiothérapie intempestive. Il a élaboré néanmoins un certain nombre de cellules souches ultérieurement, mais jamais nous n'avons observé chez lui la présence de corpusculins dans son sang.

Lorsque nous observons ces corpusculins, interrompons immédiatement et complètement le traitement radiothérapique, et surveillons le malade avec beaucoup d'attention ; continuer le traitement radiothérapique pourrait entraîner des complications graves et, en particulier, l'apparition d'une aleucie hémorragique post-radiothérapique.

(1) N. Fiessinger et C.-M. Laur, Sur un corpusculin du sang des leucémies (*Annales de médecine*, t. XL, n° 3, octobre 1936).

L'ALEUCIE HÉMORRAGIQUE POST-RADIOTHÉRAPIQUE

De nombreux auteurs ont insisté sur les perturbations globulaires graves que peut engendrer un traitement radiothérapique intensif au cours des leucémies : et l'un de nous, avec W. Œttinger, en a fait, dès 1910, une étude détaillée en rapportant une observation de *leucémie lymphoïde splénomégalique* où un traitement radiothérapique provoqua un affaissement leucocytaire de 100 000 à 22 000 globules blancs, puis une anémie qui ne disparut qu'après la réapparition de la leucémie.

Récemment, avec Georges Boudin (1), nous présentions l'histoire d'une eucémique lymphoïde splénomégalique de cinquante-huit ans, qui, après un traitement radiothérapique sans examen sanguin de contrôle, présenta une anémie avec aleucie hémorragique. L'anémie a été profonde et s'est accompagnée d'hémorragies, de pâleur des téguments et d'une asthénie intense. Elle est analogue à celle que je signalais déjà avec Œttinger, prenant le type d'une anémie pernicieuse aplastique, liée autant aux hémorragies qu'à un trouble de l'hématopoïèse .

L'*aleucie* a été surtout grave au début, le chiffre des globules blancs passant de 70 500 le 21 août, avant le traitement radiothérapique, à 1 800 le 12 octobre, 600 le 14 octobre et 200 le 15 octobre. Cette aleucie a été très grave et a failli emporter le malade. Elle s'est accompagnée d'hémorragies gingivales, de purpura et d'un état sanieux buccal avec fétidité de l'haleine ; puis elle s'est améliorée, remontant jusqu'à 6 000 globules blancs le 23 octobre. L'amélioration de cette aleucie a coïncidé avec un traitement de pentose-nucléotide, sans qu'on puisse formellement attribuer au traitement l'amélioration constatée.

En effet, l'amélioration passagère d'un syndrome aleucique post-radiothérapique a déjà été signalée, en particulier par Marchal et ses collaborateurs, Chevallier et Flandrin, Paroulek (rémission de cinq mois), etc., en dehors de tout traitement par les nucléotides. Cette amélioration de l'aleucie a d'ailleurs été très incomplète, et, malgré l'amélioration concomitante de l'état général avec reprise de l'appétit, disparition des lésions buccales et des hémorragies, le malade n'en est pas moins resté dans un véritable état hypoleucique.

Cette aleucie qui va en s'améliorant incomplètement est la même que celle signalée dans les observations de Marchal, où l'on retrouve la même augmentation leucocytaire peu avant la mort. Si bien qu'il faut savoir réserver un pronostic devant toute aleucie post-radiothérapique, même en période d'amélioration, et attendre le retour à un taux normal leucocytaire, qui est toujours très élevé chez un leucémique.

(1) N. Fiessinger et Georges Boudin, Aleucie hémorragique et agranulocytose après un traitement radiothérapique, au cours d'une leucémie lymphoïde splénomégalique (*Compte rendu de la Soc. française d'hématologie*, séance du 5 février 1936 ; *Le Sang*, t. X, n° 3, 1936, p. 377-388).

Une *agranulocytose* s'est alors associée au syndrome aleucique, et cette intrication des deux syndromes sanguins après une même cause est un des côtés les plus intéressants de cette observation. La radiothérapie semble avoir déclenché un état d'inhibition de la moelle osseuse, ou, pour employer le mot plus classique, une panmyélophtisie.

En même temps et tardivement apparut un noma d'abord et une angine sphacélique ensuite. Si bien que, dans l'ensemble, les deux syndromes d'aleucie et d'agranulocytose se sont intriqués.

On peut d'ailleurs se demander *comment agit dans ces cas la radiothérapie*. Il est vraisemblable que c'est en annihilant *la fonction* des cellules souches, et cette hypothèse semble devoir être exacte lorsqu'on compare ces cas aux cas analogues qui peuvent survenir au cours de certaines intoxications (bismuth, or), et lorsqu'on pense à l'importance du syndrome anémique, disproportionné avec l'abondance des hémorragies, et pour lequel, ainsi que, avec Œttinger, je le faisais déjà remarquer, on est forcé d'invoquer un trouble de l'hématopoïèse.

Plus délicat est de se demander *comment les rayons X peuvent agir sur les cellules souches*. Exercent-ils une action directe sur les cellules embryonnaires, ou faut-il invoquer une action indirecte par suite des modifications du plasma qui pourraient s'expliquer par une polypeptidémie ou une action de leucocytolysines ? Ce sont des problèmes anciens et non encore résolus, et que j'ai déjà exposés en détail, avec W. Œttinger, en 1910, en étudiant les anémies et les processus leucolytiques survenant dans les leucémies au cours du traitement radiothérapique.

CONCLUSION

En terminant, je voudrais situer la place nosologique des leucémies. Nous sommes habitués d'observer des *maladies d'organes*, maladies du poumon, du cœur, nous connaissons des *maladies d'appareils*, maladies de l'appareil circulatoire et maladies de l'appareil réticulo-endothélial, avec la maladie de Gaucher de l'adulte, et la maladie de Niemann et Pick de l'enfance où se produit la surcharge lipoïdique des cellules réticulo-endothéliales. Or, à côté de ces maladies, il existe les leucémies, qui sont des *maladies de tissus*, ou, mieux, des *maladies de système*. On retrouve dans le foie, dans les ganglions, ce même déséquilibre de la formation sanguine avec des cellules non granuleuses dans la leucémie lymphoïde, avec des cellules granuleuses dans la leucémie myéloïde. Cette maladie de système permet de constater deux phénomènes pendant l'évolution chronique de la maladie : au début, formation de cellules adultes, puis lentement, dans les formes aiguës ou dans les formes chroniques lorsque la thérapeutique ne donne plus de résultats, apparition de cellules embryonnaires, de cellules immatures, et, à mesure que ces cellules embryonnaires augmentent, le pronostic subit une aggravation.

Les leucémies s'entourent de brumes impénétrables au point de vue pathogénique. Nous n'avons sur leur sujet que peu de connaissances; nous pouvons indiquer un traitement, mais nous n'obtenons que des réactions de terrain. Si notre thérapeutique cesse, immédiatement la maladie reprend son cours, jusqu'au moment où la résistance du malade est vaincue, et rien n'enraye alors l'évolution progressive. C'est un fait qui rapproche nos connaissances actuelles des leucémies de celles des cancers.

SUR UN CAS DE CHLOROMYÉLOSE OU CANCER VERT D'ARAN [1]

Cette maladie rare est d'un diagnostic d'autant plus difficile que la couleur verte qui caractérise les tumeurs développées à la surface des os *plats*, comme le crâne, n'est décelable qu'au moment de l'autopsie. Cette maladie, décrite, il y a un siècle, par Allan Burns, dénommée chlorome par King en 1853 et cancer vert par Aran en 1854, est plus souvent observée chez l'enfant que chez l'adulte.

SA FRÉQUENCE. — E. Lennhardt, dans son article du *Traité de médecine des enfants* (1934, t. II, p. 918), en signale environ 150 observations chez des enfants de deux à cinq ans, dont 2 observations personnelles. E.-V. Kandel (2) réunit 129 cas américains, qu'il ajoute à 46 cas européens qu'il connaît en 1937, et insiste sur le fait que sur ce nombre seulement ment 15 sont âgés de plus de dix-huit ans. Il s'agit donc d'une maladie encore plus rare chez l'adulte. Il faut savoir qu'en plus de ses appellations classiques de chlorome et de cancer vert cette maladie a été aussi dénommée chlorome myéloïde, ou chloroleucémie myéloïde (Nægeli), ou chloromyélosarcomatose (Sternberg), ou chloromyélose, ou encore myélocytomes combinés (Ménétrier). Le mot de chloromyélose semble le plus significatif, car il exprime la nature prépondérante de la réaction médullaire et sa teinte verte.

SES SIGNES. — Classiquement chez l'enfant, où la maladie, peut-on dire, a toute son efflorescence, le tableau clinique peut être résumé, suivant Nægeli (3), dans la constatation des symptômes suivants : anémie avec fièvre, cachexie rapide, diathèse hémorragique, douleurs osseuses, tuméfactions « parostéales » (Askanazy), exophtalmie, paralysies des nerfs craniens, angine ou stomatite ulcéro-gangreneuse, adénopathies et splénomégalie, tumeurs cutanées ou manifestations eczématiques, figure sanguine de myélose (myéloblastes ou myélocytes) avec leucocytose importante, mort rapide avec une symptomatologie sanguine de leucémie aiguë. C'est à l'autopsie que la coupe des tumeurs parostéales et de la

(1) Leçon du 4 décembre 1943.
(2) E.-V. Kandel, Chloroma (*Arch. of Int. Med.*, 1937, t. LIX, p. 691-704).
(3) O. Nægeli, *Blutkrankheiten und Bluldiagnostik*, 1931, 5e édit., p. 484.

moelle osseuse fait découvrir la coloration « vert-pistache » ou « vert-de-gris » caractéristique. Cette coloration verte manque parfois, mais le complexe anatomo-clinique est tellement le même qu'il autorise le classement dans ce même groupe de myéloses, et ce sont les tumeurs apparues surtout à la surface du crâne qui le légitiment.

Mais il est possible, chez l'adulte, d'observer des chloromes sans tuméfactions osseuses, mais avec coloration verte de la moelle osseuse, ce sont les faits de Türk, Fabian, Wetter, Butterfield, I. Lehndorff, Nægeli, etc. C'est aussi le cas dans l'observation suivante :

Fait clinique. — C'est pour un purpura et pour un syndrome pharyngé que Mme V..., âgée de quarante-neuf ans, exerçant la profession de brodeuse, entre, le 2 juin 1943, à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Certes, pendant l'hiver 1941-1942, cette malade, réduite au chômage et dans la misère, ne se nourrit qu'aux soupes populaires. Il semble qu'à plusieurs reprises elle ait présenté des poussées de purpura, surtout pendant les saisons froides. Si bien que l'apparition du purpura actuel, il y a trois semaines, n'attira pas particulièrement l'attention. Ce n'est que lorsque se développèrent, une semaine plus tard, de la dysphagie, une dysphonie manifeste et des hémorragies gingivales que la malade commença à s'inquiéter, consulta à son dispensaire, puis finalement fut hospitalisée à l'Hôtel-Dieu. Ces symptômes s'accompagnèrent, d'ailleurs, d'une extrême fatigue, d'une céphalée intermittente et de vertiges avec bourdonnements d'oreille.

Les antécédents ne nous apportent que peu de renseignements : des bronchites à répétition depuis 1923 avec fréquentes poussées de dysphonie, une aménorrhée depuis quatre ans, des troubles digestifs fréquents sous forme de diarrhée avec coliques depuis deux ans, et quelques épistaxis dans ces derniers temps. Cette malade n'a jamais travaillé dans le benzol et n'a subi antérieurement aucun traitement sulfamidé ou arsenical.

A son entrée, le 2 juin 1943, cette malade frappe par son anémie, qui lui donne un teint jaune cireux. Elle se plaint surtout, outre une légère céphalée, de douleurs vives dans la bouche. Sa température est à 37°,6 et son pouls à 76.

L'examen bucco-pharyngé révèle sur la voûte palatine une phlyctène hémorragique allongée dans le sens antéro-postérieur sur la ligne médiane et, au niveau du plancher de la bouche, au niveau du frein de la langue, une ulcération nécrotique, non indurée, de contour irrégulier, saillante et encadrée latéralement par deux petites ulcérations hémorragiques plus ou moins noirâtres. Rien au niveau des joues et des gencives.

A côté de ce syndrome buccal, il existe une éruption purpurique qui prédomine au niveau des membres inférieurs. Ce sont des petites pétéchies de 1 à 2 millimètres de diamètre, plus ou moins arrondies, bien limitées, irrégulièrement espacées les unes des autres, indolores, ne s'accompagnant pas de prurit. On les voit prédominer à la face antérieure des cuisses et des jambes, elles sont moins nombreuses au niveau des bras et des avant-bras, beaucoup plus discrètes au niveau du tronc. A côté de ces pétéchies, on remarque encore la présence de plusieurs ecchymoses, la plus étendue au niveau du tibia gauche, que la malade attribue à une chute qu'elle aurait faite il y a huit jours environ, et enfin deux petites ecchymoses dans la région dorsale.

L'examen viscéral montre :

Un abdomen météorisé dans son ensemble ;

Une petite splénomégalie accessible au-dessous du rebord costal dans l'inspiration ;

Un foie légèrement débordant, de consistance ferme et régulière, indolore à la pression et mesurant 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire ;

Au cœur, un souffle anémique mésosystolique et endapexien sans irradiation ;

Une tension artérielle de 14-6 ;

Aux poumons, quelques râles de bronchite disséminés.
Rien au système nerveux.
L'examen des urines ne signale ni sucre, ni albumine, ni pigment biliaire.

EXAMEN HÉMATOLOGIQUE :

Temps de saignement, 9 minutes. Temps de coagulation, 6 minutes. Signe du lacet +.
Hémogramme du 4 juin 1943 : globules rouges, 891 000 ; globules blancs, 900. Hémoglobine, 55 p. 100.
Équilibre leucocytaire : polynucléaires neutrophiles, 28 ; lymphocytes, 40 ; grands lymphocytes, 2 ; monocytes, 4 ; promyélocytes, 3 ; myélocytes neutrophiles, 23.

Que signifie cet examen de sang ?

Qu'il existe :

Une *anémie profonde*, 891 000 globules rouges, avec une valeur globulaire haute, en raison des 55 p. 100 d'hémoglobine ;

Une *leucopénie importante* avec, dans la formule leucocytaire, diminution des polynuclaires neutrophiles en proportion d'une *augmentation des myélocytes neutrophiles*. Pas de myéloblastose.

Il s'agit d'une anémie leucopénique myélocytaire, formule curieuse et assez inattendue en hématologie.

DIAGNOSTIC HÉMATOLOGIQUE. — Devant une symptomatologie aussi complexe, nous devions hésiter pour le diagnostic, car l'examen du sang nous apportait deux renseignements contradictoires sous forme de la leucopénie globale à 900 globules blancs et la myélocytose neutrophile à 23 p. 100.

Comme cette malade avait fait antérieurement du purpura et que les conditions actuelles d'alimentation pouvaient avoir créé une carence en vitamine C, nous avons pensé à un *scorbut*. Mais, si nous trouvions l'association de purpura et d'hémorragies buccales, certains symptômes manquaient, dont la valeur diagnostique est importante ; les ecchymoses étendues sous-périostées, ici les taches ecchymotiques étaient discrètes et superficielles ; enfin la gingivite hémorragique avec gencives violacées et bourgeonnantes, les lésions buccales de notre malade n'étaient pas gingivales, mais consistaient en hémorragie de la voûte palatine en arrière du rebord alvéolaire et en hémorragie du plancher de la bouche. Pour être certain, il nous fallait faire un dosage de l'ascorbicurie.

Un *dosage d'acide ascorbique* des urines donne un taux de $2^{mgr},07$ le 4 juin, de 2 milligrammes le 7 juin.

Du 5 au 14 juin, la malade reçoit en piqûres, chaque jour, 300 milligrammes d'acide ascorbique :

Le taux dans les urines est de : $4^{mmgr},4$ p. 100 le 9 juin ;
$8^{mmgr},9$ p. 100 le 10 juin ;
$0^{mmgr},135$ p. 100 le 11 juin ;
$0^{mmgr},350$ p. 100 le 12 juin.

Cette épreuve montre nettement que notre malade ne présente pas de déficit en acide ascorbique, et que le purpura et les hémorragies buccales, comme nous l'avions craint avant les examens du sang, ne relèvent pas d'un scorbut.

Un simple *purpura hémorragique* ne pouvait nous donner plus de satisfaction. L'importance de l'anémie à 891 000, l'altération profonde de l'état général, la leucopénie et la formule leucocytaire entièrement bouleversée constituaient toute une série d'arguments qui militaient contre ce diagnostic.

La classique *anémie aplastique* d'Ehrlich s'accompagne bien à la fois d'une anémie intense et d'un processus hémorragique, et l'examen du sang décèle, comme dans notre observation, une leucopénie constante et progressive, mais, s'il y a hypopolynucléose, les myélocytes granuleux manquent d'une façon complète sur les lames de sang, contrairement à ce que nous voyons chez notre malade. Il y a aplastie globale. Si dans certaines formes d'anémie plastique se manifeste une réaction globulaire de la moelle, ce n'est pas aux dépens des myélocytes granuleux, mais de cellules agranuleuses du type des cellules souches (myéloblastes ou lymphoblastes).

L'*aleucie hémorragique* se rapproche de la précédente par son évolution aiguë, son anémie, ses hémorragies diffuses, et aussi par sa leucopénie progressive. Mais, comme dans l'*agranulocytose* de Schultze, cette leucopénie porte surtout sur tous les éléments granuleux, polynucléaires et myélocytes. Or c'est bien l'association paradoxale de l'anémie, de la leucopénie et de la myélocytose qui caractérisait notre observation.

Aussi, dès cette époque, avons-nous soulevé l'hypothèse d'une *leucémie aiguë leucopénique* ou d'une *cryptoleucémie aiguë*. Il y avait, dans cette évolution rapide, des symptômes qui nous orientaient vers ce diagnostic : l'importance de l'anémie et les hémorragies cutanéo-muqueuses. Seulement, la présence sur les lames de sang ou les frottis de moelle osseuse de cette charge anormale en myélocytes granuleux, au lieu des cellules indifférenciées agranuleuses de la leucémie aiguë, ne pouvait autoriser un semblable diagnostic.

Une *leucémie myéloïde aiguë* aurait eu une évolution moins brutale, et nous n'aurions pas observé à ce degré la leucopénie, tout en constatant une rate plus volumineuse.

Finalement, ce fait nous semblait s'insérer entre l'anémie aplastique et une myélose anormale.

SUITE DE L'OBSERVATION. — Voyons la suite de l'observation.

Le 8 juin 1943, l'état général s'est amélioré, mais la fièvre est montée à 38°,3.

Les éléments purpuriques des membres inférieurs sont en voie d'effacement, seules persistent les ecchymoses.

Du 4 au 8 juin 1943, l'état de notre malade s'altère rapidement. Elle tombe dans une somnolence profonde et répond de moins en moins à l'interrogatoire. Son

anémie s'accentue, les téguments et les muqueuses se décolorent. La température s'élève progressivement à 38°, et le pouls s'accélère à 100.

Du côté de la bouche, nous voyons successivement la phlyctène hémorragique du voile s'exulcérer et découvrir une muqueuse saignante et ensuite apparaître, au niveau de l'amygdale droite, une angine ulcéro-nécrotique dont l'ulcération anfractueuse et grisâtre creuse l'amygdale et s'entoure d'un liséré hémorragique ; cette angine s'accompagne d'une réaction ganglionnaire bilatérale. Cette lésion fait penser à l'angine agranulocytaire.

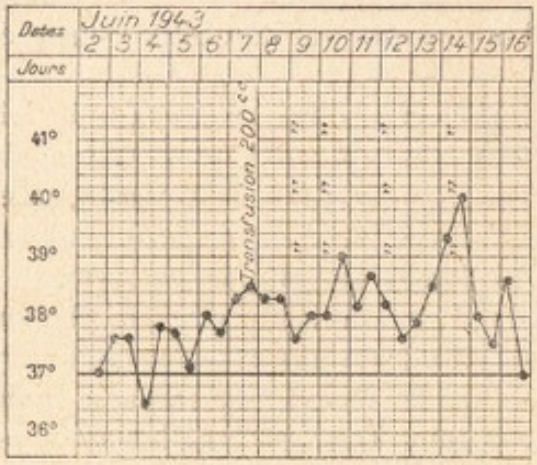


Fig. 15. — Tracé thermique de chloromyélose.

Un examen du larynx montre son intégrité. L'altération de la voix peut venir d'une parésie du voile et du pilier droit.

Une transfusion sanguine de 200 centimètres cubes est faite le 7 juin.

Du 8 au 16 juin 1943, le traitement consiste en même temps que l'administration d'acide ascorbique en injections quotidiennes de pentoses nucléotides R. C., en quatre transfusions de 200 centimètres cubes, et en injections d'extrait hépatique

Et cependant la température s'élève progressivement entre 38° et 39°. L'état général s'aggrave encore, malgré les améliorations passagères sous l'effet des transfusions. La torpeur se prononce, et bientôt apparaît un coma. L'ulcération amygdalienne se creuse et s'étend ; elle se recouvre d'un caillot noirâtre. Les gencives saignent sans arrêt. Une hémorragie intestinale de sang rouge apparaît le 15 juin 1943.

Le 16, apparaît un ictère généralisé de teinte pâle, les conjonctives sont à peine colorées, et, dans le coma, on remarque que les membres du côté droit tombent plus lourdement sur le plan du lit, ce qui fait soupçonner une hémiplégie droite.

La mort survient à 17 h. 30.

ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

Les examens du sang font assister à la marche progressive de cette anémie qui, en douze jours, passe, malgré cinq transfusions de 200 centimètres cubes, de 2 480 000 à 960 000. L'hémoglobine devient rapidement indosable. Les plaquettes, dès le début, sont considérablement abaissées et, dans une certaine mesure, expliquent le purpura des premiers jours. Au début, la leucopénie est telle (900), avec 28 p. 100 de polynucléaires granuleux, qu'on aurait toutes les raisons de penser à une agranulocytose s'il n'y avait l'augmentation des myélocytes neutrophiles. Mais, après le 10 juin, la formule leucocytaire change, le nombre des leucocytes passe le 14 à 10 000 et le 16 à 27 000. Cette leucocytose a d'ailleurs un prélude. Dès le début, on trouve sur l'hémogramme une myélocytose manifeste, malgré la leucopénie du début; le nombre des myélocytes, y compris les métamyélocytes et les promyélocytes, passe, de 26 p. 100 le 4, à 49 p. 100 le 7, à 58 p. 100 le 9, à 56 p. 100 le 11, à 73 p. 100 le 14, et enfin à 82 le 16.

La formule leucocytaire devient donc rapidement myélocytaire et prend en quelques jours la figure d'une leucémie myéloïde chronique.

Les *myélogrammes* témoignent encore de cette réaction myélocytaire, presque pure, sans manifestations érythroblastiques importantes.

Si donc, au début, on pouvait penser à une agranulocytose ou, mieux, à une aleucie hémorragique avec tout son cortège clinique, anémie, purpura, angine ulcéreuse et ulcérations muqueuses à tendance hémorragique, rapidement se manifeste une leucocytose à myélocytes, d'abord qualitative, puis quantitative, en tout cas annoncée par activation myélocytique médullaire. En reconstituant l'ensemble de ces symptômes et leur groupement dans le temps, nous avons conclu à une leucémie à myélocytes à évolution aiguë, avec myélocytose d'abord qualitative, puis tardivement quantitative.

HÉMOGRAMMES

	4-6-43	7-6-43	9-6-43	11-6-43	14-6-43	16-6-43
Gl. rouges	2 480 000	1 410 000	1 480 000	1 318 000	903 000	960 000
Gl. blancs	900	2 500	1 550	1 700	10 000	27 000
Hémoglobine	55	»	»	»	»	»
Plaquettes	45 000	110 000	»	»	»	»
Poly-neutro	28	22	13	12	9	10
Poly-éosino	»	»	1	0	0	»
Poly-baso	»	»	»	»	»	»
Monocytes	4	3	1	0	1	»
Grands lymphocytes	2	6	8	11	1	»
Lymphocytes	40	20	24	27	9	3
Méta-myélo-neutro	»	12	7	1	8	7
Myélo-neutro	23	32	43	45	64	68
Promyélocytes	3	5	2	24	8	7
Myéloblastes	»	»	1	»	2	5
Normoblastes, p. 100	»	5	»	1	1	6
Cellules de Türk	»	»	1	»	»	»
Réticulocytes, p. 100	»	5	»	»	3,7	»
Corpusculins	»	»	»	»	4	»

MYÉLOGRAMMES

Moelle sternale.	4-6-43	8-6-43
Poly-neutro	»	»
Poly-éosino	»	»
Myélo-neutro	80	69
Myélo-éosino	5	1
Promyélo	5	10
Métamyélo	»	»
Cellules souches ou myéloblastes	10	6
Poly-neutro	»	3
Poly-éosino	»	0
Monocytes	»	0
Grands lymphocytes	»	1
Petits lymphocytes	»	1
Normoblastes, p. 100	30	1

Nous avions, en cours d'évolution, demandé des examens complémentaires :

L'examen du fond de l'œil pratiqué le 9 juin a montré :

Une anémie conjonctivale intense ;

Des pupilles paresseuses et de grosses hémorragies des vaisseaux centraux avec des papilles pâles non œdémateuses.

L'examen du larynx, le 5 juin, ne décèle aucune lésion laryngée, plusieurs hémorragies punctiformes de la muqueuse bucco-pharyngée et une ulcération nécrotique de l'amygdale droite.

Ces examens n'apportaient rien de neuf et ne faisaient que souligner la tendance hémorragipare de cette *leucémie aiguë à myélocyles*.

Le diagnostic découlait de l'ensemble des signes, épaulé par l'étude des hémogrammes et des myélogrammes. Il ne pouvait pas être discuté et, comme toute cause manquait à l'origine de cette affection, on pouvait conclure à sa nature cryptogénétique.

ÉTUDE ANATOMIQUE

L'autopsie est pratiquée sous la direction du professeur Leroux, le 17 juin 1943. Le cadavre apparaît profondément anémié et nettement teinté en jaune par un léger ictère.

La rate, congestive, est augmentée de volume et pèse 270 grammes.

Le foie, augmenté de volume, présente à sa surface et sur sa coupe des taches lenticulaires gris rosé qui tranchent en clair sur le fond brun verdâtre du parenchyme, avec petites zones centrales légèrement ombiliquées correspondant à des canaux. Voies biliaires indemnes.

Les reins, très décolorés, présentent, avec leurs pyramides violacées, un aspect caractéristique d'une profonde anémie.

Les capsules surrénales, le pancréas ne présentent aucune lésion importante.

Rien d'important à signaler au niveau de l'estomac ou de l'intestin.

Au niveau des deux poumons, sur un fond de coloration pâle, tranchent des taches rosées ecchymotiques avec centre rouge. On voit surtout prédominer ces lésions au niveau de la face antéro-externe ou médiastinale. Sur la tranche de section apparaît un purpura disséminé dans le lobe supérieur, tandis qu'au niveau du lobe inférieur domine une condensation légère œdémateuse, mais violacée. Le lobe inférieur gauche, plus spécialement, semble plénisé, avec des taches grisâtres ressemblant à de la broncho-pneumonie.

Il existe dans le péricarde un exsudat hémorragique, avec une plaque précordiale de péricardite fibrineuse très localisée.

Le myocarde présente de multiples suffusions hémorragiques, sous-péricardiques de la face antérieure des deux ventricules et sur la face postérieure du ventricule gauche.

Aorte normale.

Aucune lésion importante au niveau des ganglions lymphatiques.

Au niveau du cerveau, on découvre, dans le pédoncule cérébelleux supérieur, nue hémorragie qui déborde dans le cervelet en direction de l'olive droite.

Rien dans les pédoncules cérébraux, mais, dans la capsule interne et dans

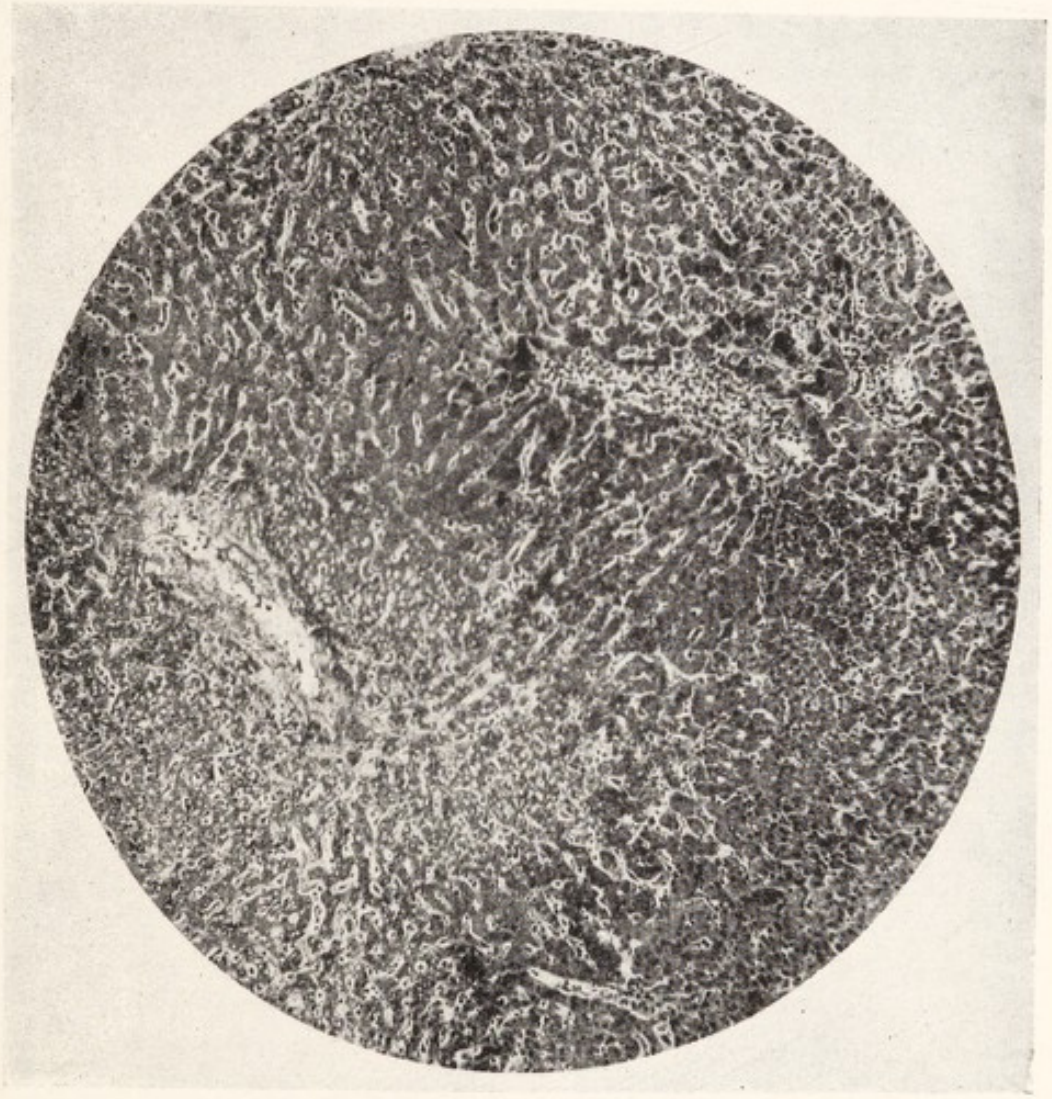


Fig. 16. — Foie (gros. 65). A côté de régions où le foie est de constitution à peu près normale avec une légère leucocytose dans les sinusoïdes, avec une légère infiltration leucocytaire des espaces portes, mais sans véritables lymphomes, apparaissent des zones centrées autour des centres lobulaires ou des espaces portes, où les noyaux ont disparu et où les cellules sont souvent frappées de dégénérescence graisseuse. Ces îlots sont des îlots de nécrose dégénérative aiguë, type atrophie rouge aiguë.

la couronne rayonnante des deux hémispheres, présence de nombreuses petites hémorragies qui prédominent au-devant du corps strié.

Les moelles osseuses sternale, costale, iliaque et fémorale apparaissent colorées nettement en *vert-pistache* (vert de vessie des peintres). Il n'existe pas sur la voûte osseuse du crâne, ni au niveau des autres os, la moindre tuméfaction néoformée de même aspect. Le chlorome est uniquement

médullaire. La teinte verte disparaît rapidement sous l'effet d'un processus d'oxydo-réduction, car on sait que l'eau oxygénée lui rend sa teinte primitive.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE

L'examen histologique du foie nous fit comprendre la raison des taches gris rosé qui nous avaient intrigués sur les coupes macroscopiques.

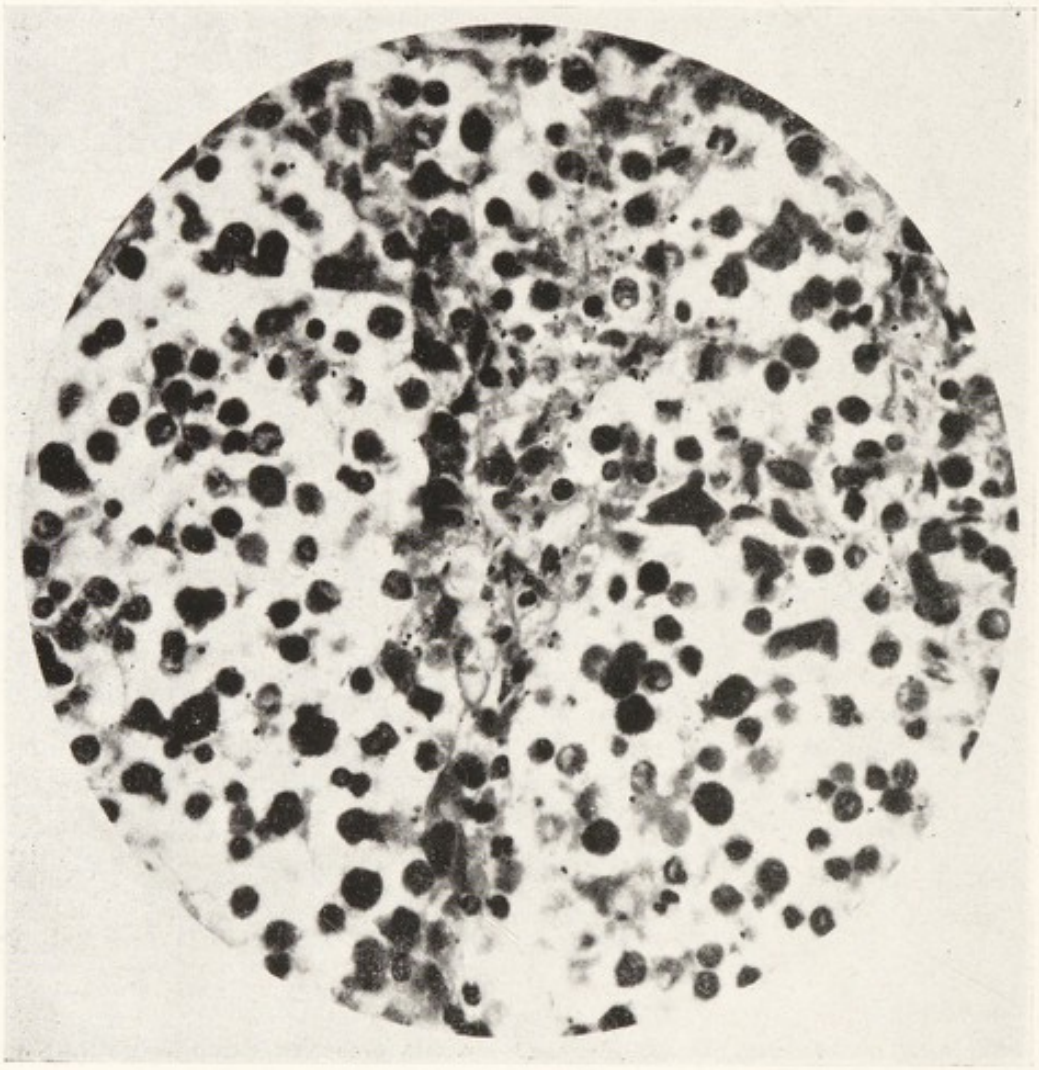


Fig. 17. — Poumon (gros. 480). Les alvéoles pulmonaires contiennent, à côté de grandes cellules alvéolaires, de nombreux myélocytes.

Le parenchyme hépatique est parsemé d'îlots de dégénérescence cellulaire, analogues à ce que l'on dénomme la nécrose de coagulation. Les travées conservent leur continuité tout en montrant un cytoplasme granuleux et vacuolaire dont les noyaux sont invisibles, ayant perdu toute faculté colorante. Ces îlots se disposent soit dans le centre du lobule hépatique, autour de la veine sus-hépatique, soit plus rarement autour

des espaces portes. Mais chaque fois apparaît, au centre de ces îlots, la cavité dilatée et vide soit de la veine sus-hépatique, soit de la veine porte dans l'espace de Kiernan. Cette dilatation vasculaire de ces vaisseaux témoigne ainsi du caractère atrophique de cette lésion et permet d'affirmer l'existence d'une atrophie rouge aiguë parcellaire. Par ailleurs, les cellules bordantes de certains vaisseaux centro-lobulaires apparaissent

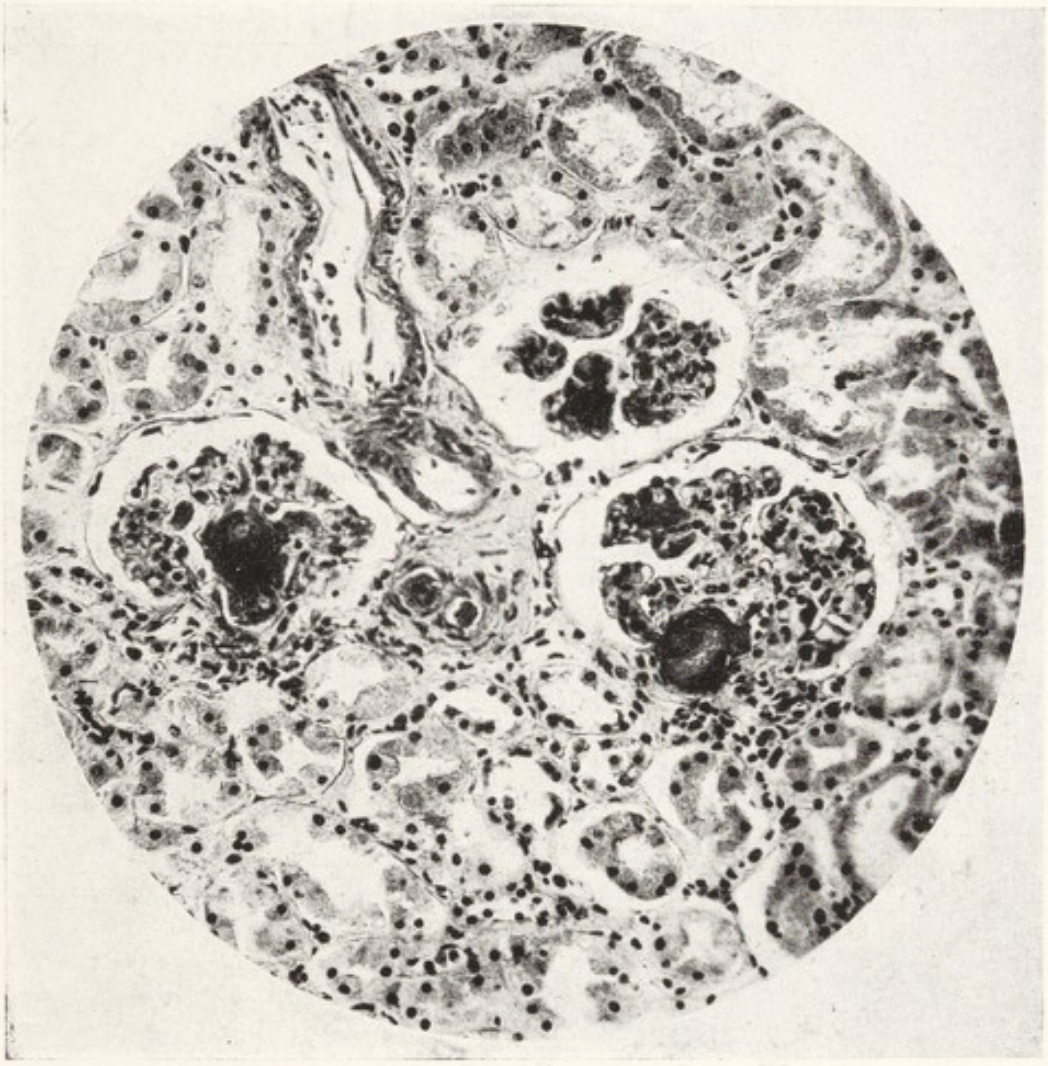


Fig. 18. — Reins (gros. 180). Les reins sont presque indemnes, compte tenu de la dégénérescence cadavérique des tubes contournés. Ils ne présentent aucun lymphome, et l'infiltration interstitielle est réduite. Par contre, on voit, dans les trois glomérules, trois foyers de thrombose avec petits foyers hémorragiques. Cette thrombose est semblable à celle que l'on retrouve dans certains vaisseaux du poumon.

chargées, malgré leur dégénérescence, en pigments biliaires, témoignant ainsi de la relation qui pouvait unir ces îlots dégénératifs avec l'ictère qui était apparu dans les derniers jours de cette maladie. Nous avons recherché, avec le professeur Leroux, sur les coupes de foie les raisons de ces îlots de dégénérescence sans les trouver.

On ne trouve dans les régions saines du foie aucune trace de thrombose vasculaire. Les sinusoïdes du lobule contiennent un nombre à peine anor-

mal de leucocytes, parmi lesquels on reconnaît des myélocytes. Au niveau des espaces portes, on voit par endroits une accumulation anormale de cellules lymphoconjonctives avec quelques myélocytes, mais on ne peut penser aux îlots cellulaires si denses que l'on rencontre à ce niveau dans les leucémies. En somme, ce foie présente des îlots d'atrophie rouge aiguë sans que la raison en puisse être découverte sur les coupes.

Dans les poumons, les lésions sont beaucoup plus polymorphes. Suivant

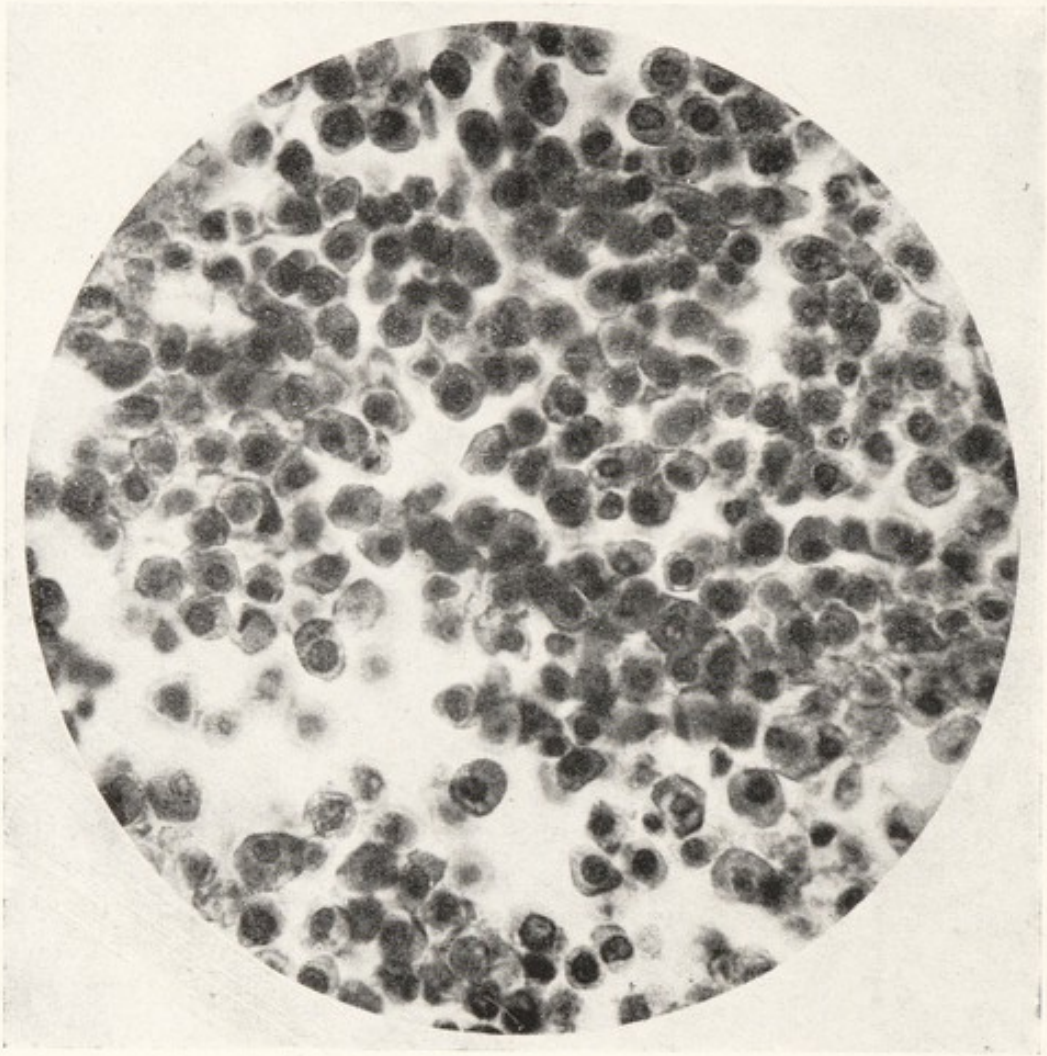


Fig 19. — Moelle osseuse (gros. 800) [pièce d'autopsie]. La moelle est formée par la juxtaposition de cellules mononucléées à protoplasma étendu et légèrement granuleux ; sur les frottis colorés au May-Grunwald-Giemsa, ces cellules sont non des myéloblastes, mais des myélocytes à granulations neutrophiles.

les régions, trois ordres de lésions sont visibles : des zones où les lobules sont distendus par des masses albumineuses d'œdème, encerclées qu'elles sont par des capillaires à densités leucocytaires anormales avec présence de myélocytes, des zones où les lobules sont distendus par une accumulation de leucocytes, comme on en trouve dans l'hépatisation grise ou dans la broncho-pneumonie, enfin des foyers hémorragiques infiltrés de glo-

bules rouges et de pigment. Par ailleurs, se trouvent des vaisseaux frappés d'une thrombose fibrinoïde récente, infiltrée de leucocytes et semblant en voie d'organisation, dont résultent vraisemblablement quelques foyers frappés de dégénérescence amorphe et qui peuvent être considérés comme de petits infarctus.

Au niveau de la rate, contrairement à ce que l'on voit dans les leucémies, les îlots de Malpighi, quoique réduits en étendue, sont encore nettement visibles. La lésion se localise au niveau de la pulpe, dont les cordons apparaissent à la fois congestifs et infiltrés de nombreux leucocytes, parmi lesquels abondent des cellules à noyaux arrondis et à cytoplasme étendu qui paraissent être des myélocytes.

Les reins sont relativement épargnés. Pas de lymphomes, mais une abondance anormale de leucocytes dans le sang, parmi lesquels on reconnaît des myélocytes. Les glomérules paraissent normaux, sauf en quelques points, des altérations du bouquet vasculaire pouvant faire penser à des thromboses d'une étendue minime et d'une limitation particulièrement réduite.

Quant aux capsules surrénales, aucune lésion ne les signale, sinon une surrénalite dégénérative globale avec disparition de la spongiocytose. Aucun lymphome n'y est visible. En somme, ce caractère réunit les surrénales aux autres viscères que nous avons examinés.

Enfin, l'examen du fémur et du sternum, après décalcification, découvre un épaississement considérable de la coque osseuse avec systèmes de Havers très serrés les uns contre les autres. Dans les espaces médullaires s'accumule une nappe très uniforme de cellules mononucléées à protoplasma apparemment non granuleux, avec noyaux ronds ou légèrement échancrés, à chromatine finement dessinée.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Le diagnostic anatomique gravite autour de la teinte verte des os. Celle-ci permet d'affirmer le chlorome. L'abondance de la myélocytose médullaire et sanguine autorise le diagnostic de chloromyélose, et cette constatation élimine le diagnostic de *chlorome lymphatique*.

Celui-ci, dénommé aussi chloroleucémie lymphatique par Nægeli, chlorolymphosarcomatose par Paltauf, chlorolymphadénose par Lehndorff, se signale par un tableau clinique semblable à la chloromyélose : fièvre, anémie, hémorragies, formations lymphomateuses des reins, du pancréas, de l'intestin, de la peau, de la choroïde. Souvent, on trouve de l'albuminurie, rarement de l'albumosurie de Bence-Jones. Seulement, la formule sanguine est de prédominance lymphatique avec lymphoblastes, et la moelle enregistre la prépondérance de la lymphoblastose avec transition avec les lymphocytes. Mais, d'après Nægeli, il est vraisemblable d'admettre que ces chloromes lymphatiques appartiennent presque tous à des chloromyéloses.

Dans l'observation qui nous intéresse, pareille discussion ne rencontre aucune raison, ni aucun argument qui puisse nous arrêter. Il s'agit nettement d'une chloromyélose, comme permettaient de l'affirmer tout d'abord le myélogramme, ensuite la courbe leucocytaire. L'étude anatomique faisait ajouter à ce diagnostic l'intervention tardive d'une atrophie rouge aiguë fragmentaire qui, survenant probablement sous l'effet de l'intoxication générale, apparut comme la cause de l'ictère terminal. Au premier abord, nous nous sommes demandé si la coloration verte de la moelle osseuse ne pouvait résulter de cette infiltration bilirubinique, mais la moelle osseuse ne donnait pas la réaction de Van den Bergh, coloration rose au diazonium, qui est un témoin fidèle de la présence de la bilirubine.

La recherche en lumière de Wood de la porphyrine au niveau de la moelle resta aussi négative. Cependant, d'après Thomas, la couleur verte de la chloroleucémie est due à une protoporphyrine, et J. Zeldenrust, W.-L.-C. Weer et J.-H. Nota (1), de Leyde, en décèlent de même la présence dans un cas de chloromyélose chez un enfant de trois ans et demi.

Pour compléter l'étude de ce pigment, disons encore que, dans ce fait, on ne pouvait invoquer la teinte d'un lipochrome. Si bien que la nature exacte de cette coloration verte n'est pas éclairée par l'étude de notre observation ; le problème, qui n'était pas résolu, reste encore posé.

Les lésions pulmonaires par leur polymorphisme montrent qu'au processus hémorragique dont nous avions vu les premières manifestations au niveau de la peau, sous forme de purpura, et au niveau de la muqueuse bucco-pharyngée, sous forme de l'ulcération hémorragique du plancher de la bouche et de l'amygdale droite, sont venues se surajouter des lésions d'une broncho-pneumonie probablement infectieuse terminale, et des thromboses vasculaires, d'ailleurs assez discrètes, comme nous en avons rapporté, avec Fauvet (2), à l'occasion d'une leucémie myéloïde, une observation beaucoup plus explicite, compliquée d'excavations du parenchyme pulmonaire.

Cette observation se signale surtout par DEUX CARACTÈRES SPÉCIAUX :

Un caractère clinique, sous forme des absences de tumeurs para-osseuses ;

Un caractère hématologique, sous forme de la leucopénie de début.

Nous avons vu que l'absence de *tuméfactions para-osseuses* avait été signalée par Türk, Fabian, Wetter, Butterfield, I. Lehndorff, Nægeli, etc...

Swanson (3), en 1932, décrit, au cours d'une chloromyélose, une leucopénie au voisinage de 1 000 globules blancs avec *syndrome agranulocytaire.* Une observation de U. Strasser (4) présente les mêmes particularités :

(1) J. Zeldenrust, W.-L.-C. Weer et J.-H. Nota, de Leyde, Over het chloroom en de oorzaak van zyn grœne Kleur (*Ned. T. Geneeskde,* 8 mai 1943, 87, p. 875-880).

(2) N. Fiessinger et J. Fauvet, Le poumon leucémique (*La Presse médicale,* n° 37, 29 avril 1941, p. 449).

(3) Swanson, *Amer. J. Dis. Children,* 44, 1932, p. 140-145.

(4) U. Strasser, Alenkämisch-leukopenische Chloromyélose (*Wien. Arch. Medizin,* 1934, 25, p. 133-144).

Il s'agit d'une juive obèse et hirsute de cinquante-huit ans qui avait subi, vingt ans plus tôt, un traitement radiothérapique pour un fibrome de l'utérus et qui, depuis dix ans, avait été traitée pour un ulcère de l'estomac avec melæna de temps à autre. Elle portait une lésion aortique syphilitique discrète.

En quelques jours, du 15 au 21 mars 1933, elle présenta un syndrome d'une particulière gravité : une anémie à 1 300 000, 35 p. 100 d'hémoglobine, avec une leucopénie de 1 100 qui tomba à 340 le 18 mars et qui remonta à 2 200 le 21. Seulement, comme chez notre malade, l'équilibre leucocytaire signalait 20 à 30 p. 100 de polynucléaires neutrophiles avec 12 à 42 p. 100 de myélocytes neutrophiles, et seulement 4 à 8 p. 100 de myéloblastes, quelques normoblastes et une réaction réticulocytaire nette. Il n'existait pas d'angine, et la mort survint à la suite d'une abondante hémorragie intestinale. A l'autopsie, les moelles osseuses des côtes, du fémur, etc., étaient fortement colorées en vert et traduisaient histologiquement une activité myélocytaire intense ; il n'existait ni adénopathies, ni splénomégalie.

E.-V. Kandel signale, en 1937, deux ou trois observations avec leucopénie extrême. Le début clinique peut se faire par une angine, mais la nécrose des gencives et le purpura apparaissent à la phase terminale quand la formule sanguine est nettement leucémique. Ces syndromes sanguins peuvent se signaler couramment par une myéloblastose, mais aussi, comme dans notre cas, par une myélocytose. A l'autopsie, on découvre la coloration verte de la moelle osseuse, rarement dans le foie, la rate ou les surrénales ; parfois cependant cette teinte verte se retrouve dans la corticalité rénale et au niveau des ovaires.

Les anomalies de notre observation de chloromyélose sont donc connues ; seulement, cette affection est loin de présenter, avec les observations rapportées, une analogie absolue. Des faits de cet ordre montrent que la chloromyélose peut avoir comme unique caractéristique la myélose, mais *une myélose sans forcément leucose*. D'ailleurs, nous avons vu que les coupes de parenchyme ne montrent pas les leucomes si caractéristiques de la leucémie, et qu'hématologiquement, avant la leucocytose terminale, existait une leucopénie à laquelle la myélocytose relative pouvait seule donner un sens. Dans la myélose leucémique, l'extension du processus au sang, d'abord, aux tissus, ensuite, est plus soutenue et plus manifeste.

Cette myélose est donc bien individualisée par sa limitation presque unique à la moelle osseuse. Elle se rapproche donc, même dans les cas qui ne s'accompagnent pas de tuméfactions para-osseuses, du sarcome osseux. Notre collègue le professeur Polonovski, à qui nous avions demandé l'aide chimique, a mis en évidence dans le sérum de cette malade de l'haptoglobine à la dose de 2,64 p. 1 000, donc à un taux qu'on ne découvre que dans les cancers et jamais dans les anémies (1). Normalement, le taux

(1) Henri-Édouard Brissaud, Étude clinique de l'haptoglobine (*Thèse de Paris*, 1941).

d'haptoglobine ne dépasse pas 1,3 tandis que dans les infections aiguës et dans les cancers ce taux se maintient entre 2 et 5.

Les chloromyéloses apparaissent, pour cette raison, comme une *maladie de transition entre les sarcomes osseux et les leucémies myéloïdes*. On s'explique dès lors la variabilité des formes qui, les unes, se rapprochent des leucémies aiguës à myéloblastes, ou des leucémies chroniques à myélocytes, tandis que les autres empruntent une part de leur symptomatologie aux sarcomes osseux à manifestations tumorales. Mais cette maladie de passage conserve encore toute son inconnue, au même titre d'ailleurs que ses voisines.

ÉRYTHROBLASTOSE DÉCALCIFIANTE [1]

Il est relativement fréquent d'observer, au cours des affections sanguines, des syndromes douloureux localisés ou diffus qui, apparaissant en premier lieu, constituent des causes importantes d'erreur de diagnostic. Dans ces cas, les examens hématologiques, hémogrammes et myélogrammes, permettent seuls d'orienter le clinicien. Il est classique d'insister sur les douleurs osseuses au cours des leucémies myéloïdes chroniques, quoique celles-ci soient relativement exceptionnelles. Elles prennent, par contre, une bien plus grande importance au cours des myélomes et des myéloses. Je voudrais insister sur une forme relativement rare de myélose : l'érythroblastose décalcifiante, qui, au plus haut point, présenta, au début, par l'importance et la diffusion de ses douleurs, une raison d'hésitations et d'errements.

OBSERVATION — Il s'agit d'un sujet de quarante-huit ans, marinier Belge d'origine, qui entra dans la Clinique médicale le 30 novembre 1943, pour une altération profonde de son état général et l'existence de douleurs diffuses prédominant au niveau des reins et de la région précordiale.

Son histoire douloureuse. — Ce malade a été soigné, depuis sept ou huit mois, pour une affection cardiaque, d'ailleurs imprécise, et a dû subir antérieurement plusieurs cures digitaliques. Mais, ce qui domine son histoire, ce sont des douleurs. Elles sont survenues surtout depuis le mois de mai 1943. Elles consistent en douleurs lombaires, avec irradiations en ceinture et dans les hanches, que l'on considère, au début, comme un lumbago. Leur persistance, malgré le traitement, leur exagération progressive, leur intensité le conduisent à consulter à l'hôpital Cochin. Des examens radiographiques, font poser le diagnostic de maladie osseuse par décalcification et s'ensuit une hospitalisation dans le service de chirurgie orthopédique du professeur Mathieu. Il en sort après quelques semaines, sans aucune amélioration.

Le 22 novembre, l'intensité d'une douleur thoracique, associée à une toux passagère, le conduit dans le service du professeur agrégé Bariéty, qui fait une radioscopie pulmonaire sans rien trouver.

Ainsi donc, voilà un sujet qui, pendant six mois, se plaint de douleurs lombaires avec irradiations en ceinture et dans les hanches, puis de douleurs thoraciques, sans que les examens radiologiques ne fassent constater qu'une décalcification osseuse. Or cette décalcification est fréquente par ces temps de famine, et il est logique de considérer ce sujet comme atteint de ces ostéopathies de carence. C'est le diagnostic que l'on ne manqua pas de poser. Mais, dès l'abord, un argument pouvait faire douter de l'exac-

(1) Leçon du 5 février 1944.

titude de ce diagnostic : l'absence d'amélioration par le repos, l'immobilisation et le traitement calcique et vitaminique.

Quand nous le voyons, le 30 novembre 1943, le malade nous apparaît pâle, déprimé, dans un véritable état de torpeur. C'est encore de douleurs qu'il se plaint. Celles-ci siègent au niveau de la région précordiale, il s'agit de douleurs diffuses à types de brûlures, dont l'intensité est telle qu'il en résulte une gêne de la respiration. Jamais jusqu'alors ces douleurs n'avaient atteint une telle violence, ni une telle continuité. Elles durent d'ailleurs sans accalmie depuis vingt-quatre heures. Et, cependant, on ne peut penser à des douleurs d'origine cardiaque, elles ne sont ni angoissantes, ni constrictives, elles n'irradient pas dans le bras gauche et ne s'accompagnent d'aucun des autres symptômes, affaissement tensionnel, tachycardie, fièvre, que l'on observe au cours des infarctus du myocarde.

Syndrome anémique. — Dès le premier examen, ce qui frappe, nous l'avons dit, c'est la pâleur cireuse de ce malade. Il répond à peine aux questions. Ses muqueuses sont décolorées. On découvre un souffle jugulaire intense.

A l'examen du cœur, on trouve la pointe dans le cinquième espace intercostal, au niveau de la ligne mamelonnaire. L'anémie est si profonde que l'on a tendance facilement à considérer comme d'origine anémique les souffles entendus au niveau de la région précordiale. En effet, le souffle systolique de la pointe est *doux* et n'irradie pas dans l'aisselle. Il s'accompagne par moments d'un dédoublement du deuxième bruit. De même, le souffle systolique de la base semble nettement anémique, car il est de moyenne intensité. Mais ce sujet est aussi un artérioscléreux. Ses artères sont dures et sinueuses, et l'artère humérale présente le signe de la sonnette. Il est donc possible que cette sclérose vasculaire puisse expliquer dans une certaine mesure le souffle systolique de la base. En tout cas, ces signes peuvent expliquer que, depuis sept mois, ce malade ait été si souvent soigné comme un cardiaque.

Son pouls est régulier, bien frappé, à 68 par minute, avec une tension normale de 14-9.

Rien de spécial par ailleurs. Rien d'anormal au niveau des poumons. Le foie ne paraît pas particulièrement volumineux. Il mesure 12 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La rate ne déborde pas le rebord costal. Cependant, le 2 février, nous observons une augmentation nette du volume du foie, qui déborde le rebord costal et mesure 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

LA CAUSE DES DOULEURS

Cherchons maintenant les *raisons qui pourraient expliquer ces douleurs*.

La pression du sternum et des tibias est douloureuse. Aux membres inférieurs, outre un hygroma prérotulien gauche, il n'existe aucun trouble réflexe, la pression des masses musculaires n'est pas douloureuse. Pas de signe de Lasègue. Aucun trouble de la sensibilité superficielle ou profonde. L'examen reste donc entièrement négatif.

Il en est de même de l'examen du rachis. La douleur subjective prédomine au niveau de la région lombaire, et cependant, à ce niveau, il n'existe pas de point douloureux précis. On ne découvre ni gibbosité, ni ressaut vertébral. La colonne reste souple dans les mouvements de flexion et d'extension. Il est donc impossible de penser à un mal de Pott, et l'on ne découvre aucun abcès froid qui en serait la traduction, ni dans les fosses iliaques, ni dans les régions inguinales.

Au niveau des articulations des membres, on ne trouve aucune trace de rhumatisme chronique, ni de manifestations similaires.

Après ces examens, la cause des douleurs continue à nous échapper. Parler de douleurs rhumatismales est se satisfaire facilement dans la sonorité d'un mot. Frappés de la pâleur de ce malade, nous soupçonnons une raison plus importante de ces douleurs. Le diagnostic, pour être possible, nécessite un examen plus complet.

Les urines sont de couleur normale, elles ne contiennent ni albumine, ni sucre, mais on y décèle de l'acétone. Ces corps cétoniques auraient, au premier abord, pu faire penser à un diabète en période d'acidose. Seulement, notre malade n'est pas glycosurique, et, s'il est polyurique, il ne présente aucun signe de diabète et encore moins d'intoxication cétonémique. Sa réserve alcaline est de 36. Son acétonurie résulte de l'atteinte de son état général et de l'inanition relative dans laquelle il nous arrive.

LES SIGNES HÉMATOLOGIQUES

Au demeurant, les examens ultérieurs découvrent l'importance de son affection sanguine sous forme d'une érythroblastose.

D'ailleurs, le 2 décembre 1943, donc quarante-huit heures après son entrée dans le service, ce malade sort de sa torpeur. Il ne reste plus, pour nous occuper, que son syndrome hématologique et son syndrome radiologique.

Le syndrome hématologique comprendra :

Les hémogrammes ;

Les myélogrammes ;

Les analyses diverses.

Puis nous étudierons :

Le diagnostic hématologique,

pour garder en dernier lieu :

Les signes radiologiques qui nous expliquent l'importance et la durée des douleurs.

Les frottis de moelle osseuse montrent de véritables amas de proérythroblastes et de normoblastes. On trouve sur les frottis des mégacaryocytes.

Résistance globulaire :

9 décembre 1943 : $H^1 = 48$; $H^2 = 44$; $H^3 = 38$.

Sédimentation globulaire : 140 m. en une heure.

Temps de coagulation : 9 minutes ; temps de saignement : 4 minutes 20 ; lacet négatif.

Analyses diverses :

Rose bengale : 30 décembre 1943, 0.

Bordet-Wassermann : 2 décembre 1943, 0.

Tubage gastrique, épreuve à l'histamine :

	Acidité libre.	Acidité totale.
Avant	0	0,584
15 minutes	0	
30 minutes	0	0,803
45 minutes	0	0,730
60 minutes	0	1,022

Calciurie : 13 décembre 1943, 0,700 ; 10 janvier 1944, 1,00 au lieu de 0,25 à 0,50.

Albuminosurie : réaction de Bence-Jones négative.

Métabolisme basal : + 24,2 p. 100.

Examen du fond de l'œil : 11 décembre 1943, quelques hémorragies punctiformes à l'œil gauche, avec exsudat de la région maculaire.

Examen du larynx: 7 décembre 1943, œdème du pilier postérieur gauche ; pas d'autres lésions pharyngo-laryngées.

Examens chimiques du sang: haptoglobine, 0,72 (Polonovski).

Protides : 6 décembre 1943. Sérum-albumine, 42,80 ; globuline, 34,95 ; protides totaux, 77,75. 5 janvier 1944. Sérum-albumine, 25,60 ; globuline, 84,80 ; protides totaux, 110.

Chlore : chlore globulaire, 2,69 ; chlore plasmatique, 3,69. R. = 0,7.

Cholestérol : 6 décembre 1943, 2,07.

Glycides : 1er décembre 1943, 1,66 ; 9 décembre 1943, 0,95.

Urée : 1er décembre 1943, 0,95.

Bilirubine : 9 décembre 1943, 6 milligrammes. Réaction indirecte de bilirubinoglobine.

Réserve alcaline : 1er décembre 1943, 36.

Potassémie : 11 décembre 1943, 339 p. 1 000.

Calcémie : 30 décembre 1943, 110.

Phosphorémie : 30.

Phosphatase : 0,9 unité Bodansky.

Parcourons ces nombreuses analyses :

Dans les hémogrammes, nous découvrons une *anémie profonde normo- et hypochrome.* Depuis le début de décembre, malgré les traitements institués, injections d'extrait hépatique, traitement vitaminique B_1 et C, et six transfusions sanguines de 200 centimètres cubes, cette anémie se maintient sans grand changement ; elle oscille entre 1 300 000 et 200 000.

Le nombre des leucocytes est, par contre, normal, et la formule sanguine leucocytaire, malgré des variations certaines, ne montre qu'une myélocytose qui se maintient, le plus souvent, en tenant compte des méta- et promyélocytes, entre 5 et 27 p. 100. Il y a une myélocytose constante qui prouve, en somme, l'importance de la réaction médullaire.

Mais le trouble le plus important réside dans une *érythroblastose* de type normoblaste qui varie de 20 à 57 pour 100 leucocytes. Or ces normoblastes sont bien des globules rouges embryonnaires normaux. On ne voit aucune mégalocytose. Les dimensions des globules rouges sont normales. Il existe cependant une polychromatophilie et une élévation notable à 18 p. 100 des réticulocytes.

Les myélogrammes confirment l'intensité de cette réaction érythroblastique.

HÉMOGRAMMES

	1-12-43	7-12-43	13-12-43	21-12-43	28-12-43	4-1-44	16-1-44	25-1-44
Gl. rouges	1 505 000	1 333 000	1 660 000	1 400 000	2 200 000	1 580 000	2 030 000	2 050 000
Gl. blancs	8 400	11 700	2 200	9 000	13 000	4 500	8 000	10 000
Hémoglobine	25	20	»	»	»	22	35	»
Réticulocytes	»	18	»	»	»	»	»	6
Plaquettes	»	»	185 000	»	»	»	»	»
Poly-neutro	72	70	32	72	47	46	36	46
Poly-éosino	0	1	2	0	1	1	0	4
Grands mono	1	1	4	0	0	1	12	2
Grands lympho	1	4	1	8	4	8	13	0
Lymphocytes	21	1	21	10	22	14	14	9
Promyélo	»	5	1	»	3	2	2	5
Myélo-neutro	5	10	16	1	14	16	15	24
Métamyélo	»	5	1	9	6	9	4	9
Indifférenciées	»	6	0	»	3	»	4	»
Normobl., p. 100	43	29	20	21	19	31	49	9
Érythrobl. ortho	»	5	»	»	9	10	8	»
Érythrobl. baso	»	»	»	»	1	»	»	3
Proérythroblastes	»	»	1	»	»	»	1	27
Corps de Jolly	2	»	»	»	»	»	»	»

MYÉLOGRAMMES

	27-12-43	3-1-44
Polynucléaires neutrophiles	10	14
Polynucléaires éosinophiles	0	1
Indifférenciées	1	6
Promyélocytes	»	1
Myélocytes neutrophiles	6	2
Métamyélo	3	0
Normoblastes	15	16
Proérythroblastes basophiles	43	23
Proérythroblastes orthochromatophiles	43	37

L'étude de la moelle osseuse nous fait assister à l'évolution entière de cette érythroblastose. Au début, on trouve le proérythroblaste, dont le protoplasma fortement basophile contient un noyau arrondi à chromatine finement granuleuse portant un ou deux nucléoles, dont certains éléments ont les dimensions du macroblaste. Puis c'est l'*érythroblaste basophile*, dont le cytoplasma a la même basophilie, mais dont le noyau appa-

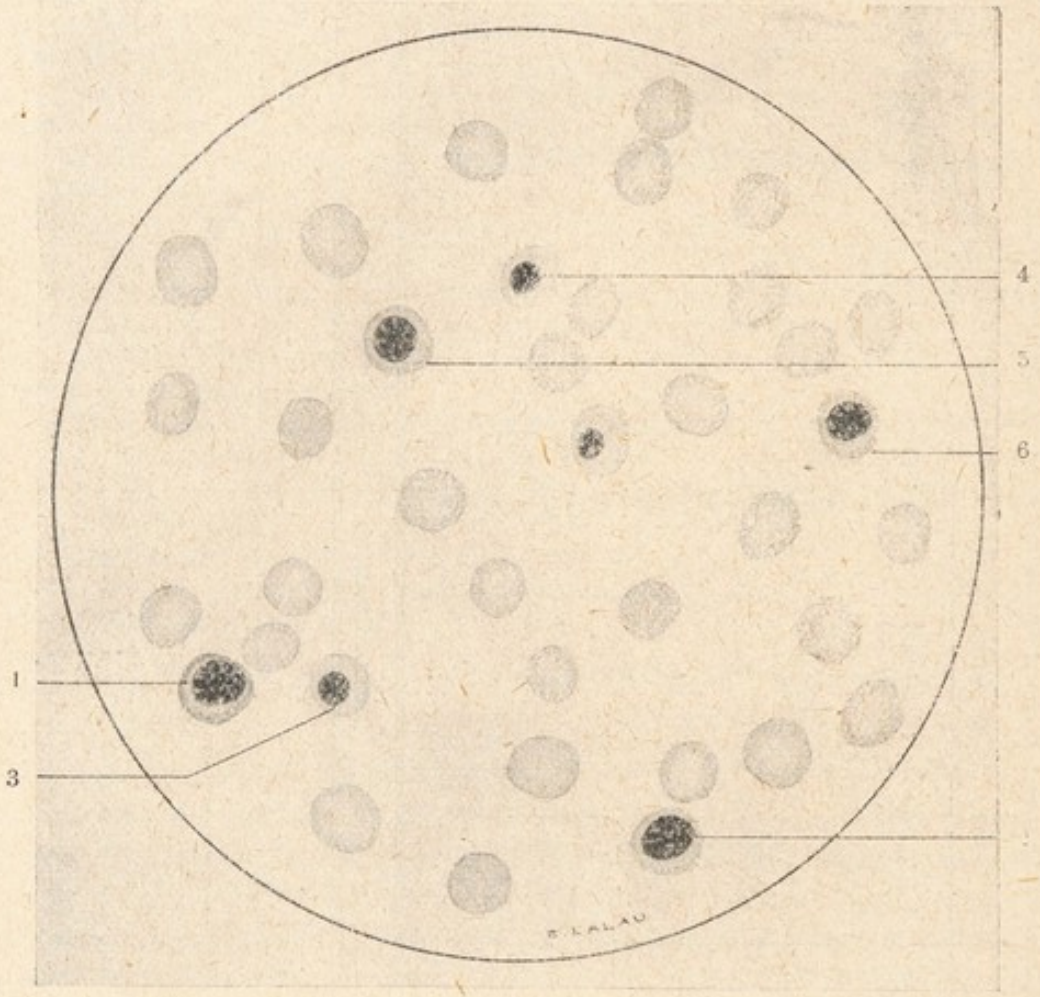


Fig. 20. — Aspect d'une lame de sang.
Réaction normoblastique, montrant en bas deux érythroblastes (1, 2); au milieu, deux normoblastes (3, 4), en haut, deux érythroblastes orthochromes (5, 6).

raît plus petit, plus dense et sans nucléole. Ce noyau se contracte encore dans l'*érythroblaste polychromatophile*, dont le cytoplasme, moins basophile, contient déjà de la substance éosinophile. Puis cette acidophilie s'accuse avec la même teinte que celle du globule rouge dans l'*érythroblaste orthochromatophile ou acidophile* qui, dans sa forme courante, prend le nom de normoblaste pour perdre son noyau et devenir l'érythrocyte normal ou normocyte. Le sang peut contenir ces différents éléments dans l'érythroblastose, mais c'est au niveau de la moelle qu'on les trouve surtout réunis dans un état de densité marquée.

Nous n'avons pas pratiqué ni splénogramme, ni hépatogramme, en raison de l'absence d'augmentation de volume du foie et de la rate.

Signalons, en outre, *l'absence de stigmates d'hémolyse sanguine*, pas de diminution de résistance, bilirubinémie normale. Si le sang est chargé en réticulocytes, — 18 p. 100, — c'est que la réparation sanguine est bien, comme il est de règle dans la réticulocytose, « hâtive et imparfaite ».

Nous aurons l'occasion de revenir sur les autres signes fournis par les examens de laboratoire à l'occasion du diagnostic.

DIAGNOSTIC HÉMATOLOGIQUE

Au premier abord, en observant ce malade qui se plaignait de douleurs si variables, on aurait pu penser à une *anémie pernicieuse*. Certains symptômes semblaient confirmer cette hypothèse, en particulier l'achlorhydrie complète du liquide gastrique après histamine. Seulement, les globules rouges sont normaux, il n'existe pas de mégalocytes, et, sur les frottis de moelle, pas de mégaloblastes. On ne trouve pas un taux suffisant de bilirubinémie. Enfin, le syndrome nerveux est trop douloureux, et les réflexes rotuliens et achilléens restent normaux, ne permettant pas, pour ces raisons, de penser à un syndrome neuro-anémique.

C'est l'examen hématologique qui impose le diagnostic. La *réaction érythroblastique* est à ce point marquée qu'on ne peut la considérer comme seulement déterminée par l'anémie. Jamais une anémie de 2 000 000 ne provoque une réaction de cette intensité. Mais, bien entendu, avant d'admettre qu'il s'agissait d'une réaction médullaire, en quelque sorte spécifique, il nous fallait éliminer toutes les causes d'érythroblastose chez l'adulte, les *érythroblastoses secondaires*.

On ne pouvait penser ni à une *cause toxique*, ni à une *cause infectieuse*. En particulier, il est impossible d'invoquer, chez ce sujet, une endocardite infectieuse du type maladie d'Osler, — les signes d'auscultation cardiaque ne sont pas assez typiques, les souffles de la pointe ou de la base sont doux et n'irradient ni dans l'aisselle, ni dans le dos, ni à la base dans les vaisseaux. L'existence du souffle jugulaire, qui témoigne de l'intensité de l'anémie, constitue un argument qui prouve la nature anémique des souffles du cœur.

Impossible aussi d'invoquer soit une infection chronique quelconque, soit le paludisme, soit une tuberculose, soit une syphilis.

Nous avons recherché avec insistance des *hémorragies digestives* qui auraient pu traduire l'existence d'un cancer digestif. On connaît des érythroblastoses cancéreuses.

Le professeur Loeper, dans une de ses leçons cliniques de 1939, rapporte ainsi l'histoire d'une femme de trente-neuf ans présentant un ictère rétentionnel dû à un *cancer de la tête du pancréas*, qui s'accompagna d'une augmentation des érythroblastes dans le sang circulant à 30 ou 40 p. 100, avec

un myélogramme qui témoignait d'une réaction érythroblastique importante de la moelle osseuse. Les cancers viscéraux peuvent aussi donner des métastases osseuses, visibles sous forme de lacunes aux rayons et qui s'accompagnent d'anémie avec érythroblastoses. L'examen radiologique, avec la découverte de la lésion viscérale, en permet le diagnostic (1).

Pittaluga, Loeper, Lemaire et Mallarmé (2) rapportent aussi un cas d'érythroblastose au cours du *cancer de l'estomac* publié par Terplan et Vaughan en 1934, où la réaction médullaire était due à une métastase médullaire.

On ne pouvait penser non plus à une *cirrhose hépatique* comme cause de cette érythroblastose puisqu'il n'en existait aucun symptôme, et que l'épreuve du rose bengale restait négative.

En somme, toute cause viscérale ou infectieuse, ou même toxique, manquant, nous devions, par la force des arguments, conclure à une ***Érythroblastose primitive.*** — Seulement, celle-ci se présente généralement sous des aspects cliniques différents que celui présenté par notre malade :

Soit qu'il s'agisse de la *maladie de Di Guglielmo*, que Chevallier nomme érythromyélose aiguë et dont les symptômes sont les suivants : anémie aiguë et fébrile, syndrome hémorragique discret, gros foie, grosse rate, évolution fatale en un ou deux mois ;

Soit qu'il s'agisse de l'*érythroblastose subaiguë avec œdème*, gros foie, grosse rate, anémie grave progressive subfébrile, comme dans l'observation rapportée par Pittaluga, Loeper, Lemaire et Mallarmé, ou de l'*érythroblastose chronique*, chez des sujets de quarante à cinquante ans à *facies vultueux* avec gros foie et très grosse rate, décrite par E. Weil et Perlès (3). Dans ces cas, non seulement il y a érythroblastose sanguine et médullaire, mais aussi érythroblastose sur les spléno- et les hépatogrammes. Dans un cas de Paul Chevallier et Umdenstock (4), on trouva en plus, sur les coupes de moelle osseuse, quelques mégacaryocytes.

Dans tous ces cas, ce qui domine le tableau clinique, c'est la splénomégalie et l'hépatomégalie. C'est le cas, par exemple, pour l'observation de May, Layani, Isch-Wahl et Kipfer (5), pour le premier cas de Dalous, de Brux et Bollinelli (de Toulouse) (6), et dans celui de Duvoir, Pollet, Herrenschmitt

(1) D. Gorin, Contribution à l'étude des anémies érythroblastiques cancéreuses (*Thèse de Paris*, 1943).

(2) Pittaluga, Loeper, Lemaire et Mallarmé, Anémie érythroblastique de l'adulte (*Annales de médecine*, **46**, 5-6, 1939-1940, p. 405).

(3) P.-E. Weil et Perlès, La maladie érythroblastique de l'adulte (*Annales de médecine*, **43**, 1938, p. 1 à 5.

(4) P. Chevallier et R. Umdenstock, Érythroblastose de l'adulte. Splénomégalie myélémique mégacaryocytaire (*Le Sang*, t. XVI, 1944, n° 1, p. 61).

(5) E. May, F. Layani, P. Isch-Wahl, et M. Kipfer, Érythroblastose à forme spléno-hépatique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, n° 15, 30 avril 1937, p. 586).

(6) Dalous, de Brux, Bollinelli, Sur deux érythroblastoses de l'adulte (*Le Sang*, t. XVI, 1944, n° 1, p. 53).

et Arnoldson (1), qui fut amélioré par une splénectomie. Or, chez notre malade, le foie est normal, et la rate ne paraît pas augmentée de volume.

Pour ces raisons, et surtout en raison de l'association à l'anémie érythroblastique d'un syndrome douloureux, particulièrement douloureux, la maladie que nous observons mérite un diagnostic spécial.

SYNDROME DOULOUREUX

Nous avons vu l'importance des douleurs qu'a présentées ce malade dans la région lombaire et au niveau du thorax. Encore actuellement, il se plaint de douleurs lombaires avec irradiations en ceinture et dans les

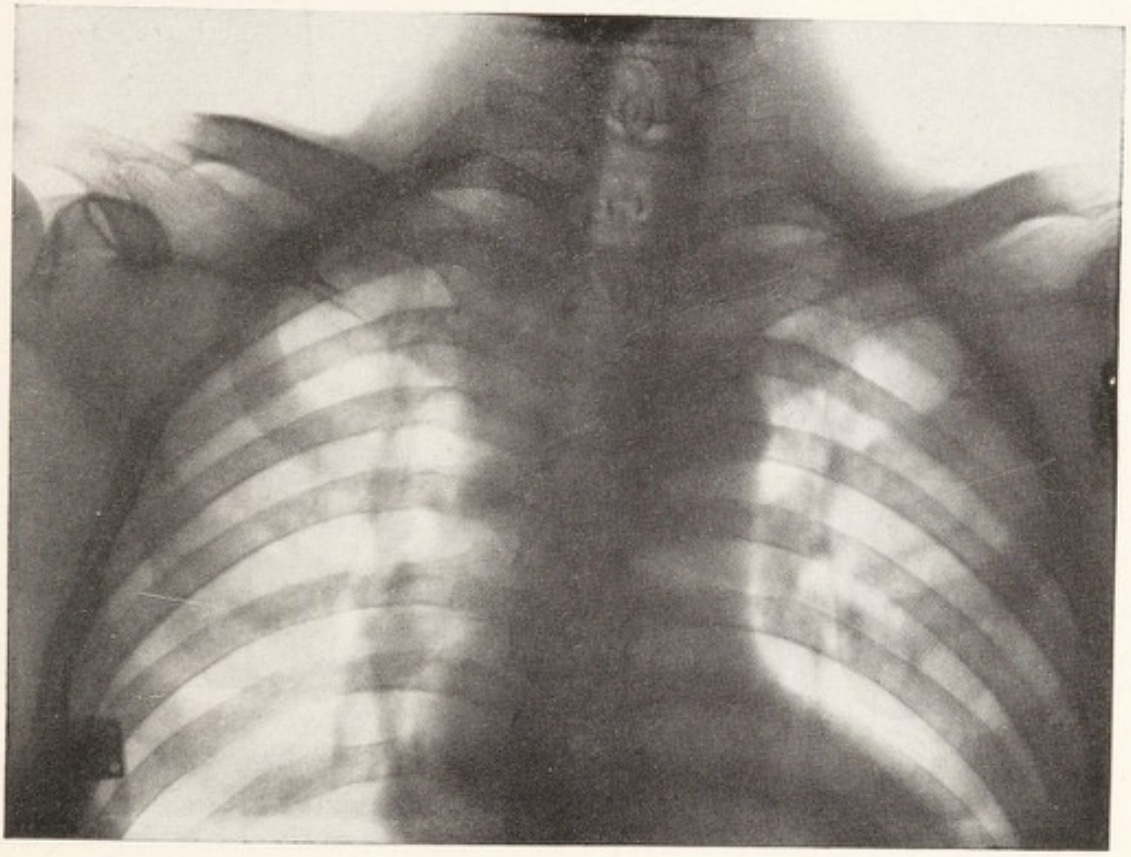


Fig. 21. — Intégrité du squelette thoracique.

hanches. Sa démarche est très pénible, il trouve mal la position favorable de son tronc et se tient difficilement sur les jambes en raison de cette douleur. La position assise dans son lit est même difficile et réveille cette douleur au point qu'il est obligé de se soutenir sur ses deux bras. Et, cependant, nous avons vu qu'à l'examen la colonne n'était ni douloureuse à la percussion, ni raide durant les mouvements de flexion et d'extension, que les réflexes tendineux étaient normaux.

(1) M. Duvoir, L. Pollet, J.-L. Herrenschmidt et M. Arnoldson, Un cas de crypto-érythroblastose de l'adulte. Splénectomie. Résultats favorables (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, n° 19, 28 mai 1937, p. 744).

Nous avons fait faire des radiographies non seulement de la colonne vertébrale, mais de tout le squelette. Nous ne découvrons aucune lésion importante des os des membres et des mains; au niveau du bassin, pas de traits de fractures, ni de zone de décalcification lacunaire, mais seulement une raréfaction osseuse diffuse importante.

Mais, au niveau du rachis, nous observons :

1° Malgré l'intégrité absolue des disques vertébraux, une décalcification diffuse et homogène de tous les corps vertébraux de la colonne lombaire, malgré leur bordure foncée en liséré ;

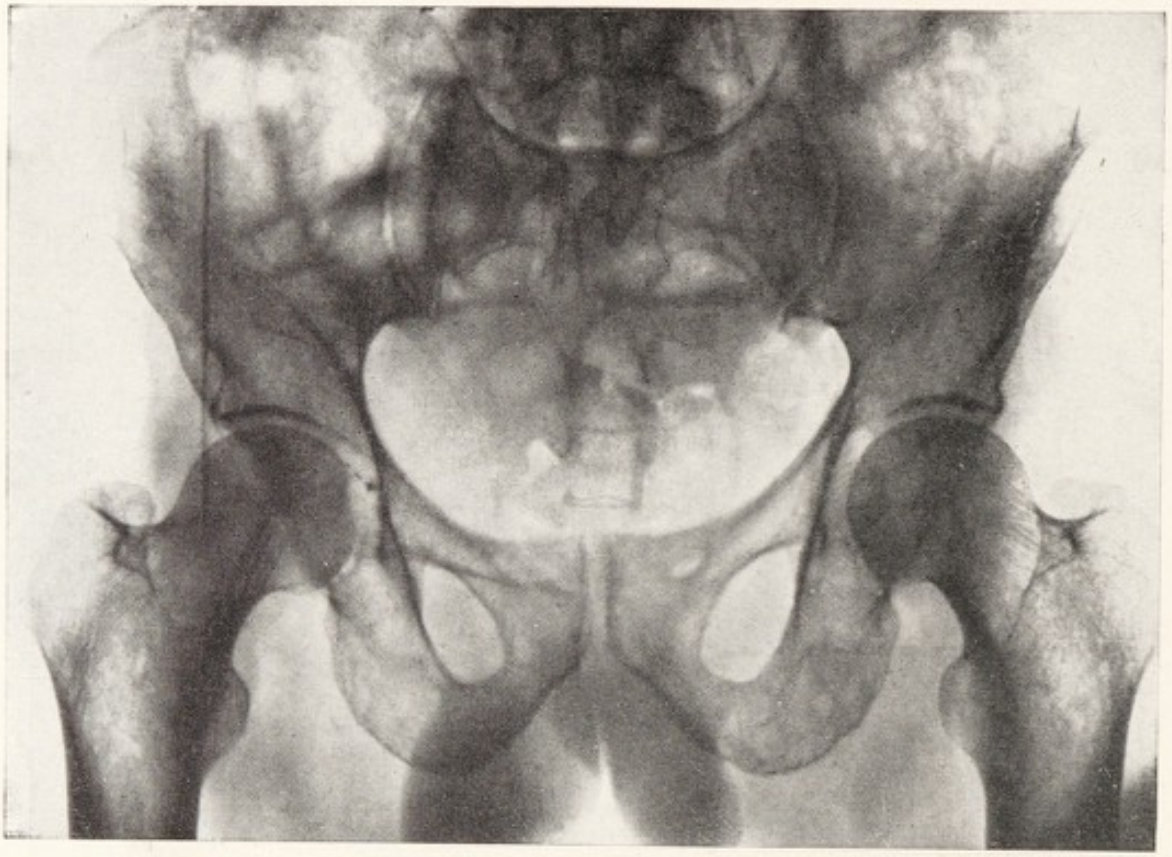


Fig. 22. — Intégrité relative du bassin avec images de décalcification.

2° Au niveau de L_1 et L_2, les corps vertébraux apparaissent nettement aplatis, avec une forme en diabolo caractéristique ;

3° L'avancée des cervicales supérieures, sur les radiographies de profil, contraste avec le centre de la partie moyenne de la face antérieure et simule un peu la vertèbre en poisson de Schmorl.

Mais en aucun endroit on ne voit dans les os la moindre lacune qui puisse faire soupçonner l'existence ni d'une métastase cancéreuse, ni d'un myélome tumoral.

Un autre signe de décalcification m'est apporté par mon interne Carlotti : *la ponction sternale ne rencontre aucune résistance*, le sternum est mou, et le trocart y entre sans aucune difficulté.

Ces lésions de décalcification ne pouvaient pas être attribuées à une carence calcique ou vitaminique, et cela pour quatre raisons :

Les douleurs de ces ostéoporoses de carence étant, en général, moins

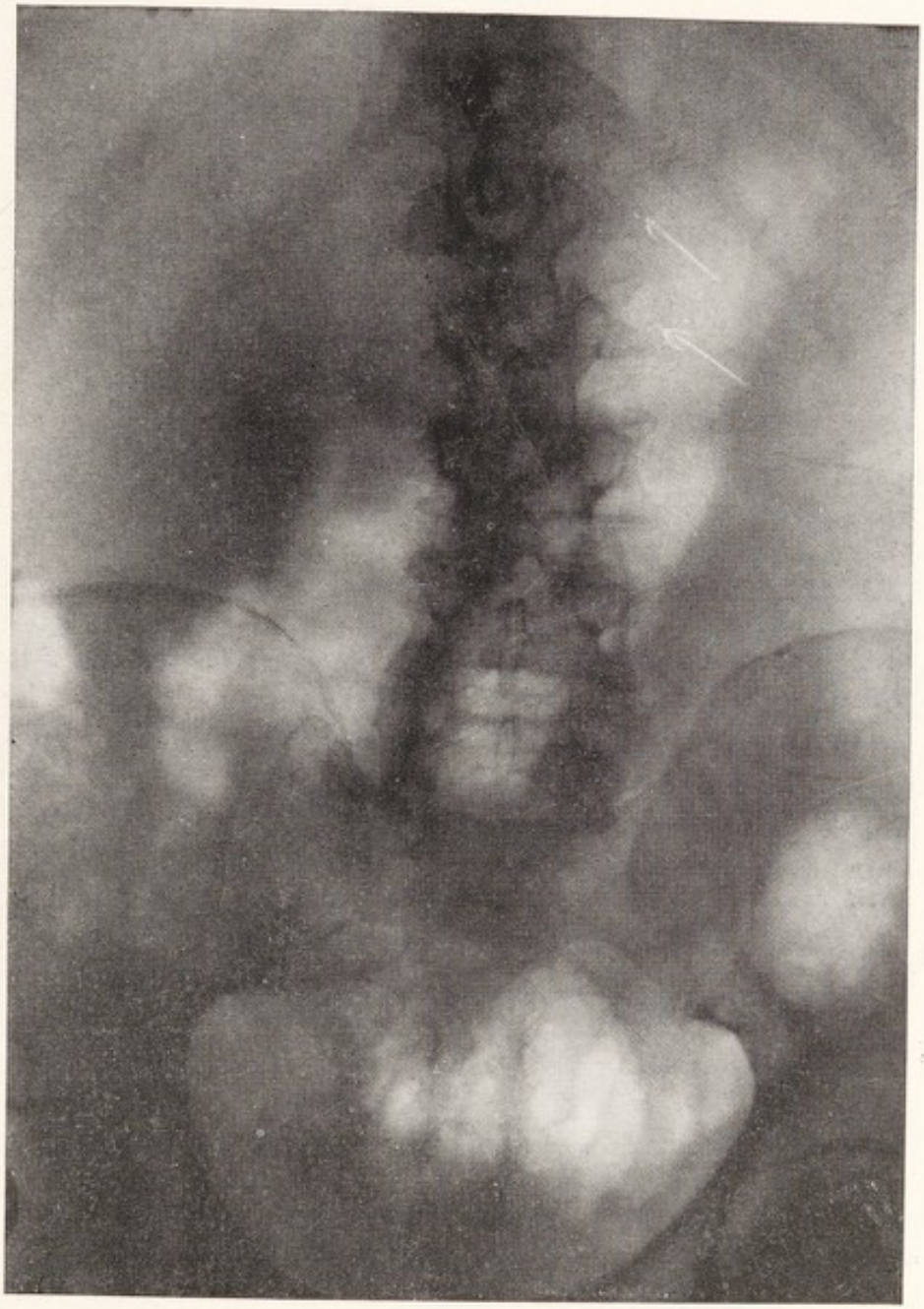


Fig. 23. — Aspect de la colonne lombaire.

rebelles au traitement et pouvant s'accompagner de fractures spontanées de type Debray-Milkman ou de lésions osseuses importantes ;

L'absence de carence importante dans les antécédents ;

L'impossibilité par le traitement calcique intensif et vitaminique continué d'obtenir une amélioration des douleurs et des lésions ;

L'importance de l'érythroblastose.

Dans les syndromes de carence, il arrive de voir s'associer à la décalcification osseuse une anémie plus ou moins profonde, pouvant aller jusqu'à simuler une anémie pernicieuse par une hyperchromie manifeste ; seulement cette anémie s'associe à une baisse des protides sériques, avec abaissement prépondérant de la sérum-albumine. C'est l'inverse que nous observons chez notre malade, qui est hyperprotidémique et surtout hyperglobulinémique. Et puis ces anémies plasmatiques, que nous avons étudiées (voir p. 56), ne s'accompagnent jamais d'une érythroblastose aussi importante que celle présentée par notre malade.

Joignons au syndrome radiologique l'absence de renseignements apportés par l'étude du sérum. Notre malade ne présente *ni hypercalcémie, ni hyperphosphorémie, ni hyperphosphatasémie* anormales. Seule, on enregistre une *calciurie anormale*, qui est le témoin de cette déminéralisation, à l'origine de laquelle l'absence de calcémie et de phosphatasémie nous permet de refouler le diagnostic de maladie de Recklinghausen d'origine parathyroïdienne.

PEUT-ON TROUVER UNE RAISON A CETTE DÉCALCIFICATION ?

Les signes radiologiques de lésions tumorales, avec leurs lacunes, orientent vers les lésions malignes, métastases ou myélomes, — les myélomes multiples des os, ou maladie de Kahler, rentrent dans ce groupe (1). Mais il existe des myélomes décalcifiants diffus, sans aucune image radiologique.

R. Damade et H. Léger (de Bordeaux) (2) en ont rapporté une intéressante observation chez une institutrice de soixante-sept ans. Après plusieurs mois de douleurs, avec décalcification diffuse des corps vertébraux et de tout le système osseux, on découvre une anémie et une image sanguine presque normale. Seulement, un myélogramme découvre de grandes cellules plasmocytiformes du type myélomateux.

Weissenbach et Lièvre (3) ont, de même, publié une observation de myélomatose décalcifiante diffuse dont le myélogramme était chargé de grandes cellules du même type ressemblant à des plasmocytes. Dans ces myélomes, la réaction de l'albumosurie (réaction de Bence-Jones) est fréquente, mais non fidèle, puisqu'elle manque dans l'observation de Damade et Léger. Dans un cas, Georges Marchal et Lucien Mallet (4) signalent la même absence de la réaction de Bence-Jones.

(1) Catinat, Contribution à l'étude anatomo-clinique et biologique des myélomes multiples des os (*Thèse de Paris*, 1938).

(2) R. Damade et H. Léger, Les myélomes décalcifiants diffus (*Journal de médecine de Bordeaux*, n° 20, 30 septembre 1941, p. 890).

(3) R.-J. Weissenbach et J.-A. Lièvre, Myélomatose décalcifiante diffuse (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, n° 23, séance du 24 juin 1938, p. 1137).

(4) G. Marchal et L. Mallet, Maladie de Kahler à type de myélome en nappe (*Le Sang*, t. XVI, n° 1, 1944, p. 1).

Tous les auteurs qui ont étudié ces myélomes ont insisté sur l'élévation du taux des albumines sanguines. Dans le cas de Damade, les protides totales atteignent 120 grammes pour 43gr,2 de sérum-albumine et 76gr,8 de globuline. Or, dans notre observation, nous retrouvons cette hyperprotidémie puisque, au deuxième examen du 5 janvier 1944, les protides totales sont de 110 grammes pour 25gr,60 de sérum-albumine et 84gr,40 de globuline. Il y a donc la même hyperprotidémie et la même hyperglobulinémie. Sous l'influence de la radiothérapie, Georges Marchal et Lucien Mallet observent une baisse de la globulinémie de 50 à 41 p. 1 000 et de la proportion des plasmocytes, qui passent de 54 à 16 p. 100.

Mais, dans notre observation, nos myélogrammes ne signalent aucune cellule volumineuse de ce type. La confusion n'est pas possible.

Il y a un an, j'ai observé une malade qui, après une longue période douloureuse, présenta une anémie profonde, la réaction de Bence-Jones était positive, et le myélogramme montra ces cellules si caractéristiques du myélome. Chez notre malade, nous n'avons retrouvé aucune cellule de ce type.

Et puis, les myélomes ne s'accompagnent pas d'érythroblastose.

Il fallait réunir le syndrome osseux à l'érythroblastose. — Or cette réunion est possible, car on connaît des érythroblastoses avec décalcification.

L'anémie érythroblastique de Cooley en est un exemple. C'est une anémie de la première enfance. Son évolution s'étale sur quinze mois à dix ans de durée. Ses caractères sont les suivants :

Anémie avec splénomégalie et légère hépatomégalie ;
Facies mongoloïde ;
Ostéoporose, décalcification diffuse ;
Ponction sternale facile ;
Érythroblastose variable.

Il s'agirait d'une maladie raciale et familiale, « par manque de soleil », prédominant dans les climats méditerranéens, en Grèce et en Italie.

Revenons sur les lésions osseuses; il s'agit d'ostéoporose diffuse dont l'intensité est en rapport avec l'hyperplasie érythroblastique. Au niveau du crâne, épaississement du *diploé* avec amincissement des tables externes et internes, et stries radiées perpendiculaires, donnant l'aspect des *poils de brosse*, parfois raréfaction du diploé donnant une image micro-aréolaire et une trabéculation spongieuse. Sur les os longs, la cavité médullaire est élargie, et la corticale amincie. Ces lésions importantes sont étroitement liées à la réaction érythroblastique. Il est difficile de donner les raisons de cette association. La nature de la maladie de Cooley échappe encore.

En tout cas, la maladie de Cooley, qui est une maladie de l'enfance, prouve que l'érythroblastose et l'ostéoporose peuvent se combiner.

Mais rencontre-t-on chez l'adulte de semblables associations ?

On en a signalé sous le nom de *maladie de Bennett*. En 1932, Bennett, Heinter et Vaughan décrivent, en effet, une forme d'anémie avec érythroblastose, ostéoporose et stéatorrhée.

Cette maladie se rapproche de la sprue et surtout de la maladie cœliaque de Samuel Gee. Cette dernière s'observe chez l'enfant sous forme d'une diarrhée blanchâtre et graisseuse avec gros ventre, troubles de la croissance et hypotonie musculaire. Mais ces troubles digestifs engendrent une anémie avec ostéoporose diffuse et souvent même hypocalcémie qui s'exprime par une tétanie inconstante. Cette maladie de Gee ne s'accompagne jamais d'érythroblastose.

La maladie de Bennett, par contre, tout en présentant la même stéatorrhée, associe à l'ostéoporose et à l'anémie une érythroblastose.

Il est vraisemblable d'admettre que ces deux maladies, maladie de Gee, maladie de Bennett, traduisent un trouble nutritif en rapport avec une résorption défectueuse alimentaire. Dans une observation récente de Van Buchem (1), par exemple, il existe une anémie, une érythroblastose, une stéatorrhée et une ostéoporose, comme dans une maladie de Bennett, mais il existait en plus une sténose du grêle par une masse inflammatoire granulomateuse.

En somme, chez l'adulte, la maladie de Bennett prouve que l'on peut observer, à la fois, la décalcification diffuse et l'érythroblastose, sous l'effet de troubles digestifs, dont la stéatorrhée est l'expression principale. Chez notre malade, nous n'enregistrons aucun symptôme digestif, nous avons à plusieurs reprises cherché la stéatorrhée sans en trouver aucun des caractères. *Les selles de notre malade sont normales.* Et c'est bien la raison qui nous a fait rapprocher cette maladie des myélomes à décalcification diffuse en lui donnant comme nom : « érythroblastose décalcifiante », auquel il faudrait joindre pour la distinguer de la maladie de Gee : « sans stéatorrhée ».

COMMENT S'ÉTABLIT LA CORRÉLATION ENTRE L'ÉRYTHROBLASTOSE ET L'OSTÉOPOROSE ?

L'érythroblastose témoigne d'une activité médullaire rouge en réponse anormale au processus anémique, anormale, mais non embryonnaire. Elle coïncide avec une réticulocytose importante. Pittaluga, Loeper, Lemaire et Mallarmé ont parfaitement montré que « l'apparition des réticulocytes et celle des érythroblastes n'obéissent pas aux mêmes facteurs ». J'ai montré que la réticulocytose est une réaction réparatrice « hâtive et imparfaite », tandis que l'érythroblastose constitue une réaction entièrement anor-

(1) F.-S.-P. Van Buchem, Die Pathogenese der Erythroblastenänemie mit Steatorrhee (*Zeitsch. Klin. Mediz.*, n° 1, 10 octobre 1938, p. 135).

male. Les deux coexistent sans aucune relation commune. « La réticulocytose régénérative n'a rien à faire avec l'érythroblastose pathologique » (Pittaluga, Loeper, Lemaire et Mallarmé). Mais les deux processus, quoique étant distincts, témoignent de l'activité médullaire.

Pourquoi ne pas admettre que cette moelle en pleine reviviscence anormale ne retentit pas sur la charge calcique osseuse de la même façon que les myélomes décalcifiants diffus ? Nous en avons la preuve dans la maladie de Cooley des enfants, où la coexistence des deux phénomènes ne trouve pas sa raison dans une décalcification d'origine digestive ou vitaminique, comme dans la maladie de Bennett.

On pourrait peut-être, mais cela ne constitue qu'une simple hypothèse, faire intervenir à l'origine de l'ostéoporose, comme facteur intermédiaire, l'élévation du métabolisme basal, qui s'élève dans notre observation à + 24,2 p. 100 et qui a été signalée dans l'observation de Pittaluga, Loeper, Lemaire et Mallarmé, comme dans deux observations d'érythroblastose de P. E.-Weil. On connaît, en effet, les ostéoses décalcifiantes des affections thyroïdiennes, mais celles-ci ne sont pas toujours tributaires d'une thyrotoxicose.

Quoi qu'il en soit, il est possible, chez l'adulte, d'observer une maladie analogue à la maladie de Cooley de l'enfance en raison de l'association de l'érythroblastose et de l'ostéoporose, sans syndrome intestinal. Notre observation en est un exemple. Si les deux phénomènes sont étroitement liés, l'évolution clinique doit apporter la preuve qu'ils marchent en étroit parallélisme.

L'évolution de notre malade le prouve. — Il est en traitement depuis le 30 novembre 1943, donc depuis deux mois. Il ne s'est pas sensiblement amélioré. Son érythroblastose se maintient à peu près au même taux dans le sang circulant et dans la moelle osseuse. De même, son syndrome osseux n'a pas changé, mêmes douleurs aux mouvements, même difficulté de la marche, même impossibilité de conserver la station debout, et cependant :

Contre son anémie, sont intervenus les facteurs thérapeutiques suivants :

Le repos absolu au lit avec hépatothérapie ;
Six transfusions sanguines de 200 centimètres cubes ;
De la vitaminothérapie B_1 et C.

Contre son ostéoporose ont été opposés :

Douze injections de gluconate de calcium ;
De l'administration de vitamine D (2 ampoules de Stérogyl 15) ;
Une alimentation normale.

Nous n'avons amélioré facilement que sa torpeur primitive et son acétonurie du début, qui semblent sans grande signification, eu égard à leur superficialité et leur fugacité.

Si bien que l'inconnue de la cause véritable de ce syndrome complexe, à la fois médullaire et osseux, reste encore impénétrable. Et si, comme le conclut Pittaluga (1), l'érythroblastose « ne peut être interprétée que comme le résultat d'une profonde et complexe altération d'ordre biochimique et physico-chimique d'origine lointaine, qui exerce son action sur la néoformation et la maturation des cellules érythroblastiques dans la moelle osseuse et dans les foyers de métaplasie myéloïde des organes à potentiel hématopoïétique, en particulier de la rate et du foie », l'érythroblastose décalcifiante ajoute à cette manière de voir un trouble consécutif dans l'équilibre calcique du tissu osseux, qui aboutit à une ostéoporose diffuse dont la traduction clinique, sous forme de douleurs, se signale par leur importance, leur durée et leur résistance à toute thérapeutique vitaminique, calcique ou diététique (2).

(1) G. Pittaluga, Sur la pathogenèse des anémies érythroblastiques des adultes (*Le Sang*, t. XIV, n° 3, 1940, p. 129).

(2) Ce malade a succombé le 21 février 1944, à la suite d'une pneumonie du lobe supérieur droit. L'autopsie, faite le 22 février, n'a pas découvert de lésion cancéreuse osseuse, ni viscérale. La moelle osseuse est nettement rouge au niveau des os plats, sans aucune métastase visible. L'érythroblastose décalcifiante était bien primitive. L'examen des viscères n'a permis de déceler que des lésions congestives en rapport avec l'infection terminale. On n'a pu découvrir la moindre altération viscérale qui puisse expliquer l'évolution de cette myélose érythroblastique avec ostéoposose. L'examen histologique a fait constater dans le foie, sous forme d'infiltration périportale, dans la rate, dans les cordons de Billroth, dans la surrénale, dans la médullaire, dans les reins par infiltrations localisées, en plus des dégénérescences parenchymateuses, des amas d'érythroblastes avec toutes les transitions entre le proérythroblaste et l'érythroblaste éosinophile.

LYMPHOSARCOMATOSE GÉNÉRALISÉE A GANGLIONS MOUS (1)

La consistance, la forme, le volume des gros ganglions sont autant de caractères qui prennent de l'importance dans le diagnostic clinique des adénopathies diffuses et généralisées. On peut schématiquement opposer les ganglions mous aux ganglions fermes et aux ganglions durs.

CLASSIFICATION DES ADÉNOPATHIES PAR LEUR CONSISTANCE. — Les *ganglions mous* sont ceux des adénies tuberculeuses et des lymphadénies, y compris ceux des leucémies lymphatiques ; leur volume est variable, mais leur forme résulte de la facilité qu'ils possèdent à s'étaler et à s'aplatir; c'est alors qu'on observe, à côté des ganglions ronds, comme des cerises ou des pommes, les ganglions en amandes, si fréquents et souvent si caractéristiques.

Les *ganglions fermes* sont ceux des adénopathies de la lymphogranulomatose maligne. Leur consistance est plus compacte et cependant conserve une certaine élasticité. Ils ne fusionnent pas et conservent souvent, malgré leur rapprochement, leur indépendance réciproque. Ce sont les mêmes ganglions que l'on observe dans certaines lymphadénoses appartenant aux mêmes familles que celles qui déterminent les ganglions mous.

Les *ganglions durs* ont des caractères nettement distincts. Leur consistance est ligneuse, pour ne pas dire souvent pierreuse. Ils roulent nettement sous les téguments, ont cependant parfois une tendance à la confluence, constituant ensuite des masses polylobées qui tendent à se fixer. Le caractère spécial de ces ganglions est de ne pas s'aplatir, ils font saillie par leur pointe. Ces ganglions durs sont le plus souvent des ganglions néoplasiques, ou bien traduisant des métastases, ou bien traduisant des lésions primitives qui rentrent dans la série des lymphosarcomes. Une conséquence découle de cette consistance dure : c'est la compression facile des vaisseaux ou des nerfs avoisinants

Dans les *Diagnostics difficiles*, j'ai rapporté l'histoire d'une maladie de Kundrat avec compression médiastinale. Il y a donc, dans ces expressions cliniques de la dureté et des compressions, des symptômes qui doivent diriger dans le diagnostic de malignité.

(1) Leçon du 12 février 1944.

C'est parce que, dans un cas, ce caractère objectif a manqué que nous désirons décrire nos hésitations et l'incertitude où nous serions resté si nous n'avions pas eu, pour nous guider, les moyens d'investigation de laboratoire et, en particulier, la biopsie tissulaire du ganglion.

OBSERVATION

Cette malade, âgée de soixante ans, entre dans la Clinique médicale pour des adénopathies dont l'importance frappe dès le premier regard. Ces adénopathies remontent à deux ans et demi environ.

La malade venait de faire un séjour de quatre mois à l'Hôtel-Dieu, dans le service du Dr Huet, de mai à septembre 1941, pour une fracture du col du fémur, quand, à sa sortie, on remarqua, pour la première fois, des adénopathies inguinales de faible volume, que l'on mit sur le compte de l'état général, quelque peu déficient, de la malade.

Devant leur persistance, leur accroissement et l'apparition de ganglions axillaires et



Fig. 24. — Région cervicale gauche.

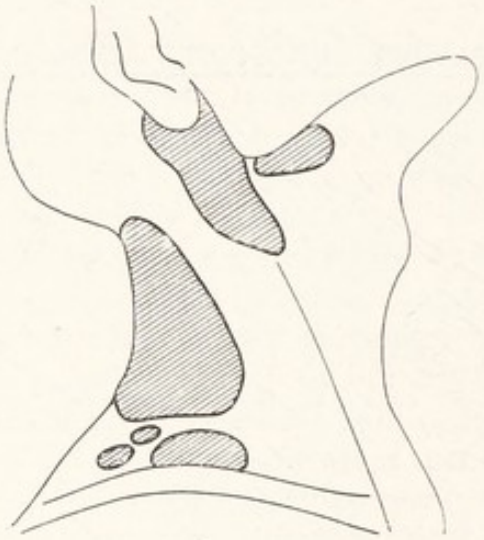


Fig. 25. — Région cervicale droite.

cervicaux, le tout s'accompagnant d'asthénie, elle ne devait consulter un médecin qu'un an plus tard. La thérapeutique stimulante, le régime de suralimentation n'empêchèrent pas ces adénopathies de prendre, dès cette période, un volume proche du volume actuel. C'est dire que, depuis plus de six mois, ces ganglions ont peu augmenté de dimension. Cependant, depuis un mois, ils ont subi une nette augmentation de volume.

Elle consulta, ensuite, à la Cité universitaire, dans le service du professeur agrégé Lenègre, où on lui fait une ponction sternale, et c'est de ce service qu'elle est dirigée à l'Hôtel-Dieu.

Il faut remarquer qu'à aucun moment il n'y eut ni fièvre, ni manifestations cutanées. Les adénopathies ne furent jamais douloureuses. Pas d'amaigrissement notable. L'appétit est toujours resté normal.

Les autres antécédents sont très pauvres : il y a dix ans, un kyste de l'ovaire opéré, non compliqué ; quelques angines banales.

Quand nous la voyons, cette malade est pâle, un peu amaigrie, et ses adénopathies frappent d'emblée par leur nombre et leur volume. Les plus volumineuses sont de beaucoup les adénopathies axillaires, surtout à gauche, où elles atteignent les dimensions de deux poings, formant une masse de consistance molle, avec, en profondeur,

une masse un peu plus dure de la grosseur d'un œuf. A droite, les masses ganglionnaires sont molles, très mobiles, très confluentes.

Au cou, elles prédominent à droite, où, molles, elles atteignent le volume d'une noix dans les chaînes cervicales postérieures et paraissent souvent confluentes. A gauche, ganglions fermes, élastiques, roulant sous le doigt.

Il s'agit surtout de gros ganglions sous-angulo-maxillaires, mais il existe aussi des

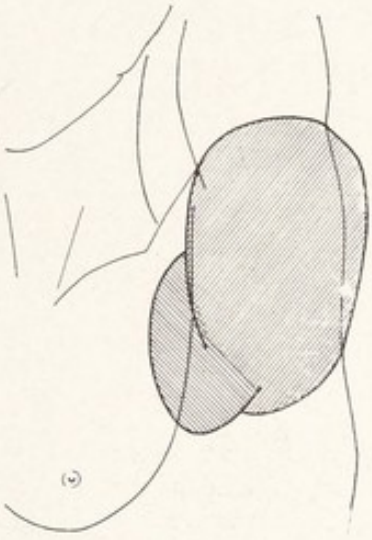


Fig. 26. — Région axillaire gauche.

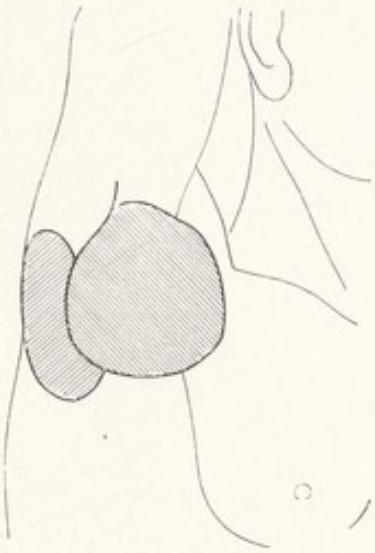


Fig. 27. — Région axillaire droite.

adénopathies disséminées en particulier dans la région de la nuque et dans les chaînes cervicales transverses ; ce sont ici de petits ganglions isolés.

Les régions sus- et sous-claviculaires ne sont pas épargnées, et l'on y sent, à droite comme à gauche, des ganglions étalés et assez volumineux, avec les mêmes caractères de ganglions à peine fermes.

Le troisième grand groupe est constitué par les adénopathies inguinales, masses allongées dans l'axe du pli inguinal, formées de ganglions confluents. Elles sont plus volumineuses à droite.

Toutes ces adénopathies sont facilement isolables des plans superficiels et profonds ; elles ne sont pas dures, mais d'une consistance peu élastique et presque molle. Celle, volumineuse, de la région axillaire gauche est, en particulier, plus molle et moins bien isolable que les autres des téguments qui l'entourent.



Fig. 28. — Régions inguinales.

Bien qu'aucun signe fonctionnel ne révèle des adénopathies profondes, on note à la partie antérieure du thorax une légère circulation collatérale, et, sur la paroi de l'abdomen, une légère circulation collatérale abdominale du type cave-cave.

Le reste de l'examen ne nous montre qu'une rate augmentée de volume, accessible nettement à la palpation sous le rebord costal, qu'elle déborde de 5 centimètres, dont la matité s'étend transversalement sur 12 centimètres à partir de la ligne axillaire et sur 11 centimètres dans le sens vertical.

Différentes formules sanguines ont été effectuées, dont le tableau ci-contre rapporte

les éléments. La première, pratiquée le 23 octobre, révèle une légère anémie à 4 040 000, une leucocytose légère à 11 000, une très forte granulopénie à 27 p. 100 et surtout une élévation des lymphocytes à 68 p. 100.

	23-10-43	13-12-43	30-12-43	8-1-44	15-1-44	21-1-44	28-1-44	4-2-44
Gl. rouges...	4 040 000	4 125 000	3 220 000	3 447 000	2 000 000	2 470 000	2 725 000	2 400 000
Gl. blancs...	11 000	10 800	8 000	3 500	5 200	7 500	4 500	5 000
Hémoglob. %	75	80	»	»	»	»	»	»
Poly-neutro.	27	25,5	34	12	13	29	40	26
Éosino.....	»	0,5	0	0	0	0	2	1
Monocytes..	»	»	9	1	4	5	8	5
Gds lympho.	61	55,5	19	20	42	20	41	52
Pet. lympho.	7	10,5	38	66	40	44	9	16
Monocytes..	5	7,5	»	»	»	»	»	»
Myélocytes..	»	0,5	»	»	»	»	»	»
Indiffér.....	»	»	»	1	1	»	»	»
	Laboratoire Cité universitaire.		Laboratoire de l'Hôtel-Dieu.					

Dans les formules suivantes, l'anémie ne s'accroîtra que légèrement jusqu'aux séances de radiothérapie qui, du 8 janvier au 16, font tomber les globules rouges de 3 447 000 à 2 000 000. La diminution des polynucléaires granuleux se maintient ; le taux de 12 p. 100 de polynucléaires neutrophiles avant la radiothérapie passe en pleine radiothérapie à 13 p. 100, pour remonter le 21 janvier 1944 à 29 p. 100. Les éléments lymphoïdes restent très prédominants, avec un pourcentage croissant de lymphocytes.

Ces examens de sang témoignent incontestablement d'une réaction lymphatique dominante.

Les *myélogrammes* ont la même signification :

	8-1-44	21-1-44
Polynucléaire neutrophiles	0	0
Myélocytes neutrophiles	0	1
Promyélo	0	0
Indifférenciées	5	6
Monocytes	0	0
Grands lymphocytes	0	0
Petits lymphocytes	80	93
Lymphoblastes	15	0
Proérythroblastes	»	2
Érythroblastes basophiles	0	0
Normoblastes	1	1
Réticulocytes, p. 100	3	»

La *radiographie du thorax* montre à droite du sternum des ombres sous-hilaires opaques à contours irréguliers. A gauche, en outre d'une crosse de l'aorte légèrement déviée en dehors, on remarque une ombre régulière à convexité gauche, qui ressemble à un arc moyen particulièrement développé, mais qui peut être dissociée de l'ombre cardiaque, comme on peut s'en rendre compte sur le cliché en oblique, et être attribuée ainsi à une opacité ganglionnaire médiastinale.

La vue oblique antérieure gauche montre une ombre cardiaque sensiblement normale, mais on constate une opacité irrégulière occupant la partie postérieure et moyenne du médiastin.

Tous ces examens témoignaient de la diffusion, d'une part, de l'atteinte de l'appareil lymphatique, et, de l'autre, du bouleversement de l'équilibre leucocytaire sur l'hémo-

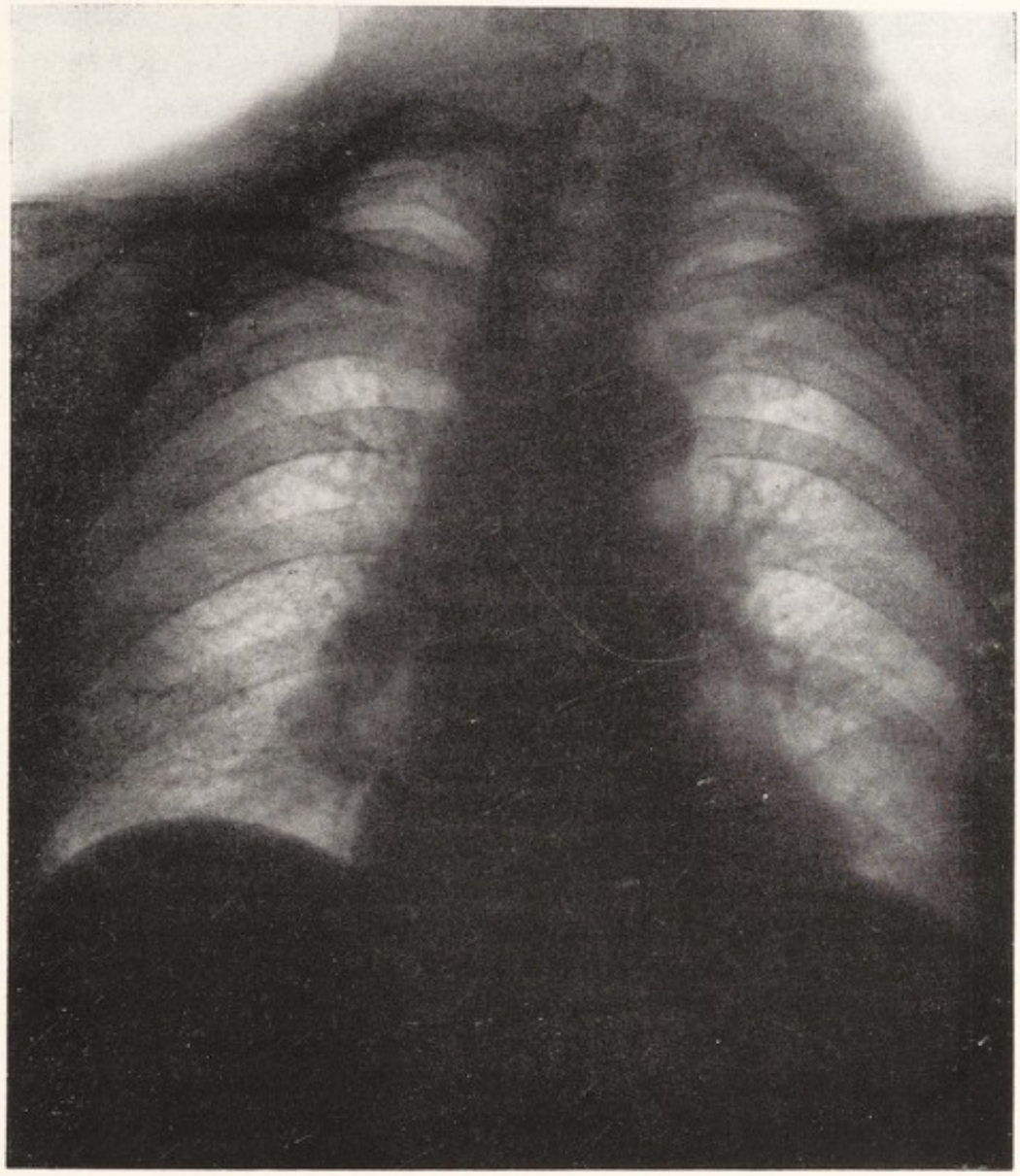


Fig. 28 *bis*. — Radiographie du thorax.

gramme et le myélogramme, en faveur des éléments non granuleux. Réaction lymphatique en somme sur toute la ligne.

Pour compléter ces examens, nous faisons une *analyse de suc gastrique*, après injection d'histamine.

	Acidité libre.	Acidité totale.
Avant	0	0,120
Après une heure.....	0	0,730

Cette achlorhydrie complète ne faisait que de témoigner en faveur de la gravité et de l'importance de l'anémie.

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE

J'ai bien insisté sur le caractère de mollesse de certains groupes ganglionnaires. Au premier abord, en raison, d'une part, de cette mollesse et, de l'autre, du grand volume de ces amas ganglionnaires, on aurait pu penser à l'*adénolipomatose symétrique généralisée*. Seulement, dans cette affection, les lésions, particulièrement symétriques, axillaires, cervicales, inguinales et même occipitales, ne donnent pas la sensation de ganglions isolés et groupés, mais bien de masses lipomateuses dans lesquelles se perdent les ganglions, sans qu'on puisse ni délimiter leurs dimensions, ni fixer leur localisation. Cette maladie est compatible d'ailleurs avec un excellent état général, et on n'observe jamais de signes d'adénopathies profondes.

Au premier abord, quand nous avons examiné cette malade, l'impression qu'elle nous fit fut celle d'une *leucémie lymphatique chronique*. L'énorme volume des adénopathies, leur consistance molle, l'augmentation de volume de la rate, même l'anémie légère plaidaient fortement en faveur de ce diagnostic. De même, on aurait pu penser à cette forme relativement rare de la leucémie myéloïde chronique qui, en plus de la grosse rate, beaucoup plus volumineuse, associe des adénomégalies anormales, comme nous l'avons observé encore récemment chez une de nos malades de la salle Sainte-Madeleine. Mais, dans les leucémies, la numération leucocytaire enregistre une augmentation considérable du nombre des leucocytes, qui dépasse, pour le moins, 40 000 leucocytes par millimètre cube, le déséquilibre de la formule leucocytaire, soit vers la lignée non granuleuse, soit vers la lignée granuleuse, faisant la distinction entre la nature myéloïde ou lymphoïde de la leucémie chronique.

Il est possible cependant d'observer, dans les leucémies chroniques, aussi bien lymphoïdes que myéloïdes, des formes spéciales de ces maladies où il n'existe pas de leucocytose anormale ; ce sont à vrai dire des leucémies sans leucémie. Seule l'étude de la formule permet de juger de la prépondérance des éléments lymphoïdes ou myéloïdes. C'est ce que P. E.-Weil et Clerc ont appelé respectivement *les lymphomatoses aleucémiques ou les myélomatoses aleucémiques*, que l'on pourrait, par ailleurs, faire rentrer dans les *crypto-leucémies*. *A priori*, quand, chez notre malade, nous avons comparé les hémogrammes et les lymphogrammes, nous avons été frappé de la prépondérance manifeste des lymphocytes grands et petits, qui ont, en quelque sorte, pris la place des polynucléaires malgré le chiffre normal du taux des leucocytes par centimètre cube. Cliniquement et hématologiquement, nous avions affaire à une leucémie lymphatique de cet ordre. Tout plaidait en faveur de ce diagnostic, la symétrie, la diffusion des atteintes ganglionnaires, l'extension profonde, la consistance peu dure de ces ganglions, la grosse rate et enfin le processus anémique. C'est le diagnostic auquel nous avions logiquement abouti.

Nous avions délibérément éliminé la *lymphogranulomatose maligne*, tout d'abord à cause des signes proprement ganglionnaires de cette maladie; les ganglions, en effet, sont plus serrés, plus durs, plus arrondis que ceux que nous percevons chez notre malade. Et puis, s'il existe aussi de l'anémie, on assiste souvent à des poussées thermiques, que nous voyons particulièrement objectives chez un malade du service, à du prurit généralisé. Les tuméfactions ganglionnaires intéressent tous les groupes superficiels et profonds, ensemble ou isolément. La rate augmente de volume. Enfin, l'hémogramme décèle une leucocytose de 12 à 15000, avec une prépondérance des polynucléaires neutrophiles et une éosinophilie de 4 à 6 pour 100 leucocytes. C'est l'adénie fébrile éosinophilique prurigène de Maurice Favre. Nous en avons donné une description dans *Syndromes et Maladies* (p. 325). Certes, le diagnostic de lymphogranulomatose maligne ne peut être fait seulement sur le groupement des signes cliniques, adénomégalie, splénomégalie, fièvre et prurit; l'examen du sang, avec sa leucocytose, sa polynucléose et son éosinophilie oriente, mais la certitude du diagnostic est apportée par la constatation, sur les coupes d'un ganglion enlevé par biopsie, de formule bigarrée de leucocytes, polynucléaires, monocytes, lymphocytes, cellules plasmatiques et éosinophiles, et de la présence de grandes cellules à noyaux polylobés et particulièrement irréguliers et monstrueux, les cellules de Sternberg.

On pourrait, dans ce cas, penser au simple groupe des *lymphadénies*, dont le volume, la consistance des ganglions les rapprochent des caractères que nous observons au niveau des ganglions de notre malade. Seulement, ces lymphadénies ont le plus souvent une cause : tuberculose ou syphilis. Dans ces formes, généralement, la grosse rate fait défaut. J'ai rapporté un fait de lymphadénie tuberculeuse (1) avec Pierre Mathieu. Il s'agissait d'un homme de trente ans, présentant, dans les aines, dans la région cervicale et les aisselles, de grosses masses ganglionnaires, indolentes et développées en trois semaines. Aucune ne présentait de tendance au ramollissement. L'examen du sang révélait une leucocytose polynucléaire avec légère éosinophilie. La rate était un peu augmentée de volume. Il n'existait ni prurit, ni fièvre. L'absence de ces signes de lymphogranulomatose nous mit en éveil. Nous fîmes une biopsie d'un ganglion de l'aine ; il était nettement caséeux, et l'examen histologique ne permit aucune hésitation au sujet du diagnostic. Il s'agissait d'une lymphadénie tuberculeuse. L'évolution de ces adénopathies est généralement lente et insidieuse.

La lymphadénie syphilitique est beaucoup plus rare, les ganglions sont moins volumineux, plus durs, présentent au plus le volume d'une noix et siègent de préférence dans la région inguinale. L'évolution est chronique, sans fièvre, et comporte un excellent état général. Le traitement fait régres-

(1) N. FIESSINGER, Les leucémies (*Nouveau Traité de médecine et de thérapeutique*, fasc. XXVI, Baillière, édit., p. 691).

ser ces lymphomes, et la réaction de Bordet-Wassermann est constamment positive.

A côté de ces lymphadénies, il faut placer les *formes malignes de ces adénopathies* : les *lymphadénomes*, énormes masses dures assez localisées, diffusant peu et ne se généralisant que tardivement, mais histologiquement voisines des lymphosarcomes ;

Et les *lymphosarcomes*, véritable cancer du ganglion, qui, dur, saillant, acuminé, confluent, puis adhérent et fixe, se localise dans une région où il prédomine pour ne s'étendre qu'en tache d'huile dans le système lymphatique et pour s'ulcérer parfois dans la zone d'origine. A côté de cette forme maligne localisée, il y a place pour la *lymphosarcomatose*, qui se diffuse à tous les paquets ganglionnaires, à la rate et au foie, dont j'ai donné en 1931 trois caractères :

1° Développement rapide ;

2° Dureté des ganglions avec saillie acuminée différente de la saillie en dôme des lymphadénies ;

3° Tendance rapide à la fixité et à l'ulcération.

J'ai rapporté dans les *Diagnostics difficiles* (p. 200) une observation d'un lymphosarcome à compression médiastinale que, de préférence, on nomme, dans cette localisation, la maladie de Kundrat. Mais c'est bien la même maladie, qui peut se traduire par la diffusion lésionnelle à tous les paquets ganglionnaires.

La *lymphosarcomatose de Sternberg*, ou leucosarcomatose, en plus du même syndrome ganglionnaire, s'accompagne tardivement de l'apparition dans la circulation de grandes cellules du type tumoral et non leucocytaire.

Les *lympho-réticulo-sarcomes* et réto-thélésarcomes de Roulet sont des formes de sarcomes de l'appareil réticulaire des ganglions et de la rate. La symptomatologie est, en général, calquée sur le type suivant : début à l'âge de cinquante à soixante-dix ans par des signes généraux, fièvre à poussées vespérales, grosse rate, souvent gros foie, gros ganglions cervicaux, mésentériques, anémie intense, souvent leucopénie à diminution relative des polynucléaires. Sur les coupes histologiques, plages compactes de cellules réticulaires proliférées, parfois formant un réticulum serré, parfois formant des amas de cellules épithélioïdes sans grandes variabilités, l'uniformité des coupes contrastant avec le polymorphisme du tissu de lymphogranulomatose.

Nous en avons, avec M. Albeaux-Fernet et C.-M. Laur (1), rapporté une observation qui rentre bien dans ce groupe morbide, tant par les caractères cliniques que par les caractères hématiques. Nous n'insisterons que sur deux caractères qui les signalent plus spécialement : l'intensité de

(1) N. Fiessinger, M. Albeaux-Fernet et C.-M. Laur, Lympho-réticulo-sarcome. Anémie avec leucopénie granuleuse. Ulcération térébrante d'une amygdale (*Comple rendu des séances de la Soc. française d'hématologie,* séance du 6 mars 1939 ; *Le Sang*, t. XIII, n° 4, 1939, p. 441-447).

l'anémie avec leucopénie granuleuse et une ulcération térébrante de l'amygdale.

La rate était facilement accessible au palper de l'hypocondre gauche, où nous la sentions sous forme d'une masse à bord antéro-interne tranchant, descendant à 5 centimètres à gauche de la ligne médiane jusqu'à la crête iliaque ; elle était indolore, de consistance plutôt molle, et mobile avec la respiration. Le foie débordait de 4 centimètres le rebord costal ; il mesurait 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire ; il était dur, indolore et lisse ; le lobe gauche n'atteignait pas la masse splénique, il en était séparé par un interstice, de 5 centimètres environ, au niveau duquel la percussion révélait de la sonorité.

D'autre part, il existait des adénopathies ; dans les aines et dans les aisselles, ce sont de petites masses, de la grosseur d'une fève; dans la région sous-occipitale droite, c'est une véritable petite tumeur de la dimension d'une noisette ; derrière le muscle sterno-cléido-mastoïdien gauche, ce sont cinq à six petits grains de plomb échelonnés les uns au-dessus des autres. *Toutes ces adénopathies sont dures, mobiles et légèrement sensibles.*

Si, maintenant, nous récapitulons les diagnostics que, dans la circonstance actuelle, nous pouvons éliminer, nous les classerons de la façon suivante :

A cause de la mollesse et de l'affaissement des ganglions de notre malade, nous ne pouvons accepter ni le diagnostic de lymphosarcomatose, ni le diagnostic de granulomatose maligne ;

A cause de l'absence de leucocytose, la leucémie lymphoïde chronique.

Il nous reste donc, en l'absence d'une réaction de Bordet-Wassermann positive, soit une lymphadénie tuberculeuse, soit une lymphomatose aleucémique, dont l'hémogramme semble nous apporter la preuve. C'est la raison qui nous a incité à faire une biopsie ganglionnaire.

LA SURPRISE DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE DE LA BIOPSIE

Nous avions fait prélever, le 14 janvier 1944, un ganglion de la région cervicale. L'examen fait par le professeur Leroux montre une perte du groupement folliculaire. La coupe est entièrement occupée par des nappes uniformes et serrées d'éléments arrondis de taille sensiblement égale, avec des protoplasmes à peu près invisibles et des noyaux riches en chromatine disposée en paquets serrés. Morphologie lymphoblastique, quelques mitoses et quelques rares cellules à noyaux plus volumineux, à grands karyosomes, avec gros nucléoles représentant vraisemblablement des cellules réticulaires libérées. Pas de sclérose, pas de nécrose, pas d'éléments granuleux. En périphérie, une capsule conjonctive réduite à un très mince filet de collagène, qui est franchi en un point par une fusée de cellules du même type que celui sus-décrit.

En résumé, image typique de *sarcome lymphoblastique.*

Le caractère malin de la tumeur est assuré, d'une part, par les aspects cellulaires avec grands noyaux riches en karyosomes atypiques pour être des éléments adultes de la série lymphatique, et, de l'autre, par la pauvreté du tissu réticulaire de soutien et la minceur des parois vasculaires.

En somme, si *le diagnostic possible fut celui de cryptoleucémie lympha-*

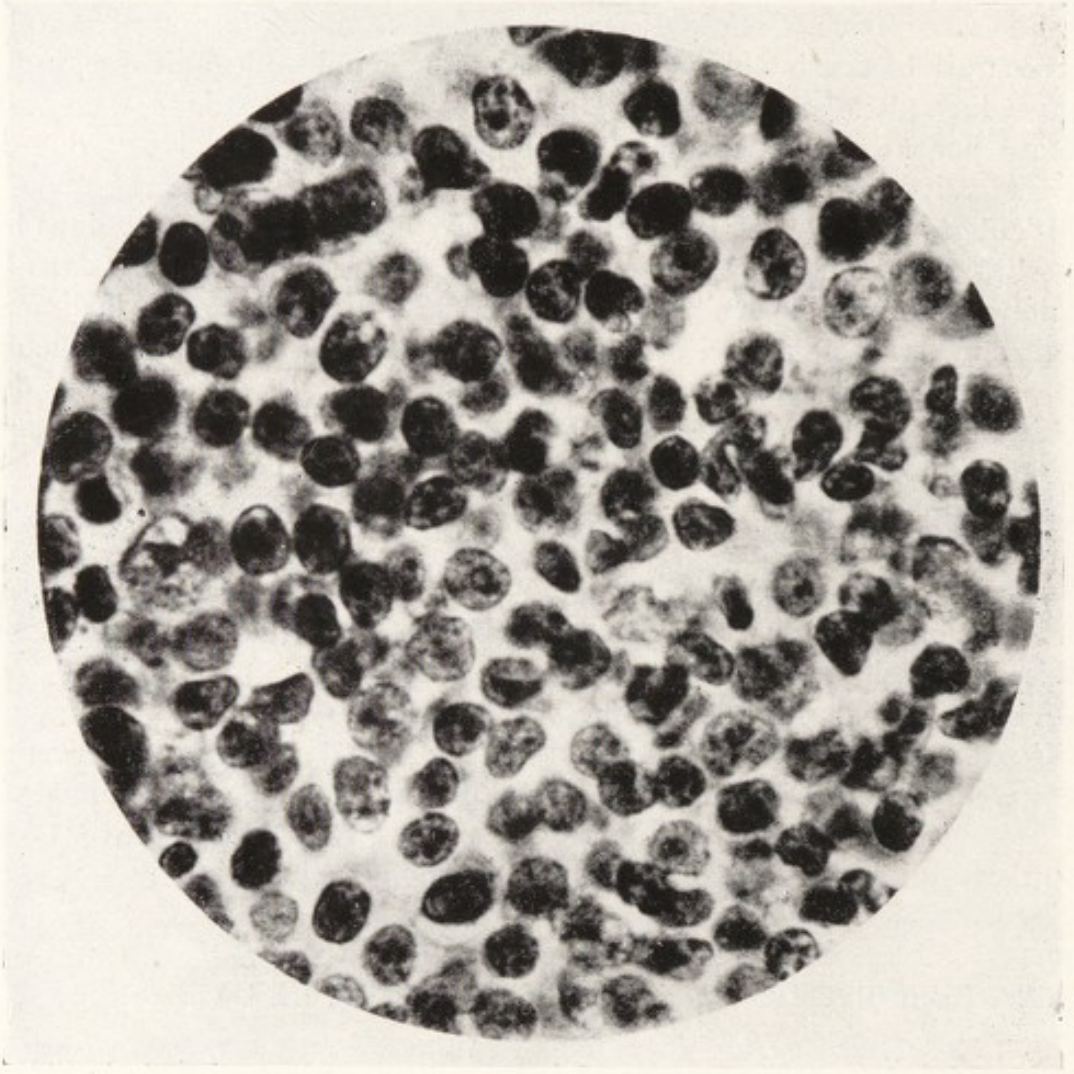


Fig. 29. — Biopsie ganglionnaire (gros. 1 500). On remarque la répartition serrée des cellules sans charpente réticulaire. Les noyaux cellulaires n'ont pas l'aspect arrondi et la chromatine dense des lymphocytes. Ils sont, au contraire, plus volumineux et de forme parfois ovale ou irrégulière. Leur chromatine est peu serrée, et dans de nombreux noyaux on voit un nucléole clair. Toutes ces cellules reproduisent le même type, et les vaisseaux qui les nourrissent n'ont pour toute paroi qu'une mince couche endothéliale.

tique, le diagnostic réel de la biopsie fut celui de lymphosarcome. Pourquoi une semblable erreur d'orientation ? La seule raison réside dans la consistance molle des adénopathies. Le ganglion sarcomateux est plus dur, plus confluent, plus fixe, plus compressif. C'est donc que ces caractères ne sont pas constants et que le change peut être donné par des adénosarcomes ressemblant par tous leurs caractères physiques à des lymphadénies ou à des

ganglions leucémiques lymphatiques. Ce qui revient à dire *qu'il ne faut pas trop se fier, pour la classification des adénomégalies, aux caractères cliniques fournis par la palpation.* Des exceptions sont possibles à toutes les règles et, somme toute, il n'y a de critères fidèles que ceux apportés par la biopsie tissulaire.

Et encore convient-il de signaler que la *biopsie tissulaire* est bien préférable à la *biopsie cellulaire.* Cette dernière, en effet, en n'obtenant par ponction à l'aiguille du ganglion que des cellules isolées souvent désorganisées par l'aspiration et l'étalement, expose à des erreurs qui proviennent de ces déformations cellulaires. Mon ancien interne Albaharry a bien montré que les renseignements que l'on peut en tirer doivent être soigneusement discutés. Quand il s'agit de cellule de Sternberg, ou de cellules myélocytaires, ou de plasmocytes, ou même d'éosinophiles, la valeur de la constatation est complète, mais, en ce qu'il est de la nature des cellules embryonnaires, toute discussion reste exposée à de nombreuses erreurs,

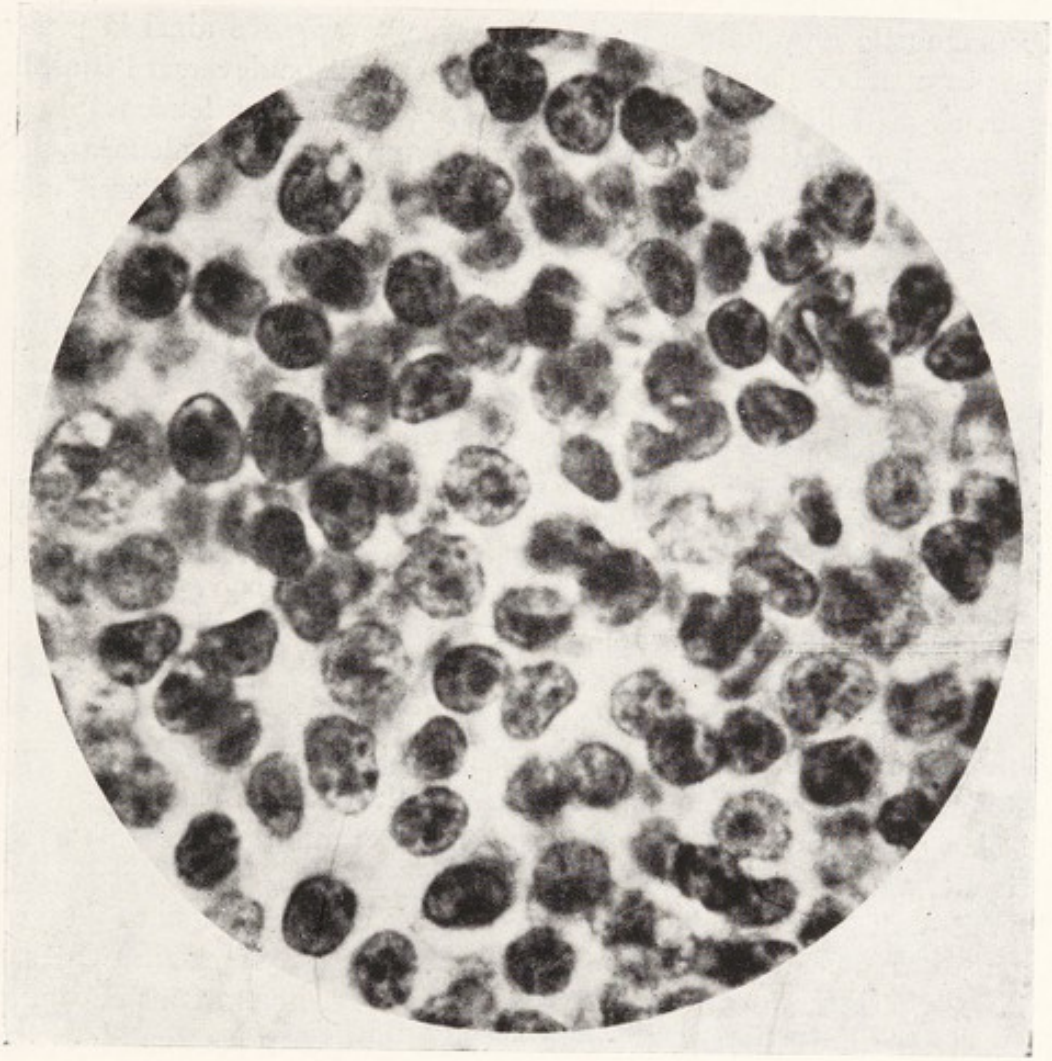


Fig. 30. — Biopsie ganglionnaire (gros. 1 800). A ce grossissement, on voit encore plus nettement la disposition de la chromatine nucléaire et l'étendue des nucléoles.

par suite des altérations cellulaires. D'ailleurs, pour le diagnostic d'un sarcome, il est des caractères histologiques que l'adénogramme ne permet pas d'observer, comme l'absence de réticulum d'une part, et comme la minceur des parois vasculaires de l'autre. Pour ce diagnostic histologique, la biopsie tissulaire portant sur tout le ganglion, non par frottis, mais par coupe, seule permet de dépister les caractères histologiques qui permettent formellement l'affirmation d'un lymphosarcome.

Le diagnostic anatomique de lymphosarcome apporte ainsi la preuve que ces tumeurs de l'appareil lymphatique peuvent bouleverser l'équilibre sanguin et médullaire au point de donner des formules leucocytaires à dominante lymphatique, à la façon des lymphomatoses aleucémiques. C'est donc que cette formule hématique ne suffit pas pour autoriser l'affirmation du premier diagnostic que nous avons posé.

ACTION DE LA RADIOTHÉRAPIE

Les lymphosarcomes lymphatiques sont difficiles à traiter par la radiothérapie, et cela pour diverses raisons :

1° Ils s'accompagnent souvent, comme chez notre malade, d'une anémie qui ne fait que s'accentuer sous l'effet des rayons. Ainsi, chez notre malade, les globules rouges tombent de 3 447 000 à 2 000 000 sous l'effet de trois séances de radiothérapie ;

2° Le nombre des leucocytes n'étant pas élevé, toute leucocytolyse radiologique risque de créer une leucopénie importante ;

3° Le petit nombre des polynucléaires granuleux, que les rayons tendent encore à diminuer, n'offre pas une réserve d'élasticité suffisante.

Si bien que la radiothérapie expose à une agranulocytose radiologique particulièrement grave.

Le fait était d'autant plus à craindre dans le cas que nous étudions que la chute des leucocytes et celle des leucocytes polynucléaires du sang avait précédé la radiothérapie. Malgré ces raisons, nous avons cependant continué chez notre malade la radiothérapie, qui théoriquement constitue, en effet, la seule arme thérapeutique dont nous disposions. Elle a subi actuellement huit séances (160 kilovolts, filtre 5 alum., 200 *r*) sur les ganglions puis sur la rate.

Ce traitement, associé au traitement de sels ferreux, l'a améliorée au point de vue de son poids, qui a passé de 60 à 65 kilogrammes, mais pas notablement au point de vue de son anémie. Son état général reste précaire, et les signes fournis par la palpation abdominale, faisant sentir une résistance profonde, permettent d'affirmer l'existence d'adénopathies profondes mésentériques qui augmentent de volume.

Certes, cette évolution par la progression de l'anémie, par l'absence de réduction radiologique des ganglions, par l'extension des tuméfactions ganglionnaires, permettrait de refouler le diagnostic que nous avions posé

au début sur les seuls signes cliniques et hématologiques, à savoir celui de lymphomatose aleucémique. Les leucémies lymphatiques et leurs formes réduites que sont ces lymphomatoses aleucémiques sont particulièrement sensibles à la radiothérapie, et ceci contrairement aux lymphosarcomes. La progression des symptômes est en faveur d'une lymphosarcomatose. Celle-ci doit prendre place dans les formes de lymphosarcomes diffus, mous et peu compressifs, si différents des formes compressives médiastinales sur lesquelles, surtout, a insisté Kundrat, et auxquelles nous avons consacré une leçon antérieure (1). Ce sont, en vérité, les cancers des ganglions, et le mot de cancer explique leur extension, leur marche, leur retentissement sur l'état général et l'échec final de la radiothérapie.

Dans le cas que nous venons d'étudier, au début, les signes, associés aux renseignements fournis par l'hémogramme, ou le myélogramme, nous ont engagé dans une mauvaise voie, où, d'ailleurs, avait dû s'avancer aussi le professeur agrégé Lenègre quand il observa cette malade dans son service de la Cité universitaire. Il a fallu la biopsie tissulaire pour nous ouvrir la voie du diagnostic réel. L'investigation seule nous dirigea. Au demeurant, ce diagnostic aurait pu être fait cliniquement plus tard, par le seul caractère évolutif de ces adénopathies.

(1) Voir *Diagnostics difficiles*, 1943, p. 260.

AU SUJET DES MAUX PERFORANTS PLANTAIRES [1]

L'existence d'un mal perforant oriente systématiquement vers deux diagnostics, celui de diabète et celui de tabes. Le plus souvent, c'est l'investigation chimique ou sérologique qui fixe dans cette distinction. Dans certaines circonstances, l'investigation radiologique prend une importance primordiale; c'est le cas pour l'observation qui va suivre, dont les maux perforants ne provenaient ni d'un diabète, ni d'un tabes.

OBSERVATION

La malade qui fait le sujet de cette étude a constitué pour nous une véritable énigme, par ses maux perforants plantaires pour lesquels elle était entrée à l'hôpital. C'est le 6 février 1943 qu'elle arrive à l'Hôtel-Dieu, envoyée par un confrère de ville, avec le diagnostic de mal perforant plantaire droit nécessitant une hospitalisation. Ce n'est pas la première fois qu'elle souffre d'affections semblables, puisqu'en 1921 elle a présenté déjà, au niveau du pied gauche, trois maux perforants qui ont duré plusieurs mois.



Fig. 31. — L'aspect tassé des deux pieds.

Lorsque nous la voyons, il s'agit d'une femme relativement bien portante, qui n'a vraiment d'anormal que ses pieds et la plaie de la face inférieure du pied droit.

Les déformations des pieds. — Ses pieds, d'aspect très spécial, sont véritablement cubiques, offrant un raccourcissement considérable de la face dorsale et, par là, de leurs dimensions antéro-postérieures. Tout le dos du pied fait en quelque sorte défaut, et les orteils sont appendus à un moignon à peine plus large que la jambe. Cette jambe est d'ailleurs elle-même, à gauche comme à droite, augmentée de volume sous l'effet d'un trophœdème qui

(1) Leçon du 13 mars 1943.

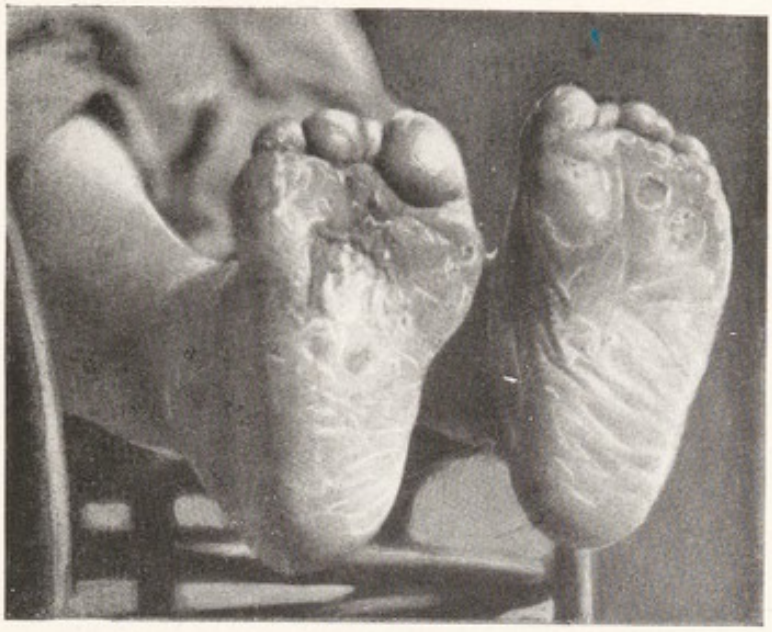


Fig. 32. — Face plantaire des deux pieds.

a entraîné à la longue un éléphantiasis de la peau et un eczéma desquamatif.

Au pied gauche, nous retrouvons les trois cicatrices correspondant aux anciens maux perforants de 1921 ; elles se disposent les unes à côté des autres et occupent toute la région de l'avant-pied.

A droite, la lésion ulcéreuse actuelle siège en plein dans la région de l'avant-pied, et non pas au niveau du talon antérieur. C'est une plaie en partie cicatrisée à sa partie postérieure, mais nettement anfractueuse dans sa partie antérieure, avec des bords taillés à pic et une fistule qui pénètre en profondeur jusqu'au niveau des régions osseuses, comme en témoigne l'exploration que nous avons faite au stylet. Cette ulcération est absolument indolente, tant sur son pourtour qu'au niveau même de l'orifice fistuleux. La malade nous apprend qu'il en est sorti trois fragments osseux, dont elle peut nous présenter deux spécimens, et qui semblent correspondre l'un à une tête de métatarsien, l'autre à l'extrémité d'une phalangette.

Ces altérations des pieds entraînent forcément une gêne de la démarche, gêne qui s'accuse pendant quelques jours, au moment où se font les éliminations osseuses, en même temps que les téguments subissent une congestion assez vive et qu'apparaissent une



Fig. 33. — Aspect du mal perforant du pied droit.

légère température et un engorgement ganglionnaire de la région inguinale. Il semble donc que l'élimination des séquestres osseux s'accompagne d'un processus infectieux.



Fig. 34. — Les deux séquestres éliminés : tête de métatarsien et extrémité de phalangette.

Le passé de la malade est intéressant à consulter, car il semblerait au premier abord que l'on puisse y retrouver l'origine des accidents actuels. En 1901, la malade a des

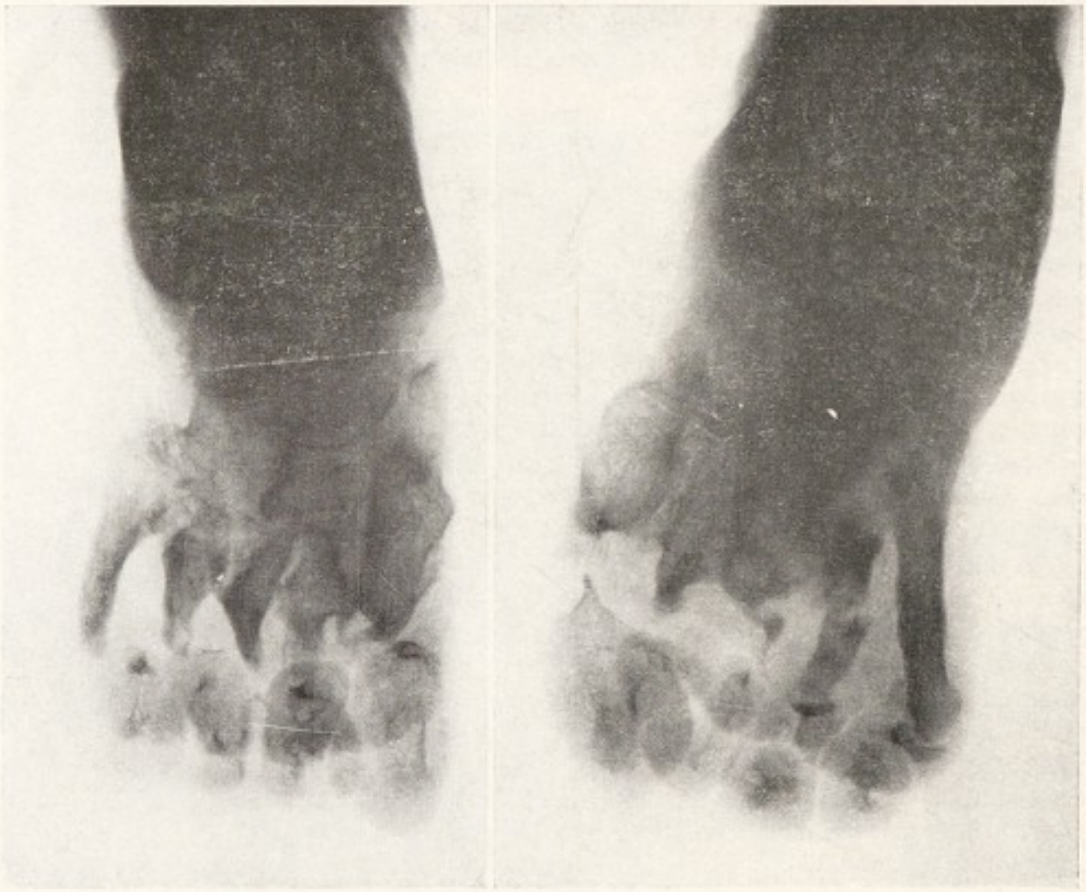


Fig. 35. — Radiographie des deux pieds prise verticalement, montrant la fonte des métatarsiens et des phalanges.

pieds normaux, quoique, nous dit-elle, un peu petits, puisqu'elle chausse des pointures de 35 à 35 1/2. Elle fait, alors, à la suite d'une couche, une double phlébite, et c'est après cette phlébite que débutent les troubles trophiques, localisés au niveau des

jambes d'abord, puis au niveau des pieds : épaississement des téguments, cyanose, œdème prédominant surtout à droite au moindre essai de marche, enfin modifications du pied qui aboutissent, par l'affaissement de la voûte plantaire d'abord, puis par l'épaississement des bords internes des pieds, — qui restent, toutefois, bien symétriques et ne sont aucunement désaxés, — au véritable moignon que nous voyons actuellement.

A l'*examen des réflexes*, nous constatons que, si les réflexes rotuliens sont normaux, les réflexes achilléens sont complètement abolis. Pas de signe d'Argyll-Robertson.

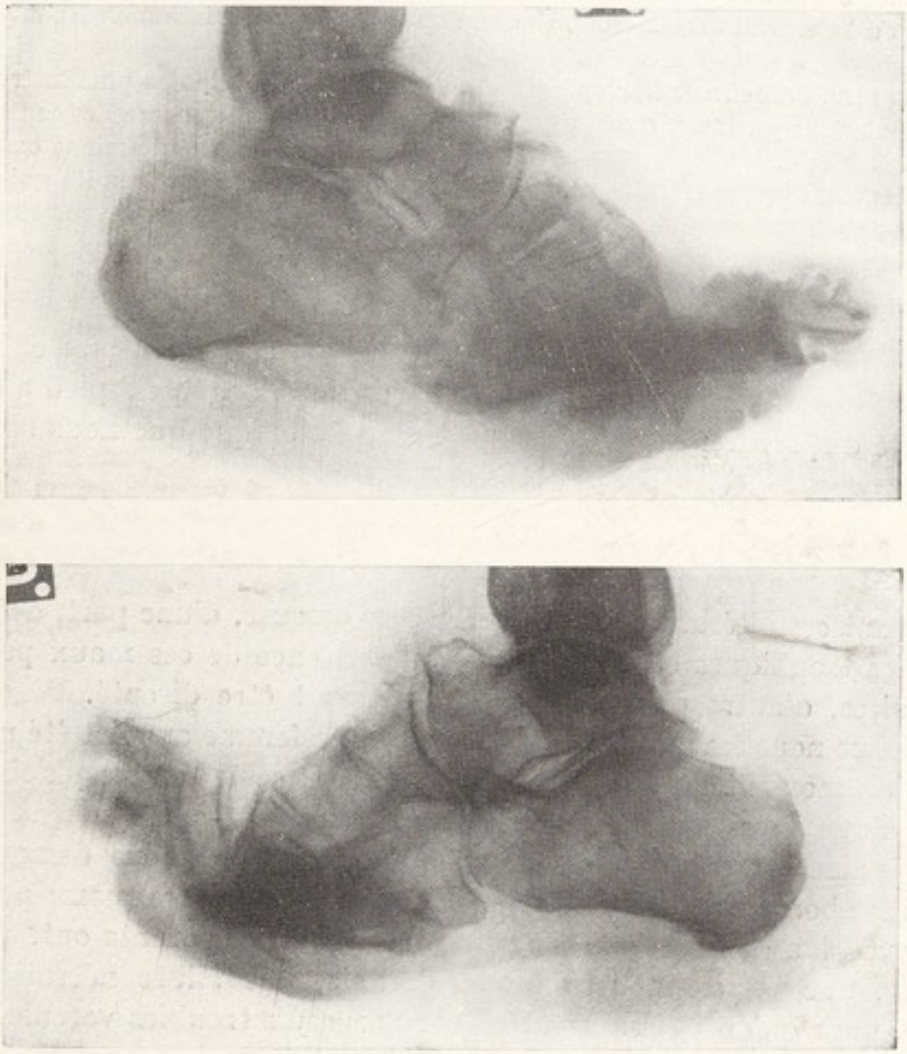


Fig. 36. — Radiographie latérale des deux pieds montrant le tassement de l'avant-pied par suite de la fonte des métatarsiens et des phalanges.

L'*exploration de la circulation artérielle* des membres inférieurs ne nous apprend rien : les courbes établies sur les indices oscillométriques des membres inférieurs, quoique nettement plus augmentées au niveau de la jambe droite que de la jambe gauche, se montrent à peu près normales.

L'*appareil pulmonaire* est indemne ; la malade se plaint bien d'un léger point douloureux à la base gauche, consécutif à un traumatisme, mais ce point douloureux ne se traduit par aucun symptôme d'auscultation.

L'*examen cardiaque* révèle une bradycardie notable, puisque le pouls bat à 48 ; mais les bruits du cœur sont normaux, quoique un peu lointains et nettement ralentis. La tension artérielle est de 8,5-4.

La température est à 36°,8 ; la malade n'a, d'ailleurs, à nous signaler que des poussées irrégulières de température au moment des infections de ses maux perforants. Cependant, il semble que ces accès fébriles aient précédé l'apparition des maux perforants car nous voyons rapportés dans l'histoire de la malade des accès fébriles qui auraient été consécutifs à un paludisme contracté à l'âge de quatorze ans, pendant un séjour en Sologne.

Ni sucre ni albumine dans les urines.

L'azotémie est à 0,40 ; la glycémie à 0,98, donc normale.

Tous les examens spécifiques se montrent négatifs : Bordet-Wassermann à l'extrait simple, ou à l'extrait cholestérolé, Hecht, ou réaction de floculation de Kahn.

Par contre, l'*examen radiographique des deux pieds* se révèle des plus instructifs : si les articulations du tarse, quoiqu'un peu tassées, présentent encore des contours nets, exception faite des articulations antérieures, par contre les métatarsiens ont presque complètement disparu : ils en sont réduits à leur diaphyse et à l'extrémité qui s'articule à l'avant-pied. Les orteils ont presque entièrement disparu, et c'est avec peine que, sur les radios, nous pouvons localiser les doigts des pieds. Le même aspect se retrouve sur les radiographies transversales.

En somme, cette malade ne conserve plus que son avant-pied et la partie postérieure de son moignon ; toute la partie allongée du pied a disparu, et cette disparition explique l'aspect morphologique que nous observons.

DIAGNOSTIC

Devant ces altérations de l'architecture osseuse, d'une part, devant ces troubles trophiques et, enfin, devant l'existence de ces maux perforants plantaires, d'autre part, le diagnostic devait être discuté.

Puisque nous savions que les pieds de cette femme avaient été normaux jusqu'au moment où elle avait fait, en 1901, cette double phlébite, à la suite d'une grossesse, qu'avaient compliquée des œdèmes très marqués, avec épaississement des téguments, nous pouvions nous demander, au premier abord, s'il ne fallait incriminer à l'origine des maux perforants l'intervention de cette *phlébite* ; mais ces maux perforants ont, par eux-mêmes, une importance trop considérable, une allure nécrotique trop grave, pour qu'on puisse les attribuer aux seuls troubles vasculaires causés par une affection de ce genre.

En 1941, le médecin qui soignait alors la malade envisagea un moment le diagnostic de *mal perforant plantaire diabétique*. Il fit faire une glycémie, qui se révéla normale à 1gr,18. Actuellement, cette glycémie est à 0gr,98, et nous avons vu que les urines ne contiennent pas de sucre. Inutile, donc, de nous attarder à ce diagnostic.

Reste l'hypothèse d'un *mal perforant labétique*. Ce diagnostic se poserait d'autant plus sérieusement que le mari de cette femme est mort, en 1922, d'une paralysie générale ; il a donc pu contaminer sa femme, et celle-ci aura présenté, par la suite, un tabes avec pied de Charcot. On sait que le pied de Charcot est un pied cubique, tassé dans le sens antéro-postérieur, rappelant, dans une certaine mesure, la morphologie du pied

de notre malade. Mais souvenons-nous que le séro-diagnostic a toujours été négatif ; souvenons-nous aussi que le pied de Charcot ne s'accompagne pas d'une fonte complète des métatarsiens et constitue surtout une ostéo-arthropathie des articulations du tarse.

On pourrait nous demander pourquoi nous n'avons pas pratiqué, chez cette malade, de ponction lombaire : elle s'y est refusée catégoriquement, se retranchant opiniâtrement derrière un conseil, que lui avait donné autrefois le professeur Chauffard, de ne jamais se laisser faire de ponction lombaire : nous verrons plus loin la raison de cette attitude du professeur Chauffard.

De toute façon, malgré l'absence de réflexes achilléens, devant la conservation des réflexes rotuliens et l'absence de signe d'Argyll-Robertson, nous ne pouvons invoquer la notion d'un tabes.

Ne nous restait plus à envisager que le diagnostic — combien difficile à discuter d'ailleurs! — de maux perforants plantaires de la *syringomyélie*.

La syringomyélie est attribuable à des cavités médullaires importantes, entraînant des troubles sensitifs, auxquels s'associent des phénomènes moteurs et trophiques. C'est, par exemple, une atrophie musculaire, sous l'aspect d'une amyotrophie d'Aran-Duchenne aux membres supérieurs : atrophie des interosseux, des éminences thénar et hypothénar, donnant l'aspect de main de singe, amyotrophie du brachial antérieur, du biceps, du long supinateur, du deltoïde ou de la branche claviculaire du grand pectoral.

En même temps apparaissent, fréquemment, des phénomènes pyramidaux spasmodiques, sous la forme de clonus, d'exagération des réflexes, de signe de Babinski au niveau des membres inférieurs.

Les phénomènes sensitifs prédominent au niveau des extrémités, mais plus particulièrement aux membres supérieurs. Il s'agit, surtout, de dissociation syringomyélique sous la forme de thermo-analgésie et d'analgésie, contrastant avec la conservation de la sensibilité tactile.

Dans certains cas, cette maladie entraîne l'apparition de zones d'anesthésie qui se disposent d'une façon irrégulière : c'est ce que l'on appelle les anesthésies tigrées.

Signalons, enfin, la possibilité d'ostéo-arthropathies, de fractures spontanées et d'une scoliose.

Il y a, dans cet ensemble de symptômes, bien des signes qui ne se retrouvent pas dans notre observation, si l'on excepte cependant les troubles trophiques, l'importance du mal perforant plantaire et l'anesthésie complète de ce mal perforant. Ce caractère nous rapproche, en effet, de la syringomyélie, au cours de laquelle l'anesthésie du mal perforant est constante, comme l'exprime le terme courant de « panaris analgésique de Morvan » pour les doigts de la main.

Toutefois, en examinant avec beaucoup de soin notre malade, nous ne tardons pas à découvrir, en plus de l'anesthésie complète de ses deux faces plantaires :

Au niveau de la jambe gauche, la plus anciennement touchée et actuellement en voie de cicatrisation, à la face antérieure de la jambe et du pied, et à la partie moyenne de la face postérieure et interne, une zone d'*analgésie* qui s'étend jusqu'à la région moyenne du mollet ;

et au niveau de la jambe droite, a la face externe de la jambe et dans la partie externe de la face postérieure, jusqu'à la région moyenne du mollet, une *anesthésie complète* au toucher, à la douleur et à la chaleur ;

Avec, à la partie interne et antérieure de cette zone d'anesthésie, sur une largeur de deux travers de doigt, et sur une hauteur de 10 à 12 centimètres seulement, une petite zone d'analgésie, tandis que, sur presque toute

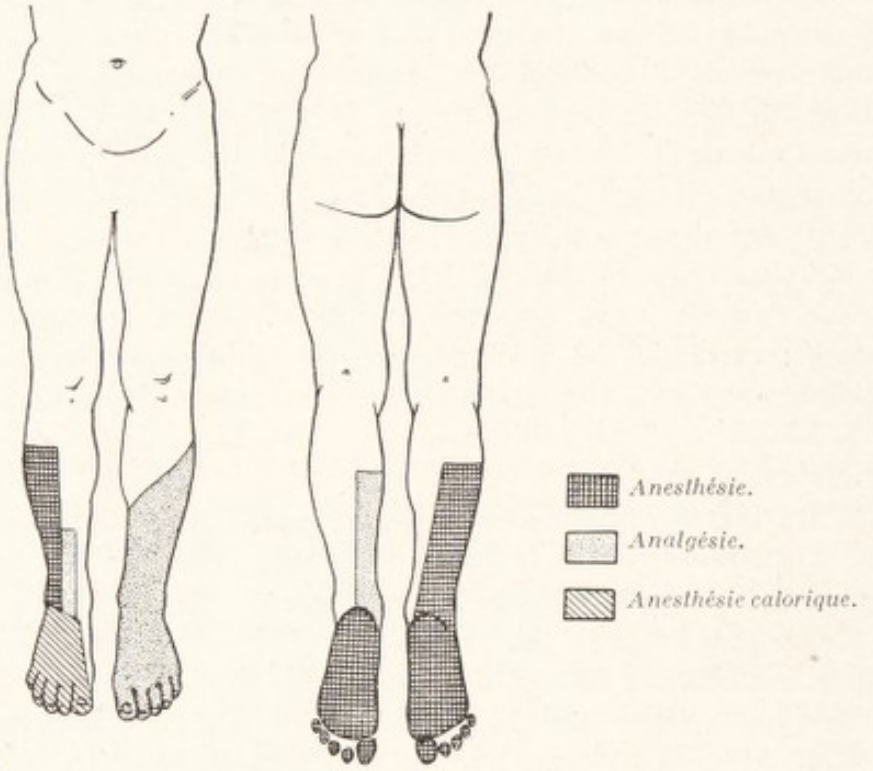


Fig. 37. — Disposition des troubles sensitifs.

l'étendue du dos du pied, sauf au bord du gros orteil, existe nettement une zone d'*anesthésie calorique* où la malade ne perçoit plus ni le chaud ni le froid.

Ces symptômes prouvent l'existence de troubles sensitifs importants, rentrant dans le groupe des troubles observés chez les syringomyéliques.

J'ai demandé à mon assistant, le Dr Boudin, médecin des hôpitaux, de nous donner son avis sur les raisons qui plaident contre le diagnostic de syringomyélie chez cette malade. Je ne ferai que vous rapporter une partie du texte qu'il m'a communiqué :

« *Ce n'est pas une syringomyélie* en raison :

» 1° Du caractère des troubles trophiques avec élimination de séquestres osseux ;
» 2° De l'absence de signes pyramidaux ;
» 3° Du caractère des troubles sensitifs :

« — leur topographie est distale, non suspendue, selon un territoire grossièrement parallèle aux troubles trophiques cutanés (peau épaisse, pigmentation) ;

» — la dissociation thermo-analgésique n'est pas évidente ; on trouve une hypoesthésie au tact, à la piqûre, au chaud et au froid ; l'hypoesthésie au chaud et au froid déborde légèrement en hauteur celle au tact et à la piqûre, sans que ce fait ait la moindre valeur étiologique.

» *Les troubles sympathiques sont importants :*

» — refroidissement du pied gauche avec impression permanente de froid ;

» — diminution des oscillations à la cheville gauche, alors qu'elles sont exagérées à la cheville droite ;

» — crises de sudation à la face antérieure des deux jambes. »

Les maux perforants présentés par cette malade ne relèveraient donc pas, si nous en croyons Boudin, de la syringomyélie, mais souvenons-nous d'un texte du professeur Guillain : « La syringomyélie doit être considérée comme une modalité anatomo-pathologique qui peut être créée par des facteurs multiples. Au point de vue pathogénique, il n'y a pas une syringomyélie, il y a *des syringomyélies.* »

DÉCOUVERTE DU SPINA. — Nous en étions donc à nous demander si, tout en n'étant pas atteinte d'une maladie syringomyélique certaine, notre malade ne pouvait, suivant la définition du professeur Guillain, présenter une forme assez atypique de syringomyélie, lorsqu'un matin nous apprenons que cette femme a présenté, à l'âge de onze ans et demi, des petites manifestations douloureuses, considérées au début comme un peu de sciatique. C'est alors qu'elle était allée voir le professeur Chauffard, qui, sans aucun symptôme important, simplement par la palpation, avait diagnostiqué chez elle l'existence d'un *spina-bifida.*

Alerté par ce renseignement, nous reprenons l'examen de notre malade, et, dans sa région lombo-sacrée, à la partie inférieure de la colonne lombaire, nous constatons l'existence, sur quelques centimètres, d'une dépression dans laquelle pénètre facilement le doigt et qui semble correspondre à la disparition de l'arc postérieur de la dernière vertèbre lombaire et des premières vertèbres sacrées. A ce niveau, nous découvrons une zone petite de la dimension d'une lentille, dont la peau très douce, légèrement plissée, est adhérente en profondeur, semblant fixée par un pédicule fibreux, et douloureuse à la palpation : ce sont les seuls symptômes de spina-bifida. Il semble bien que nous ayons affaire à un *spina-bifida occulta.*

Pour confirmer ce diagnostic, il nous fallait une *radiographie* de la région lombo-sacrée : en position antéro-postérieure, nous constatons l'existence d'une anomalie qui siège au niveau de la dernière vertèbre lombaire et s'étend sur les premières vertèbres sacrées ; elle consiste nettement à ce niveau dans la disparition de l'arc postérieur, et nous apercevons une cavité plus claire qui se prolonge en fuseau vers la région sacrée. Sur la

radiographie transversale, rien de bien net, sinon que la dernière vertèbre lombaire semble avoir perdu son arc postérieur.

En somme, la radiographie apporte une confirmation du diagnostic

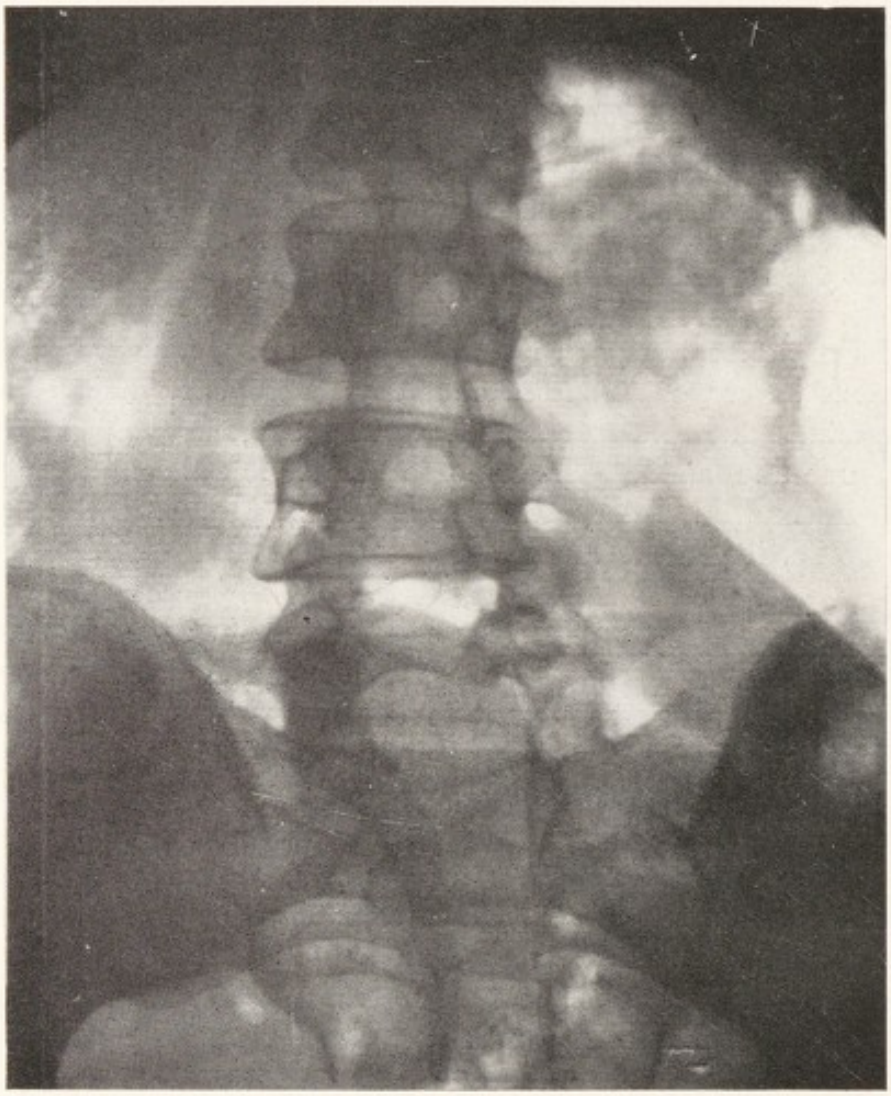


Fig. 38. — Radiographie de la région lombaire montrant la fissure postérieure.

premier posé par le professeur Chauffard : il s'agit bien d'un SPINA-BIFIDA.

LE SPINA-BIFIDA

Cette maladie est d'autant plus intéressante qu'elle est encore actuellement discutée dans son interprétation. Dans l'admirable livre que mon ami le professeur Leveuf lui a consacré en 1937 (1), il montre bien la difficulté d'interprétation du spina-bifida, qu'accroît encore l'incertitude

(1) Jacques LEVEUF, Études sur le spina-bifida, en collaboration avec Ivan Bertrand et H. Sternberg, 1937.

de sa définition exacte. « Le spina-bifida, écrit-il, dans une première description, est une fissure de l'arc postérieur des vertèbres, par laquelle sort une moelle malformée, entourée de méninges distendues par du liquide céphalo-rachidien. » En réalité, cette formule manque de rigueur. La fissure osseuse peut manquer, la moelle peut ne pas participer à la malformation. « Le caractère important du spina-bifida, ajoute plus loin Leveuf,

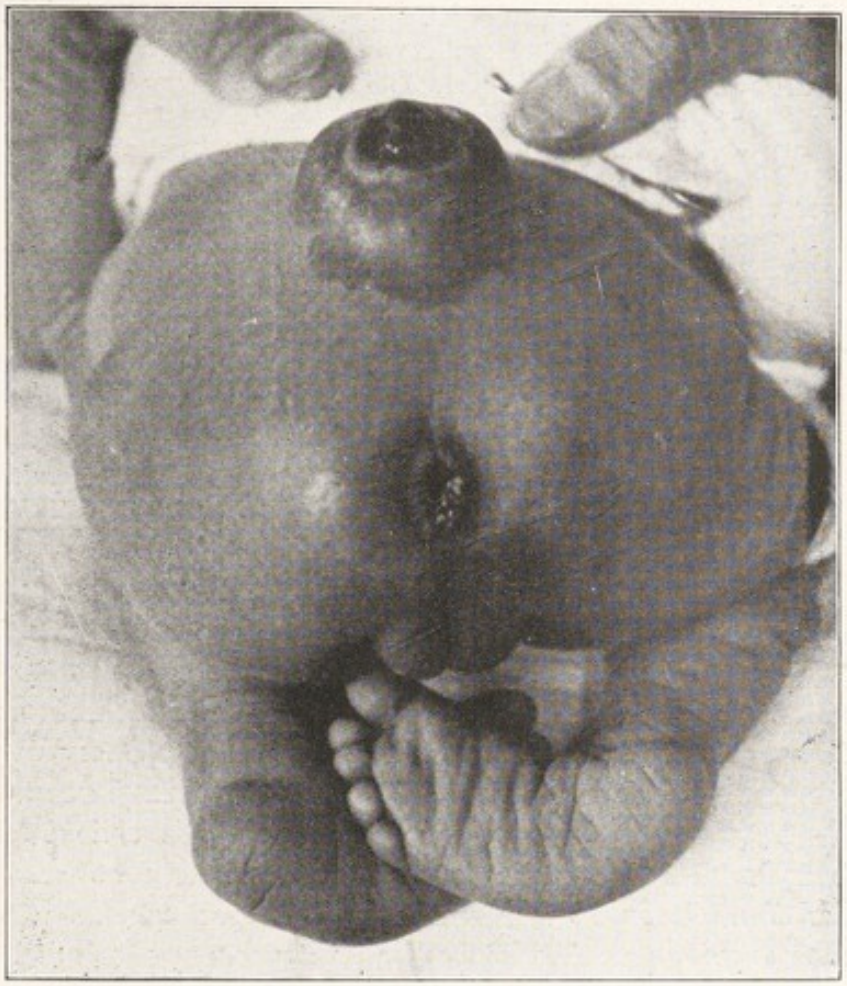


Fig. 39. — Forme ulcérée (nouveau-né, obs. 15). (LEVEUF.)

On voit les trois zones de la paroi du spina-bifida : au centre, l'aire médullaire à nu, légèrement surélevée. Tout autour de l'aire, une zone blanche correspondant à la partie la plus mince de la zone épithélio-méningée. A la périphérie, la zone dermique avec son volumineux angiome.

Remarquer la béance de l'anus et le double pied bot varus équin.

est la malformation du système nerveux, qui intéresse non seulement la moelle extrophiée, mais aussi la moelle sous-jacente et le cerveau. »

C'est bien dans cette définition qu'il faut voir la signification exacte du spina-bifida. « D'une manière générale, le spina-bifida est constitué par une tumeur liquide plus ou moins saillante, reliée à la cavité intrarachidienne par un pédicule plus ou moins étroit. Le pédicule passe par un défaut de la paroi postérieure du canal rachidien, défaut qui intéresse à la

fois l'arc postérieur de la vertèbre et la dure-mère. Le liquide contenu dans la tumeur est du liquide céphalo-rachidien, qui communique librement par le pédicule avec le liquide céphalo-rachidien contenu dans les espaces arachnoïdiens de la moelle. Le sac est donc revêtu à son intérieur par une arachnoïde plus ou moins mal formée. »

Tel est le texte explicatif que donne Leveuf du spina-bifida, mais encore faut-il, dans cette affection, faire une distinction entre les faits, et c'est ce que Leveuf établit en s'appuyant sur 80 observations personnelles. Il distingue différentes formes, dont je vais vous résumer les caractères :

1° ***Forme ulcérée.*** — La *forme ulcérée*, au cours de laquelle l'aire médullaire est à nu et vient s'ouvrir, en quelque sorte, à la peau. La moelle

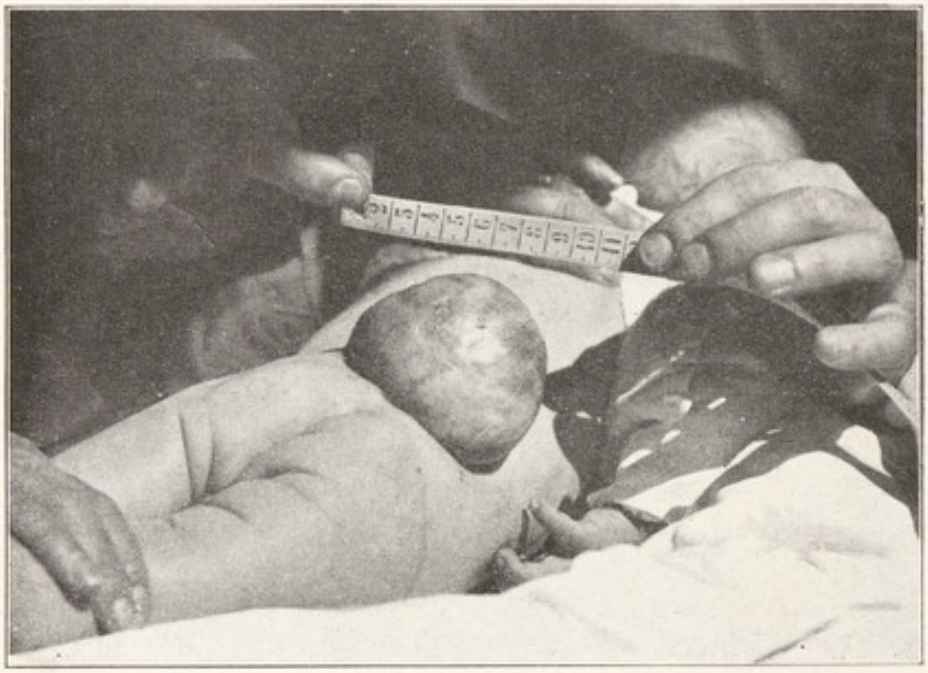


Fig. 40. — Volumineux spina-bifida épidermisé de la région sacrée (enfant de cinq mois, obs. 55). (LEVEUF.)

ainsi découverte présente à sa surface deux petits orifices, l'un supérieur: la fossette polaire supérieure, l'autre inférieur : la fossette polaire inférieure. L'orifice supérieur correspond à la terminaison de l'épendyme, et l'inférieur à la continuation de l'épendyme vers le cône terminal. Ainsi, toute la moelle se trouve ouverte vers l'extérieur, comme le serait le corps d'une banane. Sur les coupes transversales, cette moelle émet en avant ses racines postérieures et ses racines antérieures qui partent, toutes, à peu près du même point sur une ligne en quelque sorte horizontale. Inutile d'ajouter que cette forme s'accompagne de troubles importants qui soulignent sa gravité.

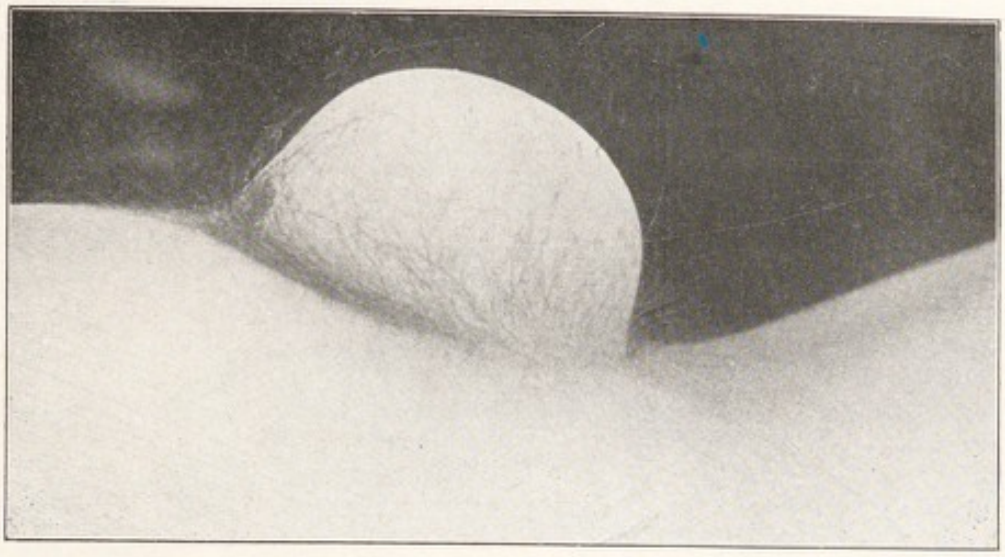


Fig. 41. — Grosse méningocèle lombo-sacrée (fille de cinq ans et demi, obs. 67). (LEVEUF.)
Hypertrichose abondante à la base de la méningocèle.

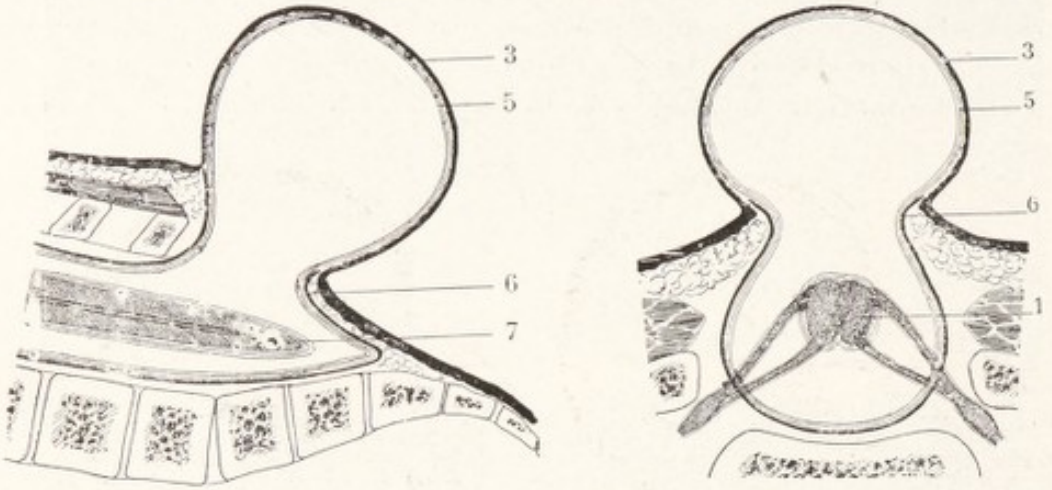
2° ***Forme épidermisée.*** — Dans cette forme, l'aire médullaire est revêtue d'un tégument mal formé. La lésion est, à peu près, la même que



Fig. 42. — Petite méningocèle sacrée (fille de dix-huit ans, obs. 64). (LEVEUF.)

celle que nous venons de décrire dans la forme ulcérée, mais à la surface de la moelle se dispose une zone de tégument fibreux, puis un épiderme, si bien que la moelle se trouve, en quelque sorte, recouverte.

3° ***Méningocèle.*** — Dans cette forme, l'aire médullaire reste en



A B

Fig. 43. — Forme sans aire médullaire (méningocèle). (LEVEUF.)

A. — *Coupe antéro-postérieure.*
1. Moelle épinière.
3. Épiderme.
5. Méninge molle.
6. Dure-mère.

B. — *Coupe frontale.*
1. Moelle épinière.
3. Épiderme.
5. Méninge molle (zone épithélio-méningée).
6. Dure-mère.

place dans la cavité rachidienne, avec ses racines postérieures et ses racines antérieures sortant en leur lieu propre, mais, à l'occasion de la fissure

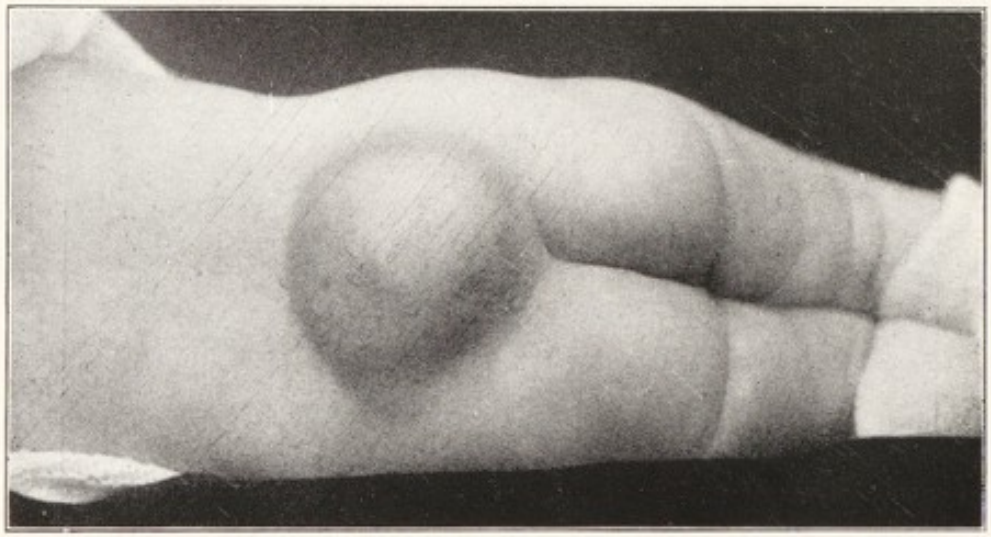


Fig. 44. — Spina-bifida avec tumeur (fille de six mois, obs. 71). (LEVEUF.)
Taches d'angiome au niveau des téguments.

osseuse, la méninge molle fait saillie à l'extérieur, déterminant une protubérance plus ou moins marquée, uniquement remplie par du liquide céphalo-rachidien et recouverte par l'épiderme.

4° ***Forme avec tumeur.*** — Dans cette dernière forme, l'aire médullaire se trouve disposée à peu près comme dans la forme ulcérée, mais à sa surface s'est développée une tumeur lipomateuse qui fait tampon en quelque sorte et que recouvre à l'extérieur une peau normale. Dans ce cas, le lipome recouvre l'aire médullaire et la cache en profondeur.

Les figures ci-jointes, empruntées à l'ouvrage de Leveuf, montreront mieux que toute description les différents caractères de ces formes.

La *radiographie* de ce spina avec tumeur se montre curieuse par l'ana-

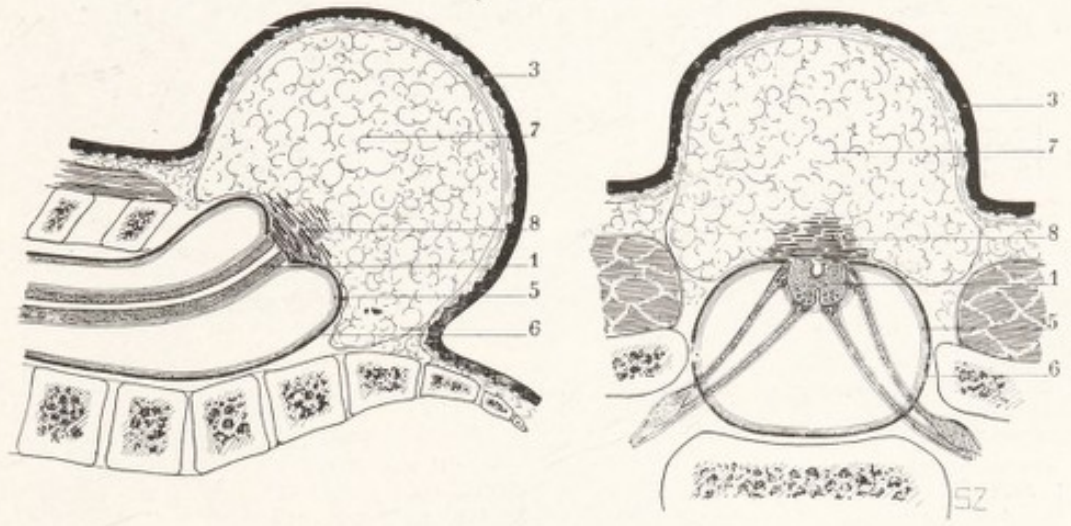


Fig. 45. — Spina-bifida avec tumeur. (LEVEUF.)

A. — *Coupe antéro-postérieure.*

1. Aire médullaire.
3. Épiderme.
5. Méninge molle.
6. Dure-mère.
7. Lipome.
8. Coupe fibreuse sus-aréale.

B. — *Coupe frontale.*

1. Aire médullaire.
3. Épiderme.
5. Méninge molle.
6. Dure-mère.
7. Lipome.
8. Couche fibreuse sus-aérale.

N. B. — Les racines postérieures cheminent souvent en partie dans la paroi du spina avant de pénétrer dans la cavité.

logie qu'elle présente avec la radiographie de notre malade : dans le spina-bifida de la région sacrée, se voit une fente vertébrale disposée de la même façon sur la dernière vertèbre lombaire et sur les premières vertèbres sacrées.

Les lésions du système nerveux central. — Ces spinæ-bifidæ correspondent toujours à des lésions importantes du système nerveux central.

Je ne vous en citerai ici que les plus marquantes, parmi lesquelles se rangent, au premier plan, les *cavités syringomyéliques*. La moelle épinière de ces malades présente des cavités qui peuvent être empruntées simplement à l'épendyme dilaté d'une façon anormale, comme elles peuvent n'être pas épendymaires et apparaître à l'intérieur des cordons ou encore en continuité avec un épendyme dilaté. Ces cavités syringomyé-



Fig. 46. — Fente syringomyélique dans la région intermédio-latérale gauche. Intégrité du canal épendymaire (obs. 5). (LEVEUF.)

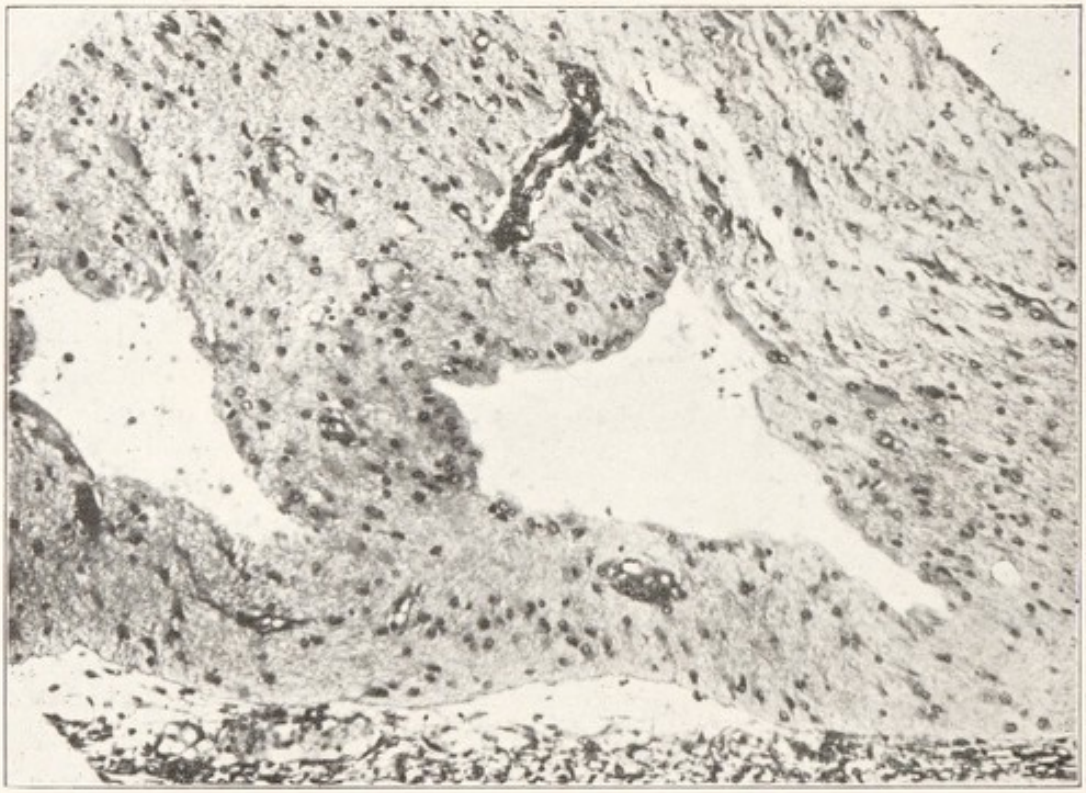


Fig. 47. — Cavités syringomyéliques développées en plein cordon latéral à proximité de la méninge (obs. 70). (LEVEUF.)

liques, qui résident tout aussi bien dans la moelle cervicale que dans la moelle lombaire, traduisent l'existence de lésions importantes sur toute l'étendue du système médullaire.

La lésion ne se borne pas là d'ailleurs et s'accompagne parfois, dans ces cas, d'une atrophie avec retard apporté à la myélogenèse des cordons postérieurs et des cordons antéro-latéraux.

Enfin, il peut exister des lésions importantes supérieures, sous forme d'hydrocéphalie interne du cerveau, avec microgyrie et hétérotopies intraventriculaires. Et Ivan Bertrand de conclure : « Le spina-bifida (tout au moins dans les variétés les plus graves de la malformation que nous



Fig. 48. — Moelle cervicale. Fente syringomyélique transversale, avec revêtement épendymaire partiel (obs. 45 *bis*). (LEVEUF.)

avons étudiée) n'est que le témoin le plus évident d'une série de malformations complexes d'ordres macroscopique et microscopique atteignant tous les étages de l'axe cérébro-spinal, et portant, au point de vue histologique, sur tous les dérivés blastodermiques. »

Il devient facile, alors, connaissant ces lésions du système nerveux central, d'expliquer les phénomènes trophiques consécutifs aux spinæ-bifidæ. C'est qu'en effet à cette maladie s'associent des lésions voisines de celles du tabes : l'atrophie légère des cordons postérieurs par exemple, à des étages différents et suivant une topographie assez irrégulière, et de celles de la syringomyélie, par l'existence de cavités intramédullaires de la substance grise ou de la substance blanche.

Pieds bots et maux perforants du spina-bifida. — Leveuf souligne l'importance et insiste sur la fréquence des pieds bots, — pieds bots va-

rus-équins ou pieds bots valgus, — des pieds plats, consécutifs à une dislocation articulaire de la tibio-tarsienne, et surtout des pieds creux, et à ce propos je vous rappelle la très petite pointure de notre malade avant l'apparition des premiers troubles trophiques.

Enfin, Leveuf signale dans son travail l'importance des maux perfo-



Fig. 49. — Spina-bifida avec tumeur (obs. 74). (LEVEUF.)
Pied creux à l'âge de trois ans et demi.

rants. Les deux figures ci-contre, empruntées à son travail, montrent : un mal perforant survenu chez un de ses malades à l'âge de quinze ans et qui siège sur la face externe de la tête du métatarsien ; un mal perforant qui

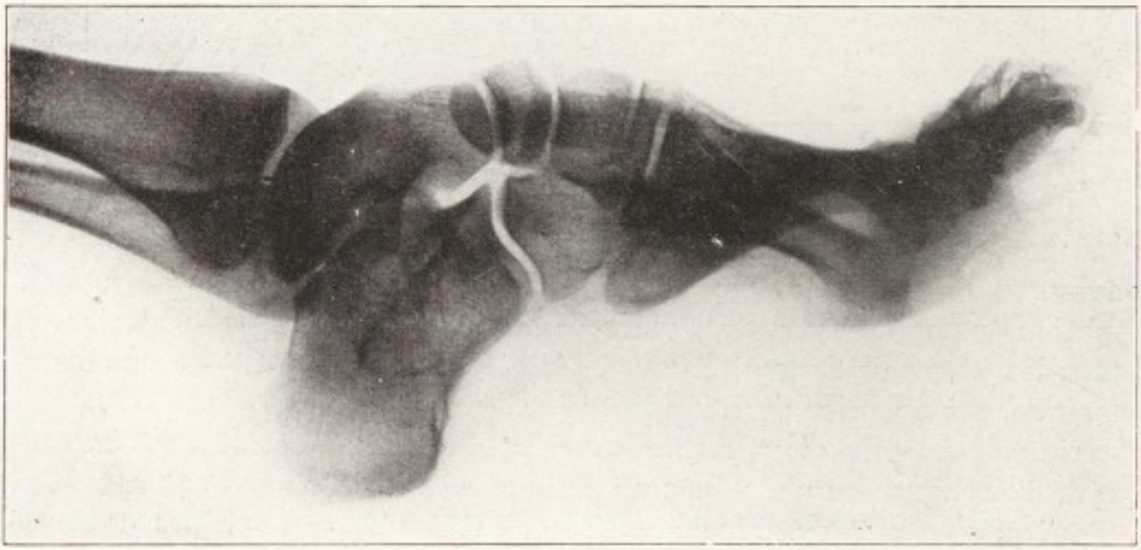


Fig. 50. — Spina-bifida avec tumeur (obs. 79). (LEVEUF.)
Radiographie du pied creux. (Sujet de quatorze ans et demi.)

siège sur la face latéro-inférieure du pied, au niveau du petit orteil.

Notons que, dans ces deux cas, la localisation du mal perforant est assez irrégulière et assez inattendue : il faut savoir, en effet, que les localisations des maux perforants au cours des spinæ-bifidæ ne sont pas les

mêmes que celles du tabes ou du diabète, où les maux perforants siègent avec prépondérance au niveau du talon antérieur ou au niveau des zones



Fig. 51. — Spina-bifida avec tumeur (obs. 72). (LEVEUF.)
Mal perforant survenu à l'âge de quinze ans.

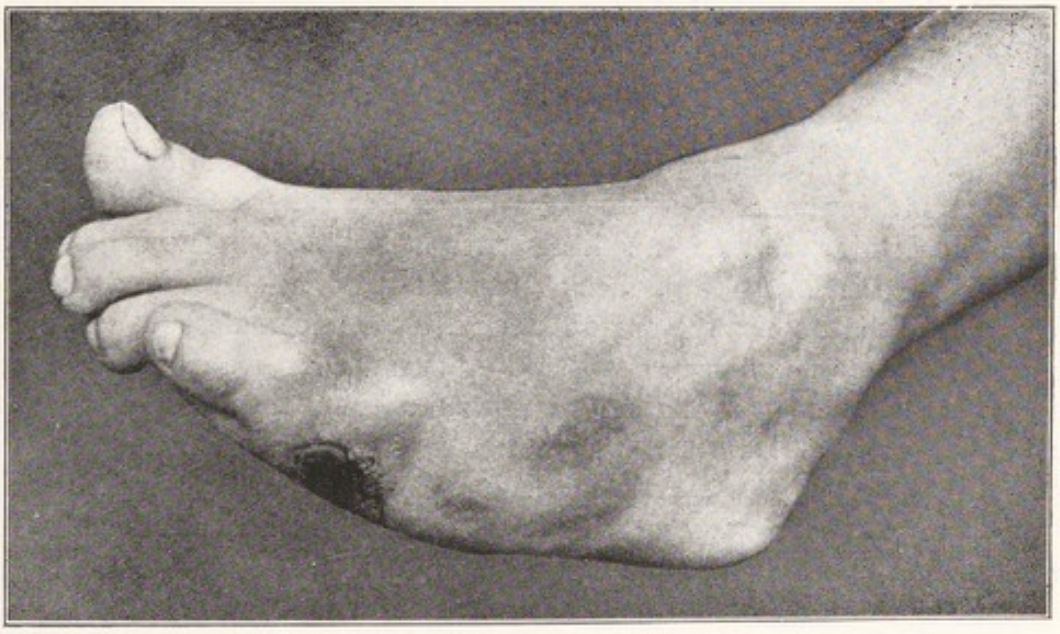


Fig. 52. — Spina-bifida avec tumeur (obs. 73). (LEVEUF.)
Mal perforant survenu à l'âge de dix ans.

d'appui en général de la face plantaire. Chez notre malade, les trois cicatrices anciennes des maux perforants siègent du côté gauche, occupent en largeur toute la partie antérieure de la région plantaire ; le mal perforant

qu'elle présente actuellement au niveau du pied droit se localise en plein milieu de la partie antérieure de la face plantaire et non pas au niveau du talon antérieur. Cette anomalie de siège des maux perforants semble bien en démontrer la nature uniquement trophique.

Ces maux perforants du spina-bifida apparaissent toujours au niveau d'une zone d'anesthésie, parfois d'importance minime, mais parfois, au contraire, très étendue. Il est intéressant de comparer cette notion aux anesthésies des maux perforants du tabes et de la syringomyélie.

Enfin, j'emprunte encore au livre de Leveuf le passage suivant, d'un intérêt tout particulier pour nous, dans le cas qui nous intéresse aujourd'hui : « Dans les observations anciennes, on voit les maux perforants creuser en profondeur, ouvrir des interlignes articulaires et déterminer des accidents inflammatoires qui ont pu conduire à l'amputation du membre. Je n'ai jusqu'alors observé rien de tel. Dans les mêmes observations anciennes, on signale les maux perforants avec élimination spontanée d'orteils : il faut rapprocher ces accidents du spina-bifida d'accidents analogues qu'on observe au cours d'une syringomyélie. » En y ajoutant cette correction que, dans la syringomyélie, les éliminations d'orteils n'atteignent jamais l'importance qu'elles présentent chez notre malade. Je vous rappelle que notre malade à éliminé à gauche, en 1921, deux séquestres osseux, et que depuis 1941, à droite, elle vient d'en éliminer trois, dont les deux qu'elle possède, une tête de métacarpien et une phalangette.

S'AGIT-IL D'UN SPINA-BIFIDA OCCULTA ?

Mais, dans toutes ces descriptions, il s'agit de *spina-bifida saillant à l'extérieur*, avec une tuméfaction localisée de la région lombo-sacrée : quels points communs y a-t-il entre ces cas et celui de notre malade ? Chez elle, il n'existe aucune saillie, toute la lésion se borne à l'existence d'une petite lentille à peau douce et plissée adhérente en profondeur. Dans le spina-bifida, on signale encore des pilosités anormales, de l'hypertrichose, et même l'existence de petites queues pileuses de quelques centimètres de longueur, des angiomes ou des anomalies cutanées : rien de tout cela chez notre malade. La région du spina-bifida est, chez elle, entièrement normale. Un seul symptôme, signalé par Leveuf au cours des spinæ bifidæ, se retrouve dans son cas : une légère incontinence d'urine. A part ce caractère, nous n'avons guère à signaler chez elle qu'une petite eschare d'irritation, d'ailleurs en voie d'amélioration. Tout ceci nous permettrait de penser qu'il s'agirait plutôt de ce que classiquement, depuis Recklinghausen, on nomme *spina-bifida occulta*, où la fissure de l'arc postérieur osseux constitue la seule manifestation importante clinique. Dans ces cas, l'aire médullaire reste en place : pas de hernie des méninges molles, pas de saillie des cavités médullaires, la symptomatologie est constituée seulement par l'existence de la fissure de l'arc postérieur et l'apparition tar-

dive d'accidents trophiques qui peuvent être d'autant plus importants que, l'avenir des malades n'étant pas directement menacé, une vie normale reste possible. Pas de tumeur, dans ces cas, et cependant il existe des lésions médullaires.

Ce spina-bifida occulta a été étudié récemment avec soin par Mutel, de Nancy, au Congrès d'orthopédie de 1924, et par Lagrot et Favre, d'Alger. Leveuf en discute l'existence réelle en s'appuyant sur des arguments de trois ordres :

« *a.* Ou bien il s'agit d'un *spina-bifida épidermisé avec aire discrète* et peu saillante, voire même avec présence d'une dépression cutanée à ce niveau. Mais on y trouve certains caractères des spinæ-bifidæ authentiques : altération de la peau (qui est mince et d'aspect cicatriciel), présence d'angiome et d'hypertrichose. A l'opération, on constate qu'au niveau de cette aire doublée de la lame fibreuse caractéristique vient s'arrêter un cul-de-sac méningé ou la moelle elle-même. Cette adhérence en surface, absolument constante dans les spinæ-bifidæ, a été décrite sous le nom de cordon fibreux (Katzenstein), de plume de corbeau (Vœlcker), sans compter que dans ces observations chirurgicales on a omis d'ouvrir la dure-mère pour vérifier l'état de la moelle.

» *b.* Ou bien il s'agit d'un *spina-bifida avec tumeur peu développée.* La peau est normale ou bien présente de la télangiectasie et de l'hypertrichose. Mais, dans le compte rendu opératoire, existe toujours la mention du lipome avec son adhérence habituelle à l'aire médullaire.

» *c.* Reste une catégorie très discutable : *celle des malformations médullaires associées à une fente verlébrale*, mais sans issue ni de la moelle, ni des méninges, en dehors du canal rachidien fendu. Autrement dit, la moelle dysplasiée se trouverait incluse dans une gaine durale bien constituée. Il n'existerait aucune adhérence à la surface, et la fente vertébrale serait le seul témoin de la malformation médullaire. C'est dans ce groupe qu'entrent les nombreuses observations publiées par les auteurs modernes sous ce même nom de *spina-bifida occulta.* »

Pour Leveuf, la raison de ces *spinæ-bifidæ occullæ* réside, donc, dans une dysplasie médullaire certaine, et il leur donne cette définition : malformations qui sont liées à « une dysplasie de la moelle et dont la présence d'une fente vertébrale serait le témoin ». L'examen de notre malade semble bien confirmer cette manière de voir. On ne peut pas dire, en effet, que ce *spina-bifida* soit véritablement *occulta*, et l'adhérence que nous constatons en profondeur semblerait bien être le témoin d'un petit cordon fibreux réunissant la peau à une moelle profonde. La certitude d'une superficialisation des lésions n'est pas suffisamment certaine pour qu'on puisse l'affirmer.

Il faut savoir, cependant, que, malgré le peu d'importance apparente des lésions observées extérieurement, ces *spinæ-bifidæ occullæ* entraînent l'apparition de troubles à distance d'une importance frappante : maux perforants, trophœdèmes chroniques, scoliose, névralgies, incontinence d'urine, tous ces symptômes se retrouvent au cours de cette affection,

comme au cours des autres *spinæ-bifidæ*. Si nous excluons de ces différentes complications à distance la scoliose, nous voyons que notre malade les a toutes présentées, et même d'une façon exagérée, peut-être en raison du fait qu'elle a pu garder, malgré son *spina-bifida*, une activité à peu près normale et mener une existence suffisamment prolongée pour pouvoir présenter au complet toutes ces complications.

Un point resterait à éclaircir : le *rôle de la double phlébite* dans le déterminisme du trophœdème inférieur des deux jambes. Souvenons-nous que c'est de cette époque que datent les troubles trophiques du spina-bifida. Il a donc fallu la participation d'une lésion veineuse associée, et donc, vraisemblablement, d'un trouble sympathique périphérique, pour qu'immédiatement les lésions médullaires se découvrent et se traduisent par des troubles jusqu'alors inapparents.

Ce rôle du *spina-bifida occulta* en pathologie a, il y a quelques années, subi une certaine mode du fait de son rôle supposé dans le déterminisme de l'incontinence nocturne d'urine : on a pensé, alors, que l'incontinence nocturne d'urine des enfants était souvent attribuable à un *spina-bifida occulta*. De là, bien des interventions chirurgicales, dont le moins que l'on puisse dire est qu'elles furent hâtives et intempestives. Certes, il est fréquent d'observer, en effet, au cours des *spinæ-bifidæ*, des incontinences d'urine, et je vous rappelle que notre malade en présente actuellement. Mais il faut tenir compte du fait que cette incontinence d'urine est non pas seulement liée à l'existence du *spina-bifida*, mais à la lésion médullaire coexistante, et ceci peut nous expliquer la fréquente inefficacité des traitements chirurgicaux proposés.

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

Les *traitements chirurgicaux* peuvent être, en effet, indiqués au cours des *spinæ-bifidæ occultæ*. Ils consistent dans la résection des arcs non soudés pour les empêcher de se diriger vers la moelle, dans l'ablation des épaississements fibro-ligamenteux qui recouvrent la dure-mère. On arrive, par ces procédés, à dégager cette région et à favoriser la libération profonde des culs-de-sac méningés. Certes, il est possible d'obtenir ainsi des améliorations, mais il ne faut pas oublier que la lésion importante, cause des troubles trophiques, ne réside pas dans l'extériorisation du spina au niveau de la colonne vertébrale, mais dans les dysplasies de la moelle qui, elles-mêmes, entraînent secondairement les troubles trophiques. Que le *spina* soit ulcéré, qu'il soit épidermisé, qu'il se borne seulement à un méningocèle ou bien qu'il s'accompagne d'une tumeur lipomateuse, ou encore qu'il soit simplement *occulta*, ce *spina-bifida* peut s'accompagner toujours des mêmes lésions médullaires et, par conséquent, des mêmes troubles trophiques, si nets chez notre malade, et dont l'importance est bien la conséquence de la lésion médullaire.

Chez notre malade, à son âge de soixante-cinq ans, il est trop tard pour tenter un traitement quelconque autre que le traitement palliatif nécessaire, avec repos et soins locaux.

Avant de terminer, jetons un regard sur tout ce que nous venons d'étudier : n'y a-t-il pas une analogie curieuse entre les troubles trophiques présentés par notre malade et les troubles trophiques de la syringomyélie ? Nous avons insisté sur les caractères différentiels qui opposent les deux maladies, nous avons montré qu'il ne s'agissait pas, dans le cas de notre malade, d'une syringomyélie typique, mais cependant, maintenant que nous connaissons l'existence de la dysplasie médullaire dans le *spina-bifida*, ne pouvons-nous nous demander si on ne peut classer ces faits dans des formes de syringomyélies dysplasiques : syringomyélies peut-être localisées plutôt dans la partie inférieure de la moelle que dans la partie supérieure, d'où l'intégrité relative des membres supérieurs, mais qui la rapproche bien étroitement de la grande maladie syringomyélique. Et je ne puis que vous rappeler encore une fois pour finir la phrase de Guillain : « La syringomyélie doit être considérée comme une modalité anatomo-pathologique qui peut être créée par des facteurs multiples. Au point de vue pathogénique, il n'y a pas une syringomyélie, il y a *des* syringomyélies. » La pathologie du *spina-bifida* ouvre le chapitre des syringomyélies dysplasiques.

LES GRANULIES PULMONAIRES ACTUELLES [1]

Par granulie, on entend ce syndrome anatomo-clinique, décrit par Empis en 1865, et qui se traduit au point de vue clinique par une maladie fébrile aiguë dyspnéique et cyanotique, et au point de vue anatomique par la germination dans tout l'organisme, mais particulièrement dans le poumon, de granulations blanchâtres, dans lesquelles Empis vit, au début, la traduction d'une « fébri-phlegmasie ». En réalité, il s'agit de ce que l'on appelle, plus couramment, une *tuberculose miliaire aiguë*. Dans cette affection, le diagnostic se base surtout sur l'investigation radiologique, qui seule permet de dépister la cause exacte des symptômes généraux observés.

LA FRÉQUENCE ACTUELLE DE LA GRANULIE. — La maladie affecte une prédominance très nette pour le parenchyme pulmonaire : c'est cette forme de granulie pulmonaire, devenue si fréquente ces derniers temps, par suite des circonstances actuelles, que nous étudierons aujourd'hui. En 1941, avec le professeur Leroux et Fauvet (2), j'insistais déjà sur le fait que la granulie, considérée naguère encore comme une maladie rare, — puisque nous ne relevons qu'un seul décès dans le même service pendant le premier semestre de 1939, et aucun décès par granulie pendant le premier semestre de 1938, — se multipliait d'une façon inquiétante. Du 1er janvier au 1er juillet 1941, nous avons suivi, à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, 11 cas de granulie ; il y a là plus qu'une « série », une indiscutable augmentation des tuberculoses miliaires.

Si nous étudions l'âge de nos malades, nous trouvons :

1 sujet au-dessous de vingt ans ;
2 sujets entre vingt et trente ans ;
3 sujets entre quarante et cinquante ans ;
5 sujets entre cinquante et soixante ans.

La granulie actuelle semble donc une maladie apparaissant dans la force de l'âge, et d'autant plus fréquente que le sujet est plus âgé. Mettons à part trois malades de moins de trente ans, qui représentent le tribut

(1) Leçon du 20 mars 1943.

(2) N. Fiessinger, R. Leroux et J. Fauvet, La fréquence actuelle et les anomalies cliniques des granulies (*Bull. de l'Acad. de médecine*, **125**, 28 octobre 1941).

habituel de la jeunesse à la tuberculose aiguë. Tous nos autres malades avaient dépassé depuis longtemps l'âge de la primo-infection. Ne trouvons-nous pas dans les antécédents lointains un mal de Pott, un abcès froid, une pleurésie, toutes localisations guéries depuis longtemps. Comme toujours, le tableau clinique a présenté des aspects bien différents, toujours complexes, souvent trompeurs.

Depuis ce travail, la multiplication du nombre des granulies n'a fait que s'accuser, et depuis le 1er janvier 1943, c'est-à-dire depuis deux mois seulement, nous en avons, mon assistant Erkeletyan et moi, enregistré dans le service, trois cas évidents. Mais, le fait curieux, c'est que cette maladie, tout en se multipliant, modifie presque complètement son tableau clinique. Pour en mieux juger, rappelons d'abord, en quelques mots les symptômes cardinaux classiques de la granulie.

LES SYMPTOMES CARDINAUX CLASSIQUES DE LA GRANULIE

C'est une maladie qui, d'après les classiques, apparaît surtout chez les jeunes, rarement à l'âge adulte ou à l'âge avancé. Elle se traduit, au point de vue clinique, par une dyspnée progressive, accompagnée de *tachypnée*, qui existe au repos comme à la suite des efforts. Cette dyspnée s'accompagne bientôt d'une *cyanose* localisée au niveau des lèvres, des mains, et puis généralisée à tous les téguments. Le pouls s'accélère ; la *tachycardie* atteint 110-120 ; l'*amaigrissement*, symptôme précoce, s'accuse. Contrastant avec ces symptômes fonctionnels et ces signes généraux, les *signes physiques sont, au contraire, très discrets* : c'est à peine si, à l'examen des poumons, l'auscultation découvre quelques râles sous-crépitants fins au niveau de la région moyenne ou au niveau des bases, dans des foyers très limités. La *rate est généralement augmentée de volume* et déborde le rebord costal. Si l'on consulte la courbe thermique, on constate que celle-ci peut osciller aux environs de *39-40° en plateau*, ou, au contraire, être désarticulée entre 38 et 39°, à moins qu'elle ne se maintienne aux environs de 38° ou plus bas encore.

Classiquement, la maladie évolue d'une façon *aiguë*, avec un syndrome adynamique qui peut faire penser au début à une fièvre typhoïde. Puis, rapidement, les symptômes s'aggravent, et le malade meurt, généralement, en présentant des manifestations de méningite tuberculeuse.

A cette description classique de la granulie, il suffira d'opposer quelques observations actuelles pour en mettre en lumière la profonde divergence.

De nos jours, nous pouvons dire que le *seul procédé de diagnostic de la granulie réside dans la radiologie*, tant les signes cliniques se montrent insuffisants à nous orienter. C'est en multipliant les examens radiographiques du thorax, dans des circonstances pathologiques diverses, que l'on

a été amené à constater, comme Ameuille le souligne dans mon livre sur les *Maladies actuelles* (1) :

« 1° Que bien des granulies (des images de miliaire pulmonaire) ne s'accompagnent pas de la symptomatologie classique ; elles ne sont pas suffocantes, par exemple, souvent elles ne sont pas hyperthermiques : granulies froides de Burnand et Saye, granulies tièdes ;

» 2° Que bien des granulies n'ont pas la terminaison fatale que leur attribue Empis (parce qu'il ne pouvait connaître celles qui ne venaient pas à l'autopsie). Il a été possible de connaître des granulies qui disparaissent sans laisser de traces, des granulies qui guérissent par cicatrisation sur place, en laissant indéfiniment derrière elles des images cicatricielles de miliaire pulmonaire ;

» 3° Que la granulie n'est pas un événement indépendant, mais en connexion avec des épisodes de tuberculose qui l'ont précédée, qui se superposent à elle et qui la suivent » (p. 88).

En réalité, les caractères de la granulie sont encore plus modifiés que semblerait le prouver le texte précédent d'Ameuille. En voici comme preuve, et pour objectiver la difficulté qu'apporte à l'établissement du diagnostic l'évolution de ces granulies actuelles, quelques observations particulièrement démonstratives.

1° FORME SANS DYSPNÉE, SANS CYANOSE, SANS TACHYCARDIE, AVEC FIÈVRE

OBSERVATION I

A titre d'exemple, je vous rapporterai, en premier lieu, l'observation d'une Martiniquaise de cinquante-deux ans, amenée le 3 février 1943 dans le service par Police-Secours, qui l'avait trouvée étendue par terre chez elle, sans connaissance.

Dès l'abord, l'interrogatoire se révèle difficile. Une réponse prédomine cependant : la malade revient toujours sur l'état de fatigue dans lequel elle se trouvait, et qui aurait pour cause, d'après elle, un empoisonnement par l'anthracite de son poêle.

Cette femme est arrivée en France depuis 1926, elle exerce le métier de femme de ménage et de plongeuse dans un restaurant, et nous signale que, dans toutes ses places, elle a toujours travaillé avec force ; il y a un mois encore, elle était en parfaite santé. Elle vit seule, ayant laissé un enfant à la Martinique.

Dans ses antécédents, nous ne trouvons rien qui mérite de retenir notre attention : à part une grippe espagnole en 1918, rien jusqu'à cette fatigue, qui débute il y a un mois environ. A cette date, elle se sent prise d'une grande lassitude, dont elle voit l'origine dans une intoxication causée par son poêle et qui l'oblige à s'aliter. Elle cesse de faire du feu, mais la fatigue et le manque d'appétit persistent ; elle reste couchée presque toute la journée, ne se levant que de temps à autre, pour se préparer un peu de bouillon sur un réchaud à braises et pour acheter ce dont elle a besoin chez des commerçants de son entourage. Enfin, le 5 février, une amie, venue la voir, la trouve étendue par terre et prévient Police-Secours, qui nous l'amène.

Lorsque nous la voyons, nous sommes surtout frappé par son état de fatigue intense : c'est à peine si elle peut parler et répondre à l'interrogatoire.

(1) N. Fiessinger, *Les Maladies actuelles*, 1942, p. 82.

La température oscille à son entrée aux environs de 36°,7, mais rapidement elle s'élève, pour atteindre 39°,6, 40°,1, chiffres extrêmes, auxquels elle se maintiendra pendant toute l'évolution de la maladie jusqu'à la mort, du 4 février au 18 février, sans présenter d'oscillations importantes.

L'ABSENCE DES SIGNES PHYSIQUES. — *A la palpation, à la percussion, l'appareil pulmonaire paraît entièrement normal : c'est avec beaucoup de peine que l'auscultation découvre quelques râles sibilants fins au niveau de la base droite.*

Le cœur est normal, quoique les bruits en soient un peu affaiblis. La tension artérielle est à 8-3. Le pouls bat de 80 à 100 par minute.

Dans les urines, diminuées en volume et hautes en couleur, ni sucre, ni albumine, ni pigments, ni sels biliaires.

Rien au point de vue nerveux.

Le foie est légèrement ptosé.

La rate n'est pas palpable, ni percutable.

Aucun phénomène digestif : en particulier, pas de diarrhée. L'abdomen n'est pas douloureux. La fosse iliaque droite n'est pas gargouillante. La langue est légèrement saburrale et n'est pas desséchée.

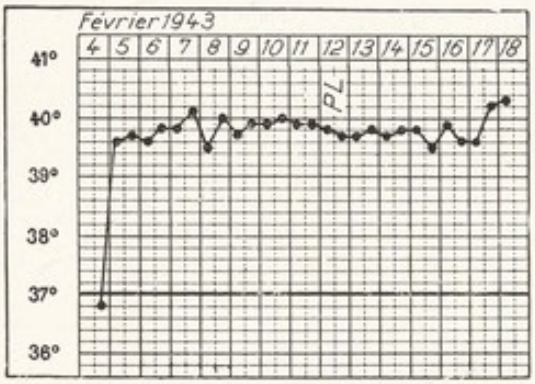


Fig. 53. — Courbe thermique.

Les symptômes se montrent, donc, particulièrement restreints.

Cette malade se plaint constamment d'une céphalée légère ; mais l'examen des signes méningés ne révèle ni raideur de la nuque, ni signe de Kernig, ni signe de Brudzinski.

En somme, au terme de cet examen, nous n'avons à enregistrer aucun phénomène positif qui nous permette d'affirmer un diagnostic quelconque. Seule la température à 40° mérite de retenir l'attention. Malgré cette température, le pouls est ralenti, oscillant entre 80 à 100 par minute, en dissociation très nette avec la température.

Signalons qu'il n'existe ni toux, ni quintes de toux, ni cyanose, ni expectoration, ni dyspnée ; la malade ne se plaint ni de point de côté, ni de frissons ; rien n'attire plus spécialement l'attention du côté des poumons. La *cuti à la tuberculine est positive,* ce qui est constant à cet âge.

Lorsque, pour l'examiner, nous lui demandons de s'asseoir, de se tourner, elle le fait complaisamment, avec une certaine énergie, mais rapidement elle se fatigue, se tient difficilement assise et, sitôt l'examen terminé, elle s'affale sur son lit et conserve cette attitude prostrée pendant toute la journée.

Devant une symptomatologie d'une telle pauvreté, il était naturel de penser, au début, à une infection d'origine digestive, à une fièvre typhoïde, à un embarras gastrique fébrile au début. Dans le but de rechercher l'infection typhique, nous avons recours à un examen du sang : l'hémoculture se révèle négative, de même le sérodiagnostic. Mais nous n'insistons pas. L'importance de l'amaigrissement qui se manifeste dès le début nous frappe avant tout, et en raison de nos craintes actuelles, en raison aussi de la race noire de notre malade, nous soupçonnons une tuberculose aiguë.

LA DÉCOUVERTE RADIOGRAPHIQUE. — C'est alors que nous pratiquons un *examen radiographique du poumon* : cet examen nous paraissant en effet indiqué par l'amaigrissement rapide de la malade, et par son aspect général, qui nous fait penser à l'éclosion d'une tuberculose aiguë. Cette tuberculose a toujours été, en effet, très fréquente chez les noirs, et à l'époque actuelle, où elle se multiplie chez les blancs eux-mêmes, il n'est devenu que trop naturel d'y penser. Certes, il faut reconnaître que rien n'orientait

le diagnostic vers une granulie pulmonaire : pas de dyspnée, pas de cyanose, pas de toux, pas de point de côté, à peine quelques râles discrets à l'auscultation du poumon ; mais, malgré tout, si nous avons fait cette radiographie, c'est dans le but très précis, ayant posé le diagnostic de granulie aiguë, d'en rechercher le témoignage.

Sur le cliché, le parenchyme nous apparaît rempli dans sa totalité, du haut en bas,

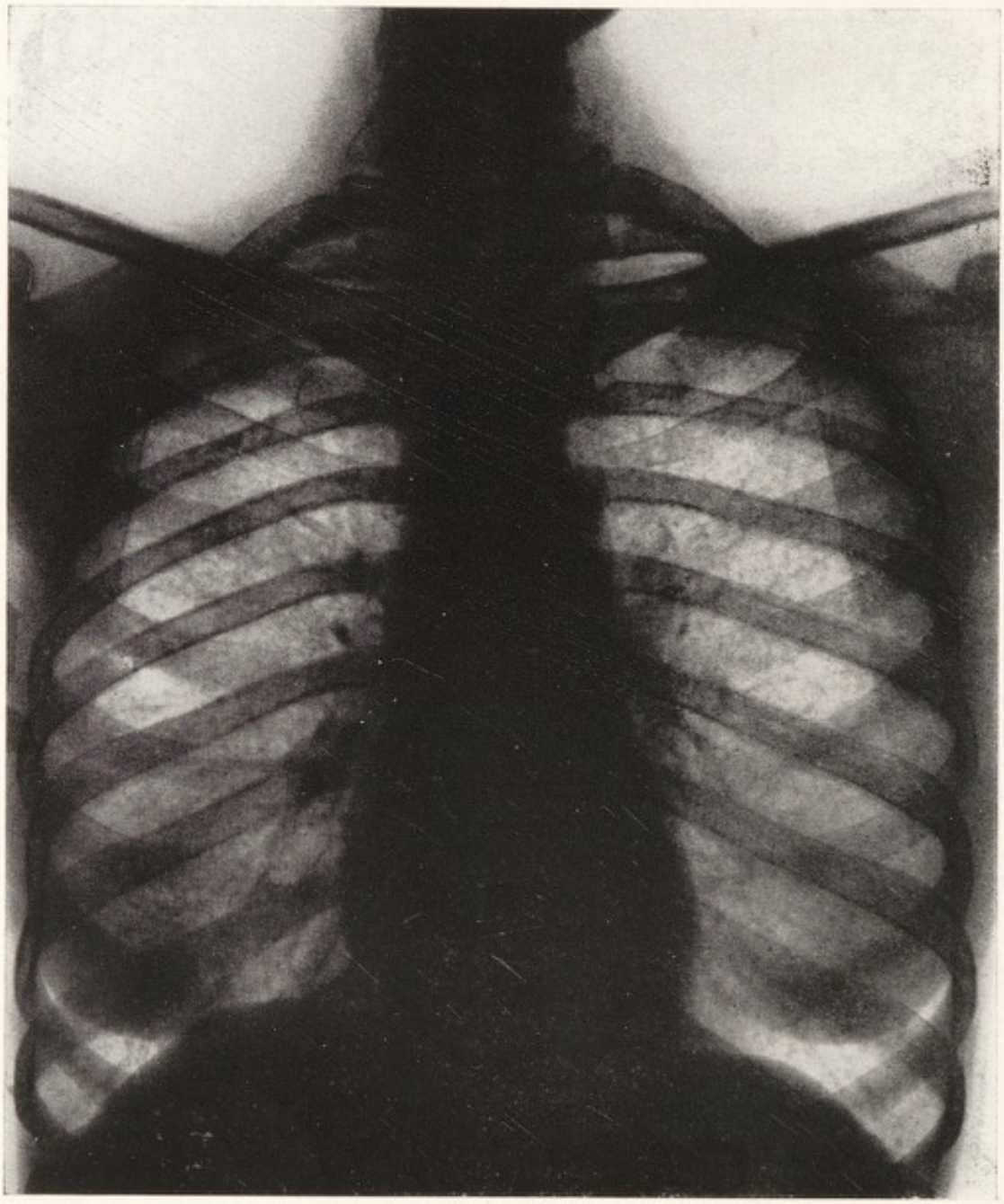


Fig. 54. — Radiographie montrant la diffusion micro-nodulaire (6 février 1943).

aussi bien à droite qu'à gauche, par une quantité de petits nodules, à peine de la grosseur d'une tête d'épingle métallique, qui infiltrent sur des plans différents tout le parenchyme. Lorsqu'on étudie avec soin un espace intercostal, on est frappé de la densité et du nombre considérable de ces granulations opaques. Il s'agit donc, cliniquement, d'une granulie incontestable, sans aucune lésion importante des sommets, sans épanchement pleural, avec simplement un petit foyer d'adénopathies légères au nivau

du hile, un chancre initial au niveau de la base gauche, et une légère adénopathie satellite qui semble prouver que cette malade n'était pas loin de l'époque de sa primo-infection.

Le diagnostic posé, nous ne pouvions plus que suivre l'évolution de la maladie. Pendant tout le séjour à l'hôpital de cette femme jusqu'à sa mort, nous avons été frappé par l'absence de dyspnée, l'absence de cyanose et la discrétion extrême des symptômes d'auscultation.

Le 11 février, nous trouvons seulement mentionnée dans son observation l'apparition de râles sibilants inspiratoires à la face postérieure du thorax, et au bord droit du sternum ; nous devions les retrouver à plusieurs reprises, mais à aucun moment nous n'avons découvert, chez cette malade, des râles sous-crépitants, ni le moindre souffle à l'auscultation des poumons.

Ce n'est qu'à la dernière période de l'évolution, à partir du 12 février environ, que nous voyons les phénomènes se compliquer et l'évolution se transformer : la malade se plaint d'une céphalée de plus en plus intense, de la raideur de la nuque apparaît progressivement, un syndrome méningé s'affirme, le pouls augmente de rapidité pour battre à 120 le 15 février.

Le 16 février apparaît une inégalité pupillaire à gauche, avec abolition des réflexes à l'accommodation et à la lumière, tandis qu'à droite les réflexes sont conservés et la pupille normale. Au signe de Brudzinski s'associe un signe de Kernig et de la raideur de la nuque.

Nous avons fait, au début de cette méningite, le 12 février, une *ponction lombaire* : le liquide céphalo-rachidien était limpide, incolore, contenant seulement quelques hématies et très peu de leucocytes (0,8 par millimètre cube), formés par des grands ymphocytes. Albumine, 0,28 ; pas de bacilles de Koch.

A cette époque, la méningite était inexistante au point de vue cytologique. Ultérieurement, l'état de notre malade s'aggrave si rapidement et ses symptômes prennent une objectivité telle que nous jugeons inutile de recommencer la ponction lombaire.

Le 17 février, notre malade est extrêmement affaiblie, et, vers le soir, elle entre progressivement dans le coma. Pendant toute cette période, jusqu'au 18 février, date à laquelle elle succombe dans le coma, *elle ne devait présenter aucun symptôme physique important au point de vue pulmonaire* ; la dyspnée n'apparut que quelques heures avant la mort.

L'IMPORTANCE DES LÉSIONS ANATOMIQUES. — Voici donc une granulie à évolution rapide et aiguë, qui ne s'est traduite à l'examen pulmonaire par aucun symptôme fonctionnel, ni physique. Et cependant l'AUTOPSIE, pratiquée le 20 février, par le professeur Leroux, révéla, dans le poumon droit comme dans le poumon gauche, une infiltration considérable de tubercules miliaires, qui s'étendait du sommet à la base ; au niveau du sommet droit apparaissent quelques noyaux caséeux anciens qui semblent bien avoir été à l'origine de cette diffusion tuberculeuse.

Chacune de ces granulations miliaires tuberculeuses apparaît avec une couleur grisâtre ; elles sont légèrement saillantes, au point de donner à la surface du poumon un aspect grenu quand on la regarde à jour frisant ; elles sont aussi résistantes au toucher, s'entourent d'une couronne congestive. Leurs dimensions varient entre celle d'un grain de mil ou la tête d'une épingle en verre. La répartition dans toute l'étendue du parenchyme pulmonaire est tellement régulière, tellement homogène, que l'on ne peut s'empêcher de penser, en voyant la lésion anatomique, à l'importance et aux caractères si homogènes de la radiographie.

La rate est dure, parsemée de nodules blanchâtres et caséeux, de nature tuberculeuse ; peut-être les granulations sont-elles plus disséminées que l'aspect macroscopique permettrait de l'affirmer. Le foie est gras et contient aussi des granulations tuberculeuses visibles. Ces mêmes granulations, nous les retrouvons dans le rein droit et dans le rein gauche, au niveau de la région corticale et de la région médullaire.

Rien à signaler, par contre, au niveau du cœur et des autres organes.

Au niveau du cerveau, le liquide céphalo-rachidien est légèrement teinté, et nous découvrons de nombreuses granulations macroscopiques sur la pie-mère de la vallée sylvienne ; les plexus choroïdes sont nettement granuleux. Des granulations sont aussi visibles au niveau de certaines régions de la corticalité cérébrale et cérébelleuse.

En somme, il s'agit bien d'une granulie à prédominance pulmonaire, mais diffusée à tout l'organisme : granulie qui s'est terminée par une méningite tuberculeuse granulique suraiguë sans cette exsudation pseudo-membraneuse de la base si caractéristique de la méningite tuberculeuse, moins foudroyante, dont les symptômes cytologiques manquaient six jours avant la mort.

Cette observation de granulie avec fièvre, sans dyspnée, sans cyanose, sans tachycardie, n'est pas une forme rare, loin de là. L'an dernier, dans mes cliniques *Diagnostics difficiles*, j'ai rapporté l'histoire d'un malade qui m'avait été envoyé par le Dr Tronc, de Bessancourt, pour une température persistante, oscillant aux environs de 38-38°,5. Durant le séjour de ce malade à l'hôpital, nous ne relevons aucun symptôme anormal à l'examen des poumons ; aucun symptôme fonctionnel pouvant attirer l'attention du côté de l'appareil pulmonaire. Il fallut une radiographie pour nous mettre sur la voie du diagnostic, en nous révélant une infiltration complète des deux poumons par des granulations miliaires. Or ce malade n'avait ni dyspnée, ni cyanose, ni toux, ni grosse rate : seule sa température et les examens radiographiques constituaient la symptomatologie de la granulie. Il resta quelque temps dans le service, puis, son état s'étant stabilisé, nous le retournâmes le 5 avril au Dr Tronc, avec le diagnostic de granulie et le pronostic grave d'une imminence de méningite tuberculeuse. Le 14 avril, apparaissent les premiers symptômes méningés; le 20 avril, le malade tombe dans un état de profonde somnolence, et il meurt, le 4 mai, de méningite tuberculeuse. Dans ce cas, le diagnostic de granulie a été fait par la radiographie, sans qu'aucun symptôme clinique ne permette de soupçonner la nature de la maladie en cours.

Devant de telles évolutions, comment ne pas être frappé par les différences profondes qui opposent la maladie que nous observons à la description classique? Le plus souvent, il en est ainsi, et nos observations ne sont pas des exceptions. Remarquons, d'ailleurs, que cette anomalie évolutive n'est pas seulement de notre époque : et je vous en donnerai comme preuve une très belle observation rapportée par Lemierre et Ameuille (1) en 1938, et qui possède une véritable valeur expérimentale.

Une granulie expérimentale chez l'homme.

Il s'agit d'un médecin étranger de vingt-neuf ans qui s'injecte dans un but de suicide 2 centimètres cubes d'une émulsion de bacilles de Koch, obtenue en cultivant un épan-

(1) A. Lemierre et P. Ameuille, Granulie consécutive à l'injection intraveineuse volontaire d'une émulsion de bacilles de Kock (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 18 février 1938, p. 286).

chement pleural survenu spontanément chez un tuberculeux en évolution. L'émulsion contient approximativement 1 milligramme de bacilles par centimètre cube. L'injection est faite le 17 avril : voyons comment vont apparaître les symptômes à la suite de cette infection dont nous connaissons le déterminisme, chez un sujet qui est à peu près normal.

Le 17 avril : malaises et céphalée.

Le 19 avril : grand frisson, poussée de la température à 40°, température qui s'abaisse d'ailleurs bientôt, pour osciller les jours suivants entre 38° et 40°.

Le 23 avril, la température est à 38°,8 ; le pouls n'est pas accéléré et bat à 88. La respiration est à 28. Rien à l'examen : matité splénique de six travers de doigt, hémoculture négative, urines claires sans albumine.

Examen du sang : globules rouges, 3 060 000 ; globules blancs, 2 600.

Polynucléaires neutrophiles, 53 ; polynucléaires basophiles, 2 ; lymphocytes, 36 ; monocytes, 9.

Le 26 avril, même état des globules rouges :

Globules blancs, 5 600.

Polynucléaires neutrophiles, 65 ; lymphocytes, 31 ; monocytes, 4.

Nous sommes, en ce 26 avril, au neuvième jour après l'injection. On fait une hémoculture sur Löwenstein qui reste négative, de même deux inoculations à des cobayes. Une radiographie pulmonaire ne montre rien.

Le 4 mai, le pouls s'accélère à 110. La respiration est à 32. La formule sanguine donne :

Globules rouges, 3 620 000 ; globules blancs, 4 600.

Polynucléaires neutrophiles, 78 ; lymphocytes, 17 ; monocytes, 5.

Il existe à ce moment une légère rétention d'urine qui disparut ultérieurement, et une douleur nette de la colonne cervicale.

Le 19 mai, trente-deuxième jour après l'inoculation, on constate, pour la première fois, sur la radiographie, le granité caractéristique de la granulie, mais sans dyspnée, sans toux. A partir de ce moment, la température décrit de grandes oscillations.

Le 2 juillet, soixante-cinquième jour après l'inoculation, douze jours avant la mort, aucun signe à l'auscultation, aucun signe fonctionnel ; à la radiographie, les symptômes de granulie ne font pas l'ombre d'un doute.

Le 4 juillet :

Globules rouges, 4 220 000 ; globules blancs, 12 500.

Polynucléaires neutrophiles, 90 ; lymphocytes, 4 ; monocytes, 5.

Le 6 juillet, apparaissent du délire et une légère cyanose. Le pouls est à 120. La respiration à 27.

Le 12 juillet, la réaction méningée s'affirme : raideur de la nuque, signe de Kernig, et la mort survient dans le coma, le 14 juillet, quatre-vingt-septième jour après l'inoculation.

En résumé, toute l'évolution se borne à l'apparition précoce de la température et des signes généraux, sans aucune présence d'images granuliques sur la radiographie avant le trente-deuxième jour ; et pendant deux mois et demi n'apparaissent ni toux, ni dyspnée, ni expectoration. L'examen stéthoscopique demeure constamment négatif, et c'est seulement trente-six heures avant la mort que l'on entend quelques râles sous-crépitants à la face antérieure de l'hémithorax gauche. La rétention d'urine apparaît, nous l'avons vu, à la troisième semaine, mais elle est fugace. L'examen ophtalmoscopique ne montre jamais de tubercules choroïdiens.

En somme, cette expérience curieuse réunit tous les caractères que nous avons constatés chez nos deux malades précédents : température, absence de signes fonctionnels, absence de signes stéthoscopiques, absence de

tachycardie, caractères très limités des signes généraux et dominante clinique des signes fournis par la radiographie. Il est intéressant de signaler, en outre, que ce malade de Lemierre et Ameuille avait, avant l'inoculation, une cuti-réaction positive. Cette constatation montre que la réinfection est capable de triompher de la résistance d'un organisme en état d'allergie tuberculeuse. C'est ce fait que nous voulions mettre en valeur lorsque, avec Leroux et Fauvet, nous signalions l'existence de ces tuberculoses aiguës chez des sujets âgés ayant présenté antérieurement des poussées de tuberculose, telles que mal de Pott, abcès froid, pleurésie, et ayant, par conséquent, dépassé, depuis longtemps, l'époque de leur primo-infection.

2° FORME A TEMPÉRATURE RÉDUITE. GRANULIE TIÈDE

Les formes que nous venons d'étudier se caractérisent par leur marche aiguë de quelques semaines au maximum, quelquefois de quelques jours, comme dans notre observation première. Mais il peut arriver que la granulie soit beaucoup plus étalée dans le temps, beaucoup moins bruyante au point de vue clinique.

OBSERVATION II — En voici, comme exemple, l'observation d'une malade de cinquante-huit ans, qui vint consulter à l'Hôtel-Dieu à plusieurs reprises.

Elle entre dans le service, pour la première fois, le 12 juin 1942 ; elle se plaint à ce moment de fatigue, de gêne respiratoire au moment des efforts et de sueurs nocturnes abondantes. Depuis six semaines, on la traite, d'ailleurs, dans le but de la remonter, par des injections veineuses de gluconate de calcium. Mais elle préfère se faire hospitaliser en raison d'un petit état fébrile qui vient d'apparaître et qui oscille entre 38° à la fin de la journée et 37° le matin.

Dans ses antécédents, je relève : un kyste de l'ovaire opéré en 1926, une sciatique traitée en 1935, et enfin un ulcère de la face antérieure de l'antre pylorique, qui fut opéré, le 12 août 1941, à l'Hôtel-Dieu, et qui, d'ailleurs, ne présentait aucun signe de transformation cancéreuse.

Lorsque nous voyons cette malade à son entrée, son état général est, en somme, assez bon : certes, elle est un peu amaigrie, un peu fatiguée, mais l'examen pulmonaire ne révèle, chez elle, aucun symptôme net : ni à la percussion, ni à la palpation, ni à l'auscultation.

Examen physique négatif. — Dans les deux aisselles, et surtout au niveau de l'aisselle droite, nous découvrons des ganglions assez volumineux, de la grosseur d'une petite noisette : ils sont mobiles, indolents et non confluents.

L'examen de l'organisme ne fournit, par ailleurs, aucun renseignement important, et il ne saurait être question de manifestations cardio-vasculaires ou abdominales.

Le système nerveux est indemne.

En somme, examen totalement négatif, si ce n'est une légère dyspnée et ce petit état fébrile qui persiste depuis un certain temps déjà.

Pendant son séjour, nous demandons quelques examens complémentaires, dont l'intérêt ne nous apparaîtra, d'ailleurs, que lorsque nous connaîtrons le diagnostic.

Valeur de la radiographie. — Ce diagnostic, encore une fois, fut posé par l'*examen radiographique*. Or nous possédons de cette malade une radiographie du mois de mai 1942 qui ne montre que peu de choses, quelques voiles légers, des lésions infiniment discrètes, rien de bien particulier. Le 23 juin, l'aspect est totalement modifié : c'est une infiltration complète de tout le parenchyme pulmonaire par des granulations de petites dimensions, diffusées aussi bien au niveau des bases qu'au niveau des sommets, quoique

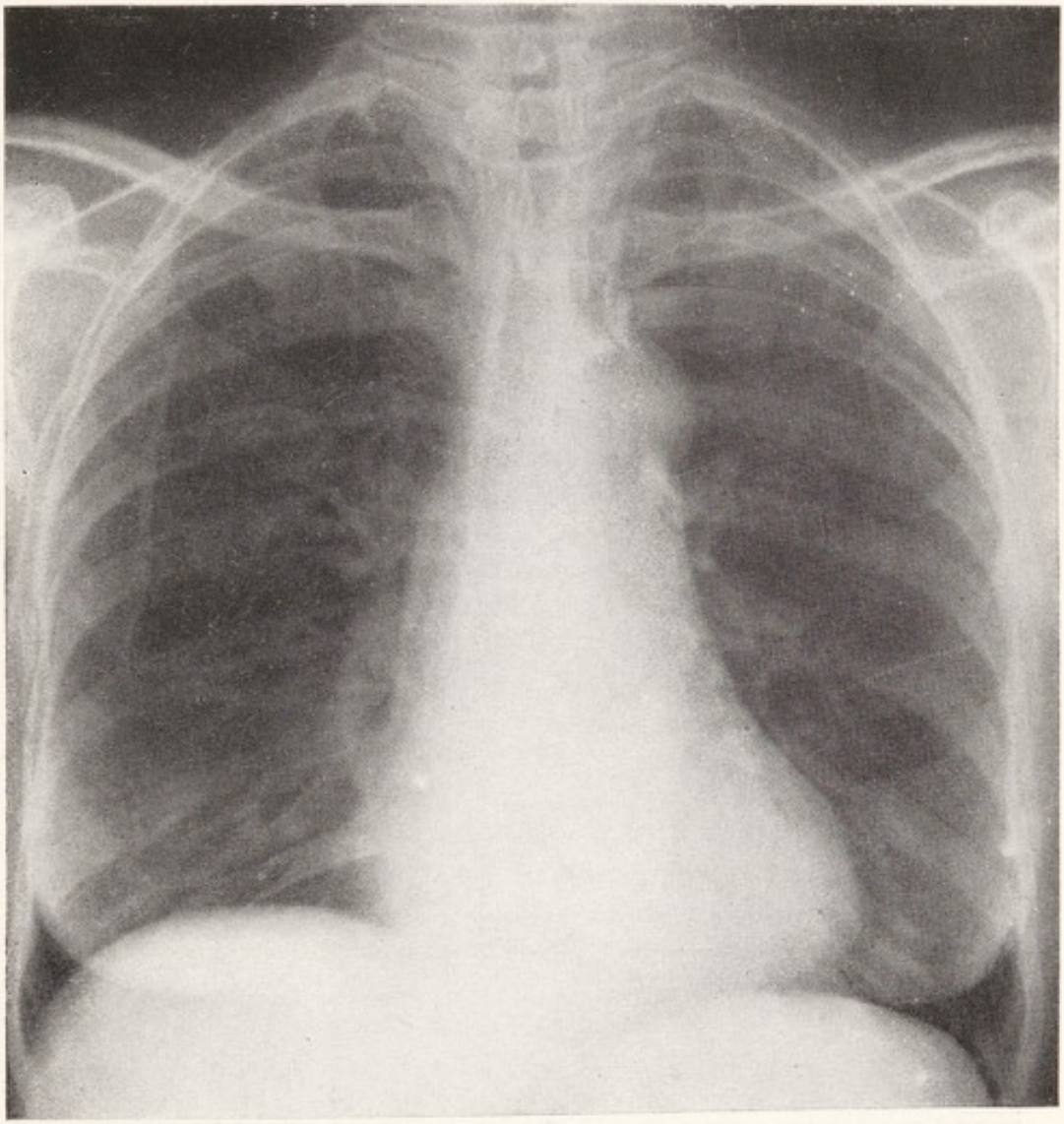


Fig. 55. — Radiographie en mai 1942 (obs. II).

ceux-ci soient relativement plus épargnés. Pas d'épanchement pleural, pas de lésions importantes, sinon cette infiltration diffuse de granulations, dont l'aspect répond incontestablement à celui de granulations miliaires tuberculeuses.

Le 23 juillet, nouvel examen radiographique, qui confirme le précédent en découvrant des lésions identiques, peut-être même un peu plus denses, et toujours sous ce même aspect poussiéreux de grains infiniment fins et très nombreux, remplissant en entier tout le parenchyme pulmonaire.

Le 6 octobre, un troisième examen radiographique devait révéler des symptômes à peu près semblables aux examens antérieurs.

Nous avions donc la preuve incontestable d'une tuberculose aiguë à évolution granulique. Or les symptômes généraux n'ont jamais répondu à un diagnostic de cet ordre : à aucun moment, pendant son séjour à l'hôpital, cette malade n'a présenté vraiment de dyspnée, à aucun moment elle n'a eu de cyanose ; elle avait bien de temps en temps une petite toux, mais les examens de crachats, répétés à plusieurs reprises, n'ont jamais montré de bacilles de Koch.

Un *examen du sang*, fait le 18 juin, avait apporté les résultats suivants :

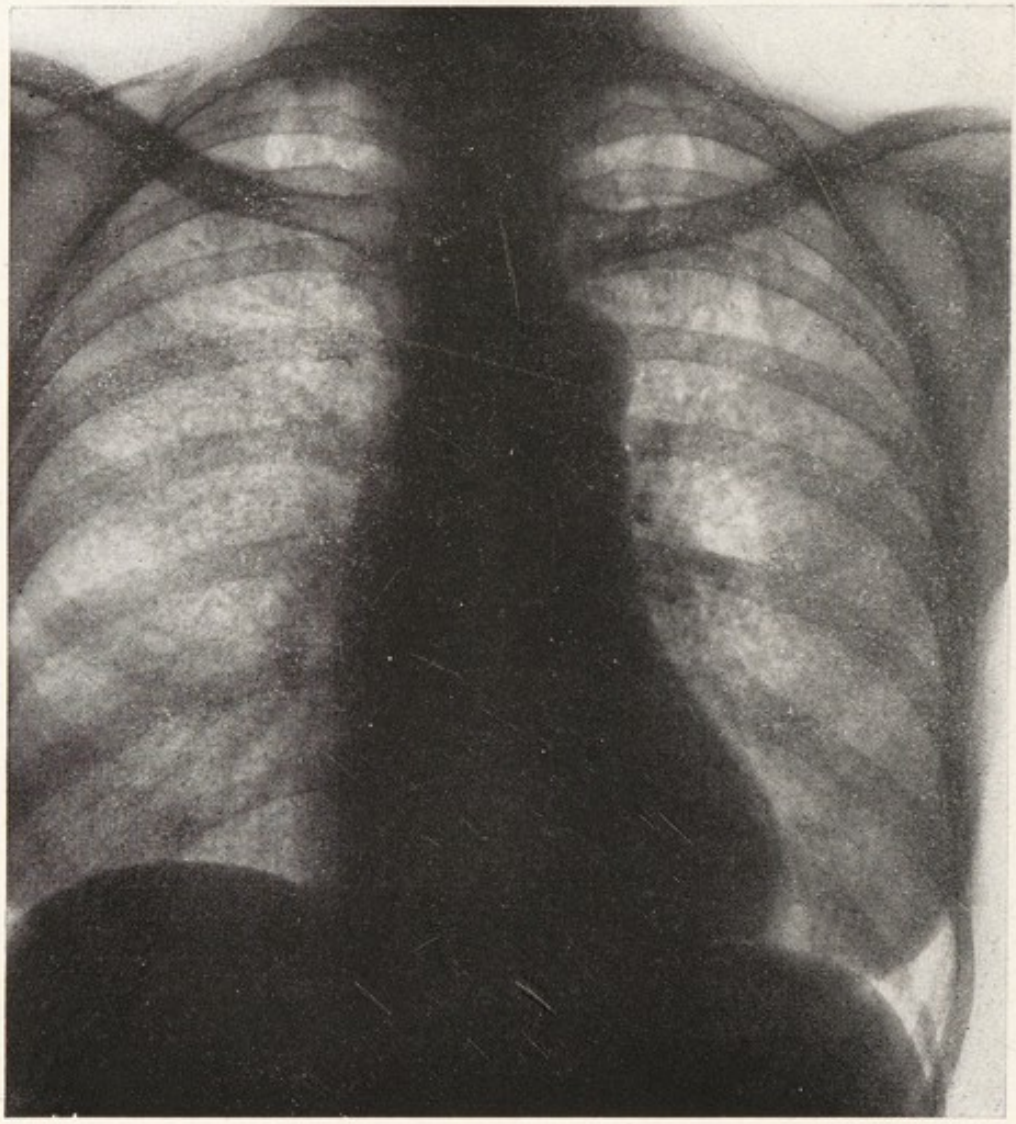


Fig. 56. — Radiographie du 23 juin 1942 (obs. II).

Globules rouges, 3 625 000 ; globules blancs, 4 200.

Polynucléaires neutrophiles, 71 ; monocytes, 4 ; grands lymphocytes, 10 ; lymphocytes, 10 ; myélocytes neutrophiles, 3; métamyélocytes, 3.

Absence de leucocytose, comme dans l'observation de Lemierre et Ameuille.

Le *dosage de l'urée* donne $0^{gr},30$ par litre. *Culi positive.*

En somme, il n'y a, au point de vue hématologique, aucun symptôme important. Signalons, toutefois, dans les urines des traces d'albumine.

Une *biopsie* d'un des ganglions de l'aisselle, faite le même jour que la première radio, affirme leur nature incontestablement tuberculeuse : si nous n'avions pas encore la

preuve absolue de la nature tuberculeuse de la lésion pulmonaire, nous possédions la signature indubitable de la nature tuberculeuse des ganglions.

PERSISTANCE D'UNE FIÈVRE RÉDUITE. — Et, cependant, l'évolution se maintient sans grand changement ; la température continue à osciller entre 37 à 38° ; et la malade

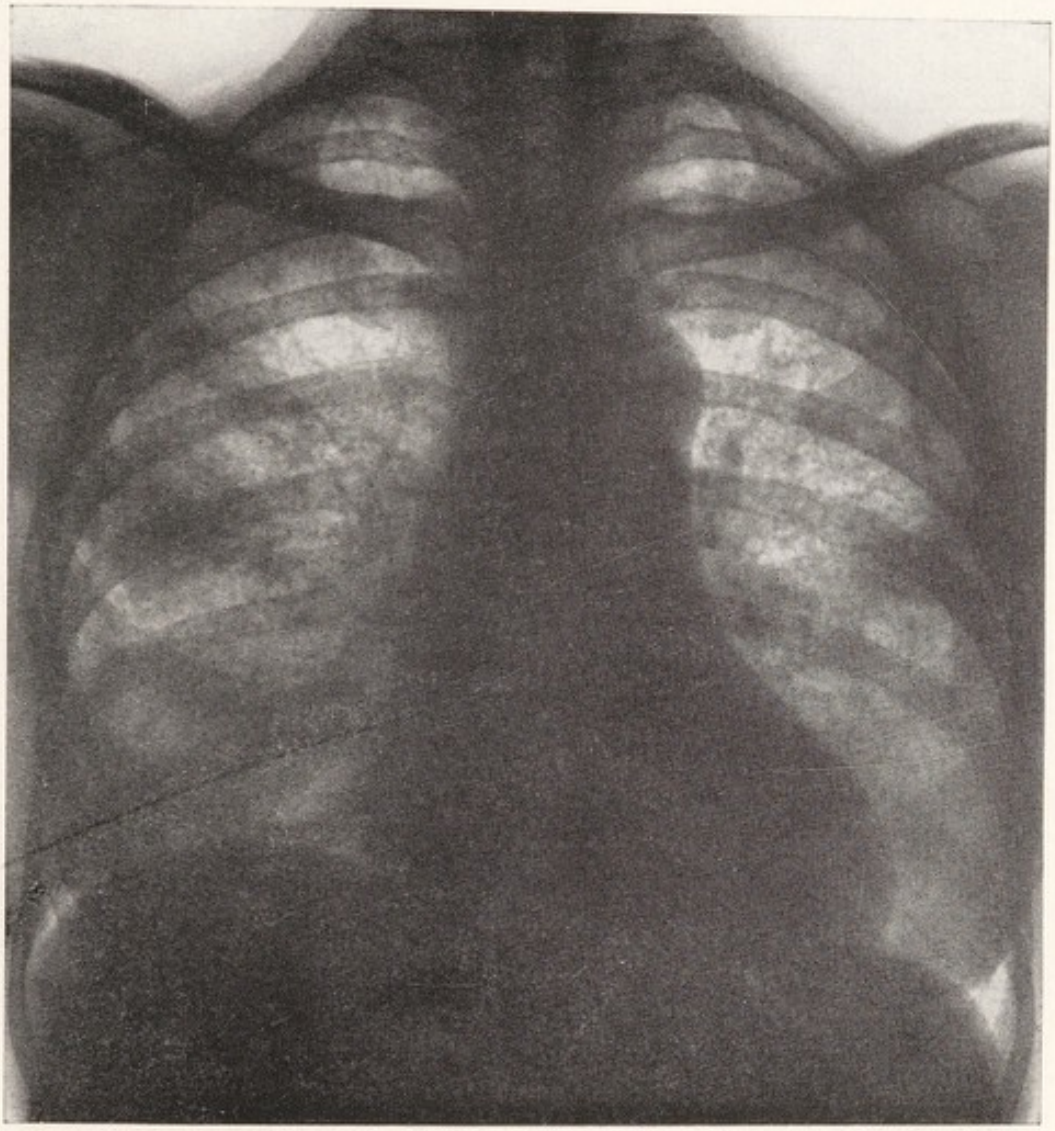


Fig. 57. — Radiographie du 6 octobre 1942 (Obs. II).

nous quitte, le 29 juillet, dans un assez bon état général, si l'on excepte ce petit état fébrile ; elle ne tousse pas, ne présente ni dyspnée, ni cyanose.

Le 5 octobre 1942, la voici de retour. Elle est un peu plus fatiguée, notablement amaigrie, secouée de quelques accès de toux.

L'examen pulmonaire révèle l'existence de quelques petits râles fins au niveau de la base droite, sans que l'on puisse parler vraiment d'une symptomatologie importante.

L'examen du sang donne les chiffres suivants :

Globules rouges, 4 310 000 ; globules blancs, 4 100.

Polynucléaires neutrophiles, 73; polynucléaires éosinophiles, 1 ; monocytes, 7 ; grands lymphocytes, 21 ; lymphocytes, 7 ; métamyélocytes, 1.

L'azotémie est à 0,57 ; la cholestérolémie à 1gr,85.

L'examen radiographique affirme la persistance des lésions granuliques.

La température oscille plus largement qu'au premier passage de la malade dans le service.

La toux ne se complique pas d'émission de bacilles de Koch dans les crachats.

La malade nous quitte le 19 novembre, mais cette fois-ci la température est soutenue et l'état général très compromis.

Depuis cette époque, nous sommes restés sans grandes nouvelles d'elle. Toutefois, nous savons par le Dr Fauvet, qui l'a vue dernièrement, qu'avec le temps les signes fonctionnels n'ont cessé de s'affirmer de plus en plus nettement. Elle est amaigrie, fatiguée ; elle tousse et présente, toujours, les mêmes lésions à la radiographie et une température qui, maintenant, oscille d'une façon plus irrégulière.

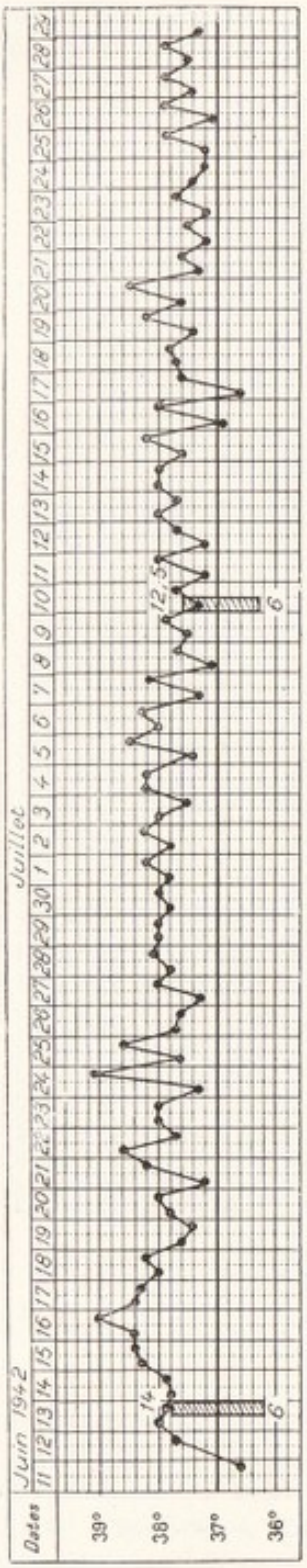


Fig. 58. — Courbe thermique (obs. II).

Voilà donc une granulie qui, pendant une longue période, n'a entraîné ni signes fonctionnels, ni signes généraux, ni même de température. Seul l'amaigrissement était là pour révéler la lésion. C'est dire que les granulies froides, sans température, que les granulies tièdes, avec léger état fébrile, existent, et combien difficile devient, alors, la tâche du médecin lorsque la radio n'est pas là pour orienter son diagnostic.

3° FORMES LATENTES. DÉCOUVERTES D'AUTOPSIE

Un degré moindre encore, et des formes à température réduite nous arrivons aux formes latentes, c'est-à-dire à celles qui n'ont pas été diagnostiquées.

Dans le mois de décembre, nous avons, avec le professeur Leroux, fait deux autopsies particulièrement curieuses : la première était celle d'une néphrite chronique évidente qu'aucun symptôme pulmonaire n'avait particulièrement signalée ; l'autre, celle d'un cancer du rectum qui s'était compliqué de cachexie et d'hémorragies. Or l'étude histologique de ces deux malades permit de découvrir au niveau du foie, de la rate, et même au niveau du poumon, une multiplication de granulations tuberculeuses qui avaient évolué d'une façon entièrement latente, sans

aucun symptôme granulique, et qui, par conséquent, du fait de l'orientation qu'avaient imprimée à notre diagnostic les symptômes dominants de ces malades, n'avaient pas été diagnostiquées.

Dans la communication que nous avons faite avec le professeur Leroux et Jean Fauvet, nous avons insisté sur la fréquence de ces granulies découvertes à l'autopsie et nous concluions, à l'occasion de huit observations de sujets âgés de quarante-cinq à soixante ans, que cette maladie peut se développer insidieusement et rester longtemps compatible avec le maintien d'une activité normale, et se terminer dans la cachexie. Si nous faisons la moyenne de la durée de nos cas, nous trouvons un peu plus de deux mois : soixante-quatre jours, c'est-à-dire beaucoup plus que dans la granulie classique. Les cas extrêmes ont duré quinze et cent vingt jours, la longueur même de l'évolution faisant parfois abandonner le diagnostic de granulie quand l'hypothèse en avait été émise. La symptomatologie restait toujours discrète jusqu'aux accidents terminaux. Il n'est plus question de tuphos, de grosse rate, de dyspnée, mais de fièvre et d'amaigrissement progressif. En somme, l'amaigrissement oriente, la température dirige, et c'est la radiographie qui pose le diagnostic. Voici le résumé de ces observations :

De Bi..., cinquante-neuf ans, concierge, reste quatre mois à l'hôpital avec une fièvre isolée, désarticulée, qui fait discuter une maladie d'Osler, une mélitococcie, une amibiase hépatique... Une hémiplégie apparaît et la malade meurt. L'autopsie révèle une *granulie* pulmonaire, une péricardite caséeuse et un abcès froid du sphénoïde.

Blond..., cinquante ans, cuisinière, reste malade pendant trois mois avant d'entrer à l'hôpital, où elle ne tarde pas à succomber dans l'asphyxie : *granulie.*

Oum..., quarante et un ans, femme de ménage, présente pendant deux mois une fièvre en plateau à 39° avant de mourir dans la cachexie. A l'autopsie : *granulie.*

Hub..., quarante-six ans, infirmière, dont le foie a été durement touché par l'éthylisme, entre à l'hôpital pour un état fébrile persistant. On constate une pleurésie hémorragique gauche, puis un peu d'ascite : *granulie.*

L..., cinquante-trois ans, meurt en quinze jours d'une pyrexie avec grosse rate et épanchement pleural discret. A l'autopsie : *granulie.*

J..., quarante-cinq ans, concierge, présente depuis deux mois un état fébrile à allure typhoïde. Elle meurt. A l'autopsie : *granulie.*

Le D..., cinquante-six ans, ancien forgeron, présente une fièvre persistante avec asthénie profonde et mélanodermie. Il meurt. A l'autopsie, les surrénales sont intactes, mais il existe une *granulie* pulmonaire.

Mar..., cinquante-neuf ans, tailleur, subit un traumatisme cranien. Au bout de quelques jours apparaît une obnubilation progressive, puis des signes méningés. La température est à 39°, l'état général s'effondre. Le malade meurt. A l'autopsie : méningite tuberculeuse et *granulie* pulmonaire.

LES ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

Après ce que nous venons de voir au point de vue clinique, comment ne pas conclure à l'infidélité constante des signes classiques de la granulie pulmonaire, qu'il s'agisse de signes fonctionnels, de signes physiques, et même de signes généraux, puisque nous avons vu que la température et la tachycardie pouvaient manquer ? La conclusion qui s'impose, c'est l'importance primordiale de la radiographie, et je souligne ce terme de radiographie, car la radioscopie n'a pas la même fidélité : chez notre deuxième malade, un examen radioscopique avait été fait deux jours avant le premier examen radiographique ; il n'avait rien montré. Il fallut la radiographie pour mettre en évidence les lésions.

Ces lésions, en quoi consistent-elles ?

1° En premier lieu, dans *les grains*, dans ces nodosités miliaires ou punctiformes de Sergent, qui apparaissent sous la forme de petites taches dont les dimensions varient de celle d'une tête d'épingle en verre à celle d'une pointe d'épingle, et qui se répartissent d'une façon régulière dans tout le parenchyme pulmonaire, aussi bien au sommet qu'à la base, quoique d'une façon moins dense au sommet que dans la région moyenne. Ces grains peuvent être de très petites dimensions, ou un peu plus volumineux, mais ils ont toujours pour caractère une *uniformité de répartition* très particulière.

Dans certaines circonstances, ils peuvent confluer et présenter, de ce fait, une certaine inégalité de diamètre, une irrégularité des contours ; dans d'autres, ils se serrent tellement qu'au lieu d'apparaître sous forme de grains nettement isolés ils offrent l'aspect d'un voile de confluence dont on ne peut dissocier les éléments qu'à la loupe.

2° *Signes d'accompagnement.* — Ces lésions exceptées, on est frappé par l'intégrité du parenchyme pulmonaire. Le plus souvent, les sommets sont clairs, et c'est à peine si, dans certaines circonstances, on retrouve les éléments du complexe primaire, avec son chancre d'inoculation au niveau de la base et son adénopathie satellite médiastinale.

Telles sont les lésions fournies par l'examen radiographique du poumon. Si nous abordons maintenant les *autres symptômes de laboratoire*, nous ne pouvons qu'en souligner l'*indigence*. L'examen de sang lui-même, — nous l'avons vu, aussi bien à propos de l'observation expérimentale de Lemierre et Ameuille qu'à propos de notre dernière observation, — n'apporte aucun renseignement précis. L'hémoculture est presque constamment négative, et, dans les cas où l'on a pratiqué des hémocultures sur milieu de Löwenstein, il est très rare que l'on ait pu cultiver du bacille de Koch.

C'est dire que la radiographie représente le seul élément de diagnostic. Il faut savoir, cependant, que, dans certains cas, les signes fournis par la radiographie peuvent subir quelques variantes : tel est le cas de la granulie froide de Burnand et Sayé, qui fut particulièrement bien étudiée

par Hautefeuille, Bezançon et Braun, au cours de laquelle apparaissent non seulement des grains opaques, à contours nets, et d'opacité accentuée, mais encore des images réticulaires linéaires qui ont été qualifiées par ces auteurs de tramite. En somme, aussi bien dans la granulie froide que dans la granulie avec température, la lésion dominante est toujours la présence des granulations.

DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE — Reste à en faire le diagnostic :

a. Au cours des pneumokonioses, au cours de certaines affections chroniques du poumon, il est possible de voir se précipiter dans le parenchyme des substances opaques, des *semis de grains calcaires* qui peuvent donner aux rayons X des images assez semblables à celles de la granulie. Mais leur caractère différentiel est fourni par l'absence constante d'homogénéité des lésions et l'absence de répartition uniforme si particulière à la granulie. Dans la pneumokoniose, par exemple, les lésions prédominent vers la région interne et se montrent beaucoup plus discrètes vers les régions externes.

b. La *carcinose miliaire aiguë* détermine aussi l'apparition de grains opaques à l'intérieur du parenchyme pulmonaire ; mais leur densité est beaucoup moins grande, leur volume beaucoup plus important. Leur répartition n'est, d'ailleurs, pas aussi uniforme.

c. Dans certains poumons, les *images de section et de croisement vasculaires* donnent parfois des images rappelant la granulie ; mais, dans ces cas, les lésions sont plus nettes au niveau de la région hilaire et, de nouveau, la répartition n'a pas l'uniformité de celle de la granulie.

d. Enfin, il faut tenir compte des *images granuleuses des hémoptysies*, signalées par Auberton en 1924, puis par Austrian et Willis en 1926, et si bien étudiées par le professeur Bezançon et ses élèves, en particulier par Le Seach, dans sa thèse parue en 1936 : à la suite de l'hémoptysie apparaît souvent une image radiographique qui consiste soit en un aspect réticulé (aspect en mailles de filet de Sergent, Cottenot et Poumeau-Delille), soit en un aspect granité, très semblable à celui que l'on observe au cours de la granulie. Cependant, ces images ont ce caractère distinctif de s'effacer quelques jours après l'hémoptysie. Elles semblent correspondre à des réplétions bronchiques par le sang émis du poumon.

e. La *maladie de Besnier-Bœck-Schaumann* détermine, au point de vue radiographique, des lésions analogues à celles de la granulie : lésions micronodulaires, macronodulaires, ou encore ganglionnaires médiastinales. Or ces malades présentent de la toux, de la dyspnée, et même des hémoptysies. En face de ces lésions et de ces symptômes, comment ne pas penser à une tuberculose évolutive ? Et cependant il ne s'agit pas de tuberculose : jamais ces malades se présentent de température, et l'évolution des lésions pulmonaires se fait souvent vers la guérison. Il s'agit d'une maladie spéciale, entièrement distincte, au point de vue anatomique, de la tuberculose par ses lésions, et dont le diagnostic est possible lorsque, aux signes radiographiques, s'associent :

Des lésions cutanées sous forme de sarcoïdes, à petits ou à gros nodules ou en placards ;

Des lésions osseuses, sous la forme de doigts en baguettes de tambour, avec des bulles radiographiques ;

Des adénopathies, avec uvéo-parotidites subchroniques fébriles.

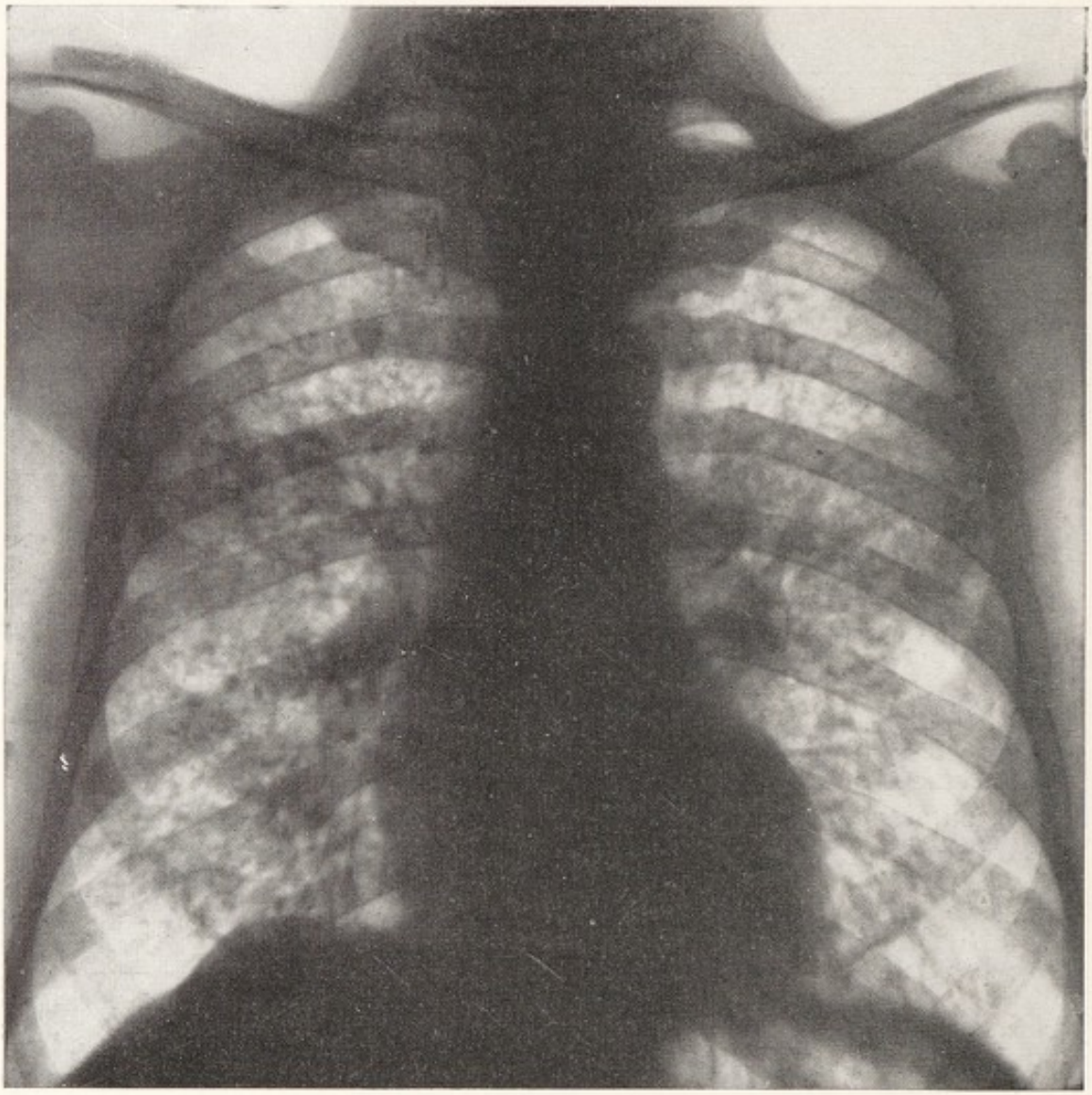


Fig. 59. — Radiographie du 25 février 1943.
Images micronodulaires multiples ayant pu donner le change avec une granulie.

Constamment, à cette symptomatologie correspond une *culi-réaction négative*, et l'on ne retrouve *jamais de bacilles de Koch* dans les lésions.

Le diagnostic de la maladie de B.-B.-S. peut être très délicat quand les manifestations cutanées et osseuses manquent dans la *forme ganglio-pulmonaire pure* ; le grand argument que l'on possède est la *négativité* de la *culi-réaction* à la tuberculine.

En plus de ces diagnostics, il faut savoir que, dans certaines manifes-

tations infectieuses aiguës non tuberculeuses, on peut observer sur les radiographies des images micronodulaires qui peuvent donner le change avec la granulie. Je l'ai vu dans une circonstance, au cours d'une fièvre typhoïde, à l'hôpital de la Charité, et la radiographie soumise au profes-

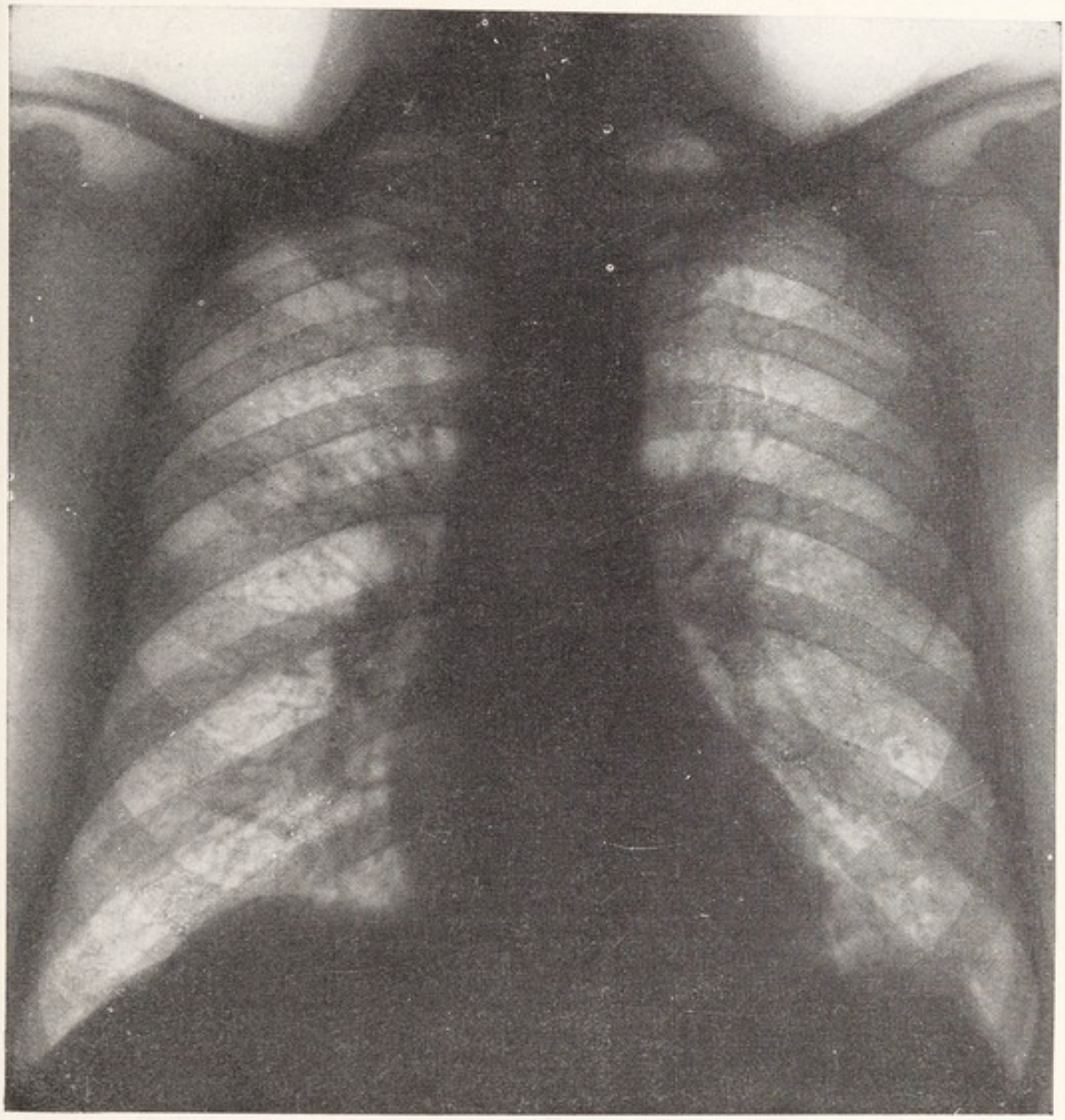


Fig. 60. — Radiographie du 25 mai 1943.
Disparition des nodules, persistance de la trame scléreuse bronchitique et vasculaire.

seur Sergent avait nettement été considérée comme suspecte, la guérison de la fièvre typhoïde rétablit un état radiologique normal.

Certaines images radiologiques pseudo-granuliques sont particulièrement impressionnantes. Un malade de cinquante-cinq ans, ancien tousseur depuis de nombreuses années, entre à l'hôpital pour des crises de dyspnée avec toux fréquente. Il est pâle, amaigri, il pèse 44 kilogrammes

et a maigri de 26 kilogrammes depuis un an. Sa dyspnée atteint 25 respirations par minute. A l'examen, la respiration est soufflante en avant et en arrière, avec des râles sous-crépitants répartis dans toute l'aire pulmonaire. En face de ces symptômes généraux et pulmonaires, on pense à une tuberculose aiguë. Une radiographie, le 25 février, montre une infiltration généralisée des deux poumons par des nodules de petites dimensions. Le diagnostic de tuberculose aiguë semble indiscutable. Un seul argument plaide contre cette manière de voir : l'absence de bacilles de Koch dans l'expectoration (fig. 59).

L'évolution réservait une agréable surprise. Dans les semaines qui suivirent, les signes de bronchite s'effacèrent, et l'état général ne tarda pas à s'améliorer. Les images nodulaires disparurent, ne laissant subsister que des opacifications de trames bronchitiques et pulmonaires (fig. 60).

Des faits semblables sont heureusement exceptionnels, mais constituent des causes d'erreur faciles.

Le diagnostic de la granulie doit donc être discuté avec soin. Ce qui le fait, pourrait-on dire, c'est la pureté de l'évolution clinique ; le diagnostic de la granulie, au début, se fait sur une impression générale : c'est l'*amaigrissement considérable*, c'est l'*histoire fébrile ou générale*, qui reste inexpliquée, c'est *une orientation clinique imprécise*, mais cependant *nelle dans les antécédents*, c'est, enfin, l'apparition de lésions réparties d'une façon uniforme sur les radiographies. Il est rare que, sur cette base clinique, le diagnostic ne soit pas possible.

Or, dans tous les diagnostics que nous venons de discuter, il existe d'autres symptômes : qu'il s'agisse des images granuleuses, des hémoptysies, qu'il s'agisse de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, des semis de grains calcaires, ou de la carcinose miliaire aiguë, chacune de ces maladies est moins latente, plus bruyante que la granulie. Ne pourrions-nous dire que c'est la pauvreté symptomatique qui caractérise vraiment la granulie ?

LES CAUSES ACTUELLES DE LA GRANULIE

Lorsque, avec le professeur Leroux et Fauvet, nous avons fait notre communication à l'Académie de médecine, nous avons insisté sur les causes qui peuvent intervenir à l'origine de la multiplication actuelle des granulies.

Deux facteurs pourraient entrer en jeu : contagion massive ou déficience du terrain.

Certes, les *causes de contagion* se sont multipliées : promiscuité de l'exode, des files d'attente, du métropolitain, difficultés d'isolement des tuberculeux. Nous n'avons jamais pu, pour nos malades, retrouver la source de la contagion. Une seule fois, l'anergie hépatique pouvait être mise en cause.

Déficience du terrain, cela est indiscutable. Tous nos malades, et tous ceux que nous avons vus depuis, avaient, en raison de leur situation sociale, souffert au maximum de privations. Certains par misère, d'autres par restriction. Ces derniers, en effet, attiraient l'attention sur l'insuffisance de l'alimentation, dont ils abandonnaient une part à un enfant ou à un conjoint. Avant de présenter les premiers signes de la maladie à laquelle ils devaient succomber, ils avaient déjà marqué une chute de poids de plusieurs kilogrammes. Il s'agit d'une carence alimentaire globale, mais portant plus spécialement sur les protides et les lipides.

Un travail de Bariéty et Boulenger (1) met clairement en lumière les *raisons alimentaires actuelles* de l'extension considérable des tuberculoses aiguës :

« Le régime moyen fourni par les tickets est insuffisant au point de vue calorique, et ce déficit peut aller de 500 à 1 000 calories, voire même davantage. Il est nettement déficient en certains éléments.

» Les glucides ingérés, si l'on s'en tient à des chiffres courants, représentent 230 à 250 grammes, au lieu de 400 à 420 grammes considérés comme normaux.

» La ration des protides (21 grammes pour la carte A) n'atteint même pas la valeur indiquée comme minimale ($0^{gr},50$ par kilogramme); et, au lieu d'être constituée de 40 à 60 p. 100 de protéines animales, celles-ci n'en représentent que 16 p. 100.

» Quant aux lipides, le chiffre en est de 21 grammes par jour au lieu de 25 grammes considérés comme minimum vital (le chiffre normal étant évalué à 1 gramme par jour et par kilogramme de poids).

» Le déficit porte donc sur les trois constituants principaux de la ration ; de ce fait, elle n'est pas trop déséquilibrée, si globalement elle est déficiente.

» Mais il s'y surajoute un déficit minéral et vitaminique :

» Le calcium est nettement insuffisant. La carte J3 fournit à peine le septième de l'apport calorique normal, et le rapport Ca/Ph est très au-dessous du chiffre normal de 0,6 à 0,8.

» Quant aux vitamines, le régime fournit en vitamines B_1 et B_2 le quart de la dose nécessaire; en B_6 et en P-P le cinquième; en C le septième, et en A le dixième de cette même dose. »

C'est donc à l'alimentation actuelle, aux restrictions récentes qu'il faut attribuer la fréquence et la multiplication des granulies. C'est dire qu'il n'est qu'une mesure préventive : alimenter le mieux possible les sujets en période d'amaigrissement. Il faut souhaiter que rapidement les conditions extérieures et une sollicitude plus attentive des pouvoirs publics mettent notre population à l'abri de maladies d'une telle importance et d'une telle gravité, dont l'extension progressive menace l'avenir de la nation tout entière.

(1) M. Bariéty et P. Boulenger, Tuberculose et nutrition (*Paris médical*, 5-6, 10 février 1943, p. 36).

LE MÉGA-ŒSOPHAGE [1]

Le diagnostic du méga-œsophage n'est devenu possible en clinique que depuis l'emploi et la diffusion de l'investigation radiologique. Dès lors, cette maladie, relativement rare autrefois, a constitué le sujet d'études plus approfondies, tant au point de vue pathogénique qu'au point de vue thérapeutique, à mesure que son dépistage plus facile en augmentait la fréquence et en précisait le diagnostic.

OBSERVATION

Notre malade, âgée de seize ans, entre à l'hôpital, le 5 octobre 1942, pour une série de troubles accompagnant toute ingestion alimentaire, et consistant en une gêne rétrosternale avec sensation passagère d'étouffement et régurgitations fréquentes. Ces troubles, qui avaient déjà amené la malade à consulter à la Salpêtrière un an auparavant, en octobre 1941, sont apparus pour la première fois en 1938, à l'âge de douze ans.

En fait, l'interrogatoire de la malade et de ses parents nous apprend que, depuis le tout jeune âge, existaient des troubles de la déglutition survenant au cours des repas, qui étaient parfois entrecoupés ou suivis de régurgitations alimentaires. Mais, à ce moment, les troubles étaient discontinus et n'apparaissaient que d'une façon assez épisodique, étant généralement provoqués par un facteur émotionnel déclenchant. C'est ainsi qu'une peur ou la menace de punir l'enfant suffisaient dans la règle pour provoquer ces troubles de la déglutition et les régurgitations que ces derniers entraînaient. A l'âge de douze ans, les troubles s'accentuent et, pendant une période d'une quinzaine de jours, la malade accuse à chaque repas et pendant les heures suivantes une sensation pénible de pesanteurs douloureuses siégeant à l'épigastre et irradiant dans le dos. Cette douleur se termine soit à l'occasion d'une régurgitation, soit après absorption de quelques aliments.

Ultérieurement, les troubles deviennent moins accusés, mais ils demeurent permanents. Dès cette époque, la malade prend certaines précautions au cours de ses repas. Elle est obligée de manger lentement et parfois de se lever un moment au milieu du repas ; la position verticale suffit à faire disparaître la sensation de gêne rétrosternale qui accompagne l'absorption d'aliments. Les régurgitations surviennent de temps à autre, mais ne sont pas régulières.

Les aliments liquides ne sont pas mieux supportés que les aliments solides ; parfois, au contraire, ce sont ces derniers qui sont le plus facilement absorbés. Lorsque la gêne rétrosternale est installée, elle n'est pas toujours fixe dans son siège ; ainsi la malade a observé très nettement que la gêne rétrosternale, qu'elle compare à la sensation d'un corps étranger, subit, au cours des phases respiratoires, des mouvements oscillants d'ascension et d'abaissement.

A diverses reprises, les troubles se sont accentués. C'est ce qui s'est produit en 1941, lorsque la malade est allée consulter à la Salpêtrière. A ce moment, pendant une quinzaine de jours, toute alimentation était pratiquement impossible.

Dans les antécédents de notre jeune malade, on trouve une intervention pour appen-

(1) Leçon du 29 mai 1943.

dicectomie à l'âge de treize ans. La puberté a été tardive ; les premières règles ne sont apparues qu'à l'âge de douze ans. Rien à signaler chez les ascendants.

Examen. — Notre malade est de petite taille ; son poids est de 43 kilogrammes, elle n'est donc pas amaigrie; d'ailleurs, comme il a été dit ci-dessus, ses troubles n'étaient pas marqués au point de l'obliger à restreindre son alimentation, en dehors des périodes assez rares où le transit œsophago-gastrique était presque nul. La malade présente une légère voussure de la colonne vertébrale qui lui donne un aspect un peu voûté. Le thorax, vu de profil, paraît ainsi un peu élargi. Le développement mammaire et les caractères sexuels secondaires sont normaux, malgré la puberté tardive. Il n'y a rien à signaler du côté des orifices herniaires.

L'examen pulmonaire et cardiaque est normal ; la tension artérielle est de 9-4. Le foie et la rate sont normaux et non ptosés. La dentition est normale. Les réflexes tendineux et cutanés sont également normaux.

Signalons enfin que la succussion de la malade pendant l'auscultation du thorax ne permet pas d'entendre aucun bruit hydrique de clapotis.

DIAGNOSTIC CLINIQUE. — Des symptômes de cet ordre amènent à envisager, avant tout autre diagnostic, la possibilité de *vomissements d'origine gastrique*. Mais des vomissements d'origine gastrique supposent une apparition beaucoup moins rapide, moins facile, avec des efforts plus manifestes et des rejets contenant des matières et du suc gastrique donnant au papier de tournesol une réaction nettement rouge, et au papier de rouge Congo une coloration bleu foncé, témoin de la présence d'acide chlorhydrique.

La brusquerie et la facilité d'apparition des vomissements de notre malade pourraient rappeler plutôt les vomissements de type œsophagien au cours des sténoses médio-gastriques, même de certaines sténoses du pylore, en particulier des linites plastiques de l'estomac ; mais, dans ces cas, le vomissement, s'il se produit avec une rapidité comparable, n'a pas toujours l'absence de sécrétion acide de la régurgitation œsophagienne.

Devions-nous penser, alors, à des *vomissements cérébraux de tumeurs ou d'abcès*, ou à une *toux émétisante de tuberculeux* ? Mais ces affections s'accompagnent de symptômes généraux qui signent leur origine. Le vomissement est en fusée pour le premier, déterminé par une quinte de toux pour le second, mais il s'agit d'un vomissement avec contraction du diaphragme et acidité du liquide rejeté.

Ce sont les signes d'accompagnement qui permettront de faire le diagnostic des *régurgitations œsophagiennes* : dans ces cas encore, le cortège des symptômes cliniques qui viennent se surajouter aux vomissements permet le diagnostic de la cause. C'est ainsi que, dans l'*ulcus œsophagien*, le phénomène douloureux domine; c'est ainsi que, dans les *sténoses fibreuses*, l'apparition progressive des régurgitations, après l'installation d'une œsophagite toxique, ou due à l'ingestion d'une substance caustique, constitue le symptôme caractéristique qui dirige le diagnostic.

Quant aux *sténoses cancéreuses*, elles peuvent être, au début, spasmodiques; puis, à la longue, elles deviennent de plus en plus définitives. Leur diagnostic doit être basé sur l'ensemble bien connu des symptômes du

cancer de l'œsophage : apparition vers l'âge de quarante-cinq ans à cinquante ans, chez des anciens syphilitiques, symptomatologie progressive portant, au début, sur les substances solides, pour n'intéresser que secondairement les substances liquides.

Les régurgitations dues aux *compressions de l'œsophage*, et telles qu'on les observe au cours des compressions médiastinales ou des anévrysmes de l'aorte, se présentent avec des caractères de même évidence, quoique, dans ces deux diagnostics, c'est surtout l'examen radiologique qui vient mettre en lumière la lésion dominante : ce sont les oscillations et la tuméfaction à battements systoliques qui signent l'anévrysme; c'est l'étendue des obscurités, leur volume et leurs dimensions qui, joints à l'examen du sang, font le diagnostic ou bien de cancer du médiastin consécutif à un cancer du poumon, ou bien d'adénosarcome, de maladie de Kundrat, ou plus rarement de maladie de Hodgkin.

En général, d'ailleurs, dans tous ces cas, qu'il s'agisse de sténose fibreuse, de sténose cancéreuse et de compressions de l'œsophage, les sujets sont des adultes, beaucoup plus âgés que notre jeune malade. Ses seize ans suffisaient déjà à nous mettre en garde et nous incitaient à recourir à des examens radiologiques.

SIGNES FOURNIS PAR LA RADIOLOGIE ET PAR L'ŒSOPHAGOSCOPIE. — Le 7 octobre 1942, nous procédons à un premier examen radioscopique : il nous révèle une énorme dilatation de l'œsophage, qui est plein de liquide, et un passage très réduit au niveau du cardia.

Une radiographie, consécutive à cet examen radioscopique, nous montre, en position oblique, comme dans les vues antéro-postérieures, une dilatation de l'œsophage considérable, cylindrique, atteignant jusqu'à la partie supérieure du thorax. Cette dilatation cylindrique contient à jeun un peu de liquide résiduel. Dès que la malade ingère de la baryte, nous voyons l'œsophage se distendre d'une façon progressive jusqu'à la partie supérieure de la cavité thoracique, où la dilatation s'arrête d'une façon assez brusque. A sa partie inférieure, le cylindre œsophagien, qui jusque-là atteignait les dimensions transversales de 6 à 7 centimètres, se termine par une cupule arrondie qui se continue latéralement, en direction de la petite courbure de l'estomac, par un pertuis filiforme, à travers lequel, après un arrêt, s'écoule la baryte lentement pour tomber dans la cavité gastrique, qu'elle remplit secondairement sans y révéler aucun caractère anormal.

Ainsi, lorsque la baryte atteint le pertuis inférieur de l'œsophage, le passage ne se fait pas immédiatement; il existe un temps d'arrêt, puis, brusquement, le liquide passe à travers l'orifice et progressivement emplit l'estomac. Ce retard explique qu'après quelques heures existe encore dans la partie inférieure de l'œsophage, juste au-dessus du diaphragme, un résidu de quelques centimètres cubes.

Plus tard, le 2 décembre 1942, une nouvelle radioscopie faite par le

Dr Lagarenne décèle la présence de liquide dans l'œsophage à jeun. A l'ingestion de baryte, l'œsophage présente le calibre d'un gros intestin. La baryte est arrêtée au cardia, puis passe par flots très intermittents. Vingt minutes après, il reste dans l'œsophage de la baryte sur une hauteur

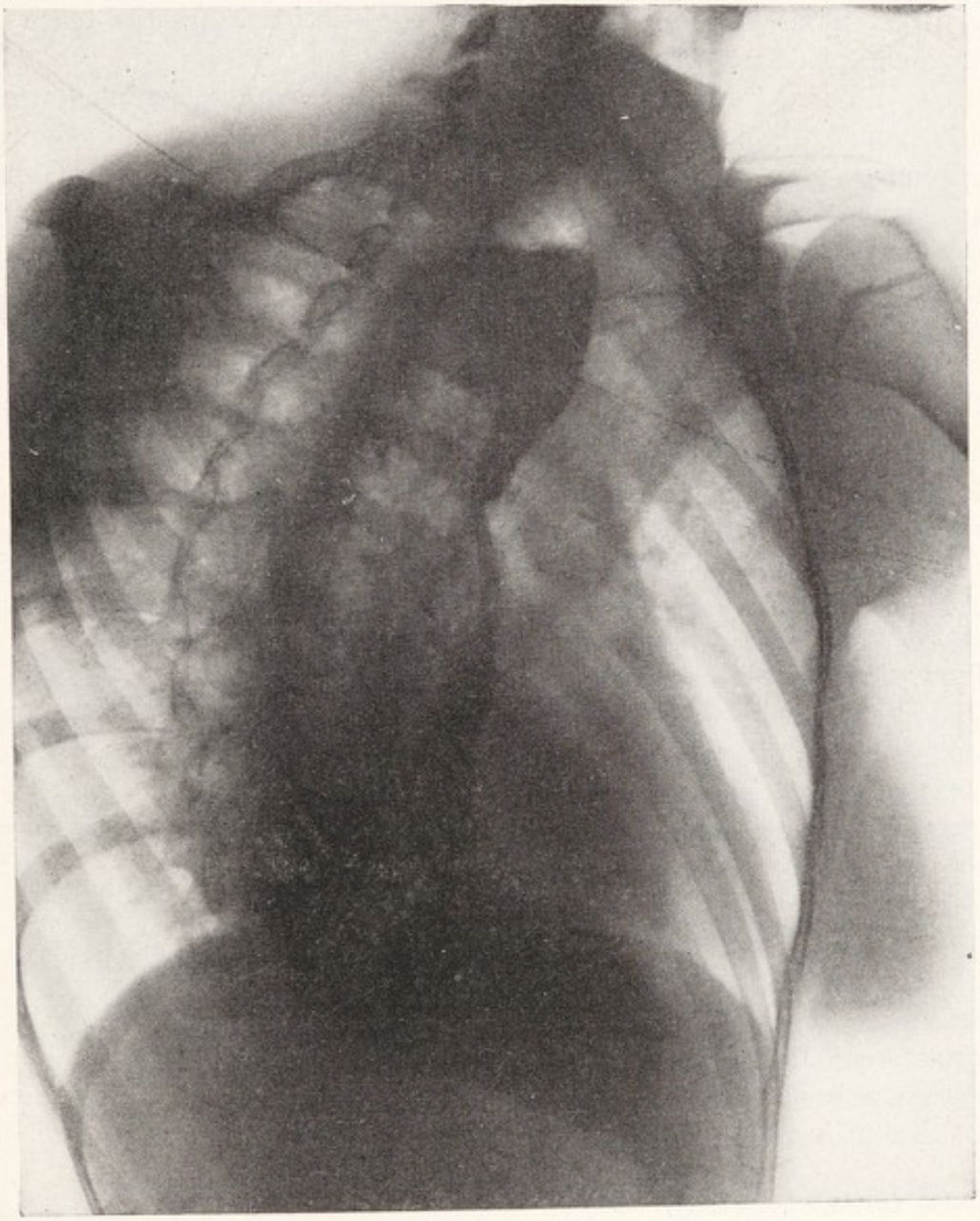


Fig. 61. — Radiographie du 7 octobre 1942 montrant la réplétion œsophagienne.

de 12 centimètres et un diamètre de 3 centimètres. L'estomac est hypotonique, le bulbe horizontal sous le foie, et l'on découvre une grosse dilatation de l'angle inférieur du duodénum avec dilatation de D_2 et D_3. La baryte stagne également dans le bulbe duodénal. Trois heures après l'ingestion, il reste encore de la baryte dans l'œsophage et l'estomac.

Ces premiers examens furent complétés par une *œsophagoscopie*, faite

par le Dr Quirin, et dont voici le compte rendu : « Dès le passage de l'isthme pharyngo-œsophagien, on tombe dans une cavité de plus en plus large dont la muqueuse ne présente pas le moindre plissement. Cette cavité s'élargit encore en une espèce de rigole allongée quand on pénètre dans la partie terminale de l'œsophage. Le cardia est le siège d'un peu d'œsophagite, il est plissé et animé de violentes contractions. Aucune trace de diverticule, ni de néoformation. »

Il s'agit donc, incontestablement, d'après les renseignements fournis par l'examen radiologique et par l'œsophagoscopie, d'une dilatation de l'œsophage, qui s'étend également sur toute son étendue thoracique, ayant donc ainsi tous les caractères du méga-œsophage.

Dès lors, nous pouvions comparer cette observation de méga-œsophage aux observations antérieures.

CE QU'EST LE MÉGA-ŒSOPHAGE

Dans le méga-œsophage entrent deux éléments d'importance égale : l'obstacle inférieur, au niveau du cardia, et la dilatation de l'œsophage, celle-ci toujours considérable et toujours étendue. Pour tenter de comprendre comment se développe cette affection, il est nécessaire d'en étudier, auparavant, les caractères étiologiques et les caractères cliniques.

Caractères étiologiques. — Certains cas de méga-œsophage ont été décrits chez les enfants, et ceci dès le plus jeune âge ; chez notre malade, il semble bien qu'il s'agisse d'un fait de cet ordre, car elle a accusé très tôt ces signes de régurgitation œsophagienne dont nous parlions plus haut. C'est sur ces méga-œsophages de l'enfance que s'appuient différents auteurs pour affirmer la dilatation congénitale.

Mais, le plus souvent, les symptômes de la maladie apparaissent chez les jeunes adultes, vers l'âge de vingt à vingt-cinq ans, beaucoup plus rarement chez les vieillards.

En général, cette affection survient sur un terrain névropathique, mais ce caractère reste trop inconstant pour pouvoir être généralisé, et certains sujets ne présentent aucunement l'habitus général des grands nerveux à manifestations fonctionnelles.

Caractères cliniques. — Les caractères cliniques ne varient guère. C'est assez brusquement, soit après une émotion, soit après une ingestion anormale, qu'apparaissent les symptômes cardinaux qui traduisent la maladie.

Ceux-ci surviennent, surtout, sous la forme de paroxysmes, rarement sous une forme progressive et continue : c'est, en général, d'une façon assez brutale, par poussées entrecoupées d'entr'actes qui peuvent être plus ou moins prolongés, que se développe la symptomatologie dont je vais vous énumérer les principaux éléments.

La *dysphagie* du méga-œsophage est sélective ou non sélective, c'est-à-dire qu'elle se produit à l'occasion de certains aliments, ou à l'occasion de tous les aliments. C'est ainsi qu'il arrive qu'elle survienne plus facilement pour les liquides que pour les solides, témoin notre observation contrairement à ce que l'on voit dans les sténoses cancéreuses, où pendant longtemps les solides passent plus facilement que les liquides.

Dès la déglutition, le malade ressent une sensation d'arrêt qui siège au niveau de l'entrée de l'estomac, dans la partie inférieure du sternum, derrière l'appendice xyphoïde ; à ce moment, la gêne constrictive est telle que le patient, pour l'éviter, tend à prendre des précautions spéciales pour favoriser le passage du bol alimentaire : ces corrections sont, pour les uns, une mastication lente ; chez les autres, une attitude de déglutition, tête droite, ou position debout, comme chez notre malade, ou encore une déglutition d'accompagnement : gorgée de liquide avalée après le bol solide, déglutition que nous qualifierons de « déglutition de poussée ».

Après que le malade a ressenti ce symptôme pénible d'arrêt, il est pris de *régurgitations*. Celles-ci peuvent être précoces et survenir dans l'heure qui suit l'ingestion, ou être tardives et apparaître deux à trois heures après le repas. Les aliments sont rejetés tels qu'ils ont été ingérés, et seulement mélangés à une très grande quantité de salive filante qui les enduit et les englobe complètement : ils ne contiennent pas d'acide chlorhydrique et ne font pas virer au rouge le papier de tournesol. L'abondance de ces régurgitations varie suivant les cas.

Le méga-œsophage possède un caractère qui l'oppose au cancer de l'œsophage et aux rétrécissements cicatriciels : il lui manque le plus souvent cette sialorrhée réflexe si fréquente dans les deux autres maladies. Mais signalons que, chez notre malade, cette sialorrhée se manifeste d'une façon évidente; il ne s'agit pas, donc, d'un symptôme constant.

Les deux symptômes cardinaux consistent donc en une dysphagie, gêne de déglutition, et dans les régurgitations.

L'*évolution* de la maladie se fait, comme nous venons de le voir, soit d'une façon chronique et lente, soit par poussées irrégulières entrecoupées de périodes d'accalmie.

Lorsque la maladie persiste longtemps, certaines *complications* peuvent survenir :

Parfois, amaigrissement progressif et, en général, lent ;

Parfois, œsophagite aiguë avec possibilité d'hémorragies (le fait est d'ailleurs rare) ;

Parfois, complications pulmonaires sous forme de broncho-pneumonie ou de tuberculose pulmonaire, comme dans les rétrécissements cancéreux de l'œsophage ;

Parfois, comme dans l'observation de Ét. Chabrol et Cachin (1), dilatation des bronches coexistante ;

(1) Chabrol et Cachin, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 18 décembre 1938.

Parfois, enfin, mais exceptionnellement, une dégénérescence cancéreuse vient mettre un terme à l'évolution.

EXAMEN RADIOLOGIQUE. — L'examen radiologique occupe, actuellement, une place très importante dans l'établissement du diagnostic du méga-œsophage : nous venons de le souligner à propos de l'observation précédente, dont le diagnostic serait resté, sans cette aide, en suspens.

Cet examen radiologique se pratique de trois façons : après ingestion soit d'une bille opaque, soit de baryte épaisse, soit de baryte liquide. L'examen est fait de face ou en position oblique antérieure droite.

La baryte ingérée, on la voit gagner progressivement, sous forme d'un *cylindre opaque*, tout l'*œsophage*, qu'elle distend immédiatement. Lorsqu'il existe du liquide de stase (et il est fréquent que ce liquide s'élève assez haut, jusqu'à atteindre la crosse aortique), la baryte tombe à travers ce liquide sous forme d'une chute de neige, analogue à celle que l'on observe dans l'estomac de la sténose du pylore.

Le cylindre opaque a généralement de 6 à 10 centimètres de large, dimensions considérables qui, déjà, caractérisent la maladie, car la dilatation de l'œsophage, au cours des sténoses œsophagiennes ou des sténoses cancéreuses, est toujours beaucoup moins marquée et localisée à la partie immédiatement sus-jacente. Il est allongé et s'étend en verticale sur toute l'étendue de l'œsophage thoracique, en conservant à peu près toujours son même diamètre. Sa forme varie suivant les cas : parfois, le méga-œsophage est entièrement vertical et se termine à sa partie inférieure par une simple extrémité arrondie ; parfois, il se dispose en équerre ou en chaussette, — sa portion inférieure est alors horizontale ; — parfois, il se dispose en siphon, se relevant un peu pour atteindre le cardia, où il vient s'aboucher.

Le bord droit de l'œsophage peut déborder à droite dans le médiastin au point de simuler une pleurésie médiastine ou même une aortite.

Durant tout l'examen radioscopique, on est frappé par l'*absence complète de péristallisme* ; l'œsophage semble entièrement immobile. Les seules modifications de sa paroi que l'on puisse observer sont liées aux mouvements de la respiration ou aux battements du cœur, et le fait est particulièrement net lorsqu'on utilise, pour l'examen, une bille : elle est bien animée de mouvements, mais ces mouvements dépendent plus des mouvements respiratoires et des mouvements cardiaques que du péristaltisme œsophagien propre.

Lorsque l'œsophage contient antérieurement du liquide de stase, on distingue nettement, après réplétion par la baryte, deux couches séparées par un niveau horizontal, le liquide surnageant étant le liquide de stase, la baryte tombant dans le fond.

La *filière* qui termine le méga-œsophage et qui s'abouche à gauche dans la région du cardia se présente généralement sous un aspect linéaire : petit filament extrêmement ténu, à peine visible ; quelquefois, cepen-

dant, elle est un peu plus dilatée et prend l'aspect d'une plume d'oie. Pour s'aboucher au cardia, elle suit une pente oblique : inclinée vers le bas généralement, mais quelquefois légèrement relevée. Sa longueur varie de 3 à 8 centimètres. Suivant le mode de raccordement de cette filière avec le cylindre de l'œsophage, on voit se dessiner, aux rayons X, des figures très diverses, que l'on a comparées, suivant les cas, à un obus, à un radis, à un bec, ou encore à une sonde béquille.

Le *transit* de la baryte à travers cette filière se fait par à-coups, sans ondes péristaltiques. Le passage semble particulièrement modifié par les mouvements respiratoires : pour Œttinger et Caballero, il se produirait durant l'inspiration ; d'après Ramond et Jacquelin, L. Binet et Gilson, durant l'expiration.

Lorsque l'estomac est empli, il apparaît en général ptosé, mais presque toujours sans poche à air : c'est l'anaérogastrie du méga-œsophage, caractère classique maintenant, qui fut si bien étudié par Desplas et Aimé, mais qui manque chez notre malade, où la poche à air existe incontestablement.

L'ŒSOPHAGOSCOPIE ET LE CATHÉTÉRISME. — L'œsophagoscopie complète ces renseignements de la radiologie en montrant une poche à plis et à parois flasques, et une muqueuse qui, suivant les cas, apparaît pâle, ou rouge lorsqu'il existe une œsophagite réactionnelle.

Dans certains cas, il est possible, par cathétérisme, de faire passer une sonde à travers le cardia ; mais, étant données les dispositions très variables de la terminaison inférieure de l'œsophage, il faut savoir que l'opération offre de grandes difficultés ; le plus souvent, la sonde risque de venir buter contre l'extrémité inférieure en cupule de l'œsophage, sans pouvoir passer dans le cardia disposé latéralement, et même parfois légèrement surélevé par rapport à l'extrémité inférieure du cylindre.

LE PROBLÈME PATHOGÉNIQUE

L'interprétation pathogénique de cette maladie curieuse a constitué et constitue encore actuellement le sujet de discussions nombreuses. Nous ne ferons que passer rapidement en revue les différentes conceptions qui ont été soulevées à son sujet.

1. *Spasme du cardia.* — A l'origine de ce méga-œsophage, il était naturel d'incriminer, avant toute autre cause, un spasme du cardia, favorisé par un trouble du système nerveux, — excitation du sympathique ou inhibition du parasympathique : la dilatation de l'œsophage n'étant plus alors qu'une répercussion secondaire.

Pour Guisez, Dufourmentel, Grégoire et Braine, le spasme siégerait, dans certains cas, au niveau du diaphragme : c'est la théorie du phrénospasme, complétée ultérieurement par Guisez de la notion d'un rétrécissement inflammatoire.

En somme, spasme, rétrécissement inflammatoire, voilà, semble-t-il, les lésions les plus généralement observées au niveau de la filière, et sur lesquelles s'appuie cette première conception.

2. *Dilatation idiopathique de l'œsophage.* — Pour Bard, le méga-œsophage serait une maladie congénitale comparable au mégacôlon ou à la dilatation des bronches, avec lesquels, d'ailleurs, il lui arrive de coexister. Bard s'appuie sur cette constatation anatomique qu'il n'existe souvent aucune lésion au niveau du cardia, et que l'on observe, dans de nombreux cas, la coexistence du méga-œsophage avec les malformations déjà signalées. Nous avons vu, en effet, que chez notre jeune malade existait, en plus du méga-œsophage, un mégaduodénum qui permettait d'invoquer une interprétation de dilatation idiopathique.

3. *Théorie de l'achalasie de Hursl.* — La théorie de l'achalasie de Hurst s'élève contre l'existence d'un spasme au niveau du cardia ; elle invoque simplement un défaut de relâchement du cardia, associé à un défaut de tonicité des parois de l'œsophage. Cette interprétation a pour elle de nombreux arguments, en particulier l'absence de péristaltisme au niveau des parois œsophagiennes.

4. *Les deux phases de Robert Soupault* (1). — Dans une autre conception, Robert Soupault envisage deux phases successives dans l'évolution du méga-œsophage : une première phase qui semble être essentiellement spasmodique, fonctionnelle, curable par des influences nerveuses, et une deuxième phase : sténose cicatricielle, organique, où le tissu collagène se développe entre les fibres musculaires et vient accroître progressivement le tonus des diaphragmes inférieurs.

Signalons, enfin, que l'on a, dans certains cas, pu invoquer le rôle possible d'une infiltration inflammatoire ou d'une infiltration collagène autour des cellules nerveuses et du plexus d'Auerbach.

Chez notre malade, il ne semble pas que l'on doive adopter d'une façon trop particulière l'une ou l'autre de ces conceptions, mais plutôt qu'il faille invoquer successivement l'intervention de plusieurs causes. D'après son histoire, nous sommes, en effet, en droit de soupçonner, au début, une dilatation idiopathique, dont témoigneraient cette autre anomalie curieuse qu'est le mégaduodénum et la disposition de la colonne vertébrale. Mais, lentement, de cette déformation idiopathique est résulté un trouble de traversée du cardia : l'achalasie, ou défaut de relâchement, puis le spasme se sont rapidement accompagnés de manifestations d'inflammation chronique, et bientôt le cardia est devenu véritablement rétentionnel.

Nous verrons l'évolution de la maladie confirmer ces deux étapes : étape première, dilatation idiopathique ; étape seconde, spasme du cardia avec inflammation chronique consécutive.

(1) Robert SOUPAULT, Œsophago-cardiotomie extramuqueuse (opération de Heller) (*Journal de chirurgie*, 41, 1933, p. 728). — Le rétrécissement cardio-œsophagien « essentiel » (*Paris médical*, 24, n° 14, 7 avril 1934).

LES ÉPREUVES QUI PERMETTRAIENT DE DISCRIMINER. — Certaines épreuves permettent de discriminer les différentes influences qui peuvent donner lieu au méga-œsophage, et en particulier l'influence du spasme du cardia.

Parmi elles, l'*épreuve du nitrite d'amyle*, antérieurement étudiée par Holmes et Dresser, en 1938, vient d'être reprise, en 1940, par Ledoux-Lebard et Auguste Nemours (1), dans une communication à l'Académie de médecine. Cette épreuve se traduit par le passage « en trombe » de la baryte retenue jusque-là dans l'œsophage lorsqu'on fait inhaler aux malades quelques gouttes de nitrite d'amyle. Ce produit agit, en somme, en tant que sympathicolytique et, de ce fait, entraîne la disparition complète du spasme.

L'*épreuve de l'infiltration à la novocaïne des nerfs splanchniques* donne lieu à une réaction du même ordre : par paralysie du sympathique, elle détermine, pendant les minutes qui suivent l'injection, le passage à travers la sténose, passage plus lent qu'avec le nitrite d'amyle, mais cependant très net.

Ces conceptions ont entraîné, dans la pratique courante, deux attitudes thérapeutiques.

LES DEUX TRAITEMENTS

Je passe sur les techniques anciennes qui consistent dans la dilatation de l'obstacle inférieur par des bougies : j'ai suffisamment insisté antérieurement sur le fait que rien n'est plus difficile que de pratiquer la dilatation du cardia chez ces malades sans œsophagoscopie.

Le traitement utilisé actuellement se résume en deux actes :

1° La sympathicothérapie ;

2° L'œsophago-cardiotomie.

1. La sympathicothérapie. — La sympathicothérapie se pratique suivant deux techniques.

a. L'une d'elles consiste dans l'*infiltration anesthésique du sympathique*, sympathique lombaire gauche le plus souvent ; elle donne souvent d'excellents résultats, comme en témoignent les statistiques rapportées par Viguié (2) dans sa thèse, à propos de 10 cas étudiés chez Hillemand. Pour ces 10 cas, l'infiltration anesthésique du sympathique a donné :

2 résultats parfaits ;
2 résultats bons ;
2 améliorations ;
1 échec.

(1) R. Ledoux-Lebard et Auguste Nemours, Action des nitrites sur le cardiospasme du méga-œsophage (*Bull. de l'Acad. de médecine*, t. CXXIII, 1940, p. 742-744).

(2) Roger Viguié, Contribution à la pathogénie et au traitement du méga-œsophage (*Thèse de Paris*, 1943).

Viguié insiste sur le fait que l'intervention donne des résultats meilleurs lorsque l'œsophage est vertical et le rétrécissement nettement dans la continuité de la lumière.

b. La *splanchniceclomie* consiste dans la section du splanchnique. C'est une opération plus rarement pratiquée et dont les résultats sont d'ailleurs assez inconstants. Toujours à propos de malades d'Hillemand, Viguié, dans sa thèse, signale :

1 résultat transitoire ;
1 résultat nul ;
1 résultat insuffisant comme temps de durée.

2. L'œsophago-cardiotomie. — L'œsophago-cardiotomie extra-muqueuse, ou opération de Heller-Delbet, a été pratiquée, dans de nombreuses circonstances, avec des résultats généralement très encourageants.

En 1921, Heller, sur 56 cas, obtient 52 succès ;

Marzet, dans sa thèse, rapporte 5 observations de Hepp et Lucien Léger, toutes suivies de résultats satisfaisants ;

Santy, Bérard et Ballivet (1), de Lyon, sur 13 observations, comptent 4 résultats parfaits et 7 bons ;

Enfin Soupault (2) signale, sur un total de 17 cas, 16 succès.

Cette opération consiste dans la libération des adhérences diaphragmatiques après laparotomie abdominale, traction sur l'estomac, entraînement inférieur de l'œsophage à travers la bouche diaphragmatique, puis incision verticale musculaire de la région rétrécie du cardia jusqu'à la muqueuse. Cette incision étant faite, on ferme la paroi abdominale.

EFFET DE CES TRAITEMENTS SUR NOTRE MALADE ET CONCLUSIONS. — *Chez notre malade*, nous avons eu recours successivement à ces deux étapes du traitement.

Dans un premier acte thérapeutique, nous avons pratiqué l'infiltration non pas du sympathique abdominal gauche, mais du ganglion stellaire, les 10, 13, 29 octobre et le 3 novembre 1942, successivement avec 11, 20, 20 et encore 20 centimètres cubes d'une solution de novocaïne à 1 p. 100.

La malade n'accuse aucune amélioration et continue de souffrir de ces régurgitations comme auparavant.

C'est pourquoi, dès le mois de novembre, nous faisons appel au chirurgien Jean Gosset, en lui demandant de pratiquer une opération de Heller. Voici le compte rendu de l'opération :

(1) P. Santy, M. Bérard, M. Ballivet et F. Magnin, Traitement chirurgical du syndrome méga-œsophage et cardiospasme (*La Presse médicale*, n° 11, 20 mars 1943, p. 134).

(2) Robert Soupault, Œsophago-cardiotomie extramuqueuse (opération de Heller) *Journal de chirurgie*, 41, 1933, p. 728). — Le rétrécissement cardio-œsophagien « essentiel ». Ses caractéristiques et son traitement (*Paris médical*, 24, n° 14, 7 avril 1934).

« Incision médiane sus-ombilicale.

» On arrive à libérer facilement l'œsophage et à amener sous le diaphragme 6 ou 7 centimètres de sa partie dilatée.

» On pratique ensuite, sur 4 centimètres, une section longitudinale de



Fig. 62. — Radiographie après l'opération (2 décembre 1942), vingt minutes après l'ingestion, montrant le passage partiel de la baryte.

la musculeuse, et on constate qu'il existe une hypertrophie discrète de la couche profonde musculaire circulaire.

» L'incision faite, la muqueuse est parfaitement libre et se déplisse avec les mouvements respiratoires.

» Avant de refermer, on constate qu'il existe un mégaduodénum.

» Fermeture de la paroi au lin. »

Immédiatement après l'intervention, la sensation de gêne rétro-sternale et les régurgitations disparaissent. La malade, à sa grande surprise,



Fig. 63. — Radiographie après l'opération (8 décembre 1942) montrant la persistance du méga-œsophage.

commence à pouvoir manger allongée, sans recourir à la position assise, verticale.

Le 20 novembre, nous demandons un contrôle radiologique : nous constatons que la dilatation de l'œsophage persiste inchangée, mais que la baryte passe dans l'estomac beaucoup plus rapidement, après une durée

de deux à quatre minutes, à travers un pertuis qui semble nettement plus dilaté, des dimensions d'un crayon environ.

Cette malade revient nous voir six mois après l'intervention. Elle ne se plaint plus d'aucune gêne, ni de dysphagie, ni de régurgitations ; son état est normal, elle a repris du poids et, à l'examen, nous ne constatons

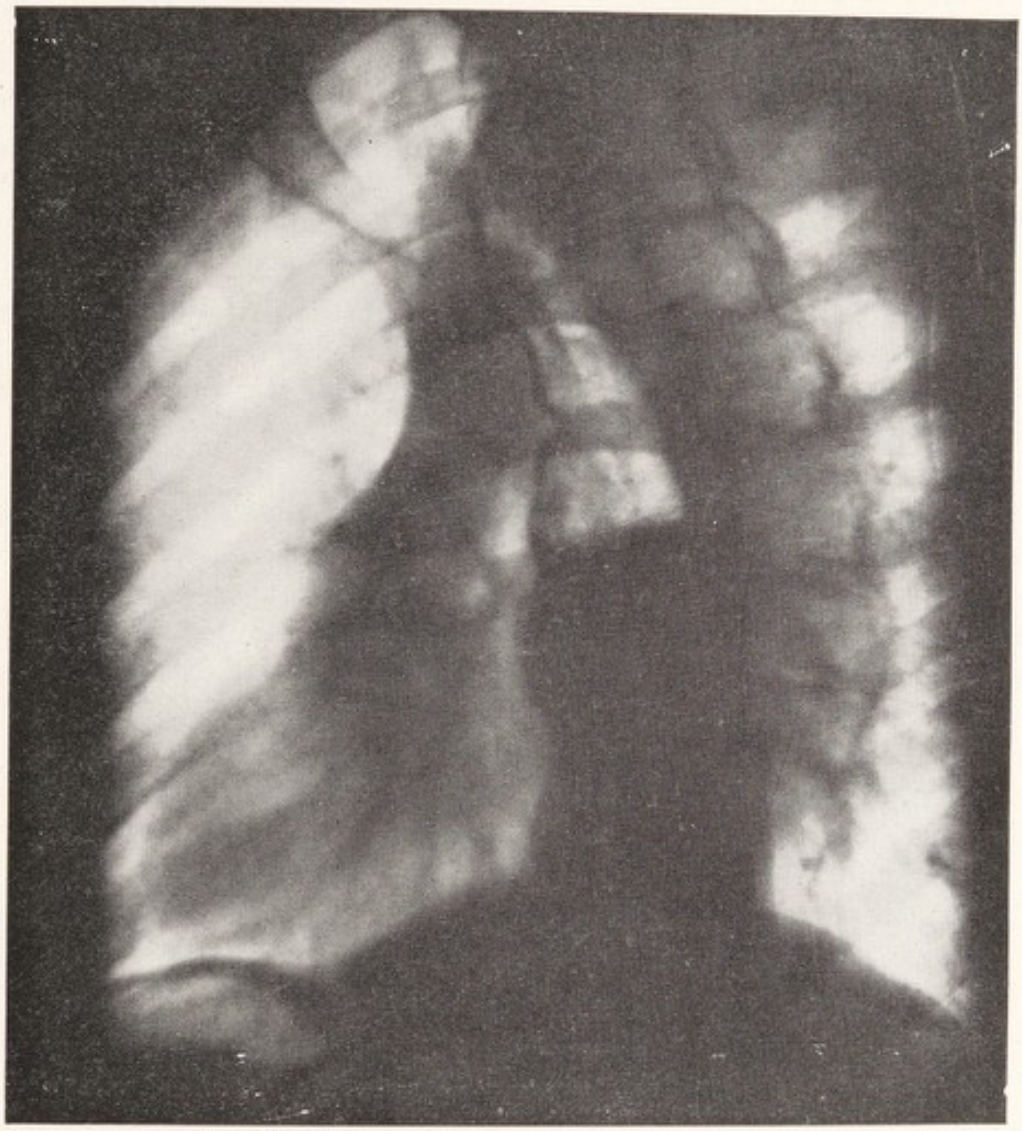


Fig. 64. — Radiographie du 13 mai 1943, sept mois après l'opération, montrant la persistance du méga-œsophage.

aucun symptôme qui permette de soupçonner la nature de l'affection pour laquelle nous l'avons fait opérer. Mais, en la passant aux rayons X, nous constatons que la dilatation œsophagienne persiste toujours et que ses dimensions par rapport au premier examen radioscopique demeurent inchangées ; il existe encore du liquide de stase remontant jusqu'à la base du cœur. Après ingestion de baryte, nous observons encore la dilatation de l'œsophage, mais le temps d'arrêt est beaucoup plus court qu'il ne l'était antérieurement, le pertuis terminal s'ouvrant plus facilement.

A l'occasion de cette visite de notre malade, nous avons interrogé les *épreuves sympathicolytiques* :

L'épreuve du nitrite d'amyle de Ledoux-Lebard et Auguste Nemours ne s'est manifestée par aucune réaction.

Par contre, l'*épreuve de la prostigmine*, employée pour la première fois par Robert Tiffeneau à l'occasion de cette malade, a donné lieu à des résultats intéressants : en injections intramusculaires, cette épreuve n'avait donné, avant l'opération, aucun effet notoire ; après l'intervention, l'injection intraveineuse d'une demi-ampoule de prostigmine détermine, aux rayons X, les réactions suivantes : augmentation du péristaltisme extériorisée par les mouvements ascendants et descendants d'une boule épaisse de baryte dans une capsule de gluten. Cette bille opaque est projetée dans le liquide de stase surnageant la baryte, puis retombe, et ainsi de suite à plusieurs reprises, « comme un œuf vide au-dessus d'un jet d'eau dans une boutique de foire », suivant l'expression de Tiffeneau. L'action de la prostigmine, qui n'avait jamais été signalée antérieurement, consisterait donc en un accroissement du péristaltisme et en une accélération notoire du transit.

Les résultats obtenus chez notre malade sont donc particulièrement intéressants, et l'ensemble de son observation mérite de nous arrêter quelques instants.

En faveur de l'origine congénitale du méga-œsophage de notre malade, nous avions souligné l'apparition des troubles dans le tout jeune âge, l'association d'un mégaduodénum, une malformation vertébrale et peut-être la puberté tardive. L'aspect apparemment normal du cardia à l'intervention, et surtout la persistance du méga-œsophage et de la filière six mois après l'intervention, malgré la guérison fonctionnelle totale, viennent encore s'ajouter à ces premiers arguments en faveur de l'importance de l'atteinte œsophagienne. Seul le transit a été amélioré par l'intervention. Or souvenons-nous que toutes les tentatives d'infiltration stellaire avaient échoué. Nous avons donc de multiples raisons d'admettre que la ésion dominante était une lésion œsophagienne, et que le rétrécissement inférieur, spasmodique d'abord, organique ensuite, n'a joué qu'un rôle secondaire, simple cause du déterminisme des symptômes fonctionnels.

Récemment, Soupault (1) a rapporté, à propos de sept malades, observés de un à quatre ans après l'intervention, une statistique portant sur les résultats tardifs du méga-œsophage opéré par la méthode de Heller : il constate, en général, que la filière est un peu élargie, que la traversée se fait pour des bouchées solides, que la poche à air est réapparue et que le calibre de l'œsophage s'est presque toujours amélioré. J'insiste sur ces mots « presque toujours », car, dans notre observation, le calibre de l'œsophage ne s'est pas amélioré ; sur les dernières radiographies, nous avons

(1) Robert Soupault, Radiologie de l'opération de Heller (*Mém. de l'Acad. de chirurgie*, 1940, p. 834).

bien vu une poche à air, mais elle existait au début de l'observation sous une forme petite, mais incontestable : elle n'est pas réapparue, elle existait antérieurement.

Que conclure, donc, de ces notions, en apparence contradictoires ?

1° Le méga-œsophage peut exister sans trouble fonctionnel digestif. C'est le cas chez notre malade depuis son opération.

2° Les troubles fonctionnels résultent de l'imperméabilité inférieure relative de la filière cardio-œsophagienne.

3° Cette imperméabilité est, au début, due à un spasme qui se produit comme conséquence de la gêne topographique qu'entraîne le méga-œsophage. Alors elle est facilement améliorée par le traitement nerveux, parce que le trouble spasmodique domine toute l'histoire.

4° Tardivement, le cardia spasmodique se transforme en un cardia enflammé, d'autant plus facilement que la dilatation de l'œsophage, avec la tasse qui l'accompagne, constitue une source d'irritation; alors c'est l'échec du traitement nerveux : ces malades relèvent de l'opération de Heller. Dans ces cas, nous avons affaire à une sténose plus organique, moins spasmodique, plus scléreuse pourrait-on dire, suivant la conception de Soupault. La maladie, de fonctionnelle, est devenue organique.

Il existe donc deux catégories de cardias dans le méga-œsophage : les cardias encore fonctionnels et nerveux : ce sont généralement des formes de méga-œsophages à leur début, le plus souvent verticaux, et des cardias où la lésion s'organise, où le rétrécissement est devenu, en quelque sorte, lésionnel : ce sont ces cas qui appellent l'opération de Heller, tout en sachant, cependant, que l'intervention, en ne supprimant que l'obstacle terminal, ne peut modifier la dilatation sus-jacente. C'est bien la preuve que dans le méga-œsophage n'intervient pas seulement le spasme du cardia : l'atonie complète de la paroi œsophagienne, la malformation de développement idiopathique y jouent un rôle incontestable. Certes, il semble que certains faits relèvent d'un trouble cardiaque primitif, et que la dilatation œsophagienne puisse apparaître comme une conséquence plus que comme une cause. Mais le plus souvent, comme dans l'observation que nous venons de rapporter, il y a deux phénomènes :

L'obstacle cardiaque qui, entraînant la pathologie fonctionnelle, la voit disparaître avec lui ;

La dilatation œsophagienne, cause vraisemblable du premier par pression ou déviation latérale, qui persiste avec l'opération malgré la disparition de tous les signes fonctionnels. Cette dilatation, par son aspect, son étendue, ses dimensions, se distingue des dilatations des simples sténoses, elle a une existence réelle, indépendamment de la notion d'obstacle. Elle persiste après l'intervention et la disparition de tout l'ensemble des troubles fonctionnels. Si bien que, si plus tard le muscle du cardia recouvre sa spasmodicité, les troubles peuvent reparaître à plus ou moins longue échéance.

Et, comme c'est l'investigation radiologique qui, seule, permet de dépister cette dilatation, il s'agit donc d'une maladie dont le diagnostic n'est possible que par la radiologie. La clinique se montre formellement insuffisante, et c'est bien pourquoi cette maladie a pris, dans ces dernières années, une fréquence de plus en plus marquée, à mesure qu'étaient multipliées les investigations radiologiques.

LE COMA HYPOGLYCÉMIQUE DE CARENCE (1)

Dans la période difficile que nous traversons, où les manifestations de famine étendent, chaque jour, leur territoire, apparaissent des syndromes inconnus jusqu'alors. Le coma hypoglycémique, dont le nombre tend à se multiplier chez les sujets qui souffrent de privations alimentaires particulièrement marquées, en est un des exemples les plus manifestes.

1° ÉVOLUTION CLINIQUE

OBSERVATION. La malade qui fut le sujet de cet exposé, âgée de soixante-sept ans, se plaint, cinq jours seulement avant son entrée à la Clinique médicale, de bourdonnements d'oreilles et de douleur épigastrique : elle présente un étourdissement dans la rue. Quand nous la voyons, elle nous apparaît extrêmement amaigrie ; il existe un œdème malléolaire remontant jusqu'aux mollets.

Cet œdème n'est ni rénal, — les urines ne contiennent pas d'albumine, — ni cardiaque; on ne perçoit pas de souffles, le rythme du cœur est au contraire ralenti à 42 par minute, avec une tension artérielle à 11-5. Rien d'autre à l'examen somatique. Nous apprenons par l'interrogatoire l'extrême dénûment de cette malade, qui ne se nourrit que de légumes.

Le lendemain de son entrée à l'hôpital, à la suite d'une prise de sang de 30 centimètres cubes environ, cette malade tombe dans une torpeur invincible. A midi, elle se trouve dans un coma profond, calme, sans crises convulsives, sans contractures, sans signe de Babinski et sans modification des réflexes. Le pouls est à 48, la tension artérielle à 8-4. On porte le diagnostic de coma hypoglycémique.

La glycémie est à 0,40 p. 1 000. Une injection intraveineuse de 20 centimètres cubes de sérum glycosé hypertonique à 33 p. 100 fait disparaître ce coma. Cette malade retrouve la parole et mange. Une injection d'un milligramme d'adrénaline ne détermine aucune tachycardie. La tension artérielle est à 7-3.

Dans l'après-midi, tout va bien, elle ingère 80 grammes de sucre.

A 17 heures, le coma apparaît brusquement et, malgré une nouvelle injection veineuse de sérum glycosé, la mort survient en quarante-cinq minutes.

Les examens pratiqués montrent :

Dans le sang : azote total, 0,432 ; azote résiduel, 0,069 ; urée, 0,78.

Dans les urines : urée par vingt-quatre heures, 10,75 ; chlorure de sodium par vingt-quatre heures, 2,92.

Avant la prise de cette observation, J. Lhermitte et J. Sigwald (2)

(1) Leçon du 4 juin 1943.

(2) J. Lhermitte et J. Sigwald, Le coma hypoglycémique spontané. Étude anatomo-clinique (*Bull. de l'Acad. de médecine*, séance du 21 juillet 1942).

avaient, déjà, rapporté à l'Académie de médecine trois cas aux caractères à peu près identiques :

Premier cas. — W..., soixante-seize ans, hospitalisé depuis 1937. Entre juin 1941 et janvier 1942, a été atteint d'œdèmes des membres inférieurs sans insuffisance cardiaque, ni rénale; d'origine carentielle probable, ces œdèmes s'associaient à une brady. cardie à 50.

Le 18 mars 1942, à 17 heures, donc avant le repas du soir, le malade est pris d'un grand malaise avec asthénie profonde. Transporté à l'infirmerie, on constate une température à 36°; le lendemain matin, après une nuit calme, apparaît un spasme du bras droit suivi de la perte de la conscience. La respiration devient bruyante, le coma est complet. Les membres, en résolution hypotonique, ne sont pas agités de mouvements Signe de Babinski bilatéral, stertor.

Une recherche trois fois répétée de la glycémie décèle un taux de 0gr,10. Trois heures après, le coma s'approfondit encore, aucune excitation n'est perçue. Hypotonie des membres supérieurs, ébauche de contracture des membres inférieurs, signe de Kernig positif, pas de raideur de la nuque. Réflexes rotuliens diminués, achilléens abolis, extension bilatérale de l'orteil. Pupilles en myosis serré ; suppression du premier temps de la déglutition.

Pouls, 36 ; respiration, 18 ; tension artérielle, 13-7.

Mort une heure plus tard, sans convulsions.

Deuxième cas. — M. Til..., âgé de soixante-neuf ans, est trouvé, le matin du 3 avril 1942, inerte dans son lit, ne répondant à aucune question, ni à aucune stimulation, les lèvres sont semées d'un peu d'écume.

Examiné, M. T... présente un état évident d'amaigrissement et de misère physiologique, la peau est bronzée comme chez les vagabonds. Le coma est absolu, toute la musculature se trouve en état de contracture très accusée, qui permet cependant de constater l'intégrité des réflexes tendineux. Extension de l'orteil à droite, pupilles réagissant à la lumière. Pouls, 80 ; respiration, 36 ; régulière ; tension artérielle, 15-8.

Une heure plus tard, les contractures ont cédé, les membres sont en résolution, surtout à droite, où le signe de Babinski est très accusé. Réflexes cornéens abolis. Coma profond résistant à toutes les stimulations. On pratique immédiatement une injection de 80 centimètres cubes de sérum glycosé dans la veine ; aussitôt après, le visage se recolore, la respiration s'amplifie, et les mouvements inspiratoires s'accompagnent d'un mouvement syncinétique d'élévation rythmée des deux bras.

Sans avoir repris conscience, le malade succomba une heure après. Le taux de la glycémie ne dépassait pas 0gr,23.

Troisième cas. — M. Lerm..., âgé de quarante-six ans, est frappé d'ictus avec perte de la conscience, dans la cour de l'hôpital, à midi, alors qu'il avait pris son repas à 11 heures.

Examiné aussitôt, le patient est plongé dans le coma le plus complet, et toutes les stimulations demeurent sans effet. Contracture intense des membres supérieurs. Réflexes tendineux normaux, réflexe plantaire en flexion bilatérale, pupilles en myosis serré.

Température, 35°,7 ; pouls, 40 ; glycémie, 0gr,33.

Une injection intraveineuse de 40 centimètres cubes de sérum glucosé à 30 p. 100 est pratiquée en même temps que l'on donne par la bouche 100 grammes de sirop de sucre et que l'on pratique des injections sous-cutanées de sérum sucré et d'adrénaline.

Neuf heures plus tard, le coma se dissipe, la température demeurant à 35°,8; nuit agitée. Le lendemain, glycémie à 0gr,87. Le malade reçoit pendant plusieurs jours 50 grammes de sirop de sucre et sort guéri le huitième jour, la glycémie se maintenant à 0gr,85.

Dans le même ordre d'idées, P. Abrami et J. Marche (1) nous rapportent l'histoire particulièrement intéressante d'un sujet qui, d'après eux, avait subi relativement peu de privations en hydrates de carbone, mais nous devons tenir compte du fait que ces auteurs se basent, pour apprécier la consommation de ce malade, sur le rendement du pain normal et non pas du pain actuel. L'observation n'en est pas moins instructive :

Le malade, âgé de soixante et un ans, est transporté dans leur service, le 19 octobre 1942, peu après minuit, en plein coma. Cinq heures auparavant, comme il rentrait chez lui, on l'a vu s'affaisser dans la rue. Des passants l'ont conduit à son domicile, puis, son état empirant d'heure en heure, on l'a mené à l'hôpital.

L'interne de garde se trouve en présence d'un coma complet, hypotonique, avec conservation des réflexes tendineux, signe de Babinski bilatéral, myosis. La respiration est du type Cheyne-Stokes, la température est abaissée (36°,5); il y a bradycardie (58) et une hypertension, surtout minimale (16-13). Les urines ne renferment, comme corps anormal, que des traces d'albumine.

Une ponction lombaire donne issue à un liquide clair, incolore, de composition normale. En l'absence de diagnostic précis, on se contente d'administrer des toni-cardiaques.

Lorsqu'ils voient le malade à 10 heures du matin, à la quinzième heure du coma, ils etrouvent tous les symptômes précédents, mais sont frappés d'emblée par deux faits : c'est d'abord l'état de profonde dénutrition du sujet : amaigrissement extrême (nous apprendrons plus tard qu'il a perdu 25 kilogrammes depuis dix-huit mois et, pour une taille de 1 m,75, pèse 45 kg,500) ; déshydration des téguments ; hypotonie des globes oculaires ; aspect cadavérique de la pulpe des orteils. C'est ensuite l'existence de contractures d'un type particulier : les membres inférieurs sont raidis en extension; les supérieurs sont à demi étendus, avec les mains en pronation forcée, les paumes retournées en dehors. Ces contractures n'existaient pas la veille au soir. En outre, les réflexes tendineux se sont abolis, ainsi que les crémastériens et cutanés abdominaux. Le signe de Babinski persiste toujours, bilatéral ; les pupilles sont en myosis, réagissent à la lumière ; le réflexe cornéen est conservé. Pas de signes méningés ; aucune paralysie.

Ce tableau clinique si spécial fait immédiatement porter le diagnostic de coma hypoglycémique chez un dénutri. Une prise de sang est faite (qui révélera une glycémie à 0gr,32) et, sans en attendre le résultat, on pratique l'injection intraveineuse de 40 centimètres cubes de sérum glycosé à 30 p. 100. Dès la fin de l'injection, le malade sort de son coma ; les contractures disparaissent ; les réflexes redeviennent normaux ; on prescrit alors 500 centimètres cubes de sérum glycosé isotonique en injection sous-cutanée et une injection de coramine.

On obtient alors du malade les renseignements suivants concernant son alimentation et les conditions d'apparition du coma : c'est un chômeur, qui passait la plus grande partie de son temps à travailler dans son jardin, situé à 20 kilomètres de son domicile ; il s'y rendait et en revenait à bicyclette. Jusqu'à la veille, il n'a jamais présenté de malaise, ni de troubles, à part une polyurie très abondante à prédominance nocturne ; jamais d'œdème. Mais, depuis l'ère des restrictions, il a perdu 25 kilogrammes. Hier, après avoir jardiné tout l'après-midi, il a fait ses 20 kilomètres à bicyclette avec une lourde charge de légumes. C'est au retour de ce voyage qu'il est tombé dans le coma.

Le 20 octobre, au lendemain du coma, le malade se sent en parfait état. Les urines, abondantes, ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni corps cétoniques, ni cylindres granuleux. Cependant, malgré le resucrage de l'organisme pratiqué depuis la veille, la glycémie reste basse (à 0gr,78). Par contre, fait remarquable, l'urée sanguine est à 1gr,15.

(1) P. Abrami et J. Marche, Un cas de coma hypoglycémique spontané par dénutrition. Rôle de l'hypophyse (*Semaine des hôpitaux de Paris*, mai 1943, p. 104).

Le 22 octobre, la glycémie est à 0gr,82. L'urée est retombée à 0gr,40. La température est normale ; la tension artérielle est à 12-7 ; le pouls est à 60. Protides sanguins : 68gr,30, avec 37gr,20 de sérine et 31gr,10 de globuline (rapport, 1,19).

Le malade sort de l'hôpital cinq jours plus tard, sur sa demande ; il se sent en parfait état à la suite d'une transfusion de 150 grammes et d'une suralimentation importante. Il ne présente aucun œdème ; son poids est de 48kg, 200, sa glycémie est à 0gr,90.

Le 4 novembre, il revient dans le service gonflé d'œdème : son poids, en cinq jours, a augmenté de 4kg,800 ; la face est bouffie, les membres sont infiltrés d'un œdème blanc et mou jusqu'à la racine. Tout en étant fatigué, le malade ne présente aucun trouble imputable à l'hypoglycémie ; sa glycémie est d'ailleurs toujours à 0gr,90. Sa température est restée basse à 36°,8 ; son pouls bat à 60 ; sa tension est à 15-9. Malgré l'anasarque, les urines sont abondantes (2l,5), très riches en chlorures (19gr,60 par vingt-quatre heures) et en urée (12gr,5) ; elles ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni corps cétoniques. Le dosage des protides sanguins donne 61gr,65, avec 36gr,84 de sérine et 24gr,81 de globuline (rapport, 1,48). Le cholestérol total est de 1gr,70, avec 0,5 de cholestérol libre et 1,20 de cholestérol estérifié. Le sang renferme 3 320 000 globules rouges, avec 72 p. 100 d'hémoglobine (valeur globulaire = 1) ; 4 400 globules blancs, avec polynucléaires neutrophiles, 53 p. 100 ; polynucléaires éosinophiles, 21 p. 100 ; polynucléaires basophiles, 2 p. 100 ; monocytes, 7 p. 100 ; lymphocytes, 17 p. 100.

En quelques jours, sous l'influence du repos au lit, puis de la restriction des liquides et du régime déchloruré, le malade vide complètement ses œdèmes, cependant que son poids s'équilibre autour de 49 kilogrammes. Il quitte le service de nouveau, sur sa demande. Sa glycémie est, à la veille de son départ, de 0,80.

A propos d'une observation prise dans un asile d'aliénés, Maurice Bachet (1) enregistre des manifestations à peu près identiques.

Observation du malade M... — Malade œdémateux, hypothermique, hyposérinémique (T. 58, S. 34, G. 24). Après des crises de diarrhée, le malade reste confiné au lit, l'asthénie présente une nouvelle poussée d'amaigrissement, les œdèmes persistent malgré le repos allongé, l'hypothermie s'accentue. La glycémie à jeun est à 0,77. Dix jours plus tard, l'état s'est considérablement aggravé. Le malade est si faible qu'il peut à peine parler. Une nouvelle chute de poids a eu lieu. La glycémie s'est abaissée à 0,48. Trois heures plus tard, elle est à 0,37. Malgré une thérapeutique par le glucose en injections et par voie buccale, le coma apparaît, et le malade succombe en douze heures.

Dans un travail d'ensemble antérieur, H. Gounelle, J. Marche, M. Bachet et R. Digo (2) avaient, d'ailleurs, déjà rapporté plusieurs observations de coma hypoglycémique, prises, de même, dans un asile d'aliénés. En voici les caractères cliniques, tels que je les extrais de leur article :

Mode de début. — Dans les jours précédant immédiatement le coma, quelques signes vont s'exagérant : tout d'abord l'asthénie, qui devient extrême, le sujet devenant un véritable grabataire ; et, pourtant, l'appétit demeure intact, le malade réclamant à manger tant que persiste sa lucidité ; aucune suralimentation ne peut enrayer alors l'accentuation de

(1) M. Bachet, *Étude des troubles causés par la dénutrition dans un asile d'aliénés*, Édit. L. Arnette, 1943.

(2) H. Gounelle, J. Marche, M. Bachet et R. Digo, Comas mortels avec hypoglycémie au cours des œdèmes de dénutrition (*Bull de l'Acad. de médecine*, séance du 27 octobre 1942, t. CXXVI, nos 31-32-33, p. 459).

l'amaigrissement, qui devient vraiment extraordinaire; le coma est alors progressif, l'asthénie se muant en une torpeur de plus en plus profonde, et les troubles de la déglutition fréquents rendant difficile l'alimentation. D'autres fois, rien ne permet de prévoir le coma, qui s'installe rapidement en quelques heures.

Coma, — Le coma installé s'inscrit dans un tableau clinique bien spécial. Le malade gît, inerte, pâle, refroidi, hypothermique, à 34°, 35°, avec perte totale de la sensibilité et de la motricité ; les yeux ouverts et vitreux, dans un collapsus vasculaire intense et généralisé, et troubles respiratoires marqués : diminution de l'amplitude avec pauses respiratoires prolongées, parfois un rythme de Cheyne-Stockes transitoirement réalisé. Des contractures sont fréquentes, surtout à la racine des membres, plus ou moins intenses selon les cas ; les membres fréquemment en hyperextension, avant-bras en pronation forcée, paumes des mains regardant en dehors ; d'autres fois, les membres se fixent en flexion forcée. Fréquemment, chute de la mâchoire inférieure, comme s'il existait une paralysie des masticateurs.

Les réflexes tendineux sont normaux ou non perçus, le réflexe cornéen aboli, le cutané plantaire parfois en extension; la pupille, de dimensions variables, réagit faiblement à la lumière. Les sensibilités ne peuvent être explorées ; il n'y a ni paralysies, ni convulsions. Les signes sont très variables d'un sujet à l'autre et au cours de l'évolution. La mort survient en quelques heures.

Du point de vue humoral, les caractéristiques décelées sont celles des grands œdèmes de dénutrition, et l'apparition du coma n'y apporte pas, glycémie mise à part, de modifications appréciables. L'azotémie est normale ; comme il s'agit de grands œdémateux, rien d'étonnant à déceler une baisse importante de la sérine ; le comportement de la globuline est variable : théoriquement abaissée, elle est en fait souvent élevée par suite d'incidences pathologiques, comme une tuberculose évolutive, par exemple.

Gounelle et ses collaborateurs rappellent que Lhermitte et Sigwald insistent sur l'hypoglycémie concomitante. Deux cas où nous avons pu réaliser ce dosage confirment cette concordance. Une première fois, six jours avant l'apparition du coma, à la phase d'asthénie extrême et de dénutrition irréductible, la glycémie est à 0,77 ; au seuil du coma, à 10 heures, alors que le sujet est inerte, mais encore conscient, la glycémie s'inscrit à 0,47 ; à 17 heures, en période de plein coma, la glycémie est à 0,38 ; la mort intervient dans la nuit, à 5 heures, malgré 9 grammes de glucose intraveineux et 120 grammes *per os*.

Dans un second cas, un dosage pratiqué en période de coma complet précise une glycémie à 0,36.

CARACTÈRES COMMUNS. — Tels sont les faits.

Entre toutes ces observations, entre toutes ces études, des caractères

communs établissent un lien indiscutable. C'est, en premier lieu, la notion des privations alimentaires et l'association des œdèmes. Les sujets sont toujours très fatigués, très amaigris, et brusquement, sous l'effet d'une circonstance occasionnelle, parfois une prise de sang ou une fatigue physique, tombent dans le coma.

Tous ces comas hypoglycémiques sont à peu près comparables, ce fait excepté que certains cas s'accompagnent de contractures, de raideur musculaire, tandis que d'autres restent entièrement flasques, avec ou sans signe d'extension du gros orteil. L'hypoglycémie est toujours manifeste et tombe jusqu'à 60 centigrammes, et moins encore, avec parfois une légère azotémie, mais sans jamais acidocétose urinaire.

Dès que le sujet est traité par des injections sucrées, on voit disparaître l'hypoglycémie, et le malade reprendre connaissance.

LE DIAGNOSTIC DU COMA. — Lorsque l'on se trouve en présence d'un coma de cet ordre sans avoir assisté à son début, le diagnostic peut en être délicat.

La première hypothèse à soulever est celle d'un *coma toxique*.

Comas exogènes. — Je vous citerai le *coma alcoolique* : mais celui-ci, qui s'accompagne souvent de stertor profond, de congestion du visage et de traces de vomissements sur les vêtements, est rarement observé à l'époque actuelle. L'odeur de l'haleine est d'ailleurs caractéristique.

Le *coma barbiturique* ne survient que chez des sujets chez lesquels on peut soupçonner une tentative de suicide ; le plus souvent, on découvre d'ailleurs des traces du produit ingéré au voisinage du lit. Ce coma n'a pas en lui-même de caractère spécial ; il faut examiner les urines pour y déceler les réactions des barbituriques.

Le *coma oxycarboné* s'entoure des circonstances d'un suicide ou d'un accident, et le diagnostic n'est, en général, pas difficile

Comas autogènes. — Le *coma diabétique* a pour lui sa respiration profonde de Kussmaul, avec expiration profonde, suivie d'une inspiration courte, avec pose entre l'inspiration et l'expiration, — d'où le mot respiration suspirieuse, — l'hypotension des globes oculaires, le pouls ralenti, la présence dans les urines de sucre, d'acétone, et l'abaissement de la réserve alcaline du sang.

Le *coma apoplectique* est un coma profond, stertoreux, avec flaccidité plus marquée d'un des côtés du corps, présence d'un signe de Babinski unilatéral et phénomène de déviation conjuguée de la tête et des yeux, lorsqu'il existe une hémiplégie coexistante.

Le *coma de l'hémorragie méningée* s'accompagne de raideur de la nuque et de signe de Kernig avec signe de Babinski bilatéral.

Dans le *coma urémique*, la dyspnée revêt un type spécial, c'est la dyspnée de Cheyne-Stokes ; les pupilles sont en myosis ; la tension artérielle est

élevée ; les urines contiennent de l'albumine, et l'examen du sang affirme un taux élevé d'azotémie.

Les *comas hépaliques* auront pour eux le subictère, l'urobilinurie et la tendance hémorragipare.

Au cours des *comas cardiaques*, chez les asystolies arrivées à la période terminale, ce sont les œdèmes de stase qui dominent, associés ou non à des hydrothorax ou à de l'ascite ; la présence d'albumine de stase, le gros foie douloureux en sont des caractères constants.

Enfin, je vous cite, pour terminer, les autres *comas hypoglycémiques* qui ne sont pas attribuables à la carence et qui surviennent le plus souvent après injection d'insuline. Il s'agit, dans ce cas, de diabétiques, en cours de traitement, pour lesquels on a exagéré les doses d'insuline et qui, brusquement, tombent dans un coma soporeux, sans dyspnée, sans respiration de Kussmaul, sans diminution de la tension des globes oculaires, mais avec signe de Babinski bilatéral. Ce coma survient chez des diabétiques dont les urines ne contiennent ni sucre, ni acétone, ni acide acétique.

C'est dire que, dans ce cas, comme en général dans tous les diagnostics de coma que nous venons de passer en revue, il est nécessaire de s'entourer de moyens d'investigation, au premier rang desquels se rangent l'examen des urines avec la recherche d'albumine, de sucre, d'acétone, et accessoirement l'étude de la réserve alcaline, ensuite l'examen du sang, avec son dosage d'urée et de glucose, et sa réserve alcaline au besoin.

Tous ces caractères manquent dans le coma hypoglycémique de carence; le diagnostic se base, donc, autant sur la négativité des moyens d'investigation que sur l'aspect général du malade : amaigrissement considérable, pâleur avec anémie, œdèmes déclives, conditions spéciales de terrain qui permettent de soupçonner les privations importantes. Enfin, le milieu est aussi un indice important, comme en témoigne le nombre d'observations recueillies dans les prisons ou les asiles d'aliénés.

Il est, d'ailleurs, une méthode qui permet d'établir d'une façon précise le diagnostic : c'est l'examen de sang, qui peut révéler, quelquefois, une légère azotémie, mais qui surtout affirme l'hypoglycémie, sans acidocétose dans les urines. La réaction de Gerhardt reste négative, de même que la réaction de Legal.

2° LES LÉSIONS

Si l'on étudie les autopsies des différents cas rapportés récemment, on ne peut qu'être frappé par la diversité des lésions observées.

LA DIVERSITÉ DES LÉSIONS. — Ainsi, dans l'observation que nous avons étudiée plus haut, l'autopsie, faite par le professeur Leroux, avait révélé, en outre d'un cœur petit, en systole, présentant un léger rétrécissement mitral, sans aucun signe de stase cardiaque, un foie normal qui pesait

1 000 grammes, des poumons contenant des foyers apoplectiques au niveau des lobes inférieurs, un pancréas normal et une lésion importante des capsules surrénales : une des surrénales présente au niveau de sa médullaire une hémorragie diffuse, très marquée, avec congestion plus ou moins dense de la corticale. Au centre de l'hémorragie médullaire, on voit des cellules chargées de pigment, en voie de dégénérescence plus ou moins profonde. La corticale, aussi bien dans la réticulée que dans la fasciculée et la glomérulée, est occupée par des cellules granuleuses, avec absence presque complète de spongiocytes. Les noyaux sont normaux. Dans d'autres régions, le processus hémorragique a tellement désintégré la corticale que l'on ne voit pas trace des couches successives de celle-ci, la fasciculée apparaît occupée par des masses graisseuses avec nombreux globules rouges et quelques polynucléaires répartis de façon diffuse au voisinage de ces zones corticales, dégénérées et congestives ; on peut voir une médullaire certainement congestive, mais dont les noyaux sont facilement colorables et les cellules relativement peu dégénérées. Dans d'autres régions de cette surrénale, la dégénérescence, sans toucher à la glomérulée, atteint avec prédominance la fasciculée. Ailleurs, c'est toute la corticale qui est touchée par ce mélange de dégénérescence cytolytique intense et de congestion diffuse, autour d'une médullaire dont les cellules sont à peu près normales. Les vaisseaux centraux sont distendus par des globules rouges.

Dans l'autre surrénale, présence de lésions à peu près semblables, mais avec une congestion beaucoup plus marquée de la réticulée, une dégénérescence plus ou moins massive de la fasciculée nettement localisée à certaines régions, non diffusée à toute la surrénale ; sans dégénérescence importante de la médullaire, au centre de laquelle on voit nettement des veines thrombosées remplies de caillots fibrineux.

A signaler dans cette coupe que, dans les zones dégénérées de la corticale, il existe une infiltration de polynucléaires et de lymphocytes. Les cellules normales ont perdu entièrement leurs noyaux, qui sont remplacés par des vacuoles amorphes.

En somme, il existe une *surrénale congestive, très nettement dégénérative*, dans certaines couches corticales, épargnant la médullaire, ayant donné des foyers d'infiltrats hémorragiques plus ou moins localisés, avec thrombose des veines centrales, sans qu'on puisse affirmer l'ancienneté de cette thrombose, ni son caractère absolument oblitérant.

Étant donnée la dégénérescence nettement localisée à la substance corticale, et plus spécialement à la fasciculée, l'intégrité relative de la médullaire, la répartition irrégulière de ces foyers de dégénérescence à côté de ces foyers à peu près normaux font penser autant qu'on peut l'affirmer à l'antériorité de processus dégénératif sur le processus thrombosant.

Dans ces surrénales, une analyse chimique, pratiquée par notre collaboratrice Mme Laur, permit d'isoler le taux de 6^mgr^,80, par gramme de substance fraîche, de potassium ; au sujet de ce chiffre particulièrement

élevé, nous aurons l'occasion d'en souligner l'intérêt au point de vue expérimental.

Dans d'autres circonstances, les lésions constatées sont entièrement différentes.

Dans les observations de Lhermitte et Sigwald, les constatations anatomiques se sont montrées exactement superposables dans les deux cas : « Tout d'abord, il n'existait nulle altération cérébrale macroscopique et aucune lésion viscérale digne d'être rapportée. L'étude histologique des endocrines a montré :

» 1° L'intégrité du pancréas endocrinien ; les îlots langerhansiens sont normaux, non hypertrophiés, les cellules intactes ;

» 2° L'atrophie manifeste de la partie glandulaire de l'hypophyse, qui, déprimée, excavée à sa partie supérieure, forme contraste avec la *pars nervosa* volumineuse. Histologiquement, si cette dernière apparaît intacte, la *pars glandularis* se montre dépourvue des cellules chromophiles oxyphiles et basophiles ; les seuls éléments restants sont strictement chromophobes, réduits à un noyau serti d'une zone mince de protoplasma. Le stroma conjonctif se révèle épaissi et la glande traversée de bandes ou de faisceaux collagènes plus accusés dans le deuxième cas. De place en place, s'amassent des îlots de substance colloïde en dehors de la zone intermédiaire.

» La partie intermédiaire offre, elle aussi, une abondance de blocs colloïdes ortho- ou métachromatiques.

» Les surrénales montrent une hypertrophie de la substance médullaire et une abondance extrême de spongiocytes dans les zones glomérulaire et fasciculée, à laquelle se joignent quelques îlots adénomateux corticaux. »

H. Gounelle, J. Marche, M. Bachet et R. Digo, dans leur travail d'ensemble, enregistrent des constatations anatomiques parmi lesquelles nous relevons surtout : un encéphale normal, des surrénales et une hypophyse de volume normal, et seulement une thyroïde atrophiée. Dans l'ensemble, les viscères sont petits ; le tractus digestif est moucheté d'un fin piqueté hémorragique.

En bref, ce sont des constatations identiques à celles faites par tous les auteurs chez les grands dénutris morts au cours d'œdème de dénutrition.

En somme, la comparaison de ces différentes études anatomiques met en relief le *polymorphisme des lésions* au cours du coma hypoglycémique. Mais on ne peut s'empêcher d'établir un rapport entre la surrénalite observée par nous-même et l'hypoglycémie, bien que, dans les deux observations de Lhermitte et Sigwald, les surrénales aient présenté, au contraire, une hypertrophie de la substance médullaire et une spongiocytose marquée de la corticale. Nous n'avons pas dans notre observation examiné l'hypophyse, et nous ne pouvons rien dire de l'état de cette glande, que les auteurs précédents ont trouvée atteinte d'une atrophie de la partie glandulaire avec absence de cellules chromophiles. Il y a, cependant, entre

les constatations de Lhermitte et Sigwald et les nôtres, une différence complète en ce que l'atteinte corticale surrénale ne fut pas retrouvée dans leur observation. On pourrait peut-être en conclure que l'hypoglycémie de ces malades ne répond pas toujours à la même lésion, et c'est, en somme, ce que nous montrent les études que nous venons de faire.

Un autre point mérite de nous arrêter : l'intégrité de la surrénale médullaire n'aurait-elle pas pu, dans notre observation, assurer une adrénalino-sécrétion suffisante pour compenser l'hypoglycémie ? Contre cette manière de voir, deux arguments interviennent :

Le premier, qui expliquerait l'inefficacité de l'adrénalino-sécrétion, fait intervenir la carence de la maladie, qui a perdu son glycogène de réserve et ne possède plus de glycémie de réponse ;

Le second découle des découvertes thérapeutiques récentes sur la désoxycorticostérone. Cette désoxycorticostérone, qui constitue l'hormone corticale synthétique, corrige, dans la maladie d'Addison, l'hypoglycémie que l'on attribuait jusqu'alors au déficit de l'adrénaline d'origine médullaire. La corticale possède, donc, une influence hyperglycémiante au même titre que la médullaire. Ainsi comprendra-t-on qu'au cours d'une famine qui épuise les réserves glycogénées une atteinte dégénérative de la corticale surrénale puisse engendrer un coma hypoglycémique sans qu'il y ait forcément atteinte dégénérative de la médullaire, ni atteinte hyperplasique des îlots pancréatiques.

De tous ces faits semble donc résulter une certaine variabilité lésionnelle, et l'hypoglycémie apparaît, finalement, comme l'aboutissant terminal d'une série d'influences viscérales variables entre lesquelles n'existe qu'un trait d'union : la disparition plus ou moins complète du glycogène hépatique. Il s'agit donc d'une hypoglycogénie.

3° LES FACTEURS DE L'HYPOGLYCÉMIE

a. ***Le facteur pancréatique.*** — Depuis que l'on connaît le rôle de l'insuline dans l'équilibre sanguin du sucre, depuis que l'on sait que l'injection d'insuline pancréatique provoque rapidement une hypoglycémie, le rôle du pancréas et, en particulier, de l'îlot de Langerhans a pris une place de premier plan dans les faits d'hypoglycémie.

En 1924, donc deux années après les recherches de Banting, Seal Harris avait rapporté des cas d'hypoglycémie spontanée. C'est à la suite de ces travaux que parurent toute une série d'observations du plus grand intérêt, qui s'attachèrent à montrer que cette hypoglycémie pouvait s'observer au cours d'affections pancréatiques.

Allan, Power et Robertson, en 1927, publient l'observation d'un malade qui joint à des signes d'hyperinsulinémie un syndrome typique d'hypoglycémie. A l'autopsie, ils découvrent une tumeur maligne du pancréas. D'autres faits semblables ont été rapportés ; cependant, dans la plupart

des cas, la tumeur découverte est une tumeur du pancréas bénigne et opérable. Je vous rappellerai, à cette occasion, l'observation particulièrement intéressante de Howland, dont j'ai donné la description détaillée dans un chapitre des *Diagnostics difficiles* (p. 253). Il faut en rapprocher l'observation de Murphy et Talheimer, qui, elle aussi, se rapporte à une tumeur pancréatique sans métastase. La publication de Milner et des observations nombreuses, en particulier les observations américaines de Allan, Finney, Holman, Carr, ont toutes pour objet des tumeurs bénignes, relevant de l'intervention et curables.

On peut donc se demander si, à l'origine de l'hypoglycémie des carencés, n'existerait pas un phénomène d'hypersécrétion insulinique, cause du déséquilibre observé ; mais, ni dans le cas que nous avons étudié, ni dans les travaux de Lhermitte et Sigwald, ni dans ceux de Gounelle, nous ne voyons mise en relief une lésion anatomique permettant d'affirmer l'hyperplasie pancréatique.

b. ***Le facteur surrénal.*** — Chacun sait que l'adrénaline injectée dans l'organisme provoque une élévation notable de la glycémie : une lésion dégénérative des surrénales, entraînant une hypo-adrénalinémie, peut donc engendrer une hypoglycémie. C'est le cas pour la maladie d'Addison.

Gougerot et Peyre ont, autrefois, rapporté des cas d'hypoglycémie spontanée, relevant d'une hypo-épinéphrie, à laquelle se surajoutait un hyperfonctionnement de la glande pancréatique.

Dans le même ordre de faits, Harris et Stönström ont rapporté un cas d'hypoglycémie spontanée accompagnée d'insuffisance des surrénales ; d'autres auteurs, entre autres Rabinovitch et F.-W. Barden, signalent l'existence d'hypoglycémie spontanée due à une insuffisance exclusivement surrénale.

Ne devons-nous donc pas supposer que, dans notre observation, l'atteinte considérable des surrénales pouvait être cause de l'importance de l'hypoglycémie observée ? Le fait est d'autant plus plausible que nous avons vu notre collaboratrice, Mme Laur, insister sur l'élévation du taux du potassium au niveau du foie. Or, le 6 mai 1943, Mme Laur, à la séance de la Société anatomique, rapportait un ensemble d'expériences des plus instructives dont l'objet était l'étude du foie de rats soumis à des injections de désoxycorticostérone. Lorsque ces injections sont poussées jusqu'au taux de 5 milligrammes, — ceci pendant cinq jours, — on observe des troubles particulièrement intéressants qui s'accentuent à la reprise du traitement et qui consistent essentiellement en la diminution et la disparition du glycogène hépatique : six heures après la première injection, il reste encore des traces de glycogène dans le foie ; à la douzième heure, le glycogène a disparu ; à la dix-huitième heure, on note à nouveau la réapparition d'une faible quantité de glycogène ; à la vingt-quatrième heure, cette quantité augmenterait si le sujet ne recevait une nouvelle dose de désoxycorticostérone. Enfin, les rats, sacrifiés au sixième jour,

ne présentent plus de glycogène à l'intérieur de leur foie. Mme Laur insiste par ailleurs sur la fréquence des kinèses à l'intérieur du foie des animaux traités par la désoxycorticostérone, et ceci sans qu'il existe de dégénérescences cellulaires.

Comparativement à ce que nous avions observé chez notre malade, si l'on dose le potassium dans le foie de ces rats traités par la cortine, on constate que le taux de potassium est élevé de plus de 20 à 30 p. 100 par rapport aux taux normaux : 4 milligrammes à 4mgr,500 par gramme de substance fraîche, au lieu de 3 milligrammes à l'état normal.

c. ***Le facteur hypophysaire.*** — L'hypophyse peut jouer un rôle important dans l'équilibre du glucose. C'est ainsi qu'en 1924 Cammidge publie quelques cas d'hypoglycémie spontanée qui lui semblent être causée par l'insuffisance du lobe antérieur de l'hypophyse et des parathyroïdes. Wilder, en 1930, signale deux cas de tumeurs ayant détruit le lobe antérieur de l'hypophyse et provoquant des crises d'hypoglycémie spontanée.

Cette hypoglycémie s'oppose, en somme, à l'hyperglycémie si fréquemment observée au cours de l'acromégalie, et la fonction hypophysaire se schématise en deux formules simples : hyperfonctionnement = hyperglycémie ; hypofonctionnement = hypoglycémie.

Dans des recherches expérimentales d'un très grand intérêt, Houssay et Braier ont comparé des chiens soumis à l'ablation de l'hypophyse à des chiens normaux. Un chien normal, lorsqu'il est mis au jeûne, fait de l'acidose sans jamais présenter d'hypoglycémie ; par contre, le chien hypophysectomisé soumis au même jeûne se montre incapable d'absorber le glucose par la voie intestinale ; il ne présente jamais d'acidocétose et meurt habituellement de coma hypoglycémique.

S'appuyant sur cette expérience intéressante de Houssay et Braier, et constatant que le sujet dont ils rapportaient l'observation avait subi peu de privations en hydrates de carbone, Abrami et Marche croient pouvoir conclure que ces sujets se comportent comme les animaux de Houssay et que, chez eux, l'absorption intestinale des hydrates de carbone ne se produit pas. Il en résulte, au point de vue clinique, cette notion que l'hypoglycémie des carencés ne s'accompagne jamais ou presque jamais de syndrome d'acidocétose.

d. ***Le facteur thyroïdien.*** — Au cours des hypothyréoses, il est classique d'insister sur la coexistence fréquente de l'hypoglycémie ; dans le myxœdème, par exemple, l'hypoglycémie est une manifestation constante. Nous avons vu d'ailleurs que, pour Gounelle, l'atteinte thyroïdienne est fréquente au cours des carences.

e. ***Le facteur hépatique.*** — Le rôle du foie dans l'équilibre du sucre est classique depuis les expériences de Claude Bernard. Les travaux

récents n'ont fait que confirmer l'importance de son intervention. Les expériences de Mann, Bollman et Magath, celles que j'ai faites avec Palmer et Lançon sur les hépatectomies montrent avec quelle rapidité l'animal qui ne possède plus sa réserve glycogénée hépatique présente une hypoglycémie et tombe dans un coma ou dans une torpeur hypoglycémique. Lorsqu'on recourt à des injections veineuses de sucre, on parvient à lui faire retrouver, pendant quelques instants, un état normal, mais rapidement la chute du glucose se reproduit.

Nous avons montré, par ailleurs, avec Henri Bénard que, lorsqu'on pratique des perfusions d'un parenchyme hépatique chargé en glycogène, l'adrénaline libère rapidement le glycogène et élève le taux du sucre du sang circulant. L'insuline peut agir, d'ailleurs, de la même façon lorsque le foie est fortement chargé en glycogène et dans les conditions de l'expérience, c'est-à-dire entièrement séparé de l'organisme.

Ces études sur la perfusion nous ont montré que l'adrénaline comme l'insuline agissaient comme activateurs d'un ferment qui existe dans le parenchyme hépatique : la glycogénase ou ferment glycogénolytique. Ce ferment, normalement inactif, n'entre en activité que lorsque intervient soit un traumatisme, soit une dégénérescence cellulaire, soit une hormone activante, telle que l'adrénaline ou l'insuline. Dans tous les cas où il y a atteinte hépatique, qu'elle soit spontanée ou bien qu'elle soit provoquée, peut donc se produire, d'abord, une fuite du glycogène hépatique sous forme de glucose, puis, ultérieurement, une hypoglycémie par suite de la vitalité tissulaire ; et récemment Jean Minet, Warembourg et Linquette (1) rapportaient une observation d'hypoglycémie spontanée d'origine hépatique chez un sujet — alcoolique invétéré, porteur d'un gros foie douloureux et d'un syndrome de Korsakov — qui présenta un coma hypoglycémique spontané avec acidose et acétonurie. Ces troubles sont, d'ailleurs, exceptionnels chez les hépatiques, où l'on peut admettre que le plus souvent la charge en glycogène du foie est toujours suffisante pour maintenir l'équilibre sanguin à un taux normal de glycémie. Le foie des carencés est toujours petit et réduit comme poids, et se comporte comme un foie ayant perdu ses réserves de glycogène.

LES SIGNES DE L'HYPOGLYCÉMIE. — *Au point de vue clinique, l'hypoglycémie* se traduit, nous l'avons vu à propos des observations que nous avons rapportées plus haut, par le coma avec flaccidité ou contractures. Mais ce coma n'est pas constant, et l'étude des syndromes d'hypoglycémie provoquée par les injections d'insuline ou par les tumeurs du pancréas montre l'extrême variété des formes observées.

Dans cette diversité, les *syndromes psychiques* occupent une large place. Les malades se voient persécutés par des idées et des images importunes,

(1) Jean MINET, H. WAREMBOURG et LINQUETTE, L'hypoglycémie spontanée d'origine hépatique (*Le Progrès médical*, 66, n° 22, 28 mai 1938).

présentent un rire spasmodique, des périodes de dépression facile, avec tendance submélancolique ou idées obsédantes.

Dans certains cas, on constate une *forme, dite épileptique*, où l'état d'inconscience atteint un degré tel que le malade ne reconnaît plus son entourage, ne répond pas aux questions, tombe par terre, présente des tremblements violents, de la salivation et de l'incontinence des sphincters.

En réalité, le *coma* dont nous parlions antérieurement n'existe qu'au cours des formes où l'hypoglycémie s'est développée d'une façon lente et progressive ; lorsque l'hypoglycémie est brutale, comme cette hypoglycémie que l'on obtient dans le traitement des démences précoces avec le choc insulinique, on peut observer non seulement le coma, mais des crises convulsives et des troubles psychiques précurseurs. Dans ces cas, la glycémie peut tomber à des taux particulièrement bas.

RAPPORT ENTRE L'HYPOGLYCÉMIE ET LE SYNDROME CLINIQUE

L'étude attentive de malades dont la courbe d'hypoglycémie avait été établie après injection d'insuline a permis de connaître le taux de sucre sanguin auquel apparaissaient les troubles nerveux, qu'il s'agisse de troubles psychiques, épileptiques, convulsifs ou comateux. Lorsqu'on se reporte à ces courbes, on est frappé par un fait curieux : il n'est pas rare que les troubles fonctionnels apparaissent quand la glycémie subit déjà une reprise légère. C'est dire qu'il n'existe pas un parallélisme étroit entre le moment d'apparition du syndrome clinique et le taux d'abaissement du sucre circulant. Au début, le taux du sucre peut tomber jusqu'à 0,40 et le sujet ne présenter aucun symptôme, tandis que ceux-ci apparaîtront ultérieurement pour un taux de glycémie plus élevé, à 0,45 ou 0,50 par exemple. Comme le signalait le doyen Baudouin, il faut chercher la raison de cette réaction paradoxale dans le fait qu'entre les tissus et le milieu circulant n'existe pas une libre communication et que, pour déterminer la chute du sucre tissulaire, il est nécessaire que la chute du sucre circulant se soit produite avant et à un taux souvent inférieur : il y a, en somme, un véritable décalage du sucre tissulaire par rapport au sucre circulant. Ce que la glycémie exprime, c'est simplement l'état du sucre circulant : aussi est-il impossible d'établir une relation étroite entre le taux du sucre circulant et l'époque d'apparition des phénomènes nerveux qui sont la conséquence de la chute du sucre tissulaire.

LA PRÉPONDÉRANCE EST-ELLE HÉPATIQUE OU HYPOPHYSAIRE?

Nous venons de passer en revue tous les facteurs d'hypoglycémie ; reste à nous demander quel est, parmi eux, celui qui prédomine. D'une part, les lésions des glandes endocrines, d'autre part, les troubles hépa-

tiques dont l'absence de glycogène semble être le caractère dominant... A qui revient la prépondérance ? D'emblée, nous pouvons limiter le problème aux deux facteurs principaux : foie ou hypophyse ?

LES ÉPREUVES FONCTIONNELLES. — Abrami et Marche, dans leur intéressant article, résolvent ce problème en recourant à des épreuves expérimentales que nous avons pratiquées d'ailleurs chez plusieurs malades :

1° L'*épreuve d'hyperglycémie provoquée* consiste à faire absorber à un sujet atteint d'hypoglycémie de carence un taux de 50 grammes de glucose et à établir la courbe de la glycémie de demi-heure en demi-heure. En général, dans la grande majorité des cas, on n'observe jamais, contrairement à ce qui se passe à l'état normal, une élévation du taux de la glycémie. Le glucose absorbé semble se perdre dans l'organisme et traverse sans laisser de traces.

2° L'*épreuve de l'hypoglycémie provoquée par l'insuline* consiste en injections d'un taux d'insuline de 10 unités ; l'hypoglycémie est immédiate et considérable, comme en témoigne l'expérience d'Abrami : injection faite à 10 h. 15 ; à 10 h. 45, le malade ne ressent aucun malaise, le pouls s'est ralenti ; à 10 h. 48, la glycémie est à 0,50 ; à 10 h. 50, on injecte encore 10 unités d'insuline ; à 11 h. 15 apparaît un grand malaise, une faim intense, des vertiges, une asthénie extrême, de la somnolence et du refroidissement ; la glycémie est descendue à 0,45 ; à 11 h. 45, le malaise s'est corrigé ; mais à 11 h. 50 le malade se trouve subitement très mal et tombe dans le coma avec des sueurs profuses, complète insensibilité, respiration irrégulière entrecoupée de pauses ; la glycémie est à ce moment à 0gr,33. On pratique une injection intraveineuse de 20 centimètres cubes de sérum glucosé à 30 p. 100 ; le malade sort aussitôt de son coma ; une demi-heure après, il se sent parfaitement bien, et sa glycémie est remontée à 0,90.

Ainsi se dégage l'extrême fragilité de ces sujets à l'égard de l'insuline, et, si l'expérience d'Abrami et Marche possède un certain intérêt, elle n'en exprime cependant pas moins, de la part de ces sujets carencés, une fragilité qu'il peut être sinon dangereux, du moins inutile de découvrir.

3° *L'épreuve de glycémie adrénalinique.* — Si on injecte à ces sujets carencés 1 milligramme d'adrénaline par voie sous-cutanée, on ne constate aucune réponse notable, la glycémie reste au même taux, il n'y a pas de réponse à l'adrénaline.

Abrami et Marche, frappés du fait que ces trois épreuves apportent les mêmes réponses chez les chiens hypophysectomisés de Houssay et Braier, en concluent qu'elles prouvent une participation de l'hypophyse dans le déterminisme de ces hypoglycémies. Cette conclusion me semble pour le moins discutable, car il est possible que le mode spécial de ces réactions soit attribuable à l'absence de glycogène hépatique qui a suivi la longue carence alimentaire ; ainsi l'organe vidé ne « rend » plus à l'exci-

tation hormonale de l'adrénaline, comme il emmagasine en totalité le glucose de l'ingestion alimentaire. Cette expérience pour le sucre répond exactement à celles que nous avons enregistrées avec J. Trémolières pour les protides : lorsqu'on donne des protides à un sujet carencé, on n'observe pas l'élévation de l'azote urinaire, ni l'élévation des échanges caloriques du sujet normal. L'azote protidique subit le même sort que le glucose ; il est stocké .

L'HYPOGLYCÉMIE DES CARENCES EST UN PHÉNOMÈNE COMPLEXE. — De ces notions, nous devons conclure que l'hypoglycémie des carences est un phénomène infiniment complexe. Des privations alimentaires peut résulter un déséquilibre des glandes vasculaires internes (trouble thyroïdien, surrénal, hypophysaire, et même pancréatique) ; toutes ces manifestations se traduisent par une activation de la glycogénase hépatique, mais celle-ci est entrée en activité auparavant sous l'effet des besoins de l'organisme carencé et joue le rôle prédominant avant l'intervention des influences endocrines. Nous sommes donc obligés d'admettre qu'*à l'origine de l'hypoglycémie de carence existent trois facteurs* :

Un *facteur d'insuffisance d'apport*, par insuffisance en hydrates de carbone, — et j'insiste bien sur cette notion, surtout par difficulté d'utilisation des hydrates de carbone contenus dans le pain, par suite de sa trop grande surcharge en cellulose.

Un *facteur de fuite des réserves*, ces sujets perdent lentement leur glycogène sous l'effet du surmenage physique. Souvenons-nous, à ce propos, que dans l'observation d'Abrami nous avions affaire à un malade qui, tous les jours, faisait 20 kilomètres en bicyclette et se trouvait ainsi soumis à un surmenage musculaire intensif. Le fait est fréquent chez tous les carencés misérables de l'époque actuelle, qui sont obligés de parcourir de longues distances pour trouver soit leur nourriture, soit un gîte. Ils perdent ainsi leur glycogène de réserve. C'est pour cette raison qu'il suffit de les mettre au repos pour voir leur équilibration se faire très facilement, sans traitement spécial.

Enfin, un *facteur de déficit de transformation*, qui traduit la participation des glandes endocrines sous l'effet du trouble général qui résulte du déséquilibre alimentaire, où interviennent à la fois les insuffisances en protides, en lipides et en glycides.

LE TRAITEMENT

Le traitement de ces hypoglycémies est relativement facile. Il consiste dans la recharge de l'organisme : injections intraveineuses de sérum glucosé hypertonique, injections intraveineuses de sérum glucosé isotonique, injections sous-cutanées ou goutte-à-goutte rectal de sérum glucosé isotonique, et rapidement les sujets sortent du coma et peuvent répondre à l'interrogatoire.

Mais il faut savoir qu'à côté des cas curables, comme celui qui fut observé par Abrami et Marche, il en existe d'autres où la recharge, qui, au début, semblait faire facilement disparaître le coma, ne suffit pas à empêcher sa réapparition, et la mort apparaît comme inévitable. C'est que, dans le déterminisme de ce coma, n'intervient pas seulement le déséquilibre des glycides, c'est une atteinte globale qui est en cause, où peuvent apparaître toutes les lésions organiques dont nous avons rapporté un exemple sous forme d'hémorragies de la corticale surrénale. La surcharge sucrée assure le maintien passager de l'équilibre glycémique, mais ne peut engendrer la surcharge glycogénée du foie. Le sujet se comporte comme le chien hépatectomisé, et l'équilibre obtenu n'est que passager et fugace. Ce qu'il faudrait, c'est rétablir un équilibre viscéral qui est devenu impossible. Ces syndromes sont donc infiniment complexes, et il ne faut pas croire que l'hypoglycémie soit l'unique anomalie; il y a derrière cette hypoglycémie une variété de lésions endocrines ou hépatiques qui évoluent en étroite corrélation. C'est de ces lésions que découle le pronostic souvent sombre de ces syndromes, malgré l'efficacité apparente des traitements hyperglycémiques au début de leur application.

CHAPITRE II

L'INVESTIGATION DIRIGE

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DES CIRRHOSES [1]

Les explorations fonctionnelles, au cours des cirrhoses, permettent d'en pénétrer le processus intime et les phases évolutives. Elles ouvrent des horizons insoupçonnés sur l'équilibre fonctionnel du foie et dissèquent, en quelque sorte, les épisodes de la marche progressive, seulement en apparence, de la maladie.

CARACTÈRES CLINIQUES

Par cirrhoses, nous entendons l'altération scléreuse du foie, altération diffuse avec bouleversement architectural. Qu'elles s'accompagnent ou non de gros foie, d'ascite ou de subictère, ces cirrhoses se présentent sous deux grands aspects qui ne sont, le plus souvent, qu'une étape au cours de la maladie : les cirrhoses dites compensées et les cirrhoses dites décompensées.

1° ***Cirrhoses dites compensées.*** — A ce stade de l'évolution, l'aspect du malade est à peu près normal : peau rosée, pas de subictère, pas d'anémie, muqueuses colorées et normalement humides ; l'aspect général paraît d'autant plus satisfaisant que le tissu cellulaire sous-cutané est nettement consolidé par de la substance graisseuse et que le sujet présente toujours une augmentation progressive de poids.

Un autre indice de la compensation qui se produit alors est donné par l'*importance et la persistance de la diurèse.* La quantité des urines dépasse un litre et demi, elles sont claires, abondantes et contiennent très peu de substances extractives.

S'il existait une *ascite* auparavant, elle paraît ou bien *stabilisée*, c'est-à-dire qu'elle n'augmente plus de volume et ne nécessite plus de ponctions, ou bien *régressive*, tendant progressivement à diminuer d'importance et à disparaître.

2° ***Cirrhoses dites décompensées.*** — Dans le cas d'une cirrhose décompensée, l'aspect du malade est tout différent. La peau est légère-

(1) Leçon du 19 décembre 1942.

ment teintée en jaune, il existe un peu de *subictère* des conjonctives, parfois une teinte ictérique plus marquée de la peau et des muqueuses à la fois. La peau des mains et des avant-bras présente une *sécheresse* très particulière qui se découvre souvent au niveau de la muqueuse buccale, le matin, au réveil. Par contre, et en opposition avec cette sécheresse des membres supérieurs, nous assistons progressivement à l'*infiltration œdémateuse* des régions déclives, malléoles, face interne des cuisses et régions dorsales. Le malade est fatigué, asthénié et accuse un amaigrissement tel de la partie supérieure de son corps — face et membres supérieurs — que, dans certaines circonstances, on peut soupçonner un cancer évolutif. Des douleurs abdominales ou hépatiques peuvent apparaître parfois, pouvant affecter l'intensité de ce que l'on a appelé, après Eppinger, les *pseudo-coliques hépatiques des cirrhoses.*

Au point de vue nerveux, il n'est pas rare de voir s'associer à ces symptômes une tendance dépressive, une évolution vers la *torpeur*, ce que j'ai figuré dans la phrase : « Le malade enfonce sa tête dans son oreiller. »

La *miopragie capillaire* est constante : au niveau des avant-bras, ou au niveau de la face, apparaissent des *étoiles vasculaires* centrées par un petit anévrysme capillaire surélevé, animé de pulsations systoliques. La tache s'efface par la pression et se recolore du centre à la périphérie par à-coups systoliques, en injectant autour de ce centre de nombreux petits capillaires qui irradient sous la forme de rayons de roue.

La muqueuse buccale se caractérise par son *état carminé*, qui se retrouve encore au niveau de la face interne des joues et au niveau du voile du palais.

Enfin, comme dernière traduction de cette miopragie capillaire, les *hémorragies* sont possibles, soit sous forme d'épistaxis, soit sous forme d'hématémèses ou d'hémorragies intestinales.

La *diurèse* est toujours très *diminuée*, et la quantité des urines dépasse rarement 500 centimètres cubes ; hautes au couleur, d'une teinte rougeâtre, elles contiennent nettement de l'*urobiline* et assez souvent de la bilirubine, avec diminution, cependant, du chlorure de sodium.

L'*ascite est progressive* ; se reproduisant rapidement après la ponction, — par suite du déplacement des œdèmes des membres inférieurs, — elle nécessite des ponctions de plus en plus rapprochées, et la répétition des ponctions répétées entraîne une augmentation d'abondance de plus en plus considérable de cette ascite.

Dans la grande insuffisance hépatique, apparaissent des signes nerveux, dont l'adynamie et la torpeur sont les plus importants. Enfin associons, avec Maurice Loeper et André Lemaire, à ces symptômes de décompensation l'apparition d'une fièvre plus ou moins accidentée et plus ou moins durable.

Il apparaît donc, au cours des cirrhoses, des symptômes qui se montrent variables et inconstants. Nous pourrions nous en servir pour une classification de la maladie en deux groupes bien distincts si, le plus souvent, il ne s'agissait, en réalité, que des étapes d'une même maladie.

Il n'existe entre ces groupes qu'un symptôme commun : c'est la *dureté du foie*. Cette dureté est accessible lorsque le foie est augmenté de volume dans les cirrhoses hypertrophiques, mais reste souvent inaperçue lorsque le foie est atrophié, ou seulement perceptible au niveau de l'angle épigastrique.

LES RAISONS LÉSIONNELLES

Cette distinction de deux formes de cirrhose a une raison anatomique. Étudions, sur des coupes histologiques, la disposition d'une cirrhose, nous remarquons, en schéma, qu'elle est formée de deux lésions importantes : une lésion interstitielle et une lésion parenchymateuse.

La *lésion interstitielle* est la sclérose, disposée en faisceaux qui, réunis les uns aux autres, englobent des îlots de parenchyme hépatique. Ces faisceaux fibreux tendent à dissocier, à désintégrer le lobule hépatique, en réunissant la veine porte à la veine sus-hépatique. C'est ce que nous appelons le bouleversement architectural et que les Allemands expriment dans le mot *Umbau*.

Cette sclérose se développe de plus en plus à mesure que la maladie évolue, et tend, dans certaines circonstances, à se diffuser à l'intérieur du parenchyme hépatique tout entier.

A cette lésion interstitielle s'opposent les *lésions parenchymateuses* qui voisinent les travées fibreuses sous la forme de nombreuses cellules en voie de dégénérescence : dégénérescence atrophique, avec pycnose du noyau, dégénérescence graisseuse. Au voisinage même de ces cellules dégénérées apparaissent d'autres cellules en hyperplasie évidente, hyperplasie soit du cytoplasme, soit du cytoplasme et du noyau, qui prouve qu'à côté du processus de destruction existe constamment, dans toute cirrhose, un processus de construction. C'est une des expressions de ce que nous avons nommé le processus de lysoplasie (1).

Ce n'est pas l'existence de cette hyperplasie qui peut permettre une classification des cirrhoses, car il nous faut établir, au point de vue fonctionnel, la *somme totale du parenchyme*. Qui prédomine ? Est-ce le processus d'hyperplasie, est-ce le processus de dégénérescence ? Tel est le problème qui se pose.

Nous nous trouvons, en somme, en présence de deux processus : un processus interstitiel, qui, lui-même, tend à évoluer d'une façon progressive, et que nous avons dénommé « mésenchymatite », en utilisant le suffixe « ite » comme expression d'un processus d'inflammation, et un processus de dégénérescence parenchymateuse, la « parenchymatose », où le suffixe « ose » exprime le phénomène dégénératif. Les deux processus n'évoluent pas en parallèle, et, si la mésenchymatite se développe lente-

(1) N. FIESSINGER, Le processus de lysoplasie (*La Presse médicale*, 21 novembre 1942, n° 5, p. 705).

ment et progressivement, la parenchymatose subit des poussées irrégulières qui se trouvent de temps en temps compensées par le processus d'hyperplasie.

De ces deux aspects de cirrhoses, les observations suivantes donneront une idée plus objective.

DEUX OBSERVATIONS DE CIRRHOSES DÉCOMPENSÉES

Voici d'abord deux observations de malades actuellement dans le service et qui présentent des cirrhoses décompensées.

OBSERVATION I — La première se rapporte à un sujet de soixante-quatre ans, brodeur, qui entre salle Saint-Christophe, le 24 octobre 1942, envoyé par le Dr Chalard, du faubourg Saint-Denis, pour un œdème considérable des membres inférieurs et des bourses, apparu en même temps qu'une augmentation de volume de l'abdomen.

Ces symptômes semblent avoir débuté huit jours auparavant, mais voici déjà six mois que le malade présentait à la fin de la journée, après la fatigue, un œdème déclive des jambes et des pieds.

Ses antécédents familiaux n'ont que peu d'intérêt. Par contre, ses antécédents personnels sont particulièrement intéressants : depuis son jeune âge, le sujet présente de la gravelle ; il accuse une première crise de colique néphrétique il y a sept ans, puis une seconde il y a trois ans. Il peut nous dire très exactement quels sont les aliments qui lui déterminent des douleurs rénales et nous met au courant de son choix parmi les vins, par exemple : il distingue les vins tolérés par lui, comme le vin de Bordeaux, le Châteauneuf-du-Pape et les vins de la Côte-du-Rhône, des vins intolérés comme ceux de Beaune et de Nuits, bourgognes de grands crus et champagne.

C'est un artisan qui mène une vie sédentaire, avec en plus, depuis longtemps déjà, un goût prononcé pour la bonne cuisine et, comme nous venons de le voir, pour les bons vins. Signalons encore que, depuis très longtemps, il prend régulièrement deux apéritifs par jour. Son Wassermann est négatif.

A l'examen, rien ne révèle un sujet alcoolique : pas de pituite matinale, pas de cauchemars, pas de sensibilité anormale des masses musculaires, excepté au niveau des jambes, qui sont douloureuses, peut-être sous l'effet de l'œdème.

Il s'agit d'un sujet amaigri et légèrement subictérique, avec des varicosités évidentes au niveau des joues et du visage. La peau des mains est sèche et rugueuse. Les muqueuses bucco-pharyngées ne sont pas carminées.

L'ascite est volumineuse, quoique l'ombilic ne soit pas déplissé. L'œdème, très important, envahit les membres inférieurs.

A l'auscultation et la percussion, nous percevons une matité très nette au niveau des deux bases, avec diminution de la respiration.

Rien d'important à l'examen de l'appareil cardio-vasculaire; la tension artérielle est à 17-10.

La *radioscopie* révèle un double épanchement pleural.

Une paracentèse évacuatrice, faite le 29 octobre, permet de retirer 13 litres de liquide d'ascite, liquide citrin qui contient quelques rares hématies, une prédominance de lymphocytes et pas de polynucléaires, un taux d'albumine anormalement élevé, à 35 p. 1 000.

L'examen des crachats ne décèle pas de bacilles de Koch, même après homogénéisation.

Après la paracentèse, il devient possible de palper le foie, qui se montre très dur et

ptosé ; il mesure sur la ligne mamelonnaire environ 9 centimètres ; il s'agit donc d'une cirrhose nettement atrophique. La rate n'est pas palpable.

Depuis son entrée à l'hôpital, le malade a été suivi d'une façon très régulière : à la suite des ponctions, il a présenté constamment la reproduction de son ascite et la réapparition de ses œdèmes. Nous lui avons fait en quarante-cinq jours (j'adopte ce chiffre de quarante-cinq jours comme base de comparaison entre nos observations) trois ponctions qui ont permis de retirer 34 litres de liquide d'ascite. La diurèse oscille généralement entre 250 centimètres cubes et 1 litre, sans jamais dépasser ce maximum

OBSERVATION II

La symptomatologie de notre deuxième malade est presque identique. Il s'agit d'un sujet de cinquante-deux ans, amaigri et subictérique aussi, qui entre dans le service le 7 octobre pour une ascite ayant débuté au mois de janvier, à la suite d'un refroidissement. Cette ascite, qui a été ponctionnée à plusieurs reprises, s'accompagne d'œdèmes des membres inférieurs.

Ce malade, représentant de commerce, a contracté, depuis longtemps, des habitudes éthyliques. Cependant, il ne présente, comme manifestations de son intoxication éthylique, ni pituite, ni cauchemars, ni douleurs musculaires.

Son ventre est très augmenté de volume, et nous constatons l'existence d'une hernie ombilicale et d'un déplissement considérable de l'ombilic.

Après une première ponction qui retire 17 litres de liquide, le foie, qui présentait le phénomène du glaçon, apparaît petit, rétracté, plus ou moins effacé derrière le rebord costal. Le liquide d'ascite contient cytologiquement quelques hématies et quelques placards endothéliaux, mais de nombreux lymphocytes. Le taux des albumines est de 24 p. 1 000.

Pendant son séjour, en prenant toujours comme base le délai de quarante-cinq jours, ce sujet a été ponctionné deux fois, ponctions qui ont retiré, au total, 31 litres de liquide.

Si nous comparons sa diurèse à celle du malade précédent, nous constatons que cette diurèse oscille entre 500 centimètres cubes et 1 litre, au-dessous du litre plutôt qu'au-dessus. Il répond parfaitement à l'ingestion de 10 à 20 grammes d'urée par jour, qui chaque fois augmente la diurèse à plus d'un litre.

DEUX OBSERVATIONS DE CIRRHOSES COMPENSÉES

OBSERVATION III

Notre troisième observation a pour sujet un homme de cinquante ans, qui entre dans le service le 14 septembre 1942 à la suite d'un incident subit qui se serait produit la veille, dans l'après-midi.

Ce gérant de café aux Halles était en train de pêcher à la ligne, quand il s'est senti brusquement incommodé. Avant de rentrer chez lui, il va boire quelque chose au café et ressent un frisson glacial dans le dos. Quelques heures plus tard, chez lui, il présente un vomissement de sang important accompagné d'efforts de toux. La température s'élève à 40°. Le lendemain, nouvelles hématémèses. Puis le malade sombre dans une somnolence progressive qui nécessite son transport à l'hôpital.

Lorsque nous le voyons, c'est un sujet particulièrement obnubilé, dont la peau et les muqueuses sont très décolorées.

La palpation du foie révèle un foie dur, lisse, régulier, à bord tranchant, mesurant 16 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Il existe une légère ascite, avec phénomène de glaçon.

Le temps de saignement est à trois minutes et demi ; le temps de coagulation à sept minutes. La tension artérielle à 14-8.

Dans les jours qui suivent l'entrée du malade à l'hôpital, nous voyons progressive-

ment se corriger son état anémique, et bientôt il reprend un teint à peu près normal. L'azotémie, qui pendant les premiers jours s'était élevée à 0,90 par litre, retombe lentement à des taux normaux. Mais, en même temps, une ascite de moyenne abondance se développe rapidement après l'hémorragie. Il s'agit incontestablement du *syndrome hémorragico-ascitique* que j'ai décrit avec R. Messimy (1).

Le malade, dont l'état général s'améliore chaque jour, dont le teint s'est éclairci, dont la diurèse s'élève aux environs de 2 litres, avec des urines claires, n'a pas saigné depuis son admission dans le service. On a ponctionné son ascite et on a retiré 6 litres et demi le 19 octobre, donc un mois environ après son entrée à l'hôpital.

Après la ponction, le liquide d'ascite ne s'est que reproduit très lentement, puis il se résorbe ; le malade, que l'on n'a pas reponctionné depuis le 19 octobre 1942, se trouve maintenant en excellente santé, avec une ascite résiduelle.

Signalons que cette évolution vers la résorption de cette ascite s'est produite malgré l'apparition à trois reprises d'un érythème érysipélateux des bourses avec poussée thermique à 38°,5 de quelques jours, rapidement jugulé par 4 grammes de thiazomide pendant deux à trois jours.

OBSERVATION IV

Notre quatrième observation, deuxième observation de cirrhoses compensées, a pour sujet un porteur aux Halles de soixante-quatre ans, déjà entré salle Saint-Thomas, l'an dernier, pour une cirrhose hypertrophique ascitique, dont le début remontait à février 1941.

Ce malade, fort mangeur et tout aussi bon buveur, assurait très facilement son métier pénible de porteur aux Halles, malgré une bronchite chronique dont il souffrait chaque hiver depuis 1918, quand, en février 1941, il présenta une poussée de diarrhée profuse. En raison d'une expectoration hémoptoïque, il est considéré en mai 1941 comme suspect de tuberculose. En novembre 1941, nous le voyons pour une reprise de sa diarrhée, mais à cette époque le symptôme qui nous frappe particulièrement est l'apparition d'œdème des membres inférieurs et du scrotum.

Dès les premiers mois de 1942, il doit entrer de nouveau à l'Hôtel-Dieu, et cette fois-ci on constate l'existence évidente d'une cirrhose en évolution.

En septembre 1942, lorsqu'il nous arrive en dernier lieu, c'est incontestablement un cirrhotique : l'ictère léger de la figure, les varicosités des pommettes, la distension de la paroi abdominale sous la pression d'une ascite, le gros volume de son foie débordant largement le rebord costal et qui mesure 14 centimètres sur la ligne médiane, tous ces arguments plaident en faveur d'une cirrhose.

La rate n'est pas accessible à la palpation, et au niveau des membres inférieurs ne se constate rien de spécial.

La langue n'est pas saburrale.

Rien au niveau des poumons (bacilloscopie à l'homogénéisation négative), ni au niveau du cœur.

Les urines sont rapidement abondantes. Elles ne contiennent pas d'albumine. L'azotémie est à 0gr,20. Le Wassermann est négatif.

Ce malade, que nous avons suivi régulièrement pendant trois mois, a présenté, durant ce laps de temps, comme l'atteste sa feuille de température, une diurèse constante qui oscilla aux environs de 3 litres. Son subictère a disparu, il a engraissé notablement et présente un aspect normal. Pendant ce temps, aucune ponction ne fut pratiquée, et le malade est actuellement en voie de guérison et d'aspect entièrement normal. Son ascite a presque disparu.

Si ces deux groupes d'observations de cirrhose s'opposent donc nettement les uns aux autres, du moins le début des deux dernières d'entre

(1) N. Fiessinger et R. Messimy, Le syndrome hémorragico-ascitique des cirrhoses (*Revue méd.-chir. des maladies du foie*, mars-avril 1935).

elles est si caractéristique qu'on peut parler à ce moment de décompensation, et ce n'est qu'au cours de l'évolution que s'établit la compensation qui les conduit à l'état satisfaisant actuel. Dans mon livre *Syndromes et Maladies*, j'ai rapporté des observations de guérison d'ascite au cours des cirrhoses qui montrent comment une cirrhose décompensée peut se transformer progressivement en une cirrhose compensée. Dans l'occurrence, notre avant-dernière observation, avec ses hémorragies digestives du début, était bien, à son entrée à l'hôpital, en pleine période de décompensation ; mais rapidement, sous l'effet du repos et du traitement, la maladie s'est transformée, et à l'aspect décompensé a succédé l'aspect compensé. Il faut donc admettre que cette classification en cirrhoses compensées et décompensées correspond plus à des étapes qu'à des types de la maladie.

1° LA CONSTANTE ÉVOLUTIVE

Si, comme nous venons de le voir, les cirrhoses présentent des étapes d'évolution ou de stabilisation, il n'en persiste pas moins, au cours de leur existence, ce que l'on peut appeler une constante évolutive. Cette constante évolutive est donnée surtout par la *dureté du foie*, c'est-à-dire la sclérose de l'organe, accessible lorsque le foie est augmenté de volume, inaccessible lorsqu'il est atrophié.

Je n'insisterai pas sur d'autres symptômes que l'on a voulu considérer comme caractéristiques de cette densité scléreuse du foie : la circulation collatérale et l'ascite par exemple, car l'une et l'autre peuvent disparaître au cours de l'évolution d'une cirrhose, au moment où l'amélioration s'amorce, c'est-à-dire à l'époque où à la décompensation fait suite la compensation. La raison en semble consister dans le fait qu'à l'origine de la circulation collatérale, comme à celle de l'ascite, n'intervient pas seulement la densité scléreuse de l'organe, mais aussi la dégénérescence parenchymateuse du foie, qui peut jouer un rôle dans les résistances vasculaires et dans les diffusions humorales à travers les vaisseaux.

Il en est de même de la miopragie capillaire : si celle-ci est souvent la conséquence de la tension anormale du système porte, elle est aussi — et plus souvent d'ailleurs — la conséquence de la diminution de résistance des vaisseaux sous l'effet de l'insuffisance fonctionnelle du parenchyme hépatique.

Quoi qu'il en soit, nous ne posséderions, pour affirmer la constante évolutive de symptômes cliniques importants, que la palpation de l'abdomen, si nous n'avions à notre disposition un procédé de laboratoire qui permet de suivre d'une *façon particulièrement précieuse l'évolution de la constante évolutive* : c'est l'*exploration de la fonction chromagogue.*

L'EXPLORATION DE LA FONCTION CHROMAGOGUE PAR LE ROSE BENGALE. — La fonction chromagogue est la propriété que possède le foie

d'éliminer les substances colorantes que l'on a introduites artificiellement dans le torrent circulatoire.

Ces substances colorantes appartiennent expérimentalement à la série des phénolphtaléines et de la fluorescéine. Si on accole à la formule chimique de la phénolphtaléine des allogènes comme brome, chlore ou iode, par exemple, on constate que ces allogènes orientent, en quelque sorte, la substance colorante vers le foie et les voies biliaires. C'est ainsi que, dans la première méthode d'exploration qui fut préconisée, on obtint avec la tétrachlorephénolphtaléine un produit qui s'éliminait avec une prépondérance marquée par les voies biliaires. Si, par contre, au lieu de surajouter des allogènes à la phénolphtaléine, on utilise un groupement sulfone, l'orientation du colorant se fait vers le rein et les voies urinaires : nous avons, alors, la phénolsulfonephtaléine, utilisée maintenant pour explorer la fonction rénale. C'est aux recherches d'Abel et Rowntree que nous devons la connaissance de cette orientation des allogènes. Au début, on a employé pour l'exploration hépatique la tétrachlorephénolphtaléine, puis la bromesulphtaléine ; actuellement, on tend à préférer à ces substances colorantes le rose bengale, ou tétrachlore-tétraiode-résorcinolphtaléine.

L'emploi du rose bengale a été préconisé en exploration hépatique pour la première fois par des auteurs américains, Kerr, Delprat, Epstein et Duniewitz. Mais, avec mon collaborateur Walter (1), j'ai mis au point un perfectionnement de cette technique d'exploration pour l'adapter à la clinique.

Il nous fallait d'abord fixer la valeur exacte de la méthode. C'est pourquoi nous avons étudié, en premier lieu, le mode de traversée du rose bengale par voie expérimentale :

Chez un chien de 20 kilogrammes, nous injectons par voie veineuse 5 centimètres cubes de rose bengale à 20 milligrammes par centimètre cube. La bile est recueillie de dix minutes en dix minutes, l'animal étant maintenu sous anesthésie au chloralose.

Temps.	*Bile sécrétée centimètres cubes.*	*Rose bengale en milligrammes par litre de bile.*	*Rose bengale en milligrammes par litre de plasma veineux.*
H.	2		
+ 10 minutes	2	25	62,5
+ 20 minutes	2,5	50	43,7
+ 30 minutes	2	75	33,75
+ 40 minutes	2	250	
+ 50 minutes	2	100	31,28

On voit, par cette expérience, la rapide concentration du colorant dans la bile à mesure que celle-ci descend dans le plasma. Pour les chiffres, il

(1) Noël Fiessinger et Henry Walter, *Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du foie*, Masson, édit., 1934.

faut tenir compte que l'animal a reçu une dose trois à quatre fois plus élevée qu'un homme.

Nous n'avons étudié qu'une seule fois cette élimination par fistule chez l'homme ; mais le malade avait une fistule intermittente, et l'apparition du colorant au bout d'une heure seulement nous paraît être due à l'imperfection du trajet de la fistule.

Par tubage duodénal, nous avons vu le colorant, chez des sujets à foie sain, apparaître dix, dix-sept et vingt-cinq minutes après l'injection.

Chez l'un, au bout d'une heure, 16 milligrammes de colorant, sur 70 injectés, avaient été retrouvés dans la bile. En aucun cas la fin de l'élimination biliaire ne put être constatée, les malades s'impatientant et ne voulant pas supporter plus longtemps le tubage. Dans un cas, pourtant, le tube fut laissé en place sept heures, mais, au bout de ce laps de temps, l'élimination durait toujours. La courbe d'élimination avait été régulièrement montante pendant une heure, restant en plateau une heure et demie, puis descendante à oscillations régulières, dénotant une élimination nettement polycyclique : les tubes changés de demi-heure en demi-heure étaient alternativement plus ou moins colorés. La quantité totale de colorant retrouvé était, approximativement, de 60 milligrammes sur 75 injectés, et l'élimination, quoique faible, n'était pas terminée.

La technique que nous avons préconisée avec H. Walter est particulièrement simple : nous recueillons sur oxalate de potasse le plasma avant l'expérience. Puis nous injectons, par la même aiguille, une solution de rose bengale à 20 milligrammes par centimètre cube, et généralement à la dose de 5 centimètres cubes environ pour un individu de 70 kilogrammes, ce qui correspond à peu près à $1^{mgr},5$ par kilogramme. Après quarante-cinq minutes, nous retirons de nouveau du sang circulant, et, après centrifugation, nous procédons à une comparaison des deux plasmas, à l'aide d'un plasmo-chromomètre, en faisant défiler, dans un comparateur de Walpole, jusqu'à égalité des teintes, derrière le plasma antérieur à l'expérience, des tests colorés permettant ainsi d'évaluer le pouvoir de rétention de rose bengale. Une petite opération de mathématique tenant compte du liquide surnageant et du volume de l'oxalate de potasse permet facilement de découvrir le taux de concentration de rose bengale. On peut aussi employer pour cette évaluation colorante, comme nous l'avons fait avec Mlle Agapeyeva, l'iono-colorimètre de Caille, qui permet d'éviter les étalons colorés, ou bien, comme Althausen, un spectroscope spécial, ou mieux encore, comme l'ont mis au point dans mon laboratoire le professeur Dognon et Mlle Simonot (1), le comparateur colorimétrique à sphère d'intégration.

En clinique, on admet comme taux faibles ceux au-dessous de 3 milligrammes par litre ; les taux moyens oscillent de 3 milligrammes à 6 milli-

(1) Yvonne Simonot, Influence de la turbidité dans les mesures colorimétriques (*Thèse de Paris*, 1942).

grammes par litre; les taux forts s'étagent de 6 à 9, et les taux très élevés au-dessus de 9. En général, dans les cirrhoses, le taux du rose bengale retenu est assez important, mais d'une importance infiniment variable suivant les cas.

Si on utilise, pour la méthode d'appréciation de la rétention du rose bengale, la technique préconisée par le professeur Dognon, à l'aide de la sphère d'intégration, la discrimination ne s'établit pas par l'œil, mais par deux cellules photo-électriques, disposées aux deux pôles d'une sphère où tous les rayons, rayons diffusés ou rayons directs, vont se concentrer sur les cellules.

Quel que soit le procédé, reste à savoir *ce qu'explore cette technique.*

Si, dans un schéma simple, nous représentons les cellules qui séparent le sinusoïde sanguin intra-hépatique du canalicule biliaire, nous voyons qu'il faut tenir compte de deux éléments : la cellule de Kupffer qui tapisse le sinusoïde, et la cellule hépatique bordant le canalicule biliaire.

Ces deux éléments jouent un rôle important dans la traversée du rose bengale : c'est ainsi que, lorsqu'on pratique, comme nous l'avons fait avec H.-R. Olivier et Castéran, un blocage du système réticulo-endothélial à l'aide de l'encre de Chine, on diminue l'élimination du rose bengale pendant une durée assez courte. De la même façon, la splénectomie entraîne une déficience de la fonction chromagogue. Mais ces déficiences artificielles, agissant sur la cellule de Kupffer, ne sont jamais que des déficiences inconstantes et passagères. Comme je l'ai écrit : dans l'élimination du colorant, la cellule de Kupffer restera le concierge de la cellule hépatique, concierge vigilant certes, mais vite fatigué et nullement indispensable. Si bien que c'est la cellule hépatique qui est l'élément le plus important dans cette traversée du rose bengale.

Dans les cirrhoses, c'est surtout des rapports réciproques qui jouent entre les deux cellules ou entre le sinusoïde sanguin et le canalicule biliaire qu'il faut tenir compte. Il est facile de comprendre que, lorsqu'il s'agit d'une cirrhose où le tissu fibreux, particulièrement dense, s'infiltre entre les différents éléments de ce complexe et tend, en quelque sorte, à séparer la circulation sanguine de la circulation biliaire, puisse se produire, sous l'effet de cette infiltration scléreuse, un obstacle à l'élimination du rose bengale. C'est pourquoi le rose bengale constitue, au cours de l'évolution des cirrhoses, un élément d'information particulièrement précieux.

Il a cet avantage sur beaucoup d'autres méthodes d'exploration de permettre d'écarter l'erreur qu'apporterait l'absorption digestive. Nous verrons, en effet, plus tard que les méthodes d'exploration basées sur l'absorption digestive sont facilement troublées par l'existence de l'ascite, par l'augmentation de tension du système veineux portal, et par tous les troubles qu'apporte à cette absorption l'infiltration scléreuse du foie. Dans l'exploration par le rose bengale, le colorant arrive par la circulation sanguine et tend à agir directement sur le complexe fonctionnel du parenchyme hépatique.

Les notions de potentiel qualitatif et quantitatif du parenchyme hépatique doivent être aussi mises en relief. Il est incontestable que les taux rétentionnels élevés perdent beaucoup de leur valeur du fait même de la présence de l'ictère : lorsque, en effet, l'ictère apparaît, il peut se produire des communications canaliculo-interstitielles, mettant, en quelque sorte, en relation directe le canalicule biliaire avec le sinusoïde sanguin, si bien que le produit de sécrétion de la cellule hépatique rentre automatiquement dans la circulation. On comprend, alors, que la présence anormale du rose bengale en circulation n'exprime plus la traduction d'un obstacle à la traversée de la cellule hépatique, mais celle d'un retour dans la circulation sanguine d'une substance éliminée par des canalicules biliaires.

Ajoutons que le taux rétentionnel du rose bengale est un test plus sensible de la qualité que de la quantité du parenchyme. Le fait découle naturellement de ce que nous venons d'exposer, et cette notion infiniment précieuse va nous permettre d'étudier le rôle de l'infiltration scléreuse et de la dégénérescence parenchymateuse dans la traversée du rose bengale (1).

Si nous pratiquons régulièrement durant l'évolution d'une cirrhose des épreuves de rose bengale, nous obtenons des chiffres assez différents ; voici un malade dans un état assez grave, en pleine décompensation, il présente du subictère, une augmentation rapide de son ascite, des symptômes inquiétants : son rose bengale peut s'élever alors à 8 milligrammes par litre. Après quelques jours de repos, la diurèse s'établit, le sujet va mieux, les urines perdent leur urobiline, le teint s'éclaircit, le rose bengale retombe à 4 environ. Puis, une nouvelle aggravation survenant, le rose bengale s'élève de nouveau à 5 ou à 6. Le malade reste au lit pendant une longue période, et l'on peut voir dans les circonstances favorables, lorsque cette cirrhose, de décompensée, devient une cirrhose compensée, le rose bengale tomber progressivement à 4, puis à 3, et se maintenir à 3 milligrammes par litre de plasma, mais rester définitivement à un taux beaucoup plus élevé que le taux normal pendant le temps où le sujet reprend du poids, se lève et commence à retrouver une vie actice. C'est donc que, pendant la période évolutive, le rose bengale a été, en somme, l'expression additionnée de la mésenchymatite et de la parenchymatose : lorsque la lésion cellulaire se répare, que le malade s'améliore, que la cirrhose se compense, la parenchymatose tend à s'effacer et le rose bengale n'est plus que l'expression de la mésenchymatite. Il a donc à la fois une double signification, et c'est lui qui, en dernier lieu, reste le seul élément pathologique traduisant l'évolution d'une cirrhose guérie : car une cirrhose ne guérit pas, l'ascite disparaît, le malade s'améliore considérablement, mais la lésion scléreuse reste indélébile, quoique diminuée, pendant toute l'évolution de la maladie. Rapportant dans *Syndromes et Maladies* des autopsies de cirrhoses dont

(1) Noël Fiessinger et Henry Walter, Le rôle de l'infiltration scléreuse et de la dégénérescence parenchymateuse du foie dans l'exploration chromagogue des cirrhoses (*Paris médical*, 27 juin 1931).

l'ascite était guérie, j'ai montré comment le tissu fibreux restait toujours dans le même état, quoique, peut-être, un peu plus diffusé dans le parenchyme hépatique (1).

LES ONDES ÉVOLUTIVES. — Ces notions aboutissent à une conclusion très importante : si, dans les cirrhoses, le caractère évolutif ne se fait pas d'une façon régulière, progressive, s'il subit des augmentations à certaines périodes et des diminutions à d'autres, c'est qu'il existe ce que j'ai appelé avec Guy Albot et François Thiébaut : « des ondes évolutives ». Ces ondes évolutives, que récemment signalaient encore le professeur Loeper et André Lemaire (2) dans l'étude du remaniement incessant des cirrhoses, expriment l'évolution même de la parenchymatose puisque celle-ci est variable, tandis que la mésenchymatite est continue. Il en résulte que, lorsqu'on veut explorer une cirrhose à l'aide du rose bengale, ce n'est pas un seul examen qu'il faut pratiquer, un taux rétentionnel isolé n'ayant pas de valeur pronostique, il faut faire une répétition d'épreuves. Cela est évident dans les états aigus ; dans les états chroniques, la nécessité en est tout aussi grande : dans ceux-ci en effet, dès que cesse le facteur hépatolytique et qu'au contraire le traitement vient aider la régénération cellulaire, les données de laboratoire se modifient rapidement. Or, des deux facteurs qualitatif et quantitatif plus haut envisagés, seul le dernier est fixe en ce sens qu'à quelques jours d'intervalle on ne peut admettre une modification de la sclérose qui permette de constater des différences dans les taux rétentionnels ; celles-ci ne peuvent être imputées qu'à l'évolution de l'atteinte du parenchyme ; si le taux monte, c'est que la lésion progresse ; si le taux baisse, c'est qu'indiscutablement les cellules hépatiques se réparent. Mais jusqu'où ira cette réparation ? Sous l'effet du traitement, le parenchyme récupère son potentiel, la rétention de colorant baisse... ; on peut concevoir théoriquement le moment où le taux cessera de baisser, l'élément qualitatif de rétention étant complètement supprimé et la lésion quantitative immuable, à taux fixé, subsistant seule. En réalité, c'est là une pure hypothèse, car nous ignorons tout des puissances réparatrices, des possibilités d'hypertrophie compensatrice. On conçoit en tout cas que, même très élevé, tant qu'un chiffre baisse, il laisse place à l'espoir, s'opposant au contraire à la gravité des chiffres progressifs ou seulement fixes et immuables. La valeur du coefficient réside donc moins dans son élévation propre que dans sa courbe évolutive. Une atteinte massive peut donc, si elle frappe un parenchyme à pouvoir de régénération suffisant, évoluer vers la réparation.

En procédant de cette façon, on constatera dans les cirrhoses compensées des roses bengale bas, dans les cirrhoses décompensées des roses bengale hauts. Mais il faut savoir que la grande majorité des cirrhoses

(1) Noël FIESSINGER, *Syndromes et Maladies*, 1942, p. 100.

(2) Maurice LOEPER et André LEMAIRE, Le remaniement incessant des cirrhoses (*La Presse médicale*, n° 82, 25 septembre 1941, p. 1009).

se compensent progressivement, après avoir été décompensées, ou inversement se décompensent après avoir été compensées. L'évolution du rose bengale permettra, alors, de suivre, d'une façon aussi précise que les symptômes cliniques, l'évolution du malade vers l'aggravation ou vers la guérison. Mais, s'il évolue vers la guérison, souvenons-nous que nous n'en constaterons pas moins la persistance de l'élévation du rose bengale, qui se maintiendra aux environs de 3 ou 4 milligrammes pendant toute l'existence du sujet.

INVESTIGATIONS CHEZ NOS MALADES. — Voyons donc, chez nos quatre malades, quels arguments nous apporte ce procédé d'exploration.

Les difficultés actuelles nous ont empêchés de pratiquer des épreuves aussi serrées que nous l'aurions désiré, et que nous le faisions autrefois. Mais tout ce que je viens de vous rapporter de mes travaux antérieurs sur le rose bengale et l'exploration des cirrhoses résume une très longue expérience puisque, actuellement, dans les registres de mon laboratoire je trouve plus de 2 000 explorations de rose bengale au cours des cirrhoses et des ictères. Il y a donc là une richesse documentaire qui me permet de parler de ce sujet avec une certaine compétence.

Étudions d'abord les deux premiers malades que nous avons signalés comme étant en voie de décompensation.

Le premier présente à son entrée un rose bengale à 5, — je vous rappelle qu'il s'agit de cet homme ponctionné trois fois en quarante-cinq jours et à qui on a retiré 34 litres de liquide d'ascite. Ces jours-ci, malgré la persistance de son ascite, son rose bengale s'est amélioré et est tombé à 4. J'ajouterai qu'au point de vue clinique ce malade est notablement mieux, et que nous pouvons espérer une amélioration plus marquée ultérieurement.

Notre deuxième malade nous présente d'abord un rose bengale à 5 aux étalons colorés et à 10 à la sphère d'intégration de Dognon. Dans un deuxième examen récent du 18 décembre, pratiqué au moment où le malade s'améliore très légèrement, nous voyons le taux par comparaison aux étalons colorés passer de 5 à 4, et à la sphère d'intégration, de 10 à 9. Il y a donc incontestablement une très légère amélioration, qui permet encore d'avoir des espoirs pour l'avenir.

Notre troisième malade — celui qui était entré dans le service avec un syndrome hémorragico-ascitique très grave et qui s'est amélioré ultérieurement — présente à son entrée un rose bengale à 8,5. Ce rose bengale s'est corrigé légèrement, et actuellement il ne dépasse pas le taux de 6 aux étalons colorés. Ce sujet a donc présenté une parenchymatose évolutive qui s'est améliorée : ce n'est pas le taux de rose bengale à l'entrée qui permet de formuler l'évolution de la maladie, mais sa courbe ultérieure.

Enfin, notre dernier malade avait, à son entrée, un rose bengale à 2 milligrammes (je vous rappelle que ce malade a toujours présenté une diurèse importante). Actuellement, le 15 décembre, son rose bengale est

encore à 3 milligrammes. Il est en bonne santé et ne cesse de s'améliorer.

Nous pouvons, de la comparaison de ces quatre cas, tirer une conclusion au sujet de la signification du rose bengale :

Une exploration isolée ne signifie rien, puisque notre troisième malade présente un rose bengale à $8^{mgr},5$ à son entrée, et cependant ne tarde pas à s'améliorer, et à aller, en somme, beaucoup mieux que nos deuxième et premier malades, dont les roses bengale étaient à 5 milligrammes par litre. Ce qui permet de formuler un pronostic, ce n'est donc pas une seule constatation, c'est la courbe évolutive des constatations successives.

Ces renseignements fournis par le rose bengale dans l'exploration évolutive de la cirrhose nous montrent quel intérêt considérable découle de ces constatations au point de vue de la pathologie médicale. Nous verrons, en étudiant les autres méthodes d'exploration, combien celles-ci sont beaucoup plus variables, beaucoup plus instables : c'est que le rose bengale explore le complexe interstices et parenchyme, donc la somme totale de traversée du parenchyme hépatique, tandis que les autres méthodes d'exploration ne fournissent des renseignements qu'au sujet du rendement fonctionnel du parenchyme lui-même. Certes, ces explorations du parenchyme permettent assez exactement de déduire le pronostic de la maladie, mais, si l'on veut suivre ce que l'on pourrait appeler le « plancher évolutif de la cirrhose », c'est au rose bengale que l'on doit avoir recours.

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DES CIRRHOSES (*Suite*) (1)

2° LA VARIANTE ÉVOLUTIVE

Nous avons mis en lumière la part du mésenchyme dans le déterminisme de la constante évolutive des cirrhoses. En m'aidant des explorations fonctionnelles, je veux m'attacher plus particulièrement à l'étude du rôle du parenchyme dans le déterminisme de la variante évolutive.

Lorsqu'on suit l'évolution lente et progressive d'une *cirrhose*, on la voit présenter successivement des périodes d'aggravation et des périodes d'amélioration : c'est ce que j'ai appelé, avec mes élèves Guy Albot et François Thiébaut, « les ondes évolutives » des cirrhoses. Dans un travail récent, Maurice Loeper et André Lemaire (2), l'attention attirée par le remaniement incessant des cirrhoses, ont insisté sur la notion que ces périodes d'aggravation pourraient, comme nous l'avions déjà signalé antérieurement, résulter d'une auto-intoxication entièrement indépendante des intoxications exogènes.

La meilleure démonstration de ce caractère évolutif des cirrhoses nous sera donnée par l'étude actuelle des quatre malades dont nous venons de rapporter les observations.

Rappelons que, sur ces quatre malades, deux présentaient une cirrhose décompensée, et les deux autres une cirrhose compensée. Depuis le jour où je vous rapportais ici leur histoire, les deux malades atteints de cirrhoses décompensées se sont nettement améliorés : le premier n'a plus été ponctionné depuis le 1er décembre, son ascite a diminué nettement de volume, en même temps que s'effaçait le subictère et que s'établissait la crise urinaire (3).

Chez le second, en bonne voie d'amélioration lui aussi, le liquide d'ascite

(1) Leçon du 9 janvier 1943.

(2) M. Loeper et A. Lemaire, Le remaniement incessant des cirrhoses (*La Presse médicale*, n° 82, 23 septembre 1941).

(3) Ce malade, qui restait apyrétique depuis deux mois, fait le 15 janvier 1943 une poussée thermique avec somnolence, langue sèche et torpeur. Il existe bientôt de la raideur de la nuque et un léger Kernig. On découvre sur une radiographie un aspect nodulaire. Il succombe brusquement le 19 janvier 1943. L'autopsie et les examens histologiques, faits par le professeur Leroux, dépistèrent une cirrhose annulaire et une granulie récente pleurale, pulmonaire, méningée et hépatique. Ces tuberculoses aiguës sont fréquentes à la fin des cirrhoses, même après guérison de l'ascite.

ne se reproduit plus que très lentement, et nous avons déjà largement dépassé le laps de temps qui séparait chaque ponction antérieure (1).

Quant aux deux malades qui présentaient des cirrhoses compensées, ils continuent à s'améliorer : chez le premier (notre troisième observation), malgré l'apparition d'un petit érysipèle des bourses avec poussées de température, petit épisode infectieux qui a nécessité un traitement sulfamidé, l'évolution est toujours satisfaisante, la diurèse continue à être abondante, et la résorption de l'ascite progressive. Le quatrième est en voie de guérison, mais vient de faire, à l'occasion d'une poussée fébrile grippale, une légère poussée fugace d'ictère.

En somme, de ces quatre cirrhoses, — si les deux dernières étaient déjà nettement en bonne voie, — les deux premières vont mieux et, de décompensées, tendent à devenir compensées. C'est donc que le caractère de décompensation au cours des cirrhoses peut être passager, variable, et par conséquent rentrer dans ce que nous avons appelé les ondes évolutives. Aujourd'hui, et à l'occasion de ces quatre malades, c'est à l'étude des renseignements fournis par les moyens d'investigation fonctionnelle sur ces variantes évolutives que je veux m'attacher.

A. FONCTIONS SPONTANÉES. — *a. **Exploration biliaire.*** — Nous avons vu qu'au point de vue clinique le subictère et l'ictère constituaient des symptômes de caractère nettement évolutif, qui traduisent la décompensation d'une cirrhose. Nous aurons donc dans l'exploration biliaire une aide efficace, et nous pourrons en tirer des renseignements divers suivant que nous étudierons la bilirubinémie, la cholalémie ou la cholestérolémie.

1° La bilirubinémie. — Lorsque le subictère apparaît, le taux de bilirubine s'élève. Il s'agit, d'ailleurs, surtout d'une bilirubine directe, donnant la réaction franche d'Hijmans Van den Bergh. La bilirubine indirecte, ou, mieux, bilirubine dissimulée, reste beaucoup plus rare au cours de la cirrhose et n'apparaît qu'au cours des ictères en voie de régression. L'étude de cette bilirubinémie se fait surtout, au point de vue pratique, à l'aide de la méthode d'Hijmans Van den Bergh au diazonium, soit aussi à l'aide de l'anneau limite de Chabrol et Charonnat.

C'est à l'aide de la méthode d'Hijmans Van den Bergh qu'ont été étudiés nos quatre malades. Je ne fais que vous rapporter rapidement les résultats que nous avons obtenus. Il y a quinze jours, le premier malade présentait 3 milligrammes de bilirubine pour 1000 ; le second, 2^{mgr},25 ; le troisième, 4 milligrammes, et le quatrième, 7 milligrammes. Or constatons, en passant, que les deux premiers étaient certainement ceux qui présentaient l'évolution la plus sérieuse au point de vue clinique. C'est un fait

(1) Ce malade a par la suite entièrement guéri. Il a été opéré de sa hernie ombilicale. Son ascite a disparu. Je le vois sans ascite et complètement guéri le 21 décembre 1943. Son foie est encore gros et mesure 14 centimètres ; sa rate est accessible sous le rebord costal. Sa dernière ponction remonte à deux mois ; l'ascite ne s'est pas reproduite, mais la hernie ombilicale est reparue. Ce malade a eu douze paracentèses, qui en tout ont extrait 205 litres d'ascite. Il est resté dix-sept mois au lit.

assez anormal que celui d'observer des bilirubinémies plus élevées dans des formes bénignes que dans les formes graves. Remarquons, cependant, qu'à des taux faibles de densité bilirubinémique comme ceux-ci il ne faut pas accorder une signification aussi absolue que s'il s'agissait de différences grossières.

De nouveaux examens pratiqués récemment, chez ces malades, ont révélé des bilirubinémies notablement modifiées. C'est ainsi que, chez le premier, la bilirubine directe étant faible, la bilirubine indirecte est de $0^{mgr},85$, donnant une bilirubinémie totale de $3^{mgr},4$. Notre deuxième malade a une bilirubinémie directe minime, et une bilirubine indirecte à $1^{mgr},7$ p. 1 000. Chez le troisième : bilirubine directe nulle ; bilirubine indirecte, 1,17 p. 1 000 ; bilirubine totale : $3^{mgr},5$. Chez le quatrième, bilirubine directe, 28 milligrammes par litre ; bilirubine indirecte, 17 milligrammes par litre, correspondant à une légère poussée toxi-infectieuse. Remarquons encore dans ces résultats le taux de bilirubine que nous offre le dernier de nos malades bien compensés, taux beaucoup plus élevé que ceux observés chez les sujets décompensés ; remarquons aussi la plus grande abondance de la bilirubinémie indirecte. Les faits constatés dans l'examen antérieur se trouvent donc confirmés par les examens actuels. Les taux observés sont trop faibles pour posséder une signification quelconque et ne prouvent que l'amélioration constatée en clinique.

Au cours des cirrhoses, l'exploration des urines révèle non pas de la bilirubine, mais généralement la traduction de la bilirubinémie faible, sous forme d'*urobilinurie*. De nos quatre malades, ne présentent de l'urobilinurie que le premier et le deuxième, c'est-à-dire nos deux formes en évolution. Par contre, les troisième et quatrième malades — aux bilirubinémies cependant supérieures — ne présentent pas d'urobilinurie. Ces faits objectivent bien les variations et l'imprécision qui peuvent intervenir dans certaines circonstances où le taux de surcharge bilirubinémique est relativement peu élevé.

2° La **cholalémie**, au cours de la cirrhose, ne fournit guère de renseignements importants. Chabrol et Jean Cottet se sont attachés particulièrement à son étude, en s'aidant de la réaction phosphovanillique des sels biliaires, et c'est à un travail de Jean Cottet (1) que je me reporte. « La sensibilité de cette réaction phosphovanillique étant de $0^{gr},004$ par litre de sérum ne se trouve pas modifiée chez le sujet normal... Chez les cirrhotiques cliniquement anictériques, le dosage de la cholalémie donne des chiffres évoluant entre quelques milligrammes et 0,050 p. 1 000 ; nul besoin chez eux d'une telle réaction pour affirmer un diagnostic évident ; aussi, dans ces cas, l'étude de la cholalémie a plus un intérêt doctrinal que pratique. D'autre part, on peut voir, dans des cirrhoses de Laënnec, des cholalémies plus basses que dans des cirrhoses hypertrophiques banales, et

(1) Jean COTTET, Valeur séméiologique de la cholalémie (*Le Progrès médical*, 1-2, 10 janvier 1942, p. 16).

inversement. Aussi le résultat d'un seul dosage n'a-t-il de valeur que s'il est positif. Une cholalémie négative ne peut pas faire éliminer la possibilité d'une perturbation hépatique, de même qu'un chiffre donné, isolé, ne permet aucune conclusion pronostique. »

Cette opinion exprimée récemment par Jean Cottet correspond bien à ce que nous avons dit de la signification du rose bengale.

Quoi qu'il en soit, au cours des cirrhoses, les dosages de la cholalémie peuvent permettre d'observer la disparition des sels biliaires dans deux circonstances, soit sous l'effet d'une amélioration de l'état hépatique, soit, au contraire, sous l'effet de son aggravation, par suite de la disparition progressive des sels biliaires. On voit donc que seule la présence d'une cholalémie élevée peut avoir une signification, mais que son absence ou sa disparition ne doivent certainement pas nous inciter à affirmer l'existence d'une amélioration.

3° Par contre, l'étude de la cholestérolémie peut se montrer des plus intéressantes.

Contrairement à l'opinion courante, que l'augmentation du cholestérol en circulation signifie une insuffisance hépatique, Chabrol et Jean Sallet ont insisté sur le fait que, chez les cirrhotiques, le pronostic est d'autant plus sombre que le taux du cholestérol tombe au-dessous de 1gr,20.

Ce qui doit surtout attirer notre attention, c'est, plutôt que le chiffre du cholestérol total, le chiffre des esters du cholestérol, si bien étudiés à l'étranger par Thannhauser et Schaber, et en France par Guy Laroche, A. Grigaut et Costes. Le cholestérol se trouve, en effet, dans l'organisme sous deux états, libre et estérifié ; sa fonction alcool peut s'unir à des acides gras, oléique, palmitique ou stéarique. Le taux de cholestérol libre à l'état normal est de 35 à 40 centigrammes par litre, le taux de cholestérol estérifié de 1gr,10 à 1gr,40, ce qui fait pour le cholestérol total 1gr,50 à 1gr,90.

Dans la majorité des cirrhoses, le taux des esters du cholestérol n'est pas abaissé : Guy Laroche, Grigaut et Costes, sur 13 cirrhoses, dont 10 cirrhoses de Laënnec, observent que le rapport d'estérification reste normal. Nous-même, avec Marian Gorski (1), avons observé ce même taux normal des esters du cholestérol et du rapport $\frac{\text{esters du cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$ au cours des cirrhoses. Cependant, lorsqu'il existe une décompensation très nette, l'équilibre se trouve rompu, et nous en avons rapporté trois exemples résumés dans le tableau ci-dessous :

Observations.	*Date.*		*Cholestérol total.*	*Cholestérol estérifié.*	*Esters / Cholestérol total.*
Obs. 11.	15-11-39	Cirrhose ascitique avec érysipèle	0,90	0,41	0,45
Obs. 12.	2-2-39	Cirrhose ascitique grave..	1,04	0,56	0,53
Obs. 33.	7-6-39	Cirrhose ascitique.....	0,94	0,66	0,70

(1) N. Fiessinger et M. Gorski, Les esters du cholestérol dans l'insuffisance hépatique (*Revue méd.-chir. des maladies du foie*, 14, n° 5, septembre-octobre 1939, p. 290).

Dans ce même travail, avec Marian Gorski, j'ai rapporté l'observation curieuse d'un malade, âgé de quarante-sept ans, qui, atteint d'une cirrhose et présentant un ictère grave en évolution, a vu son cholestérol estérifié tomber à 0,24 pour un cholestérol total de 1 gramme, d'où un rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ de 0,24. A mesure que le sujet s'est amélioré, — effacement de l'ictère, puis disparition des signes graves, — nous avons vu progressivement le cholestérol total s'élever de 1 gramme jusqu'à 1^{gr},66, le cholestérol estérifié monter de 0,24 à 0,80, puis 1,10 et 1,26, et le rapport passer de 0,24 à 0,74. Il est donc incontestable que, parallèlement à l'amélioration de la cirrhose, à l'effacement des ondes évolutives, le rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ s'élève. Et ceci parce que, dans les états graves, ce sont les esters du cholestérol qui s'abaissent plutôt que le cholestérol total.

Ces constatations ont été entièrement confirmées par la thèse récente de Denise Fauvert (1), où se trouvent rapportées des observations prises dans le service du professeur M. Villaret. Dans ces observations, nous retrouvons le même fait curieux d'un rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ à peu près normal au cours des cirrhoses bien compensées. Par contre, au cours des cirrhoses mortelles, comme au cours des décompensations particulièrement marquées, Denise Fauvert signale, comme nous, l'abaissement considérable du cholestérol estérifié par rapport au cholestérol total ; le taux du cholestérol total ne s'abaissant qu'en proportion de la chute du taux du cholestérol estérifié, le résultat est toujours l'abaissement du rapport. Nous pouvons donc conclure qu'en ce qui concerne le caractère évolutif des cirrhoses et la parenchymatose évolutive ce rapport exprime bien l'état fonctionnel du foie, mais il n'a pas une grande sensibilité et ne se trouve modifié que dans les grandes décompensations des cirrhoses.

b. ***Exploration uréogénique.*** — Le foie formant l'urée aux dépens des substances uréifiables, ammoniaque, amino-acides, polypeptides, il était logique de considérer que le taux d'urée pourrait exprimer le mode fonctionnel du foie. Un correctif est nécessaire, car les taux absolus, qu'il s'agisse de taux sanguins ou de taux urinaires, dépendent trop étroitement de l'alimentation en protéines, d'une part, et de la facilité de traversée rénale, de l'autre, pour nous renseigner d'une façon certaine. Il faut établir un rapport entre l'azote de l'urée et l'azote des substances uréifiables : ces rapports sont bien connus, ce sont les *rapports azoluriques*.

Je ne veux pas insister à nouveau (2) sur leur signification, je ne ferai que les rappeler. Le rapport azoturique le plus courant, qui s'exprime $\frac{\text{azote de l'urée}}{\text{azote total de l'urine}}$ ou $\frac{Nu}{NT}$, se trouve compromis dans son exactitude par le

(1) Denise FAUVERT, Le cholestérol estérifié. Test d'insuffisance cellulaire du foie (*Thèse de Paris*, 1942).

(2) N. FIESSINGER, *Les Explorations fonctionnelles*, p. 141, Masson, édit., 1937.

fait que l'azote total contient de nombreuses substances qui ne sont elles-mêmes pas uréifiables, comme l'acide urique, les corps puriques et la créatinine. C'est pour le perfectionner que Maillard a proposé son rapport d'imperfection uréogénique : $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N ammoniacal + N uréique}}$ qui, en somme, établit le rapport entre l'ammoniaque uréifiable et l'azote total comprenant l'urée uréifiée et l'ammoniaque uréifiable.

Avec Ch.-O. Guillaumin, nous avons transformé ce rapport en l'adaptant au *p*H, car le rein est capable de former l'ammoniaque aux dépens de l'urée dans certaines acidoses. Ce nouveau rapport, auquel nous avons donné le nom de *coefficient ammoniacal corrigé*, s'exprime $\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}} \times \frac{p\text{H urinaire}-4{,}2}{1{,}6}$. Ce rapport, de 7 ou 8 normalement, peut s'élever considérablement dans les cas d'insuffisance hépatique. Mais, le plus souvent, et même en ayant recours à cette épreuve du miel que nous avons conseillée pour établir par un surmenage une plus-value fonctionnelle, ce rapport, comme tous les rapports azoturiques, est trop influencé par l'alimentation, le jeûne ou les circonstances digestives pour qu'on puisse lui faire jouer un rôle primordial dans l'étude d'une insuffisance hépatique. Ses variations physiologiques dépassent ses variations pathologiques. Mais, qui plus est, ses variations pathologiques nécessitent des altérations profondes du parenchyme hépatique.

L'étude de l'*azote résiduel* sanguin nous apportera-t-elle des arguments plus précis ?

C'est aux travaux de Chauffard et Brodin qu'est due la notion de l'élévation de l'azote résiduel dans l'insuffisance hépatique. Cet azote résiduel (NT — NU = NR) est normalement, avec les techniques contemporaines, de 180 milligrammes par litre. Chez deux de nos malades, voici les chiffres que nous a fournis cette exploration : le premier, une de nos cirrhoses décompensées, présente un taux d'azote résiduel de 112 milligrammes pour une azotémie de 20 centigrammes et une azoturie de 19 grammes par litre ; le second, une de nos cirrhoses bien compensées (en l'occurrence, notre troisième malade), nous donne les taux de 137 milligrammes d'azote résiduel à un premier examen, et 153 milligrammes à un examen ultérieur. Qu'il s'agisse, donc, de cirrhose en voie de bonne compensation ou de cirrhose en décompensation, l'azote résiduel se trouve à peu près aux mêmes taux voisins et même au-dessous de la normale, quoique légèrement plus élevé dans le cas de la compensation. Cette moindre atteinte de la fonction uréogénique, en quelque sorte cette absence de sensibilité existe d'ailleurs au cours de toutes les affections hépatiques et traduit le fait que la fonction uréogénique, en raison peut-être de son utilité primordiale, est une des plus tardivement touchées, et qu'elle ne présente guère, au point de vue fonctionnel, de modifications importantes avant la période terminale.

Nous retrouverons ce même caractère en étudiant la *polypeptidémie*.

De cette polypeptidémie, j'ai montré tout l'intérêt dans des recherches que j'ai autrefois entreprises avec mes collaborateurs H.-R. Olivier et M. Herbain (1). Mais j'ai bien insisté sur le fait que son élévation au cours des cirrhoses ne se produit qu'à la période terminale, au moment où les malades entrent dans la torpeur, présentent du coma ou des manifestations nerveuses, sous la forme de méningite toxique : la polypeptidémie et la polypeptidorachie s'élèvent alors, mais il s'agit toujours d'une complication terminale, qui n'apparaît pas au cours des décompensations moyennes, du genre de celles que nous avons étudiées précédemment.

c. ***Équilibre protidique.*** — L'équilibre protidique permet toute une série de méthodes d'exploration.

L'une de celles-ci est actuellement abandonnée : c'est l'*épreuve protéopexique* de Widal, c'est-à-dire l'étude, après absorption de lait, du taux des globules blancs en circulation.

On s'attache actuellement surtout à l'étude de l'équilibre du *quotient albumineux*, qui s'écrit : $\frac{\text{séro-albumine}}{\text{globuline}} = \frac{50}{25} = 2$.

En général, ce rapport n'est modifié dans les cirrhoses que lorsqu'il y a des œdèmes. Nous n'avons étudié avec cette méthode que le dernier de nos malades, qui avait présenté une ascite et des œdèmes volumineux : chez lui, cependant, il n'existe pas une hyposérinémie considérable, puisque nous avons une sérinémie de 36gr,40 p. 1 000. La globulinémie est de 29,60, donc à peu près normale.

d. ***Créatinurie.*** — Il faut savoir que, pour observer une créatinurie anormale, une insuffisance hépatique grave est nécessaire. Dans sa thèse, mon assistant Michel Gaultier (2) a montré qu'au cours de l'insuffisance hépatique la créatinine s'élève dans le sang, mais que, par contre, elle s'abaisse dans les urines, tandis que le taux de la créatine augmente. Ce sont des modifications dont l'importance n'est pas considérable et qui ne peuvent être utilisées comme méthodes d'observation.

e. ***Équilibre soufré.*** — L'importance de l'exploration soufrée dans l'insuffisance hépatique, et particulièrement dans les cirrhoses, a été étudiée récemment par le professeur Loeper (3). Les méthodes de dosage permettent actuellement d'affirmer que, dans le sang, le taux du soufre total s'élève à 0,05, et que le taux du soufre oxydé oscille aux environs de 0,03 et 0,05. En général, le rapport $\frac{\text{soufre oxydé}}{\text{soufre total}}$ varie entre 60 à 70 p. 100 à l'état normal.

(1) N. Fiessinger, *Syndromes et Maladies*, 1942, p. 107.

(2) M. Gaultier, La créatinurie. Exploration fonctionnelle de la fibre striée (*Thèse de Paris*, 1938).

(3) M. Loeper, L'exploration de la fonction soufrée du foie (*La Revue du foie*, t. I, n° 2, juillet-décembre 1942, p. 65).

Si nous nous reportons aux chiffres du professeur Loeper sur la thiémie chez les hépatiques, nous constatons qu'en général le soufre oxydé s'abaisse par rapport au soufre total, si bien que le rapport se trouve un peu au-dessous du taux normal de 60-70 p. 100 : 53, 51, 60, 46, 55 dans les cirrhoses, tandis que, dans la grande insuffisance hépatique, le taux tombe beaucoup plus bas encore, à 38 par exemple.

Un des élèves du professeur Loeper, Lavagne, dans une thèse récente parue en 1941, s'est plus particulièrement attaché à l'étude de la méthionine, amino-acide soufré. Il a montré que, dans le sang normal, son taux est de 2gr,50 p. 1 000, tandis que dans la cirrhose il varie aux environs de 1gr,87, 1gr,04 et 1gr,73 p. 1 000.

Loeper préconise, pour explorer cette fonction soufrée, l'étude du rapport $\frac{\text{soufre oxydé}}{\text{soufre total}}$ après injection de thiofène. Dans ces conditions, il voit le rapport s'abaisser nettement au cours des cirrhoses : c'est, dans un premier cas, la chute du rapport de 55 à 48 ; dans une autre cirrhose, une chute de 46 à 38. Ces faits, très intéressants à enregistrer, semblent prouver qu'il est possible, dans une certaine mesure, d'explorer artificiellement la fonction soufrée du foie.

*f. **Réaction de Takata-Jezler.*** — C'est une réaction de floculation du sérum sous l'effet de sublimé dilué. Elle se trouve presque toujours positive au cours des cirrhoses, d'où la signification que l'on a voulu lui accorder ces temps derniers. A l'état normal, la floculation ne se produit, en effet, que dans deux ou trois tubes, tandis qu'à l'état pathologique, et dans les cirrhoses en particulier, la floculation se produit dans trois tubes contigus à partir de la dilution 1/32 ou plus (tube n° 5). Mon assistant Naville, de Genève (1), qui, dans mon service, a consacré tout un travail à cette réaction, a montré que cette méthode d'exploration n'était pas spécifique des cirrhoses, qu'elle pouvait manquer dans certaines circonstances, ou, au contraire, apparaître en dehors des cirrhoses. C'est un signe important d'exploration hépatique, mais qui n'est pas absolument fidèle.

Dans un travail récent, Hugonot, Sohier et Marchal reprennent cette étude et concluent : « Dans les cirrhoses cliniquement diagnostiquées, hypertrophiques ou atrophiques, la réaction s'est montrée en règle positive. Sur 41 cas, nous avons 38 réactions positives, soit 93 p. 100, et les réactions ont été d'autant plus nettes que l'évolution clinique était plus grave. Une réaction fortement positive comporte un pronostic sévère ; elle est presque toujours suivie de mort dans un intervalle de temps allant de quelques jours à quelques mois. Toutes les fois où la vérification nécropsique fut possible, elle confirma le diagnostic clinique.

» Dans trois cas négatifs, deux concernaient une cirrhose hypertrophique, éthylique, avec ascite légère. Ils évoluèrent favorablement, au moins dans

(1) M. NAVILLE, La réaction de Takata-Ara-Jezler est-elle un bon test d'insuffisance hépatique ? (*Annales de médecine*, t. XL, n° 1, juin 1936).

les délais de notre observation, et permirent une reprise des occupations. Le troisième cas était celui d'un sujet, gros mangeur et éthylique, qui avait une hépatite chronique hypertrophique très accentuée, avec rate palpable sans ascite. »

Récemment encore, Van der Hœden (1), sur 80 cirrhoses, compte 69 résultats très positifs, 5 peu positifs et 6 négatifs.

Si l'on en croit ces auteurs, on pourrait attribuer à la réaction de Takata une valeur pronostique infiniment précieuse. Or mon assistant le Dr Lambotte, de Louvain, vient de faire, chez nos quatre malades, des réactions de Takata-Jezler. En voici les quatre rangées de tubes obtenues : constatons que chez tous nos malades la réaction de Takata se montre particulièrement positive et la floculation fort étendue, aussi bien chez nos deux malades à la cirrhose bien compensée que chez ceux dont la compensation vient seulement de s'établir. Nous ne pouvons donc confirmer les affirmations de M. Hugonot. Disons seulement que, si la réaction de Takata est intéressante, elle n'a pas cependant une valeur absolue. Il semble que cette réaction exprime non une modification des protides totales, mais le plus souvent, mais non toujours, comme le prouve un de nos cas, un abaissement notable de la sérum-albumine.

g. ***Équilibre thrombogénique.*** — Au cours des cirrhoses, lorsque apparaissent, à la période terminale, des hémorragies, hémorragies multiples des muqueuses et de la peau, purpura, ecchymoses, hématémèses, ou hémorragies intestinales, à cette époque où l'on peut parler de diathèse hémorragique, s'observe un prolongement du temps de coagulation dû à un *abaissement considérable de la prothrombine* bien au-dessous de son taux normal de 60 p. 100. Très souvent, en même temps, le temps de saignement se trouve prolongé et le signe du lacet positif. Mais il faut savoir que ce trouble de l'équilibre thrombogénique est généralement un épisode terminal, n'apparaissant qu'au cours du véritable ictère grave des cirrhoses, et ne se manifeste pas à l'occasion des hémorragies digestives si fréquentes au cours de l'évolution de ces maladies. Ces hémorragies digestives, hématémèses ou hémorragies intestinales, peuvent se produire sans aucun trouble de la coagulation sanguine ou de la prothrombine, et c'est pour les expliquer que j'ai admis, avec Diaconescu, l'existence d'un phénomène de *miopragie capillaire*, c'est-à-dire de diminution de résistance des vaisseaux en rapport avec l'évolution même de la cirrhose.

Quoi qu'il en soit, qu'il s'agisse de diathèse hémorragique due à une baisse de la prothrombinémie ou qu'il s'agisse d'une rupture vasculaire en rapport avec la miopragie capillaire, le trouble de la fonction parenchymateuse du foie est une manifestation constante à leur origine : nous pourrions dire que les vaisseaux et le sang sont des miroirs de la fonction hépatique.

(1) R. Van der Hœden, Applications cliniques de la réaction de Takata-Jezler (*Revue belge des sciences médicales*, juillet-août 1942, n° 7, p. 245-269).

B. FONCTIONS PROVOQUÉES. — *a. **Exploration sucrée.*** — L'exploration sucrée doit porter tout d'abord sur les *urines*.

On connaît la *glycosurie alimentaire* depuis les travaux de Claude Bernard et leur application à la pratique de Colrat, et l'on sait qu'après administration de 50 grammes de glucose l'apparition du sucre dans les urines est le témoignage d'une insuffisance fonctionnelle du foie. Si cette glycosurie alimentaire a une valeur positive, elle ne possède, par contre, aucune valeur négative, pour cette raison que le glucose est métabolisé dans le muscle et dans tous les tissus de l'organisme d'une façon trop facile pour que son arrêt puisse être seulement considéré comme l'expression exclusive d'une fonction hépatique.

C'est la raison pour laquelle nous avons conseillé, avec F. Thiébaut, à la suite de Richard Bauer, l'emploi du galactose pour l'exploration fonctionnelle du foie.

Notre méthode des *concentrations galactosuriques fractionnées* consiste à donner aux malades, avec 200 grammes d'eau, 40 grammes de galactose, le matin, et à étudier dans les urines émises deux heures, quatre heures, huit heures et vingt-quatre heures après l'absorption, la concentration du galactose par rapport à la quantité des urines émises. Cette concentration est normalement de 6 milligrammes par litre dans les deux premières heures, tandis que les trois autres prises ne présentent généralement aucune élimination du sucre réducteur. Lorsqu'il existe une insuffisance hépatique fonctionnelle très nette, comme celle que l'on observe au cours de l'ictère catarrhal bénin, le taux du sucre réducteur s'élève jusqu'à atteindre une concentration de 35 grammes par litre dans le premier tube, de 25 grammes par litre dans le deuxième prélèvement, et peut encore apparaître dans le troisième prélèvement. Il y a donc élévation considérable proximale de la concentration galactosurique dans les cas d'insuffisance fonctionnelle parenchymateuse.

Il était intéressant de se demander comment allaient se comporter, à l'égard de cette épreuve, les cirrhoses, au cours desquelles nous connaissons l'importance de l'atteinte parenchymateuse. Nous pourrons y distinguer deux groupes : les faits positifs et les faits négatifs.

Dans les *faits positifs*, le galactose est éliminé soit d'une façon très concentrée dans les premiers prélèvements, soit le plus souvent en s'étalant sur les trois ou quatre prélèvements. On obtient, par exemple, dans le premier prélèvement, une concentration de 15 à 20 grammes, dans le deuxième prélèvement une concentration de 10 grammes par litre, dans le troisième de 5 grammes, et quelquefois même on peut encore trouver du sucre dans le quatrième prélèvement. L'élimination galactosurique s'étale donc dans les vingt-quatre heures, c'est ce que François Thiébaut a appelé « l'élimination en échelons », elle serait presque caractéristique des cirrhoses.

La raison de cette élimination en échelons pourrait être cherchée dans l'absorption lente du galactose au niveau d'un intestin dont la circulation

portale se trouve en hypertension. Mais une expérience que nous avons faite, avec H. Walter, Michel Gaultier et J.-J. Welti (1), semble montrer que cette élimination en échelons peut exister en dehors d'un facteur intestinal : faisons, en effet, au cours d'une cirrhose, une injection intraveineuse lente de galactose, nous pouvons observer cette même élimination en échelons, analogue entièrement à celle que donne l'ingestion *per os*.

Dans un travail très intéressant, W.-L. Vetter (2) rapporte des résultats à peu près analogues : ayant étudié l'élimination du galactose suivant notre méthode chez de nombreux cirrhotiques, il observe, chez 40 de ses malades, une élimination prolongée, en quelque sorte typique, et il aboutit à la conclusion que l'épreuve de la galactosurie provoquée dans cette maladie peut présenter les formes suivantes :

1° L'élimination est prolongée ; la concentration est à peu près égale dans les quatre échantillons, de manière qu'il n'y a des différences qu'en raison des volumes ;

2° L'élimination est prolongée ; mais la concentration est considérablement plus élevée dans les premiers échantillons que dans les derniers ;

3° L'élimination est limitée aux premières deux ou quatre heures ; les limites normales sont dépassées. Ce type donc ressemble à celui donné par l'ictère catarrhal ;

4° L'élimination est normale, c'est-à-dire qu'il n'existe presque pas de galactose dans les urines.

Ces faits ont été étudiés tout particulièrement par Chiray, Deparis et Guy Albot (3), qui ont montré que, si l'on étudie en même temps la courbe sanguine du sucre, au moment de sa traversée, on peut opposer trois ordres de faits :

Soit que l'on observe, dans les cirrhoses compensées, pour des chiffres urinaires normaux, une ascension brusque et passagère des corps réducteurs du sang ;

Soit que, dans les cirrhoses décompensées, où les concentrations galactosuriques sont élevées et à peine échelonnées, on observe une courbe, d'hyperglycémie élevée et prolongée ;

Soit, au contraire, dans d'autres cirrhoses décompensées, dont ces auteurs signalent la concentration galactosurique anormalement abaissée, la courbe d'hyperglycémie reste basse. Ce sont ces faits sur lesquels nous voulons insister maintenant, c'est-à-dire les faits négatifs.

(1) N. Fiessinger, H. Walter, M. Gaultier et J.-J. Welti, Les prétendues erreurs de l'exploration fonctionnelle du foie au moyen de l'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées (*Revue méd.-chir. des maladies du foie*, 14, n° 5, septembre-octobre 1939, p. 327).

(2) W.-L. Vetter, De galactoseproef volgens Fiessinger (*Ac. Præf.*, Amsterdam, 1938).

(3) M. Chiray, G. Albot et M. Deparis, La valeur des concentrations galactosuriques provoquées dans la pratique gastro-entérologique courante (*Annales de médecine*, 40, n° 1, juin 1936).

Ces *faits négatifs* ne sont pas exceptionnels, et nous pourrions citer bien des exemples de cirrhoses au cours desquelles l'élimination du galactose par les urines s'est faite normalement. Pour expliquer ce phénomène, nous pouvons faire intervenir :

1° *Le rôle de l'intestin*, et admettre que l'absorption intestinale s'est mal faite : on sait, en effet, qu'au niveau de l'intestin le galactose doit subir une phosphorylation qui a été très bien étudiée par Verzar. C'est cet acte chimique qui pourrait être compromis. Aussi avons-nous préconisé, avec H. Walter, Gaultier et Welti, un contrôle par adjonction de phénolphtaléine au galactose, contrôle qui doit nous permettre de savoir de quelle façon s'est faite l'absorption intestinale. Nous avons constaté, ainsi, que la participation du facteur intestinal est relativement rare.

2° Nous pourrions en dire autant du *rôle de l'ascite*. Pour Chiray, Diéryck et Guy Albot, l'ascite pourrait jouer un rôle d'obstacle à la pénétration du galactose ; comme preuve, ces auteurs nous rapportent l'exemple d'une galactosurie rendue plus nette après ponction de l'ascite. Nous avons fait des expériences semblables sans retrouver les mêmes constatations.

3° *Le rôle des reins*. — Ne peut-on pas se demander encore si le galactose ne serait pas gêné dans sa traversée au niveau des reins ? Il pourrait y avoir là un obstacle à ne pas négliger.

Quoi qu'il en soit, il est un fait indiscutable, c'est que, même dans l'ictère grave, certaines traversées galactosuriques peuvent être très peu modifiées, et nous avons vu des sujets présentant des cirrhoses évolutives aux galactoses normaux. Nous avons étudié ces faits avec beaucoup de soin, en les comparant dans leur rendement, suivant le mode de pénétration du galactose : absorption par voie digestive, ou injection lente en une heure par voie veineuse. Nous avons vu qu'en général, à l'état normal, lorsque la fonction hépatique est bonne, la galactosurie digestive est bien inférieure à la galactosurie veineuse : c'est ce que nous appellerons la *primauté veineuse*. Par contre, lorsqu'il y a insuffisance hépatique, au cours de la période évolutive des cirrhoses par exemple, on observe une galactosurie plus marquée lorsque l'absorption est digestive que lorsque le galactose est injecté par voie veineuse : il y a *primauté digestive*.

Pourquoi cette opposition ? Elle reste encore inexplicable dans l'état de nos connaissances actuelles. Le galactose est incontestablement un sucre mal métabolisé dans les tissus, il traverse ceux-ci et est arrêté au niveau du foie : peut-être le débit veineux est-il inférieur, au cours de l'insuffisance hépatique, au débit portal et sus-hépatique d'un foie qui n'est pas capable d'arrêter le galactose ? Cette supposition nous permettrait peut-être de saisir l'opposition des deux traversées.

Je passerai rapidement sur l'*exploration sucrée sanguine*, qui groupe deux procédés, suivant que le sucre est introduit par voie digestive ou qu'il est injecté par voie veineuse.

S'il est introduit par voie digestive, c'est la courbe de la *glycémie*

expérimentale. Nous l'avons étudiée chez nos malades. Voici comme exemple les renseignements obtenus chez notre troisième sujet, une de nos cirrhoses bien compensées : chez ce malade, l'étude des concentrations galactosuriques provoquées fractionnées ne nous avait donné une élimination de sucre que dans la deuxième prise, au taux de 2gr,20 par litre. Il s'agissait donc d'une concentration minime de galactose, semblant bien prouver que l'état fonctionnel hépatique était à peu près normal. Un triangle glycémique fait à titre de comparaison, après l'absorption de 50 grammes de glucose, nous a donné ces résultats : avant, 0gr,88 ; une demi-heure après : 1 gramme ; une heure après : 0gr,71 ; une heure et demie après : 0gr,41.

Si le sucre, au lieu d'être absorbé par voie digestive, est injecté par voie sanguine, pouvons-nous tirer de la glycémie un renseignement utile ? J'ai montré, dans la thèse d'un de mes élèves, Biron, que la glycémie s'élève très notablement, mais d'autant plus nettement que l'injection est faite plus rapidement : un débit effectué en une heure, par exemple, ne suffit pas souvent pour élever considérablement la courbe glycémique. Nous venons de reprendre cette étude chez nos malades, en injectant par voie veineuse du glucose en solution concentrée, en une ou deux heures, à l'appareil de Jouvelet. Voici notre premier malade, auquel nous injectons en une heure 200 centimètres cubes de sérum glucosé hypertonique à 20 p. 100. Avant l'injection, la glycémie est à 0,82 ; après une heure d'injection, elle est à 1gr,15 ; une heure après, c'est-à-dire deux heures après le début de l'injection, 1gr,45, tandis que le taux de glycosurie reste constamment négatif. Nous sommes donc amenés à cette conclusion que la traversée de sucre en quantité considérable — puisqu'elle monte, en somme, à une quantité de 40 grammes de glucose — se traduit par une élévation si minime du taux de la glycémie qu'elle ne permet pas de glycosurie. Ce fait, nous l'avons observé à d'autres reprises chez le même malade : recommençant l'expérience quelques jours plus tard, nous partons d'un taux de glycémie à jeun de 1gr,78 : une heure un quart après l'injection, le taux s'élève à 2 grammes ; deux heures après, à 1gr,38 ; trois heures après, à 1gr,29, et cinq heures après, à 1gr,70. Pendant tout ce temps, il ne se produit aucune élimination de glucose par voie urinaire.

Cette même expérience a été faite chez notre deuxième malade. Injection de 100 centimètres cubes de sérum glucosé à 20 p. 100 en une heure : avant l'expérience, 0gr,90 ; une heure un quart après, 0gr,90 ; trois heures un quart après, 0gr,83, sans aucune glycosurie.

Ces faits, des plus intéressants à confronter, prouvent que l'injection intraveineuse de glucose hypertonique est immédiatement réduite quand le débit de l'injection est suffisamment lent : injecter en une heure 100 centimètres cubes de sérum hypertonique ou en deux heures 200 centimètres cubes de sérum hypertonique peut ne provoquer nettement ni glycosurie, ni hyperglycémie importante. C'est que le débit est assez lent pour provoquer une sécrétion d'insuline qui tasse la glycémie au fur

et à mesure de son apparition. Le fait est d'autant plus intéressant à enregistrer que certains auteurs ont prétendu que la glycosurie alimentaire des cirrhotiques était une conséquence de la déficience du pancréas de ces malades : nos expériences semblent prouver que le pancréas, au cours des cirrhoses, peut suffire à sa fonction de sécrétion d'insuline et intervenir pour corriger l'anomalie de la traversée sucrée. C'est d'ailleurs pourquoi nous avons, dans l'exploration hépatique, rejeté l'emploi du glucose, qui est si facilement influencé par la transformation tissulaire sous l'effet de l'insuline, tandis que le galactose n'est que peu influencé par l'insuline et traverse les tissus avec une beaucoup plus grande facilité.

b. ***Exploration tissulaire.*** — Je n'insisterai pas sur l'exploration tissulaire, qui, dans l'état actuel de nos recherches, reste encore imprécise et incertaine. Il est incontestable que les cirrhoses maigrissent ; même avec une bonne alimentation, cet amaigrissement constitue d'ailleurs, au point de vue clinique, un symptôme des plus importants. Certains arguments permettent de supposer que cet amaigrissement est le témoignage d'une fonction tissulaire déficiente : Merklen, de Strasbourg, et Guillaume, étudiant l'action dynamique spécifique des protides, constatent que cette action dynamique se trouve très réduite au cours des cirrhoses ; avec mes collaborateurs Gajdos et Panayotopoulos, j'ai montré, en utilisant l'épreuve calorique mixte, après absorption de gélatine et de glucose,dont témoignent la courbe glycémique pour le glucose et l'augmentation de l'urée urinaire pour la gélatine, que le métabolisme calorique, après deux heures, ne se trouvait pas modifié, tandis qu'à l'état normal il s'élève. Ces constatations de Merklen et les nôtres sembleraient prouver que les tissus du cirrhotique n'ont pas les propriétés des tissus normaux et ne sont pas capables de transformer les substances protéiques pour en tirer la chaleur nécessaire.

c. ***L'hippuricurie provoquée.*** — L'hippuricurie provoquée de Quick est une réaction d'exploration basée sur un principe infiniment curieux : lorsque l'on fait absorber à un sujet 6 grammes de benzoate de soude, dissous dans 30 centimètres cubes d'eau, et que l'on recueille les urines d'heure en heure pendant quatre heures, on doit observer normalement, pendant ces quatre heures, une élimination de 3 grammes d'acide benzoïque, sous forme d'acide hippurique. Cette formation d'acide hippurique n'est possible que si l'acide benzoïque trouve au niveau du foie une certaine quantité de glycocolle. C'est en partant de cette notion que Quick a recommandé l'emploi de cette technique d'exploration dans l'insuffisance hépatique.

Avec mon collaborateur Ramon-F. Minoli (1), nous nous sommes atta-

(1) N. Fiessinger et R.-F. Minoli, L'épreuve de l'hippuricurie provoquée comme test d'insuffisance hépatique (*Revue méd.-chir. des maladies du foie*, 14, n° 5, septembre-octobre 1939, p. 305).

chés à l'étude de cette hippuricurie provoquée au cours des cirrhoses, qu'elles soient décompensées ou compensées : dans les cirrhoses compensées, nous relevons des taux d'hippuricurie oscillant entre 1gr,26 et 1gr,76 ; dans les cirrhoses décompensées, au contraire, les chiffres d'acide hippurique sont très abaissés : 0,31, 0,61. Il semble donc bien exister dans ces cas un trouble important dans la formation de l'acide hippurique.

Cette technique a l'intérêt de se baser sur un phénomène de conjugaison intra-hépatique : il faut tout d'abord que l'acide benzoïque arrive au niveau du foie, puis il faut que s'établissent la conjugaison avec le glycocolle, qui n'est possible qu'en présence d'un ferment, l'hippuricase, de formation hépatique. Si l'insuffisance hépatique provoque une diminution de formation de l'acide hippurique, c'est que plusieurs causes sont intervenues : l'incapacité pour le foie de fixer l'acide benzoïque durant la traversée sanguine, le déficit important des réserves de glycocolle dans la grande insuffisance hépatique, enfin l'absence d'hippuricase hépatique ou l'existence d'une cause qui en empêche l'action. Dans tous ces cas, le foie joue le rôle primordial, et c'est la raison pour laquelle cette technique apporte une telle différence entre les cirrhoses compensées et les cirrhoses décompensées.

De ces constatations particulièrement intéressantes, découlent plusieurs conclusions qui valent la peine d'être soulignées.

Et, tout d'abord, cette notion sur laquelle j'ai insisté autrefois avec H. Walter. Dans l'insuffisance hépatique de la cirrhose, insuffisance hépatique incontestable, prouvée par une lésion, par une évolution, par tout un cortège de symptômes, la décompensation se traduit par un phénomène d'*asynergie* fonctionnelle. Les fonctions hépatiques opposent des résistances inégales à l'insuffisance fonctionnelle : chez ce sujet, les unes sont touchées, tandis que d'autres gardent leur intégrité ; chez cet autre, le phénomène est inverse. Toujours, dans toute affection hépatique, nous observons ces variabilités dans le groupement des fonctions, et c'est pourquoi, dès le début de nos recherches, nous avons insisté, avec H. Walter, sur l'utilité de l'exploration plurifonctionnelle.

Puis, à mesure que l'évolution de la cirrhose avance, à mesure que la parenchymatose s'accuse, que les ondes évolutives se serrent, l'asynergie fait place à la synergie, et toutes les fonctions du foie se trouvent atteintes en même temps et d'une façon progressivement diffuse. Ce caractère se retrouve au cours de toutes les cirrhoses. Lorsque nous avons étudié les cirrhoses compensées et les cirrhoses décompensées, nous avons insisté sur la multiplicité des symptômes d'insuffisance hépatique, des décompensations et leur correction au cours de la compensation ; c'est toujours le même phénomène quel que soit le symptôme étudié : hippuricurie provoquée, concentrations galactosuriques fractionnées, glycosurie alimentaire, équilibre thrombogénique, équilibre soufré, exploration uréogénique, exploration biliaire.

Une deuxième conclusion s'impose. Nous avons vu, en étudiant l'action dynamique spécifique et les épreuves caloriques mixtes, que l'organisme du cirrhotique est un organisme insuffisant quant à son métabolisme tissulaire. La décompensation ne touche pas seulement le foie, elle atteint tout l'organisme, elle est progressivement globale. C'est un des caractères les plus importants de l'insuffisance hépatique que cette répercussion constante de la maladie sur l'organisme tout entier.

Enfin, pour terminer cette étude, ne pouvons-nous demander si, sans moyens d'investigation, il peut être possible de suivre l'évolution d'une cirrhose ? Après de nombreuses années consacrées à cette étude, après de bien nombreuses explorations hépatiques, je réponds : oui. Il est possible de suivre minutieusement une cirrhose en s'appuyant seulement sur les symptômes cliniques, car ceux-ci, sur lesquels j'ai longuement insisté au début, ont une fidélité suffisante. Les moyens d'investigation que nous avons étudiés ne sont que des compléments d'investigation qui permettent de suivre d'une façon plus précise, je dirais le chiffre en main, l'évolution de la maladie : ils ont l'avantage surtout de permettre le retour en arrière, tandis que l'évolution des symptômes s'oublie facilement; ils ont une valeur absolue dans le souvenir, tandis que le symptôme est un phénomène de relativité. Mais, s'il est plus facile de reconstituer l'instabilité évolutive d'une cirrhose avec les méthodes d'exploration, souvenons-nous que, dans le présent, les signes cliniques sont assez fidèles pour permettre de suivre très fidèlement l'évolution de la maladie.

Et c'est la conclusion à laquelle j'aboutis. Les méthodes d'exploration n'ont pas ni une valeur nécessaire, ni une valeur absolue : elles ont une valeur de prospection. Encore faut-il que les signes soient positifs ; un renseignement négatif ne prouve rien, ni en plus ni en moins, car il peut résulter d'une défaillance de la technique ou de la méthode. Mais ces explorations ont dirigé l'étude clinique dans l'évaluation des symptômes ; encore maintenant, dans certaines nuances cliniques, elles apportent des renseignements précieux, dans certains diagnostics difficiles par exemple, lorsque les symptômes ne sont pas suffisamment évidents, lorsqu'il faut distinguer, par exemple, une cirrhose d'une ascite cancéreuse ou d'une ascite de kyste de l'ovaire. Dans des cas pareils, ce ne sont pas les signes de la variante évolutive qui pourront guider le diagnostic, ce seront les signes de la constante évolutive, dont le rose bengale. Les autres méthodes n'ont de valeur que lorsqu'elles sont positives, et pour étudier seulement la variante évolutive, c'est-à-dire l'inconstance au cours de la cirrhose,

A PROPOS DE DEUX NÉPHRITES AIGUËS[1]

Dans la néphrite aiguë, la clinique oriente, les investigations de laboratoire précisent.

Les deux malades que je vais étudier ont présenté, tous deux, des néphrites aiguës d'origine cutanée (infection au cours d'une gale), mais ces néphrites ont évolué de façon différente : l'une a guéri, la seconde s'est terminée par la mort, en pleine période de crise urinaire.

Néphrite aiguë hématurique. Gale infectée. Guérison.

OBSERVATION I

Étude clinique. — La première de ces observations est celle d'un sujet qui est envoyé à l'hôpital par le Dr Trocmé, le 21 décembre 1942.

C'est un sujet de vingt-deux ans, qui présente à son entrée des œdèmes généralisés, infiltrant les téguments, particulièrement prononcés aux membres inférieurs et moins marqués aux membres supérieurs, mais très nets cependant, de même au niveau de l'abdomen et de la région lombaire. La face est elle-même légèrement œdématiée, les traits sont bouffis, les paupières infiltrées. Cet œdème, dans toutes les régions qu'il infiltre, affecte les mêmes caractères : œdème blanc, mou, indolore, prenant et gardant le godet après la pression.

Seul l'œdème périphérique est important d'ailleurs, et l'examen ne révèle rien au niveau des séreuses : rien aux bases pulmonaires, pas d'hydrothorax, pas d'ascite à l'examen de l'abdomen. Il ne s'agit, en somme, que d'un sujet présentant un œdème généralisé.

Tout en l'examinant, nous sommes frappé par l'aspect du bocal d'urine : il contient des urines rares, peu abondantes, foncées, de teinte franchement noirâtre ou hémorragique; elles n'ont pas cet aspect « bouillon sale » ou « bouillon trouble » habituel à un malade atteint de néphrite aiguë.

Un examen des urines, qui en est fait le 22 décembre 1942, révèle un sédiment abondant, constitué par de très nombreux leucocytes, et surtout par de nombreux cylindres granuleux et leucocytaires.

La valeur des cylindres urinaires. — Je tiens à insister, à cette occasion, sur l'importance de ces cylindres *granuleux* et *leucocytaires*. Au cours des néphrites aiguës, il est habituel en effet d'observer ces cylindres : représentés par des conglomérats allongés, et souvent légèrement contournés, ils affectent deux types différents :

Les uns sont formés de granulations très serrées, très denses : toujours allongés, pouvant être pris pour de véritables moules canaliculaires, leur courbure en effet rappelle à ce point la disposition du tube contourné qu'ils furent considérés pendant longtemps comme des produits de desquamation du tube contourné ;

Les autres se présentent encore sous un autre aspect, celui des cylindres granulo-

(1) Leçon du 30 janvier 1943.

graisseux, dans l'étendue desquels apparaissent parmi les granulations des vacuoles graisseuses réfringentes, donnant les réactions des graisses neutres (coloration en noir par l'acide osmique, en rouge orangé par le soudan III).

Parfois, les cylindres présentent des noyaux : ce sont les cylindres cellulaires qui pourraient être attribués à l'élimination complète d'un tube contourné. En réalité, il serait extraordinaire qu'un tube contourné soit éliminé en masse de cette façon il s'agit plus vraisemblablement de moules granuleux des tubes contournés, avec chute de quelques noyaux, que le cylindre granuleux incorpore.

Ces cylindres granuleux, granulo-graisseux et cellulaires, sont en quelque sorte caractéristiques des néphrites aiguës. Il ne faut pas en confondre la signification avec celle de certains cylindres leucocytaires, formés par l'agglomération de polynucléaires ou même de lymphocytes. Ceux-ci ne sont pas caractéristiques des néphrites aiguës, quoiqu'ils puissent s'observer à la fin de certaines néphrites aiguës diapédétiques ou à la fin de certaines anuries toxiques.

Enfin, je vous signale un dernier type de cylindres : les cylindres hématiques, formés

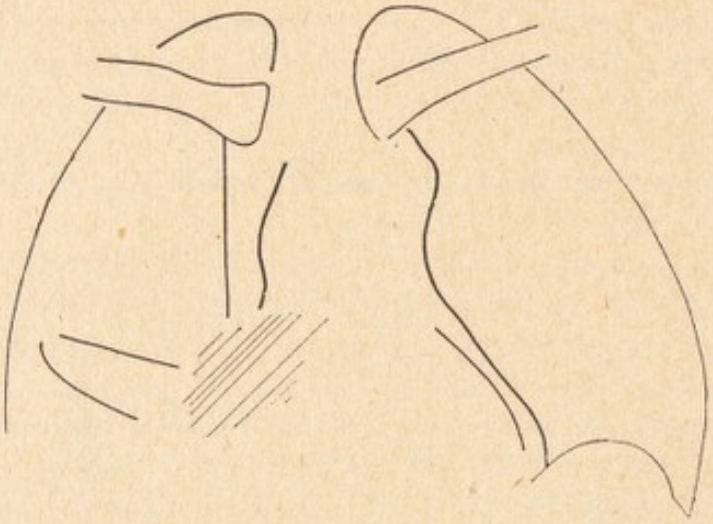


Fig. 65. — Orthodiagramme du cœur. Image cardiaque difficile à préciser.

A droite : épanchement pleural droit empêchant de localiser le contour de l'oreillette droite. A gauche : le rebord gauche n'est pas animé de battements. L'image du contour le plus marqué semble être doublée d'un contour moins marqué sur une partie de sa longueur. Le point G n'a pu être repéré.

par l'agglomération de globules rouges. Ces cylindres ne sont pas forcément la traduction de néphrites aiguës, ils peuvent s'observer au cours des simples hématuries : ils ont alors la même signification que la présence de globules rouges dans le sédiment urinaire, ils ne sont que le témoignage d'un processus de congestion rénale, avec ruptures du glomérule ou du canalicule. A moins qu'ils ne prouvent l'existence d'hématuries de néphropathies, c'est-à-dire de lésions siégeant au niveau du bassinet ou des voies urinaires.

Ainsi, la présence des globules rouges n'est pas forcément la traduction d'une lésion inflammatoire du rein : seuls sont caractéristiques des néphrites aiguës les cylindres granuleux, granulo-graisseux et cellulaires. Or ce sont incontestablement des cylindres granuleux et leucocytaires que présente notre malade. Ils constituaient, pour nous, un indice important, sur lequel nous devions insister.

Par contre, je ne m'arrêterai pas à l'étude des cylindres hyalins que l'on observe au cours de beaucoup de néphrites chroniques et qui ne possèdent en réalité, au contraire des précédents, aucune signification séméiologique.

Les urines contiennent, en plus de ces cylindres, une grande quantité d'albumine : 3 grammes dans le premier examen.

Rien au niveau du cœur, qui bat dans le quatrième espace intercostal. Pas d'hypertension artérielle (tension artérielle : 13-7). L'orthodiagramme révèle un cœur de dimensions normales. Il n'y a pas d'augmentation du ventricule gauche. L'absence de battements du bord gauche et le double contour permettent cependant d'affirmer un hydropéricarde.

Le reste de l'examen est entièrement négatif : qu'il s'agisse du foie, de la rate ou du système nerveux.

En résumé, ce malade ne présente comme symptomatologie qu'un œdème généralisé et des cylindres dans ses urines.

Devant ce tableau, nous cherchons immédiatement à préciser les modalités d'apparition et d'installation des symptômes. Nous apprenons alors que le malade, porteur, depuis plusieurs semaines, d'une gale, vit, le 5 décembre, son affection cutanée, jusque-là discrète, s'infecter. Une semaine plus tard, vers le 13 décembre, cette infection s'étend, et il doit subir une frotte à Saint-Louis. L'infection ne s'en trouve probablement qu'activée, et c'est à la suite de cette frotte, le 20 décembre environ, qu'apparaît, au niveau des pieds, l'œdème, qui ne tarde pas à gagner toute l'étendue des membres inférieurs. Il complète alors sa symptomatologie de néphrite aiguë.

En général, lorsqu'on examine un malade qui présente cette symptomatologie, le diagnostic est des plus simples : il est fait surtout par l'aspect du bocal d'urines. Cependant, certaines erreurs sont possibles.

DIAGNOSTIC. — N'oublions pas qu'il existe des *œdèmes cardiaques*. Ces œdèmes apparaissent au cours de l'insuffisance cardiaque globale : dans ce cas, les urines sont réduites en quantité, hautes en couleur, et peuvent contenir de l'albumine, mais la symptomatologie cardiaque est tellement prépondérante qu'elle absorbe, en quelque sorte, la symptomatologie urinaire et écarte toute hésitation. Toutefois, chez certains cardiaques, sans décompensation importante, peuvent apparaître, avec des œdèmes, ces mêmes urines foncées, troubles et albuminuriques rappelant les urines des néphrites aiguës. C'est alors qu'il faut se demander si, à côté de l'affection cardiaque, n'existerait pas une néphrite aiguë. Comment faire le diagnostic ? D'une façon très simple, lorsque l'on connaît la signification des cylindres urinaires. Un examen du sédiment urinaire suffit : y a-t-il présence de cylindres granuleux, granulo-graisseux ou cellulaires ? Nous pouvons affirmer l'existence d'une néphrite aiguë, car l'affection cardiaque n'entraîne jamais l'apparition de ces cylindres urinaires, seuls les globules rouges et cylindres hématiques sont possibles.

Ce que nous venons de dire des œdèmes cardiaques, nous n'aurions qu'à le répéter pour les *œdèmes hépatiques*. Certes, lorsqu'un cirrhotique, avec ascite importante, fait des œdèmes, le diagnostic ne se discute pas, et nous n'envisagerons jamais la possibilité d'un œdème rénal. Mais le cirrhotique présente parfois une très légère ascite, pour de gros œdèmes, symptomatologie que viennent compliquer encore une albuminurie et des

urines réduites en quantité. Nous pouvons nous demander si, derrière ces œdèmes cirrhotiques, n'existerait pas une néphrite aiguë. En cette occasion, comme pour les œdèmes cardiaques, nous aurons recours à l'examen des urines, et la présence des cylindres écartera tout risque d'erreur.

Au premier abord, les *œdèmes de carence* se distinguent nettement des œdèmes rénaux, en ce qu'il ne s'y surajoute pas d'albumine. Mais, parfois, ces œdèmes de carence s'observent chez des sujets âgés, atteints d'une albuminurie dont l'ancienneté n'est pas connue. Nous pouvons, alors, être portés à invoquer le rôle de cette lésion rénale dans le déterminisme des œdèmes. Il nous faut examiner avec soin le bocal d'urines : les urines sont-elles claires, et très abondantes, comme le plus souvent au cours des œdèmes de carence, le diagnostic est facile ; les urines sont-elles, par contre, peu abondantes et très foncées, il faut recourir à l'étude du sédiment et à la recherche des cylindres pour faire le diagnostic différentiel et dépister derrière un œdème de carence, une néphrite aiguë congestive.

En somme, ce qui établit le diagnostic différentiel, ce sont surtout les *arguments rénaux*.

LES ARGUMENTS RÉNAUX. — Les urines, dans la néphrite aiguë, sont toujours réduites en quantité, hautes en couleur, de teinte variable, depuis le « bouillon sale », le « bouillon rouge », jusqu'à des colorations beaucoup plus foncées encore, comme chez notre malade, où elles étaient au début presque noirâtres et opaques.

J'ai dit l'importance de la recherche des *cylindres* et la nécessité d'étudier le sédiment. Mais c'est à une condition formelle : souvenez-vous que les urines ne doivent jamais être centrifugées, car les centrifugations, avec nos centrifugeuses à 6 000 tours-minute, ont l'inconvénient de pulvériser les cylindres, de faire disparaître leur morphologie. Il faut conserver les urines dans un verre à pied, une ou deux heures, et se contenter d'étudier le sédiment fourni par la pesanteur.

En plus de ces examens, d'autres moyens d'investigation peuvent être mis en jeu :

Wassermann et Kahn, qui, chez notre malade, se montrent négatifs : il ne s'agissait pas, d'ailleurs, d'un syphilitique, et tout antécédent spécifique faisait défaut.

Recherche de l'azotémie, à laquelle nous avons eu recours dès le début, et qui nous révèle, chez notre sujet, un taux d'azotémie de 1^{gr},30, donc une azotémie très nette. L'azotémie est constante au cours des néphrites aiguës, du moins au début.

Nous pourrions encore nous arrêter à d'autres renseignements de laboratoire, mais, en fait, ils ne sont, le plus souvent, ni fidèles ni utiles. Il en est ainsi de l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine, dont l'élimination peut être troublée, au cours des néphrites aiguës, par une mauvaise absorption, en raison des œdèmes. Nous en dirons autant des concentra-

tions et des dilutions maxima, suivant la technique de Volhard, qui ne sont pas réalisables et sont troublées, bien souvent, par les difficultés d'absorption digestive et de traversée tissulaire. Quant à l'équilibre des protides, il n'a aucune valeur, ni au point de vue clinique, ni au point de vue diagnostique : les œdèmes hépatiques et les œdèmes de carence, comme les néphrites, présentent un déséquilibre protidique sous forme d'une hyposérinémie, ce n'est qu'une curiosité évolutive qui permet de comprendre l'importance des œdèmes.

DIAGNOSTIC CAUSAL. — Nous abandonnons donc le diagnostic différentiel, qui ne souffre pas discussion, pour aborder le *diagnostic causal.*

Dans une circonstance de cet ordre, deux possibilités doivent être envisagées : l'intervention d'une intoxication ou l'intervention d'une infection.

D'intoxication, il n'est pas question dans cette histoire. Certes, notre malade est plombier, mais il est rare d'observer, dans cette profession, des coliques de plomb ou des intoxications saturnines. Quant à l'hypothèse d'une intoxication mercurielle, elle peut être écartée d'emblée. D'autres intoxications médicamenteuses, comme celle des sulfamidés, ne peuvent être invoquées, notre malade n'ayant pris aucun médicament toxique.

Moins facile est le problème que pose une infection possible. Cependant, nous pouvons éliminer déjà certaines causes : scarlatine, angine aiguë, refroidissement subit. Tous ces facteurs étiologiques ayant manqué, nous sommes obligés de poser le diagnostic de néphrite aiguë due à une infection d'origine cutanée, en raison de l'infection de la gale qui évoluait depuis un certain temps. Peut-être devons-nous aussi invoquer une participation de la frotte faite à Saint-Louis, puisque ce malade a pu se refroidir à cette occasion et associer un refroidissement à l'infection de la gale.

ÉVOLUTION. — Quoi qu'il en soit, nous le prenons dans notre service, où il est mis en traitement. Pour son infection cutanée, nous prescrivons du saupoudrage de sulfamidés, et l'infection s'améliore rapidement. Si bien qu'en cinq à six jours nous voyons se produire la crise urinaire :

La quantité des urines s'élève, atteint rapidement 3 litres ; les œdèmes disparaissent ; le malade maigrit de 12 kilogrammes en quinze jours, amaigrissement apparent qui ne fait que traduire l'élimination de ses œdèmes.

L'albumine suit une courbe rapidement descendante, que nous pouvons suivre sur la feuille de température ci-contre : de 3 grammes au début, elle tombe, le 4 janvier, à 1 gramme, pour n'être plus perceptible le 19 janvier qu'à l'état de traces.

L'urée sanguine, de 1^{gr},30 le 22 décembre, s'efface avec la même rapidité, et, le 12 janvier, nous ne relevons plus qu'un taux de 0,47, chiffre normal d'azotémie.

Cependant, signalons qu'à deux reprises, le 12 et le 19 janvier, en pleine période de guérison, les urines du malade se sont montrées beaucoup plus foncées. Cette teinte était attribuable à des hématuries très légères qu'a révélées l'examen cytologique des urines. Ainsi, cette néphrite, qui était nettement hématurique au début, a pu présenter, en période de guérison, deux poussées légères d'hématurie qui n'ont d'ailleurs eu aucune suite. Ces hématuries de crises urinaires ne sont d'ailleurs pas rares.

SIDÉRINURIE. — Un autre épisode assez curieux devait se produire au cours de la guérison : le 17 janvier, donc en pleine guérison, les urines, de

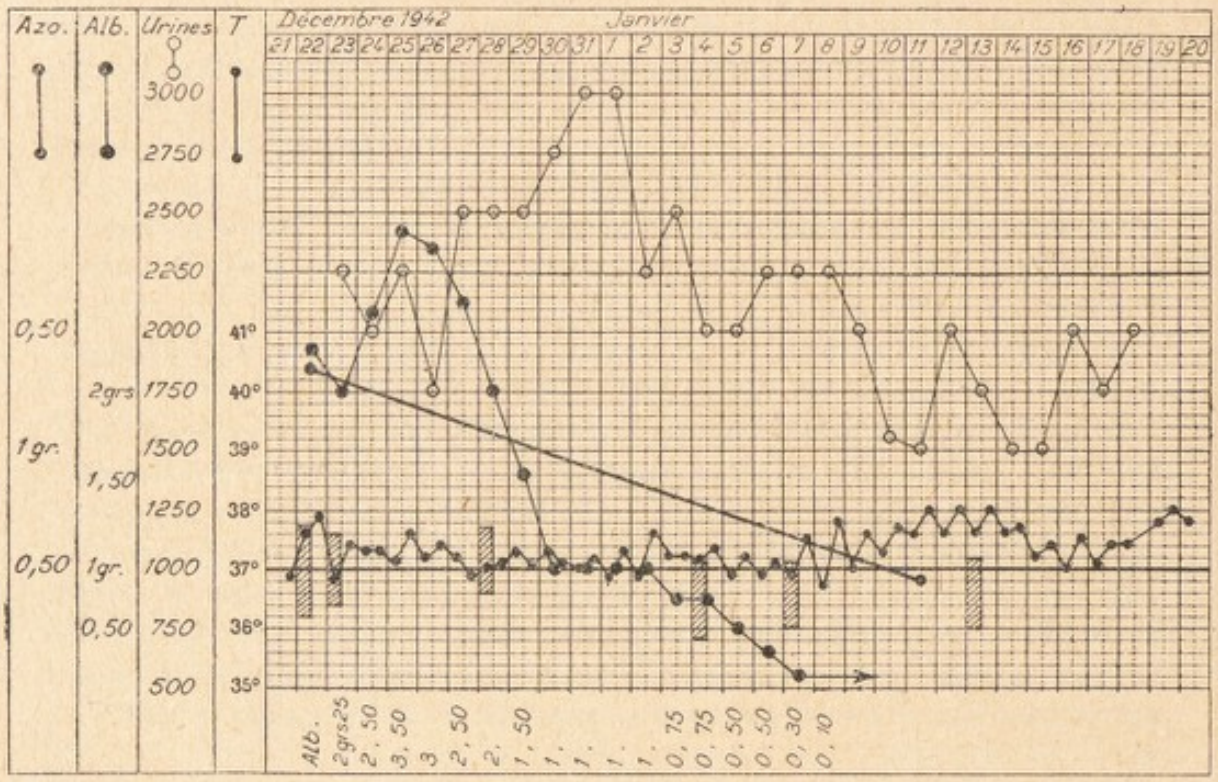


Fig. 66. — Crise terminale d'une néphrite aiguë (obs. I).

teinte pâle, claire, ont pris une teinte brune, très spéciale. J'ai demandé à M. Morel, chef de laboratoire de chimie biologique de l'Hôtel-Dieu, d'en faire l'analyse et de me renseigner sur le pigment qui pouvait être à l'origine de cette modification de couleur. Voici le compte rendu de l'analyse :

*p*H : 6. Traces légères d'albumine : 0,10 p. 1 000.

Le pigment brun se retrouve dans le précipité et contient du fer qui présente les caractères analytiques du fer minéral. Le culot de centrifugation contient quelques hématies et quelques leucocytes. L'urine totale donne la réaction d'Escaïch fortement positive; l'urine filtrée, une réaction d'Escaïch faiblement positive.

La réaction d'Escaïch est une réaction au pyramidon.

M. Morel aboutit à cette conclusion que les urines contiennent du fer

et qu'à la légère hématurie signalée précédemment s'est surajoutée une *sidérinurie*.

Or, fait curieux, pendant les jours suivants, le 29 janvier par exemple, les urines contiennent encore du fer, et toujours en quantité anormale. Il semble donc que ce soient l'élimination très légère de sang et l'élimination beaucoup plus considérable de fer qui expliquent la coloration des urines, encore à l'époque actuelle.

L'hémosidérine rentre dans la catégorie des pigments ferriques qui, histologiquement, ont l'aspect du pigment ocre. C'est, d'après les auteurs français, un sesquioxyde de fer, et, d'après Cook S. T., un hydroxyde ferrique colloïdal, physiquement combiné à un substrat organique, le stroma de la granulation.

Cette sidérinurie peut donc s'observer chez un malade qui a fait une néphrite hématurique. On a voulu faire jouer à ce symptôme un rôle important en pathologie médicale. C'est ainsi qu'Ettore Marchiafava décrit, en 1931, à propos de 2 cas d'ictère hémolytique chronique, avec hémoglobinurie paroxystique, des éliminations continues d'hémosidérinurie.

Rosenthal, en 1933, propose d'appeler ce syndrome « hémoglobinurie de Marchiafava-Micheli ». P. Hamburger et Bernstein rapportent 22 faits analogues. Enfin, en 1937, A. Cain, R. Cattan, J.-V. Harispe et Gérard Bouwens (1) publient l'observation d'un malade qui présenta une anémie hémolytique ictérigène, avec hémoglobinurie nocturne et hémosidérinurie permanente. De même que les précédents, ces auteurs insistent sur la signification importante de cette sidérinurie.

Or le fait observé chez notre malade prouve incontestablement que ce symptôme n'a pour lui-même aucune signification spéciale : il n'est que la conséquence éloignée d'une élimination sanguine au niveau de la région rénale.

Mais il nous faut expliquer, alors, comment le sang éliminé se trouve ainsi transformé en pigment ferrique. En réalité, normalement conservé, aseptiquement, jamais le sang ne subit une transformation en hémosidérine : il faut qu'il soit en contact avec des cellules organiques. Dans ce cas, la désintégration de l'hémoglobine se produit, et l'hématine se trouve libérée. Cette hématine perd son fer, et celui-ci constitue l'origine du pigment ocre. Or, dans le tube contourné, au voisinage des cellules plus ou moins dégénérées, cette désintégration trouve toutes les conditions pour se produire.

Cette notion que notre malade élimine de l'hémosidérine par ses urines prouve que cette constatation ne possède aucune signification par elle-même, c'est simplement la traduction de l'existence dans le passé d'une hématurie durable de néphrite.

(1) A. Cain, R. Cattan, J.-V. Harispe et Gérard Bouwens Van der Boijen, Anémie hémolytique ictérigène avec hémoglobinurie nocturne et hémosidérinurie permanente (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 22 janvier 1937, p. 70).

Cette hématurie, d'ailleurs, ne paraît pas avoir retenti sur l'état de notre malade, puisque le dernier examen du sang, pratiqué le 25 janvier, donne les résultats suivants :

Globules rouges, 4 125 000 ; globules blancs, 8 000.
Polynucléaires neutrophiles, 56 ; polynucléaires éosinophiles, 11 ; grands mononucléaires, 9 ; grands lymphocytes, 6 ; petits lymphocytes, 20.

Dans cet examen, le seul caractère qui mérite de retenir l'attention est l'éosinophilie qui exprime, comme c'est la règle, le processus de guérison que nous voyons se manifester de façon tellement évidente dans l'histoire de notre malade.

Néphrite aiguë légèrement hématurique. Gale infectée. Mort en pleine crise urinaire.

OBSERVATION II

Étude clinique. — Notre deuxième observation se rapproche de la précédente, mais le malade devait mourir, quoique sa néphrite ait présenté, durant son évolution, des caractères beaucoup moins graves.

Il s'agit d'un sujet de vingt-neuf ans, barman, qui entre dans le service, le 6 janvier 1943, pour des œdèmes généralisés, apparus dans les circonstances suivantes :

Une huitaine de jours auparavant, le 28 décembre 1942 environ, un œdème malléolaire débute insidieusement ; son installation ne s'accompagne d'aucune douleur lombaire ; pas de fièvre ni d'angine, à peine un certain degré de fatigue. Le malade ne s'en inquiète aucunement et met toutes ces manifestations sur le compte de la fatigue. Toutefois, il est intéressant de préciser les conditions d'apparition de cet œdème ; nous apprenons ainsi que ce malade, porteur depuis deux mois d'une gale, avait précisément, au moment où il constata l'installation de cet œdème, assisté à l'apparition d'une pyodermite importante généralisée : il s'agissait donc, comme chez notre malade précédent, d'une gale infectée.

A cette notion d'affection cutanée, il est peut-être intéressant d'en ajouter une autre : le malade dit avoir pris froid et présente depuis peu de jours des signes bronchitiques discrets : une toux sans expectoration et une très légère gêne respiratoire.

L'interrogatoire du malade ne révèle aucune maladie infantile qui mérite d'être signalée ; il n'a jamais eu de scarlatine. Mais, et j'insiste particulièrement sur ce fait dont nous allons voir l'importance, il a présenté à l'âge de douze ans, pour la première fois, des *crises comitiales typiques*, si l'on en juge par la description qu'il en donne : après l'aura, consciente, constante, à type sensitif (sensation de tension des muscles), l'ictus se produit, perte de connaissance, précédée d'un cri initial, suivie de chute. Le malade perd ses urines et se mord la langue. Il est alors mis au gardénal (20 centigrammes). Son état nécessite la réforme après quatre mois de service militaire. Depuis, les crises se reproduisent à intervalles irréguliers. Signalons toutefois qu'en ces deux dernières années, malgré la suppression plus ou moins complète du gardénal, du fait de la difficulté de s'en procurer, elles sont devenues extrêmement rares.

Examinons le malade. Il est incontestable que nous avons affaire à une néphrite aiguë typique, et je n'insisterai pas longuement sur les symptômes qui nous permettent de l'affirmer, car ils viennent se superposer entièrement sur ceux observés chez son voisin de lit : le malade que nous avons pris comme premier type de description.

Nous sommes frappé par son facies spécial : facies blafard, bouffi, aux téguments infiltrés. Les lèvres sont épaissies; le nez semble aplati par rapport à une face qui apparaît élargie; les paupières sont infiltrées.

L'œdème est généralisé : il occupe les membres inférieurs (on note une hydarthrose bilatérale), gagne les lombes, la paroi abdominale et les mains, où il est beaucoup plus discret. C'est un œdème blanc, mou, indolore, gardant le godet.

A cet œdème ne correspond, comme chez le malade précédent, ni hydrothorax ni ascite.

Le syndrome cardio-vasculaire est constitué par une tension artérielle très légèrement élevée, à 17-10, mais le cœur est normal, sans bruit de galop, sans altération du rythme : toutefois, le deuxième bruit semble un peu claqué. L'orthodiagramme se montre normal (v. fig. 67).

Les *urines* sont très réduites en quantité : 500 centimètres cubes par vingt-quatre heures. Elles sont hautes en couleur, foncées, renfermant une quantité importante d'albumine. L'examen du sédiment révèle de nombreuses hématies et des *cylindres granuleux et leucocytaires*.

A l'examen de sang, l'*azotémie* se montre élevée, quoique moins marquée que chez notre malade précédent : son taux, de 60 centigrammes, ne s'accompagne d'aucune manifestation fonctionnelle, ni céphalée, ni vomissements, ni dyspnée. Il s'agit donc d'une azotémie entièrement latente, comme dans notre première observation.

Enfin, le malade présente une *pyodermite généralisée* qui recouvre les mains, les avant-bras ; dans toutes les régions de grattage existent des plaques d'impétigo et des réseaux de lymphangite extensive.

L'examen pulmonaire permet de découvrir des signes de bronchite, sans grande importance, au niveau des bases, et une très légère submatité passagère, fugace, de la base droite.

Le reste de l'examen est négatif : le foie et le système nerveux sont normaux.

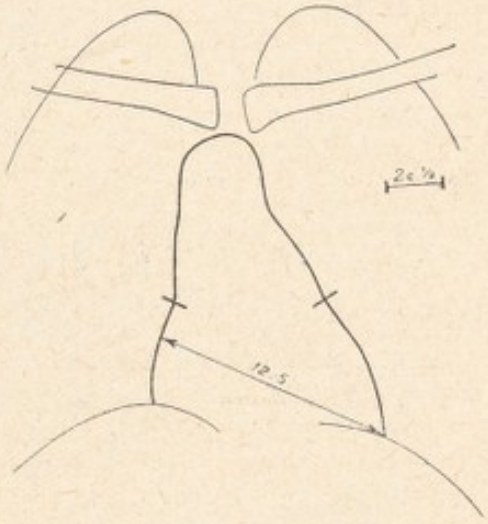


Fig. 67. — Orthodiagramme du cœur (Observation II.)

Nous sommes donc en présence d'une *néphrite aiguë légèrement hématurique* chez un homme de vingt-neuf ans, sans aucun passé rénal, néphrite apparue à la suite d'une pyodermite généralisée, compliquant une gale récente. Le seul caractère spécial à signaler dans son histoire est l'existence de ces crises d'épilepsie anciennes, qui ne se produisent plus depuis de nombreux mois.

Je n'insisterai pas sur le diagnostic de cette néphrite : ce serait reprendre bien inutilement les mêmes discussions que celles que nous avons soulevées pour le malade précédent. Le diagnostic était évident, prouvé par la présence des cylindres granuleux et leucocytaires dans le sédiment, et le caractère propre des urines éliminées.

Ce malade est donc traité, comme le précédent, par des applications locales de sulfamides, et, en deux à trois jours, la température, qui était légèrement élevée, à 38°, tombe à 37°. Mais les urines sont encore rares et foncées.

Le quatrième jour, les urines se sont éclaircies, elles atteignent le taux de 3 litres en vingt-quatre heures, toute trace d'hématurie a disparu.

Le malade semble en voie de guérison, quand, à 6 h. 15 du matin, apparaît brusquement, sans aucun prodrome, une crise convulsive généralisée. De 6 à 9 heures, quatre

crises semblables se répètent. Quand je vois le sujet, il est en plein état de mal épileptique : il est dans le coma complet, une mousse sanglante s'écoule de ses lèvres, il s'est mordu la langue. On note un Babinski bilatéral et une aréflexie tendineuse complète. Les membres sont raidis par une contracture généralisée. La température s'élève à 38° ; elle atteint 40° à 15 heures ; les crises se rapprochent, se reproduisent bientôt toutes les cinq minutes. La tension artérielle subit une élévation à 18-10. L'œdème lombaire s'étend et, malgré des injections de gardénal sodique, le malade succombe à 22 heures.

Voici donc un malade qui, atteint d'une néphrite aiguë, mais *en bonne voie de guérison, en pleine crise urinaire*, meurt en quelques heures : quelle peut être la cause de sa mort ?

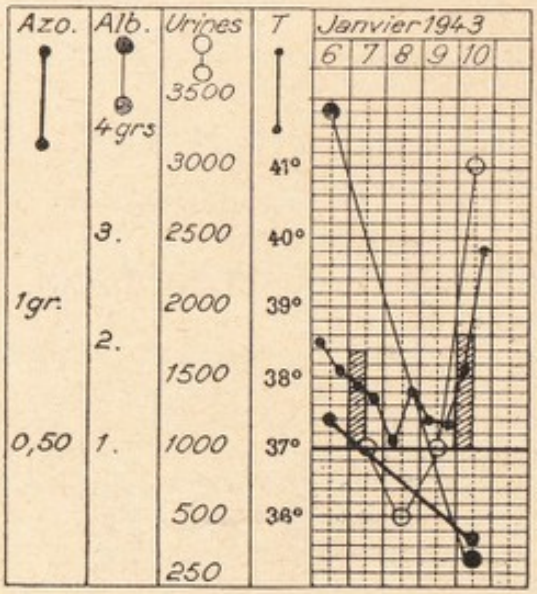


Fig. 68. — Courbe thermique, urinaire, azotémique de l'observation II.

LA CAUSE DE CETTE MORT. — S'agit-il d'une crise convulsive *urémique* ? Certes, au premier abord, nous pouvons y penser puisque nous avons affaire à une néphrite. Mais comment s'arrêter à cette hypothèse lorsque nous voyons les urines, claires, abondantes. D'ailleurs, nous avons fait, dès le début des crises, un examen du sang : l'azotémie, que nous avons signalée au début à 0,60, n'atteint plus que 0,38. Ce diagnostic doit donc être éliminé (v. fig. 68).

S'agirait-il d'une *hémorragie cérébro-méningée* qui se serait produite en période de convalescence, avec crises convulsives, double signe de Babinski, contracture généralisée ? Le diagnostic pouvait être discuté. Aussi, avons-nous fait pour l'éliminer une *ponction lombaire*. Elle permit de retirer un liquide limpide, incolore, contenant à peine quelques hématies, des éléments blancs au taux de 0,80 et 0,20 d'albumine. Il s'agit donc d'un liquide céphalo-rachidien entièrement normal, et toute participation méningée doit être écartée.

S'agirait-il d'une crise comitiale banale ? Le fait était possible puisque nous avions affaire à un sujet qui, depuis longtemps, faisait des crises épileptiques. Mais jamais, même dans l'état de mal comitial, la symptomatologie n'atteint cette intensité subite, ni cette redoutable amplitude. Il est exceptionnel, d'ailleurs, de voir survenir à l'improviste, chez un ancien comitial paraissant guéri, un état de mal épileptique qui se termine si rapidement par la mort.

L'ÉTUDE ANATOMIQUE. — Nous espérions éclairer le problème en recourant à l'*étude anatomique*. L'autopsie fut faite par le professeur Leroux, et je vous en résume le compte rendu :

L'estomac présente une muqueuse gastrique, parcourue par un réseau de taches lie de vin. La deuxième portion du duodénum présente aussi le même aspect.

D'ailleurs, ces lésions de même caractère congestif, nous allons les retrouver plusieurs fois au cours de cette autopsie. Elles sont peut-être la conséquence des crises convulsives que le sujet a présentées pendant la période terminale de sa vie.

Le pancréas est congestif d'une façon diffuse.

Le foie, normal, pèse 2 kg,450 ; la vésicule biliaire est normale, les voies biliaires perméables.

La rate, volumineuse, un peu scléreuse, pèse 400 grammes ; elle est aussi congestive-



Fig. 69. — Étude histologique du rein. (Gross. 110). Aspect général de la coupe montrant l'intégrité des glomérules, avec seulement congestion et prolifération du plasmode et quelques figures dégénératives du tube contourné avec desquamation des cellules des anses de Henle et légers exsudats albumineux.

Les deux surrénales sont cadavériques et sans intérêt.

Au niveau des reins, nous observons des lésions plus intéressantes, mais aussi congestives : les reins sont congestionnés, la corticale est particulièrement rouge. Les pyramides de Malpighi paraissent nettement violacées ; la décortication est facile, n'arrachant pas le parenchyme. La capsule est un peu épaissie. Le rein gauche pèse 240 grammes ; le rein droit, 250 grammes.

Rien du côté des poumons, sinon une congestion de la base, avec un œdème de la

région moyenne du poumon droit. Dans les plèvres, un peu de liquide ; de même dans le péricarde.

Le cœur est assez volumineux. Dilatation et légère hypertrophie du ventricule gauche.

L'aorte est lisse et souple.

Enfin, au niveau du cerveau, nous observons une congestion cérébrale intense et diffuse, sans aucune trace d'œdème marqué, sans hypertension du liquide céphalo-rachi-



Fig. 70. — Aspect des tubes contournés. (Gross. 350). Dans un tube contourné, on voit nettement la prolifération d'un plasmode à huit noyaux, témoignage histologique du processus de réparation.

dien, sans distension des ventricules cérébraux. Le cerveau paraît sans autre lésion. Il n'existe ni œdème, ni méningite aiguë ou chronique.

De ces constatations, nous devons conclure que notre malade est *mort en pleine période de guérison*, avec des lésions minima, qui ne pouvaient expliquer sa mort.

L'*examen histologique* allait nous confirmer encore la complexité du problème :

Les poumons ne présentent qu'un œdème inflammatoire avec quelques foyers diapédétiques, sans follicules tuberculeux.

Au niveau de l'estomac, des taches nécrotiques, avec infarcissement hémorragique, apparaissent au niveau des dilatations veineuses énormes, dans le chorion et dans la zone sous-jacente à la musculaire muqueuse.

Rien au niveau du myocarde.

Les lésions principales et les plus intéressantes apparaissent au niveau des *reins*. Ceux-ci présentent un ensemble de lésions qui prouvent incontestablement la néphrite parenchymateuse aiguë, en voie de guérison. Les glomérules de Malpighi sont congestionnés, de dimensions normales, sans présenter une prolifération cellulaire importante. Il n'existe pas de rupture des glomérules, et nous ne retrouvons pas de globules rouges dans la capsule périglomérulaire, ni dans les tubes contournés. La congestion que nous retrouvons dans le tissu interstitiel et au niveau des vaisseaux peut exister dans certains glomérules, mais il n'existe pas de ruptures (v. fig. 69).

Au niveau des tubes contournés, les lésions sont beaucoup plus importantes : on constate une dégénérescence granuleuse des cellules des tubes contournés, avec tuméfaction trouble, et, dans de nombreuses régions, disparition de la bordure en brosse. L'intérieur de la lumière des tubes contournés présente des débris protéiques et, en certains endroits, une couche importante d'albumine donne à ces tubes distendus l'aspect pseudo-thyroïdien, décrit par le professeur M. Favre (de Lyon). Autour de ces tubes, apparaît en certains endroits une légère inflammation leucocytaire ; en d'autres régions, très réduites d'ailleurs, prédomine une légère sclérose vasculaire avec quelques glomérules en dégénérescence hyaline, en voie de sclérose, et ce caractère, prouvant l'existence d'une très ancienne lésion rénale, concorde avec la notion constatée par nous d'une légère hypertension artérielle, avec rebondissement du deuxième bruit aortique : en somme, nous explique les symptômes qui nous paraissaient un peu anormaux dans cet examen.

Les anses de Henle présentent une desquamation considérable de l'épithélium, qui tombe à l'intérieur de la lumière et qui est plus marquée que celle que l'on observe au niveau des tubes contournés.

Enfin, signalons que l'on trouve très peu de graisse dans les cellules des tubes contournés et quelques cellules graisseuses dans les glomérules de Malpighi.

Mais, et c'est là un point important sur lequel insiste le professeur Leroux, dans ces tubes contournés, dont les lésions, d'ailleurs, ne sont plus qu'à l'état de vestiges, on découvre une altération très importante sous forme de plasmodes de régénération à 2 ou 5 noyaux, bombant plus ou moins dans la lumière du tube. Ces néoformations plasmodiales témoignent d'un processus de régénération de la néphrite aiguë (v. fig. 70).

En somme, si l'examen des reins nous permet bien d'affirmer la néphrite aiguë, il nous révèle, en plus, que cette néphrite aiguë était en voie de réparation épithéliale.

Alors ?... Devons-nous renoncer à éclaircir le problème ? La cause de la mort nous demeurera-t-elle inconnue ?

LA CRISE CÉRÉBRALE DES ŒDÈMES. — En fait, ces accidents graves des néphrites en voie de guérison sont connus depuis longtemps, que ce soit sous le nom d'accidents nerveux de la crise urinaire ou, mieux, de crises cérébrales des œdèmes, dénomination que leur ont donnée autrefois P. Merklen et J. Heitz.

La première description que nous en possédions est celle d'Andral (1840) (1) :

(1) G. ANDRAL, *Clinique médicale*, 4e édition, t. III ; *Maladies de poitrine*, t. I, Paris, 1840, p. 121.

« La disparition brusque de l'hydropisie est tantôt précédée et accompagnée d'une notable amélioration dans l'état du malade ; tantôt, au contraire, elle est comme le signal des accidents les plus fâcheux et est suivie presque immédiatement de la mort. »

Andral, pour expliquer cette mort en période de crise urinaire, s'appuie sur des expériences qui n'ont plus qu'un intérêt historique : il injecte de l'eau par voie veineuse à l'animal et constate dans les heures qui suivent des phénomènes nerveux, torpeur, démarche chancelante, dyspnée intense, et de ce fait, sans signification d'ailleurs, tire la conclusion que voici :

« Ce que nous voulons seulement faire ressortir ici, c'est que plusieurs fois, en pareil cas, nous avons vu se manifester chez l'homme la même série d'accidents que nous venons de voir survenir chez les animaux qui ont reçu une grande quantité d'eau dans les veines. Ainsi, sans nouvelle lésion appréciable d'aucun organe, sans cause connue, pendant et après la disparition subite de l'hydropisie, les malades s'affaissent tout à coup, leur intelligence devient obtuse, leurs sensations s'anéantissent, leur respiration s'embarrasse, du râle trachéal s'établit, et ils succombent promptement dans un état d'asphyxie. Voilà ce que nous avons plusieurs fois observé. En pareil cas, l'ouverture des cadavres montre l'appareil pulmonaire fortement engoué par une sérosité incolore et spumeuse. Quelquefois, et en même temps qu'une cavité séreuse se vide du liquide qui y était accumulé, une autre cavité séreuse devient le siège d'une nouvelle hydropisie, et, ce qu'il y a de remarquable, c'est que cette espèce de métastase s'opère quelquefois sur celles de ces cavités qui se remplissent le plus rarement de sérosité à la suite des maladies du cœur. Ainsi, chez l'individu atteint d'un double hydrothorax dont nous avons tout à l'heure rapporté l'histoire, l'abdomen s'affaissa, et la collection péritonéale fut résorbée, en même temps que les plèvres se remplirent de sérosité.

» Voici un autre exemple assez rare de ce brusque changement de lieu de l'hydropisie :

» Un homme, âgé de cinquante ans environ, fut reçu à la Charité pendant le cours de l'année 1819. Il présentait d'une manière tranchée les divers symptômes locaux et généraux d'une affection organique du cœur ; il avait, en particulier, de l'anasarque et une ascite considérable. Un matin, nous le trouvâmes entièrement privé de connaissance, les yeux fixes, la bouche béante et immobile, la face pâle. Les quatre membres soulevés retombaient de leur propre poids comme des masses inertes ; fortement pincée, la peau ne présentait que des traces d'une sensibilité obscure, exprimée par une légère contraction des muscles de la face. Cet état apoplectique ne s'était manifesté que depuis la nuit ; car on nous assura que, la veille au soir, le malade jouissait encore de toute la liberté de ses mouvements, de toute l'intégrité de ses facultés intellectuelles. Une circonstance nous frappa : *l'abdomen, très volumineux vingt-quatre heures auparavant, s'était considérablement affaissé, et la fluctuation n'y était plus sensible ; les membres étaient aussi notablement désinfiltrés.* La respiration était accélérée et râlante : le malade succomba quelques heures après la visite. »

Je ne puis continuer la lecture de cet admirable chapitre d'Andral. Je vous signale simplement que l'autopsie du malade fut faite avec beau-

coup de soin, et qu'après l'ouverture de son cerveau on découvrit une distension anormale des ventricules cérébraux, d'où s'écoulait une notable quantité de sérosité incolore, parfaitement limpide. Et Andral de conclure :

« Cette observation présente l'exemple d'une véritable *apoplexie séreuse*, dont le début coïncida d'une manière bien tranchée avec la résorption de la sérosité précédemment accumulée dans le péritoine et dans le tissu cellulaire des membres. »

Cette découverte d'Andral, si importante au point de vue clinique, ne pouvait pas ne pas retentir sur la médecine dans les années qui suivirent. D'autres recherches furent faites : on constate, en premier lieu, qu'il peut apparaître, au moment de la résorption des œdèmes, au moment où se produit la grande polyurie curable de la guérison, du délire, de la torpeur, avec ou sans Cheyne-Stokes, pouvant conduire au coma et à la mort. Parfois, le tableau symptomatique est différent : ce sont des convulsions, ou encore, comme le signalait déjà Andral, une dyspnée avec expectoration rosée d'œdème pulmonaire.

Inattendus dans leur apparition, ces accidents se produisent généralement lorsque le médecin a quitté le malade, en annonçant à la famille la très proche guérison. Andral insiste sur la gravité de cette complication.

Toutefois, il existe des formes favorables et, en 1904, au début de mon internat, je me souviens avoir observé un malade qui, à la suite d'une résorption d'œdèmes très volumineux, au cours d'une néphrite aiguë, présenta successivement de la torpeur, une crise convulsive, une hémiplégie et un coma : malgré l'évolution rapide de ces symptômes impressionnants, il guérit, cependant, sans présenter ultérieurement aucune séquelle nerveuse des accidents dont il avait souffert.

Ces complications s'observent dans différentes circonstances, et nous en trouvons l'exposé dans le livre du professeur Achard sur *Les Troubles des échanges nutritifs* (1), qui réunit différentes observations rapportées, en 1904, à la Société médicale des hôpitaux de Paris. Elles s'observent, en premier lieu :

Chez les cardiaques : c'est, par exemple, l'observation de P. Merklen et J. Heitz, intitulée « Des accidents cérébraux qui surviennent au cours de la résorption de certains œdèmes » (22 janvier 1904) ; c'est la communication de H. Huchard « Note sur les accidents cérébraux de la résorption des œdèmes chez les cardiaques » (5 février 1904) ; c'est la communication d'Achard et L. Ramond, « Hémiplégie transitoire survenue pendant une diurèse médicamenteuse au cours de l'asystolie » (14 octobre 1904).

Elles s'observent encore chez les rénaux, chez les brightiques, et E. Hirtz et H. Lemaire en signalent l'importance dans une communication de juin 1904 intitulée « La résorption rapide des œdèmes. Polyurie et accidents cérébraux ». Barié, vers la même époque, rapporte un fait compa-

(1) Ch. ACHARD, *Troubles des échanges nutritifs*, t. I, Masson, édit., 1926.

rable, et Widal et Javal, en 1906, décrivent l'histoire d'une néphrite avec anasarques énormes qui perd, en quatre jours, 11 kilogrammes, à la suite d'un traitement par la théobromine et le régime déchloruré et qui, au cours de cette déshydratation, présente des crachats hémoptoïques, de la dyspnée, de la céphalée, du délire et une fatigue intense.

Chez un cirrhotique, P. Merklen et J. Heitz signalent des accidents semblables.

Toutes ces observations nous permettent d'affirmer que ce syndrome de la crise cérébrale des œdèmes de Merklen et Heitz s'observe non pas spécialement chez les rénaux, mais chez tous les sujets qui résorbent des œdèmes.

La pathogénie de ce syndrome n'a pas été encore éclaircie, et le professeur Achard le reconnaît lorsqu'il écrit : « La pathogénie en reste obscure. » J'ai classé les différentes interprétations que l'on en a données en cinq groupes ; nous allons voir, en les passant en revue, combien ces interprétations n'apportent pas satisfaction à l'esprit curieux qui cherche à expliquer les phénomènes :

1° Augmentation du travail du cœur : le cœur, sous l'effet d'une circulation plus intense de liquide, se fatiguerait et entraînerait des phénomènes de stase. Seulement, cette stase, nous ne la voyons jamais, et cette fatigue du cœur, nous ne l'observons pas.

2° La dilution du sang : sous l'effet de la traversée de ce liquide d'œdème se ferait une dilution anormale du sang, d'où un bouleversement du milieu humoral. En fait, cette dilution du sang n'a jamais été constatée, ou du moins ne se produit que d'une façon si limitée qu'elle ne peut retentir sur l'équilibre nerveux.

3° Choc par trouble colloïdal du sang : c'est la théorie de Vaquez, qui n'est, d'ailleurs, assise que sur des hypothèses.

4° La déchloruration augmenterait le pouvoir fixateur toxique des cellules cérébrales : cette pathogénie, proposée par le professeur Carnot, il y a de nombreuses années, s'appuie, elle aussi, plus sur une hypothèse que sur la réalité.

5° Et nous en arrivons à la dernière théorie qui accorde aux substances résorbées un pouvoir toxique. Or quelles sont, en réalité, les substances résorbées ? Celles qui se retrouvent dans les urines, il s'agit presque seulement de chlorure de sodium surtout et d'eau, la crise urinaire, au début, étant relativement peu toxique. Devons-nous penser, alors, que ce déplacement du chlorure de sodium puisse provoquer l'apparition de l'œdème cérébral, véritable hydropisie métastatique ? Cette conception, proposée par P. Merklen, s'appuie sur un argument indéniable : la possibilité d'observer ce déplacement sous forme de l'apparition d'épanchements pleuraux. Déjà Andral avait signalé, nous l'avons vu, ce déplacement vers une plèvre, et nous le trouvons encore signalé dans un travail de Lemierre et Jean Levesque (1923), dans lequel ces auteurs décrivent la formation d'épanchements pleuraux chez les asystoliques, en pleine polyurie digitalique.

Mais cette conception de l'œdème cérébral n'est pas positivement exacte, ni constante, puisque, dans l'observation que nous venons de rapporter, n'existaient ni augmentation du liquide céphalo-rachidien, ni œdème cérébral, ni distension des ventricules cérébraux : il n'existait qu'une congestion diffuse généralisée du cerveau.

INVESTIGATIONS CHIMIQUES. — Si aucune théorie classique ne nous offre satisfaction pour comprendre cette complication, peut-être l'étude complète du cas que nous venons d'observer peut-elle nous permettre d'apporter une solution au problème !

Nous avons insisté, déjà, sur le fait qu'il n'existait pas de méningite. Nous avons vu aussi qu'il n'était pas possible d'invoquer l'intoxication azotémique, l'azotémie étant à $0^{gr},38$.

En ce qui concerne le métabolisme de l'urée, l'azote total non protéique est à 0,232 ; l'azote résiduel normal à 0,134. Ce sont des chiffres normaux, qui prouvent que l'on ne peut invoquer ni une intoxication polypeptidique, ni une intoxication par des produits azotés dérivant d'une uréogénie hépatique imparfaite.

Les dosages des lipides n'offrent aucun intérêt : cholestérol, $1^{gr},50$; lipidémie normale à 6 grammes.

L'examen de l'équilibre chloré nous révèle une légère hyperchlorémie plasmatique de $3^{gr},83$; chlore globulaire, $1^{gr},63$; rapport du $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 0,42$. Cette légère hyperchlorémie plasmatique n'a, d'ailleurs, guère d'importance, car elle s'observe assez souvent sans retentissement cérébral.

L'équilibre des protides, au moment de cette manifestation convulsive, est à peu près normal, exception faite d'une légère hyposérinémie : sérum-albumine, 32,4 ; globuline, 43,2. Albumines totales, 75,6. Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 0,75$.

En somme, tous ces renseignements ne nous éclairent guère. Leurs nuances sont trop proches de l'état normal pour permettre la moindre opinion.

L'examen des urines, des trois litres d'urine éliminés pendant la nuit, nous sera-t-il d'un plus précieux concours ? Elles contiennent $7^{gr},50$ de chlorure par litre (ce qui fait, multiplié par 3, puisqu'il y a 3 litres, $22^{gr},5$ de chlorure de sodium par vingt-quatre heures), chiffre très important. L'urée est à 13 grammes par litre (ce qui fait, par vingt-quatre heures, 39 grammes). Le sujet était donc en pleine crise chlorurique et azoturique, en pleine crise de guérison, quand il a présenté ces accidents convulsifs.

Reste encore à nous demander si ces accidents n'ont pas été favorisés par ses *antécédents*. Il est, en effet, classique d'insister sur le fait que les manifestations nerveuses des crises urinaires apparaissent souvent favorisées par le terrain. C'était déjà l'opinion de Féré ; c'est l'opinion de Widal,

qui insiste sur l'importance des tares nerveuses, et celle de Dufour, qui signale la fréquence des convulsions infantiles dans les antécédents de ses éclamptiques.

Ces arguments se trouvent confirmés dans l'observation de notre malade, épileptique ancien, quoique sans crises depuis plusieurs mois. Il est vraisemblable d'admettre que ce terrain nerveux ancien ait favorisé l'apparition de ces grandes crises convulsives, sous l'effet du bouleversement chimique qui accompagne la crise urinaire.

Ceci posé, nous ne saisissons toujours pas la raison de ces crises convulsives, et nous en sommes réduits à de pures hypothèses. Nous ne pouvons invoquer la congestion cérébrale, puisque cette congestion peut être la conséquence des crises, et non l'élément déterminant. Il nous faut recourir à l'étude de l'inconnu de la crise urinaire.

L'INCONNU DE LA CRISE URINAIRE. — La maladie avec œdèmes se traduit par la rétention de l'ion sodium dans le système lacunaire et le tissu interstitiel (1). Or cet ion sodium n'est pas seulement fixé au chlore, il peut être fixé aux bicarbonates et carbonates alcalins. Il y a aussi dans la rétention comme dans l'élimination urinaire une dissociation entre l'ion chlore et l'ion sodium ; pendant l'évolution de la maladie, l'ion chlore est beaucoup plus facilement éliminé que l'ion sodium, le rapport $\frac{Na}{Cl}$ s'abaisse ; mais, au moment de la crise urinaire, l'ion sodium se libère brusquement et apparaît dans les urines en grande quantité : le rapport $\frac{Na}{Cl}$ s'élève, la guérison se traduit, donc, par la libération du sodium. On peut se demander, avec Bansi et Strecker, si, pendant l'évolution de la maladie, ce sodium, qui peut jouer le rôle de tampon alcalin, ne neutralise pas les sous-produits acides du métabolisme des protides. Au moment où la guérison survient, cet ion sodium est entraîné en dehors de l'organisme par la crise urinaire, ne peut-il pas en résulter une intoxication par ces produits acides du métabolisme protéique qui ne sont plus tamponnés. Avec cette manière de voir, inutile d'invoquer une métastase, le catabolisme tissulaire local suffit.

Or on peut invoquer l'intervention de toute une série d'amines toxiques apparaissant sous l'effet de la désintégration protéique. Je vous signale dans cette série : dérivé de l'imidazol, l'histidine, avec son dérivé décarboxylé, l'histamine ; dérivé de l'acide α-amino-propionique, la phénylalanine, son dérivé d'oxydation, la tyrosine, et son dérivé décarboxylé, la tyramine, toutes substances éminemment toxiques, dont la présence libérée dans les centres nerveux peut entraîner des phénomènes convulsifs ou des troubles nerveux d'une extrême gravité.

Mais, encore une fois, ce ne sont que pures hypothèses. Pour les justi-

(1) Voir pour ce sujet : *Syndromes et Maladies*, Les crises urinaires, p. 417 et 425, 1942, Masson, édit.

fier, il faudrait pouvoir faire une étude chimique des centres nerveux au cours de ces accidents. Mais cette étude est impossible dans les conditions où l'on observe ce malade, dans des circonstances aussi dramatiques et aussi foudroyantes. L'inconnue reste donc entière, le déterminisme de cette mort constitue encore un problème troublant, et rien n'est aussi pénible au médecin que l'apparition à l'improviste de cette complication qui, en quelques heures, terrasse un sujet en pleine évolution vers la guérison.

La guérison d'une maladie est aussi compliquée que l'évolution de la maladie. Mais, si nous possédons pour la compréhension de l'évolution morbide un certain nombre de jalons qui nous permettent de comprendre la succession des phénomènes, pour la guérison elle-même nous ne possédons rien, ou presque rien, et nous devons reconnaître que ce que nous connaissons le moins bien est souvent la façon dont nos malades guérissent. Et c'est encore plus le cas quand une mort aussi brutale survient lorsque tout fait prévoir une guérison prochaine.

NÉPHRITES CHRONIQUES [1]

Il n'est pas de maladie au cours de laquelle on assiste à la pénétration dans la clinique médicale des critères d'exploration aussi intimement que dans les néphrites chroniques. Dans la grande majorité des cas, ce sont, en effet, les méthodes d'exploration qui permettent d'en juger les caractères évolutifs et d'en fixer le pronostic.

LES CRITÈRES FONCTIONNELS ET LÉSIONNELS D'UN REIN ATTEINT DE NÉPHRITE CHRONIQUE

On possède différents types de critères fonctionnels et lésionnels : des critères extra-rénaux et des critères rénaux.

a. **CRITÈRES EXTRA-RÉNAUX.** — Ce sont tous les renseignements fournis, en général, par un examen médical complet.

En premier lieu, celui-ci met en relief des *phénomènes circulatoires*, dont la déviation et l'abaissement de la pointe du cœur constituent un symptôme important, témoins au niveau du cœur de l'existence d'une hypertension artérielle. Celle-ci, dans les affections rénales, et surtout dans les néphrites chroniques, a comme caractère d'être, à la fois, une hypertension maxima et une hypertension minima.

Au cours des néphrites chroniques, on peut observer encore, à l'auscultation, un bruit de galop et des signes d'insuffisance ventriculaire gauche, avec souffle passager d'insuffisance mitrale.

Dans d'autres cas, les phénomènes sont représentés par des *œdèmes*, mous, facilement dépressibles, blanchâtres, siégeant au niveau des extrémités déclives, mais aussi au niveau de la face, et prédominant au niveau des paupières. Ces œdèmes peuvent s'accompagner d'hydrothorax double et même d'ascite, car il s'agit d'une infiltration diffuse de tout le tissu cellulaire sous-cutané et des séreuses.

La *rétinite brightique* est une lésion d'une extrême importance au point de vue diagnostique et pronostique des néphrites. Elle se traduit par des lésions portant sur la macula, sous forme de plaques blanchâtres ou sous

(1) Leçon du 22 novembre 1942.

forme d'hémorragies en flammèches. Apparaissant de préférence au cours des néphrites chroniques avec hypertension et azotémie, elle témoigne de la gravité de l'évolution d'une néphrite chronique dans les mois qui suivent.

Enfin, ajoutons à ces symptômes les *signes toxiques* qui apparaissent à la période terminale des azotémies et qui se traduisent suivant les cas par une dyspnée *sine materia*, ou par une dyspnée de Cheyne-Stokes, par du myosis ou encore des accidents nerveux, depuis la crise convulsive à type éclamptique, jusqu'à la somnolence, à la torpeur et au coma.

b. **CRITÈRES RÉNAUX.** — Ceux-ci constituent le point le plus important de l'exploration de la fonction rénale.

1° **L'examen des urines.** — Les urines doivent être interrogées, d'une part, par l'étude de leur quantité, et, d'autre part, par l'étude de leur qualité.

La qualité s'exprime par la couleur, et l'on peut distinguer dans les néphrites chroniques la polyurie claire, qui s'observe au cours des néphrites hypertensives, et l'oligurie foncée, habituelle au cours des néphrites avec congestion rénale ou manifestations cardiaques consécutives.

L'albuminurie a, dans les néphrites chroniques, surtout pour caractère sa permanence : elle existe à tous les moments de la journée, se retrouve dans les urines au moment du réveil, permanence qui la distingue nettement des albuminuries intermittentes, qu'elles soient d'origine orthostatique, digestive, ou de fatigue, et qui, pour ces raisons, doivent être classées le plus souvent comme des albuminuries fonctionnelles et non pas lésionnelles.

Par contre, l'abondance de l'albuminurie ne constitue pas un facteur de gravité, car certaines albuminuries peu abondantes correspondent à des néphrites azotémiques, tandis que des albuminuries très abondantes peuvent s'observer au cours de néphrites sans aucun phénomène toxique. Ces dernières rentrent dans le cadre des « reins percés » de Bard.

Je n'insisterai pas sur la valeur de la concentration chimique des urines, car celle-ci dépend surtout de la traversée de l'eau.

Mais, par contre, l'examen histologique des urines prend une importance considérable : lorsque, dans le sédiment, se retrouvent des leucocytes et des hématies, c'est que les reins sont le siège de congestion diffuse ; lorsque le sédiment contient des cylindres granulo-graisseux ou cellulaires, ou leucocytaires, c'est qu'il faut craindre l'évolution dégénérative d'une néphrite ; par contre, lorsque les cylindres sont hyalins, ils ne témoignent d'aucun processus évolutif et peuvent se retrouver dans toutes les formes de néphrites chroniques.

L'examen microscopique au microscope polarisant permet, parfois, de déceler des corps biréfringents, donnant la croix de polarisation, mais il faut savoir que ces corps biréfringents ne se retrouvent que très peu

abondamment au cours des néphrites chroniques, tandis qu'ils abondent dans les néphroses lipoïdiques.

2° **La traversée de l'eau.** — La traversée plus ou moins facile de l'eau à travers les reins va déterminer des variabilités de la densité et témoigner ainsi d'un facteur d'élasticité fonctionnelle.

Les épreuves d'exploration, basées sur la diurèse provoquée, après ingestion d'eau, sont dues à des travaux français : travaux d'Albarran en 1903, puis, en 1910, travaux de Vaquez et de Cottet qui montrent que l'épreuve, pour être valable, ne doit pas seulement être quantitative, mais aussi qualitative. Actuellement, par simplicité d'exploration, les épreuves adoptées sont celles de Volhard, qui comprennent, en opposé, une épreuve de dilution et une épreuve de concentration.

L'épreuve de dilution consiste à faire absorber, le matin, à jeun, un litre et demi de liquide, à recueillir les urines de demi-heure en demi-heure, de 8 heures à midi. Ces urines, à l'état normal, doivent atteindre la quantité de 1 400 centimètres cubes dans la matinée, et la densité rester au-dessous ou au niveau de 1 001 et de 1 002.

L'épreuve de concentration nécessite une exploration plus prolongée. Le sujet est mis au régime sec — un demi-litre d'eau pendant vingt-quatre heures — et les urines sont recueillies toutes les quatre heures. La densité urinaire doit atteindre 1 025 si le rein est capable d'une concentration normale.

Ces explorations de la traversée de l'eau présentent l'inconvénient d'être troublées par des facteurs extra-rénaux : facteurs digestifs, sous la forme de vomissements et de diarrhée ; facteurs hépatiques au cours des cirrhoses ascitiques, et facteurs cardiaques au cours des insuffisances cardiaques décompensées. La technique est surtout utile pour l'exploration des petits rénaux, c'est-à-dire des sujets qui ne présentent pas encore de grands accidents toxiques.

3° **Les traversées colorantes.** — L'étude de la traversée colorante remonte aux premiers travaux d'Achard et Castaigne, en 1897, à l'aide du bleu de méthylène. Mais la technique actuelle se réclame des travaux de Geraghty et Rowntree, et consiste dans l'injection intramusculaire de 6 milligrammes de phénolsulfonephtaléine par centimètre cube. On recueille la quantité des urines sécrétées en soixante-dix minutes. Leur examen donne, chez le sujet normal, une élimination de 50 à 65 p. 100 après alcalinisation des urines. Mais souvenons-nous toujours que, chez les œdémateux, au cours de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance cardiaque, cette technique a moins d'intérêt et ne peut être consultée sans exposer à des erreurs.

4° **La traversée lipidique et l'équilibre protidique.** — Nous avons signalé la possibilité de rechercher dans les urines les corps biréfringents, c'est-à-

dire l'expression de la lipurie. Ces corps biréfringents sont augmentés considérablement, non pas au cours des néphrites, mais généralement au cours des néphroses. Pour la même raison, c'est au cours des néphroses lipoïdiques que le taux du cholestérol sanguine est augmenté, de même que le taux des lipides totaux. Il faut savoir, cependant, que, lors des néphrites chroniques, on peut observer, comme l'avaient signalé autrefois Chauffard et Widal, une augmentation anormale des lipides totaux et du cholestérol du sang, ce qui constitue un des caractères du syndrome protéo-lipidique des néphrites.

Au cours de certaines néphrites, les protides du sang sont troublés dans leur équilibre. Normalement, le taux total des protides est de 75, la sérine s'élevant à 45-55, la globuline à 25-30 et le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ à 1,20-1,80. L'abaissement de la sérine aboutit à l'abaissement de la tension osmotique des protides et peut être un symptôme important des néphrites chroniques qui s'accompagnent d'œdèmes, comme l'a si bien signalé le professeur Govaerts, de Bruxelles.

5° **La traversée chlorurée.** — C'est aux travaux de Widal, Lemierre et Javal que nous devons la notion du rôle du chlorure de sodium au cours des néphrites chroniques.

L'administration de chlorure de sodium augmente les œdèmes, tandis que sa diminution ou sa suppression permet d'en diminuer l'importance. Mais la chlorémie plasmatique, qui normalement est à 3gr,60, ne se modifie pas constamment au cours des néphrites chroniques, elle peut s'élever ou même s'abaisser, si bien que l'expression employée de néphrite chlorurémique ne se trouve pas être entièrement exacte, puisque la rétention chlorurée dans le plasma n'est pas un symptôme constant. L'infiltration tissulaire par les œdèmes sous l'effet du chlorure de sodium dépend d'un équilibre général de l'organisme et non pas d'une rétention chlorurée au niveau des reins.

C'est pour cette raison que les chiffres absolus de l'élimination urinaire n'ont pas grande valeur, mais, par contre, nous possédons, pour l'exploration chlorurée, deux méthodes très importantes :

Les pesées quotidiennes, — épreuve de Chauffard, — l'augmentation de poids étant le témoignage de l'apparition d'un œdème plus ou moins étendu ;

L'épreuve des échelons de Pasteur Vallery-Radot. Lorsqu'un sujet est au régime déchloruré, la courbe d'élimination chlorurée par les urines se maintient aux environs de 3 grammes, dessinant une ligne horizontale ; à un moment déterminé, ajoutons à ce régime 10 grammes de chlorure de sodium : pour que le taux des urines enregistre l'élimination de ces 10 grammes de chlorure de sodium en surplus, il faut attendre, en général, normalement, une durée de trois jours. C'est ce que Pasteur Vallery-Radot appelle les échelons des trois jours. Si l'ascension de la courbe est

prolongée, cette anomalie traduit une perméabilité diminuée des reins ; s'il y a ébauche d'échelon non soutenue, il faut conclure à une perméabilité presque entièrement abolie. Cette expérience n'a, d'ailleurs, de valeur que pour l'exploration des néphrites qui s'accompagnent d'œdèmes et non pas des néphrites sans œdèmes.

6° **La traversée de l'urée.** — La traversée de l'urée a une valeur dominante dans l'exploration des affections rénales.

Normalement, les chiffres absolus d'élimination urinaire d'urée par vingt-quatre heures varient aux environs de 24 grammes. On pourrait admettre que, lorsque cette valeur d'élimination diminue, l'urée est retenue en circulation, il n'en est rien, car, l'alimentation protidique étant réduite, l'abaissement du chiffre d'urée se réalise d'une façon régulière. L'étude des chiffres absolus de l'élimination de l'urée par les urines ne fournit donc pas un renseignement fidèle sur le mode de sécrétion de l'urée par les reins. Il faut interroger surtout l'équilibre de l'urée retenu dans la circulation.

Dans la circulation, l'urée se chiffre, normalement, à des taux de 0,25 à 0,45 par litre. Lorsqu'il existe une lésion rénale, l'urée s'élève et, comme l'ont montré Widal et Javal, l'élévation de l'urée est le témoin par son élévation de l'importance des lésions rénales.

Il en est même résulté une notion clinique : la valeur pronostique des quantités d'urée sanguine. Cette valeur pronostique, formulée par Widal, se schématise à peu près de la façon suivante :

de 1 à 2 grammes, la néphrite dure rarement un an ;
au-dessus de 2 grammes, rarement quelques mois ;
au-dessus de 3 grammes, le plus souvent quelques semaines.

Cette valeur de pronostic n'est pas aussi absolue qu'elle peut le paraître, car un chiffre par lui-même ne signifie rien. Il faut observer les conditions dans lesquelles cette élévation d'urée se produit, la durée pendant laquelle elle se maintient; en somme, connaître les conditions de réalisation de l'azotémie, avant de formuler les règles d'un pronostic.

Il faut savoir, de plus, que, lorsque l'azotémie atteint 4 ou 5 grammes, c'est-à-dire dans les grandes urémies, se dessine presque constamment une chute de la réserve alcaline, qui tombe de 50 centimètres cubes à 30 centimètres cubes, et moins encore, en raison directe de l'acidose qui résulte de l'état grave de la fonction rénale.

LES AZOTÉMIES EXTRA-RÉNALES. — Dans certaines circonstances, on peut observer des azotémies extra-rénales. Pour les soupçonner, il est nécessaire de mettre en relief les autres symptômes des néphrites.

Ainsi, lorsque, au cours d'un syndrome, existe une azotémie, mais sans albuminurie, cette azotémie doit être considérée comme suspecte et probablement d'origine extra-rénale. Elle peut être attribuable à une oligurie

des cardiaques, des diarrhéiques, des vomisseurs ; elle peut être attribuable à une hyperproduction d'urée dans des conditions fixées par le professeur Roch, de Genève, par suite d'absorption anormale de protides; elle peut être attribuable à un mauvais équilibre du sel, — azotémie par manque de sel de Rathery et Blum, qui disparaît lorsque les sujets absorbent la quantité de sel nécessaire. Enfin, j'ai montré avec mon collaborateur M. Herbain qu'au cours de certaines affections bénignes hépatiques s'installe une azotémie légère attribuable, surtout, à l'importance des substances uréifiables dosées en même temps que l'urée par la méthode de l'hypobromite. Cette azotémie hépatique est facilement dépistée quand on associe au dosage par l'hypobromite le dosage par le xanthydrol. Le xanthydrol, donnant le chiffre pur d'azotémie, n'expose pas à la cause d'erreur de l'hypobromite.

Je n'insisterai pas sur deux altérations en rapport avec l'existence en circulation sanguine des substances azotées non encore transformées en urée, et que l'on observe surtout au cours des néphrites arrivées à leur période terminale, en grande période d'urémie : c'est ainsi que la *polypeptidémie* fut observée au cours des néphrites graves par Cristol et Puech, et constitue un symptôme important pour le pronostic de ces maladies ; c'est ainsi que l'*azote résiduel* (NT — NU = NR) peut s'élever chez ces malades d'une façon considérable et pour les mêmes raisons.

Je n'insisterai pas non plus sur la rétention de l'acide urique, de la créatinine, des amino-acides et de l'ammoniaque, qui peuvent se trouver augmentés et qui rentrent, d'ailleurs, dans le cadre de l'azote résiduel.

Dans cet ordre d'idées, il est des techniques que nous employons peu et qui pourraient cependant fournir des renseignements précieux : parmi elles, rangeons la recherche de l'indoxylémie, qui s'élève constamment au cours des grandes néphrites rétentionnelles.

LES RAPPORTS HÉMATO-URINAIRES. — Plus connus, et d'une plus grande valeur, sont les rapports hémato-urinaires. Ces rapports ont pour but d'établir une relation entre le taux de l'urée retenue en circulation et le débit de l'urée dans les urines.

La première technique qui en fut donnée est celle de la *constante d'Ambard*. Cette constante d'Ambard répond à trois lois qui sont maintenant classiques :

La première de ces lois peut être formulée ainsi :

« Lorsque le rein débite l'urée à une concentration constante, l'urée dans le sang étant variable, le débit varie proportionnellement au carré de la concentration de l'urée dans le sang. »

La deuxième loi est non moins précise :

« Lorsque l'urée est à une concentration constante dans le sang et que le sujet débite l'urée à des concentrations variables, le débit de l'urée est

inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine. »

La troisième loi devient l'aboutissant nécessaire des deux premières : « Lorsque la concentration de l'urée dans le sang et la concentration de l'urée dans l'urine sont variables, le débit uréique varie en proportion directe du carré de la concentration dans le sang, et en proportion inverse de la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine. »

Il est incontestable qu'en clinique des lois pareilles, aussi mathématiquement charpentées qu'elles puissent paraître, sont appelées à des variabilités, à des inconstances qui sont la conséquence de la complexité évolutive clinique. Et cependant on a l'habitude dans certains cas de recourir à l'exploration de la constante d'Ambard. Celle-ci, normalement à 0,07, s'élève en pathologie à 0,20 et 0,40, et s'écrit :

$$K = \sqrt{\frac{Ur}{D \times \frac{70}{P} \times \frac{\sqrt{C}}{25}}}.$$

Pour qu'une constante soit juste, il faut que le sujet :

1° Soit à jeun, de préférence loin d'une période digestive, durant laquelle la circulation de l'urée est augmentée ;

2° Qu'il ait pris le matin à jeun 200 grammes d'eau de façon à diluer autant que possible ;

3° Qu'il soit couché, car l'oligurie orthostatique peut troubler les constantes.

On fait uriner le malade au début de l'expérience ; il faut qu'il vide sa vessie ; on lui prend du sang au bout d'une demi-heure et, après une heure, on recueille l'urine sécrétée pendant l'heure. On fixe dans le sérum et dans l'urine la concentration en urée ; pour calculer le débit de l'urée urinaire, on multiplie par la quantité qu'aurait urinée le sujet en vingt-quatre heures, d'après la quantité sécrétée en une heure. Si on se trompe de 5 centimètres cubes d'urine dans les prélèvements, la constante devient inexacte ; il faut donc parfaitement vider la vessie avant et après l'heure d'expérience, et, si on a affaire à un prostatique, il sera nécessaire de le sonder deux fois, ce que, malheureusement, on ne fait pas toujours.

Cette constante d'Ambard peut être utile en pathologie. Lorsqu'elle est bien faite, elle est un symptôme des plus précoces dans les lésions rénales. On peut observer, ainsi, des élévations de constante au cours des néphrites chroniques, avant l'apparition de l'azotémie, mais il faut savoir que, chez les cardiaques, chez les oliguriques et chez les urinaires prostatiques ou rétrécis de l'urètre, la constante d'Ambard est facilement troublée par des conditions anormales.

Les travaux d'Ambard constituèrent une véritable révolution en physio-pathologie moderne. C'est la première fois qu'on évaluait un fonctionnement viscéral suivant une formule mathématique. Toute surpre-

nante que paraisse cette manière de voir, elle exprime une vérité certaine. Aussi la méthode d'Ambard eut-elle ses variantes.

Les *coefficients d'épuration sanguine ou « clearance » de Van Slyke* en sont un exemple. La complication de la constante d'Ambard devait conduire à une simplification technique. Austin, Stillmann et Van Slyke règlent l'excrétion de l'urée en fonction du volume urinaire. En poursuivant leurs recherches à la fois chez l'homme et chez le chien, ils élaborent deux lois :

1° Avec un volume urinaire égal ou supérieur à 2 centimètres cubes par minute, l'excrétion uréique est directement proportionnelle à la concentration uréique du sang.

2° Avec un volume urinaire inférieur à 2 centimètres cubes par minute, l'excrétion uréique varie en proportion de la racine carrée du volume urinaire.

Il était écrit, depuis Ambard, que la sécrétion rénale était vouée à la formule mathématique. Et Van Slyke apporte deux formules :

Maximum blood urea clearance : au-dessus d'une excrétion de 2 centimètres cubes d'urine par minute :

$$Cm = \frac{\text{conc. urée urine} \times \text{vol. de l'urine en une minute}}{\text{concentration de l'urée sang,}} = 72 \text{ centimètres cubes.}$$

Standard blood urea clearance : au-dessous d'une excrétion de 2 centimètres cubes d'urine par minute :

$$Cs = \frac{\text{conc. urée urine} \times \sqrt{\text{vol. de l'urine en une minute}}}{\text{concentration de l'urée sang,}} = 54 \text{ centimètres cubes.}$$

Les chiffres obtenus expriment la quantité de sang débarrassé de son urée en une minute. Normalement, les *clearances* ont une grande marge d'oscillations, et Jean-François Porge (*Thèse Paris*, 1938) nous montre que, chez le même sujet, la *clearance* peut passer de 73 à 132 p. 100. Quels renseignements tirer de ces chiffres :

Un sujet présentant une *clearance* supérieure à 75 p. 100 est normal ;
Entre 75 et 50 p. 100 : fonction douteuse, mais pouvant être normale ;
Au-dessous de 50 p. 100 : altération fonctionnelle ;
— 20 — : grande néphrite rétentionnelle ;
— 10 — : signes cliniques d'urémie ;
— 5 — : échéance fatale prochaine.

Comparant la constante d'Ambard à la *clearance* de Van Slyke, Jean-François Porge conclut : « Les méthodes basées sur l'étude comparée du sang et de l'urine sont, avant tout, la recherche de la constante d'Ambard ou l'épreuve de Van Slyke. Ces épreuves sont parallèles dans la majorité des cas (75 p. 100). Néanmoins, l'épreuve de Van Slyke paraît plus sensible à traduire l'état de souplesse fonctionnelle du rein. Sa technique étant plus rigoureuse, sa formule plus simple, elle paraît plus apte à échapper aux causes d'erreur qui proviennent des variations du volume urinaire. »

Je n'insiste pas sur les autres techniques basées sur l'exploration hémato-urinaire : celle de Jules Cottet, par exemple, qui, certes, a sa valeur, mais qui est peu employée dans les conditions courantes de la clinique.

L'*épreuve de Rehberg à la créatinine* a son intérêt aussi, mais elle s'adapte à l'étude d'une substance ingérée et non pas à l'étude d'une substance naturelle comme est l'urée. Je l'ai étudiée avec mes collaborateurs Gajdos et Panayotopoulos : normalement, ce coefficient est très élevé, dépasse 120 centimètres cubes et peut atteindre 200 centimètres cubes et même plus. Nous l'avons même vu dépasser 250 centimètres cubes. Dans les affections rénales, le coefficient d'épuration sanguine à la créatinine tombe au-dessous de 50. Govaerts compare le coefficient d'épuration sanguine à la créatinine avec celui de l'urée, et connaît ainsi le volume du filtrat glomérulaire et le pourcentage de l'urée filtrée, réabsorbée au niveau des tubules. Cette technique est, d'ailleurs, plutôt une technique de laboratoire qu'une technique d'exploration courante.

De ces notions sur la concentration de l'urée, nous pouvons tirer cette conclusion : *lorsqu'il existe un trouble peu prononcé, lorsque l'azolémie n'est pas encore élevée, l'étude des rapports hémato-urinaires apporte des renseignements intéressants*, mais, *dès que l'azolémie atteint des taux de 0,70 à 0,80 et qu'elle s'élève au-dessus, le taux de l'azolémie suffit largement à renseigner le médecin sur les caractères évolutifs et le pronostic de la néphrite chronique observée.*

ÉTUDE DES OBSERVATIONS

Après cette mise au point des critères d'exploration, nous pouvons aborder l'étude de deux faits cliniques qui vont nous montrer d'une façon plus objective comment ces renseignements aident à l'édification du diagnostic et du pronostic d'une néphrite chronique.

OBSERVATION I — Elle se rapporte à une employée de bureau, âgée de trente-neuf ans, qui entre dans le service le 13 octobre 1942, pour un œdème généralisé.

Le 5 octobre, elle a absorbé à l'un de ses repas des coquillages qui ne lui semblaient pas frais. Le 7 octobre, un œdème important de la face apparaît au niveau des paupières, et cet œdème ne tarde pas à s'étendre aux membres inférieurs. Inquiète, la malade fait analyser ses urines, et l'analyse décèle une certaine quantité d'albumine. Le 8 et le 9 octobre, cette albuminurie persiste, mais la malade assiste à l'infiltration progressive de ses œdèmes. Elle consulte un médecin, le 10 octobre, qui attribue cet œdème et cette albuminurie à l'intoxication alimentaire. Elle garde donc la chambre pendant quelques jours, mais l'œdème continue à se généraliser, envahissant complètement les membres inférieurs et l'abdomen ; l'augmentation de poids passe en huit jours de 56 à 65 kilogrammes, et le 16 octobre, devant l'absence d'amélioration et l'infiltration progressive de tout son corps, cette malade entre à l'hôpital.

Nous sommes devant une femme dont l'état général se montre, en somme, assez satisfaisant, encore qu'elle ait maigri de 20 kilogrammes depuis un an, et qui se plaint surtout d'une infiltration œdémateuse de tout le corps.

A la découverte de l'abdomen, on observe des lésions de gale typique, qui doivent remonter environ à une quinzaine de jours. Mais c'est l'œdème surtout qui attire l'attention : volumineux, blanchâtre, gardant nettement l'empreinte du doigt, il infiltre les membres inférieurs, envahit leur racine, les lombes, les grandes lèvres, la peau de l'abdomen, même le milieu du dos. Les paupières elles-mêmes sont bouffies, gardent la trace du pincement. Il n'existe pas d'épanchement pleural et pas d'épanchement viscéral, si ce n'est, peut-être, une très légère ascite.

L'examen des urines les révèle relativement peu abondantes, — de 500 centimètres cubes environ, — de teinte foncée. Elles contiennent 1 gramme d'albumine.

Devant ces symptômes, on aurait pu admettre, comme le confrère qui avait examiné cette malade, que tous les accidents remontaient à l'intoxication alimentaire qu'elle avait subie au début de l'apparition de ses œdèmes, mais un examen plus prolongé permet nettement d'affirmer l'ancienneté de l'albuminurie : d'une part, il existe une hypertension artérielle qui, à son entrée, est à 22-12, puis à 19-11, — cette hypertension artérielle avec élévation considérable de la minima est déjà le témoignage de l'ancienneté d'une lésion rénale ; — mieux encore, la palpation du cœur révèle une pointe qui bat dans le sixième espace intercostal, traduisant l'existence d'un cœur à ventricule gauche hypertrophié. Cette hypertrophie ventriculaire gauche est confirmée par un orthodiagramme du cœur, qui donne un grand axe de 13 centimètres, une élévation considérable du point G et des signes incontestables d'hypertrophie du ventricule gauche.

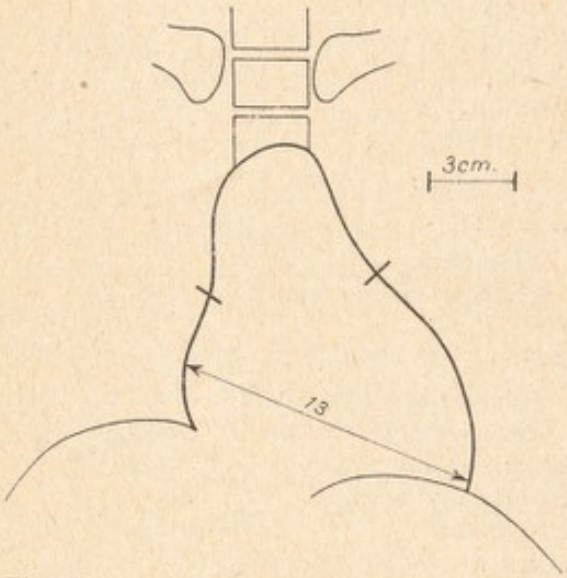


Fig. 71. — Orthodiagramme du cœur montrant l'hypertrophie du ventricule gauche et l'élévation du point G (obs. I).

Reprenant alors l'interrogatoire, nous cherchons, dans les antécédents de cette malade, s'il n'a pas existé autrefois des manifestations rénales. Elle a bien présenté, une fois déjà, une albuminurie lors de son unique grossesse, voici douze ans ; mais, si depuis cette époque elle n'a jamais fait examiner ses urines, nous apprenons, cependant, qu'il y a trois mois environ elle a souffert de douleurs lombaires pendant une quinzaine de jours ; aucune recherche d'albuminurie n'a été faite alors.

Elle est mariée, a un enfant bien portant, n'a jamais fait de fausses couches, n'a jamais eu de maladie vénérienne ; son Bordet-Wassermann est négatif. Elle ne présente comme anomalie qu'un nævus siégeant au niveau de la face, qui a été traité par la radiumthérapie, dont l'application semble avoir déterminé l'apparition d'une cataracte de l'œil, ayant nécessité ultérieurement une iridectomie.

Pendant le séjour de la malade dans le service, l'œdème disparut avec une extrême facilité, une crise urinaire apparut, et les tissus reprirent une constitution normale. Mais, à mesure que disparaissaient les phénomènes dus vraisemblablement à l'intoxication alimentaire, et si la tension artérielle subit un léger abaissement à 16 de maxima, l'albuminurie persista et, au moment de sa sortie de l'hôpital, cette femme, qui avait vu son poids retomber de 65 à 55 kilogrammes, qui présentait un excellent état général, restait encore albuminurique.

INVESTIGATIONS. — Si, maintenant, après avoir mis en relief l'ancienneté vraisemblable de cette albumine, l'absence de signes toxiques

nets, la présence d'une infiltration œdémateuse accidentelle et attribuable vraisemblablement à l'écart alimentaire et non à la néphrite, nous avons recours aux moyens d'investigation, nous les voyons apporter une série de renseignements importants que résume le tableau suivant :

	Observation I.	*Observation II.*
Cœur. Hypertrophie ventriculaire gauche	+	+
Extra-rénaux :		
Hypertension artérielle	22-12	20-13
Œdèmes	++	0
Rétinite		+
S. toxiques	0	0
Rénaux :		
Urines :		
Albuminurie	0,50	1
Examen du sédiment	0	Cylindres, leucocytes, hématies.
Eau :		
Dilution maxima	1 002	1 004
Concentration maxima	1 020	1 024
Phénolsulfone p. 100	65	35
Lipides totaux	8	7,5
Cholestérol	2,10	2,70
Corps biréfringents	0	0
Protides totaux	73	76
Sérum-albumine	47,20	45,60
Globuline	27,80	30,40
	R. : 1,8	R. : 1,5
Chlore globulaire	2,42	1,70
Chlore plasmatique	3,62	3,55
	R. : 39	R. : 47
Azotémie	0,33	0,70
Constante	0,08	0,24
Van Slyke cm³.	78	13,64

Sur ce tableau, où nous avons confronté nos deux observations, nous observons, en somme, que cette néphrite s'accompagne d'hypertension artérielle, d'hypertrophie ventriculaire gauche, mais sans aucun phénomène important adjacent au point de vue clinique, sans aucun phénomène toxique : l'albuminurie est, en particulier, à 0,50 ; l'examen du sédiment ne révèle ni cylindres, ni globules rouges, ni globules blancs ; l'étude de la traversée de l'eau met en lumière une traversée à peu près normale, avec une maxima à 1 002 dans la dilution pour 2 240 en quantité et une maxima à 1 020 dans la concentration pour 1 862 centimètres cubes en quantité.

La phénolsulfonephtaléine est normale à 65, les lipides totaux normaux à 8, le cholestérol légèrement augmenté à 2,10. Pas de corps biréfringents.

L'équilibre protidique est à peu près normal, 73 de protides totaux, 47,20 de sérum-albumine et 27,80 de globuline.

Le rapport chloruré est normal. Nous voyons donc que l'œdème présenté par cette malade n'est certainement pas en rapport avec sa néphrite, puisqu'on ne constate pas dans son sang une diminution de la sérum-albumine et pas d'inversion du quotient albumineux ; de même, son équilibre chloruré est normal.

Reste à étudier maintenant les phénomènes rétentionnels de la série de l'urée :

l'azotémie est à 0,33; elle est normale,
la constante d'Ambard à 0,08, elle est normale.
le Van Slyke en maxima est à 78 cc, il est donc normal.

Si nous récapitulons, alors, l'ensemble des moyens d'investigation appliqués à cette observation clinique, nous constatons que cette néphrite albuminurique hypertensive n'est pas du tout azotémique, se traduit, au contraire, par une élimination entièrement normale de la phénolsulfonephtaléine et de l'urée, comme c'est le cas lorsque la phénol est normale. Il n'existerait d'anormal que la légère élévation du cholestérol, qui ne suffit pas à affirmer une participation rénale.

Nous pouvons donc conclure que cette néphrite hypertensive ne s'accompagne d'aucun trouble important au point de vue fonctionnel du rein.

Lorsque cette malade, après ces explorations diverses, quitta le service, nous pouvions affirmer que l'œdème qu'elle avait fait était toxique, greffé sur un fond de néphrite chronique hypertensive, mais avec une déficience fonctionnelle extrêmement discrète, ce qui nous permettait de lui donner des conseils de reprise de ses occupations avec prudence, sans grande fatigue, avec surveillance de son alimentation, mais sans grande sévérité. Cette malade a besoin d'être observée de temps en temps, mais sa survie peut être prolongée.

Insistons, en passant, sur un caractère des néphrites chroniques hypertensives au début de leur évolution, que j'ai signalé avec mon père il y a de nombreuses années (1) : la constante d'Ambard peut être entièrement normale pendant une durée assez longue, et l'azotémie ne pas s'élever comme si l'hypertension artérielle constituait une réaction providentielle visant à favoriser l'élimination de l'urée. Ce n'est que lorsque l'hypertension artérielle s'abaisse sous l'effet de troubles cardiaques ou de troubles toxiques que la rétention uréique augmente et que les malades entrent dans la phase des réactions toxiques. Notre femme entre bien dans la catégorie de ces malades : elle est à la période où son hypertension arté-

(1) Ch. et N. Fiessinger, Évolution comparée de la tension artérielle et de la constante d'Ambard au cours de la néphro-sclérose (*Compte rendu des séances de la Soc. de biologie*, 8 novembre 1913).

rielle de néphrite suffit encore à assurer l'épuration parfaite de sa circulation sanguine.

OBSERVATION II

Toute différente est l'autre malade que nous allons opposer à la précédente.

ÉTUDE CLINIQUE. — Il s'agit d'une malade de trente-cinq ans, serveuse dans un restaurant, qui entre dans mon service le 15 octobre 1942, sur le conseil de son médecin, le Dr Grollet, qu'elle est allée consulter pour une lombalgie le 13 octobre.

Cette lombalgie, il a été facile d'en découvrir la cause, car, depuis de nombreuses années, cette malade est soignée pour une néphrite dont nous allons résumer rapidement les étapes :

En 1915, elle fait une scarlatine. Mais comme, à la suite de cette scarlatine, les urines ne sont pas examinées, on ne sait pas si l'albuminurie qu'elle a présentée ultérieurement provient de cette maladie infectieuse.

En 1926, à dix-huit ans, elle fait une première grossesse au cours de laquelle une analyse d'urines révèle une albuminurie massive qui l'oblige à suivre un traitement très strict ; elle ne présente aucun symptôme fonctionnel.

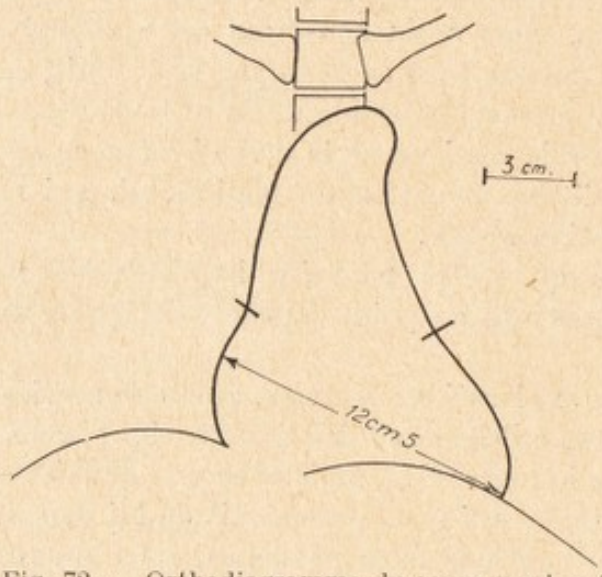


Fig. 72. — Orthodiagramme du cœur montrant une légère hypertrophie du cœur (obs. II).

Six ans plus tard, on lui trouve de nouveau de l'albuminurie au cours d'une grossesse tubaire qui entraîne une hystérectomie totale.

Entre ces deux grossesses, l'examen des urines n'a pas été pratiqué, et nous ne pouvons pas savoir si cette première albuminurie a été le prélude d'une néphrite. Mais, depuis 1932, la malade est régulièrement sujette à des vomissements, à des céphalées rebelles. Encore qu'aucun renseignement de laboratoire ne permette d'attribuer ces accidents à une atteinte rénale, il est vraisemblable que l'on aurait pu observer à cette époque des poussées de congestion rénale.

En 1937, à la suite d'une angine grave, qui dure cinq à six jours, elle fait des œdèmes généralisés, et c'est de cette époque que remonte l'apparition des douleurs lombaires prépondérantes à droite et qui, avec des rémissions et des exagérations momentanées, n'ont pour ainsi dire plus cessé.

En février 1942, la malade, souffrant des yeux, va consulter un oculiste qui diagnostique chez elle une rétinite hémorragique et décide de la traiter au cyanure de mercure. Ce traitement cyanuré n'était guère indiqué chez une malade qui était albuminurique, mais il n'est pas continué en raison de l'apparition d'épistaxis abondantes. La malade est hospitalisée à cette occasion une dizaine de jours.

J'insiste sur l'importance de cet examen du fond de l'œil de février 1942 : déjà il existe une rétinite hémorragique, et l'on peut formuler, dès cette époque, la gravité d'évolution de la néphrite.

De février à octobre 1942, cette femme se fait soigner pour ses douleurs lombaires, et divers examens sont pratiqués : on découvre une azotémie à 0,70, une constante d'Ambard à 0,19, une tension artérielle à 21,5-13. Ces examens mettent donc en relief l'existence d'une néphrite à la fois hypertensive et azotémique.

C'est dans cet état que la malade nous arrive à l'hôpital. Elle est pâle, fatiguée, se plaint de douleurs lombaires à prédominance droite, douleurs qui surviennent la nuit.

Sous l'effet du repos et du régime déchloruré, ces douleurs ne devaient pas tarder à diminuer très facilement. Mais cette malade présente, en plus, une albuminurie qui frappe par son importance, puisque les premiers examens signalent des taux d'albuminurie de 1 gramme et demi.

Pas trace d'œdème, ni céphalée, ni vomissements, aucun symptôme toxique.

Le cœur est régulier, à 70, sans bruit de galop, sans bruits surajoutés. Mais, par contre, la tension artérielle s'élève à 21,5-13, élévation considérable de la maxima, élévation encore plus manifeste de la minima, comme dans les néphrites chroniques.

Nous faisons un orthodiagramme du cœur, qui nous montre une légère hypertrophie du ventricule gauche, mais relativement peu considérable, puisque le grand axe du cœur est de 12^{cm},5.

Rien à signaler par ailleurs, si ce n'est un point douloureux dans l'hypocondre droit, dans la région de projection vésiculaire, sans que l'on puisse lui attribuer une importance quelconque et affirmer l'existence d'une lithiase.

L'examen du fond de l'œil révèle des exsudats périmaculaires, mais beaucoup moins nombreux qu'à l'examen précédent, symptôme important, cependant, qui prouve encore la gravité évolutive de la néphrite.

INVESTIGATIONS. — Ces faits établis, comme chez la malade précédente, consultons maintenant *les critères fonctionnels et lésionnels*, et voyons ce que nous pouvons en tirer (voir tableau, p. 280).

Nous sommes, tout d'abord, frappé par l'importance de l'hypertension artérielle. Chez cette malade, il existe incontestablement une néphrite hypertensive, mais cette néphrite s'accompagne de lésions de rétinite qui par elles-mêmes apportent un élément de pronostic d'une importance exceptionnelle.

Aucun autre phénomène toxique.

Les urines contiennent des cylindres, des leucocytes et des hématies, et par conséquent témoignent d'un processus rénal évolutif aigu.

La dilution maxima ne peut descendre au-dessous de 1 004 pour une quantité de 1 253 centimètres cubes : elle est donc diminuée. Mais la concentration maxima, à 1 024, se trouve être à peu près normale, pour une quantité de 1 145 centimètres cubes.

Signalons, en outre, le taux presque normal des lipides totaux, 7,5 ;

L'élévation légère du cholestérol, 2,70 ;

L'absence de corps biréfringents. Il ne peut être question, dans un cas pareil, de néphrose lipoïdique.

Les protides totaux sont à 76, la sérum-albumine à 45,60, la globuline à 30,40. Ce sont des chiffres qui prouvent un équilibre humoral à peu près parfait.

Le chlore globulaire à 1,70, le chlore plasmatique à 3,55 sont à peu près normaux et ne permettent pas d'affirmer des lésions importantes.

Il ne reste donc de vraiment pathologique que deux séries de symptômes : ceux fournis par l'exploration à la phénolsulfonephtaléine, dont le taux est de 35 p. 100, donc considérablement abaissé, et l'exploration de l'élimination de l'urée : l'azotémie est à 0,70, la constante d'Ambard à 0,24, et le Van Slyke à 13,64.

J'insiste beaucoup sur le fait que l'anomalie de sécrétion est beaucoup

plus manifeste lorsqu'on étudie les rapports hémato-urinaires que lorsqu'on étudie l'azotémie simple : une élévation à 0,70 n'a, en effet, rien de très exceptionnel et ne prouve pas une rétention d'urée importante. Par contre, une constante d'Ambard de 0,24 ou un Van Slyke de 13 sont déjà des signes d'une importance très significative.

Joignons à ces signes la rétinite, la présence de cylindres dans les urines, et nous avons suffisamment d'arguments pour conclure que cette malade présente depuis longtemps une néphrite, et que cette néphrite hypertensive est en voie nette d'aggravation, comme en témoigne la rétinite. Cette aggravation porte surtout sur les phénomènes rétentionnels : rétention colorante de la phénol, rétention importante de l'urée, plus manifeste quand on étudie les rapports hémato-urinaires que lorsqu'on s'adresse à l'azotémie seule.

Le pronostic en doit être des plus réservés, car cette malade, autant qu'on peut l'affirmer, va présenter une aggravation manifeste dans les mois ou l'année qui vont venir et peut tomber, d'un moment à l'autre, dans un état toxique rénal, avec élévation considérable de son azotémie.

OPPOSITION DES DEUX OBSERVATIONS. — On peut donc facilement opposer ces deux observations qui nous présentent des malades aux manifestations totalement différentes : la première avec ses œdèmes, ayant donné l'impression, tout d'abord, d'une néphrite plus grave qu'elle ne l'était en réalité ; la seconde, sans œdème et à la néphrite relativement bien supportée, donnant au point de vue de l'exploration du fond de l'œil et de l'étude de son équilibre uréique des symptômes qui prouvent une évolution grave progressive et nécessitant une surveillance minutieuse.

Ces deux premières observations nous font entrer immédiatement dans le cœur du sujet : l'étude des néphrites chroniques, et je voudrais, avant de clore ce premier chapitre, vous rapporter encore d'autres exemples plus complets et aussi plus complexes de néphrite chronique, et vous résumer l'état de nos connaissances au point de vue des classifications des néphrites chroniques.

AUTRES NÉPHRITES CHRONIQUES ET LA CLASSIFICATION DES NÉPHRITES CHRONIQUES (1)

L'évolution clinique des néphrites chroniques présente une telle variabilité, une telle inconstance de symptômes que les faits cliniques peuvent se montrer extrêmement divers et la comparaison n'en pas être toujours facile. Dans le chapitre précédent, nous nous sommes arrêté à la description nette de deux néphrites chroniques hypertensives, dont l'une présentait une élévation de la constante et du Van Slyke, tandis que l'autre s'accompagnait d'une azotémie normale. Dans ce chapitre, nous passerons en revue des faits comparables, mais cependant distincts, par le fait que nous les saisirons à une période plus avancée de leur évolution.

OBSERVATION III — Notre troisième observation se rapporte à un sujet de trente-cinq ans, charcutier, qui entre à la salle Saint-Charles, le 20 avril 1942, pour une gêne respiratoire apparaissant au moindre effort et aussi durant la nuit.

Depuis un an, il a maigri de 20 kilogrammes, mais c'est seulement depuis mars 1942, un mois et demi donc environ avant son entrée à l'hôpital, que sont apparus les symptômes importants de son histoire, sous la forme d'une dyspnée nocturne, qui existe aussi dans la journée à l'occasion des efforts. La nuit, cette dyspnée apparaît en plein décubitus, et généralement dans la première heure du sommeil, réveillant le malade en sursaut et nécessitant la position assise ; l'inspiration est difficile, superficielle, l'expiration prolongée.

Un médecin, consulté à cette époque, conseille au malade le repos et un séjour à la campagne ; ce séjour, qui dure trois semaines, n'est suivi d'aucune amélioration des phénomènes respiratoires, bien au contraire, et c'est pourquoi le sujet, de retour à Paris, se fait à nouveau examiner. On lui découvre, alors, une albuminurie.

La dyspnée, qui nécessite son entrée à l'hôpital, est une dyspnée permanente, au moindre effort, qui subit des paroxymes le soir ou au milieu de la nuit.

Pas d'angoisses véritables, pas de point de côté. Ni toux, ni expectoration. Pas d'œdèmes des membres inférieurs, pas de céphalée.

En somme, les symptômes se bornent à ce phénomène respiratoire.

Les *antécédents* ne sont guère intéressants :

A onze ans, il accuse une pleurésie séro-fibrineuse qui a guéri rapidement.

A douze ans, il aurait fait une adénopathie inguinale gauche, suivie d'une suppuration qui aurait nécessité un séjour de trois mois à Berck.

Il a été réformé en septembre 1939, pour un foie congestif.

Il n'a présenté ni rhumatisme articulaire aigu, ni maladies importantes.

(1) Leçon du 5 décembre 1942.

Il a une petite fille en bonne santé. Son père est mort d'érysipèle, sa mère de fausse couche.

En somme, antécédents relativement indemnes de causes d'affection rénale.

Lorsque nous l'examinons à son entrée à l'hôpital, nous constatons que la pointe du cœur bat dans le sixième espace intercostal, traduisant ainsi une augmentation incontestable du ventricule gauche.

A l'auscultation, les battements du cœur sont rapides ; la tachycardie oscille aux environs de 120. A la pointe, se perçoit nettement un bruit de galop. Le deuxième bruit est clangoreux à la base, mais nous n'entendons pas de souffle.

Les artères sont un peu dures, la tension artérielle de 18,5-8,5, le pouls est à 120

L'examen pulmonaire révèle des râles au niveau des bases, mais sans submatité.

Le foie mesure 11 centimètres et ne paraît pas augmenté de volume.

Il n'y a pas d'œdèmes.

Les urines sont jaune pâle, abondantes et contiennent de l'albumine.

Joignons à ces symptômes un examen du système nerveux entièrement négatif, et nous avons en main tous les symptômes fonctionnels.

Le malade est laissé au repos au lit : en quelques jours, la dyspnée disparaît, le bruit de galop se corrige, les bruits cardiaques deviennent normaux, le débit urinaire passe de 800 centimètres cubes à 3 litres ; l'albumine étudiée chaque jour tombe de 13 grammes à 0gr,35.

On pratique un dosage d'urée qui se chiffre à 0,90. L'examen à la phénolsulfonephtaléine signale un abaissement à 12 p. 100; le Wassermann est négatif, le rose bengale normal.

L'examen du fond de l'œil révèle, à cette même époque, du côté droit des lésions incontestables de rétinite sous la forme d'hémorragies anciennes et d'exsudats de la zone interpapillo-maculaire, tandis que l'œil gauche est à peu près normal.

Lorsque le malade nous quitte au mois de mai, nous possédons, donc, assez d'arguments pour lui fixer un pronostic et un traitement :

Le pronostic est celui d'une néphrite chronique hypertensive, légèrement azotémique, de pronostic réservé en raison de la lésion du fond de l'œil ;

Le traitement : éviter tout effort et toute fatigue inutile.

Le 11 mai 1942, à son dernier examen, le malade avait 1gr,15 d'urée dans son sang.

Nous ne le revoyons plus jusqu'au 4 novembre 1942 : à cette date, inquiet de la réquisition allemande, il vient chercher un certificat lui permettant de ne pas quitter la France. Il est incontestable que, dans l'état où il se trouve, ce départ est impossible. Nous l'hospitalisons et demandons tous les examens qui doivent permettre de fixer son bilan fonctionnel.

INVESTIGATIONS. — Ces symptômes, je les résumerai rapidement, ne faisant que citer ceux qui sont formellement positifs. Dans le tableau ci-contre, on complétera ces quelques notions :

L'hypertrophie ventriculaire gauche est nette. L'hypertension artérielle oscille entre 18,5-14, élévation de la minima très importante à signaler. Rétinite albuminurique.

L'albuminurie ne dépasse pas 0,35.

Nous constations une légère anomalie de la concentration maxima et de la dilution maxima. Pas de modifications importantes des protides sanguins, très légère élévation du cholestérol.

Le chlore globulaire et le chlore plasmatique ne soulignent rien d'important, sinon une très légère hypochlorémie plasmatique.

Enfin, signalons un abaissement de la phénolsulfone à 22 et une azotémie à 0,83.

	Obs. III.	Obs. IV.	Obs. V.	Obs. VI.	Obs. VII
	—	—	—	—	—
Hypertr. ventriculaire gauche..	++	+	+	++	
Hypertrophie artérielle.....	18,5-14	19-10	16-11	23-13	20-13
Œdèmes	0	++	++	++	+++
Rétinite	++	++			
Albuminurie.....	0,35	1	16 (poussée)	1	
Cylindrurie	0		0 (mais hématies), leucocytes		
Concentration maxima.....	1 014	1 011	1 015		
Dilution maxima	1 004	1 004	1 005		
Protides totaux.....	73	79	51		
Sérine	53	37	36,40	42,90	
Globuline	20,20	42	14,60	24,60	
	R. : 2,6	R. : 0,88		R. : 1,7	
Cholestérol	1,86	2,72	2,28		2,14
Lipides totaux	5	8	7,5		5,20
Chlore globulaire	1,62	1,84	2,13		
Chlore plasmatique	3,40	3,83	4,26		
	R : 0,49	R : 0,48	R : 0,44		
Phénolsulfonephtaléine. p. 100	22	5	90		
Azotémie	0,83	1,55	0,42	0,55	1,34
Azote résiduel		0,340			
Réserve alcaline.....	65				
Azote résiduel			0,205		
Corps biréfringents.....			+		

Ce malade est donc incontestablement atteint d'une néphrite azotémique à son début : je dis bien « à son début », car la réserve alcaline est seulement à 65. Il ne s'agit pas d'un urémique.

ÉVOLUTION. — Le malade sort de l'hôpital avec une documentation suffisante pour lui éviter un départ en Allemagne, mais nous le voyons revenir bientôt, le 30 novembre 1942, avec une symptomatologie beaucoup plus accusée.

La dyspnée est intense, le moindre effort impossible. Le malade est pris le soir et la nuit de crises dyspnéiques tellement violentes qu'à l'hôpital M. Grislain, interne de service, craint de voir apparaître un œdème aigu du poumon et institue la thérapeutique préventive nécessaire. Encore maintenant, malgré le repos au lit, l'état dyspnéique est tel que le malade présente, encore chaque soir, des menaces d'œdème aigu du poumon.

En l'examinant, nous retrouvons un pouls toujours rapide, une tension artérielle qui oscille aux environs de 18-13, un très gros cœur gauche et un bruit de galop incontestable qui s'entend nettement dans la région précordiale. Un orthodiagramme révèle un cœur gauche très hypertrophié, un cœur dilaté dans toutes ses dimensions.

Il s'agit, en somme, incontestablement d'une néphrite, au cours de

laquelle évoluent en parallèle une légère azotémie (le malade a actuellement une azotémie à 0,83) et une hypertension artérielle qui a fini par entraîner des signes de défaillance du ventricule gauche.

C'est cette note nettement cardio-vasculaire qui constitue la principale menace pour l'avenir, et il faut bien plus craindre que ce sujet ne devienne un cardiaque qu'il ne soit un rénal véritable.

Le diagnostic que nous formulons peut être ainsi résumé :

Néphrite chronique albuminurique hypertensive et azotémique, avec bruit de galop, insuffisance ventriculaire gauche, rétinite albuminurique (1).

OBSERVATION IV — Notre quatrième observation se rapporte à un sujet de quarante-neuf ans, dont l'histoire est toute différente

ÉTUDE CLINIQUE. — Ce sujet, métallurgiste, entre dans le service, le 2 novembre 1942, au matin, pour des œdèmes.

Tandis que les recherches d'albumine avaient plutôt été omises dans l'histoire précédente, ce malade-ci a été examiné, à ce point de vue, à plusieurs reprises :

En 1915, à l'occasion d'une vaccination de T. A. B., on pratique une première recherche d'albumine qui se montre négative.

En 1917, il est blessé à Verdun et reste exposé au froid avant d'être relevé : durant le traitement de cette blessure, on constate la présence d'albumine dans les urines.

Depuis cette époque jusqu'au 2 novembre 1942, le malade n'a jamais été hospitalisé, mais il a été suivi régulièrement par son médecin, dont l'attention a été attirée par sa tension artérielle et l'examen des urines : la tension artérielle est, en effet, très élevée à certains moments, puisqu'elle a pu atteindre 26-13 ; le sang contient 0,40 d'urée, et les urines 1gr,20 d'albumine. Au cours des dernières années, l'albumine a diminué progressivement dans les urines, l'azotémie se maintenant entre 0,65 et 0,75.

Ce malade est métallurgiste : il se surmène dans son métier, qui nécessite quatre à cinq fois par jour la montée de plusieurs escaliers avec des charges importantes. Il commence à présenter de la dyspnée à l'effort, parfois des accès de dyspnée nocturne et des maux de tête siégeant dans la région occipitale. Puis, il y a quinze jours environ, le 17 octobre, sous l'effet d'une fatigue plus marquée, ce sont des œdèmes qui apparaissent pour la première fois, ils s'installent aux régions déclives du membre inférieur, ne tardant pas d'ailleurs, dans les jours suivants, à remonter sur la face antérieure des jambes d'abord, au niveau du genou, au niveau des cuisses, à la racine des membres, puis ils envahissent le scrotum, la verge, et bientôt la paroi abdominale ; le ventre augmente de volume comme s'il existait une légère ascite.

Quand nous voyons ce malade, le 2 novembre 1942, nous sommes frappé de l'étendue considérable de son œdème, qui remonte très haut et envahit jusqu'à la paroi lombaire et la paroi abdominale.

Le foie n'est pas douloureux ; il mesure 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

La rate est normale.

L'examen cardio-vasculaire signale une pointe du cœur, abaissée dans le cinquième espace intercostal, mais nous n'entendons pas de bruit de galop.

(1) Le 12 décembre 1942, notre malade est pris d'une douleur atroce précordiale, avec angoisse et sensation de mort imminente. Le facies se décolore, les bruits du cœur s'assourdissent, le foie augmente brusquement de volume. Le 13 décembre, l'état grave persiste. Tension artérielle, 18-13. Une nouvelle douleur apparaît, aussi violente, mais moins brutale. Le pouls est accéléré, puis la tension artérielle est tombée à 11-5. La mort survient dans cet état. A l'autopsie, la cause de cette mort est découverte sous forme d'un hémopéricarde, par rupture de l'aorte dans son segment sus-sigmoïdien. Gros cœur de Traube. Petits reins atrophiés de 110 et 80 grammes, fortement granuleux, avec atrophie de la corticale, adhérence de la capsule et quelques kystes.

Par contre, s'il n'existe rien de particulier au niveau du cœur, les artères sont dures, sinueuses, roulant sous le doigt.

Le pouls est à 65. La tension artérielle à 19-10.

L'examen pulmonaire permet de retrouver aux bases des râles sous-crépitants qui éclatent au moment de la toux.

La percussion révèle une petite submatité de la base gauche.

Rien au point de vue neurologique.

Nous examinons les urines : claires, abondantes, oscillant aux environs de 2 litres par vingt-quatre heures ; elles contiennent à l'acide nitrique un disque d'albumine rosé peu abondant.

En résumé, il s'agit d'une néphrite chronique hypertensive, avec signes anciens de néphrite hypertensive, à début azotémique, qui brusquement s'est accompagnée d'œdèmes diffus.

L'examen du fond de l'œil, pratiqué dès son entrée à l'hôpital, a montré une rétinite azotémique et hypertensive bilatérale, prédominant à l'œil droit, avec des exsudats et des hémorragies en flammèches.

INVESTIGATIONS. — Reportons-nous maintenant au tableau (p. 287), et voyons les renseignements fournis par les moyens d'investigation :

Signalons, en premier lieu, l'hypertension artérielle, à 19-10, qui s'accompagne d'hypertrophie ventriculaire gauche, signalons aussi l'importance des œdèmes et la rétinite.

L'albuminurie oscille aux environs de 1 gramme, la concentration maxima et la dilution maxima sont toutes deux un peu anormales. Nous soulignerons en passant que le taux des protides, s'il est normal en ce qui concerne le taux des protides totaux, est anormal quant à la sérine tombée à 37, tandis que la globuline est à 48. Le rapport se trouve donc inversé aux environs de 0,88, au lieu d'être au-dessus de l'unité.

Rien d'important ailleurs : les lipides totaux sont normaux, le cholestérol est légèrement augmenté. Rien de particulier qu'une légère hyperchlorémie plasmatique. La phénolsulfonephtaléine, par contre, est très basse, à 5 p. 100. L'azotémie est à 1,55.

Joignons à ces symptômes l'existence d'un azote résiduel anormalement élevé à 0,34, et nous avons en main tous les symptômes nécessaires pour nous permettre d'affirmer chez ce malade l'existence d'une *néphrite chronique albuminurique hypertensive azotémique avec des œdèmes, attribuables surtout à l'existence d'une hyposérinémie.*

OBSERVATION V

ÉTUDE CLINIQUE. — L'observation suivante est non moins intéressante, du fait de sa complexité.

Il s'agit d'un sujet de trente-huit ans, qui entre dans le service, le 23 novembre 1942, pour des œdèmes apparus deux semaines auparavant. Ce n'est pas la première fois qu'il se fait hospitaliser pour une cause semblable, puisque, le 30 juin 1941, il est déjà entré dans le service pour des œdèmes généralisés et un prurit intense.

L'examen du cœur révèle alors un deuxième bruit claqué ; la tension artérielle est 14-8. Il n'y a pas de symptômes nerveux.

Les urines sont pâles, abondantes, ne contiennent pas de cylindres, mais 1 gramme d'albumine.

L'azotémie, à cette époque, est à 0,23.

En somme, il s'agit d'une albuminurie avec des œdèmes, sans aucun signe rétentionnel.

Six mois plus tard, le 27 décembre 1941, ce malade revient encore dans le service, pour des œdèmes volumineux.

Sa tension artérielle est toujours normale. L'étude fonctionnelle montre une albuminurie qui oscille entre 1 et 3 grammes, une phénolsulfonephtaléine normale, mais un Volhard anormal : le malade dilue jusqu'à 1 005 et concentre jusqu'à 1 017. Sa sérum-albumine, déjà à cette époque anormalement basse, à 32 grammes, explique dans une certaine mesure l'importance des œdèmes.

On conclut, en ce mois de décembre, à une poussée de néphrite congestive sur une néphrite chronique, et, après s'être reposé, le malade retourne chez lui, très amélioré et guéri de ses œdèmes.

Nous ne le revoyons plus jusqu'au 23 novembre 1942.

Aucun antécédent infectieux. Ce sujet n'a présenté ni fièvre typhoïde, ni scarlatine.

En 1926, il fait son service militaire au Maroc ; à son retour, deux ans et demi après, il est hospitalisé à Marseille avec une pleurésie sèche et une fièvre paludéenne qui dure huit jours.

En 1929, il part au Tonkin, puis séjourne en Chine, sans accidents notables.

De retour en France, cinq ans plus tard, il reprend son métier de charron.

En 1939, à l'occasion de la mobilisation, il est examiné d'une façon complète : c'est à cette époque que l'on découvre son albuminurie : en somme, vieille albuminurie dont le symptôme important et dominant est l'infiltration œdémateuse.

Quand nous le voyons durant le mois de novembre, les œdèmes sont considérables : occupant les deux jambes, ils remontent sur la paroi abdominale, dans le dos et même occupent la face, où ils viennent infiltrer les paupières.

L'examen révèle une légère ascite et un petit épanchement pleural au niveau de la base droite, avec congestion des deux bases, sous forme de petits râles sous-crépitants que l'on entend nettement après la toux.

A l'auscultation du cœur, dont la pointe bat dans le cinquième espace, on perçoit un deuxième bruit claqué. Mais la tension artérielle est de 16-10, les artères sont normales, le pouls est à 72.

Les urines sont peu abondantes, foncées, à reflets rougeâtres ; elles contiennent, à l'entrée du malade à l'hôpital, une assez forte quantité d'albumine : 16 grammes par litre. Puis, très rapidement, en quelques jours, les urines s'éclaircissent, et il se produit une diurèse abondante au cours de laquelle la quantité d'albumine tombe successivement à 3 grammes, 2 grammes et enfin 1 gramme.

Ce malade est actuellement un sujet atteint surtout d'albuminurie, mais ne présentant, en quelque sorte, plus d'œdèmes.

INVESTIGATIONS. — L'examen biologique pouvait, au premier abord, exposer à une erreur, car il y avait, chez ce malade, toute une série de symptômes qui pouvait faire penser à une *néphrose lipoïdique* : tout d'abord, l'absence de rétention azotée, la perméabilité normale à la phénolsulfonephtaléine, une élévation peu anormale du cholestérol à $2^{gr},28$, une hypertension artérielle relativement peu prononcée, et une diminution importante des protides à $36^{gr},40$. Mais, à ces symptômes, aiguillant le diagnostic vers la possibilité d'une néphrose lipoïdique, s'opposaient certains arguments :

C'est le taux des lipides totaux, qui ne dépasse pas $7^{gr},5$;

C'est l'existence dans les urines d'hématies et de leucocytes, permettant d'affirmer un processus congestif au niveau des reins ;

C'est, enfin, dans les urines la découverte de corps biréfringents, mais

peu abondants, et même très rares, ne s'agglomérant que dans certaines régions. Nous sommes loin de l'abondance en constellations diffuses de corps biréfringents que l'on observe au cours des néphroses lipoïdiques.

D'ailleurs, ce malade, à titre d'épreuve, a été soumis au traitement : extrait thyroïdien, 0,20, et viande, 100 grammes par jour, sans aucun succès. Tandis que ce traitement améliore la néphrose, il en est résulté chez notre sujet, au contraire, une aggravation avec augmentation rapide des œdèmes (3kg,500 en quatre jours) et une augmentation de l'albumine de 3 grammes à 6gr,50.

Il s'agit d'une *néphrite chronique, albuminurique, légèrement hypertensive, avec œdèmes, sans azotémie.* Le diagnostic est donc notablement différent du précédent, où existait une azotémie notable.

OBSERVATIONS VI ET VII

ÉTUDE CLINIQUE. — Notre sixième observation se rapporte à une malade qui est soignée à la salle Sainte-Madeleine et qui présente une néphrite œdémateuse avec hypertension.

Ce sont ces œdèmes qui l'amènent à l'hôpital, où nous lui faisons faire immédiatement tous les examens nécessaires (p. 287).

La tension artérielle est de 23-13.

L'urée sanguine oscille aux environs de 0,55.

Un abaissement relatif de la sérum-albumine à 42 grammes, de la globuline à 24 grammes, tout en expliquant l'importance des œdèmes, permet de soupçonner chez cette malade l'évolution d'une néphrite, accompagnée d'hypertension et de très légère azotémie.

Je n'insiste pas : non plus que sur cet autre malade qui pourrait prendre place encore dans cette même série nuancée et qui est hospitalisé actuellement salle Saint-Christophe.

Son albuminurie a débuté en septembre 1938. Actuellement, il présente de l'albumine et des œdèmes, mais il est, en outre, hypertendu, et chez lui l'auscultation révèle un bruit de galop très net. Son urée est à 1gr,34, et son cholestérol à 2gr,14.

Le taux des lipides ne dépasse pas 5gr,20 par litre, la sérine étant à 42 et la globuline à 30 (p. 287).

Si nous embrassons d'un regard, ces dernières observations, de la quatrième à la septième, qui, toutes, s'accompagnent d'œdèmes, nous les voyons s'opposer entièrement à la première observation publiée dans le chapitre précédent, où les œdèmes étaient dus à un incident digestif passager et non à la néphrite. Dans ces dernières observations, les œdèmes sont dus à la néphrite, mais ce sont plus ou moins nettement des néphrites hypertensives et même azotémiques.

CLASSIFICATION DES NÉPHRITES CHRONIQUES

Ces différentes observations vont nous permettre d'aborder maintenant un sujet plus précis : l'analyse des différents syndromes, et leur groupement avec les lésions rénales.

Le syndrome hydropigène peut correspondre au gros rein blanc, avec une dominante de dégénérescence des tubes.

Le syndrome hypertensif et azotémique peut correspondre soit à des néphrites mixtes, à petit rein blanc, soit à un petit rein rouge contracté, qui, tous deux, s'accompagnent d'angéiosclérose, de glomérulosclérose et de sclérose interstitielle (le premier avec, en plus, la dégénérescence des tubes).

Dans un travail récent, publié dans les *Archives médicales belges*, avec Leroux, j'ai repris l'étude de ces néphrites dans leur mode de classification. Nous avons confronté les syndromes cliniques et chimiques, d'une part, et les lésions anatomiques et histologiques, de l'autre. Seulement nous avons, autant que possible, étendu l'horizon de ces deux séries d'investigations : de même que, dans le temps, nous avons multiplié les moyens d'exploration, de même, dans l'espace, nous avons étudié histologiquement presque la totalité du parenchyme rénal, d'après une technique mise au point par le professeur Leroux. La raison des erreurs réside, en effet, dans une trop courte durée d'observation, comme dans une trop étroite étude histologique. En clinique, le médecin, dans ce tableau complexe qu'est l'évolution d'une néphrite chronique, doit isoler la *tonalité dominante* ; en histologie, l'anatomiste doit établir, dans la *somme lésionnelle*, la plus ou moins grande prépondérance d'une altération. Le néphron ne peut seul être consulté, c'est tout le rein, en entier, qui doit l'être.

Il existe deux grandes classifications des néphrites chroniques :

La classification anatomique ;

La classification fonctionnelle.

CLASSIFICATION ANATOMIQUE. — La *classification anatomique* ne tient compte que des lésions.

Des lésions dégénératives : c'est la néphrite dégénérative à gros rein blanc qui s'accompagne d'œdème, sans signe d'urémie ;

Des lésions scléreuses : c'est le rein rouge, contracté, de Bright, qui, lui, s'accompagne d'hypertension artérielle et de manifestations urémiques.

Entre les deux groupes, toutes les transitions sont possibles, suivant la prépondérance des lésions scléreuses sur les lésions dégénératives, et, dans les classifications plus récentes de Volhard et Fahr, nous voyons mise en relief l'importance des glomérulosclérose et l'importance des lésions vasculaires au cours des néphrites.

CLASSIFICATION FONCTIONNELLE. — A cette classification anatomique, Achard, Widal et leurs élèves ont opposé une classification fonctionnelle qui a été adoptée par Rathery et Froment (1) dans des travaux plus récents : « Cette classification a le mérite incontestable de placer la

(1) F. Rathery et P. Froment, Les classifications des néphrites (*La Presse médicale*, n° 24, 24 mars 1934, p. 473).

question sur son véritable terrain et de conduire à des données pronostiques, diagnostiques et thérapeutiques. On peut dire que cette façon d'envisager les néphrites a révolutionné de fond en comble les idées anciennes et fait sortir de l'enlisement résultant des classifications anatomiques. »

Et Rathery, sur ces mêmes bases, après avoir distingué les néphropathies simples, qui sont albumineuses, hématuriques ou hypertensives, oppose les néphrites avec œdème, qui sont aiguës, subaiguës ou chroniques, aux néphrites sèches azotémiques, qui sont aiguës ou chroniques.

C'est, en somme, la classification de Widal, Lemierre et Pasteur Vallery-Radot, où s'oppose la néphrite avec rétention chlorurée à la néphrite hypertensive et à la néphrite à rétention azotée, auxquelles Castaigne avait donné d'autres appellations : néphrite hydropigène pour la première, néphrite urémigène pour la dernière.

Or il semble bien que les néphrites hydropigènes et les néphrites parenchymateuses appartiennent au même groupe, de même que les néphrites hypertensives urémigènes, et les néphrites scléreuses ou interstitielles rentrent dans le même cadre, mais, comme l'ont très bien vu la plupart des auteurs, il n'y a pas, entre le syndrome fonctionnel et la lésion, un rapport assez étroit pour que l'on puisse constamment affirmer, sans risques d'erreur, après l'observation d'un syndrome clinique, la lésion que l'autopsie révélera.

Il est incontestable qu'il existe des faits purs qui, d'ailleurs, s'adaptent aussi bien à une classification anatomique, en néphrite chronique, dégénérative, et en néphrosclérose artérielle, ou primitive, qu'à une classification clinique, en néphropathie albumineuse, néphrite chronique avec œdème, néphrite chronique avec hypertension et avec azotémie. Mais, si l'on étudie avec soin la grande majorité des néphrites, tant au point de vue anatomique qu'au point de vue clinique, on s'aperçoit qu'elles échappent aux possibilités des cadres : les anatomistes, comme les cliniciens, sont dans l'absolue nécessité d'admettre des néphrites mixtes qui associent le processus inflammatoire ou dégénératif au processus scléreux, qui associent les œdèmes à l'azotémie et à l'hypertension.

Rathery et Froment écrivaient : « Ce sont de beaucoup les formes les plus fréquentes », et la fréquence de ces formes, qui échappent à une possibilité de classification, constitue un tel écueil que la conclusion de Lecorché et Talamon dans le *Traité de l'Albuminurie* conserve encore et toujours son exacte vérité : « Ni l'histologie, ni l'anatomie pathologique, ni la clinique ne sont capables de résoudre le problème posé depuis Bright. L'histologie est arrêtée par l'analogie des lésions dans les formes les plus diverses ; l'anatomo-pathologie, par la multiplicité des aspects fournis par l'autopsie ; la clinique, par la nécessité de reconnaître que tous les symptômes peuvent s'observer dans toutes les variétés. »

Nous nous arrêterons à cette phrase, en quelque sorte sceptique, de Lecorché et Talamon, pour étudier, à l'occasion de nos observations, la

classification des néphrites chroniques dans l'état actuel de nos connaissances.

Si, comme dans nos dernières observations, on assiste au mélange en quelque sorte du syndrome hydropigène au syndrome azotémique et hypertensif, c'est que le schéma classique n'est pas toujours possible, et que l'opposition des faits n'est pas certaine.

Mais, en plus, il n'est pas douteux qu'il peut s'observer une infidélité lésionnelle, c'est-à-dire qu'il n'est pas toujours possible, par le tableau clinique, de prévoir la nature dominante des lésions.

1° L'absence de concordance apparente entre la clinique et la lésion résulte de la multiplicité des facteurs lésionnels à l'origine des symptômes.

Rathery et Froment constatent cette absence de concordance, mais ils n'en apportent pas les raisons. Leur affirmation se borne à nier tout simplement : « Nous nous refusons à admettre que les troubles de sécrétion chlorurée et azotée soient caractérisés par des altérations spéciales portant sur des tissus déterminés. » A notre avis, la non-concordance peut avoir plusieurs raisons : ou bien l'indépendance absolue des deux phénomènes, ou l'absence de spécificité *exclusive* dans ces relations. Que savons-nous actuellement sur le déterminisme anatomique des symptômes des néphrites ?

L'*hématurie* peut relever de deux raisons incontestables :

La rupture glomérulaire, qui représente l'ancienne lésion dominante de ce que l'on a appelé l'apoplexie rénale et que Fahr met en relief ;

La tubulite ; exemple : ces hématuries de certaines néphrites toxiques avec intégrité glomérulaire (Oberling).

L'*albuminurie* peut venir soit d'une transsudation glomérulaire, et son abondance est minime, formée alors surtout de sérum-albumine, soit d'une exsudation tubulaire avec présence de cylindres granuleux ou granulo-graisseux.

L'*hypertension artérielle* des néphrites apparaît comme une conséquence directe et indirecte de la lésion rénale. Expérimentalement, la cause dominante à l'origine est mise en relief par les expériences de Goldblatt, sous la forme d'un déficit circulatoire rénal. On sait maintenant que la substance hypertensive ainsi libérée, qui est vraisemblablement la rénine de Tigerstedt et Bergman, est strictement d'origine rénale, mais, en plus, associe son action avec celle de l'adrénaline libérée sous l'effet de l'excitation splanchnique. L'existence, dès lors, entre la cause rénale et l'effet vasculaire d'un facteur intermédiaire rénal ou surrénal explique toute la gamme des variétés d'association possible. Petite cause, grand effet. Grande cause, petit effet. On a tort, à l'occasion du traitement chirurgical de l'hypertension artérielle, de ne pas tenir compte de ces contingences.

En face d'une hypertension artérielle, rien ne permet actuellement, pas plus en clinique qu'en exploration biologique, d'exclure absolument le facteur rénal, pas plus que rien n'autorise l'affirmation exclusive du facteur rénal. Et encore, si l'on cherche au niveau du rein les lésions qui accompagnent cette hypertension, nous en voyons de quatre ordres :

1° Dans certaines néphrites dégénératives, exceptionnelles d'ailleurs, l'unique atteinte des tubes contournés (dégénérescence cytolytique ou graisseuse).

2° La sclérose glomérulaire avec tous ses stades, depuis la péricapsulite simple jusqu'à la sclérose massive du « pain à cacheter ». C'est de beaucoup la lésion la plus importante des néphrites chroniques hypertensives. En faisant le compte des glomérules scléreux, nous les voyons osciller entre 80 et 20 p. 100 dans les néphrites hypertensives plus ou moins azotémiques. Bien entendu, on peut observer une sclérose glomérulaire assez étendue dans des néphrites qui ne sont plus hypertensives sous l'effet d'une insuffisance cardiaque terminale ou d'un syndrome toxique dominant, avec vomissements ou diarrhée. C'est dire que la lésion peut exister sans le symptôme. Mais aussi certainement, mais très rarement, comme dans les néphrites aiguës, l'hypertension artérielle peut apparaître sans aucune sclérose glomérulaire.

3° La sclérose vasculaire s'associe souvent à la précédente, c'est la sclérose des artérioles. Quelquefois, la trame artérielle s'entoure de faisceaux de périartérite. Les glomérules les plus voisins sont scléreux, les plus éloignés relativement épargnés. Avec l'hypertension, ce sont les mêmes relations que pour la sclérose glomérulaire.

4° La sclérose diffuse interstitielle. Celle-ci est moins étroitement liée à l'hypertension artérielle. Quand elle accompagne la sclérose glomérulaire, elle en possède la même signification. Mais elle peut être ou plus ou moins dense, ou plus ou moins localisée, formant de véritables pyramides scléreuses qui expliquent les irrégularités granuleuses du cortex rénal. On peut dire alors que son extériorisation symptomatique apparaît comme la conséquence de sa densité, de son extension, et surtout de la fréquence de ses atteintes glomérulaires par péricapsulite d'abord, affectant ainsi sur le glomérule une évolution centripète.

Le syndrome œdémateux des néphrites chroniques s'observe surtout dans les néphrites dégénératives ou, mieux, parenchymateuses. Dans la conception première de Widal et de ses élèves, le chlorure de sodium est entravé dans sa sécrétion rénale. Il s'accumule dans le sang, d'où rétention chloruro-sodique et hyperchlorémie, se trouve ensuite rejeté dans le tissu interstitiel où se fait comme conséquence un appel d'eau, d'où l'œdème. Cette conception s'appuyait sur une constatation clinique : la diminution de l'élimination urinaire du chlorure de sodium, d'une part, et l'augmentation des œdèmes après surcharge saline ou leur diminution dans le régime déchloruré, de l'autre.

Des critiques se firent jour : l'existence des rétentions chlorurées sèche

(Ambard et Beaujard), la rareté de l'hyperchlorémie dans les néphrites, la possibilité, au contraire, de l'hypochlorémie. Le chlore, et, par là, le chlorure de sodium, ne venait donc pas buter contre l'obstacle rénal.

Et c'est alors qu'est intervenu, après les recherches de Starling et de Govaerts, le rôle de la tension osmotique des protides. Dans les néphrites œdémateuses, la tension osmotique des protides s'abaisse sous l'effet de la raréfaction de la sérum-albumine. Autour de cette sérum-albumine se groupent toutes les recherches modernes. Sous l'effet de son abaissement, l'eau transsudée dans les capillaires artériels sous l'effet de la pression hydrostatique, suivant la conception de Starling, n'est plus rappelée dans le capillaire veineux. En nous aidant des ultrafiltrations, avec R. Tiffeneau, Panayatopoulos et Mlle Gysin, en 1939, nous avons montré que, sous l'effet de la baisse de la sérum-albumine, la connexion chloro-protidique semblait diminuée et que non seulement l'eau traversait, mais entraînait avec elle une surcharge chlorée. Le liquide des espaces lacunaires dans l'œdème a une charge chlorurée plus élevée que le plasma du sang circulant. Il y a donc bien rétention de chlorure de sodium, mais la raison réside non dans le rein, mais dans la baisse de la tension osmotique des protides.

Comme le processus est le plus souvent le même dans les cirrhoses, les cachexies ou les œdèmes de carence, il a en quelque sorte perdu son critère rénal. C'est le même œdème que l'on observe dans toutes ces maladies. Alors pourquoi dans les néphrites le complexe oligurie, hypochlorurie, œdème se réalise-t-il avec cette constance ?

La raison en est double : obstacle apporté à la traversée de l'eau d'une part, déperdition d'albumine de l'autre. Dans les néphrites chroniques, il sort par les urines souvent plus de sérum-albumine que de globuline. Sur 7gr,50 d'albumine, Rathery dose dans une de ses observations 5gr,30 de sérine. Il en résulte forcément un déséquilibre du milieu sanguin. Calculons qu'une perte quotidienne de 7 grammes d'albumine par litre d'urine peut constituer par jour une perte de 15 grammes. L'alimentation et la fonction viscérale ne peuvent assurer la compensation. Si on prend ces 15 grammes aux 350 grammes des protides totaux des 5 litres de sang circulant, dont 200 grammes environ sont formés de sérum-albumine, il peut en résulter un déséquilibre humoral et, par là, une diminution de la tension osmotique des protides et des œdèmes. Dans ce processus, certes, intervient tout l'organisme, mais c'est le rein qui est le *primum movens*, et c'est la raison qui nous fait repousser l'affirmation d'Ambard : « La néphrite avec œdème serait donc à rayer du chapitre des néphrites. »

Ce n'est pas tout : sous l'effet du retentissement cardio-vasculaire, ces œdèmes se compliquent. A la baisse de la tension osmotique des protides s'associe l'élévation de la pression hydrostatique du ralentissement circulatoire. L'œdème prend alors une pathogénie complexe, et c'est bien ce que l'on observe à la phase terminale des néphrites. A cette époque,

l'œdème n'est plus la traduction d'un type spécial anatomo-clinique de néphrite.

Le *syndrome azolémique* est plus spécifiquement rénal. Certes le ralentissement circulatoire sous l'effet d'une défaillance fonctionnelle du cœur, certes des facteurs passagers, fièvre, troubles digestifs avec vomissements ou diarrhée, peuvent en exagérer l'importance, mais c'est le grand mérite de l'École française, avec Achard et Widal, d'en avoir montré la valeur et la signification. Une néphrite aiguë toxique ou infectieuse, une néphrite chronique surtout dans les formes hypertensives et sans œdèmes peuvent être rencontrées à son origine. Or, dans le premier cas, il s'agit d'une lésion tubulaire et, dans le second cas, d'une lésion glomérulaire.

Il serait inopportun de rappeler les conceptions admises sur le rôle réciproque de ces deux éléments du néphron que sont le glomérule et le tube contourné. D'après les physiologistes contemporains, à la suite de Cushing et s'appuyant sur les microdosages de Weran et de Richards sur la grenouille et l'intoxication de la préparation cœur-reins-poumons de Starling et Verney par l'acide cyanhydrique, le glomérule laisse transsuder l'urée, comme les chlorures et le glucose à la concentration sanguine, et, durant la traversée tubulaire, par suite d'une réabsorption d'eau, l'urée se trouve concentrée, comme les chlorures, tandis que le glucose est entièrement absorbé. Ainsi, schématiquement, l'urine glomérulaire, concentrée à 0,50 d'urée par litre, passe à 25 à 30 grammes par litre dans le tube contourné. Ces faits, qui découlent des constatations expérimentales, s'appliquent imparfaitement à l'homme. En effet, on ne comprendrait pas que dans les néphrites du sublimé où le glomérule est le plus souvent indemne, et où le tube contourné est en pleine dégénérescence, on puisse observer une oligurie avec hypo-azoturie et azotémie. Ce serait le contraire que l'on devrait observer, ou du moins la polyurie avec azotémie.

Il faut admettre à l'appui de ces faits de physio-pathologie, tout en acceptant la possibilité de retentissements réflexes, que, si le tube contourné jouit « en doublure » d'une même influence, tout en conservant sa fonction normale d'absorption d'eau, comme l'irrigation vasculaire est la même et que les capillaires du tube sont issus du glomérule par le fameux système porte rénal, il puisse s'établir pour l'urée une espèce de balancement fonctionnel, et c'est probablement la raison qui explique que l'azotémie puisse s'observer durant des néphrites aussi éloignées au point de vue lésionnel que les néphrites aiguës infectieuses et toxiques, et que les néphrites chroniques avec sclérose vasculaire ou glomérulaire. L'azotémie apparaît ainsi comme la conséquence de lésions complexes d'importance variable. Il en résulte aussi des significations cliniques différentes.

2° L'intervention des facteurs extrarénaux dans le déterminisme des grands syndromes rénaux.

Nous venons de voir combien la physio-pathologie des néphrites déborde l'appareil rénal. L'organisme tout entier y prend sa part, et c'est un argument de plus en faveur de la non-spécificité rénale de ces syndromes. Nous avons vu le rôle des splanchniques et des capsules surrénales dans l'hypertension, l'influence de la stase circulatoire sur le déterminisme de l'albuminurie, de l'hypoprotidémie sur la production des œdèmes, de la stase circulatoire, des vomissements et de la diarrhée dans l'exagération de l'azotémie, sans tenir compte des troubles de l'uréogénie hépatique qui, théoriquement plus que pratiquement, pourrait troubler l'importance d'une azotémie rénale.

Il peut s'établir aussi entre les différents syndromes rénaux des *discordances* en quelque sorte compensatrices. C'est ainsi que l'hypertension artérielle des néphrites chroniques nous a paru intervenir pour enrayer l'évolution d'une rétention uréique. En 1913, j'ai montré (1), avec mon père, Ch. Fiessinger, que, pendant une longue période évolutive des néphrites, l'hypertension semble nécessaire pour assurer une constante uréo-sécrétoire normale. Quand l'hypertension cède sous l'effet de troubles fonctionnels cardio-vasculaires, l'azotémie commence à apparaître. Certes, ce rôle suppléant de l'hypertension, admis aussi par Rathery et Froment, n'est pas toujours aussi évident, et dans de nombreux faits on voit côtoyer hypertension et azotémie sans qu'on puisse saisir l'influence favorable de la première sur la seconde.

Si nous devions établir entre les symptômes des néphrites une hiérarchie, ceux où le facteur rénal prédomine au détriment des autres facteurs sont surtout l'albuminurie et l'azotémie. L'hypertension est plus complexe ; quant aux œdèmes, c'est très indirectement qu'ils se rattachent à la pathologie des néphrites.

Ainsi, si nous avons établi la complexité anatomique en face des symptômes, l'étude des facteurs extrarénaux nous apporte la preuve de la complexité pathogénique de ces mêmes symptômes.

3° La rareté des prototypes cliniques.

Et cependant ils existent ! Pour prendre la classification de Rathery et Froment, qui ne fait, en somme, que compléter la classification de Widal, Lemierre et Pasteur Vallery-Radot, on rencontre bien dans leur pureté des néphropathies sans insuffisance fonctionnelle où l'on peut classer les

(1) Ch. et N. Fiessinger, Évolution comparée de la tension artérielle et de la constance d'Ambard au cours de la néphrosclérose (*Compte rendu des séances de la Soc. de biologie*, 8 novembre 1913).

formes albuminuriques, hématuriques et hypertensives, et des néphrites, les unes avec œdèmes, les autres avec azotémie, avec, dans les premières, une forte albuminurie, des urines peu abondantes et foncées, mais, par contre, à la fois une tension artérielle, une azotémie et des perméabilités colorantes normales ; avec, dans les secondes, une albuminurie peu dense dans des urines claires, une hypertension artérielle variable et une azotémie constante et lentement progressive, mais, par contre, sans œdèmes. Une ancienne conception de Bard opposait les deux genres de néphrites : *néphrites à reins percés*, *néphrite à reins fermés*. Et la fermeture ou l'ouverture s'appliquait moins à l'eau qu'aux substances toxiques.

Ces prototypes de néphropathies et de néphrites se rencontrent, nous en possédons des exemples dans nos observations, mais, dans la grande majorité de ces cas, il faut admettre que le rein présente des lésions en rapport avec les conceptions dualistes de Johnson, Lecorché et Charcot, qui, dans un schéma, opposent le gros rein blanc avec dégénérescence parenchymateuse et le petit rein rouge avec sclérose glomérulaire, vasculaire ou interstitielle, tout en signalant que le caractère « petitesse » peut résider non dans le volume global de l'organe, mais dans l'étendue de la zone corticale. Nous ne reviendrons pas sur les détails de ces descriptions classiques. Il nous suffira de dire que, cliniquement, nous avons pu prévoir la nature des lésions anatomiques de nos malades. Il existe bien des types anatomiques qui prennent corps avec les caractères cliniques.

Et nous ajouterons qu'en plus de ces néphrites il existe bien des néphroses lipoïdiques avec tous leurs caractères cliniques, chimiques et anatomiques, dont le diagnostic est facile et permet d'affirmer la personnalité, et qui doivent prendre place *à côté* des néphrites et non dans leur corps.

4° *La fréquence des complexes.*

Ce sont bien ces complexes qui ont justifié toutes les discussions et toutes les opinions. Néphrites mixtes, avaient dit les premiers les anatomistes, avec leur petit rein blanc, dont le volume exprimait la sclérose et la couleur la dégénérescence. Et, de cette façon, ils associaient les œdèmes, la forte albuminurie à l'hypertension et à l'évolution toxique. Néphrites mixtes, avait dit Dieulafoy, au point de vue clinique; néphrites mixtes, avaient classé Rathery et Froment, où ils associent les œdèmes à la rétention azotée avec les nuances chimiques : hyperchlorurémie pour un premier type, hypochlorurémie pour un troisième, rétention chlorurée sèche prouvée par l'hyperchlorurémie pour le deuxième. Rathery et Froment vont même jusqu'à donner à ces formes mixtes un caractère clinique autonome : azotémie progressive, hypertension élevée, œdèmes, pronostic réservé avec « déchéance profonde des lésions rénales associée à son retentissement sur tout l'organisme ».

Or la variété de ces néphrites mixtes est faite de multiples raisons de

discordances symptomatiques ou lésionnelles, symptomatiques et lésionnelles. D'après nos faits personnels, nous les classerons en :

Complexes par combinaison ;

Complexes par manque.

1° ***Complexes par combinaison.*** — Dans un premier groupe, il faut comprendre les faits où une *néphrite hypertensive* avec hypertrophie ventriculaire gauche s'accompagnant d'une *azotémie* progressive fait en même temps de *volumineux œdèmes* avec hyperchlorémie ou hypochlorémie plasmatique, hypoprotidémie et hyposérinémie. Ce sont des faits fréquents. Dans ces cas, l'étude anatomique fait le plus souvent observer des reins atrophiques, avec sclérose glomérulaire, vasculaire et infiltration diffuse du stroma, et cette lésion typique des néphrites hypertensives azotémiques s'associe à une dégénérescence granuleuse ou granulograisseuse comme celle que l'on peut observer dans les néphrites dégénératives.

Dans une de nos observations de ce type, nous avons trouvé anatomiquement, comme le fait a été rapporté, une tuberculose caséeuse limitée d'une pyramide avec une néphrite chronique diffuse et glomérulosclérose, une distension des tubes par des protides coagulés donnant l'aspect pseudo-thyroïdien signalé par Maurice Favre et Levrat dans ce qu'ils ont appelé le *rein vasculaire* et une dégénérescence graisseuse de nombreux tubes contournés.

Dans un deuxième groupe, nous aurons les combinaisons de *néphroses lipoïdiques et de néphrites*. Ces faits comprennent non pas le syndrome lipido-protidique des néphrites chroniques, mais nettement l'adjonction à une néphrose lipoïdique typique d'une symptomatologie de néphrite qui progressivement se complète ; il peut y avoir succession ou adjonction de l'une à l'autre; en tout cas, il y a intrication. Ce sont les *néphroses-néphrites intriquées* sur lesquelles, avec Fauvet (voir *Diagnostics difficiles*), nous avons récemment attiré l'attention, et dont F. Rathery a rapporté deux exemples (1). On peut observer la même combinaison avec la dégénérescence amyloïde, comme l'ont signalé Abrami, Mme Bertrand-Fontaine, Lichtwitz et Laudat. En somme, s'il y a nettement un cadre isolé pour néphrites et néphroses, on peut observer l'intrication des deux maladies autant par leurs symptômes et leurs réactions biologiques que par leurs lésions. Ce sont justement ces faits qui, pendant quelques années, ont créé la confusion et retardé certains auteurs français à admettre l'autonomie clinique et anatomique des néphroses.

2° ***Complexes par manque.*** — Le manque peut intéresser la clinique comme l'anatomie, comme l'une et l'autre à la fois. Nous en avons collectionné des faits que l'on peut grouper en différents chapitres :

(1) F. Rathery, Néphrites et néphropathies (*Leçons cliniques*, 1934-1936, Baillière, édit., 1937).

Néphrite azolémique, mais sans hyperlension, c'est un fait qui n'est pas exceptionnel et où l'on peut invoquer une insuffisance cardiaque avec insuffisance mitrale comme cause de la chute tensive. Et cependant il s'agissait d'une néphro-angéio-glomérulo-sclérose ;

Néphrite avec œdèmes, sans albuminurie, sans hyperlension et sans azolémie. Anatomiquement, néphrite scléreuse atrophique avec angéiosclérose et dégénérescence granuleuse des tubes.

D'autres combinaisons sont possibles : manque de symptômes ou manque de subordination lésionnelle. Certes, dans ces faits, toute corrélation devient impossible. Une première raison réside dans ce que nous avons étudié plus haut, dans la pluralité pathogénique des symptômes.

Une deuxième raison découle d'une notion importante : la lésion anatomique peut exister sans la symptomatologie habituelle, en somme de l'existence de ce que l'on peut appeler les *néphriles inapparentes.*

Le fait est fréquent pour la néphrosclérose. Nous avons vu des néphroscléroses avec glomérulosclérose et angéiosclérose sans autre symptôme qu'une hypertension artérielle, ou même sans hypertension artérielle et sans albuminurie. Et cependant ces lésions rénales constatées soit après biopsie, soit après autopsie, quoique très manifestes, ne s'étaient accompagnées d'aucun signe d'insuffisance rénale autant clinique que biologique : en particulier, pas d'azotémie, pas d'élévation de la constante uréo-sécrétoire, pas de modification de la concentration et de la dilution des urines, pas de modification de la perméabilité à la phénolphtaléine. Il en résulte donc l'infidélité des critères cliniques et biologiques. Certaines néphrites restent entièrement latentes.

On voit ainsi se multiplier à l'infini les raisons de complexité et de discordance, et c'est la raison de la personnalité d'une néphrite. Pour la faire rentrer dans un cadre aussi bien clinique qu'anatomique, il faut forcer les faits et ne pas tenir compte des nuances.

LES DIFFICULTÉS D'UNE CLASSIFICATION CLINIQUE OU PHYSIO-PATHOLOGIQUE OU ANATOMIQUE

Une classification scientifique s'établit sur des critères constants et de même nature, qu'elle soit géologique, botanique ou zoologique. Et, dans cette classification, les hybrides sont l'exception. Dans les classifications médicales, où l'esprit humain a apporté le même besoin de sérier les faits, il faut reconnaître que la difficulté est bien plus grande ; les circonstances diverses qui impriment aux maladies leur cachet sont si différentes, si nombreux, et les facteurs réactionnels si variés que les critères de classification changent, caractères cliniques, étiologiques, évolutifs, anatomiques, suivant l'étage de cette classification. Autant dire que l'on se comporte comme si, dans une classification botanique, on faisait intervenir le ter-

rain, le climat et la structure microscopique. Et c'est bien pourquoi, à la première Réunion de la Société de pathologie géographique, en 1931, à Genève, je me suis élevé contre la solidité d'une classification des cirrhoses. « Une classification de cet ordre sera toujours artificielle, convenant à un schéma d'enseignement plus qu'à un esprit exigeant et méthodique qui tient à ne pas s'échapper des réalités des faits d'observation. » Et c'est bien à la même conclusion que l'on aboutit en étudiant les néphrites.

Dans certains faits, d'ailleurs rares, la pureté clinique et même anatomique autorise une classification prototypique. Mais, dans la grande majorité des circonstances, les faits échappent à toute classification. Le critère pronostique et thérapeutique s'établit sur les groupements symptomatiques. C'est la raison qui avait poussé au début Widal et son école à parler non de néphrite, terme qui entraînait la notion de type morbide, mais de syndromes dont les combinaisons diverses sont possibles. De même, ces groupements de syndromes correspondent à des groupements de lésions, dont la « somme » infiniment variable, autant par le retentissement sur la fonction des reins que sur celle de l'organisme tout entier, explique plus ou moins parfaitement, plus ou moins totalement, la nature et le mode des groupements cliniques. Si on se reporte aux critiques soulevées contre les classifications anatomiques par les partisans des classifications cliniques, ces mêmes critiques, absence de constance, absence de fidélité, se retrouveraient aussi patentes contre les classifications cliniques ; c'est qu'elles s'appuient non sur des concordances, mais sur des discordances. Les néphrites offrent un riche matériel à toutes ces discussions. Et c'est bien pourquoi, encore pendant longtemps, cette classification des néphrites restera un sujet de discussions entre les biologistes, les anatomistes et les cliniciens.

***

Ces arguments, que j'ai réunis avec mon excellent collègue et ami le professeur R. Leroux, avec lequel je travaille à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu dans une communauté d'esprit parfaite, montrent combien le médecin, dans l'observation des néphrites chroniques, doit se contenter d'enregistrer les faits cliniques et les renseignements fournis par l'investigation biologique ; c'est de leur confrontement qu'il tirera son diagnostic et son pronostic. Pour lui, l'affirmation lésionnelle n'a pas d'importance. Peu lui importent les lésions. Les observations que nous avons groupées plus haut établissent la richesse de la variabilité des néphrites. Une néphrite ne ressemble jamais à une autre néphrite. Les prototypes sont rares. La complexité des déterminismes explique la complexité des tableaux cliniques. C'est à la clinique de montrer la richesse infinie de ces complexes, à l'opposé de la pathologie, qui simplifie, qui schématise, souvent au détriment de la réalité, pour créer des cadres qui éclatent sous la pression de la réalité.

ULCÈRES DE LA PETITE COURBURE [1]

Depuis l'introduction dans la pratique médicale de la radiologie, les ulcères de la petite courbure ont pris une importance d'autant plus grande que leur diagnostic peut être fait plus précocement, et leur traitement orienté d'une façon plus précise. Leur nombre est assez considérable, puisque, depuis le mois de juillet 1940, et uniquement à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, nous avons pu réunir un ensemble de 17 cas. Entre ceux-ci s'établissent bien des points communs, certes, mais aussi des différences importantes. C'est à leur étude que nous allons consacrer cette leçon, en n'insistant, toutefois, que sur les faits les plus curieux et les plus intéressants, pour tenter d'en dégager un enseignement pratique, tant au point de vue diagnostique qu'au point de vue thérapeutique.

CURIEUSE HISTOIRE D'UN ULCÈRE LATENT DÉCELÉ PAR UNE INTOXICATION

OBSERVATION I — Notre première observation se rapporte à un homme de soixante-quatre ans, plombier-couvreur, qui entre à l'hôpital, le 14 octobre 1941, pour des maux d'estomac remontant à un mois environ, et dont la cause semble être accidentelle.

Gastrite caustique. — Le malade nous apprend, en effet, qu'il y a un mois sa fille avait préparé pour le repas un ragoût aux carottes, mais que, par une malheureuse méprise, elle avait remplacé la farine qu'elle devait incorporer à sa sauce par trois cuillerées à soupe de « poncette », produit à récurer les fonds de casseroles, donc renfermant des substances caustiques. Il avait faim et se résigne à manger de ce ragoût, auquel les autres convives ne veulent pas toucher.

Je vous signale, en passant, que l'analyse de cette « poncette », pratiquée par M. Girard, chef de laboratoire de chimie pathologique de l'Hôtel-Dieu, a donné les résultats suivants:

« Une grosse fraction de la poudre est insoluble, et formée vraisemblablement de détersif à base de silicate. La fraction soluble est représentée par du carbonate de sodium. Le titrage de l'alcalinité a été effectué sur la fraction soluble et exprimé en CO^3Na^2. L'alcalinité correspond à un poids de carbonate de sodium égal à 13,25 pour la fraction soluble de 100 grammes de la poudre envoyée. »

Aussitôt après ce déjeuner, le malade est pris de violentes douleurs, de brûlures, son appétit est coupé net, et non seulement il ne peut manger de ragoût le soir (le chien de la maison lui-même n'y voulut pas toucher), mais il reste dans un état de complète anorexie, jusqu'au moment de son entrée à l'hôpital, donc pendant un mois.

(1) Leçon du 20 février 1943.

Durant les deux jours qui suivent le repas, les matières sont sanglantes, les nausées se répètent, et le malade ne peut rien avaler, même pas un morceau de pain : à la moindre tentative, il ressent, après une légère douleur à l'œsophage, de vives brûlures à l'estomac. Il semble donc qu'à cette époque il n'ait pas fait de sténose œsophagienne et que toute la symptomatologie se soit bornée à ces manifestations gastriques.

Lorsqu'il nous arrive, un mois plus tard, nous sommes frappé, au premier abord, par son amaigrissement, par son état anémique très prononcé : nous verrons, d'ailleurs, que l'examen de sang pratiqué quelques jours plus tard devait révéler un taux de



Fig. 73. — Ulcère de la petite courbure. Radiographie du 18 octobre 1941 montrant sur la petite courbure la niche en « tête de champignon » (obs. I).

2 080 000 globules rouges, pour 9 000 globules blancs. Il se plaint de douleurs violentes, siégeant au niveau de l'estomac, apparaissant dès l'ingestion alimentaire, persistant pendant toute la période digestive, à peine calmées par les poudres alcalines. Cette douleur siège dans l'épigastre, irradie vers la région abdominale inférieure et même un peu dans le dos.

L'examen ne nous apporte pas de renseignements importants :

Le foie mesure 16 centimètres sur la ligne mamelonnaire ;

La rate est percutable ;

Le cœur est normal ;

La tension artérielle à 14-8.

Nous découvrons, en examinant le sujet, une cicatrice de pleurotomie, témoin ancien d'une pleurésie suppurée que le malade a présentée en 1919.

L'IMAGE ULCÉREUSE. — Examen, en quelque sorte, négatif. Mais nous demandons une épreuve radiographique et, sur les clichés, apparaît, alors, nettement, une *niche demi-circulaire de grande taille*, qui siège au niveau de la petite courbure. Cette niche avait déjà été observée dans un premier examen fait en ville antérieurement. La voici, telle que la décrit le Dr Lagarenne à l'Hôtel-Dieu, le 18 octobre :

« Très grosse niche en « tête de champignon », située à la partie moyenne de la portion verticale de l'estomac, plutôt sur le versant postérieur, petite courbure. La douleur est vive à la pression à ce niveau. Une encoche se dessine sur la grande courbure, en regard de cette grosse niche. Le bord gauche du pylore est déformé, étalé, et attiré



Fig. 74. — Ulcère de la petite courbure. Radiographie du 13 novembre 1941 montrant la régression considérable de la niche (obs. I).

en dedans par des adhérences rétractives parties de l'ulcus situé en regard. Le passage pylorique en est très gêné, l'estomac réagit par des contractions violentes. A d'autres moments, les contractions s'arrêtent, et le bas-fond gastrique se dilate en cuvette. »

Nous pouvons donc affirmer que ce malade présente un ulcère géant de la petite courbure, apparu, semble-t-il, d'après l'interrogatoire, après l'ingestion de « poncette ».

Pendant son séjour à l'hôpital, qui s'étend du 14 octobre jusqu'au 16 décembre, le malade est mis aux poudres alcalino-terreuses, à la belladone, aux injections d'amino-acides, ou de peptone diluée par voie veineuse, et nous le voyons progressivement s'améliorer, tolérer l'alimentation, prendre du poids et passer de 44 kilogrammes, poids auquel il était tombé (des 62 kilogrammes qu'il pesait auparavant), à 49kg,600, le 16 décembre. Il ne souffre plus, et nous constatons aux rayons X la *disparition presque complète* de la niche géante que nous avions aperçue dans les premiers jours. Il ne reste plus sur la petite courbure, à la terminaison de la portion verticale, avant la portion

horizontale, qu'une très petite niche, que nous avons toute raison de supposer en voie de disparition. Le malade sort en apparence guéri de l'hôpital (fig. 74 et 75).

Étude de cette observation. — Nous étions à ce point convaincu de sa guérison qu'une présentation fut faite, à cette époque, dans le service, sous le titre d'ulcération gastrique due à l'ingestion d'un produit caustique. La suite de son histoire devait nous montrer notre erreur.

Le 19 janvier 1942, il revient nous voir pour de nouvelles douleurs, entièrement identiques aux douleurs initiales, survenant un quart d'heure après l'ingestion d'ali-



Fig. 75. — Ulcère de la petite courbure. Radiographie du 12 décembre 1941 montrant la disparition presque complète de la niche en bas de la portion verticale de la petite courbure (obs. I).

ments, accompagnées de nausées, mais sans vomissements. L'amaigrissement atteint déjà 4 kilogrammes.

L'examen nous montre un sujet amaigri, fatigué, sans autres indices importants. Le foie déborde très légèrement le rebord costal. La palpation réveille une douleur nette dans la région épigastrique.

Un examen radioscopique, pratiqué immédiatement, après ingestion de baryte, révèle, alors, au niveau de la petite courbure, à l'endroit où nous avions vu se dessiner précédemment la première lésion, *une niche profonde*, d'apparence pédiculée, au niveau de laquelle la palpation provoque un point douloureux. Cette niche n'atteint pas les dimensions de la première, mais se trouve beaucoup plus étendue que la niche présentée par le malade à sa sortie de l'hôpital. Pendant le séjour en ville du sujet, la niche d'ulcus pylorique s'est donc considérablement développée, nous apportant ainsi la preuve que l'amélioration constatée n'avait rien de définitif.

Le malade est mis au repos et au traitement médical, quand, dans la nuit du 24 au 25

il est pris brusquement d'un malaise intense, puis d'un vomissement de sang très abondant, rouge vif : il s'agit incontestablement d'une hématémèse. Il est très pâle, très fatigué, sa tension artérielle est tombée à 11,5-6. Le pouls est à 80. Mais la douleur de la région épigastrique s'est plutôt calmée.

L'anémie est très prononcée, mais ne tombe pas au-dessous de 2 210 000 globules



Fig. 76. — Ulcère de la petite courbure. Radiographie du 4 février 1942 montrant de nouveau la niche de la petite courbure (obs. I).

rouges, pour 5 100 globules blancs, et une formule à peu près normale, dont je ne vous signale que le taux des polynucléaires neutrophiles à 80 p. 100. On lui fait une injection de sérum isotonique.

L'ULCÈRE EST ANCIEN. — Alors, en l'interrogeant avec insistance, nous apprenons

qu'il a déjà présenté, autrefois, il y a trois ans, bien avant l'histoire de la « poncette » donc, des vomissements semblables ; mais il n'y avait pas prêté attention, ne souffrant alors aucunement de l'estomac, et n'avait pas cru devoir nous les rapporter. Il ne s'agit plus d'ulcération toxique par la « poncette », mais bien d'une ulcération ancienne et sur laquelle l'ingestion de « poncette » n'est intervenue que comme une circonstance passagèrement aggravante.

Après ces accidents, le malade, mis au même traitement que précédemment, s'améliore rapidement ; son azotémie est normale ; son uricémie oscille aux environs de 0gr,10 ; et, le 1er mars, nous le faisons opérer ; le 20 mars, le malade nous quitte, complètement guéri.

La gastrectomie. — La pièce retirée montre nettement, au niveau de la petite courbure, l'*ulcère* cause de toute cette histoire : il s'agit d'un ulcère de moyenne dimen-

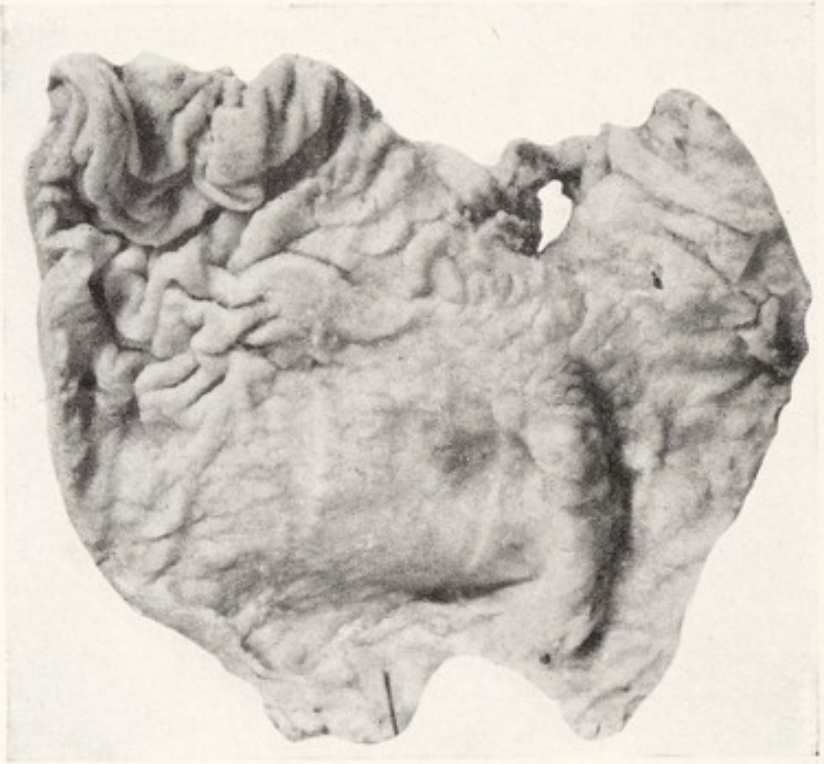


Fig. 77. — Ulcère de la petite courbure. Pièce opératoire. L'ulcère se voit au milieu de la petite courbure. C'est un ulcère à fond plat et à bords peu surélevés (obs. I).

sion, 1 centimètre et demi environ de diamètre, qui est loin d'atteindre les dimensions de l'ulcère que nous avions vu au premier examen radiographique, ou même au troisième. C'est un ulcère à bords légèrement surélevés, à fond très plat, qui ne saigne pas.

L'*examen histologique* révèle que nous avons affaire à un ulcère déjà ancien. L'ulcère sectionne nettement toute la muqueuse et le chorion, et va s'appuyer contre la musculeuse. Celle-ci est peu infiltrée de cellules inflammatoires. Sur les bords de l'ulcère, la muqueuse et à son niveau la sous-muqueuse sont très infiltrées de leucocytes mononucléaires et polynucléaires. Les vaisseaux sont dilatés, les lésions s'étendent jusqu'à la région du chorion et du muscle. Dans toute la région musculaire profonde, au niveau du fond de l'ulcère, il s'est produit une infiltration fibreuse particulièrement marquée, qui apporte le témoignage de l'ancienneté de la lésion.

Donc, en résumé : ulcère ancien, ayant saigné autrefois, et dont l'évolution est restée remarquablement latente, jusqu'au jour où l'ingestion de

poncette est venue déclencher une aggravation subite, inattendue et impressionnante.

CONCLUSIONS. — De cette observation, qui nous servira d'exemple-type, nous pouvons tirer déjà un certain nombre de conclusions :

Tout d'abord, ce fait qu'*une niche géante de la petite courbure peut être de nature nettement ulcéreuse et ne pas relever d'un néoplasme.* La meilleure preuve en est apportée par la régression des dimensions de la niche sous l'effet du repos et du traitement.

Une niche géante ne correspond pas forcément à un ulcus géant : en témoigne l'ulcère de moyennes dimensions par rapport aux dimensions de la niche.

Enfin, souvenez-vous que la *régression radiologique n'est pas toujours la traduction fidèle d'une régression anatomique* ; notre malade était cliniquement et radiologiquement en voie de guérison lorsque son évolution s'est brusquement aggravée ; or il s'agissait d'un ulcère ancien et fibreux à l'examen histologique qui, certainement, ne s'était pas amélioré. Il est donc dangereux d'affirmer la guérison d'un ulcus en ne se basant que sur les symptômes cliniques et sur les symptômes radiologiques. Il faut, pour que cette guérison soit réelle, le précieux facteur du temps.

A cette occasion, arrêtons-nous un moment à ces niches géantes non cancéreuses de l'estomac.

LES NICHES GÉANTES NON CANCÉREUSES

Relativement peu fréquentes, elles ont été signalées toutefois par un assez grand nombre de chirurgiens et de médecins : c'est ainsi qu'Hartmann et M. Renaud en signalent de plus de 4 centimètres ; Burger et Megrell en signalent une de 6 centimètres sur 11 centimètres ; Peabody, de 10 sur 19. J. Monges et M. Lègre, Laporte, Morel, Darnaud et Gourdon, Joly, Ravault, Girard et Viallier rapportent encore d'autres observations d'ulcères géants non cancéreux. Enfin, dans une thèse récente, inspirée par Decourt et présidée par le professeur Mondor, Marcel Fondeville (1), en réunissant 10 observations prises dans le service de Decourt, compte une niche géante de 65 millimètres et plusieurs de dimensions égales ou supérieures à 35 millimètres.

De ces niches géantes non cancéreuses, nous en avons observé d'autres exemples. Nous les classerons en deux catégories :

Les niches géantes vérifiées à l'opération ;

Et les niches géantes ayant subi une régression médicale.

(1) Marcel FONDEVILLE, Contribution au diagnostic étiologique des niches géantes de la petite courbure de l'estomac (*Thèse de Paris,* 1941).

1° NICHE GÉANTE OPÉRÉE

OBSERVATION II Voici un exemple de niche géante vérifiée à l'opération : Il s'agit d'un malade âgé de cinquante-deux ans, jardinier, né en Bulgarie, qui entre dans le service le 8 janvier 1941 pour des douleurs au creux épigastrique, douleurs qui datent d'octobre 1940. Avant cette époque, il ne s'était jamais plaint de l'estomac, sauf au mois

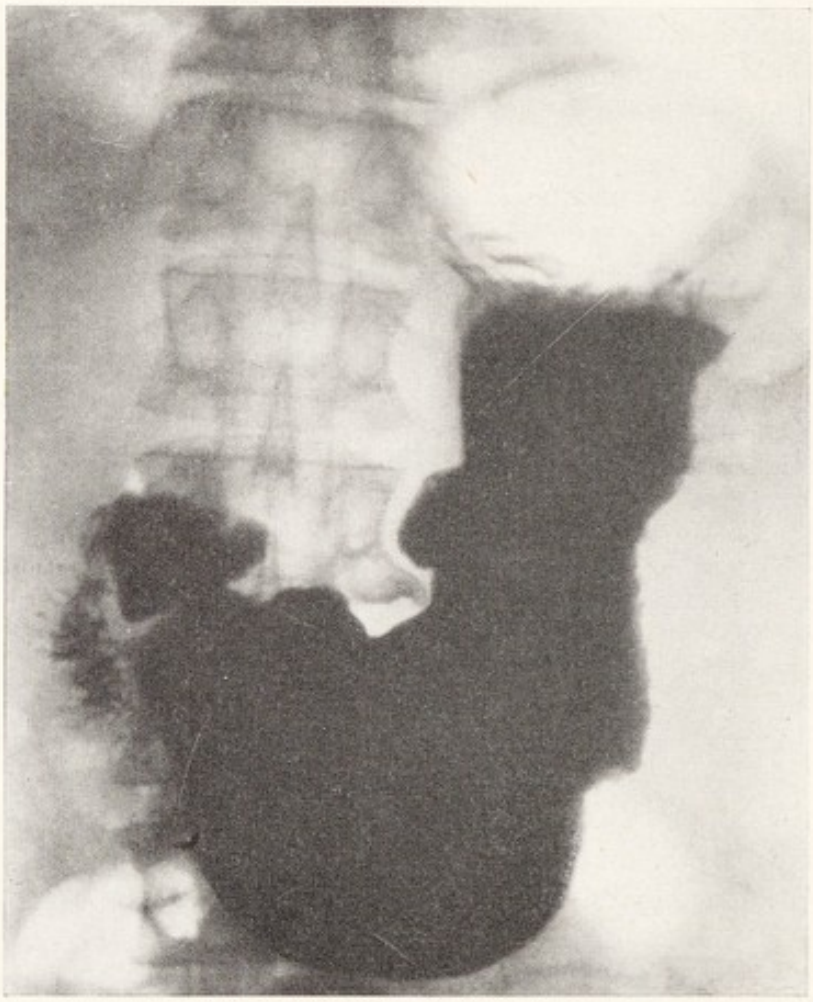


Fig. 78. — Niche géante de la petite courbure. Radiographie du 18 décembre 1940. (Obs. II.)

de septembre, où il souffre de quelques crampes, auxquelles il ne prête guère attention d'ailleurs. Mais celles-ci se rapprochent, s'intensifient rapidement et, dès les premiers jours d'octobre, n'accordent plus aucune rémission au malade.

Le matin, lorsqu'il arrive à son travail, une heure environ après avoir pris son petit déjeuner, survient la première crise. Il boit alors une tisane, et la douleur cesse au bout d'une demi-heure. Mais elle reprend en deux ou trois fois dans la matinée, et chaque fois l'ingestion d'un liquide chaud joint à celle d'une poudre bismuthée l'apaise pour quelque temps. Il en est de même du repas de midi.

Deux heures après ce repas, le malade recommence à souffrir, et les crises se reproduisent en plusieurs fois dans l'après-midi, avec le même rythme que le matin. La plus violente a lieu deux heures après le repas du soir. Soulagé par une tisane, le malade

arrive à s'endormir. Il est rarement réveillé dans la nuit. Il emploie, lorsque ce fait se produit, la même thérapeutique, liquide chaud et poudre au bismuth.

Les douleurs siègent dans le creux épigastrique et se propagent en bas. Elles n'irradient jamais dans l'épaule droite, le côté droit, ni le dos. Il s'agit de tiraillements, de brûlures : elles sont intenses et obligent le malade à se pencher en avant. Elles s'accompagnent parfois de vertiges et de sueurs, jamais de nausées ni de vomissements. Ni le matin au réveil, ni pendant ses crises, le malade n'a jamais senti de goût acide ou amer dans la bouche. Pendant la crise, il a souvent envie d'aller à la selle, mais n'obtient qu'une émission de gaz.

L'amaigrissement atteint 13 kilogrammes pour les trois derniers mois.

Dans ses antécédents, nous n'avons rien à signaler de bien particulier, sinon qu'il aurait contracté le paludisme à Constantinople, en 1921.

C'est un malade maigri, mais au visage coloré. La palpation, qui montre un abdomen souple, facilement dépressible, réveille une sensibilité très nette au niveau de la région médiane et pancréatico-cholédocienne.

L'appétit du sujet est excellent, mais il se plaint toujours, à heures fixes, de cette douleur qui persiste avec les mêmes caractères qu'au début et apparaît deux heures après le repas, pour persister pendant toute la période digestive.

Rien ailleurs :

Le cœur est normal ;

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Une *radiographie*, pratiquée à l'Hôtel-Dieu en décembre, avant l'hospitalisation du sujet, avait montré, sur la petite courbure, une niche à contour un peu flou. Nous le faisons radiographier à nouveau et nous découvrons, au niveau de la petite courbure, à la région moyenne de la portion verticale, une niche *très étendue*, présentant deux lobulations et donnant ainsi l'apparence d'une imprégnation peu régulière par la baryte. En raison de ce profil irrégulier, en raison de cette imprégnation particulière, nous pensons à un ulcère cancéreux, et le malade est immédiatement envoyé en chirurgie.

Le 14 janvier 1941, le Dr Léger lui fait une gastrectomie et constate l'existence d'un ulcère de la petite courbure, de *petite étendue* (1 cm. de diamètre), un peu adhérent au pancréas. Il ne s'agissait pas d'un ulcère cancéreux, mais bien d'un ulcère simple Les suites opératoires n'offrent aucun incident, si ce n'est une petite pleurésie passagère de la base gauche, et le malade se remet parfaitement.

Les examens de laboratoire pratiqués avant l'intervention ne présentent aucun intérêt. Je vous signale seulement une acidité moyenne gastrique réduite; acidité libre après l'épreuve de l'histamine de 0gr,511, et une acidité totale de 0,876. Le sujet était légèrement anémique : globules rouges, 3 470 000 ; globules blancs, 6 300.

2° NICHES GÉANTES A RÉGRESSION MÉDICALE

Après cette niche géante opérée, voici, maintenant, deux observations d'ulcère ayant *régressé par le traitement médical.*

OBSERVATION III

Dans la première, il s'agit d'une infirmière, âgée de cinquante ans, qui entre à l'hôpital, le 31 octobre 1942, pour des crises douloureuses qui la prennent chaque jour régulièrement, deux heures après le repas. Au début, les crises surviennent au milieu de son travail, et, comme elle est obligée de rester debout, la souffrance est particulièrement pénible. Rapidement, elle est obligée d'abandonner son travail, mais les crises persistent malgré le repos. La douleur siège surtout dans la région ombilicale, dans l'hypochondre droit, et remonte jusque dans l'aisselle et le bras droit. Je n'insiste pas sur les caractères de cette douleur, à peu près analogues à ceux que

nous avons décrits chez le malade précédent. Signalons, toutefois, chez elle, quelques vomissements. Mais ni hémorragies, ni selles noires.

Dès son admission à l'hôpital, nous demandons un examen radiographique. Sur les clichés apparaît, très nette, au niveau de la région moyenne de la petite courbure, une très grosse niche, qui s'imprègne d'ailleurs mal.

La malade est mise en observation, avec un traitement par la belladone, les poudres alcalino-terreuses et des injections de solu-protine. Elle s'améliore lentement ; l'alimentation devenant facile, elle engraisse progressivement.

Le 7 novembre, le Dr Quirin lui fait une gastroscopie qui révèle, à environ 5 centimètres du cardia, sur la petite courbure, en arrière, une muqueuse légèrement œdématiée, entourant une cavité plus congestionnée, mais dans laquelle on ne peut distinguer aucune trace d'ulcère. Ce semble pourtant être la région de l'ulcère, dont les bords œdématiés forment un bourrelet qui ne donne pas l'aspect cartonné d'une dégénérescence néoplasique.



Fig. 79. — Radiographie montrant l'ulcère de la petite courbure (obs. III).

Sous l'effet du traitement général, les symptômes fonctionnels ne tardent pas à s'effacer, la malade engraisse, son état donne bientôt toute satisfaction, et le 11 novembre 1942 nous demandons un deuxième examen radiographique. Nous ne découvrons plus qu'une très petite trace de l'ulcère, en voie de disparition nette. Inutile de dire que nous ne faisons pas opérer la malade, et, dans un troisième examen fait ultérieurement, nous devions constater la disparition complète de la lésion.

Récemment, dans ma clientèle privée, j'ai eu l'occasion de suivre une malade d'autant plus intéressante que nous avons eu la confirmation anatomique de la guérison.

OBSERVATION IV

Il s'agit d'une femme de cinquante-huit ans, qui se plaint depuis fort longtemps déjà de coliques hépatiques et chez laquelle l'examen radiographique a révélé, inattendue, l'existence d'un calcul dans la région vésiculaire. Puis, un jour, d'une manière très précise, en cours d'évolution, cette malade se met à présenter des phénomènes douloureux nettement rythmés par les repas : apparaissant deux ou trois heures après le repas, et persistant pendant toute la période digestive, qu'il s'agisse du repas du matin, de celui de midi ou du soir. Je pense à un ulcère de la petite courbure et demande un examen radiographique qui nous révèle, en effet, l'existence d'un ulcère très net dans la portion verticale de la petite courbure. Nous sommes donc en présence

d'une malade qui fait, à la fois, un ulcère de la petite courbure et des coliques hépatiques pour un calcul de la vésicule. Devant cette complexité, et n'osant la faire opérer, j'institue un traitement alcalino-terreux et belladoné pour l'ulcère, et je conseille le repos.

Progressivement, les douleurs post-prandiales disparaissent, l'alimentation devient plus facile, la malade engraisse, s'améliore, et nous constatons, dans les mois qui suivent, sur les radiographies, la disparition progressive, mais bientôt complète, de l'ulcère.

Je conseille alors à la malade de se faire opérer sa lithiase biliaire, en raison de la douleur qui persiste et des coliques qui peuvent toujours réapparaître. A l'opération, mon ami R. Toupet, assez sceptique sur la guérison radiologique de l'ulcère de la petite courbure, s'oriente vers l'estomac et ne découvre aucune trace d'ulcère : celui-ci est complètement cicatrisé, et il n'y a aucune raison de faire une gastrectomie. R. Toupet se contente donc de faire une cholécystectomie pour le calcul biliaire.

Cette malade, opérée il y a quatre mois, est venue me revoir hier : sa santé est parfaite, les douleurs post-prandiales ont complètement disparu.

N'est-elle pas incontestable, cette histoire d'ulcère de la petite courbure dont la guérison par le traitement médical a été contrôlée au cours d'une intervention chirurgicale pour une lithiase biliaire ?

Des cas de cet ordre sont intéressants à mettre en relief, car, dans le nombre des faits observés, on serait assez tenté de douter de la guérison de l'ulcère de la petite courbure.

ÉTUDE GÉNÉRALE

Et, maintenant, abordons l'étude raccourcie des 17 cas suivis à l'Hôtel-Dieu et de quelques autres pris dans ma clientèle pour en tirer une description générale de l'ulcère de la petite courbure.

Antécédents.

Les antécédents de ces malades sont intéressants à connaître. Dans 15 cas de mon service, les sujets accusent pendant très longtemps, bien avant l'apparition des crises typiques, des troubles digestifs vagues, peu d'appétit, de la pesanteur de digestion, des nausées faciles. Mais, parfois, la latence des symptômes est absolue, jusqu'à l'apparition d'une hémorragie (première observation), ou jusqu'à l'apparition de symptômes immédiatement très douloureux qui nécessitent l'examen radiologique. C'est dire qu'une grande imprécision est possible dans le début de la maladie.

L'ANTÉRIORITÉ D'UN ULCÈRE DU PYLORE. — Dans trois observations, nous voyons, avant l'apparition de l'ulcère de la petite courbure, l'*évolution d'un ulcère du pylore*, plus ou moins cicatrisé.

Deux de ces malades appartiennent à ma clientèle particulière ; je ne vous rapporterai, très résumée, que l'histoire de l'un des deux, qui, soigné

pendant de nombreuses années pour un ulcère du pylore, dont l'examen radiologique avait apporté confirmation, ne voulut jamais se faire opérer. C'est à l'occasion d'un examen radiologique que l'on découvrit, en plus de l'ulcère du pylore, un ulcère de la petite courbure. J'institue immédiatement un traitement sévère et conseille le repos. Le malade s'améliore, les phénomènes douloureux post-prandiaux disparaissent, le poids augmente, et les examens radiographiques nous permettent de suivre l'évolution régressive de l'ulcère qui, lentement, disparaît. Le dernier cliché nous montre un estomac à peu près normal, si l'on excepte la petite lésion pylorique cicatricielle qui persiste.

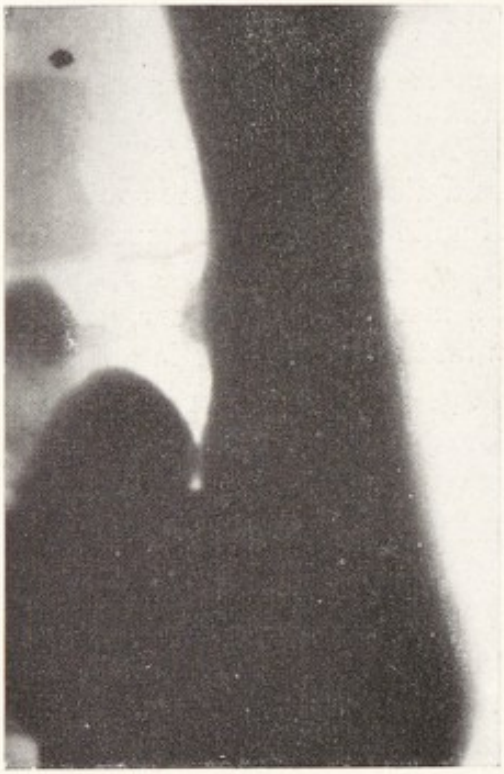


Fig. 80. — Radiographie montrant un petit ulcère de la petite courbure, septembre 1941 (obs. V).

Le malade est complètement guéri, et je lui laisse reprendre sa vie normale. Un mois se passe, et il vient me retrouver, accusant la réapparition des mêmes symptômes, tout aussi intenses que la première fois. Un nouvel examen radiologique *révèle le même ulcère localisé au même niveau* : la guérison n'a donc été qu'apparente. Je me décide à le faire opérer. Malheureusement, les suites opératoires se compliquent bientôt de l'apparition d'un abcès du poumon, puis d'un abcès du cerveau qui emporte le sujet.

Dans une autre observation, prise celle-ci dans le service, nous avons affaire à un sujet de cinquante ans, qui entre à l'hôpital au mois de septembre 1941.

OBSERVATION V

Le 13 octobre 1940, ce malade, brusquement, a fait dans le métro un épisode abdominal aigu : on l'opère à la dixième heure et on découvre, à l'intervention, un ulcère calleux perforé sur le versant gastrique du pylore. On suture cette perforation et le malade guérit. Suites opératoires sans histoire d'octobre 1940 à août 1941 : pendant ces dix mois, le malade ne souffre pas, mais au mois d'août commencent à apparaître les premiers symptômes fonctionnels qui devaient l'amener à l'hôpital : des douleurs surviennent très régulièrement, quatre ou cinq heures après le repas, siégeant non pas à l'épigastre, mais aux deux hypocondres, et irradiant vers le dos. De temps en temps, le malade vomit, et ces vomissements, très acides et purement muqueux, soulagent les douleurs pendant un moment.

Au début de septembre 1941, il se décide à venir consulter à la Clinique médicale, où on lui fait un examen radiographique : on découvre alors un estomac hyperkinétique, qui oppose au passage de la baryte une gêne au niveau du pylore. A l'union de la partie

verticale et de la partie transversale de la petite courbure se dessine une petite saillie diverticulaire qui fait penser à une niche d'ulcus (voir fig. 80).

Le malade est traité médicalement et sort, après quelques mois, sinon guéri, mais très amélioré, ne présentant plus, à l'examen radiographique, de niche ulcéreuse de la petite courbure (voir fig. 81).

Voilà donc trois observations au cours desquelles l'ulcère de la petite courbure apparaît après un ulcère du pylore. La raison de cette association doit être, à mon avis, recherchée à la fois dans l'hypersécrétion chlorhydrique des ulcères du pylore et dans la gêne qu'ils apportent à l'évacuation gastrique, cette dernière accuse encore l'hyperacidité, d'où l'apparition du second ulcère au niveau de la petite courbure.



Fig. 81. — Radiographie montrant, en février 1942, la disparition de la niche de la petite courbure (obs. V).

L'ACTION DES CORPS ÉTRANGERS. — Enfin, pour compléter l'étude des antécédents de la maladie, voici une observation des plus curieuses :

OBSERVATION VII Il s'agit d'une brodeuse de quarante-quatre ans, en chômage, qui entre dans le service, le 4 novembre 1941, pour de vives douleurs ressenties dans l'abdomen et qui irradient dans les lombes.

Elle nous apprend que, quinze ans auparavant, alors qu'elle exerçait le métier de brodeuse au tambour dans un grand magasin, elle fut obligée d'interrompre son travail pour une grande faiblesse. Elle se retire à la campagne chez son frère, mais, jugeant qu'elle ne pourra plus retrouver une santé normale, elle décide d'attenter à ses jours. Elle avale donc un demi-paquet d'aiguilles, c'est-à-dire une vingtaine environ, à raison de deux à trois par jour pendant une semaine, dans le but de provoquer de cette façon une perforation de l'estomac ou du tube digestif, et de mourir de péritonite. En réalité, elle ne ressent aucun trouble et, pendant quatorze années, continue à vivre, toujours faible et anémiée ; de temps en temps, elle retire une aiguille qui sort par la peau de l'abdomen. Elle fait, alors, un séjour à l'hôpital.

Depuis un an environ, elle ressent de vives douleurs à forme de crampes, qui apparaissent après chaque repas, surtout après l'ingestion de sauces et de salade. Elle se plaint aussi d'une hyperacidité qui lui brûle la gorge et présente des vomissements, qui la soulagent d'ailleurs pendant quelques heures.

A l'examen, nous nous trouvons en présence d'une malade chétive, anémiée, qui se plaint de douleurs abdominales diffuses et plus particulièrement d'un point douloureux très net au niveau de l'épigastre.

Le foie est normal. Aucun autre symptôme important.

Aux rayons X, nous avons la surprise d'apercevoir, comme vous pouvez le constater sur la radiographie ci-contre, toutes les aiguilles restantes, qui se répartissent dans la paroi et dans la cavité abdominales, et dont d'ailleurs elle ne se plaint aucunement (v. fig. 82).

En plus, à l'examen de l'estomac, sur la petite courbure, nous découvrons un ulcère

allongé, dans le sens vertical, et peu profond, qui a l'aspect en dépression d'une niche en ménisque. Il s'agit incontestablement d'un ulcère de la petite courbure.

Une épreuve à l'histamine révèle une acidité libre maxima à 0,219 et une acidité

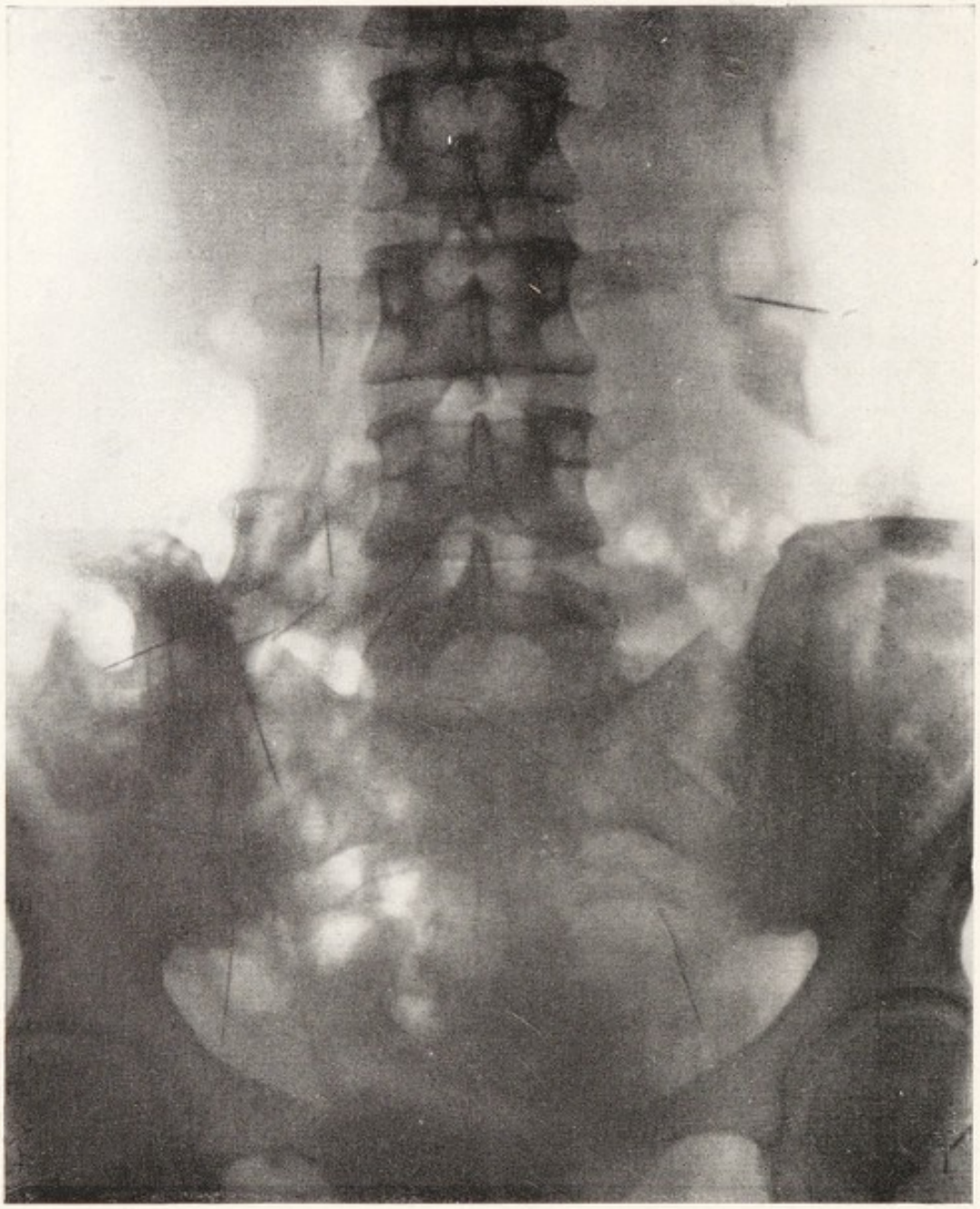


Fig. 82. — Radiographie montrant la dispersion des aiguilles dans l'abdomen. 10 novembre 1941 (obs. VI).

totale maxima à 0,730. Ces renseignements ne nous permettent vraiment pas d'éliminer cliniquement le diagnostic d'ulcère franc.

Nous décidons donc l'opération, et le chirurgien découvre, à l'intervention, un *ulcère de la petite courbure, peu induré, sans adénopathies,* dont *l'examen histologique affirme nettement la nature d'ulcère franc.* Malheureusement, à la suite de la gastrectomie, les sutures ne tinrent pas, et la malade mourut de péritonite par perforation.

A l'autopsie, nous pûmes constater que les aiguilles se retrouvaient un peu partout dans l'abdomen, dans la peau, les muscles, comme au niveau du péritoine.

LES SYMPTOMES. — Les symptômes des ulcères de la petite courbure sont surtout fonctionnels. Mais il est possible de n'observer aucun symptôme fonctionnel au cours de ces ulcères, ni douleurs, ni troubles dyspep-



Fig. 83. — Ulcère de la petite courbure. Radiographie montrant une niche aplatie en ménisque. 5 novembre 1941 (obs. VI).

tiques : la maladie est entièrement latente et peut le rester jusqu'à l'hématémèse, ou même jusqu'à la perforation.

Parfois, elle s'accompagne de malaises assez peu caractéristiques : troubles digestifs sans grand intérêt, digestions pénibles, pesanteur, renvois ; en somme, ensemble assez vague, si l'on en croit Saloz, Cramer et Mopper.

Mais, dans le plus grand nombre des cas, ce sont des douleurs et des *douleurs vives* qui forcent immédiatement l'attention.

Il est classique d'opposer, dans les ulcères de la petite courbure, les ulcères hauts, qui déclenchent des douleurs précoces, aux ulcères bas, à

l'origine de douleurs tardives : la douleur précoce débutant une heure à deux heures après le repas, la douleur tardive, quatre, cinq ou six heures après le repas. La confrontation des diverses observations connues montre que, si la plupart du temps la douleur commence deux à trois heures après le repas, elle s'étend sur toute la durée de la digestion, calmée seulement par une nouvelle ingestion alimentaire, ou l'absorption d'un alcalin quelconque. (Disons d'ailleurs, à ce propos, que la théorie classique qui veut que la douleur de l'ulcère de la petite courbure ne soit calmée par aucun procédé est contredite par la grande majorité des observations.)

Dans certains cas, la douleur apparaît plus tardivement après les repas ; dans d'autres, elle n'a pas de périodicité régulière et peut apparaître tôt ou tard, suivant les jours. Toutefois, s'il est juste de reconnaître, lorsque l'on compare les symptômes fonctionnels et les lésions anatomiques, que le syndrome douloureux précoce s'observe généralement dans les ulcères hauts, tandis que le syndrome douloureux tardif appartient aux ulcères bas, il ne faut pas oublier de tenir compte du grand nombre d'ulcères dont l'irrégularité symptomatique, malgré un siège bien défini, décourage toute classification douloureuse.

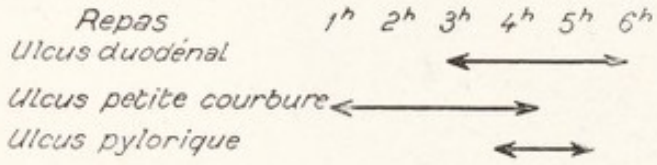


Fig. 84. — Ulcères gastriques. Périodicité des douleurs.

Cette douleur siège dans la région épigastrique et irradie à droite et à gauche dans la région des hypocondres, dans le dos, tantôt à gauche, tantôt à droite. C'est une douleur que les malades comparent à une brûlure, à une torsion ou à une constriction. Elle s'accompagne, accessoirement, et d'une façon très inconstante, à son début, de diarrhée ou de vomissements qui soulagent les malades.

Les hémorragies digestives, dans les cas que nous avons observés à l'Hôtel-Dieu, restent relativement rares, peut-être parce que les diagnostics ont été faits très tôt et les traitements institués immédiatement. Nous n'avons observé d'hémorragies que dans deux observations : en particulier, dans celle qui nous a servi d'exemple au début de cette leçon, et au cours de laquelle les hémorragies se sont produites dès le début de l'évolution, en l'absence de tout symptôme fonctionnel et de toute douleur.

MOYENS D'INVESTIGATION. — Chez ces malades, les moyens d'investigation n'apportent, en général, que des renseignements accessoires.

Chez presque tous, nous avons fait des *examens du suc gastrique* à l'aide de la technique à l'histamine ; je vous en rapporte quelques exemples :

Voici d'abord un ulcère de la petite courbure dont l'examen s'est montré entièrement négatif :

		Acidité libre.	*Acidité totale.*
		—	—
1° Avant histamine	15 cm³.	0,511	1,679
2° Un quart d'heure après histamine	80 —	1,168	1,898
3° 20 minutes après histamine	80 —	0,657	0,803
4° 30 minutes après histamine	45 —	0,584	1,533
5° 40 minutes après histamine	30 —	1,095	1,971

Par contre, dans d'autres observations, l'élévation du taux de l'acidité libre se montre plus marquée ; remarquons, toutefois, qu'en général, dans l'ulcère de la petite courbure, le taux d'acidité n'est jamais aussi marqué, aussi élevé, que dans l'ulcère de la région prépylorique. En voici un exemple :

	Acidité libre.	*Acidité totale.*
	—	—
1° Tube témoin	1,905	1,539
2° Un quart d'heure après histamine	1,825	2,190
3° Une demi-heure après histamine	2,117	2,482

Autre exemple :

		Acidité libre.	*Acidité totale.*
		—	—
1° Avant histamine	110 cm³.		
2° Après histamine	220 —	2,264	2,482
3° Après histamine	90 —	2,482	2,774
4° Après histamine	35 —	1,825	2,336
5° Après histamine	75 —	0,949	1,241

L'*examen du sang* révèle presque constamment une anémie assez profonde, pour une formule blanche à peu près normale, exception faite d'une légère polynucléose. En voici quelques exemples :

Globules rouges, 2 703 000 ; globules blancs, 9 500.

Polynucléaires neutrophiles, 60 ; polynucléaires éosinophiles, 3 ; grands mononucléaires, 6 ; moyens mononucléaires, 5 ; lymphocytes, 26. Légère anisocytose.

Globules rouges, 3 315 000 ; globules blancs, 5 000.

Polynucléaires neutrophiles, 48 ; polynucléaires éosinophiles, 7 ; grands mononucléaires, 6 ; moyens mononucléaires, 14 ; lymphocytes, 17 ; myélo-neutrophiles, 5 ; métamyélocytes, 3 ; macrocytose +.

Globules rouges, 3 470 000 ; globules blancs, 8 800. Hémoglobine, 56 p. 100.

Polynucléaires neutrophiles, 75 ; polynucléaires éosinophiles, 5 ; polynucléaires basophiles, 2 ; lymphocytes, 0 ; moyens mononucléaires, 15 ; monocytes, 3.

La *gastroscopie* doit être considérée comme une épreuve à tenter avec prudence car, lorsque l'ulcère saigne ou lorsqu'il est très douloureux, l'opération peut être pénible et même dangereuse. Cependant, dans la grande majorité des cas que le Dr Quirin a examinés pour nous, la gastroscopie n'a, en somme, le plus souvent rien révélé, l'ulcère, sous l'effet de l'œdème considérable des bords, pouvant se trouver caché par un repli de muqueuse et passer entièrement inaperçu. Il est très rare de voir nettement l'ulcère. Cependant, la gastroscopie possède le grand avantage de permettre, souvent, le diagnostic différentiel avec le cancer.

L'ÉVOLUTION. — L'évolution de l'ulcère de la petite courbure n'est pas régulière : elle se fait par *poussées évolutives* de quinze à vingt jours, qui disparaissent sous l'effet du repos, du régime et de l'administration d'alcalino-terreux, pour réapparaître dès que le malade reprend sa vie normale, à l'occasion d'un écart de régime : ce sont, alors, de nouveau, les mêmes douleurs, avec les mêmes caractères, c'est la même intolérance digestive. Les malades reprennent leur traitement et, rapidement, s'améliorent, jusqu'à l'apparition d'un nouvel épisode d'aggravation. De rechute en rechute, ils finissent par se lasser et viennent consulter, mais souvent il est déjà très tard.

RADIOGRAPHIE. — Une seule façon de les examiner d'une façon précise : la radiographie — la radioscopie ne peut suffire, en effet, car elle ne révèle pas toujours les lésions de petites dimensions.

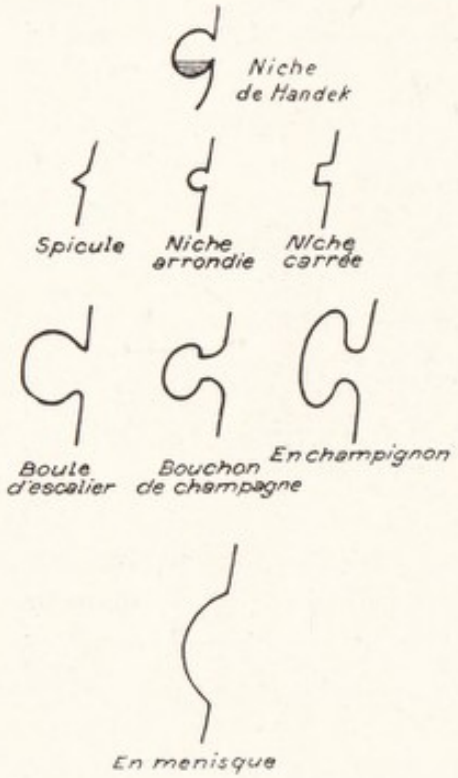


Fig. 85. — Niches radiologiques ulcéreuses.

L'élément caractéristique de l'ulcère de la petite courbure, c'est sa *niche*. Cette niche siège au niveau de la petite courbure, soit sur son profil net, soit sur son versant antérieur ou postérieur. D'où la nécessité d'examiner les malades non pas seulement de face, mais aussi en oblique. Haut située sur la partie verticale ou bien logée dans l'angle de la petite courbure, plus rarement au niveau de la portion horizontale, cette niche présente toujours les mêmes caractères généraux : elle est *ronde*, *régulière*, *souple*, *sensible*, déterminant, en vis-à-vis, sur la paroi de la grande courbure, ce que l'on appelle un spasme d'opposition, c'est-à-dire une contracture par hypercinésie.

Mais insistons bien sur ce point : cette niche, le plus souvent souple, peut présenter, comme l'a très bien montré Duval, de la rigidité segmentaire et une rectitude impressionnante qui, dans certaines circonstances, peut rappeler l'aspect de la lésion cancéreuse.

Cette niche peut être PETITE :

C'est la *niche en spicule pointue* que l'on ne découvre qu'après de nombreuses radiographies ;

C'est la *niche arrondie*, dont la forme est celle d'une bille ;

C'est la *niche carrée*, dont la forme géométrique est si particulière.

Parfois, la niche est de taille MOYENNE. Il est possible, alors, mais j'estime le fait très rare, d'observer cette *niche de Haudek* à l'image caracté-

ristique : la baryte l'imprègne, mais d'une façon incomplète, dessinant un niveau horizontal au-dessous d'une zone claire aérique : c'est l'image hydro-aérique de la niche de Haudek.

Voici, encore, faisant la transition entre la niche moyenne et la niche géante, les *niches très étendues : niche pointue en cône d'attraction, niche géométrique carrée.*

Et, enfin, voici les NICHES GÉANTES, sur lesquelles nous avons déjà insisté.

Ce sont des niches curieuses, pour lesquelles Gutman a trouvé des comparaisons particulièrement imagées : *niche en boule d'escalier, niche en bouchon de champagne, niche en champignon, niche en palère.* Mais il est possible d'observer aussi, au cours de ces ulcères de la petite courbure, des *niches en ménisque*, qui ressemblent à s'y méprendre aux niches de certains cancers, — c'était, en particulier, le cas de cette brodeuse qui avait absorbé des aiguilles.

A l'opposé de la niche, sur la grande courbure, nous voyons la dépression constante de ce spasme d'opposition dont nous avons déjà parlé, et qui dessine une fausse biloculation gastrique.

Nos observations nous ont déjà révélé que ces niches géantes radiologiquement ne correspondaient pas toujours à de grandes ulcérations : il faut faire la part de la distension de l'estomac sous l'effet du poids de la baryte dans l'ouverture de cette niche élastique.

Enfin, nous savons la variabilité de ces niches dans leur évolution, leur régression possible que la radiographie permet de suivre, l'incertitude où nous restons toujours de leur guérison radiologique et la possibilité de les voir reparaître dans la même région, avec les mêmes caractères.

LE DIAGNOSTIC. — Le diagnostic différentiel de ces niches doit être posé avec le plus grand soin. Il faut savoir, tout d'abord, que l'*angle duodéno-jéjunal* peut simuler l'aspect d'une niche de la petite courbure : mais un examen en oblique, ou la rotation du malade devant l'appareil, en changeant les rapports sur la petite courbure de l'ombre postérieure, montrent facilement qu'il ne s'agit pas là d'une lésion propre à la paroi de l'estomac.

C'est avec le *cancer ulcériforme* que le problème devient particulièrement ardu. Ce cancer ulcériforme, très fréquent, et d'ailleurs souvent confondu avec l'ulcère de la petite courbure, se présente classiquement avec une symptomatologie assez floue : périodicité douloureuse moins nette que celle de l'ulcère, anorexie pour la viande, surtout pour la viande rouge, particulièrement marquée, amaigrissement, pâleur plus accentuée que celle de l'ulcère ; mais tous ces symptômes peuvent manquer parfois, et bien des cancers ulcéreux de la petite courbure offrent une symptomatologie entièrement comparable à celle de l'ulcère de la petite courbure.

La confusion est d'autant plus facile que ces malades sont souvent hyperchlorhydriques : ainsi Comfort et Vanzant signalent que, si les petites niches cancéreuses, dont la dimension avoisine 3 centimètres, ne

s'accompagnent d'anachlorhydrie que dans 17 p. 100 des cas, par contre, plus la niche augmente de dimension, plus l'achlorhydrie s'accentue, à tel point qu'aux environs de 10 centimètres, dans 93 p. 100 des cas, l'acide chlorhydrique est faible ou nul.

Il existe donc des cancers ulcériformes qui possèdent toute la symptomatologie de l'ulcère de la petite courbure, y compris l'acidité. Dans ces formes, qu'a admirablement étudiées Gutman, seule l'évolution et l'influence de la thérapeutique mise en œuvre permettent de trancher le problème : c'est l'évolution progressive du cancer, comparée à l'évolution régressive de l'ulcère, qui fait le diagnostic.

Savy et ses élèves lyonnais insistent, pour leur part, sur l'apparition possible d'*ulcères cancériformes* chez des sujets ayant dépassé la cinquantaine et qui présentent une dyspepsie post-prandiale tardive, sans périodicité, ou avec de courtes rémissions, auxquelles succèdent une douleur continue, en général modérée. Ces malades se plaignent d'anorexie, d'un amaigrissement important : bref, tout dans la symptomatologie clinique oriente vers l'idée de tumeur, d'autant plus que ces différents troubles sont d'apparition récente, quelques mois, un an au maximum.

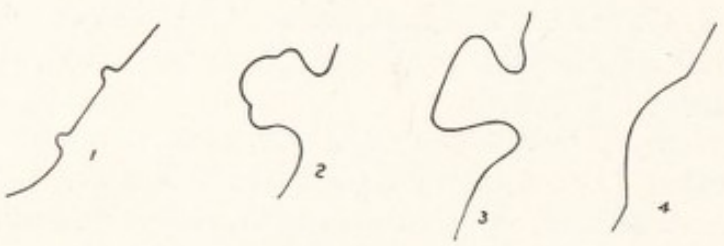


Fig. 86. — Niches radiologiques cancéreuses.

1. Niche en plateau. — 2. Niche géante. — 3. Niche encastrée. — 4. Niche en ménisque.

Le diagnostic devient très difficile : certes, l'examen gastroscopique peut être d'un secours efficace, mais nous avons vu que nous ne pouvions affirmer sa fidélité. Cette fois-ci, encore, c'est l'examen radiographique qui va constituer la base du diagnostic différentiel. Nous avons vu que, dans l'ulcère, la niche est souple : le grand caractère de la niche du cancer est sa rigidité. Sa forme varie suivant les cas :

C'est la *niche en plateau*, niche longue, peu saillante, bordée de chaque côté par un « ulcus-vall », à laquelle sa rigidité très particulière donne l'aspect, lorsque l'estomac se contracte, d'un radeau soulevé par les vagues ;

C'est la *niche en ménisque*, plus déprimée, plus régulière, sans bordure : cette niche s'observe, d'ailleurs, aussi bien dans les ulcères que dans les cancers ;

Ce sont des *niches géantes* dont le caractère cancéreux est donné par l'irrégularité de l'imprégnation par la baryte : mais souvenons-nous que nous avons vu, dans nos cas et à propos d'ulcères simples évidents, des images en tout point comparables à celles d'ulcères cancéreux ;

Enfin, ce sont les *niches encastrées* qui, combinaison de cancer infiltré et ulcérant, sont caractérisées par un aspect encastré typique, limitées ou non

par un rebord saillant des deux côtés ; au fond de cette dépression se voit une niche à fond plat ou circulaire.

Sur la grande courbure, au lieu du spasme d'opposition, dont nous avons parlé plus haut, nous observons, dans le cancer, le « signe du drapé » par petits plis qui traduit l'infiltration cancéreuse commençante. Enfin, dans certaines circonstances, le cancer se manifeste, au niveau des niches, ou dans leur voisinage, par un aspect grignoté très particulier.

Mais, répétons-le encore, si ces images permettent, lorsqu'elles existent, d'affirmer le cancer, elles peuvent faire entièrement défaut. Rien n'est plus difficile, alors, que le diagnostic différentiel entre l'ulcère et le cancer, surtout au niveau de la petite courbure.

Récemment encore, j'ai fait opérer par le Dr Desplat un malade qui présentait incontestablement une niche de la petite courbure souple, nettement creusée, non encastrée, sans image en plateau : tous les caractères affirmaient l'ulcère, y compris le spasme d'opposition et l'hyperchlorhydrie du liquide gastrique, et cependant l'opération devait révéler l'existence d'un ulcère infiltré, induré, et des ganglions avoisinants envahis. L'examen histologique confirma qu'il s'agissait d'un épithélioma en évolution.

Ainsi, malgré tous les schémas, malgré toutes les comparaisons, malgré tous les efforts que les auteurs attentifs, comme Gutman ou d'autres, ont mis en œuvre pour permettre le diagnostic différentiel, l'erreur est possible.

Nous ne devons donc jamais nous hâter d'intervenir sans avoir réuni tous les arguments possibles, mais nous ne devons pas non plus perdre un temps précieux : ni trop, ni trop peu, voilà bien la difficulté. La technique la plus sage me paraît être celle préconisée par Gutman et Guy Albot.

LE TEST ÉVOLUTIF. — Ces auteurs conseillent une période d'exploration radio-clinique, par la mise en œuvre d'un test évolutif : le malade, examiné complètement tant au point de vue radiographique qu'au point de vue clinique, est mis au repos complet : de la belladone, des poudres alcalino-terreuses, en quantité suffisante, un régime très pauvre en protides, des injections intraveineuses de protéose ou sous-cutanées d'acide aminé complètent le traitement. On laisse s'écouler plusieurs semaines : les symptômes fonctionnels ne tardent pas à s'effacer, et l'on recommence l'examen radiographique. Si, à ce deuxième examen, l'amélioration des lésions se montre évidente, il y a des raisons pour qu'il s'agisse d'un ulcère, et il faut continuer le traitement médical. C'est donc par l'évolution de la lésion que nous pourrons arriver à faire le diagnostic différentiel, car, si l'ulcère s'améliore et présente une régression radiographique, le cancer ne s'améliore jamais et conserve son image. Mais, encore dans ces cas, et en mettant en jeu toutes ces précautions, l'erreur reste possible, et, sous l'effet du repos et du traitement, on a vu des cancers présenter des améliorations nettes, capables de donner le change et de faire croire à un ulcère de la petite cour-

bure. La surprise opératoire reste donc toujours possible, et il faut être bien présomptueux, surtout en présence des grandes niches de la petite courbure, pour affirmer formellement que derrière la niche n'existe pas un cancer. N'attendez donc pas trop longtemps pour recourir à l'intervention chirurgicale, le traitement médical peut vous faire perdre un temps précieux. Ni trop tôt, ni trop tard, direz-vous, et, en accumulant, dans l'observation attentive du malade, tous les arguments qui vous permettront sinon de faire un diagnostic absolument exact, du moins de vous rapprocher le plus possible de la vérité, ne péchez pas par excès d'abstention et de prudence. N'attendez pas trop longtemps pour vous décider. Et voilà bien la difficulté.

DIAGNOSTIC DE LA PLEURÉSIE SÉRO-FIBRINEUSE PRIMITIVE [1]

Les circonstances actuelles sont à l'origine d'une multiplication du nombre des pleurésies séro-fibrineuses primitives, multiplication importante puisque, depuis deux mois, à la Clinique médicale, nous avons pu en réunir quatorze observations. C'est à l'occasion de ces faits récents que je m'arrêterai aujourd'hui pour faire l'étude de certaines nuances du diagnostic différentiel et causal de la pleurésie séro-fibrineuse.

LES CARACTÈRES DOMINANTS

Auparavant, résumons, en quelques mots, les caractères dominants qui permettent d'établir rapidement le diagnostic clinique de cette affection.

L'insidiosité du début : la pleurésie séro-fibrineuse primitive débute d'une façon lente, insidieuse, souvent précédée d'un prélude fébrile qui peut, pendant quelque temps, constituer un sujet d'inquiétude pour le médecin. Puis les premiers symptômes apparaissent, mais ce ne sont encore que des petits signes fonctionnels dont l'absence de franchise n'autorise aucune certitude : frissonnements, point de côté peu prononcé dans la région sous-mammaire, toux pleurale sèche, survenant aux changements de position. Il faut l'apparition des grands signes cliniques pour que s'affirme lentement le diagnostic.

Parmi ceux-ci, la *matité tournante* occupe la place la plus importante : qu'elle soit limitée à sa partie supérieure par la courbe de Damoiseau ou par un niveau horizontal, cette matité s'étend généralement dans la région axillaire et peut se propager dans la région antérieure.

Dans toute son étendue, l'*abolition des vibrations*, le *silence respiratoire* sont constants.

Par contre, le *refoulement des organes* est un symptôme sans grande fidélité, qui ne saurait constituer un des éléments dominants du diagnostic. Cependant, il faut savoir rechercher le *skodisme sous-claviculaire*, témoin souvent d'une pleurésie de la base, et la *matité de l'espace de Traube*, qui apparaît, parfois, dans les épanchements moyens (comme elle peut man-

(1) Leçon du 22 mai 1943.

quer, d'ailleurs, dans les grands épanchements) : ce n'est toujours qu'un signe très infidèle de la quantité de l'épanchement pleural.

La *déviation du cœur* ne se produit d'une façon nette que dans les grands épanchements pleuraux. Les bruits du cœur sont, alors, plus perceptibles à droite du sternum qu'à gauche, et la pointe vient battre au niveau de l'appendice xyphoïde. Le cœur conserve donc son obliquité d'axe, contrairement à ce qui s'observe dans les déviations congénitales du cœur, où la position de l'organe se trouve complètement modifiée, avec un axe inversé par rapport à la ligne médiane.

Le *foie* est souvent abaissé, et ceci qu'il s'agisse d'épanchements pleuraux gauches ou droits ; toutefois, le fait est certainement plus évident pour les épanchements pleuraux droits.

La signification secondaire du souffle et de ses conséquences : Le souffle pleural, doux, expiratoire, voilé, et ses conséquences d'auscultation, de la parole haute et de la parole basse, égophonie et pectoriloquie aphone, sont des signes infiniment variables, qui ne se retrouvent que dans certaines pleurésies séro-fibrineuses.

Enfin, l'*évolution* est particulièrement traînante : la maladie s'accompagne d'une température qui persiste pendant une longue période, essentiellement variable suivant les cas, oscillant entre 37°,5 et 38°,5, jusqu'à une défervescence qui, constamment, dessine, pourrait-on dire, une sorte de descente en vol plané.

Tout aussi lente est la résorption de l'épanchement, et pendant longtemps après la disparition du souffle persiste à la base une matité avec diminution de la respiration. Puis, progressivement, dans cette zone de matité, la respiration se superficialise et vient sous l'oreille.

Au moment où se fait la résorption, se manifeste une crise urinaire plus ou moins marquée, plus ou moins importante suivant les cas.

Insidiosité du début, matité, abolition des vibrations, refoulement des organes, évolution traînante, tous ces signes sont déjà des témoins utiles ; mais, au-dessus d'eux, avant eux, voici le plus fidèle, celui qui permet d'affirmer la nature de la pleurésie : la *ponction exploratrice*, qui, faite dans l'étendue de la matité, ramène quelques centimètres cubes d'un liquide séro-fibrineux.

QUELQUES DIAGNOSTICS RÉCENTS

Sur cette base des principaux caractères dominants de la pleurésie séro-fibrineuse, nous pouvons construire maintenant quelques diagnostics récents.

LA PNEUMONIE MASSIVE DE GRANCHER. — A l'occasion des abcès métastatiques, nous verrons à quelle complexité peut atteindre un diagnostic différentiel de pleurésie et de ce que l'on appelle la pneumonie

massive de Grancher, ou spléno-pneumonie. Dans une de nos observations, et en face de signes évidents d'épanchement pleural, nous avons pratiqué à cinq reprises des ponctions exploratrices : cinq fois la ponction ne ramena pas trace de liquide séro-fibrineux. C'est dire que spléno-pneumonie et pleurésie s'accompagnent, souvent, des mêmes symptômes, et que la confusion est possible. Je ne m'arrête pas plus longuement sur ce diagnostic.

LA PLEURÉSIE PARAPNEUMONIQUE. — Arrêtons-nous plutôt à ces *pleurésies parapneumoniques*, dont nous avons pu recueillir trois observations dans le service, récemment.

OBSERVATION I La plus typique nous est fournie par une malade de vingt-huit ans, hospitalisée salle Sainte-Jeanne, le 3 mai 1943, pour une pleurésie gauche diagnostiquée par son médecin.

En interrogeant la malade, nous apprenons que, femme de chambre dans un hôtel, elle a travaillé régulièrement jusqu'au 1er mai. C'est le 2 mai, au réveil, qu'apparaissent les premiers phénomènes nettement caractérisés, sous la forme d'une forte céphalée et d'un point de côté dans le poumon gauche. La malade, qui a présenté pendant tout l'hiver plusieurs bronchites, qui l'ont obligée à cesser à de nombreuses reprises son travail, n'y prête pas autrement attention et considère cette nouvelle indisposition comme la conséquence régulière de ces accidents antérieurs. Cependant, pour nous, dès le début, son observation soulève l'hypothèse d'une pleurésie à l'occasion de ces manifestations antérieures, et vraisemblablement d'une pleurésie séro-fibrineuse primitive de caractère tuberculeux.

Les symptômes cliniques restent, en effet, très atténués : toux légère, pas de frissons, température peu élevée, puisque au début, le 2 mai, elle ne dépasse pas 38°,5 ; c'est seulement le lendemain, le jour de l'hospitalisation de cette femme, que la température atteint 39°.

Les antécédents ne nous offrent, cependant, aucun caractère bien particulier au point de vue bacillaire ; la mère de la malade est morte d'un cancer du sein ; son père, de vieillesse ; elle a un enfant de sept ans bien portant. A part une bronchite aiguë, contractée à l'âge de sept ans, et à seize ans une paratyphoïde, à part ces bronchites répétées de l'hiver précédent, son passé est relativement indemne d'affections pulmonaires.

Le 3 mai au matin, bien que la température atteigne 40°, le facies de la malade n'est pas très altéré. Pas de signe d'herpès labial ; le pouls est bien frappé, en rapport avec la température.

A l'examen du thorax, nous ne constatons ni déformation, ni voussure, mais la palpation nous révèle une abolition très nette des vibrations au niveau de la base gauche. La percussion affirme une matité franche de la base gauche, remontant assez haut, et, sous la clavicule gauche, un skodisme presque caractéristique. L'espace de Traube est sonore. L'auscultation révèle, dans cette zone de matité, l'abolition complète du murmure vésiculaire. Depuis la limite de la matité et dans toute son étendue, nous percevons, cependant, un souffle à la fois inspiratoire et expiratoire, et à caractère rude. C'est à peine si l'on perçoit quelques légers bruits adventices. Il existe de l'égophonie et de la pectoriloquie aphone.

Les bruits du cœur sont normaux ; les symptômes associés sans importance.

Tout porte donc à envisager un diagnostic de pleurésie gauche de moyenne importance. Cependant, le lendemain, en examinant cette malade, je ne puis m'empêcher d'être frappé par l'importance de la température, qui se maintient au-dessus de 40°, par la brutalité de ce début, qui, en somme, ne remonte qu'à trois jours, et l'atteinte

relativement marquée de l'état général. Cette malade fait-elle réellement une pleurésie séro-fibrineuse ? Ne s'agirait-il pas plutôt d'un épanchement suppuré ? Immédiatement, je recours à une ponction exploratrice qui permet de retirer quelques centimètres cubes d'un liquide purulent, non fétide, où l'examen de laboratoire décèle de nombreux polynucléaires, mais aucun microbe à l'examen direct ; les cultures restent stériles.

Il ne nous reste qu'à conclure à une pleurésie suppurée aseptique. Mais pourquoi cette température à 40° ? Nous faisons une cuti-réaction : elle se montre positive.

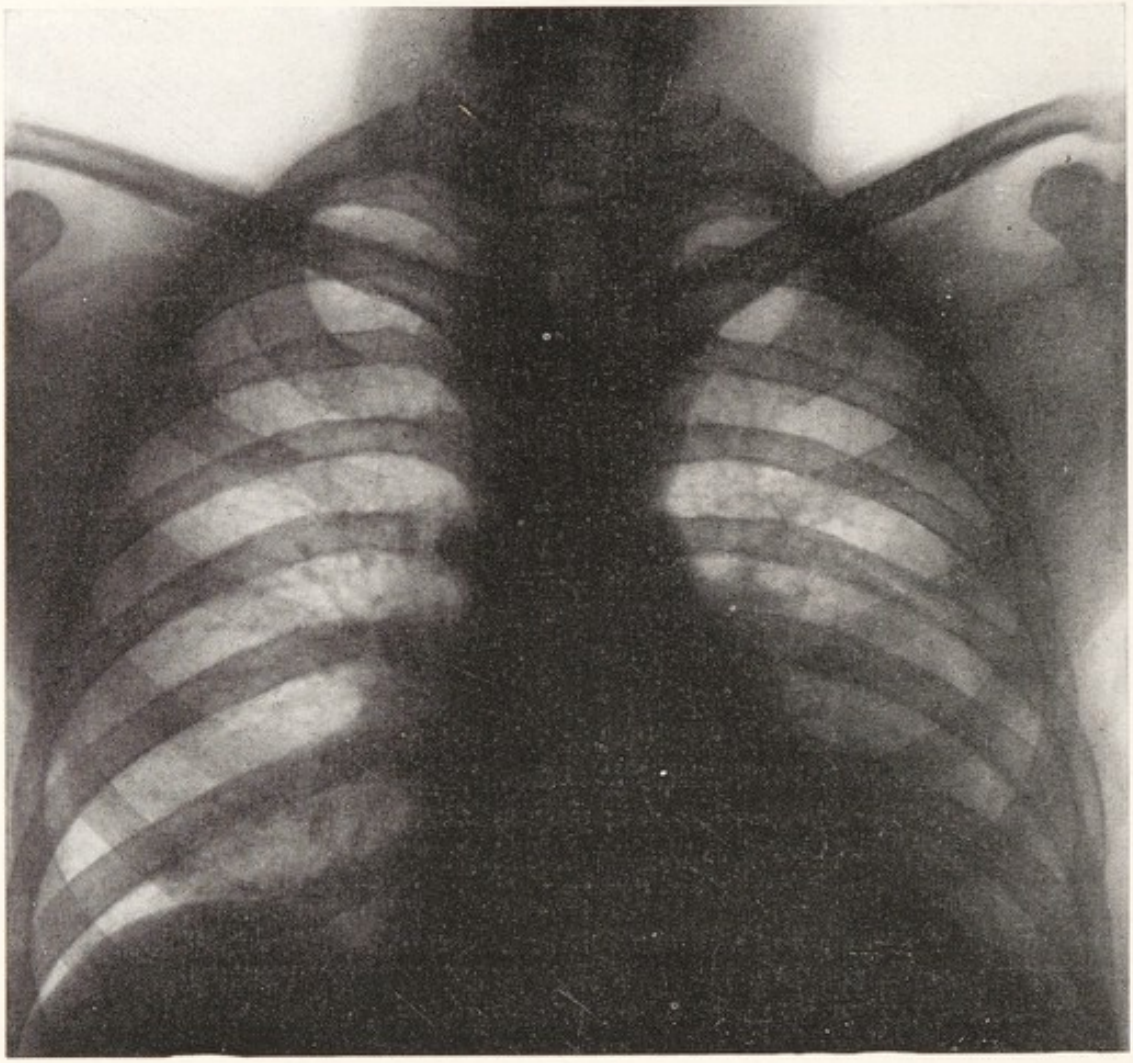


Fig. 87. — Aspect radiographique de cette pleurésie gauche. 5 mai 1943 (obs. I).

Nous aurions donc le droit de penser à une pleurésie tuberculeuse suppurée, mais l'abondance des polynucléaires, l'évolution aiguë fébrile, le fait que cette pleurésie suppurée s'accompagne d'un gros souffle profond plaident contre cette hypothèse. Et c'est pourquoi, confrontant les renseignements fournis par le laboratoire et ceux apportés par l'examen clinique, nous nous décidons à adopter le diagnostic de pleurésie parapneumonique.

La malade est mise aux sulfamidés (thiazomide, 8 gr.). Le 6 mai, la défervescence thermique se dessine et la température tombe à 38° ; le 7 mai, elle est au-dessous de 38° ; le 9 mai, elle est à 37°. En même temps s'effacent les symptômes de pleurésie de la base gauche, et si, trois jours plus tard, une ponction exploratrice retire encore du pus, cinq jours après, l'épanchement suppuré a complètement disparu, nous apportant ainsi la preuve absolue qu'il s'agissait bien d'un épanchement suppuré accompagnant

une pneumopathie, et nous permettant d'affirmer que, derrière l'épanchement suppuré, s'est développée une véritable pneumonie qui a dominé tout le tableau clinique.

Ce cas n'a pas été isolé, et nous avons pu, dans le service, vers la même époque, recueillir deux observations du même type.

OBSERVATION II

Voici, par exemple, un malade de cinquante-trois ans, qui entre, le 3 mai 1943, salle Saint-Charles, pour de violentes douleurs thoraciques dans la région spinale gauche.

C'est le 2 mai que sont apparus, sans aucun prodrome, les premiers symptômes, sous la forme d'une douleur violente dans le côté, de dyspnée et de frissons. Le point de côté s'accentuant, le malade demande rapidement son entrée à l'hôpital, où il arrive avec une température à 40°. A ce moment, il présente une expectoration visqueuse, aérée et rouillée ; à la lèvre inférieure sont apparues quelques poussées de vésicules d'herpès; tout fait donc penser à une pneumonie.

Le 4 mai, à l'examen, nous découvrons une matité très nette au niveau de la base, du côté gauche ; cette matité s'accompagne d'une abolition complète des vibrations, d'un léger skodisme sous-claviculaire et d'un souffle rude aux deux temps, auquel se surajoutent quelques râles crépitants.

Ces signes physiques nous permettaient donc, malgré les caractères aigus et typiques du début, de poser le diagnostic de pleurésie aiguë. Le 5 mai, nous demandons une ponction exploratrice : elle ramène un liquide purulent, verdâtre, où l'examen bactériologique découvre de nombreux polynucléaires, non altérés, mais aucun germe, ni à l'examen direct, ni sur les cultures : n'est-ce pas la reproduction exacte, frappante, de l'observation que nous venons de rapporter ?

Le malade est traité par des doses élevées de sulfamide (8 gr.). La défervescence thermique se dessine dès le quatrième jour ; le sixième jour, elle est complète. A l'examen des poumons et de la plèvre, nous constatons que les symptômes physiques ont disparu comme par enchantement en quelques jours. Le 10 mai, au neuvième jour, le malade fait sa crise urinaire et se trouve entièrement guéri.

Encore cette fois, il s'agissait, donc, d'une pleurésie suppurée parapneumonique, qui avait pu donner le change avec une pleurésie séro-fibrineuse.

OBSERVATION III

Notre troisième observation ne diffère guère des précédentes : il s'agit d'un homme de trente-six ans, porteur aux Halles, qui entre dans le service, le 19 avril 1943, pour une indisposition survenue dans la nuit du 17 au 18 avril et caractérisée par des frissons répétés, une dyspnée vive et des crachats aérés qui ont tous les caractères de crachats pneumoniques. Ce n'est que quelques heures plus tard qu'est apparu un point de côté abdominal gauche.

Lorsque nous le voyons, le 20 avril, donc au troisième jour, il se plaint encore d'un point mamelonnaire gauche. A l'examen, il présente une matité nette de la base gauche, avec abolition des vibrations, un souffle à prédominance expiratoire, sans râles sous-crépitants et sans râles crépitants. Aucun autre symptôme associé.

Une ponction pleurale, faite immédiatement, permet de retirer un liquide ambré, contenant, d'après les résultats de l'examen de laboratoire, de très nombreuses hématies, quelques cellules endothéliales, de très nombreux polynucléaires neutrophiles, mais aucun germe. Le taux d'albumine est de 50 grammes par litre.

Après un traitement sulfamidé, la température tombe brusquement le 23 avril,

donc au sixième jour de l'évolution de la maladie ; puis, le 30 avril, la crise urinaire se produit, et bientôt le malade entre en convalescence d'une pneumonie, dont la manifestation pleurale a caché, en quelque sorte, le foyer pulmonaire.

De la confrontation de ces trois observations ressortent plusieurs *conclusions* qui ne sont pas sans intérêt pour l'établissement du diagnostic.

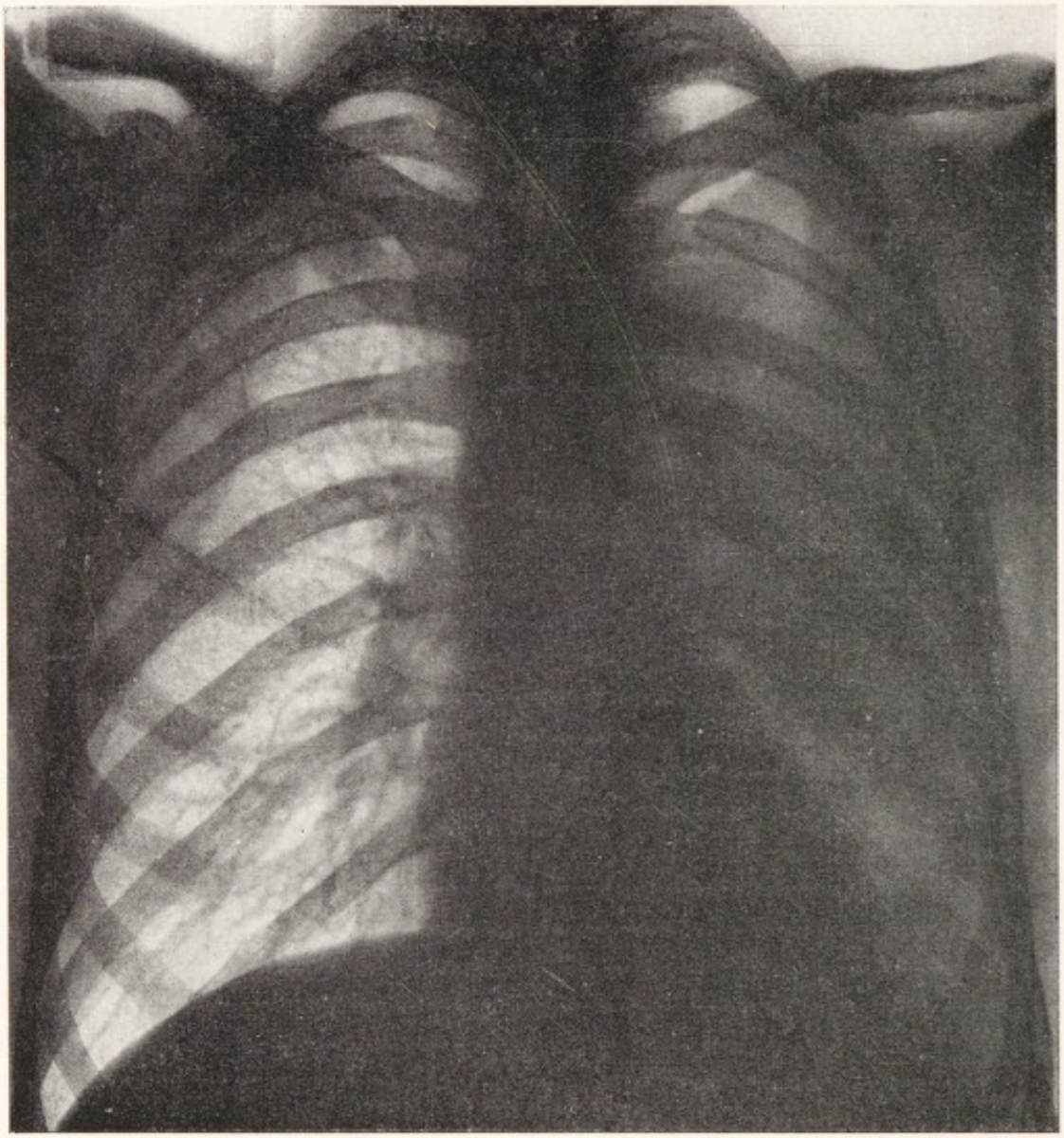


Fig. 88. — Radiographie d'une pleurésie gauche parapneumonique. 22 avril 1943 (obs. III).

Le fait, d'abord, que, lorsqu'il s'agit d'une pleurésie parapneumonique, le début de la maladie offre une certaine brutalité qui se retrouve difficilement dans la pleurésie séro-fibrineuse.

Il n'est pas rare, aussi, comme ont permis de le constater les deux dernières observations, que ce début s'accompagne d'une expectoration aérée, visqueuse, rouillée, qui souligne la nature nettement pneumonique de la maladie.

Mais c'est surtout la ponction exploratrice qui permet immédiatement de corriger le diagnostic, en révélant la nature suppurée de l'épanchement. Or une pleurésie suppurée à évolution brutale est toujours bactérienne. Si l'examen bactériologique ne permet pas de retrouver de germes, c'est que la cause ne réside vraisemblablement pas dans la plèvre, mais dans le poumon. Ceci nous explique pourquoi, dans nos observations, nous n'avons pu découvrir de pneumocoques. Il existe, cependant, des pleurésies parapneumoniques qui peuvent contenir des pneumocoques et guérir de la même façon, avec la même facilité, et sans aucune intervention, comme nos observations précédentes. Nous en avons observé plusieurs exemples.

LA PLEURÉSIE SUPPURÉE. — Qu'elle soit chaude ou froide, la pleurésie suppurée peut rappeler entièrement la pleurésie séro-fibrineuse primitive. Aussi est-ce à tort que les classiques ont voulu opposer les deux maladies en insistant sur la notion que, dans la pleurésie suppurée, n'existe pas de souffle ; le fait n'est aucunement fidèle, et il est fréquent d'observer un souffle dans cette maladie, d'autant plus fréquent qu'elle peut apparaître à la suite d'une congestion pulmonaire.

OBSERVATION IV Une de nos observations de pleurésie suppurée nous montre un sujet de quarante-deux ans qui entre dans le service, le 25 mars 1943, pour une congestion pulmonaire droite, ayant débuté brusquement le 21 mars.

A son entrée, la température est à 39°,4. Le malade reçoit 4 grammes de sulfamides par jour, et la température ne tarde pas à tomber. Mais elle remonte bientôt à 39°, et le 30 mars nous découvrons à la base droite un épanchement très net qui, au début, peut être pris pour un épanchement séro-fibrineux, si l'on en croit la symptomatologie physique : il existe, en effet, à ce niveau un foyer nettement soufflant. Mais la ponction retire un pus contenant du pneumocoque. Au même examen, nous devions découvrir l'existence d'une péricardite associée.

Nous faisons drainer cette pleurésie à pneumocoques, qui ne peut guérir par le traitement sulfamidé, et le malade se remet rapidement, de sa pleurésie comme de sa péricardite, sans autre complication qu'une certaine difficulté de drainage et un pyopneumothorax passager.

PLEURÉSIE HÉMORRAGIQUE. — L'établissement du diagnostic atteint une difficulté encore plus considérable lorsqu'on aborde la pleurésie hémorragique. Rien ne distingue, en effet, au point de vue clinique, cette maladie de la pleurésie séro-fibrineuse : c'est la même allure torpide, traînante. Seule, la ponction permet le diagnostic.

PLEURÉSIE CANCÉREUSE. — Il est plus intéressant de s'arrêter à la pleurésie cancéreuse, souvent très difficile à distinguer de la pleurésie séro-fibrineuse primitive, dont elle peut avoir le début insidieux.

OBSERVATION V Voici, par exemple, une malade, âgée de soixante-dix-sept ans, qui entre le 12 mai 1943 dans le service pour des signes pleuro-pulmonaires dont le début progressif remonte aux environs du 20 avril. Les symptômes sont constitués par un point de côté gauche peu violent, une petite toux sèche et bruyante, une dyspnée qui s'installe progressivement.

Lorsque nous la voyons, le 12 mai, la dyspnée est alors très vive (40 respirations par minute) ; une toux discrète apparaît aux changements de position ; elle ramène une expectoration muqueuse peu abondante. La température oscille aux environs de 37°,5.

A l'examen, nous sommes frappé par l'extrême abondance de la pleurésie, qui s'accompagne de matité dans toute l'étendue du thorax et provoque une déviation marquée du cœur vers la droite. A la matité correspondent la disparition du skodisme

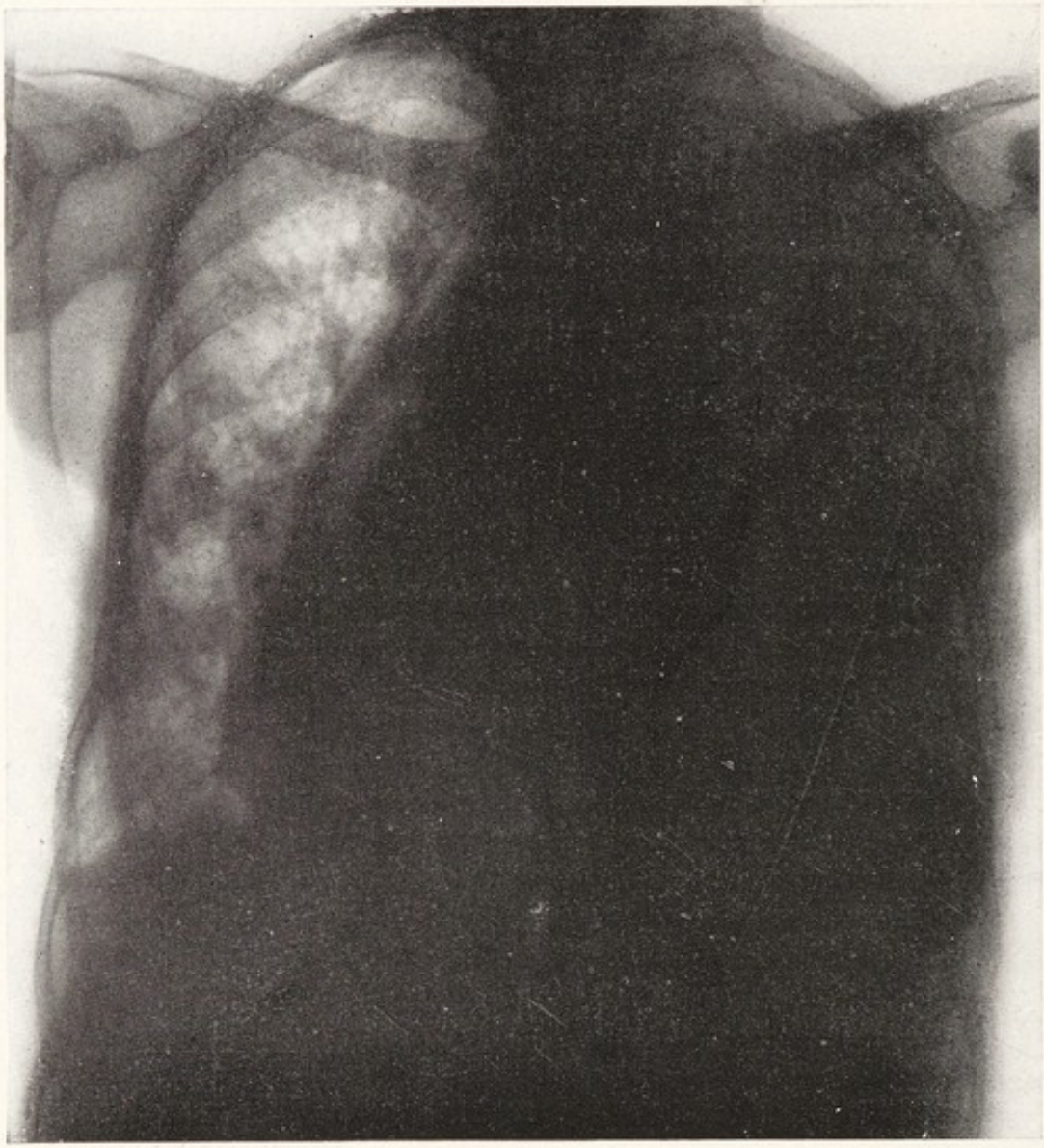


Fig. 89. — Radiographie d'une pleurésie cancéreuse gauche avec grosse déviation médiastinale. 13 mai 1943 (obs. IV).

sous-claviculaire, la matité de l'espace de Traube, l'abolition complète du murmure vésiculaire.

Cette abondance anormale d'un épanchement apparu aussi rapidement ne pouvait, déjà, que nous paraître suspecte. Nous fûmes bientôt mis sur la voie du diagnostic par la découverte d'une voix bitonale que l'examen laryngoscopique devait attribuer à une paralysie récurentielle gauche. Arrêt du transit œsophagien portant surtout sur les aliments solides, toux quinteuse légèrement aboyante, ces nouveaux arguments nous permettaient de soupçonner l'existence d'une compression médiastinale. Or cette

malade a, en effet, été traitée, en novembre 1942, par la radio- et la radiumthérapie, à la suite de pertes, pour un épithélioma du col. Au toucher, il n'existe d'ailleurs à ce niveau que du tissu fibreux, assez serré, une induration légère, mais plus aucune trace du cancer primitif.

La pleurésie que nous observions n'était donc, en somme, qu'une métastase cancéreuse. Nous avons fait à la malade des ponctions évacuatrices de plus d'un litre sans arriver à diminuer l'importance de la matité, sans ramener le cœur dans sa position normale.

Tous les caractères de la pleurésie cancéreuse sont réunis dans cette observation : abondance de la pleurésie, absence de température, importance des déviations d'organe, impossibilité de réduire ces déviations d'organe par des ponctions évacuatrices. A ces caractères déjà typiques se surajoutait un autre particulièrement précieux pour le diagnostic, et que nous devions découvrir à l'examen cytologique : la présence, dans le liquide de la ponction exploratrice, de cellules étendues à noyau fortement charpenté, dont certains présentaient des mitoses.

LES HYDROTHORAX. — Il n'est pas rare que l'hydrothorax rappelle de très près la pleurésie. Certes, il est classique de soutenir que les hydrothorax, épanchements de transsudation, apparaissent chez des sujets atteints d'œdèmes, d'ascite et de signes de stase diffuse, que ces hydrothorax sont bilatéraux, que le liquide retiré contient peu de lymphocytes, peu de polynucléaires et surtout des cellules endothéliales, enfin que ces épanchements sont surtout un symptôme d'accompagnement d'un tableau général de grande stase diffuse ; il n'en est pas moins vrai que, chez les cardiaques comme chez les cirrhotiques, peut exister une pleurésie droite qui réunit tous les caractères cliniques de la pleurésie séro-fibrineuse primitive, mais qui ne présente pas, à l'examen du liquide pleural, les symptômes cytologiques et chimiques de ces pleurésies. Ces épanchements droits des cardiaques ou des cirrhotiques sont, en somme, le trait d'union, pourrait-on dire, entre les exsudats et les transsudats.

LES ARGUMENTS CLINIQUES EN FAVEUR DE LA NATURE BACILLAIRE DE LA PLEURÉSIE

1° **PLEURO-TUBERCULOSE SECONDAIRE.** — Il est facile d'affirmer l'antériorité d'une lésion tuberculeuse du poumon lorsqu'on découvre à la percussion et à l'auscultation, au niveau du sommet, des signes de lésion évolutive, en particulier des râles sous-crépitants. Mais ces signes manquent parfois lorsqu'il existe un épanchement pleural de la base. Il n'est alors qu'un seul signe vraiment fidèle qui permette d'affirmer la lésion tuberculeuse en évolution, c'est la présence de bacilles de Koch dans l'expectoration, la bacilloscopie positive.

Les signes radiologiques sont cependant, dans ces cas difficiles, d'un

précieux concours : c'est ainsi que, récemment, nous avons vu, à l'occasion d'une pleurésie séro-fibrineuse de la base, la radiographie nous révéler des cavernes très nettes du côté de la pleurésie. Parfois, les signes apparaissent du côté opposé, que ce soit sous la forme de densité nodulaire, que ce soit sous la forme déjà de lésions excavées. Ainsi, le diagnostic de la nature antérieure de la tuberculose pulmonaire se fait sur la constatation des signes pulmonaires, soit au niveau du sommet correspondant, soit au niveau du poumon opposé.

2° **PLEURO-TUBERCULOSE PRIMITIVE.** — On admet classiquement que toute pleurésie séro-fibrineuse *a frigore* qui, suivant l'expression de Landouzy, « ne fait pas sa preuve » est une pleurésie tuberculeuse. Cet auteur s'appuyait pour l'affirmer sur la fréquence de la tuberculose pulmonaire dans l'avenir des pleurésies séro-fibrineuses *a frigore*. En réalité, cette fréquence est des plus discutable, même si j'en crois nos statistiques prises dans la clientèle hospitalière. Certes, il n'est pas rare d'observer des tuberculoses pulmonaires à la suite de l'évolution des pleurésies séro-fibrineuses, mais si les malades ont été bien soignés, si leur convalescence a été suffisamment prolongée, le chiffre en est considérablement diminué : la tuberculose pulmonaire n'est pas plus fréquente, en réalité, chez les pleurétiques que chez les sujets qui n'ont jamais présenté de pleurésie. La formule de Landouzy ne répond donc pas à la réalité si l'on a su prendre, à la suite de la pleurésie, les mesures nécessaires.

Dans ces cas, bien entendu, la bacilloscopie se montre négative et la cuti-réaction positive. Mais il serait imprudent de vouloir tirer une conclusion hâtive d'une cuti-réaction positive au cours d'une pleurésie, car celle-ci peut s'être montrée positive bien avant l'apparition de la pleurésie : c'était le cas de cette première malade dont nous avons rapporté l'observation, de cette pleurésie parapneumonique qui présentait une cuti-réaction positive. La cuti-réaction positive au cours d'une pleurésie ne prouve pas forcément la nature tuberculeuse de cette pleurésie.

Cependant, on a proposé, pour affirmer au-dessous de la pleurésie l'existence d'une lésion tuberculeuse pulmonaire, toute une série de symptômes. A mon avis, ils sont souvent des plus discutables.

Parmi eux, le syndrome II de Grancher se formule de la façon suivante : S + F + R —, c'est-à-dire : sonorité exagérée, vibrations exagérées, respiration diminuée. D'après Grancher, lorsque ces symptômes apparaissent au-dessus d'un épanchement pleural, on peut affirmer l'existence d'une lésion tuberculeuse sous-jacente : le fait est inexact, et il est fréquent, durant la guérison des pleurésies, de découvrir l'intégrité absolue des sommets derrière ces signes. Ils ne font que traduire une pachypleurite.

Le symptôme de la matité sous-claviculaire suspendue tombe sous les mêmes critiques : une matité sous-claviculaire qui domine une région sonore, au-dessus d'un épanchement pleural sous-jacent, ne traduit pas

forcément l'existence d'une lésion tuberculeuse pulmonaire, car les plaques de pachypleurite donnent, souvent, la même symptomatologie.

Resteraient, d'après certains auteurs, comme signes de fidélité de l'atteinte pulmonaire sous-jacente à une pleurésie, les craquements et bruits adventices du sommet, perceptibles soit dans la fosse sus-épineuse en

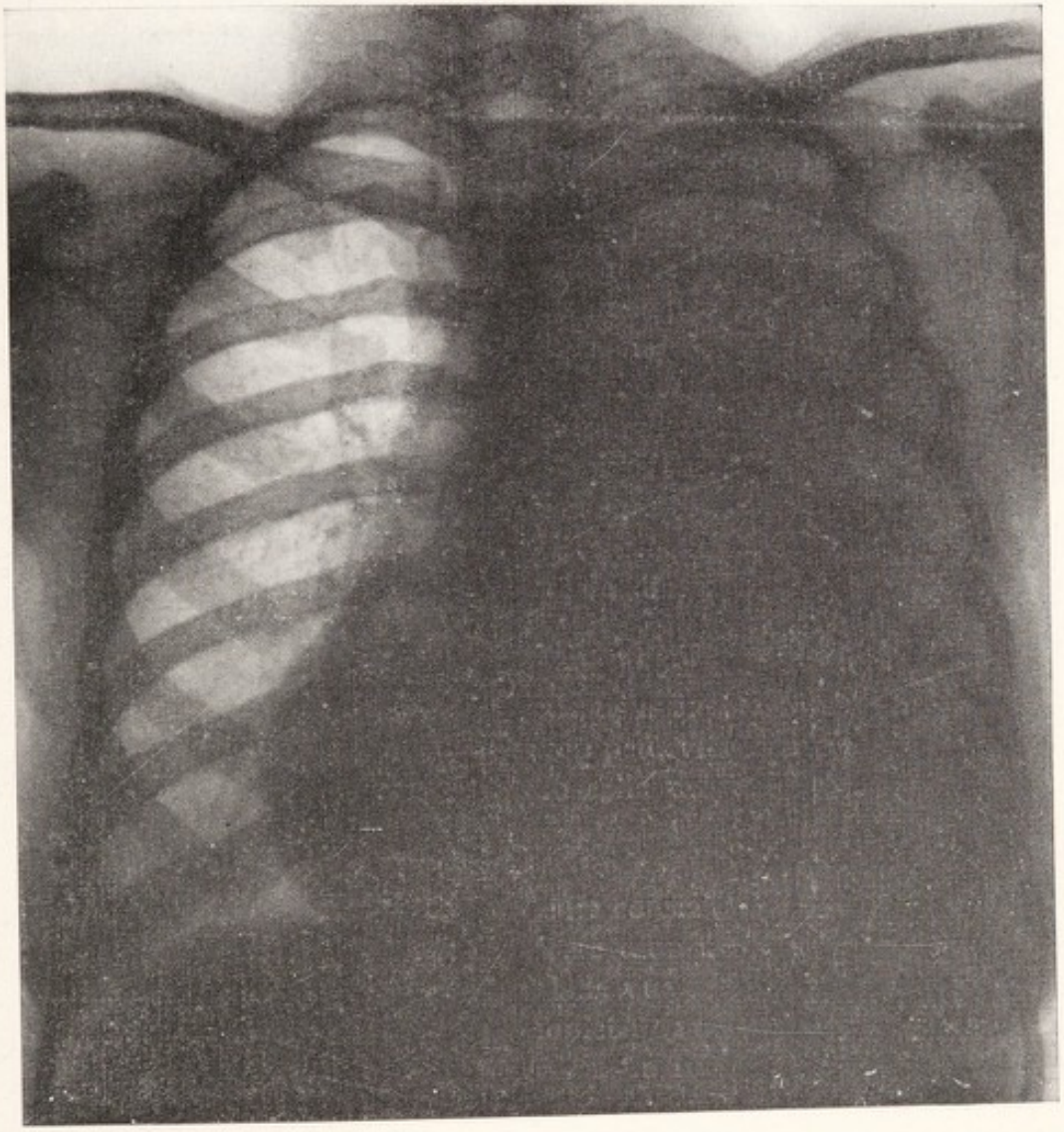


Fig 90. — Radiographie d'une pleurésie gauche séro-fibrineuse à grosse déviation médiastinale, avec bruits adventices sous-claviculaires gauches.

arrière, soit dans la fosse sous-claviculaire en avant. Bien entendu, il ne faut pas confondre ces bruits, ces craquements ou ces râles sous-crépitants avec des frottements, ceux-ci existant aux deux temps de la respiration et présentant des caractères de raclement tout à fait spéciaux.

En réalité, ces bruits sont d'un diagnostic souvent très difficile, et leur interprétation se montre particulièrement délicate. Je vous en donnerai comme exemple l'histoire suivante : l'an dernier, nous soignions, salle Sainte-Jeanne, une jeune femme de vingt-deux ans, entrée dans le service

pour une pleurésie séro-fibrineuse gauche à longue évolution. Après quinze jours, nous voyons apparaître, au-dessous de la clavicule gauche, quelques râles fins d'abord, puis des craquements, puis des râles sous-crépitants aux deux temps, particulièrement évidents. Devant une symptomatologie pareille, nous envisageons la possibilité d'une tuberculose du sommet se découvrant derrière une pleurésie. La maladie suit son cours, la pleurésie s'améliore, et bientôt les symptômes suspects s'effacent complètement. Plusieurs examens radiographiques faits au cours de la convalescence nous ont permis d'affirmer la *restitutio ad integrum* du poumon, et par conséquent la nature vraisemblablement non tuberculeuse évolutive des signes que nous avions observés au-dessus de l'épanchement.

D'après mon expérience personnelle, rien n'est plus difficile à apprécier que la nature exacte de ces symptômes constatés au niveau du sommet, car ils peuvent traduire une congestion banale sous-jacente du poumon au-dessous d'une évolution pleurale, en période d'aggravation comme en période d'amélioration.

Beaucoup plus significative est, à mon avis, l'apparition dans l'aisselle, au cours d'une pleurésie séro-fibrineuse, d'adénopathies uni- ou bilatérales. Ces adénopathies me paraissent un argument important en faveur d'une nature tuberculeuse. Cependant, il m'est arrivé d'observer ces adénopathies dans d'autres circonstances, et chez un des malades atteints de pleurésie parapneumonique dont nous rapportions l'observation plus haut existait une adénopathie axillaire qui avait pu donner le change avec l'adénopathie satellite d'une pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse.

VALEUR DES SIGNES APPORTÉS PAR L'EXAMEN DU LIQUIDE

Le liquide pleural retiré par la ponction exploratrice permet de recourir à toute une série de recherches qui ne sont pas sans intérêt au point de vue du diagnostic.

1° **EXAMEN CHIMIQUE.** — L'examen chimique d'un liquide séro-fibrineux pose une première question : exsudat ou transsudat ? Pour la résoudre, on a préconisé l'emploi d'une réaction élémentaire : la réaction de Rivalta, qui consiste à déposer, à la surface d'eau additionnée d'une goutte d'acide acétique, une goutte de l'épanchement pleural : lorsque la réaction est positive, la goutte, en tombant, dessine dans l'eau de petits cercles comparables aux cercles d'une fumée de cigare. Cette réaction de Rivalta n'est censée réagir positivement qu'en présence d'un exsudat. En réalité, elle ne témoigne pas du taux total des albumines, mais de l'existence d'acéto-globulines, et il lui arrive d'être positive pour des transsudats, comme de ne pas apparaître à l'occasion d'exsudats. C'est ainsi qu'avec

mon collaborateur Goffart (1) nous l'avons vue réagir d'une façon franchement positive pour des liquides qui contenaient 37 grammes d'albumine et qui provenaient de sujets cirrhotiques atteints de pleurésie non tuberculeuse.

Le dosage des albumines sert généralement de critère pour l'attribution au liquide de la qualité de transsudat ou d'exsudat : dans les exsudats, cette quantité d'albumine est toujours élevée ; dans les transsudats, elle est infiniment basse. Sergent et Joly, dont les chiffres ont été acceptés par May, admettent que le transsudat contient 1 gramme à 18 grammes d'albumine par litre, tandis que l'exsudat en contient une quantité supérieure à 28 grammes, entre ces taux extrêmes s'étendant une zone mixte où les exsudats et les transsudats voisinent.

Chez les cirrhotiques que j'ai étudiés avec Goffart, la densité protéique s'est toujours montrée faible, oscillant entre 12^{gr},6 et 36 grammes. L'élévation du quotient albumineux dans le liquide de ces sujets résulte de l'élévation anormale des sérum-albumines par rapport aux globulines, élévation analogue à celle que l'on observe dans le liquide d'ascite. Par ailleurs, ces épanchements des cirrhotiques, hydrothorax ou pleurésie droite, ne contiennent qu'une faible densité de fibrine et un taux très variable de chlore, oscillant entre 3^{gr},01 et 4^{gr},26, donc voisin du taux de chlore de l'ascite : 3^{gr},01 et 4^{gr},40. Le chlore plasmatique reste à un taux normal de 3,60 ; aussi est-il souvent moins élevé que le chlore du liquide épanché dans la pleurésie.

Nous avons, dans une de nos récentes observations de pleurésie, procédé à une analyse chimique du liquide pleural. Nous en avons tiré les renseignements suivants :

Liquide pleural :

Sérum-albumine, 32^{gr}, 50 ;
Globuline, 23^{gr},50 ;
Protides totaux, 56 ;
Glucose, 1 gramme p. 1 000 ;
Urée, 0^{gr},40 ;
Chlore, 3^{gr},69.

Sang :

Sérum-albumine, 43^{gr},80 ;
Globuline, 32^{gr},20 ;
Rapport, 1,3 ;
Chlore plasmatique, 3,40.

Ces chiffres soulignent surtout l'élévation considérable de l'albumine épanchée. Il s'agissait bien d'une pleurésie séro-fibrineuse aiguë, de nature vraisemblablement tuberculeuse primitive, puisque le taux des protides totaux atteignait 56 grammes. Mais, de même que dans les hydrothorax,

(1) N. Fiessinger et M. Goffart, Contribution à la constitution chimique et à la pathogénie des pleurésies non tuberculeuses des cirrhotiques (*Revue méd.-chir. des maladies du foie*, XIII, n° 5, septembre-octobre 1938, p. 347).

et en particulier dans les pleurésies droites des cirrhotiques, nous constatons l'élévation anormale du chlore (3gr,69) par rapport au taux du chlore plasmatique dans le liquide pleural (3gr,40). Cette pleurésie a, d'ailleurs, présenté des symptômes classiques ; elle s'est résorbée lentement, sans autres accidents qui méritent plus spécialement d'être signalés ; elle rentre donc bien dans le groupe des pleurésies banales. Dans nos autres pleurésies, nous avons vu constamment le taux des protides au-dessus de 45 grammes.

2° **EXAMEN CYTOLOGIQUE.** — L'examen cytologique d'un épanchement pleural peut révéler soit une *polynucléose* élevée, traduction, en général, d'un processus aigu, soit une *lymphocytose*, témoin d'un processus chronique.

Dès leurs premiers travaux de cytologie, Widal et Sicard avaient considéré que la polynucléose permettait de nier la nature tuberculeuse d'une pleurésie, tandis que la lymphocytose permettait de l'affirmer. En réalité, il ne faut pas donner à ces modifications de la formule une signification causale, mais simplement une signification évolutive : ainsi, il n'est pas rare qu'une pleurésie séro-fibrineuse primitive, tuberculeuse de nature, s'accompagne, après un début aigu, d'un épanchement à polynucléaires, pour présenter ultérieurement une formule à lymphocytes lorsqu'elle se transforme en pleurésie subaiguë. La formule n'est donc que le témoin du caractère évolutif et non de la cause qui intervient.

Une réserve doit, cependant, être faite pour l'*éosinophilie*, qui se retrouve plus spécialement dans certaines pleurésies à évolution torpide, généralement non tuberculeuse.

Quant aux *cellules endothéliales* et aux *macrophages*, ils s'observent dans les pleurésies aiguës à polynucléaires, comme dans certaines pleurésies à évolution subaiguë ; ils ne signifient pas forcément l'existence d'un hydrothorax, d'un transsudat, car on peut les retrouver de la même façon au cours des pleurésies.

Dans certains cas, la découverte de *cellules néoplasiques* volumineuses à grands noyaux peut être un indice utile, mais il faut se souvenir que les cellules endothéliales ressemblent facilement à des cellules cancéreuses et que les karyokinèses, dans les cellules d'épanchement pleural, ne sont pas forcément caractéristiques de la nature cancéreuse de l'épanchement. Je vous rappelle cependant, à ce propos, notre observation précédente de pleurésie cancéreuse, où l'examen cytologique décela la présence de karyokinèses.

A la Clinique médicale, nous avons déjà observé à deux reprises des pleurésies séro-fibrineuses où les karyokinèses étaient incontestables ; le symptôme n'a donc pas une fidélité suffisante. J'en fis l'expérience lorsque je réunis, en vue de cette étude, les nombreuses observations de pleurésies séro-fibrineuses que nous possédions : deux d'entre elles étaient d'une façon indéniable des pleurésies séro-fibrineuses primitives banales,

sans aucune lésion pulmonaire spéciale : l'une chez un Indochinois âgé de trente-deux ans, l'autre chez un Français âgé de vingt ans. Dans la première, l'examen cytologique donna les résultats suivants :

Rares hématies, très rares polynucléaires, cellules en dégénérescence, nombreuses cellules endothéliales et quelques mitoses.

C'était la formule d'un épanchement de transsudat par la quantité

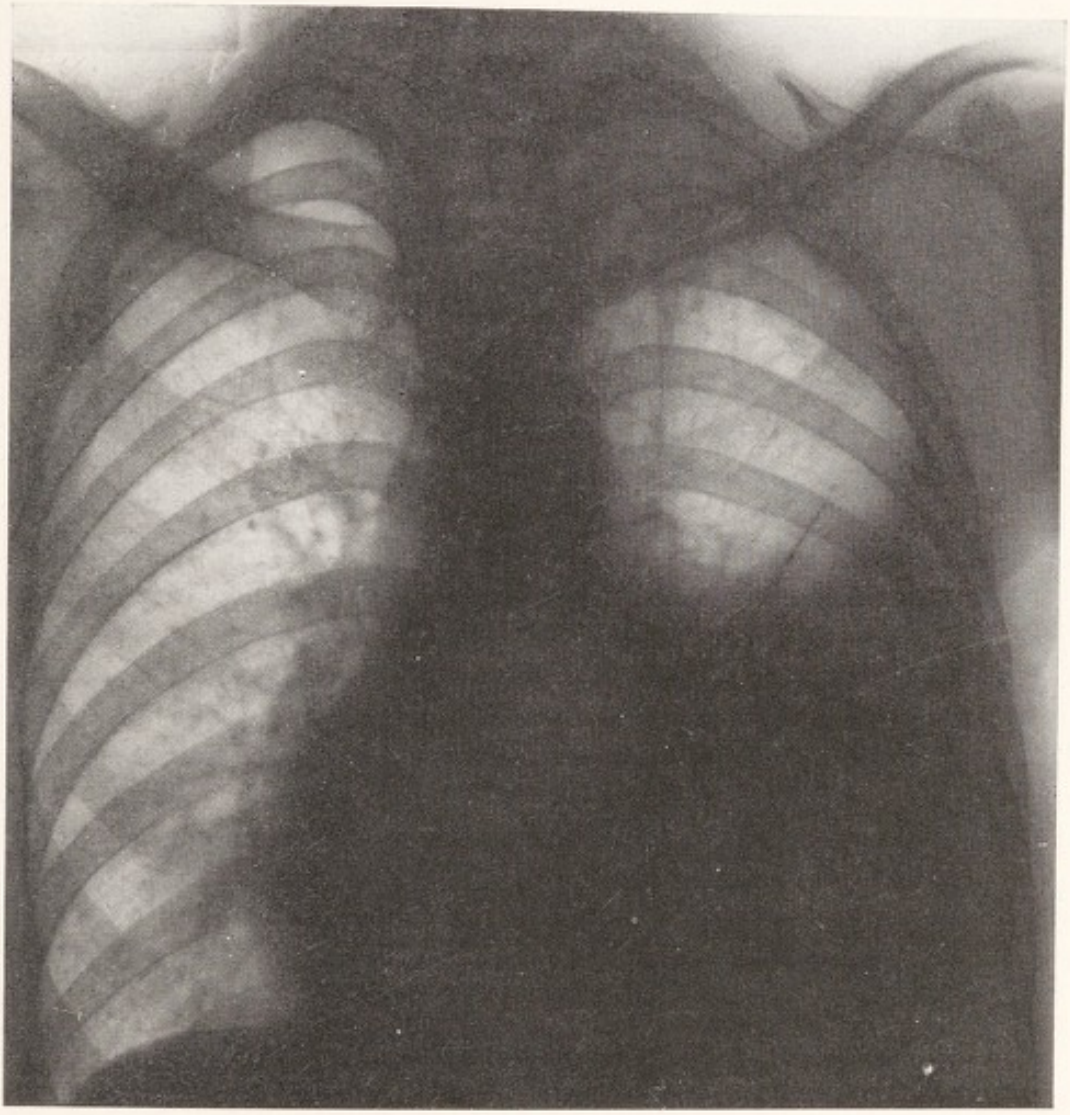


Fig. 91. — Pleurésie gauche banale chez un Indochinois, avec légère déviation du cœur. 31 mars 1943.

des cellules endothéliales, mais on pouvait envisager un épanchement cancéreux par la présence des mitoses. Et, cependant, l'évolution a confirmé qu'il s'agissait incontestablement d'une pleurésie séro-fibrineuse banale, sans caractère spécial.

Notre deuxième observation est encore plus frappante. Il s'agit encore d'un malade atteint de pleurésie banale, et cependant l'examen cytologique nous donne les résultats suivants :

Liquide ambré ; rares hématies ; polynucléaires, 10 p. 100 ; cellules endothéliales très abondantes ; albumine, 61 p. 1 000. Ce liquide avait tout l'aspect cytologique d'un liquide de transsudat, et cependant il s'agissait incontestablement d'une pleurésie séro-fibrineuse primitive, qui évolua de façon simple vers la guérison. L'élévation des protides en constituait un symptôme important.

Si nous parcourons toutes nos observations de pleurésie séro-fibrineuse à la recherche de pleurésies vraies, sans lymphocytose, nous sommes obligés de reconnaître que celles-ci sont relativement rares. Le plus souvent, la formule d'une pleurésie séro-fibrineuse est lymphocytaire. En voici un exemple récent :

Examen cytologique du liquide pleural : quelques hématies ; polynucléaires, 10 p. 100 ; lymphocytose abondante ; albumine, 51 grammes par litre ;

Chlore plasmatique, $3^{gr},76$; sérine, $33^{gr},80$; globuline, $11^{gr},20$; A. T. : 45 grammes pour 1 000.

Il faut donc reconnaître que la cytologie ne peut nous apporter la preuve de la nature étiologique d'un épanchement pleural ; *elle ne traduit que le caractère évolutif de cet épanchement.*

3° **LA BACTÉRIOLOGIE.** — La bactériologie sera-t-elle plus fidèle ?

Parmi les diverses méthodes de bactériologie qui ont été préconisées, l'une — l'inoscopie de Jousset — n'est plus employée actuellement en raison de ses causes d'erreur.

Il ne nous reste que la culture sur milieu de Lœwenstein et l'inoculation au cobaye. Or, dans de nombreuses pleurésies, j'ai pratiqué des ensemencements sur culture de Lœwenstein : une fois sur vingt, environ, j'ai pu isoler des bacilles de Koch. Par ailleurs, l'inoculation au cobaye du liquide pleural ne m'a donné des résultats de tuberculisation qu'une fois sur dix, et encore... C'est dire que la grande majorité des pleurésies séro-fibrineuses primitives n'offrent aucun argument bactériologique en faveur d'une nature tuberculeuse.

***

Si nous embrassons, donc, dans un regard d'ensemble toute cette étude, nous sommes forcés d'admettre que l'hypothèse de la nature tuberculeuse de la pleurésie séro-fibrineuse primitive n'est basée que sur de bien faibles arguments. Une autre cause interviendrait-elle ? Il est impossible de le dire actuellement ; toutefois, en raison des renseignements fournis par l'évolution clinique, d'une part, en raison de la fréquence accrue, de l'autre, des pleurésies séro-fibrineuses lorsque se multiplient les tuberculoses, — notre époque en est le meilleur exemple, — il semble que l'interprétation de Landouzy puisse être considérée comme exacte, et la pleurésie séro-fibrineuse primitive comme de nature tuberculeuse. Mais elle est

d'une nature très spéciale : il ne s'agit pas d'une tuberculisation pleurale évidente, mais d'une réaction locale, remarquablement disproportionnée par rapport à l'importance de l'infection primitive. Il se produit, en somme, une *hyperergie fluxionnaire* pleurale, et l'épanchement devient ainsi un processus réactionnel et, en quelque sorte, providentiel, car il semble immobiliser le développement d'une tuberculose sous-jacente, très fruste jusqu'alors.

LES ARGUMENTS PRONOSTIQUES

Toutes ces pleurésies ont une évolution favorable et guérissent très simplement, d'une façon lente, mais certaine.

Il existe cependant, parfois, des signes de gravité : c'est le cas de l'observation suivante :

Il s'agit d'un jeune Malgache qui est entré à l'hôpital récemment pour des douleurs abdominales. A l'examen, nous découvrons un ventre saillant, arrondi, douloureux, une distension anormale des anses intestinales donnant la symptomatologie de la sonorité en damiers sur laquelle j'ai insisté dans *Diagnostics difficiles*, et un épanchement pleural gauche. En raison de son amaigrissement, en raison de l'association de manifestations péritonéales et pleurales, nous étions en droit d'affirmer chez lui l'existence d'une tuberculose pleuro-péritonéale, mais l'état général ne nous permettait pas de la considérer comme bénigne. Il s'agissait, au contraire, d'une forme très grave et non pas du syndrome de Fernet-Boulland, car le pouls était rapide, à 120, la dyspnée superficielle, car il existait une légère cyanose, car le malade s'amaigrissait à vue d'œil et que la température oscillait d'une façon inquiétante. Rapidement, des signes d'insuffisance cardiaque survinrent, et notre malade succomba (v. fig. 92).

A l'autopsie, le professeur Leroux devait découvrir une granulie péritonéale très étendue avec agglutination des anses intestinales ; mais il insiste bien sur la notion que l'épanchement pleural gauche, que nous avions observé et diagnostiqué en clinique, ne s'accompagnait pas, au niveau de la plèvre et du poumon gauches, de lésions tuberculeuses : ni follicules, ni fausses membranes fibrineuses, pas la moindre trace de lésions tuberculeuses évolutives, et cependant la lésion péritonéale était telle que nous pouvions affirmer la nature tuberculeuse de l'épanchement pleural, sans qu'anatomiquement nous en ayons la moindre preuve.

Voici, donc, une justification curieuse de la notion sur laquelle j'insistais plus haut : la pleurésie est tuberculeuse par sa nature, mais avec un minimum d'éléments pathogènes provoquant un maximum de réaction organique.

D'autres signes de gravité seront fournis par le volume, l'abondance de la pleurésie, la déviation des organes, et surtout, comme chez notre malade atteinte de pleurésie cancéreuse, par la présence de compressions

médiastinales et l'impossibilité de faire reprendre aux organes leur position primitive par les ponctions évacuatrices.

De toute façon, la pleurésie séro-fibrineuse est une maladie à longue évolution ; la convalescence s'étend sur de longues semaines ; puis, lentement, la matité de la base s'efface, la respiration se superficialise. Mais il

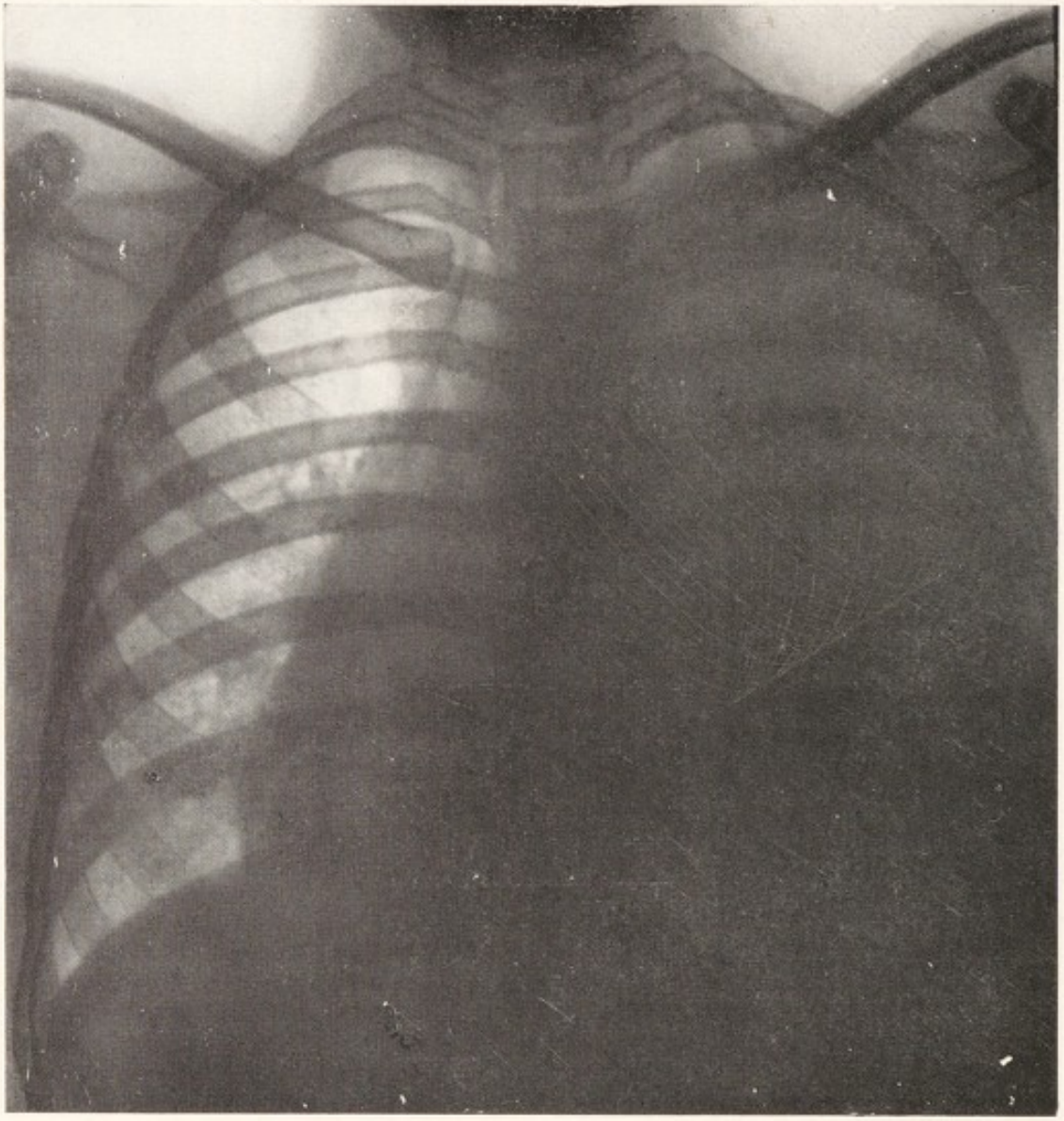


Fig. 92. — Pleurésie gauche massive au cours d'une péritonite granulique. Radiographie montrant l'étendue de l'épanchement et la déviation du cœur.

arrive qu'en examinant aux rayons X, plusieurs semaines ou même plusieurs mois plus tard, un sujet qui a présenté une pleurésie séro-fibrineuse on observe, au niveau de la base, une obscurité très nette qui prouve l'existence d'une pachypleurite dont la résorption se fait d'une façon très lente.

Et ceci m'amène à dire un mot de la *valeur exacte de la radiographie* dans le diagnostic et le pronostic de la pleurésie. Je vous ai signalé l'im-

portance de la radiographie pour dépister, derrière une pleurésie séro-fibrineuse, l'existence d'une lésion du sommet opposé, ou même l'existence d'une lésion ulcéreuse du sommet correspondant. Il faut reconnaître, toutefois, qu'en général l'examen radiologique ne fournit pas d'arguments plus importants que ceux apportés par l'exploration physique ; il arrive même, dans certains cas, que la radiographie ne révèle pas d'épanchement lorsqu'il en existe, et que la ponction exploratrice permette de retirer du liquide. Il est vraisemblable, dans ce cas, que l'épanchement se dispose en arrière de la voûte diaphragmatique, dans une région difficilement accessible aux rayons de la radiographie.

Lorsque l'épanchement s'améliore et évolue vers la résorption, les signes physiques sont toujours beaucoup plus fidèles que les signes radiologiques, car ceux-ci ne peuvent que nous montrer une ombre dont la densité ne diminue que lentement à mesure que s'améliorent l'état général et les signes locaux.

Il faudra attendre plusieurs mois pour que la radiographie nous apporte des renseignements que la clinique se montre inapte à nous donner, en nous révélant des symphyses pleurales, des culs-de-sac comblés, des adhérences ou des déviations d'organes, attribuables à la rétraction fibreuse de l'épanchement pleural ou du poumon sous-jacent, sous l'effet de la guérison de la maladie.

Ainsi, dans l'étude de la pleurésie séro-fibrineuse, les signes fournis par les moyens d'investigation, en particulier le témoignage de la ponction exploratrice, sont des signes infiniment précieux, qui viennent aider le diagnostic clinique ; mais ils n'ont pas de valeur par eux-mêmes, pas plus pour le diagnostic causal que pour le diagnostic de la nature de l'épanchement. Ils viennent simplement consolider les signes fournis par l'examen physique. C'est pourquoi l'examen d'une pleurésie ne doit pas être uniquement basé sur des signes cliniques simples ou sur les moyens d'investigation isolés : l'union de la clinique et du laboratoire est indispensable, c'est le seul moyen de connaître la nature évolutive et les caractères des pleurésies séro-fibrineuses primitives.

LE DIABÈTE DES CIRRHOSES EN DEHORS DU DIABÈTE BRONZÉ [1]

GLYCOSURIE ET DIABÈTE. — Il ne faut pas confondre le diabète des cirrhotiques avec la glycosurie des cirrhotiques. La glycosurie est un phénomène passager, inconstant, qui suit le repas, ne dépasse jamais la dose de quelques grammes de glucose ; elle traduit la simple déficience fonctionnelle en face du surmenage alimentaire. Le diabète est un trouble permanent et généralisé, si on peut dire, du métabolisme des glycides. Celui-ci ne se lie pas aussi étroitement à la fonction hépatique, mais il s'observe avec une certaine fréquence au cours de certaines cirrhoses alcooliques. Ce ne sont pas les cirrhoses de Laënnec, à petit foie, et ce ne sont pas non plus les cirrhoses avec dégénérescence graisseuse, mais ce sont le plus souvent des cirrhoses hypertrophiques à longue évolution. Si, fonctionnellement, l'hyperhépathie de Gilbert reste encore discutable dans son déterminisme, elle n'en est pas moins vraisemblable par les seules données de clinique. Et, si on a opposé la glycosurie par anhépathie au diabète par hyperhépathie, c'est que, dans les cirrhoses hépatiques, les deux peuvent s'observer dans des types anatomo-cliniques différents.

LE DIABÈTE DES CIRRHOSES

Ces diabètes des cirrhoses doivent être distingués du diabète bronzé. En général, la glycosurie évolue en même temps que la cirrhose et diminue à la période terminale. Quincke (2) signale cette régression du diabète dans les derniers temps de l'évolution des cirrhoses. Mais, somme toute, ces diabètes sont rares : « *Glycosuria is rare in ordinary cirrhosis* », écrivent H. Rolleston et J.-W. McNee (3).

J'en ai réuni plus d'une vingtaine d'observations. En 1928, j'ai déjà consacré une revue d'ensemble du sujet (4). Je voudrais, à l'occasion d'un fait récent, en retracer les caractères principaux.

(1) Conférence du 3 juin 1944.

(2) H. Quincke et G. Hoppe-Seyler (Die Krankheiten der Leber), *Specielle Pathologie und Therapie*, XVIII, 1. Th. Wien, 1899, p. 380.

(3) H. Rolleston et J.-W. McNee, *Diseases of the liver, Gall blader and bile ducts*, 3e édit., 1919, p. 263.

(4) N. Fiessinger, Le diabète des cirrhoses (*Journal de médecine et de chirurgie pratique*, IC, 9, 10 mai 1928).

OBSERVATION Le malade que je vous présente, entré dans le service le 6 mai 1944, est un économe d'une maison d'alimentation, âgé de trente-six ans. Les raisons qui nous l'amènent sont des œdèmes des jambes et un mauvais état général.

Je passe sur ses antécédents éloignés, qui manquent d'intérêt pour insister surtout sur le mode de groupement de sa cirrhose et de son diabète.

C'est en 1938, à l'occasion d'une diphtérie grave, qui nécessite une longue hospitalisation, que l'on découvre son gros foie dur. Ses excès éthyliques habituels expliquent ce gros foie, que l'on a le droit de considérer actuellement comme la première traduction de sa cirrhose.

En 1939, donc un an plus tard, il est mobilisé dans la D. C. A. du camp retranché de Paris; on découvre, pour la première fois, du sucre dans les urines. Mais cette glycosurie disparaît dans la suite.

En avril 1940, il est hospitalisé au fort de Bicêtre, pour des œdèmes des membres inférieurs. On le réforme en mai 1940.

Il reprend son travail. Mais, en mars 1941, une extrême fatigue le fait hospitaliser à l'Hôtel-Dieu, où on lui découvre un diabète avec une glycémie de 2gr,50. On lui prescrit un régime de réduction hydrocarbonée et une dose quotidienne de 20 unités d'insuline. Son séjour dure cinq mois et demi. A la fin de cette hospitalisation, il a supprimé son sucre urinaire par le simple régime et sans insuline.

Il reprend encore son travail. En novembre 1943, il fait une lymphangite de la jambe droite, pour laquelle on doit reprendre les injections d'insuline. Il guérit.

Son dernier épisode morbide, celui qui détermine son entrée actuelle dans mon service, remonte au mois d'avril 1944. Augmentation progressive de sa fatigue, extrême lassitude, œdème des jambes permanent. Ses urines sont troubles et contiennent à un examen 1gr,30 d'albumine par litre. C'est alors qu'on lui fait cesser son travail, et il nous arrive.

Il nous apparaît fatigué, son fond de teint est jaunâtre avec un léger subictère des conjonctives. De nombreuses petites varicosités sillonnent les joues. L'œdème des jambes, mou, gardant l'empreinte du doigt, remonte jusqu'à mi-cuisse. L'abdomen apparaît volumineux, sa paroi est épaissie et infiltrée, mais il n'existe pas à ce niveau un véritable œdème. Aucun symptôme ne permet d'affirmer l'existence d'une ascite.

Sur la peau de l'abdomen, apparaissent quelques pétéchies et une large ecchymose épigastrique que le malade attribue à un coup qu'il a reçu.

Le foie déborde largement le rebord costal. Sa face antérieure est lisse, régulière, indolore; son bord inférieur, dur, est nettement tranchant. Il mesure 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

La rate est nettement accessible par sa pointe au-dessous du rebord costal.

Il existe donc incontestablement une cirrhose hypertrophique avec splénomégalie.

Comme souvent au cours des cirrhoses, on découvre des signes incontestables d'insuffisance testiculaire: frigidité complète, atrophie du testicule droit, phimosis apparu sans cause inflammatoire locale depuis trois mois, raréfaction des poils pubiens et axillaires.

Le cœur paraît normal. Le léger souffle systolique est trop doux et se propage trop peu pour être organique. Les artères sont souples, et la tension artérielle ne dépasse pas 12,5-6.

Par ailleurs, aux poumons, au système nerveux, aucun signe anormal.

En somme, n'étaient les signes concernant son diabète, ce malade présente une cirrhose hypertrophique avec grosse rate, œdèmes, mais sans ascite.

INVESTIGATIONS

1° *Concernant son diabète:*

Glycosurie, 29 grammes par litre, 58 grammes par vingt-quatre heures.

Glycémie, 2,05.

Dans les urines, ni acétone, ni acide diacétique.

2° *Concernant sa cirrhose :*

Cholestérol, 2,50.
Cholinestérase, 1,8.
Rose bengale, 4.
Bilirubinémie, 0,80.
Urobilinurie marquée.
Temps de coagulation, 9 minutes.
Temps de saignement, 2 minutes.
Signe du lacet négatif.
Prothrombine, 86 p. 100.
Soufre total, 49 milligrammes.
Soufre oxydé, 19 milligrammes.
$\frac{SO}{ST} = 38$ p. 100.

3° *Concernant l'état général :*

Azotémie, 0,25.
Bordet-Wassermann négatif.
Hémogramme : globules rouges, 3 830 000 ; globules blancs, 10 000.
Polynucléaires neutrophiles, 80 ; polynucléaires éosinophiles, 1 ; grands lymphocytes, 3 ; petits lymphocytes, 10 ; monocytes, 5 ; métamyélocytes, 1.
Sérum-albumine, 25,50.
Globuline, 50.
$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 0{,}5$.

Résumons ces renseignements : le diabète est indéniable. La haute glycosurie de 58 grammes par vingt-quatre heures et l'élévation de la glycémie le prouvent. Ce diabète n'est pas acétonurique. La cirrhose est prouvée plus par ses signes d'insuffisance hépatique, tels que l'abaissement de la cholinestérase à 1,8, au lieu de 4 à 6, l'urobilinurie et l'élévation du rose bengale. Et le tout se passe sur un organisme anémique, avec une légère leucocytose à polynucléaires.

Le soufre total est abaissé notablement puisque le taux normal est de 8 centigrammes. De même, le rapport $\frac{SO}{ST}$ est abaissé au-dessous de 70 p. 100 comme il l'est au cours du diabète bronzé, puisqu'il est à 38 p. 100.

La baisse de la sérum-albumine et du quotient albumineux expliquent l'importance des œdèmes qu'a présentés ce malade.

Enfin, nous avons fait, chez ce malade, une *ponction-biopsie* du foie qui nous a montré un parenchyme hépatique à peine chargé de sidérine. *Il ne s'agit certainement pas de l'infiltration abondante que l'on rencontre dans les diabètes bronzés. D'ailleurs, notre malade n'en présente aucune manifestation pigmentaire cutanée ou muqueuse.*

ÉVOLUTION. — Sous l'effet du repos au lit, l'œdème ne tarde pas à disparaître. Le 13 mai 1944, il ne reste que quelques vestiges de cet œdème à la face interne des cuisses. Le 23 mai 1944, ce malade va parfaitement bien et ne présente plus trace d'œdème. Son état général est excellent. Mais la glycosurie persiste.

Nous l'avons traité avec l'insuline à raison de 10 unités par jour. L'évolution de la glycosurie traduit une régression rapide, puis une reprise en rapport avec un régime de 105 grammes en hydrates de carbone donnant 1 140 calories, comme le prouvent les chiffres suivants :

Dates.	*Glycosurie.*		*Glycémie*
	p. 1 000	*par 24 h.*	
8 mai 1944	29	58	2,05
12 mai 1944	13,60	38,08	»
15 mai 1944	17,80	33,4	»
22 mai 1944	19,20	57,60	2,26

Nous soumettons alors ce malade avec le même régime, à 20 unités d'insuline ; la glycosurie par vingt-quatre heures se maintient à 60 grammes et la glycémie à 2,58.

Pour expliquer ce surcroît de glycosurie et de glycémie, il est nécessaire de tenir compte des écarts de régime, si fréquents chez ces malades, en raison de leur boulimie, d'une part, et de leur indocilité, de l'autre. Chez ces cirrhotiques diabétiques, il est toujours difficile d'obtenir une discipline absolue, et cela constitue une extrême difficulté dans la prescription d'un régime.

Actuellement, ce malade conserve donc, en plus de sa cirrhose hypertrophique anascitique et de son diabète sans acétonurie, une anémie assez marquée, anémie aplastique des cirrhoses, qui, en raison de la baisse de sa sérum-albumine, peut être classée anémie érythroplasmatique (1).

(1) Notre malade quitte la Clinique médicale le 10 juin 1944, en parfait équilibre et, à la condition de faire chaque jour 20 unités d'insuline, il paraît ensanté suffisante. Cet état ne dure pas. Le 11 juin 1944, le lendemain de sa sortie, il prend froid et ressent subitement un point de côté gauche. Nous le voyons le 13 dans un état grave. Sa température atteint 40°, son pouls bat à 120, la respiration courte faisant craindre une pneumopathie qu'on ne peut ni entendre, ni localiser. Des hémorragies ginginales et buccales sont l'origine de fuliginosités des lèvres et de la noirceur de la langue. La peau est recouverte de fines pétéchies et de grandes ecchymoses. Au niveau du cœur se sont développés des souffles anémiques à tous les orifices. La tension est tombée à 10,5-5. Nous pensons à une grande insuffisance hépatique sous forme de diathèse hémorragique.

Ce diagnostic est confirmé par la chute considérable de la cholinestérase à 0,3 (Glomaud), mais la prothrombine se maintient à 72 p. 100 pour une glycémie de 2gr,70.

L'hémogramme montre qu'il ne s'agit pas d'une aleucie hémorragique : globules rouges, 2 750 000 ; globules blancs, 35 200 ; polynucléaires neutrophiles, 76 ; lymphocytes, 20 ; monocytes, 4. Il y a donc une leucocytose anormale qui traduit l'importance du processus infectieux.

Pour une épistaxis abondante, on pratique un tamponnement des fosses nasales.

Le temps de saignement est à quatre minutes et le temps de coagulation, huit minutes. Malgré que ces signes soient fournis après une transfusion de 250 centimètres cubes, on peut cependant y voir la notion que l'hémorragie ne résulte pas d'un trouble de la crase sanguine, mais d'une diminution de la résistance capillaire, mioprage fréquente et sur laquelle j'ai insisté dans l'ictère grave.

Le 14, notre malade est dans le coma. Un subictère est apparu. La température se maintient à 40°. Il n'a plus de sucre dans les urines. La mort survient le 15 au matin.

L'autopsie découvre des hémorragies multiples, surtout digestives, avec un foie scléreux et une grosse rate. Le pancréas est nettement atteint de pancréatite scléreuse.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE DIABÈTES CHEZ LES CIRRHOTIQUES

On doit opposer trois types de diabètes chez les cirrhotiques : un petit diabète, un grand diabète sans consomption, un grand diabète consomptif. Ce sont, somme toute, les divisions courantes des diabètes en dehors des cirrhoses.

1° **LE PETIT DIABÈTE.** — Le *petit diabète* n'est pas rare. On l'observe au cours des cirrhoses hypertrophiques alcooliques, le plus souvent avant toute ascite et toute grosse rate. Au début, on n'observe souvent qu'une glycosurie intermittente post-prandiale, véritable glycosurie alimentaire, le chiffre de sucre s'élève à 2 et 3 grammes, puis disparaît. Chauffard, Brodin et Zizine ont montré qu'en réalité cette glycosurie ne traduit qu'une poussée glycémique au-dessus d'un taux déjà élevé auparavant. La glycémie normale des cirrhotiques peut être parfois élevée.

Rapidement, la glycosurie devient permanente, à peine exagérée par les repas chargés en hydrates de carbone. Elle se maintient aux environs de 2 à 6 grammes. Jamais le cirrhotique présentant cette petite glycosurie ne présente de polyurie, ni de polydipsie, ni de polyphagie. Les signes de grand diabète font défaut. Vous verrez souvent ces cirrhotiques. Ce sont des malades d'un type spécial : petits ou gros bourgeois en général, bons mangeurs, bons buveurs, ils ne maigrissent pas, sont à peine un peu fatigués, leur glycosurie est une découverte d'examen, mais leur foie est dur, déborde de trois à quatre travers de doigt, il n'y a généralement pas d'ascite, pas de circulation collatérale, et la splénomégalie est à peine décelable.

Ce petit diabète n'a pas de signification sérieuse. Un régime un peu surveillé autant pour l'alcool que pour les hydrates de carbone suffit pour tout rétablir, et la cure alcaline de Vichy ou de Carlsbad donne chez ces sujets les meilleurs résultats. Comme pronostic, rien de spécial. Ces petits diabétiques n'ont pas de gravité, à moins que, mal surveillés, mal soignés, ils ne se transforment en des grands diabétiques. Mais il peut arriver une autre évolution. La cirrhose se durcit, l'ascite apparaît avec la grosse rate, le malade maigrit, devient subictérique, et, à mesure que ces signes d'insuffisance hépatique se prononcent, le sucre disparaît, la glycosurie alimentaire seule persiste. Cette disparition du petit diabète avec la progression de la cirrhose, nous l'avons observée à deux reprises. C'est la

interstitielle, avec une augmentation anormale des dimensions des îlots de Langerhans (*hyperplasie morphologique probablement conséquence de l'aplasie fonctionnelle*). Le foie présente une cirrhose annulaire peu dense, avec des petits foyers hémorragiques et de grandes plages de dégénérescence graisseuse. La rate n'est pas scléreuse, mais présente une congestion pulpaire diffuse; au niveau des reins, on retrouve aussi des petits foyers glomérulaires hémorragiques, avec réaction polynucléaire avoisinante. En somme, à l'occasion d'une infection aiguë, notre malade a fait ce que l'on nomme communément une diathèse hémorragique par dégénérescence graisseuse du foie.

raison qui nous fait penser que le diabète primitif correspondait certainement à une anomalie fonctionnelle d'un foie encore actif et que le mot hyperhépathie, envisagé dans son sens le plus large, peut lui être appliqué.

2° **LE GRAND DIABÈTE SANS CONSOMPTION.** — Cette forme de diabète n'est pas exceptionnelle. Elle appartient aussi le plus souvent à des cirrhoses hypertrophiques avec souvent grosse rate. Les faits doivent être classés en trois groupes : ou bien le diabète précède la cirrhose, ou bien il l'accompagne, ou bien il la suit.

a. **Le diabète précède la cirrhose.** — J'en ai observé plusieurs exemples dans ma clientèle. Le plus souvent, le diabète entraînant de la polydipsie oriente le malade vers l'abus des boissons alcoolisées, et la cirrhose ne tarde pas à apparaître. Pour le diabète, c'est un diabète floride de gros mangeur. La cirrhose, quand elle apparaît, le fait maigrir, mais son diabète se maintient avec les mêmes caractères et sans aucune tendance à l'acétonurie.

Dieulafoy (1), dans ses *Cliniques* de l'Hôtel-Dieu, en rapporte un très bel exemple :

Il s'agit d'un fabricant d'instruments de précision qui est entré salle Saint-Christophe le 10 mars 1900, présentant une ascite volumineuse et des œdèmes des membres inférieurs. Cette ascite remonte à deux mois. Le foie est volumineux, dur, mais n'apparaît ni déformé, ni bosselé, ni douloureux. Il s'agit incontestablement d'une cirrhose hypertrophique.

Or ce malade a découvert, quelques années auparavant, qu'il était diabétique : « Un jour, en urinant, il laissa tomber sur sa chaussure et sur son pantalon quelques gouttes d'urine, qui en se desséchant laissèrent des traces cristallines. Il fit analyser ses urines ; on y trouva 150 grammes de sucre pour les vingt-quatre heures. » Dieulafoy nous fait assister à l'évolution de cette cirrhose. En dix mois, par huit ponctions, on retire 122 litres d'ascite. Pendant cette longue évolution, le diabète augmente, et la glycosurie des vingt-quatre heures monte graduellement à 47, 50, 52 puis 160 grammes, pendant que le sucre ascitique montait à 45, 50, 60 et 80 grammes par litre. Ce fut, pour Dieulafoy, un bel exemple de ce qu'il nomma l'« ascite sucrée ». Ce malade mourut, et l'autopsie fit découvrir un gros foie de cirrhose.

Ce malade a donc présenté une cirrhose au cours d'un diabète. Faut-il admettre, avec Dieulafoy, que le sucre « paraît favoriser la reproduction rapide et abondante de l'ascite, comme il favorise la polyurie ; on peut dire que le sucre pousse à l'ascite, comme il pousse aux urines » ? C'est peu vraisemblable, car de nombreux diabètes chez les cirrhotiques ne s'accompagnent pas d'ascite, comme chez le malade dont nous venons de rapporter l'observation.

D'ailleurs, dans la même leçon de Dieulafoy, nous voyons résumées deux observations de Gilbert et Lereboullet :

(1) G. DIEULAFOY, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, IV 1901-1902 p. 242.

OBSERVATION I — Homme de quarante-deux ans. Diabète diagnostiqué en octobre 1898, 150 grammes de glycosurie par vingt-quatre heures. Cirrhose hypertrophique observée en août 1899. Par le régime, disparition du diabète, persistance d'un gros foie dur avec grosse rate. Jamais il n'y eut d'ascite.

OBSERVATION II — Homme de soixante-deux ans. Diabète reconnu en 1896, 60 grammes de sucre. Cirrhose hypertrophique, grosse rate Le malade reste diabétique et fait tardivement une ascite avec œdèmes et des hémorragies muqueuses, pour finir par mourir de coma hépatique. L'ascite ne fit son apparition que très tardivement.

En voici encore deux observations personnelles :

Mme B..., âgée de soixante-quatorze ans, entre dans mon service le 11 mars 1927, pour une ascite survenue depuis un mois. Elle est diabétique depuis plus de vingt ans, époque où l'on a dosé dans ses urines 28 grammes de sucre par vingt-quatre heures. Elle n'a jamais suivi de régime, a pas mal bu de vin blanc et, à chaque repas, un verre de liqueur. Depuis deux mois, elle est fatiguée, voit un médecin pour la première fois il y a vingt-cinq jours. Quand nous la voyons, elle présente une cirrhose hypertrophique avec ascite et un diabète sans polyurie avec 37 grammes de sucre par vingt-quatre heures, avec une quantité d'urine de 1 200 centimètres cubes. Rapidement apparaissent des signes de grande insuffisance hépatique, avec un indice biliaire élevé de 4,8 et un rose bengale de 6,7.

Beaucoup plus intéressante est l'observation de M. Fou... Je le vois en 1921. C'est un négociant en grains de cinquante-trois ans. Il est diabétique depuis 1912 et était monté en 1914 à 125 grammes de sucre par litre. Il avait déjà fait cinq cures à Vichy. Quand je le vois en 1921, c'est un diabétique banal, mais il est subictérique, son foie est gros et dur, mesure 20 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La rate est accessible et mesure 8 centimètres au-dessous du rebord costal. La cause de cette cirrhose évidente est un éthylisme léger, mais permanent. Il n'y a pas de syphilis, le Wassermann et le Hecht sont négatifs.

Dans ces deux cas, l'antériorité du diabète est indiscutable. Mais, le fait intéressant, c'est que l'association des deux maladies a exposé notre dernier malade à une anergie infectieuse. Nous l'avons suivi régulièrement jusqu'en janvier 1927, époque de sa mort. En juillet 1925, apparurent des furoncles et un gros anthrax de la nuque. En février 1926, il maigrit, des abcès tubéreux de l'aisselle se montrent, qui le font maigrir. Puis des phlegmons se développent lentement. En 1926, ce sujet, qui avait fait, vingt-trois ans plus tôt, une pleurésie gauche, réveille une tuberculose du sommet droit. Il fait alors successivement une otite suppurée, une orchi-épididymite, une ascite légère, puis une méningite tuberculeuse qui l'emporte en janvier 1927 dans la plus profonde cachexie, où s'associent des signes de granulie et d'infection staphylococcique diffuse.

Dans tous ces cas, le diabète précède la cirrhose. Ce n'est pas ce que nous voyons dans l'observation qui fait le sujet de cette leçon, où, nettement, le diabète apparaît en même temps que la cirrhose.

b. **Le diabète accompagne la cirrhose.** — Ce sont les faits le plus souvent rencontrés. En voici quelques exemples.

Voici un marchand de vins en gros de quarante ans, buveur et ancien spécifique bien traité et à Wassermann négatif. Nous le voyons en décembre 1923. Il présente à cette époque un gros foie dur mesurant 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire et, sans aucun symptôme diabétique, une glycosurie manifeste. Dans les mois qui suivirent, par suite d'un traitement sévère de sa cirrhose et par suite d'une cure intraveineuse de cyanure, sa glycosurie disparut. Mais, en avril 1925, il abandonne tout régime, présente de la polydipsie et de la polyurie, sa glycosurie monte à 24,46 par litre sans acétone, pour 2 litres d'urine en vingt-quatre heures. Son foie, dur, mesure 16 centimètres ; sa rate déborde de quatre travers de doigt.

Nous le voyons régulièrement tous les quatre ou cinq mois, en 1927 et 1928. Avec un régime sévère, nous enrayons l'évolution de sa cirrhose, qui pendant quelque temps s'accompagne d'une légère ascite.

Le volume de son foie varie de 18 à 14 centimètres. Sa glycosurie oscille autour de 30 à 40 grammes par litre, pour 2 ou 3 litres d'urine par vingt-quatre heures. Chez ce sujet, à la fois éthylique et syphilitique, le régime sévère au point de vue des boissons et le traitement cyanuré donnent chaque fois d'excellents résultats.

En 1928, il a à peine maigri de 5 kilogrammes; depuis 1923, il continue ses occupations. Mais il conserve sa cirrhose hypertrophique avec grosse rate ; chaque fois qu'il surmène son foie, il fait du sibictère et l'on voit s'accuser ses symptômes diabétiques.

Un autre de nos malades est un député de soixante-six ans. Éthylique habituel, il présente, en 1926, un point de côté à droite ; on découvre un gros foie dur de cirrhose. Ici, l'éthylisme est seul, il n'y a pas de syphilis. En même temps, on observe une glycosurie qui oscille entre 20 et 30 grammes par litre. Au début, cette glycosurie est inconstante et variable. Puis elle s'établit permanente, s'accompagne de polyphagie, de polydipsie. Jusqu'en 1928, notre malade ne se soigne guère. Nous verrons plus tard les accidents qui mirent fin à cette histoire et qui, par eux-mêmes, caractérisent suffisamment le diabète des cirrhotiques.

Histoire identique pour ce malade de cinquante-quatre ans, qui est entré, dans le coma, à la Maison municipale de santé, le 31 décembre 1927. Le malade, fortement alcoolique, ne semble pas avoir été spécifique ; son Hecht est cependant positif, pour un Wassermann négatif. Il se porte bien jusqu'en octobre 1927 ; il se plaint à cette époque de digestions pénibles et lentes, parfois présente des vomissements avec céphalée et asthénie. On ne l'examine pas, mais sa famille remarque un subictère. Aucun traitement. Au début de décembre 1927, apparaissent des accidents infectieux, la température monte à 40° avec un frisson, un point de côté apparaît à droite. On parle de congestion pulmonaire, la température descend progressivement, quand apparaît brusquement un coma le 25 décembre 1927. L'examen des urines fait alors découvrir du sucre et un peu d'albumine.

A l'examen, nous résumons rapidement les signes constatés : subictère, gros foie dur débordant de trois travers de doigt, tension artérielle 15-9, congestion de la base droite, pas de fièvre. La glycosurie est abondante, mais il existe des traces d'acide diacétique. L'azotémie est de 0,51 par litre. Devant ces symptômes, nous pensons à un coma diabétique, et nous injectons 40 unités d'insuline chaque jour.

Le 3 janvier au matin, notre malade semble sortir du coma, peut répondre aux questions posées, mais dans la soirée il meurt subitement avec une abondante hématémèse.

A l'autopsie, hématémèse par suintement diffus de l'estomac sans lésion ulcéreuse ; le foie est un foie clouté de cirrhose hypertrophique avec, à l'examen histologique, une cirrhose annulaire banale et dégénérescence cellulaire peu étendues. La rate est grosse, molle et diffluente. Le pancréas est dur à la coupe, et l'examen histologique le montre abondamment infiltré de tissu fibreux. Les tubes sont dissociés, et on ne trouve dans cette gangue fibreuse aucune trace des îlots de Langerhans.

Voilà donc un diabète et une cirrhose qui restèrent entièrement latents et dont la symptomatologie terminale s'intrique, au point d'associer à la fois un coma que l'effet surprenant de l'insuline nous permet de considérer comme un coma diabétique et une hématémèse que l'étude anatomique nous permet d'attribuer à la cirrhose. Ce sujet n'avait aucunement l'aspect d'un diabétique consomptif, et la latence de son évolution nous le fait classer dans le groupe des faits précédents.

L'observation qui fait le sujet de cette leçon rentre dans ce groupe de faits. C'est en 1938 qu'on découvre le gros foie, et en 1940 le diabète. Il y a donc nettement précession de la cirrhose par rapport au diabète. Cette cirrhose s'accompagne d'œdèmes que justifie parfaitement la baisse de la sérum-albumine et du quotient albumineux. Seulement, il existe peu de signes d'investigation pour prouver l'importance de l'atteinte lésionnelle du foie. Le diabète nettement domine le tableau, la tolérance hydrocarbonée est nulle et nécessite l'emploi de l'insuline.

Je puis vous présenter un autre malade du même groupe morbide, porteur d'ancien mal perforant plantaire ; cafetier, âgé de cinquante-neuf ans, buveur habituel de 5 litres de vin par jour. Chez lui, la cirrhose a nettement précédé le diabète. Son foie, dur, mesure 15 centimètres. La rate est augmentée de volume et se précise sous le rebord costal. Il n'existe pas d'ascite. Le rose bengale est élevé à 6 milligrammes. La bilirubinémie, à 30 milligrammes par litre. La glycosurie est de 10 grammes par vingt-quatre heures, pour une glycémie de 3 grammes. Cette faible glycosurie relative est probablement la conséquence d'une imperméabilité rénale de néphrite chronique que prouve une albuminurie.

Ce sujet associe donc à son complexe cirrhotique diabétique une néphrite chronique.

c. **Le diabète suit la cirrhosse.** — Il serait plus exact de dire « suit la résorption de l'ascite cirrhotique ». Avec mon collègue et ami Georges Brouet (1), j'ai rapporté un exemple clinique d'une association morbide que j'ai rencontrée à quatre reprises. L'évolution se fait en quatre étapes, qui se sont succédé chaque fois avec les mêmes symptômes.

Première étape : évolution d'une cirrhose hypertrophique avec ascite et œdèmes ;

Deuxième étape : guérison apparente par disparition de l'ascite ;

Troisième étape : apparition d'un diabète, d'abord sans dénutrition ;

Quatrième étape : décompensation du diabète qui prend le type de diabète consomptif et conduit à l'évolution d'une granulie diffuse.

A l'autopsie, à l'origine de cette tuberculose miliaire aiguë, on trouve une cirrhose annulaire et diffuse, une pancréatite scléreuse, enfin une sclérose pulpaire de la rate. La rate, dans ces cas, est le plus souvent

(1) N. Fiessinger et G. Brouet, Le diabète pancréatico-splénique après la résorption d'ascite au cours des cirrhoses alcooliques (*XXIIIe Congrès français de médecine*, Québec, 1934, Communications, p. 129).

augmentée très notablement de dimensions et se montre nettement accessible au-dessous du rebord costal.

La connaissance de ces faits prouve bien que ce n'est pas seulement l'altération hépatique qu'il faut incriminer, et qu'en particulier il ne s'agit pas d'une insuffisance hépatique isolée, car le malade ne réalise son diabète que lorsque son état hépatique s'améliore avec résorption de son ascite.

3° **LE GRAND DIABÈTE CONSOMPTIF.** — Le diabète consomptif s'observe aussi chez les cirrhotiques. Mais il est beaucoup plus rare. En voici un exemple :

Il s'agit d'un employé des postes de quarante et un ans, qui nous a été envoyé autrefois par le Dr Leclerc. Le sujet est aussi un éthylique, non syphilitique, à Wassermann et Hecht tous deux négatifs. Il y a cinq ans, on lui découvre, à l'occasion d'anorexie avec vomissements bilieux, un gros foie dur de cirrhose ; à cette époque, il n'existe pas de sucre dans les urines. C'est trois ans plus tard qu'apparaissent un amaigrissement progressif, une asthénie profonde, de la polydipsie, avec une polyurie de 5 à 6 litres. Traité à cette époque dans le service du professeur Marcel Labbé à la Pitié, le diabète est rapidement amélioré. Chaque jour, notre malade s'injecte 20 unités d'insuline française. Le 22 mai 1927, à la suite d'écarts de régime, se montrent des symptômes particulièrement graves : vomissements, somnolence, douleurs épigastriques, dyspnée.

A son entrée, il s'agit d'un grand diabète consomptif. Notre malade est d'une maigreur squelettique, il urine 4 litres avec 98gr,48 de glucose par vingt-quatre heures, 0,64 d'albumine, une réaction de Legal et de Gerhardt fortement positive. La glycémie est de 2,92 et sa cholestérinémie de 1,63. Sa torpeur, son asthénie, l'hypotension artérielle à 11-7 pour un pouls de 108, l'hypotonie oculaire, enregistrée par le Dr Maurice Castéran, et qui est de 14 à droite, 12 à gauche, avec un fond de l'œil normal, tous ces symptômes font craindre l'imminence d'un coma. Ce malade est en outre porteur d'une cirrhose hypertrophique évidente : 22 centimètres sur la ligne mamelonnaire (avec grosse rate), sans ascite ni circulation collatérale. Mais on n'observe aucun signe évident d'insuffisance hépatique. Pour l'état cirrhotique, on le met au régime lacté ; pour l'état acidosique, on le maintient en équilibre avec de l'eau bicarbonatée et de 30 à 40 unités d'insuline pendant quinze jours, quand apparaissent les complications qui devaient entraîner la mort.

A ce diabète consomptif, rien ne manque, y compris l'acidose et la déshydratation terminales.

LES COMPLICATIONS DES DIABÈTES DES CIRRHOSES

Je voudrais maintenant revenir sur les accidents que peuvent présenter ces diabétiques cirrhotiques, car ils me paraissent assez impressionnants. On sait que le diabétique offre une résistance minime aux maladies infectieuses ; d'autre part, l'anergie du cirrhotique au cours de ces mêmes maladies est encore plus marquée. Quand un malade réunit ces deux maladies, sa résistance est à ce point amoindrie que la diffusion infectieuse prend une importance formidable.

Prenons par exemple le député dont je vous parlais tout à l'heure :

il contracte une petite congestion pulmonaire de la base gauche. La température dépasse à peine 38°,5. Tout a l'air de s'arranger, la température tombe en quatre jours, quand brusquement elle remonte, et pendant quinze jours, avec une forte polyurie de 3 litres, une glycosurie de 6gr,33 par litre, notre malade nous établit le syndrome suivant : petites phlébites variqueuses bilatérales des mollets, phlébite de la basilique gauche qui abcède rapidement, arthrites suppurées bilatérales, phlegmon sous-aponévrotique de l'avant-bras droit, puis double parotidite terminale. Toutes ces complications étaient dues à une septicémie à staphylocoque doré, dont la porte d'entrée passa entièrement inaperçue. L'insuline, la vaccination autogène, rien n'empêcha l'évolution extensive et progressive de cette septicémie suppurative.

Autre histoire similaire dans notre diabète consomptif avec cirrhose. Le 7 juin, sans cause, la température du soir atteint 38°,5 et jusqu'au 21 juin oscille d'une façon assez irrégulière. On constate à la base gauche, le 10 juin, un petit foyer soufflant de congestion pulmonaire. L'état général s'aggrave rapidement. Quelques jours plus tard, la dyspnée s'accuse, et nous découvrons des frottements péricardiques. Une péricardite aiguë sèche et adynamique évolue et se complique de deux parotidites aiguës pendant les derniers jours, comme chez notre malade précédent. La nature bactérienne de cette septicémie nous échappe.

Ces deux septicémies rapidement extensives terminées par une double parotidite ont certainement une sorte d'analogie clinique, malgré qu'elles soient survenues chez des malades différents. Le point sur lequel nous voudrions insister réside dans l'anergie vraiment extraordinaire que présentent ces diabétiques cirrhotiques. Cette évolution se fait sans signe ni d'insuffisance rénale, ni même d'insuffisance hépatique. Pas d'ictère grave, pas d'hémorragie importante, la diurèse dans le premier cas se maintient à 3 litres pendant quinze jours de septicémie, dans le second cas à 2 litres pendant treize jours, pour ne tomber dans les deux cas que dans les deux derniers jours. Il semble que le microbe pullule dans l'organisme sans provoquer le moindre symptôme défensif, ni même réactionnel. Sauf quelques clochers thermiques à 39, la température se maintient presque toujours à 38°. C'est une septicémie aiguë suppurative, sinon froide, du moins à manifestations torpides.

Enfin signalons, comme complication due aussi à l'anergie cirrhotique et diabétique, l'extension rapide de tuberculose miliaire diffuse, comme dans les diabètes après résorption d'ascite. Toutes ces complications s'observent, nous l'avons vu, aussi bien quand le diabète précède la cirrhose que quand la cirrhose précède le diabète.

LES NUANCES DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une cirrhose avec diabète est facile. Il se fait sur les deux éléments du syndrome.

La cirrhose, d'abord, le plus souvent à gros foie et à grosse rate, doit être distinguée du simple *gros foie des diabétiques*. Les diabètes ont souvent un gros foie qui n'est pas forcément un gros foie cirrhotique. Dieulafoy a longuement insisté sur ses caractères. C'est un gros foie peu consistant et non dur. Celui d'une cirrhose est dur, régulier, son bord est tranchant. Cette dureté constitue son principal caractère, accessoirement intervient l'importance de la splénomégalie, et, d'une façon très inconstante, l'ascite peut apporter sa précieuse signature.

Certes, on peut observer, au cours d'un diabète à gros fois banal, *une ascite de péritonite tuberculeuse*, mais celle-ci est le plus souvent fébrile et la dureté du foie, symptôme primordial de la cirrhose, fait entièrement défaut. Ainsi, c'est la dureté du foie qui constitue le symptôme cardinal de la cirrhose. D'une façon complémentaire, on pourrait utiliser comme confirmation la rétention anormalement élevée du rose bengale, qui manque dans le gros foie diabétique et permet d'affirmer sans erreur possible l'existence d'une cirrhose.

Pour le diabète, nos observations ont assez établi sa fréquente latence pour qu'il soit inutile d'insister. On le distinguera facilement des glycosuries cirrhotiques par la permanence de cette glycosurie, son taux relativement élevé et par l'élévation constante de la glycémie à jeun.

LES RAISONS DU DIABÈTE AU COURS DES CIRRHOSES

Trois déficiences fonctionnelles peuvent être invoquées, qui peuvent être groupées d'une façon plus ou moins complète.

LE ROLE DU FOIE EST CERTAIN. — Ce sont, nous l'avons vu, des cirrhoses à gros foie, et souvent le diabète apparaît soit avant l'ascite, soit après l'ascite, apportant ainsi un argument en faveur d'une hyperhépatie suivant la conception de Gilbert, Castaigne et Lereboullet. Il y a quelques années, les travaux de Lœvi semblaient en avoir découvert le processus. Cet auteur avait appelé glycémine une substance formée par le foie qui, antagoniste de l'insuline, augmenterait la glycogénolyse hépatique et diminuerait la fixation du glucose dans les tissus. Malheureusement, les travaux ultérieurs ont montré combien était incertaine cette hypersécrétion de glycémine. Il aurait été facile d'expliquer, par une hypersécrétion de glycémine, le diabète des cirrhoses au début, car à cette époque la lésion scléreuse du pancréas est inconstante et incertaine. Faute de cette notion, force est de rester dans une explication vague. Par ailleurs, à la fin ou au cours des cirrhoses, le facteur pancréatique semble jouer le rôle dominant.

LE ROLE DU PANCRÉAS EST PRÉPONDÉRANT. — Dans plusieurs observations, nous avons trouvé à l'autopsie une pancréatite scléreuse incon-

testable. C'est à cette cirrhose hépato-pancréatique que Marcel Labbé attribue le diabète des cirrhoses. L'origine de cette sclérose pancréatique est, peut-être, dans certains cas, attribuable au trouble apporté par la cirrhose à la circulation veineuse portale, mais cette interprétation reste douteuse quand on envisage, comme chez notre malade, le diabète du début des cirrhoses avant l'apparition de l'ascite. Au demeurant, il est certain que le diabète des cirrhoses est de tous les diabètes celui qui, le plus fréquemment, résulte d'une sclérose pancréatique.

Épreuve de Hirschhorn. — Une preuve fonctionnelle de cette participation du pancréas dans ce diabète des cirrhoses peut être apportée par l'épreuve de Hirschhorn, qui explore la sécrétion insulinienne, dont l'effet Staub apporte la preuve expérimentale. Staub et Traugott, en injectant à un diabétique le sang d'un sujet normal en pleine digestion de sucre, obtiennent un abaissement de la glycémie du diabétique. C'est donc qu'au moment de la digestion sucrée le pancréas libère de l'insuline dans la circulation. Hirschhorn et Selinger ont établi sur cette base une exploration du pancréas que mes collaborateurs Herbain et G. Albot (1) ont employée dans mon service. Elle consiste à donner deux prises de 50 grammes de dextrose dans 250 grammes d'eau à une heure et demie d'intervalle. La glycémie est étudiée avant, puis à une heure et demie au moment de la deuxième prise, à deux heures, deux heures et demie, trois heures et trois heures et demie. Normalement, la glycémie, haute à une heure et demie, monte à peine à deux heures et deux heures et demie par suite de la sécrétion d'insuline, pour tomber ensuite. S'il existe une hyposécrétion d'insuline, il se produit, au contraire, une nouvelle élévation de la glycémie, qui s'accentue dans les prises ultérieures.

Dans un cas de diabète bronzé que nous observons à cette époque, c'est bien ce que nous avons vu se produire :

Prise de sang.	*Glycémie.*
Avant	2
1 h. 30	3,24
2 heures	3,38
2 h. 30	3,68
3 heures	3,82

Dans le cas que nous étudions aujourd'hui, les renseignements obtenus sont de même ordre :

Prise de sang.	*Glycémie.*
Avant	2,66
1 h. 30	4

(1) M. Herbain et G. Albot, L'insuffisance pancréatique chez les cirrhotiques envisagée à l'aide de l'épreuve de Hirschhorn (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 16 mai 1930, p. 847).

2 heures	4,44
2 h. 30	4,21
3 heures	3,80
3 h. 30	3,83

Il y a nettement dépassement de la première glycémie pendant une heure.

LE ROLE DE LA RATE EST VRAISEMBLABLE. — J'ai montré, avec R. Cattan (1), antérieurement, que la rate sécrétait une substance hypoglycémiante agissant comme l'insuline et provoquant une hypoglycémie. Cette splénine hypoglycémiante a été retrouvée par Rathery et par Schliepahke. Il est vraisemblable que, dans les cas d'apparition tardive de diabète, que nous avons étudiés avec Georges Brouet, il puisse se produire un déficit de splénine comme il se produit un déficit d'insuline. La sclérose splénique associe ainsi son action à la sclérose pancréatique.

L'hypophyse antérieure peut-elle intervenir ? C'est possible, mais incertain. On sait que, dans l'expérience du chien de Young, l'animal, qui reçoit pendant trois semaines des injections quotidiennes et croissantes d'un extrait de lobe antérieur d'hypophyse, devient un diabétique permanent parce qu'il dégénère ses îlots de Langerhans. Les cirrhotiques n'auraient-ils pas une hypersécrétion hypophysaire ? Pure hypothèse, dont tous les arguments font défaut.

LES DIRECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Rien n'est plus délicat que de conduire le traitement de ce diabète des cirrhoses.

Voyons tout d'abord le régime.

LE RÉGIME DOIT ÊTRE SOUPLE. — Si nous sommes logiques, il nous faut, pour la cirrhose, limiter les graisses, la viande sous toutes ses formes et augmenter les hydrates de carbone, et pour le diabète réduire les hydrates de carbone, augmenter les graisses et la viande. Les deux régimes s'opposent, si bien que, de les appliquer, il résulte une suppression presque complète de toute l'alimentation utile. Force est bien de louvoyer entre les deux régimes et de laisser subsister une alimentation qui fournisse de 100 à 150 grammes d'hydrates de carbone par jour et 50 à 100 grammes de viande. Les graisses cuites si possible seront remplacées par le beurre frais. Une grande souplesse doit être laissée au régime de ces malades, car ce qui importe le plus, c'est qu'ils ne maigrissent pas. On ne peut sur eux

(1) N. Fiessinger et R. Cattan, L'hormone glycolytique de la rate. Étude expérimentale (*Journal de phys. et path. générale*, XXXI, n° 2, juin 1933, p. 380-399. — N. Fiessinger, G. Gothie et H.-R. Olivier, Applications à la pathologie humaine (*Journal de phys. et path. générale*, XXXI, n° 3, septembre 1933 p. 759-766).

établir sans inconvénient une réduction des ingestions d'hydrates de carbone suffisante pour obtenir la cessation de la glycosurie. En somme, le régime du cirrhotique diabétique ne peut être qu'un régime doux et mitigé de diabétique.

L'INSULINE EST INDISPENSABLE. — Pour cette raison que le régime ne doit pas supprimer l'apport en hydrates de carbone, il faut nécessairement avoir recours aux injections d'insuline aux doses les plus courantes de 10 unités matin et soir. La glycosurie et la glycémie seront surveillées avec soin de façon à suivre l'action du traitement. On augmentera l'insuline, on la diminuera suivant l'évolution des courbes et des résultats obtenus.

L'OPOTHÉRAPIE HÉPATIQUE PEUT ÊTRE UTILE. — C'est la seule façon d'influencer le mode réactionnel du foie, mais encore à la condition de ne pas abuser des injections sous-cutanées qui, chez ces sujets, exposent, plus que chez tout autre, aux infections et aux abcès.

Le reste du traitement doit s'adapter aux conditions locales et générales. On pratiquera des paracentèses quand la tension de l'abdomen pourra les nécessiter. Les injections veineuses de cyanure de mercure ne seront indiquées que si la diurèse baisse et si la résistance générale le permet. Comme chez tous les cirrhotiques, je ne conseille pas les injections sous-cutanées de diurétiques mercuriels de la série du Neptal, qui ne déclenchent que des diurèses éphémères et compromettent la résistance générale. En cas de poussées infectieuses, les sulfamidés ne seront prescrits qu'à doses faibles et prudentes, en raison de l'atteinte fonctionnelle du foie.

En bref, le traitement de ces malades doit s'entourer de multiples précautions. Il ne reste qu'un mode d'action sur lequel on ne risque pas d'observer d'intolérance, et c'est de beaucoup le plus efficace, c'est le repos absolu au lit, et ce jusqu'à disparition des œdèmes, de l'ascite, et la parfaite équilibration de la maladie, que l'on jugera par la reprise de l'appétit et par l'augmentation progressive du poids.

LE DIABÈTE BRONZÉ [1]

Dans mon livre de cliniques, *Diagnostics difficiles*, j'ai consacré une leçon aux cirrhoses pigmentaires simples, en insistant sur les difficultés de diagnostic qu'elles offrent. Le diabète bronzé se présente en clinique avec d'autres difficultés, des difficultés de pronostic et de traitement.

***

HISTOIRE DU DIABÈTE BRONZÉ. — Loeper (2), dans son livre des *Hépalites*, rapporte l'observation de Trousseau, de 1863, qu'il trouve résumée dans les *Cliniques*. Son malade « était diabétique, sa démarche était chancelante, son regard vague et incertain, sa figure triste, sa langue sèche, râpeuse. Son foie était volumineux, dur, débordait de trois travers de doigt les côtes, mais il n'était pas bosselé, et peu douloureux »... « Chose curieuse, et qui nous avait frappé dès son entrée, ce malade avait une coloration presque bronzée du visage, et ses organes génitaux étaient d'une coloration absolument noire. »

Troisier, en 1871, avait aussi communiqué une observation où coexistait un diabète sucré avec une pigmentation, mais c'est surtout à Hanot et Chauffard, dans un article de la *Revue de médecine* (3), en 1882, qu'était réservé l'honneur d'une description clinique complète de ce groupement morbide à l'occasion de deux observations personnelles, auquel ils donnèrent le nom de « diabète bronzé ». C'est donc à l'École française qu'on doit l'isolement de cette maladie curieuse qui fut, depuis, le sujet de nombreuses études que l'on trouve résumées dans la thèse de Laurent (4), que j'ai inspirée en 1914, celles d'Ollivier, en 1925, sous la direction de Loeper, et d'Éven (5), en 1932, sous la direction de M. Villaret, M. Labbé (6), Fr. Rathery (7), M. Loeper lui consacrent d'excellentes mises au point.

Cette maladie associe une trilogie morbide :

(1) Leçon du 10 juin 1944.

(2) M. Loeper, *Les Hépalites*, Masson, édit., 1937.

(3) Hanot et Chauffard, Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré (*Revue de médecine*, 1882, p. 385).

(4) L. Laurent, Processus d'hémolyse et cirrhose pigmentaire (*Thèse de Paris*, 1914).

(5) R. Éven, Les cirrhoses pigmentaires du foie (*Thèse de Paris*, 1932).

(6) M. Labbé, *Le Diabète sucré*, Masson, édit., 1920.)

(7) F. Rathery, Le diabète sucré (*Leçons cliniques*, 1931-1933, 1934-1935, Baillière, édit.).

Une cirrhose hypertrophique ;

Un diabète ;

Une pigmentation cutanéo-muqueuse.

C'est le diabète qui domine, qui pose des problèmes délicats de pronostic et de traitement.

Le malade qui fera le sujet de cette leçon, industriel métallurgiste de cinquante-deux ans, me fut envoyé par mon ami le Dr Walter (de Vichy).

OBSERVATION

C'est en 1939 qu'en raison d'une fatigue intense, d'un amaigrissement de 10 kilogrammes, et d'une inappétence inexpliquée, il fait examiner ses urines et découvre qu'il a une glycosurie qui s'élève par vingt-quatre heures à 120 grammes, sans corps cétoniques, ni albumine. Sa glycémie atteint 3gr,25. Ce diabète est incontestable, à la fois polydipsique et polyurique. A partir de cette époque, il suit un régime sévère. En avril 1940, au cours d'une cure à Vichy, Walter est frappé de sa pigmentation et fait le diagnostic de diabète bronzé. Après sa cure à Vichy, l'appétit revient et la soif diminue. Une amélioration notable se manifeste.

En septembre 1940, ce diabète prend une intensité anormale. Le Dr Escalié, consulté, commence le traitement insulinique à la dose quotidienne de 20 unités. La glycosurie, malgré ce traitement, malgré un régime consciencieusement observé, persistant, notre malade se lasse et cesse ses injections d'insuline. Un traitement homéopathique ne donne pas de meilleurs effets. Nous le retrouvons à Vichy, en 1941 ; la pigmentation semble régresser. En 1942, nouvel incident, un volumineux œdème apparaît aux membres inférieurs, que traduit une augmentation de poids de 20 kilogrammes. Et cependant ni ascite, ni épanchement pleural, ni présence d'albumine dans les urines. Il doit cesser tout travail, une arthralgie du genou droit apparaît, qui entraîne une impotence fonctionnelle complète. Il peut faire cependant une nouvelle cure à Vichy en juillet 1943, et c'est durant cette cure que, la première fois, on découvre des corps cétoniques dans ses urines. Pendant toute cette période, le taux de sucre urinaire oscille entre 40 et 120 grammes par jour, et la quantité se maintient autour de 3 litres.

C'est alors que le Dr Walter nous envoie ce malade.

Rien de spécial dans les antécédents personnels, sinon une colique hépatique avec légère poussée fébrile en 1938 ; depuis trois ans, la baisse de la vue nécessite le port de lunettes, et l'acuité auditive a nettement baissé du côté gauche. La pigmentation est apparue depuis deux ans, seulement notre malade est un brun à teint bistre. Fait intéressant, son père était aussi diabétique et présentait aussi une pigmentation de ses téguments.

Sa mère est morte de tuberculose. Il est marié, sa femme est bien portante, et il a deux enfants de douze et dix-neuf ans, en bonne santé.

Quand nous voyons ce sujet, le 3 novembre 1943, il est particulièrement amaigri. Il pesait 105 kilogrammes avant son diabète; il pèse à ce moment 55 kilogrammes, pour une taille de 1m,80.

La pigmentation de la peau frappe au premier abord. C'est une teinte bistre de tout le corps, les organes génitaux sont presque noirs. Les membres inférieurs sont le siège d'une pigmentation brune qui prédomine au niveau de la cicatrice d'une ulcération ancienne. Il n'existe pas de pigmentation de la muqueuse buccale.

La peau est fine et glabre. Les sourcils sont peu fournis. La barbe manque au niveau des joues; il ne doit se raser que les régions mentonnière et sous-mentonnière. Les cheveux sont fins et très clairsemés. Il ne persiste que quelques rares poils pubiens, mais les aisselles montrent une absence complète de poils.

A l'examen de l'abdomen, on découvre un gros foie dur, lisse, non douloureux, régulier, qui mesure 17 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

La rate n'est pas augmentée de volume et ne s'accroche pas dans l'inspiration au-dessous du rebord costal.

Pas de circulation collatérale, pas d'ascite.

Aucun trouble digestif important.

Rien aux poumons, rien au cœur, la pointe bat dans le cinquième espace intercostal. La tension artérielle est de 13-8.

L'examen neurologique reste négatif.

Poids : 67 kilogrammes.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.

Concernant le diabète :

Glycémie, 3,60.

Glycosurie : par litre, 92 grammes ; par vingt-quatre heures, 184 grammes.

Acétonurie, ++.

Réserve alcaline, 82.

Concernant la cirrhose :

Chelestérol, 3,33.

Rose bengale, 1,8.

Bilirubinémie, moins de 9 milligrammes.

Urobilinurie, +.

Soufre du sang :

Soufre total, 59 milligrammes.

Soufre oxydé, 34 milligrammes p. 1 000. $\frac{SO}{ST} = 57$ p. 100.

Glutathion total, 0,27.

Glutathion réduit, 0,28.

Soufre de l'urine :

Soufre total, 0,740 ; par vingt-quatre heures, 2,20.

Soufre minéral, 0,620 ; par vingt-quatre heures, 1,86.

Soufre des esters, 0,080 ; par vingt-quatre heures, 0,24.

Concernant l'état général :

Azotémie, 0,60.

Hémogramme : globules rouges, 3 455 000 ; globules blancs, 4 200.

Polynucléaires neutrophiles, 71 ; polynucléaires éosinophiles, 1 ; mononucléaires, 2 ; lymphocytes, 25 ; myélocytes neutrophiles, 1.

Ces examens nous prouvent, avec un fonctionnement hépatique presque normal, un abaissement notable du soufre total, un abaissement du $\frac{SO}{ST}$ à 57 p. 100, un abaissement du glutathion total et réduit, et surtout un diabète important avec acétonurie, mais sans abaissement de la réserve alcaline.

Pendant trois semaines, nous avons hospitalisé ce malade. Soumis à un régime standard de 70 grammes d'hydrates de carbone, sa glycémie se maintient, le 19 novembre 1943, aux environs de 4 grammes, et sa glycosurie atteint 46 grammes par litre et 115 grammes par vingt-quatre heures.

Et, depuis cette époque, ces chiffres se maintiennent :

	Régime.		Glycémie.	Glycosurie.	
	H. de C.	Calories.		P. 1 000.	Par 24 h.
2 décembre 1943.....	80	1 400	3,33	46	129
			Ondes courtes pancréatiques.		
18 décembre 1943.....	133	2 100	4	41	146
			Radiothérapie hypop. : 10 séances.		
24 janvier 1944	100	1 860	3,30	45	136
			Insuline : 10 unités.		
15 février 1944	130	2 000	2,85	51	155
			Insuline : 30 unités.		
18 avril 1944	100	2 400	3	22	68
			Insuline : 30 unités.		
22 mai 1944.....	120	2 200	»	19	57

Vu le 23 mai 1944. Il va bien, se sent plus fort, ne présente pas d'ascite. L'insuline a rétabli l'équilibre. Il a repris 5 kilogrammes depuis novembre 1943. Poids : 72 kilogrammes.

Remarquons, au sujet de ce traitement, l'échec relatif des ondes courtes pancréatiques et de la radiothérapie hypophysaire; par contre, l'efficacité certaine et précieuse de l'insulinothérapie.

En tout cas, l'évolution observée chez notre malade est de beaucoup la plus fréquente de celles que l'on peut observer, le diabète domine, et la cirrhose pigmentaire reste au second plan.

LES CARACTÈRES CLINIQUES DU DIABÈTE BRONZÉ

C'est une maladie de l'âge adulte, qui survient le plus souvent entre quarante-cinq et cinquante ans. Elle frappe de préférence les hommes. Mais, sur trois malades, Rathery compte deux femmes. On peut, parfois, incriminer : l'alcoolisme (Letulle), la syphilis (M. Villaret, L. Justin-Besançon et R. Cachera) ; la tuberculose (Toupet et Marchand), le paludisme (Kelsch et Kiener) ; la lambliase (M. Labbé, Nepveux et L. Justin-Besançon), mais, le plus souvent, et je partage entièrement l'avis d'Éven, la raison du processus reste complètement inconnue. C'est aussi l'opinion de M. Labbé et Mircea Petresco (1) et de Gallart Mones (2). Pourquoi la cirrhose ? Nul ne sait. Autant la cause de la cirrhose de Laënnec se dégage facilement, autant celle du diabète bronzé reste imprécise, inconstante, variable. Tout ce que l'on peut dire, c'est que le plus souvent le gros foie précède le diabète, et le diabète accompagne la pigmentation ou la suit. Ce mode de développement de la maladie est important à préciser, nous le verrons, pour expliquer la raison du diabète.

(1) M. Labbé et M. Petresco, Cirrhose pigmentaire et diabète bronzé (*Annales d'anatomie pathologique*, **9**, n° 7, juillet 1932, p. 697).

(2) F. Gallart Mones, Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire (*La Presse médicale*, avril 1923).

Les éléments de la trilogie symptomatique se disposent donc ainsi : la cirrhose, la pigmentation, le diabète.

La *cirrhose* est une cirrhose hypertrophique. Le gros foie dur et régulier s'accroche facilement au-dessous du rebord costal. Il est rarement atrophique. L'ascite manque souvent, on la trouve 18 fois sur 75 pour Brandon et Healy (Chicago, 1921), 8 fois sur 17 pour Mills. Cependant, nous l'avons observée dans la première observation de Trousseau. Loeper en évalue la fréquence à 25 à 30 p. 100 des cas. Elle se montre en tout cas à la période terminale, comme dans l'observation que j'ai rapportée avec Louis Laurent (1).

La *pigmentation* est celle des cirrhoses pigmentaires. La peau est brune, parfois presque noire, plus souvent à peine ombrée, et dont on saisit la nuance en la confrontant avec une peau normale. Cette pigmentation frappe particulièrement les mains, le visage, les organes génitaux. Elle se rapproche par sa diffusion de la pigmentation addisonienne. Nous avons observé, avec Laurent, des taches pigmentaires de la muqueuse buccale ; Loeper, avec Ollivier, signale le même caractère, mais insiste sur sa relative rareté : « La cirrhose bronzée, écrit-il, aime peu les muqueuses. » Nous venons de voir, dans l'observation qui fait le sujet de cette leçon, l'absence de pigmentation muqueuse. Cette pigmentation est due à l'infiltration des cellules profondes de la couche de Malpighi par de la mélanine. Cette mélanine dériverait par oxydation d'un acide aminé phénolique, la di-hydro-oxyphénylalanine ou, mieux, suivant la conception de Ropshaw, de la réaction colorée de floculation résultant de la mise en contact, dans les cellules, de deux colloïdes de signe contraire, une protamine électro-négative d'origine nucléaire et un composé sulfhydrylé électro-positif, d'origine cytoplasmique (glutathion ou cystéine), préalablement oxydé (grâce à la présence de fer).

Le *diabète* se présente toujours comme un diabète sévère avec hyperglycémie, comme chez notre malade ; ce diabète ne s'accompagne pas d'acétonurie au début, mais rapidement le plus souvent cette acétonurie apparaît. Ce diabète est rapidement, comme il le devient chez notre malade, un diabète consomptif. « *It is severe in form and is nearly always accompanied by acidoses* » (Rolleston et McNee). Ce diabète, sensible au début à l'insuline, devient tôt ou tard insulino-résistant. L'apparition plus ou moins tardive du coma diabétique termine son évolution.

A ces trois grands symptômes, il faut joindre des signes digestifs, anorexie, diarrhée, parfois vomissements, des signes généraux, comme un amaigrissement rapide et une asthénie profonde.

Joignons à ces signes les syndromes associés, que nous avons étudiés dans les cirrhoses pigmentaires simples, le *syndrome endocrinien* avec ses insuffisances surrénale, thyroïdienne et génitale, dont notre malade

(1) N. Fiessinger et L. Laurent, Contribution à l'étude du diabète bronzé (*Annales de médecine*, t. II, n° 2, août 1914).

porte un témoignage dans la chute de ses poils, et le *syndrome cardiaque* avec son insuffisance ventriculaire si facilement irréductible.

L'évolution du diabète bronzé est beaucoup plus courte que celle des cirrhoses pigmentaires simples. La durée dépasse rarement un ou deux ans. Notre malade en est à sa cinquième année d'évolution. Le fait est rare. Il semble que l'adjonction du diabète à une cirrhose pigmentaire en accélère considérablement l'évolution et en aggrave le pronostic. La mort, d'ailleurs, nous l'avons vu, peut venir :

Du diabète, sous la forme d'une acidose avec coma ;

De la cirrhose, rarement sous la forme d'un ictère grave, ou plus souvent d'une cachexie avec œdèmes et ascite ;

Ou des anergies infectieuses multiples que favorise l'association de ces deux maladies anergisantes, le diabète et la cirrhose tuberculose pulmonaire, péricardite tuberculeuse (Ollivier), pneumonie et hémorragies digestives (Rathery), ou encore d'une insuffisance cardiaque (Loeper).

Les formes cliniques anormales se signalent :

Par une absence de mélanodermie (Brault et Galliard, M. Labbé et Petresco) ;

Par une cirrhose atrophique (Éven) ;

Par une latence de la cirrhose (Gouget).

Seulement, ces formes sont exceptionnelles si, avec méthode, on recherche les signes de cirrhose et de pigmentation cutanée.

DIAGNOSTIC DU DIABÈTE BRONZÉ

Le diabète bronzé se présente avant tout comme un diabète. La découverte du gros foie dur oriente le diagnostic vers le diagnostic de diabète au cours d'une cirrhose. Reste à découvrir la pigmentation cutanée et les surcharges en hémosidérine des viscères profonds. Pour la recherche de la pigmentation, il suffit d'en connaître les caractères. Je ne rappellerai par les raisons du diagnostic avec la maladie d'Addison, avec la pigmentation de la phtiriase, avec l'argyrose, que j'ai déjà étudiées dans les *Diagnostics difficiles*. Je veux simplement insister sur la nécessité d'étudier cette pigmentation à une bonne lumière et par comparaison avec la peau d'un sujet normal. Parfois, cette pigmentation est à peine visible, sous l'aspect d'une teinte grise ou à peine brunâtre. Il ne faut pas compter, nous l'avons dit, sur la pigmentation des muqueuses.

Reste à découvrir la surcharge en hémosidérine. Je ne connais pas d'autre procédé que la *ponction-biopsie*. Quand il s'agit d'un diabète bronzé, comme d'une cirrhose pigmentaire, la surcharge en hémosidérine se découvre sur les cellules hépatiques, dans les cellules de Kupffer et dans le tissu fibreux interstitiel, et donne partout la réaction bleu de

Prusse au ferrocyanure de potassium en milieu chlorhydrique, ou réaction de Perls. J'ai à plusieurs reprises insisté sur la fidélité de ces ponctions-biopsies pour le diagnostic de la cirrhose pigmentaire. Elles aident grandement au diagnostic du diabète bronzé, mais elles ne sont pas indispensables. Dans l'observation qui fait le sujet de cette leçon, nous n'en avons pas eu besoin, tant sont objectifs les éléments de la trilogie, et, notre malade étant un malade de consultation externe, nous n'avons pas insisté sur cette technique en raison du repos qu'elle nécessite et qui était impossible. Mais, dans plusieurs autres diabètes bronzés, nous avons enregistré la valeur cruciale des renseignements histologique sobtenus par l'examen des produits de la ponction-biopsie.

L'APPORT DES INVESTIGATIONS

Les moyens d'investigation pourront aider à parfaire ce diagnostic et à établir solidement le groupement de la trilogie symptomatique.

POUR DÉPISTER LA CIRRHOSE. — On peut interroger les différentes fonctions du foie.

La fonction uréogénique est certainement troublée, comme le prouve, d'après Loeper, l'abaissement presque constant du rapport azoturique qui, au lieu de se maintenir à 0,80, oscille entre 0,52 à 0,77.

L'amino-acidurie, sous l'effet de ce trouble, s'élève de 60 à 70, jusqu'à 1,40 et 2,80.

La fonction chromagogue, d'après nos observations personnelles, n'est pas constamment et régulièrement touchée. Pendant longtemps, comme chez notre malade, le rose bengale reste à des taux normaux, mais tardivement, si l'évolution se fait vers l'apparition d'une ascite, le rose bengale s'élève à 4, 5, 6 milligrammes.

La fonction d'oxydation du soufre est particulièrement intéressante à consulter. Le foie assure la sulfo-conjugaison des phénols, indol et scatol, oxyde le soufre, en fait des sulfates pour l'éliminer, si sa fonction est déficiente et la conjugaison et l'oxydation se montrent insuffisantes : le rapport soufre oxydé sur soufre total s'abaisse dans les urines et dans le sang. Loeper, avec Lesure et Tonnet, observe que, dans tous les cas de cirrhose bronzée :

1° Le soufre total du sang est augmenté ; normalement il est de 8 centigrammes et peut monter à 14 ou 15 centigrammes ;

2° L'oxydation en est diminuée et le rapport $\frac{SO}{ST}$ passe au-dessous de 70 p. 100.

Villaret, Justin-Besançon, Éven et Drichon (1) confirment l'abaisse-

(1) M. Villaret, L. Justin-Besançon, R. Even et M. Drichon, La thiémie dans es cirrhoses et en particulier dans les cirrhoses pigmentaires (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 20 mai 1932, p. 775).

ment du rapport, mais non l'augmentation du soufre total. L'abaissement du rapport d'oxydation des soufres n'est, d'ailleurs, pas le propre des cirrhoses bronzées, il peut s'observer au cours d'autres cirrhoses non pigmentaires.

Dans notre observation actuelle, nous avons observé, comme les auteurs précédents, un abaissement du soufre total à 59 milligrammes et du rapport $\frac{SO}{ST}$ à 57 p. 100. L'élévation du soufre total signalée par Loeper et son école n'est donc pas constante. Par contre, on observe un abaissement du glutathion oxydé et du glutathion total. Ces différents symptômes prouvent un trouble important de l'oxydation des composés soufrés.

La fonction biliaire est accessoire dans le diabète bronzé. La bilirubinémie n'est que faiblement élevée en général, mais l'urobilinurie est constante. Il est rare, sauf à la période terminale, de voir ces cirrhoses faire un ictère.

POUR EXPLORER LE DIABÈTE, on a proposé spécialement plusieurs méthodes. Voyons tout d'abord les notions courantes :

Élévation de la glycosurie. Ces diabètes atteignent généralement des taux de 100 grammes et plus de sucre par vingt-quatre heures ;

Élévation de la glycémie. De même, la glycémie dépasse le plus souvent 3 grammes ;

Fréquence mais non constance de l'acétonurie.

En somme, il s'agit d'un grand diabète difficilement réductible par le régime et souvent accompagné d'acétonurie. A la période terminale, la réserve alcaline, longtemps maintenue, s'abaisse, et l'on peut atteindre le coma toxique.

L'épreuve de Hirschhorn et Selinger. — Comme nous le signalions dans le diabète des cirrhoses, on a proposé, pour explorer l'insulino-sécrétion du pancréas, une épreuve d'addition des sucres, l'épreuve de Hirschhorn et Selinger (voir p. 356). Nous ne reviendrons pas sur sa technique. Dans le diabète bronzé, comme nous le signalions, il y a nettement débordement de la glycémie après la deuxième prise de glucose à une heure et demie.

L'épreuve de Norgaard et Thayssen. — Enfin, nous possédons l'épreuve de Norgaard et Thayssen, encore appelée test de Radoslaw-Sendrail. Récemment, René Saric (1) consacra à cette épreuve un remarquable travail. Voici en quoi elle consiste. Le matin, à jeun, le sujet étant à la diète et au repos depuis la veille, on fait une injection veineuse de 12 unités d'insuline, puis on pratique des prises de sang toutes les dix

(1) R. SARIC, L'épreuve d'hypoglycémie provoquée par injection intraveineuse d'insuline dans les diabètes bronzés (*Gaz. hebd. des s. de Bordeaux*, n° 6, 5 février 1939).

minutes durant la première heure, puis toutes les vingt minutes les deux heures suivantes, puis toutes les deux heures les deux dernières heures. L'épreuve dure cinq heures. Les glycémies sont comparées à la glycémie du début de l'expérience et permettent d'établir une courbe.

Cette courbe présente, à étudier, deux étapes :

1° La ligne de chute, qui, normalement, se fait rapidement, en trente à soixante minutes, et atteint ainsi son maximum ;

2° La remontée glycémique qui suit ; à l'état normal, vers la deuxième heure, le point initial est atteint. Dans le diabète normal, cette montée se fait plus lentement, pour atteindre une reprise d'un gramme environ en deux heures.

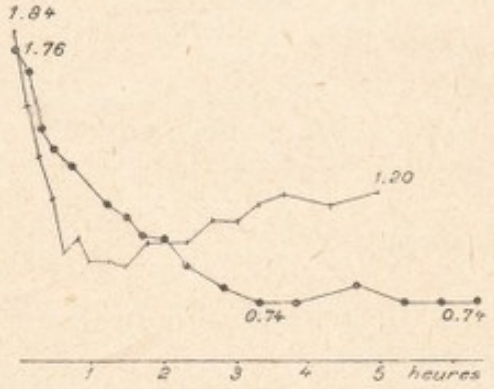


Fig. 93. — L'épreuve de l'insuline. Trait mince : évolution de la glycémie normale. Trait épais : évolution de la glycémie chez un diabète bronzé. (SARIC.)

Chez les diabétiques bronzés, on observe, conclut Saric, « un ralentissement de la chute, de même qu'un ralentissement de la recharge glycémique, sans que la valeur absolue de la dénivellation glycémique soit diminuée.

» Ces caractéristiques paraissent être en rapport avec les lésions cirrhotiques du foie, créant un déficit des réserves glycogéniques. Occasionnellement et accessoirement, intervient peut-être l'insuffisance des hormones hyperglycémiantes, et tout spécialement de l'hormone surrénale. La lenteur extrême de la phase de restauration entraîne une prolongation anormale de l'état d'hypoglycémie, ce qui explique sans doute la facilité avec laquelle on observe des accidents hypoglycémiques chez les diabétiques bronzés traités par l'insuline. »

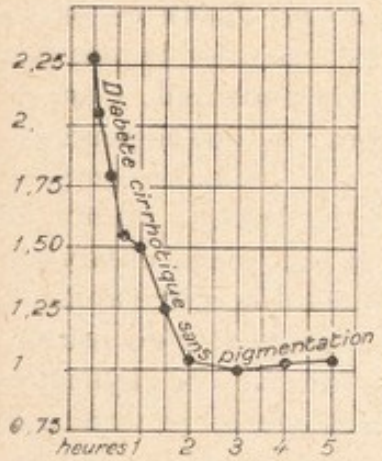


Fig. 94. — Épreuve de l'insuline. Diabète cirrhotique sans pigmentation. Chute lente sans remontée.

Plus rarement, la dénivellation glycémique est inférieure à celle que l'on enregistre chez un diabétique à glycémie de base équivalente, malgré le même caractère des deux pentes. Saric pense que cette anomalie trouverait sa raison dans une hyperfonction hypophysaire, ce qui pourrait légitimer, dans ces cas, la radiothérapie hypophysaire.

Nous avons fait une épreuve de Norgaard et Thayssen chez le cirrhotique diabétique sans pigmentation de la leçon précédente et chez notre malade actuel :

1° Diabétique cirrhotique sans pigmentation :

Injection veineuse de 12 unités d'insuline :

Avant	2gr,26
Après :	
15 minutes	2gr,10
30 minutes	1gr,77
45 minutes	1gr,57
60 minutes	1gr,50
90 minutes	1gr,25
120 minutes	1gr,11
3 heures	1 gr.
4 heures	1gr,04
5 heures	1gr,08

2° Diabète bronzé. Observation I. Injection veineuse de 12 unités d'insuline :

Avant	3gr,52
Après :	
20 minutes	3gr,33
40 minutes	3gr,25
1 heure	2gr,85
2 heures	2gr,40
3 heures	2gr,50
4 heures	2gr,50

Il est incontestable que, chez deux sujets, nous voyons, comme le montrent les deux tracés, que nous comparons à une courbe de Saric, l'hypoglycémie n'atteindre son point le plus bas qu'à la deuxième heure. Normalement, c'est en trente minutes, le plus souvent, que ce point est atteint. Mais, dans le diabète ordinaire, on peut observer cet étalement de la descente jusqu'à la deuxième heure. Mais, ce que nous observons chez ces deux cirrhotiques, c'est la même absence de la remontée dans les quatre ou cinq heures. Il y a bien prolongation anormale de l'hypoglycémie. Et ce caractère de la courbe ne vient pas de la nature pigmentaire de la cirrhose, mais bien de la cirrhose elle-même et témoigne du déficit glycogénique du foie.

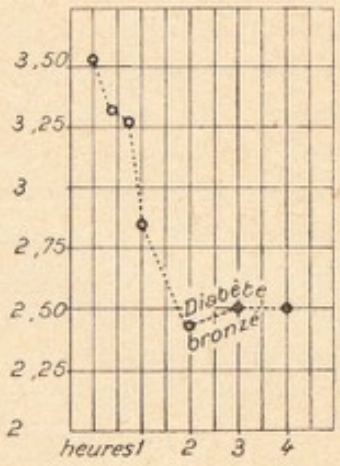


Fig. 95. — L'épreuve de l'insuline. Diabète bronzé. Chute lente sans remontée.

Pour la lenteur de la chute glycémique, on la retrouve chez tous les cirrhotiques avec diabète sucré (Labbé, Boulin, Escalier et Uhry), ou sans diabète (Labbé et Boulin, Aubertin et de Lachaud). Elle prouve, somme toute, une lenteur de l'action hypoglycémiante de l'insuline.

Quant à la lenteur de la restauration glycémique, qui reste le symptôme le plus important, elle témoigne autant de l'insuffisance des réserves glycogéniques de correction pour l'hypoglycémie que de l'inhibition relative

des glandes antagonistes, telles que la surrénale, souvent atteinte dans les cirrhoses et plus particulièrement dans les cirrhoses pigmentaires, et que l'hypophyse postérieure.

On peut compléter cette exploration fonctionnelle du pancréas par une étude de sa sécrétion exocrine, moins par l'épreuve des noyaux de Schmidt, moins par l'étude de la digestion des graisses, que par l'étude du suc pancréatique obtenu par injection de sécrétine, dont on confronte la sécrétion quantitative et la sécrétion qualitative (dosage de la lipase et de la tryptase).

Les épreuves biologiques générales permettent de juger de l'altération profonde de l'équilibre humoral et sanguin.

L'anémie globulaire varie suivant les cas ; souvent, dans les cas que nous avons suivis, elle passe entre 3 et 4 millions. J'ai, avec Laurent, insisté sur la possibilité d'observer à certains moments une baisse de la résistance globulaire légère pour le sang total que certains auteurs n'ont pas retrouvée parfois parce qu'ils la recherchent sur les hématies déplasmatisées, d'autres fois parce qu'ils ne la suivent pas pendant une période suffisamment prolongée.

LES RAISONS DU DIABÈTE DANS LA MALADIE BRONZÉE DE HANOT ET CHAUFFARD

J'ai, dans les *Diagnostics difficiles*, à l'occasion d'une leçon sur la cirrhose pigmentaire simple, étudié le caractère des surcharges pigmentaires, la surcharge cutanée par de la mélanine, et la surcharge viscérale par de l'hémosidérine. Le pancréas de ces malades, comme le foie, les ganglions, les capsules surrénales, les reins, les glandes vasculaires internes et le cœur, se trouve plus spécialement chargé en pigment ferrique. Mais, en plus de cette surcharge, le pancréas est souvent atteint de sclérose plus ou moins diffuse, 17 fois sur 37 d'après la statistique de Guye. Rolleston et McNee (1) écrivent à ce sujet : « *The pancreas frequenlly shows greal fibroms overgrowlh chiefly in the form of course bands.* » Labbé et Petresco signalent dans six cas la disparition totale des îlots de Langerhans. Dans un seul cas de ces auteurs, où la cirrhose, la pigmentation et les altérations du parenchyme étaient moins intenses, il persistait de rares îlots. Il semble donc incontestable que la surcharge sidérosique au-dessus d'une certaine densité puisse déterminer un trouble pancréatique.

Peut-être, à la façon de Rathery, peut-on associer aussi le trouble hépatique :

De l'oxydation par dysgenèse fonctionnelle sidérosique du foie, le fer

(1) H. Rolleston et J.-W. McNee, *Diseases of the liver, Gall-bladder and Bile ducts*, third édition, McMellan, édit., 1929, p. 339.

étant disjoint du complexe sidéro-protidique, il y a mise en liberté du fer ionisé ;

De l'oxydation des soufres, avec mise en liberté de certains amino-acides favorisant le dépôt de mélanine dans les tissus de revêtement ;

Avec les troubles des glandes vasculaires internes : ovaires, testicules, surrénales, corps thyroïde.

De cette façon, il admet, à l'origine du diabète bronzé, l'existence d'un trouble des oxydations cellulaires, peut-être relevant d'insuffisances glandulaires associées, et déterminant à la fois le diabète, les troubles hépatiques et la pigmentation.

Cette opinion éclectique, à mon avis, ne dégage pas assez nettement la part du pancréas dans le déterminisme du diabète bronzé. Dans les cas que j'ai étudiés, j'ai toujours été surpris de l'abondante surcharge du pancréas en hémosidérine, surcharge plus marquée dans le diabète bronzé que dans les cirrhoses pigmentaires sans diabète. Or cette surcharge peut engendrer deux phénomènes :

Une sclérose interstitielle, que nous voyons bien étudiée dans le myocarde par un élève de Nonnenbruch : Ulrich Strödder (1) ;

Une atrophie viscérale, dont la disparition des îlots de Langerhans, signalée par M. Labbé et Petresco, est au niveau du pancréas la principale manifestation.

Aussi le diabète est-il parfois, au cours de la cirrhose pigmentaire, un syndrome d'association plus ou moins tardive. Je l'ai observé à deux reprises, il y a une dizaine d'années. Voici une observation récente :

Un de nos malades, âgé de quarante-six ans, est étudié par moi, il y a dix-huit mois, et présente une cirrhose bronzée typique, sans ascite et sans diabète. En février 1944, à l'occasion d'une analyse d'urine que je lui demandais régulièrement, on découvre 51 grammes de glucose par litre, pour une diurèse de 3 litres. Il reçoit un traitement insulinique à 10 unités par jour, ce qui est bien faible, mais suffit, avec un régime sans pain, mais avec 400 grammes de pommes de terre, à obtenir la disparition de la glycosurie. Je le vois, le 1er mai 1944, sans glycosurie, sans albuminurie, son foie est dur et mesure 16 centimètres sur la ligne mamelonnaire, la pigmentation cutanée est évidente, et cependant ce sujet est soumis, sans insuline, à un régime de 150 grammes d'hydrates de carbone.

Ce sujet fera vraisemblablement, plus tard, un diabète plus stable, plus définitif. En voici un autre exemple :

C'est un malade que m'envoie mon collègue le Dr Ramberl, chauffeur-livreur de trente-quatre ans, buveur modéré d'apéritifs. Depuis 1937, il présente, à la suite de crises douloureuses de la base du thorax, un gros foie dur de cirrhose sans ascite et une pigmentation grisâtre de la main, de la face et des organes génitaux. Il est glabre, ayant perdu ses poils des aisselles et du pubis, asthénique et hypotendu. Son cœur est normal, l'orthodiagramme est normal et l'électro ne nous a montré, comme anomalie, qu'un bas voltage de R. Il n'a pas d'insuffisance cardiaque. Son diabète n'est apparu qu'en 1944, cette année, à la suite d'un bombardement où sa femme et son fils

(1) U. Strodder Infantilismus und Myokard-fibrose bei der Hämochromatose (*Deutsches Archiv. f. Klin. Mediz.*, **189**, 2, p. 141).

ont été tués. Sa glycémie à jeun atteint 3 grammes et sa glycosurie 350 grammes par vingt-quatre heures. Il lui faut 45 unités d'insuline par jour pour obtenir un équilibre incomplet et instable.

Ces malades apportent la preuve que la surcharge pancréatique en hémosidérine doit atteindre un taux nécessaire pour engendrer le diabète. Les épreuves de Hirschhorn et de Norgaard et Thayssen fournissent bien la preuve de cette origine pancréatique du diabète. Ce qui lui donne sa personnalité si spéciale, c'est l'association de la cirrhose qui, à la fois, par l'atteinte certaine de la fonction glycogénique et par la diminution des résistances infectieuses par anergie, fait rapidement de ce diabète un diabète consomptif.

Je ne reviendrai pas ici sur l'interprétation de la pigmentation et sur les raisons de l'hémosidérose, auxquelles je me suis déjà attaché en étudiant les cirrhoses pigmentaires simples (voir *Diagnostics difficiles*), me bornant actuellement à ce qui est propre au diabète bronzé, c'est-à-dire au diabète.

LES DIRECTIVES THÉRAPEUTIQUES DU DIABÈTE BRONZÉ

En dehors des règles générales qui s'imposent plus au diabète bronzé qu'à une cirrhose banale, repos, alimentation suffisante, il faut, avant tout, traiter chez ces malades le diabète.

Accessoirement, on pourra tirer profit d'un traitement par l'acide ascorbique, qui n'a que l'inconvénient passager de provoquer de la diarrhée, mais qui a pu améliorer la pigmentation, ou d'un traitement par la vitamine B_2, qui favorise la glyco-régulation. Mais le pivot du traitement est constitué par le régime et l'insulinothérapie.

Le *régime* sera, comme dans le diabète des cirrhoses, souple et non exclusif. Je vous en ai donné les raisons. Le régime ne doit pas être réduit au-dessous de 150 grammes d'hydrates de carbone, car on doit autant que possible augmenter les réserves glycidiques du foie. Par exemple, on peut prescrire :

	Hydrates de carbone.	*Calories.*
	—	—
	gr.	
Un demi-litre de lait	25	335
200 grammes de pommes de terre	40	182
2 œufs	»	342
100 grammes de viande	»	300
600 grammes de légumes verts	30	300
50 grammes de beurre	»	376
50 grammes de fromage blanc	»	100
100 grammes de pommes	14	60
100 grammes de pain complet	51	251
	160	2 246

En supprimant le pain, le régime peut passer facilement à 100 grammes d'hydrates de carbone. Mais, en règle générale, on n'obtiendra pas la suppression de la glycosurie en réduisant les hydrates de carbone; ce qu'on réalise certainement, c'est l'amaigrissement des malades, et celui-ci peut augmenter la gravité du diabète et son évolution vers l'acidose. Donc, par la force des circonstances, il faut avoir recours à l'insulinothérapie.

J'ai insisté, à l'occasion des cirrhoses pigmentaires simples, sur leur sensibilité vraiment anormale à l'insuline. Saric insiste, de même, tout particulièrement sur la facilité avec laquelle on observe, chez les diabétiques bronzés traités par l'insuline, des accidents hypoglycémiques. Ceux-ci sont la conséquence de la lenteur extrême de la phase de restauration par suite du déséquilibre apporté par la cirrhose. « Pratiquement, ajoute-t-il, il en résulte que le traitement de ces malades exige une surveillance particulière, et lorsque, malgré tout, des accidents hypoglycémiques viendraient à éclater, il sera indiqué d'administrer des doses plus fortes que celles qui sont utilisées dans les mêmes accidents survenant chez les diabétiques ordinaires. Enfin, en raison du déficit des réserves glycogéniques du foie, il ne faudra pas attendre grand secours des injections d'adrénaline.

» Le retard dans la production de l'hypoglycémie maxima, entraîné par la lenteur de la chute glycémique, doit conduire à faire l'injection d'insuline qui précède le repas plus tôt que chez les diabétiques ordinaires, de manière à mieux assurer la concordance de l'effet hypoglycémiant maximum de l'hormone avec le maximum de la vague hyperglycémiante post-prandiale. »

Ces constatations montrent quelle personnalité possède le diabète bronzé. Ce n'est pas tout. Tôt ou tard, on observe une résistance anormale de ce diabète au régime autant qu'à l'insuline. En France, Vedel, Baumel et Pagès, Widal, Abrami, Weil et Laudat, Chabrol et Hébert, Mauriac et Aubertin; à l'étranger, Leech, Allen et Constamm ont insisté tous sur cette difficulté que rencontre le traitement. Dans certains cas, on peut observer une véritable insulino-résistance. Rathery signale sur cette insulino-résistance en montrant, d'autre part, le danger d'augmenter l'insuline, qui peut entraîner des accidents toxiques d'intolérance.

Ce que notre observation précédente nous apporte, c'est la notion que, dans certaines conditions de surveillance médicale avec régime et insulinothérapie bien conduite, on peut conserver un diabète bronzé en bonne tolérance. Nous soignons ce malade depuis un an, mais il est diabétique depuis cinq ans. Il est actuellement en excellent état et peut travailler sans fatigue, à la condition de continuer régulièrement ses injections d'insuline. Nous n'avons pas encore observé chez lui d'insulino-résistance. C'est un fait certainement anormal, qui prouve qu'en fait de diabète bronzé on puisse observer des formes dissemblables.

En tout cas, ces faits apportent bien la preuve de la personnalité si spéciale du diabète bronzé. C'est bien une maladie autonome, avec des réactions essentiellement personnelles, et c'est plus que l'association fortuite d'une cirrhose, d'une pigmentation cutanée et d'un diabète.

CHAPITRE III

L'INVESTIGATION AIDE

INFECTIONS - ICTÈRE CATARRHAL BÉNIN ET HÉPATITE ÉPIDÉMIQUE (1)

L'ictère catarrhal n'est pas une maladie, mais un syndrome. Les causes qui le déterminent sont nombreuses, qu'elles soient toxiques ou infectieuses. En général, l'évolution en est rapide, groupant des symptômes précis, presque toujours identiques, et la terminaison se fait par la guérison, après une durée qui ne dépasse généralement pas quatre semaines. Cependant, dans certaines circonstances, l'évolution peut se prolonger bien au delà de cette limite.

Le plus souvent, l'ictère catarrhal bénin se présente avec une symptomatologie tellement élémentaire, tellement simple qu'il n'est aucunement nécessaire de recourir à des moyens d'investigation de laboratoire pour en faire le diagnostic et pour en fixer le pronostic. Parfois, cependant, la symptomatologie prend une certaine complexité, et c'est bien le cas de cette observation que nous allons étudier ensemble :

OBSERVATION D'UN ICTÈRE BÉNIN AVEC FIÈVRE

Il s'agit d'un malade âgé de dix-neuf ans, qui entre dans le service le 21 décembre 1942.

L'ICTÈRE. — Lorsque nous le voyons pour la première fois, le diagnostic est évident certes, mais la symptomatologie est particulièrement impressionnante. Il s'agit d'un ictère foncé de la peau et des muqueuses, avec coloration foncée des urines. Mais cet ictère s'accompagne d'une température très élevée, dont les oscillations se maintiennent entre 39° et 40°, les premiers jours qui suivent l'entrée du malade à l'hôpital.

Ce sujet est dans un état de prostration particulièrement marqué, avec obnubilation intellectuelle, céphalée frontale, très intense, et très légère raideur de la nuque, si bien qu'à ce moment le diagnostic d'ictère infectieux sévère peut se poser. Ajoutons que le malade est secoué par instants par une petite toux quinteuse, qui survient surtout lors des mouvements, mais qui ne ramène pas d'expectoration.

A l'examen, nous sommes frappés surtout par l'importance de l'ictère. C'est un ictère typique : les téguments sont colorés uniformément en jaune foncé, de même que les muqueuses ; les urines, assez abondantes (1 500 cm³), sont foncées, tachent le linge et donnent à l'acide nitrique la réaction de Gmelin, à la fleur de soufre la réaction de Hay. Les matières, obtenues par lavement, car la constipation est opiniâtre, sont complètement décolorées, de teinte mastic.

Signalons, comme points particuliers, l'absence complète de prurit et l'absence de

(1) Leçon du 6 février 1943.

processus hémorragique. Le temps de saignement et le temps de coagulation sont normaux. Signe du lacet négatif. Pas d'épistaxis.

LA FIÈVRE. — La fièvre, largement oscillante, se maintient entre 39° le matin et 40°,5 le soir. On pratique deux hémocultures qui restent négatives.

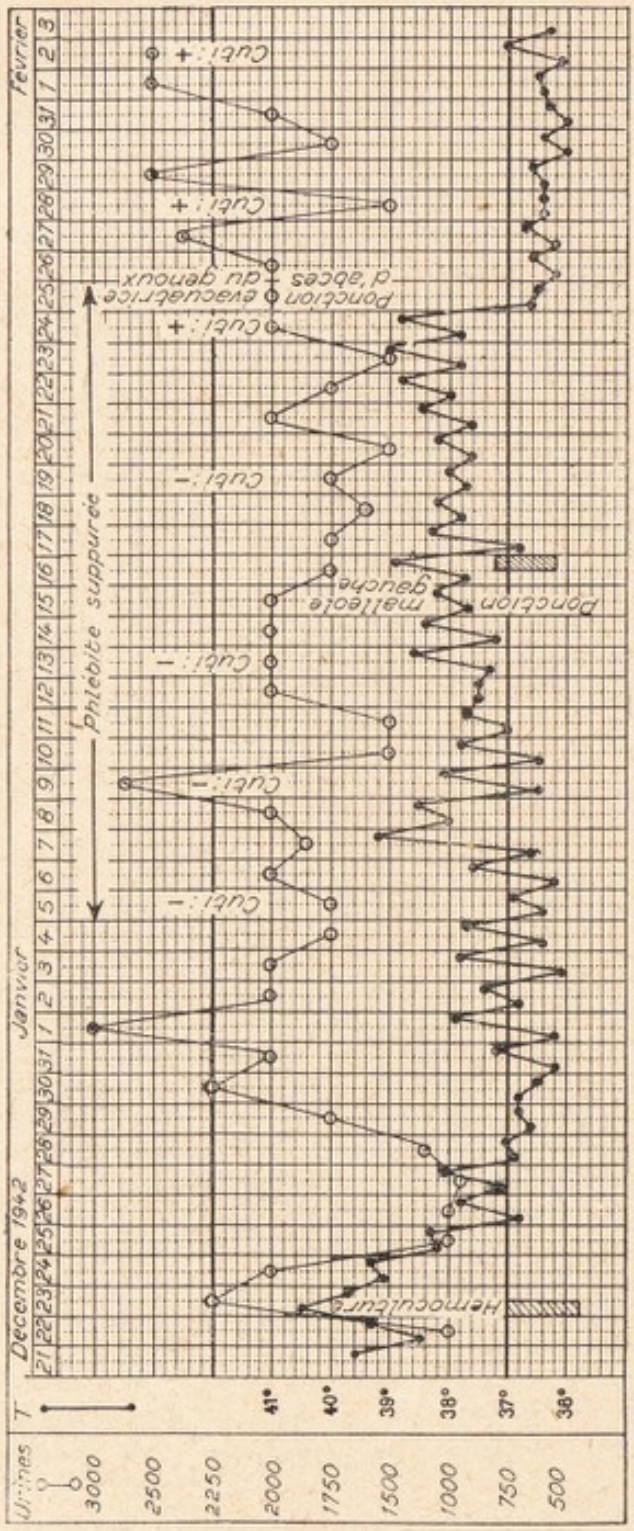


Fig. 96. — Ictère catarrhal avec infection (obs. I).

L'examen du malade révèle :

Un foie légèrement augmenté de volume qui mesure 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire et déborde nettement le rebord costal ;

Une rate de volume normal ;

Des poumons indemnes ;

Et aucun autre symptôme important, tant au point de vue infectieux qu'au point de vue du retentissement viscéral.

En face de cet ictère, aux caractères particuliers, nous pouvions hésiter au premier abord, mais l'interrogatoire, en nous révélant l'histoire de la maladie, devait nous conduire immédiatement à poser un diagnostic double, en quelque sorte, et à rattacher l'infection à un processus surajouté.

En réalité, ce malade est ictérique depuis une quarantaine de jours. Il était travailleur volontaire en Allemagne, et employé, comme tel, dans une usine d'armement, lorsque, il y a plus d'un mois, la couleur de ses téguments commence progressivement à se modifier, en même temps que ses forces diminuent. Il consulte le médecin allemand attaché à l'usine, qui diagnostique un ictère, mais, faute de place dans les hôpitaux, l'oblige à rester au camp à longueur de journée. Ce repos, plus ou moins complet, se prolonge pendant un mois, et c'est alors que les autorités allemandes décident de rapatrier le malade.

On ne relève au cours de cette histoire aucune notion, ni d'épidémie, ni de bains suspects. Le sujet ne semble pas avoir fait, au début, de température.

Lors de son départ d'Allemagne, son état général est déjà mauvais : il est fébrile, depuis quelques jours, se plaint de céphalée et de courbatures généralisées. Il revient en France, dans un train de permissionnaires, après un voyage particulièrement pénible de vingt-quatre heures, par un froid intense, dont il dit avoir beaucoup souffert ; et, à son débarquement à Paris, il est dans un tel état qu'il faut l'amener en ambulance à l'Hôtel-Dieu, où il est hospitalisé.

DIAGNOSTIC. — Ces renseignements précis nous permettent immédiatement de considérer cet ictère non pas comme un ictère fébrile, mais bien comme un ictère au cours duquel la température n'est apparue qu'à l'occasion d'une infection, surajoutée en quelque sorte, et tardive.

Comment penser, en effet, à un *ictère lithiasique infecté* lorsqu'il n'y a pas eu, au début de cet ictère, la moindre poussée douloureuse, la moindre colique, et que la température n'est apparue que très tardivement, à une époque, d'ailleurs, où le foie n'était pas douloureux ?

Comment penser à un *ictère infectieux en évolution*, puisque nous savons que, dans l'ictère infectieux, la fièvre qui traduit l'infection et l'ictère évoluent, en quelque sorte, en parallèle, ce qui ne se retrouve pas dans cette histoire ?

Nous ne pouvons nous arrêter non plus à un diagnostic de leptospirose. Dans la *leplospirose ictéro-hémorragique*, la température constitue, pendant quelques jours, le premier symptôme ; le sujet se plaint de mal de tête, de raideur de la nuque, de myalgie, en même temps qu'il présente une température à 40° et un état général particulièrement compromis. Ce n'est qu'après quelques jours de maladie qu'apparaît l'ictère.

Certes, on pourrait envisager, devant cette poussée actuelle d'ictère, une *rechute de leplospirose*, dont le début serait resté latent, mais, à la réflexion, cette rechute, apparaissant au quarantième jour d'une évolution ictérique, serait beaucoup trop tardive pour pouvoir être acceptée.

Nous devons donc conclure à un *ictère catarrhal bénin qui s'est infecté en cours d'évolution*, peut-être sous l'effet d'une absence de soins, peut-être aussi sous l'effet d'un refroidissement.

Pour dépister la nature de cette infection, nous avons fait deux hémocultures, qui sont restées entièrement négatives.

L'ÉVOLUTION DE L'ICTÈRE CATARRHAL BÉNIN

Je n'ai pas à insister, devant vous, sur la symptomatologie de l'ictère catarrhal, qui a été particulièrement bien étudié dans le travail récent d'un de mes chefs de clinique, Raymond Dupuy, en 1939 (1). L'ictère catarrhal débute toujours par une période d'embarras gastrique, avec syndrome dit catarrhal, à savoir : diminution de l'appétit, constipation, langue saburrale, fatigue générale ; ces signes en constituent, en

(1) Raymond Dupuy, L'ictère catarrhal (*Thèse de Paris*, 1939).

quelque sorte, les symptômes précoces. Après quatre à cinq jours, ce tableau se modifie et l'ictère apparaît. Il s'agit toujours d'un ictère complet pigmentaire, avec sels biliaires et décoloration des matières. L'état général s'améliore un peu au moment où apparaît cet ictère, quoique l'alimentation reste difficile et que les malades se plaignent d'amertume de la bouche. Généralement, le foie est un peu augmenté de volume ; la rate est normale : on ne découvre, en somme, aucun symptôme important. La maladie dure de deux à trois semaines, puis les matières se recolorent, l'ictère disparaît progressivement, et une crise urinaire abondante se déclenche qui vient clore la maladie.

Cette symptomatologie d'ictère catarrhal peut parfois être d'une durée anormale, et c'est bien ce que nous avons constaté dans l'observation précédente, où l'évolution de la maladie a dépassé largement quarante jours. Nous avons eu affaire, en somme, à ce que l'on appelle un *ictère catarrhal prolongé*, ictère qui peut s'étendre sur deux et même sur quatre mois, le malade présentant, pendant toute cette longue évolution ictérique, un état sérieux, avec diminution de l'appétit et quelquefois douleurs nettes dans la région hépatique, si bien que le médecin peut tardivement penser à un ictère par obstruction, douter de son premier diagnostic, et faire intervenir le chirurgien. C'est ce qui m'est arrivé personnellement, dans une observation que j'ai rapportée avec Toupet (1), où, au bout de quatre mois et demi d'évolution, j'ai fait opérer un ictère catarrhal prolongé, pour ne découvrir à l'intervention aucune gêne au niveau des voies biliaires.

Mais revenons à notre malade. Quatre, cinq jours après son arrivée à l'hôpital, sa fièvre tombe, et nous voyons, en même temps, son ictère diminuer et se produire une crise urinaire importante. Puis, après quelques jours d'apyrexie, se dessinent, à nouveau, quelques poussées irrégulières de température à 38°-39°, qui traduisent l'apparition d'une complication. Cette complication semble liée à l'apparition d'une douleur localisée à la partie interne du genou droit ; en cette région, nous percevons une tuméfaction nettement localisée, très douloureuse, qui nous paraît, au début, correspondre à une synovite aiguë. Mais, rapidement, la douleur s'étend à la partie interne de la jambe droite, atteint la malléole interne droite, et à ce niveau nous voyons, lentement, progressivement, se collecter une petite tuméfaction bientôt fluctuante. Nous la ponctionnons et retirons du pus qui, sur les cultures, se révèle contenir du streptocoque à l'état pur. Puis c'est la région primitivement douloureuse, à la partie interne du genou, qui devient fluctuante; nous devons tardivement l'ouvrir, et nous en retirons du pus qui contient encore du streptocoque. C'est après l'ouverture de cette deuxième collection suppurée que la température tombe définitivement à 37° et que le malade entre en voie de guérison.

CUTI-RÉACTIONS TUBERCULINIQUES. — Pendant cette évolution curieuse, où nous voyons se surajouter, à un ictère catarrhal bénin, une infection à streptocoques, qui se localise tardivement sur une veine sa-

(1) N. Fiessinger et R. Toupet, Ictère de quatre mois par hépatite aiguë, sans lésions des voies biliaires. Cholécystostomie. Guérison (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 30 novembre 1928, n° 33).

phène, nous avons fait régulièrement des *cuti-réactions à la tuberculine*. Chaque fois, nous avons obtenu, comme le montre la feuille de température, des cuti-réactions négatives les 5, 9, 13, 19 janvier ; elles ne sont devenues positives qu'à la fin de l'évolution infectieuse, 24 et 28 janvier et 2 février. Nous ne pourrions avoir meilleure démonstration de ce que nous avons décrit, autrefois, avec P. Brodin, sous le nom d'anergie tuberculinique hépatique, qui apparaît au cours de l'ictère, pour se corriger, comme nous l'avons vu dans de nombreux cas, à la période terminale de la maladie. Ce fait est en contradiction absolue avec une affirmation récente de Jacquelin, J. Turiaf et J. Colbert (1), qui soutiennent n'avoir jamais vu, au cours de l'ictère, la négativité de la réaction à la tuberculine.

Mais l'intérêt de cette constatation est plus grand encore si nous nous reportons à ce qui s'est passé au point de vue infectieux. *Ce sujet, anergique sous l'effet de son ictère, nous fait une infection générale aiguë qui se montre être une septicémie, et tardivement cette septicémie nous apporte sa preuve dans la culture du streptocoque du pus de la phlébite.*

Pour qu'une maladie banale engendre avec cette facilité une septicémie à streptocoques, il faut invoquer une anergie, et celle-ci était l'œuvre de l'ictère qui évoluait chez notre malade depuis quarante jours.

INVESTIGATIONS. — Durant l'évolution de cette maladie, nous avons eu très peu recours au laboratoire. Si je consulte le dossier que nous possédons, je ne vois qu'un dosage d'urée des urines, pratiqué au début du séjour du malade chez nous, et qui signale 0gr,25 d'urée par litre, un Wassermann et un Kahn négatifs, un examen du culot urinaire qui ne révèle ni pus ni cylindres, deux hémocultures négatives, sur lesquelles j'ai déjà insisté, et un examen morphologique du sang, fait en pleine période fébrile, qui nous donne les chiffres suivants :

Globules rouges, 3 743 000 ; globules blancs, 13 500.

Polynucléaires neutrophiles, 87 ; polynucléaires éosinophiles, 0 ; monocytes, 1 ; grands lymphocytes, 4 ; lymphocytes, 6 ; métamyélocytes, 2. Formule sanguine qui témoigne du processus infectieux aigu.

La résistance globulaire a été recherchée le 26 décembre 1942 : hémolyse initiale, 44 ; hémolyse nette, 38 ; hémolyse totale, 30. Elle est normale.

Enfin, rappelons les deux cultures de pus, dont nous avons déjà parlé, et qui révélèrent la présence des streptocoques (*Streplococcus longus*).

Mais, en dehors de ces examens d'ordre général, nous n'avons, en réalité, fait aucune exploration fonctionnelle du foie : pour cette raison simple qu'il n'en était aucunement besoin, ni pour faire le diagnostic, ni pour établir le pronostic.

Le diagnostic était évident. Voici un sujet qui présente dans son évolu-

(1) A. Jacquelin, J. Turiaf et J. Colbert, Les manifestations hépatiques d'origine tuberculeuse méconnue (*Paris médical*, 30 janvier 1943, p. 15).

tion deux périodes nettes : une période d'apyrexie longue, celle qui s'écoule en Allemagne, une période de fièvre relativement courte, celle que nous suivons à l'Hôtel-Dieu. Or le second épisode ne succède au premier que très tardivement. C'est donc qu'il est intervenu un facteur adjacent qui a déterminé la fièvre, indépendamment de l'ictère.

Nous n'avons même pas fait le dosage de *bilirubine du sérum* à la réaction d'Hijmans Van den Bergh, qui, suivant les cas, donne des chiffres normaux de 3 à 10 milligrammes, suivant que l'on emploie la méthode pure d'Hijmans Van den Bergh ou la technique de l'anneau limite de Chabrol, et qui s'élève considérablement dans les ictères, quels qu'ils soient.

La cholalémie, normalement de 4 milligrammes, n'avait aucun intérêt.

Certes, nous aurions pu, pour mettre en relief l'insuffisance hépatique de cet ictère, et s'il en avait été besoin, recourir à l'exploration des *concentrations galactosuriques fractionnées*, que j'ai mise au point, en 1931, avec Fr. Thiébaut. Cette technique, dont le but était de perfectionner la technique de R. Bauer, qui ne jugeait l'élimination fractionnée du sucre absorbé que sur la totalité des vingt-quatre heures, segmente ces vingt-quatre heures grâce à plusieurs examens successifs et permet d'étudier, en même temps que l'élimination globale, la concentration des urines. Dans le plus grand nombre des ictères catarrhaux, nous avons vu, avec cette technique, les taux de concentration s'élever d'une façon considérable, jusqu'à atteindre des taux de 25 p. 1 000 à 35 p. 1 000 dans la première prise et des taux de 25 p. 1 000 dans la deuxième prise. Ces modifications, qui se joignent à l'augmentation globale de l'élimination du galactose dans les vingt-quatre heures, élimination qui peut atteindre 4 et 5 grammes, constituent les indices importants de l'insuffisance hépatique au cours de l'ictère catarrhal. Le tableau ci-contre permettra mieux de comparer l'évolution de ce galactose. Je l'emprunte à la thèse récente de Raymond Dupuy (1939) :

ÉCHANTILLON	SUJET NORMAL			ICTÈRE CATARRHAL		
	Volume en cm³.	Concentration p. 1 000.	Élimination.	Volume en cm³.	Concentration p. 1 000.	Élimination.
I	190	**3,53**	0,317	107	**32,2**	3,4
II	82	1,13	0,092	97	**18,8**	1,8
III	220	0,45	0,099	220	1,3	0,2
IV	930	0,47	0,437	230	1,2	0,3
	1 422		**0,945**	654		**5,7**

Cette élévation des concentrations galactosuriques fractionnées, que j'avais signalé, avec Fr. Thiébaut, Guy Albot et Dieryck, comme un des signes importants de la défaillance fonctionnelle du foie dans l'ictère catar-

rhal, a été confirmée par de nombreux auteurs autant en France qu'à l'étranger. La thèse de Dupuy, rédigée dans le service du professeur Chiray, met particulièrement en relief la valeur de ce mode d'exploration fonctionnelle dans l'ictère catarrhal bénin. Si nous n'avons pu recourir à ce mode d'exploration chez notre malade, c'est que nous nous trouvions démuni de galactose pour des raisons entièrement indépendantes de notre volonté et inhérentes aux conditions actuelles.

Nous aurions pu aussi recourir au tubage duodénal, dont le but est de provoquer, sous l'effet de l'injection du sulfate de magnésie, dans l'épreuve de Meltzer-Lyon, une évacuation biliaire d'origine vésiculaire. Généralement, dans l'ictère catarrhal bénin, contrairement à ce que l'on aurait tendance à croire, étant donnée la décoloration des matières, il s'écoule de la bile dans le duodénum — quoique en très petite quantité, il est vrai. Mais la bile B manque le plus souvent ; c'est toujours la même densité de bile qui s'écoule, même après action du sulfate de magnésie.

OBSERVATION D'ICTÈRES A DÉBUT INFECTIEUX ET HÉPATITE ÉPIDÉMIQUE

Je voudrais, à l'occasion de cette observation, qui est, en somme, celle d'un ictère catarrhal bénin apyrétique, compliqué d'une infection surajoutée, vous parler des ictères infectieux que nous voyons en si grand nombre, ces temps derniers.

1° **POUSSÉE FÉBRILE ANICTÉRIQUE.** — Il s'agit de sujets jeunes, solides, qui, brusquement, entrent dans la maladie par une poussée de température à 39-40°, souvent avec quelquesf rissons. Si l'on examine, à cette époque, les urines, on découvre qu'elles sont légèrement albumineuses.

2° **ICTÈRE APYRÉTIQUE.** — Le pouls n'est pas forcément accéléré, mais suit, cependant, en général, la température. De la céphalée marquée, un peu de raideur de la nuque, souvent du subdélire, une anorexie complète, des vomissements, parfois même un peu de diarrhée, complètent la symptomatologie. Ces phénomènes durent trois, quatre jours, puis la température tombe en vingt-quatre ou quarante-huit heures, pour osciller quelque temps encore aux environs de 38°.

C'est alors, et seulement à cette époque, c'est-à-dire vers le cinquième jour, qu'apparaît un ictère, franc, comparable par sa netteté à un ictère catarrhal bénin, sans aucun signe d'insuffisance hépatique important. Le malade conserve son état saburral des voies digestives, présente de la pigmentation de la peau et des muqueuses, et des urines fortement colorées, contenant du pigment et des sels biliaires, mais l'albumine ne tarde pas à disparaître. La maladie évolue en quinze jours, trois semaines au maximum, et la guérison se fait sans aucune complication, avec recoloration des matières, disparition de l'ictère et abondante crise urinaire.

De cette maladie curieuse, nous avons vu dans le service, récemment, un cas intéressant dont voici l'observation très résumée :

Il s'agit d'un homme de vingt ans, qui revient d'Allemagne, où il était travailleur volontaire, et qui rentre dans le service, le 18 décembre 1942, au matin, pour une température de 38°, de la céphalée et une asthénie considérable. Dans les urines, on découvre de l'albumine et un peu de pigments biliaires.

L'interrogatoire révèle, dans les deux, trois jours qui ont précédé l'entrée du malade à l'hôpital, un état fébrile incontestable que l'on a pris alors pour une grippe infectieuse.

Le lendemain de son entrée, l'examen des urines ne révèle plus d'albumine. Par contre, il s'est établi un ictère franc avec coloration de la peau et des muqueuses, qui s'accompagne, au début, de vomissements et de douleurs dans le ventre. Puis, en quelques jours, la pigmentation s'efface, les matières se colorent, et le sujet guérit.

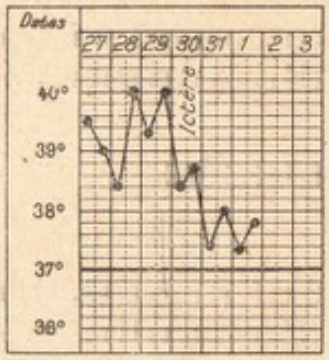


Fig. 97. — Courbe thermique du début d'une hépatite épidémique.

Ce malade a, donc, présenté un petit ictère, court, sans importance, qui s'est accompagné, au début, d'un syndrome infectieux. J'en ai vu récemment d'autres cas : tous m'offraient à peu près le même tableau : début fébrile de quatre ou cinq jours, apparition d'un ictère qui, lui-même, se montre court, sans aucune gravité, sans aucune complication.

Allons-nous, en présence de cet ictère, à début infectieux, penser à une *leptospirose* ? Il est incontestable que c'est le même début, que c'est la même évolution fébrile, sans ictère, que c'est la même apparition tardive de l'ictère, au moment de la chute de la température. Mais il ne s'agit pas de la même maladie : tout d'abord, parce que la symptomatologie du début est beaucoup moins méningée et beaucoup moins douloureuse que celle de la leptospirose. Et puis l'ictère de nos malades n'a pas les caractères de l'ictère orangé, avec congestion des conjonctives et de la peau, de la leptospirose. La fièvre ne présente pas, non plus, ces rechutes après quatre ou cinq jours d'apyrexie, qui ont valu à la leptospirose le nom d'ictère à recrudescences fébriles : dans cet ictère que nous venons d'étudier, la température, une fois tombée, reste définitivement normale.

Enfin, le sang de ces malades ne donne jamais ni les agglutinations, ni la lyse positives du *Leptospira ictéro-hémorragiæ*, et dans les urines on n'observe pas de spirochéturie. Jamais, non plus, le sang de ces malades ne s'est montré pathogène pour le cobaye. Donc, symptômes cliniques, symptômes de laboratoire, tout nous permet de rejeter un diagnostic de cet ordre.

Il ne s'agit pas non plus de lithiase infectée, puisque nous n'avons ni la symptomatologie douloureuse du début de la lithiase, ni les rechutes antérieures.

C'est plus qu'un ictère catarrhal bénin : c'est un ictère catarrhal bénin qui a débuté par une poussée infectieuse.

HÉPATITE ÉPIDÉMIQUE. — Or c'est bien ce que, depuis plusieurs mois, depuis trois ans même, les médecins allemands décrivent dans leurs périodiques, avec insistance, sous le nom d'*hépatite épidémique.* Cette hépatite épidémique — *hépatitis epidemica*, — terme donné à la maladie par Lindstedt en 1919, se trouve particulièrement fréquente à l'heure actuelle, autant dans la population civile française que dans le corps d'occupation allemand. Ce n'est pas une maladie moderne : la contagiosité de l'ictère catarrhal bénin, les foyers épidémiques ont été signalés depuis longtemps, et j'en prends comme témoin ce passage d'un article publié dans la *France médicale*, le 6 janvier 1872, dont je dois la communication à mon ancienne externe, Mlle Genète Genty :

« Depuis environ trois mois, c'est-à-dire depuis le commencement de l'automne, on constate à Paris et dans la banlieue un nombre considérable de cas d'ictères, qui constituent une véritable épidémie.

» C'est au milieu de la meilleure santé et sans cause apparente que l'ictère se déclarait, dans les cas que nous avons observés.

» Ces cas d'ictères se sont présentés partout chez les individus de professions différentes et placés dans des conditions d'hygiène diverses, sans qu'il me fût possible de les rattacher à une lésion organique quelconque. D'ailleurs, dans un quart de ces cas, j'ai vu la maladie céder, à peu près dans le même espace de temps, à l'expectation pure et simple.

» Les régiments qui composent l'armée de Paris, qui occupent les campements autour de la capitale, et dont l'état sanitaire est d'ailleurs excellent, n'ont pas non plus échappé à l'épidémie. Chez eux, la maladie s'est comportée comme dans la population civile.

» Le traitement a consisté en une ou deux purgations et, au bout de cinq à six jours, la coloration jaune des téguments disparaissait graduellement. « En somme, me dit un médecin militaire, les hommes, tout en » présentant des signes pathologiques, n'ont éprouvé aucun dérangement » dans leur santé, et nous les exemptions du service plutôt pour la maladie » qu'ils paraissaient avoir que pour une indisposition réelle. »

Dans la thèse de R. Dupuy, je trouve signalés d'autres faits de contagiosité :

« Depuis les épidémies étudiées pendant la guerre par Sarailhe et Clunet, Cantacuzène, Carnot et Weill-Hallé, et surtout par Costa et J. Troisier, qui concluent à l'impossibilité de trouver la cause de ces ictères, un certain nombre d'épidémies ont fait l'objet d'observations récentes. Nous ne retiendrons que celles qui ont fait l'objet d'études détaillées. En 1934, Bernhard Chomet rapporte une épidémie qui sévit à Vienne. En 1937, Arthur-A. Lisney fait une étude d'ensemble sur *epidemic catarrhal jaundice* chez les enfants des écoles et signale des épidémies répétées dans différentes régions d'Angleterre en 1927, 1928, 1930, 1931 et 1936, la dernière ayant fait l'objet de son observation personnelle. Il tire également les enseignements d'une épidémie hollandaise datant de 1935. Nous-même avons pu observer un petit foyer de jaunisse épidémique à

type catarrhal à Paris, dans un quartier de la rive gauche, au cours de l'hiver 1938, et qui comporte 12 cas en l'espace de trois semaines. » (R. Dupuy.)

C'est donc que cet ictère était déjà connu bien avant la guerre actuelle.

Quels sont ses caractères cliniques ?

D'après les auteurs allemands, cet ictère épidémique est une maladie d'automne et d'hiver, quoiqu'elle apparaisse aussi à la fin de l'été, plus fréquente chez les enfants avant quinze ans. Il semble que, dans son apparition, intervienne une contagiosité possible, et W. Bloch (1), avant la guerre, en 1939, citait le cas d'une épidémie qui, sur 115 étudiants réunis dans un camp, en atteignit une proportion de 23 p. 100. La maladie semblait bien, dans ce cas, s'être propagée par contamination inter-humaine.

Dohmen (2), en 1941, rapporte l'histoire curieuse d'un régiment allemand caserné, en juillet 1940, dans une école de la banlieue parisienne, qui présenta 150 cas d'ictère, dont 50 cas avec début fébrile. L'eau semblait ne pas être potable, et l'on découvrit alors que, les années précédentes, les enfants fréquentant cette même école avaient présenté des ictères contagieux. Mais, du 13 au 31 août, le régiment se déplace : et après, et malgré ce déplacement, 84 hommes présentent des troubles gastro-intestinaux avec ictère, contractés au contact de leurs camarades malades à l'école. Il y a là un fait indéniable et curieux d'un régiment transportant avec lui un élément pathogène contagieux qui provoque, à la fois, et les poussées fébriles et l'ictère.

En général, cette hépatite épidémique se présente avec toute la symptomatologie que nous venons de décrire à propos de l'ictère à début infectieux : tout d'abord, une fièvre élevée, sans aucun ictère, un état général grave, avec céphalée, signes méningés ou signes généraux. Puis la température, après quatre jours, tombe, l'état général s'améliore, et l'ictère apparaît. Il dure une quinzaine de jours, trois semaines au plus, et disparaît le plus simplement du monde, sans aucune complication. Pendant cette évolution, l'examen du sang révèle généralement l'existence d'une lymphocytose sanguine.

FORME A RECHUTE. — Récemment, Étienne Chabrol, Jean Sallet et Henri Tétréau (3) ont insisté sur la possibilité d'observer des ictères épidémiques à rechute. Ces ictères paraissent indiscutables si l'on se reporte aux deux belles observations publiées par ces auteurs, dont voici l'histoire :

Le 8 novembre 1941, au sortir de son école d'apprentissage d'Aubervilliers, Pierre P..., âgé de quinze ans et demi, éprouve un malaise général, une courbature, des fris-

(1) W. Bloch, Forme épidémique de l'ictère catarrhal (*Schw. Med. Wsch.*, 20 mai 1939, n° 69, p. 445-468).

(2) A. Dohmen, Klinische und epidemiologische Beobachtungen bei Gerauf um Auftreten von Hepatitis epidemica (*Der D. Militärarzbl*, 1941, n° 9, p. 532).

(3) Ét. Chabrol, J. Sallet et H. Tétréau, L'ictère épidémique à rechute (*La Presse médicale*, 25 juillet 1942, n° 35, p. 474).

sons, des nausées, qui le conduisent à s'aliter et à prendre sa température : le thermomètre marque 38° ; il en sera ainsi pendant trois ou quatre jours, sans qu'un symptôme nouveau permette au médecin de rectifier son diagnostic d'embarras gastrique fébrile. Mais voici qu'à la date du 12 novembre la fièvre rétrocède, le jour même où l'entourage reconnaît le subictère des conjonctives. La jaunisse se généralise assez vite, tandis que les matières se décolorent ; elle n'en reste pas moins très discrète : huit jours plus tard, le malade juge son teint normal et, comme ses forces n'ont pas diminué, il insiste pour revenir à son école, où il apprend qu'en son absence plusieurs de ses camarades ont présenté la même jaunisse que lui.

Pendant une vingtaine de jours, du 20 novembre au 10 décembre, il se croit complètement guéri, et c'est pour sa famille un double étonnement lorsque, le matin du 11 décembre, il apparaît courbaturé, les yeux injectés de bile, annonçant que son jeune frère accuse, lui aussi, des frissons et va présenter dans quelques jours la même maladie.

Ce jeune frère, âgé de douze ans, devait avoir, comme son aîné, un ictère à rechute, d'une évolution en tous points similaire : quatre à cinq jours de réaction thermique, marquant l'infection initiale entre le 11 et le 15 décembre ; une première poussée d'ictère très bénin, d'une durée de huit jours ; trois semaines de guérison apparente, et enfin le retour de la jaunisse dans les derniers jours de janvier.

J'ai eu l'occasion, avec mon assistant, le Dr Albeaux-Fernet, d'observer un cas semblable chez un homme de quarante-cinq ans : débute le 16 janvier 1943, par une poussée fébrile de trois jours, ictère ensuite, puis guérit et se lève le 14 février ; mais, le 16, rechute d'ictère, cette fois-ci sans fièvre. Ce malade avait séjourné dans une région où les Allemands avaient présenté quelques cas d'hépatite épidémique.

CETTE HÉPATITE POSSÈDE-T-ELLE UNE RÉELLE AUTONOMIE ? — *Y a-t-il une ou deux maladies, ictère catarrhal et hépatite épidémique ?* On en a beaucoup discuté, on en discute encore, peut être parce que les auteurs allemands n'ont pas assez mis en relief la définition que j'ai donnée au début de cette leçon et qui souligne que l'ictère catarrhal bénin est un syndrome et non une maladie.

Eppinger, Wallgren et S. Dietrich, en 1942, insistent sur l'analogie complète qui existe entre l'hépatite épidémique et l'ictère catarrhal, et refusent à cette maladie une véritable personnalité clinique. Par contre, Holm, Seelander et Buerger en dessinent un type nettement distinct : dans le tableau ci-contre, vous trouverez schématisée cette opposition de l'ictère catarrhal bénin et de l'hépatite épidémique, d'après Buerger (*D. Med. Wschr.*, 1941, n° 16).

Hépatite épidémique.	*Ictère catarrhal.*
Début sans ictère.	Début avec ictère.
Fièvre élevée.	Pas de fièvre.
Amélioration de l'état général dès l'apparition de l'ictère.	Aggravation de l'état général pendant la durée de l'ictère.
Maladie d'automne et d'hiver, plus fréquente chez les enfants (avant 15 ans).	Maladie non saisonnière, plus fréquente chez les adultes (20 à 25 ans et 40 à 50 ans).

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE. — Certains faits bactériologiques semblent démontrer qu'il y a bien dans l'hépatite épidémique une infection spé-

ciale. Siede et Meding (1), appliquant une technique d'expérimentation due à Woodruf, V. Buddingh et Goodpasture, et connue sous le nom de technique de la *chorio-allantois*, inoculent du suc duodénal filtré sur bougie d'ictère épidémique à des embryons de poulets de neuf à dix jours, en opérant sur huit œufs à la fois, avec huit témoins. Ils observent, après cette inoculation, que l'embryon de poulet meurt en quatre à cinq jours : or le liquide duodénal injecté ne contient aucun élément pathogène aérobie ou anaérobie, ne se montre pathogène ni pour le chien, ni pour le chat, le cobaye, le rat, la souris ou le porc. L'embryon mort, les repiquages sont possibles, et, dans un travail récent, W. Siede et K. Luz (2) rapportent des expériences portant sur 21 cas d'ictère épidémique avec un à huit passages successifs sur l'embryon de poulet, dans 10 cas sans passage, mais avec mort du premier embryon dans 4 cas, sans mort du premier embryon dans 7 cas. Par contre, les embryons résistent toujours à l'inoculation de suc duodénal de sujets sains.

Il semblerait donc, d'après ces expériences, que l'hépatite épidémique soit due à un virus filtrant qui aurait pour propriété d'atteindre particulièrement le foie, puisque, sur l'embryon de poulet, c'est le foie et le chorion qui servent de matériel expérimental, tandis que le sang et la moelle sternale en sont exempts.

PATHOGÉNIE GÉNÉRALE DES ICTÈRES BÉNINS

Je voudrais maintenant, à l'occasion de ces faits, aborder le chapitre particulièrement intéressant de la pathogénie de l'ictère catarrhal bénin. Nous verrons alors que, si les moyens d'investigation de laboratoire ne nous ont fourni que peu de renseignements au point de vue clinique, ni pour le diagnostic, ni pour le pronostic, ni pour le traitement de l'ictère catarrhal bénin, ils possèdent une valeur précieuse pour l'interprétation des phénomènes. Or nous possédons, pour comprendre ce qui se passe, des faits très précis.

Ce sont, d'abord, les renseignements fournis par l'exploration des concentrations galactosuriques fractionnées. Celles-ci, avec leurs concentrations anormales dans les quatre premières heures, semblent témoigner d'une insuffisance du foie à fixer le galactose durant la traversée sanguine.

Ce sont, aussi, les renseignements apportés par les courbes glycémiques après ingestion de sucre. Ces courbes, plus hautes, plus étendues que normalement, prouvent, de la même façon, que dans cette maladie existe une insuffisance glycopexique du foie. Par contre, on n'observe dans l'ictère catarrhal bénin aucun signe d'insuffisance fonctionnelle lorsqu'on

(1) W. Siede et Meding, Zur Ætiologie der Hepatitis epidemica (*Klin. Wsch.*, 25 octobre 1941, n° 43, p. 1065-1067).

(2) W. Siede et K. Luz, Zur Ætiologie der Hepatitis epidemica (*Klin. Wsch.*, 24, 23 janvier 1943, p. 70-74).

explore la fonction uréogénique ou la fonction prothrombinogénique. Il y a donc dans l'ictère catarrhal des fonctions touchées et des fonctions indemnes. Quand j'ai décrit, avec Henri Walter, ce que nous avons appelé l'« asynergie fonctionnelle », l'exemple le plus typique que nous ayons pu en donner a été justement celui de l'ictère catarrhal bénin.

De ces constatations, nous avions conclu, comme de nombreux auteurs d'ailleurs, que dans l'ictère catarrhal bénin existait une lésion du parenchyme hépatique, une hépatite bénigne ictérigène. Depuis ces travaux, de nombreux auteurs ont pratiqué, au cours de l'ictère catarrhal bénin, des concentrations galactosuriques fractionnées et ont confirmé notre manière de voir. Dans certaines circonstances, cependant, et en particulier dans l'ictère catarrhal prolongé, les concentrations galactosuriques fractionnées peuvent se montrer normales, ainsi d'ailleurs que les triangles glycémiques. Et c'est sur cette notion que certains auteurs se sont appuyés pour soutenir que l'hépatite n'était pas la cause de l'ictère catarrhal bénin et que cette cause devait être recherchée au niveau des voies biliaires. C'est donc à cette étude de la cause biliaire que nous allons nous attacher maintenant en partant du siège le plus bas possible, pour remonter progressivement jusqu'au niveau du foie.

En suivant cet ordre, la première des interprétations nous sera donnée par Pavel (de Bucarest). Dans son livre récent sur les ictères (1), il voit à l'origine de l'ictère catarrhal une DUODÉNITE AVEC SPASME DU SPHINCTER D'ODDI. A l'appui de sa thèse, il apporte trois séries d'arguments :

1° La cytologie duodénale montre que le liquide retiré par tubage contient des cellules cylindriques non teintées par la bile, qui seraient des cellules de desquamation ;

2° L'exploration de la dynamique duodénale, dynamique jugée aux rayons X, pendant la traversée de la baryte, révèle qu'il existe un spasme duodénal, surtout dans la portion descendante de D_2 ;

3° Enfin, action du tubage : le tubage, pratiqué chez ces malades, peut provoquer une sécrétion biliaire qui met fin à l'évolution de l'ictère. Pavel voit, dans ce troisième argument, une démonstration certaine de l'existence d'une gêne dans le parcours de la bile dans les voies biliaires.

Mais c'est surtout sur l'absence de troubles de la fonction explorée par le galactose que s'appuie Pavel. Or, dans son livre, cet auteur n'a recours à l'étude des concentrations galactosuriques que pour démontrer la variation de ses résultats après l'insuline ; en général, il utilise la méthode de R. Bauer, c'est-à-dire l'étude de l'élimination globale des vingt-quatre heures. Cela ne suffit pas, à mon avis, pour critiquer les renseignements obtenus avec les concentrations galactosuriques fractionnées. Les faits d'ailleurs étudiés par Pavel correspondent, généralement, à des ictères prolongés.

(1) I. PAVEL, *Les Ictères*, Bucarest, 1942.

Ce sont ces mêmes ictères que nous allons voir étudiés par d'autres auteurs, dans une deuxième interprétation qui fait intervenir la PANCRÉATITE.

Les premiers travaux sur le rôle de la pancréatite dans le déterminisme de l'ictère catarrhal prolongé reviennent à Loeper et Soulié, qui constatent, en étudiant le suc duodénal des sujets atteints d'ictère catarrhal prolongé, que ce suc duodénal contient peu de lipase et peu de trypsine. Ils voient dans ce fait la démonstration d'une diminution de sécrétion du pancréas et, avec cet argument, attribuent l'ictère à la pancréatite.

Cette interprétation pouvait prêter à discussion. J'ai en effet montré, avec mon ancien collaborateur et assistant Phocas (d'Athènes), que la digestion du suc pancréatique *in vitro*, en l'absence de bile, enregistre une insuffisance de la lipase et de la trypsine ; si on ajoute, par contre, à ce liquide pauvre de sécrétion pancréatique, une certaine quantité de sels biliaires ou de bile normale, on active, en quelque sorte, la sécrétion, et la lipase manifeste une action plus efficace, de même que la trypsine d'ailleurs. Or, dans l'ictère catarrhal bénin, le déficit de la sécrétion biliaire dans le duodénum est considérable : ce déficit de sécrétion en sels biliaires pourrait dès lors bien expliquer la diminution apparente de la lipase pancréatique chez ces sujets. La meilleure preuve : c'est qu'il suffit d'ajouter de la bile normale au suc duodénal d'ictère catarrhal bénin pour le réactiver.

Cette critique, que nous apportions à l'interprétation précédente, ne fut pas acceptée par Bolgert. Celui-ci a recours à l'épreuve de la sécrétine pour obtenir, chez l'homme, du suc pancréatique, et signale qu'après l'injection de sécrétine au cours de l'ictère catarrhal on observe, à la fois, une diminution de la quantité de liquide pancréatique sécrété, en même temps qu'une diminution importante de la lipase et de la trypsine. Et il ajoute que l'adjonction de sels biliaires n'arrive pas à corriger ce déficit. A l'appui de cette thèse, qui invoque l'intervention de la pancréatite, on peut apporter plusieurs observations intéressantes.

Ainsi, ce sont les deux observations que nous retrouvons dans la thèse de R. Walther (1). L'une d'elles est particulièrement démonstrative, c'est celle que Walther a publiée avec J. Cathala et M. Bolgert (2) :

Il s'agit d'une petite fille de douze ans et demi, atteinte d'un ictère prolongé, dont la durée s'étend déjà sur quatre mois et demi. La galactosurie semble négative, de même que la glycémie provoquée, qui donne des taux de 0,80, 1,01, 0,40 et 0,88. Un tubage est pratiqué, après action de la sécrétine, et l'on constate que le volume total sécrété atteint 17 centimètres cubes, au lieu de 70 à 130 chez l'adulte normal. L'action lipasique

(1) Roger WALTHER, Les ictères prolongés par pancréatite chez l'enfant (*Thèse de Paris*, 1941).

(2) J. CATHALA, M. BOLGERT et R. WALTHER, Sur l'origine pancréatique de certains ictères prolongés avec hépatomégalie chez les enfants (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, **56**, séance du 20 septembre 1940).

moyenne est de 13 unités, au lieu de 35 à 70, ou plus. L'action trypsique est de 6,4 unités, au lieu de 7,5 à 12,5.

Pour expliquer ces phénomènes, R. Walther et Cathala invoquent le rôle de la pancréatite, qui provoque l'obstruction des voies biliaires.

Dans un ordre de faits très proche, je vous citerai encore l'interprétation de Brulé et David, qui font intervenir dans certains cas le rôle des ADÉNOPATHIES. Au voisinage du pancréas apparaissent parfois des adénopathies qui peuvent, elles aussi, comprimer le cholédoque : c'est à la présence de ces ganglions que Brulé attribue parfois l'ictère. Avec Gatellier et Costedoat (1), cet auteur rapporte, pour confirmer sa thèse, l'observation d'un garçon de quinze ans qui fut opéré à la onzième semaine d'un ictère, au cours duquel n'existait ni douleurs, ni fièvre ; « seule, une courte lévation thermique avait été notée dans les jours qui précédèrent l'apparition de la jaunisse. Toutes les analyses, y compris la radiographie, avaient été négatives. Le foie, lisse, et un peu douloureux à la palpation, débordait les fausses côtes de trois travers de doigt, et cette hépatomégalie de caractères particuliers nous fit affirmer que nous étions en présence d'une obstruction cholédocienne, de nature indéterminée, et non pas d'un ictère infectieux prolongé. L'intervention chirurgicale, aussitôt pratiquée, permit seulement de découvrir, à l'ombre de l'hépatique et du cystique, un ganglion lymphatique, de la grosseur d'un noyau de cerise, comprimant la voie biliaire principale. Ce ganglion fut facilement disséqué et extirpé : on put s'assurer, par ponction du cholédoque, que le cours de la bile était aussitôt rétabli et aucun drainage ne fut institué. L'ictère disparut rapidement, et la guérison fut définitive. L'examen histologique du ganglion ne décela qu'une réaction hyperplasique du type lymphomateux. »

Récemment, G. Albot et Jean Gosset (2) rapportaient l'histoire d'un cas à peu près identique, où existait aussi un ganglion au niveau du cholédoque. Mais ce n'est pas à ce ganglion que ces auteurs attribuent l'ictère cholostatique qu'ils ont observé ; ils en voient la cause dans une pancréatite subaiguë, et le ganglion juxta-cholédocien ne leur paraît jouer aucun rôle dans le déterminisme de la sténose, qui ne semble être attribuable qu'à un spasme. Dans cette observation, encore, l'affirmation de la participation pancréato-cholédocienne est basée surtout sur l'absence de réaction du galactose.

Remontons encore le long du trajet des voies biliaires : nous voyons invoquer, alors, le rôle de la CHOLÉDOCITE, cholédocite aiguë catarrhale qui pourrait oblitérer le cholédoque et provoquer l'ictère. En réalité, les

(1) M. BRULÉ, COSTEDOAT et GATELLIER, Compression prolongée du cholédoque par une adénopathie bénigne (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 7 juillet 1933).

(2) G. ALBOT, J. GOSSET, Mlle M. PARTURIER, LANNEGRACE et Henry LIBAUDE Ictère cholostatique pur : pancréatite subaiguë avec adénopathie juxta-cholédocienne et spasme cholédocien (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, **58**, séance du 19 juin 1942, p. 255).

observations rapportées sont des plus discutables, aussi ne m'y arrêterai-je pas.

Plus intéressants sont les arguments qui font intervenir la LYMPHANGITE PÉRIPORTALE. Loeper, Bergeret, Lebat et Georgiadès (1), en 1940, rapportent l'histoire d'une femme de trente ans, atteinte d'un ictère doré depuis le 19 mai, dont l'apparition a été précédée d'une éruption de taches maculeuses généralisées et d'un très léger prurit. Il s'agit d'un ictère franc. La galactosurie est à peine positive dans les deux premières heures. L'ictère augmente rapidement, la température apparaît le 22 juin, et l'opération est décidée le 24. L'intervention ne révèle aucune imperméabilité du cholédoque. On pratique une cholécystostomie, qui est suivie rapidement par la recoloration des matières. Le 25 juillet, la malade est complètement guérie.

Mais, au cours de l'intervention, une biopsie du foie avait été pratiquée, et sur cette biopsie Loeper et ses collaborateurs constatent la présence de nombreux leucocytes polynucléaires et de plasmocytes qui infiltrent, en quelque sorte, l'espace porte, tandis que la travée hépatique présente une relative intégrité cellulaire. Il s'agit, en somme, d'une lymphangite périportale, avec sclérose fibrillaire au début, et c'est dans cette lymphangite périportale que ces auteurs voient la raison de l'ictère.

A peu près analogue est l'interprétation d'Eppinger, de Vienne, qui incrimine la *Seröse-entzündung*, inflammation séreuse à l'origine d'un véritable œdème, localisée au niveau de la périphérie de l'espace porte, qui comprimerait le canalicule biliaire dans la zone intermédiaire qui se trouve entre la terminaison de la travée et les petites voies biliaires, à laquelle les auteurs allemands donnent le nom imagé de « tendon d'Achille ». Cet œdème produirait, ainsi, une compression des petites voies biliaires qui engendrerait l'ictère. La crise urinaire terminale, avec son élimination abondante de sodium, traduirait alors, pour ces auteurs, l'élimination de cet œdème local. Je n'ai pas à dire combien cette manière de voir me semble discutable, puisque j'ai déjà montré que cette crise du sodium ne pouvait aucunement expliquer l'ictère : elle s'observe, en effet, dans toutes les maladies infectieuses en général et n'est propre ni à l'ictère catarrhal bénin, ni à l'ictère infectieux (2).

Et j'en arrive à la dernière interprétation possible de l'ictère : celle qui me paraît incontestable dans la grande majorité des cas, qu'il s'agisse d'ictère catarrhal bénin de courte évolution ou d'ictère prolongé : l'*hépatite*.

LA PART DE L'HÉPATITE. — Je ne ferai, pour objectiver cette thèse, que vous rapporter un fait personnel, cette observation, publiée avec Toupet,

(1) M. LOEPER, A. BERGERET, G. LEBAT et D. GEORGIADÈS, Lymphangite périportale à forme d'ictère catarrhal et à évolution sclérogène (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, **56**, séance du 19 juillet 1940, p. 421).

(2) N. FIESSINGER, Les crises urinaires (*Syndromes et Maladies*, Paris, 1942).

d'un ictère catarrhal prolongé qui avait duré quatre mois et que nous avons finalement fait opérer. Les voies biliaires étaient vides. Le lendemain de l'opération apparut un syndrome hémorragique, avec retard de la coagulation, une aggravation considérable de l'état général et des symptômes qui nous firent penser à l'évolution d'un ictère grave. Mais, rapidement, l'évolution s'est compensée et la guérison se fit. L'apparition facile de cet ictère grave était, par elle-même, la traduction de l'existence d'une hépatite aggravée par l'opération.

Cette notion clinique de l'aggravation de l'ictère prolongé, comme de l'ictère catarrhal bénin, possède une valeur clinique incontestable. Rien n'oppose plus l'évolution d'un ictère catarrhal bénin à celle d'un ictère rétentionnel : jamais, au cours d'un ictère rétentionnel, qu'il s'agisse d'un cancer du pancréas, ou même de l'ictère rétentionnel de la lithiase biliaire, nous n'observons une aggravation pareille et aussi facile de l'évolution.

Les arguments fournis par l'exploration de la galactosurie viennent confirmer cette manière de voir. Dans la très grande majorité des cas d'ictère catarrhal bénin, la galactosurie donne des résultats positifs, et, si nous nous reportons seulement au travail de Vetter (1), d'Amsterdam, nous voyons signalée, chez 18 malades atteints d'ictère catarrhal, une élévation considérable de la concentration galactosurique des deux premières heures ; en voici quelques exemples :

	Heures. 8-10	10-12
1° :	17,3 p. 1 000	28,8 p. 1 000
2° :	9,8 —	18,9 —
3° :	3,7 —	1,7 —
4° :	31,5 —	4,5 —

C'est dire que les concentrations galactosuriques fractionnées, étudiées à l'aide de la technique que nous avons mise au point avec F. Thiébaut, fournissent généralement des résultats positifs en faveur de l'hépatite.

Mais encore cette technique n'apporterait-elle que des renseignements négatifs, ce ne serait pas un argument pour soutenir qu'il n'existe pas d'hépatite. Combien de fois ai-je insisté, en effet, sur la notion que les *signes de laboratoire n'ont de valeur que lorsqu'ils sont positifs* : leur négativité ne prouve rien, et l'on ne doit pas s'en prévaloir pour nier la nature de l'hépatite en évolution. La preuve, nous la trouvons dans cette hépatite qui, elle, est indiscutable, et qui, par elle-même, possède une valeur absolue : l'ictère grave. Dans l'ictère grave, la galactosurie peut être normale, or personne n'a jamais prétendu pour cette seule raison que l'ictère grave fût attribuable à une lésion du pancréas ou à une lésion du duodénum. Cette absence de positivité de la concentration galactosurique

(1) W.-L. Vetter, De galactose Proef volgens Fiessinger (*Thèse d'Amsterdam*, 1938).

fractionnée n'est, à mon avis, aucunement un argument en faveur d'une autre interprétation que celle de l'hépatite.

D'autres arguments confirment encore cette manière de voir. Je vous citerai, en particulier, les recherches remarquables de Roholm et Iversen (1), qui empêchent définitivement toute hésitation et mettent fin aux discussions. Ces auteurs pratiquent, au cours d'ictères catarrhaux bénins, des biopsies du foie, en employant une technique délicate, que nous n'avons jamais pratiquée nous-même, aspirations-biopsies transthoraciques et transpleurales postérieures, qui leur permettent de retirer des parcelles de parenchyme hépatique. Sur 26 malades atteints d'ictère catarrhal bénin, ils font ainsi 38 aspirations-biopsies : dans tous ces cas, ils observent des lésions inflammatoires avec phénomènes de dégénérescence cellulaire, dégénérescence nécrotique au voisinage de l'espace porte et quelquefois même vers le centre du lobule, infiltration par des leucocytes dans la périphérie des lobules et prolifération anormale du tissu conjonctif : ces dernières lésions se rapprochent d'ailleurs des constatations que signalait Loeper dans son observation. Ces hépatites dégénératives s'accompagnent très rapidement d'une réaction du tissu interstitiel au voisinage de l'espace porte, et ceci malgré la bénignité de l'évolution de la maladie et la curabilité facile. Nous-même avons retiré trois fois dans l'ictère bénin par ponction-biopsie des particules de foie en pleine dégénérescence d'hépatite évolutive.

Pour compléter ces arguments en faveur du rôle de l'hépatite dans l'ictère catarrhal bénin, j'insisterai sur un dernier argument apporté par l'étude de l'hépatite épidémique. Nous venons de voir que cette hépatit épidémique est une maladie à évolution très courte, à début nettemene infectieux, qui guérit parfaitement bien et ne présente aucun symptôme important qui permette d'invoquer une participation marquée du foie. Cependant, il est incontestable, d'après tous les auteurs, qu'il s'agit d'une hépatite, et si l'expérimentation de Siede a une certaine valeur (ce que prouveront seulement les recherches de l'avenir), si l'inoculation du foie d'embryon de poulet permet d'isoler le virus de la maladie, nous aurons ndirectement une démonstration expérimentale du rôle de l'hépatite infectieuse dans le déterminisme de la maladie.

Réunissons donc, dans une vue d'ensemble, tout ce que nous pouvons tirer de cette étude :

L'ictère catarrhal bénin n'est pas une maladie, c'est un syndrome. Sa cause est infiniment variable, qu'elle soit toxique ou infectieuse. Sa symptomatologie est toujours identique. Sa fréquence, son évolution apparaissent comme la conséquence d'une notion primordiale sur laquelle j'ai insisté depuis longtemps : l'extrême fragilité de la cellule hépatique.

La cellule hépatique subit des altérations sous l'effet des moindres

(1) K. Roholm et P. Iversen, Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based on 38 aspiration-biopsies (*Acta Path. et Microb. Scandinavica*, t. XVI, 4, 1939).

influences extérieures ; à la moindre épreuve toxique ou infectieuse, elle entre en dégénérescence, et particulièrement au voisinage de l'espace porte. Il en résulte des communications canaliculo-interstitielles entre le canalicule biliaire et le sinusoïde sanguin, et la bile passe dans la circulation. La gravité de la maladie consiste dans l'importance de l'atteinte globale de la travée et non pas dans la lésion localisée.

Fragilité hépatique entraîne hépatites faciles, et c'est pourquoi nous voyons l'ictère catarrhal bénin apparaître si fréquemment, au cours des circonstances les plus diverses, et évoluer d'une façon si rapide. Cependant, grâce aux recherches anciennes de Killian et Heyd, à celles de notre ancien assistant Schrumpf (d'Oslo), à celles plus récentes de Roholm et Iversen, nous savons que cette maladie bénigne s'accompagne de lésions importantes du parenchyme hépatique. Si le parenchyme est antérieurement indemne, si l'état général le permet, le syndrome reste bénin. Ce qui fera sa gravité, ce sont les conditions locales ou générales qui l'entourent. L'ictère catarrhal bénin traduit une hépatite, et, si l'on dépiste, au cours de son évolution, des lésions duodénales, des troubles pancréatiques et des adénopathies, il semble plus logique de les considérer comme des conséquences que comme des causes.

LA CIRRHOSE DE MOSSÉ - MARCHAND - MALLORY [1] OU ICTÈRE CIRRHOGÈNE

1° FORME MORTELLE

Parmi les cirrhoses, il en est qui font suite à l'évolution d'un ictère franc, bénin ou grave, court ou prolongé, dans un temps à la fois rapproché et suffisant pour qu'il soit possible de considérer l'hépatite de l'ictère comme la cause de la cirrhose. Je dis bien « rapproché et suffisant », car, dans de nombreux cas, la cirrhose est ancienne, ce sont les « ictères révélateurs » qui jouent, suivant l'heureuse expression de Chabrol (2), le rôle d'« aggravants », tandis que, dans les faits qui nous intéressent, l'ictère est « précurseur », il est aggravé par la cirrhose.

CONFUSION D'APPELLATIONS. — Ces ictères cirrhogènes sont très connus actuellement, seulement il règne autour de leur classification une confusion regrettable. On les trouve décrits sous des noms divers qui, en général, ont une expression anatomique : atrophie subaiguë (Lepehne), cirrhoses aiguës (Reiche), hépatite interstitielle flaccide (Antonelli), cirrhoses atrophiques subaiguës (Villaret et Justin-Besançon), ictère franc prolongé cirrhogène (Albot et Thiébaut), ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie (M. Chiray, G. Albot et Y. Bouvrain), cirrhose cicatricielle aiguë (N. Fiessinger). Or, dans ces cadres, la plupart des auteurs rangent des cas souvent disparates, depuis l'ictère grave prolongé jusqu'à la cirrhose ancienne terminée par un ictère grave, en passant par l'insuffisance hépatique aiguë mortelle sans ictère.

Il m'a semblé nécessaire, à l'occasion de deux observations récentes, de dégager de ce fatras clinique un syndrome anatomo-clinique qui, en quelques mois, passe de l'ictère franc à l'ascite cirrhotique, en même temps que le foie subit une atrophie progressive.

C'est d'ailleurs ce syndrome auquel récemment J.-J.-G. Delort (3)

(1) Conférence du 8 janvier 1944.

(2) Ét. Chabrol, L'avenir hépatique des ictères infectieux (*Bull. de l'Acad. de médecine*, 127, n° 29, p. 492, 1943).

(3) J.-J.-G. Delort, A propos de certaines formes de cirrhoses atrophiques subaiguës (*Thèse de Paris*, n° 248, 1938).

s'attache dans sa thèse et qu'il intitule cirrhoses atrophiques subaiguës, tout en groupant encore des observations dissemblables.

LES PREMIERS FAITS. — Si nous proposons à cet ictère cirrhogène le nom de cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, c'est que ces trois auteurs ont apporté successivement la même description.

C'est dans sa thèse de 1879 que Mossé (1) a rapporté la première observation typique de ce syndrome anatomo-clinique.

Il s'agit d'un homme de quarante-quatre ans, non alcoolique, qui, à la suite d'un ictère de six semaines, après quelques jours de guérison, fit un nouvel ictère avec œdème et ascite. En une dizaine de jours, il était dans le coma et mourait. A l'étude histologique, le foie présentait l'association d'une dégénérescence graisseuse ou pigmentaire des cellules hépatiques, avec une prolifération jeune du tissu conjonctif qui tend à dissocier le lobule. La durée de la maladie a été d'environ huit semaines.

L'observation de Marchand (2) est de 1895. Elle se rapporte à une femme de vingt-huit ans dont l'ictère se prolongea six mois et dont l'ascite et les œdèmes n'apparurent qu'à la période terminale. Le foie pesait 1 240 grammes, était bosselé par des nodules des dimensions d'un pois à une cerise, qui correspondaient à une hépatite hypertrophique nodulaire, enserrés dans un tissu conjonctif très vasculaire et renfermant de nombreuses cellules.

Mallory (3), en 1911, rapporte aussi ces formes prolongées subchroniques d'ictère grave qui associent une atrophie hépatique considérable au développement d'un tissu conjonctif jeune irrégulièrement distribué. Pour cette maladie, Mallory propose le nom de *toxic cirrhosis*.

Ces trois auteurs ont nettement envisagé un même syndrome anatomo-clinique où l'évolution se fait en deux temps : 1° un ictère qui traduit une hépatite dégénérative ; 2° une ascite et des œdèmes qui traduisent le développement d'une cirrhose jeune et extensive.

LA CONFUSION ULTÉRIEURE. — Après ces auteurs, de nombreuses observations de même ordre ont été rapportées, avec cette tendance cependant que la nature de la lésion histologique domine, plus que le caractère clinique, la classification nosologique. Or des lésions semblables où l'on voit l'hépatite dégénérative se montrer à l'origine d'une cirrhose, qui, ainsi, prend alors le caractère cicatriciel, se retrouvent dans des cas dont l'évolution clinique fut différente, tant par les symptômes que par la durée. Jores (1913), Siredey et Lemaire (1904), puis Herxheimer (1922), Antonelli (1926), Reiche (1926), Herlitz et Norden (1926), Pratt et

(1) Mossé, L'ictère grave (*Thèse de Paris*, 1879).

(2) Marchand, De l'évolution d'une atrophie aiguë vers une hyperplasie nodulaire multiple (*Zieglers Beiträge*, **17**, 203, 1895).

(3) Mallory, Cirrhosis of the livers. Five different types of lesions from which it may advise (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **22**, 69, 1911).

Engel (1927) font des constatations analogues. Mais, dès lors, la confusion pénètre dans cette étude par suite d'appellations différentes données au même syndrome anatomo-clinique, ou encore par suite d'un même cadre pour des maladies différentes. Nous voyons en 1921-1928 Lepehne parler d'atrophie jaune subaiguë du foie, et Reiche, en 1926, de cirrhoses aiguës. Dans le nombre, on retrouve le même syndrome que celui que nous étudions, avec son premier acte ictérique et son deuxième acte ascitique avec splénomégalie. Le foie s'atrophie à vue d'œil, la leucocytose s'élève. Pour Lepehne, l'évolution se fait en quelques semaines ou quelques mois vers la mort dans l'ictère ou avec des accidents nerveux d'origine toxique. Reiche signale une évolution de cinq à huit semaines, et pendant ce temps on peut assister à une régression de plus en plus importante du foie.

Dans les cas rapportés plus tard, on voit se multiplier le désordre. Lepehne rapporte une observation où l'ascite et les œdèmes précèdent l'ictère ; il s'agit d'un ictère grave sur une cirrhose. Ainsi, l'ictère n'est observé par Reiche que deux fois sur quatre, l'ascite que trois fois sur quatre. L'ascite manque dans le cas d'Eichorst. Le Suédois Bergstrand (1), en 1927, fait rentrer dans le même cadre les faits les plus disparates, réunissant toutes les possibilités d'association de l'ictère par hépatite et des signes de cirrhose dans les formes aiguës ou chroniques. Antonelli ne signale pas d'ictère. Enfin, dans sa remarquable thèse, J.-J.-G. Delort réunit toute une série d'observations où nous découvrons, avec les observations classiques de Mossé et de Marchand :

Des ictères graves (Siredey et A. Lemaire, Loeper, A. Lemaire et A. Varay, Ét. Chabrol et J.-L. Perrot, J.-J.-G. Delort, nos XI et XII) ;

Des cirrhoses compliquées d'ictère (Lepehne, Fiessinger, Brodin et Wolf) ;

Des cirrhoses à évolution aiguë sans ictère (Antonelli) ;

Et deux observations seulement pures qui rentrent dans notre cadre :

Celle de M. Chiray, G. Albot et Y. Bouvrain ;

Et celles de J.-J.-G. Delort, no X.

Il est incontestable que la lésion anatomique a fait perdre au syndrome clinique sa prépondérance et aboutit à une fonte des faits qui ont des symptômes différents et posent d'autres problèmes au point de vue du diagnostic clinique.

Dans l'observation que j'ai rapportée, avec Guy Albot (2), sous le nom d'atrophie jaune subaiguë du foie, il s'agit, chez un forain de cinquante-sept ans, d'une hépatite fébrile à gros foie, avec amaigrissement, mauvais état général et seulement léger subictère. En trois mois et demi, la situation s'aggrave, le foie diminue de volume, mais les signes d'insuffisance

(1) H. Bergstrand, Ueber die akute und chronische gelbe Leberatrophie (*Thieme*, Leipzig, 1930).

(2) Noël Fiessinger et Guy Albot, L'atrophie jaune subaiguë du foie (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 24 janvier 1930, no 3).

hépatique se complètent, et la mort survient en plein coma. Il n'y a pas eu la succession de l'ictère et de l'ascite de la cirrhose de Marchand. L'évolution se fait d'une seule traite, et c'est bien ainsi qu'il faut envisager ce que le terme d'atrophie jaune subaiguë du foie signifie. Il ne s'agit pas d'une cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory.

Par contre, l'observation de M. Chiray, G. Albot et Y. Bouvrain (1) rentre dans le type morbide que nous étudions :

Une teinturière de quarante-deux ans, après quelques troubles digestifs, fait, en septembre 1932, un ictère intense avec un gros foie dur et une grosse rate. Le tout évolue depuis trois mois, puis deux mois après se développe une ascite que l'on doit évacuer en février 1933, et on observe une diminution importante du volume du foie de 27 centimètres à 22 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

C'est seulement ces faits qui méritent de rentrer dans le cadre des cirrhoses de Mossé-Marchand-Mallory, car on a, par l'ascite, la preuve que l'ictère est devenu cirrhogène.

L'observation suivante prend place nettement dans ce groupe morbide :

OBSERVATION I — Mme G..., âgée de cinquante-sept ans, employée de bureau, entre à la Clinique médicale, le 13 septembre 1943, sur les conseils de son médecin, mon ancien élève et ami le Dr René Mathieu. Son histoire est bien divisée en deux étapes : une étape ictérique et une étape cirrhotique :

1° Étape ictérique. — Elle est précédée, le 20 mai 1943, par des douleurs insidieuses et lancinantes de l'hypocondre droit, avec des paroxysmes nocturnes, avec des douleurs aiguës qui irradient dans le dos et dans l'épaule droite. Le 3 juin, on la radiographie, et on ne trouve à incriminer qu'une ptose gastrique, contre laquelle on conseille le port d'une ceinture orthopédique.

C'est vers cette époque qu'elle découvre sa jaunisse. Une douleur en barre permanente occupe la région lombaire, et la température atteint 38°. Cet ictère, d'abord localisé, se généralise : ictère franc avec décoloration des matières et urines foncées, prurit intense, persistance des douleurs dans le flanc droit irradiant dans la région interscapulo-vertébrale droite, à prédominance nocturne. Ces douleurs sont sourdes et permanentes, mais jamais n'ont l'intensité de la colique hépatique. Il persiste un état fébrile qui oscille autour de 38°.

Le 16 août, cet ictère régresse pendant une dizaine de jours, mais récidive à nouveau. Pendant cette période du 20 mai au 9 septembre, date à laquelle notre malade vient consulter mon assistant, le Dr Michel Gaultier, s'installent progressivement une fatigue progressive, de l'anorexie et un amaigrissement qui s'accentue. Pendant l'amélioration du milieu d'août, notre malade a pu reprendre son travail, son teint était devenu clair, et l'ictère semblait disparaître. La récidive est annoncée par une poussée de température à 38°, l'ictère se montre à nouveau et les matières se décolorent. C'est alors que le Dr René Mathieu, devant cette reprise d'ictère, envoie cette malade au Dr Gautier, qui la fait entrer dans le service le 13 septembre.

En somme, depuis juin, après quelques douleurs localisées dans la région du foie, s'est établi un ictère complet avec rechute, accompagné de douleurs de l'hypocondre droit et de manifestations subfébriles.

(1) M. Chiray, G. Albot et Y. Bouvrain, L'ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 22 janvier 1937, n° 3).

Le Dr Michel Gaultier voit une malade en plein ictère, avec prurit, cholalurie et décoloration des matières. L'état général signale un amaigrissement de 5 kilogrammes depuis le mois de mars.

Le foie est gros et dur, descend dans l'hypocondre droit sous forme d'une masse dure qui est un lobe de Riedel hypertrophié. D'autre part, dans l'épigastre, à droite, on sent une petite masse arrondie et douloureuse que l'on prend pour une vésicule biliaire. L'examen, à ce moment, ne découvre ni splénomégalie, ni ascite.

Aucun signe ne plaide en faveur d'une grande insuffisance hépatique.

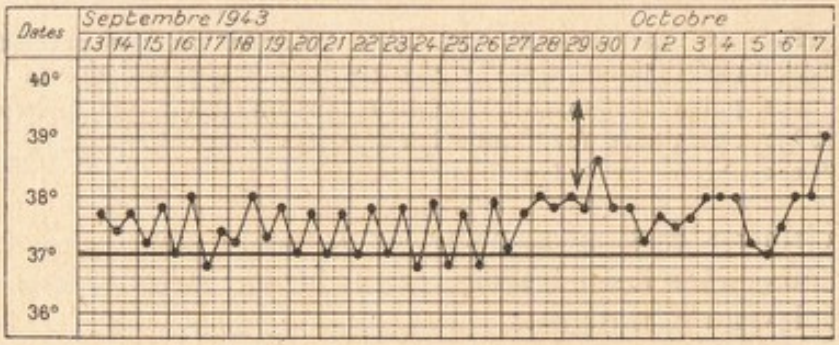


Fig. 98. — Courbe thermique. Opération le 29 septembre 1943.

Cependant, les concentrations galactosuriques fractionnées donnent les résultats suivants :

		Concentration p. 1 000.	*Par échantillon.*
Le 5 septembre 1943.	1er échantillon : 140 cm³ .	33,33	4,65
	2e — : 170 cm³ .	30,60	5,20
	3e — : 250 cm³ .	0	»
	4e — : 500 cm³ .	0	»
			9,85

Cette épreuve prouve une grande insuffisance galactopexique.

Cependant, les temps de saignement et de coagulation sont normaux, le signe du lacet négatif.

Azotémie, 0,32 ; glycémie, 0,85.

Hémogramme : globules rouges, 3 400 000 ; globules blancs, 8 640.

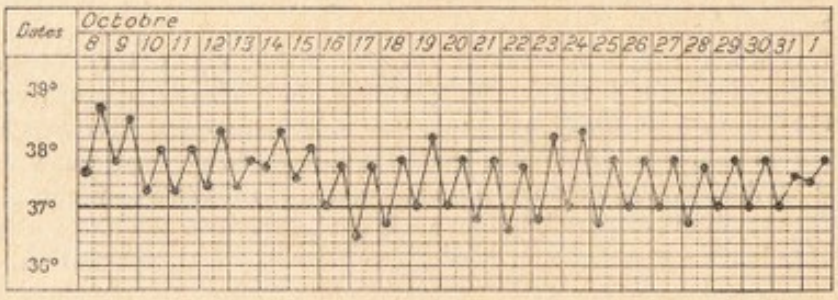


Fig. 99. — Suite de la courbe thermique.

Polynucléaires neutrophiles, 67 ; polynucléaires éosinophiles, 1 ; basophiles, 1 ; lymphocytes, 10 ; grands lymphocytes, 17 ; monocytes, 4.

Une radiographie de la vésicule sans préparation, le 17 septembre 1943, ne fait rien découvrir dans la région vésiculaire ; avec tétraiode, le 29 septembre 1943, on ne voit qu'une vésicule mal injectée, sans aucun calcul visible.

Un tubage duodénal retire une bile A. Après Meltzer-Lyon, pas de bile B. Examen des urines : cholalurie +, bilirubinurie + ; ni albumine, ni sucre. Tension artérielle, 11,5-8,5.

Devant cet ictère intermittent, douloureux et fébrile, avec signes d'obstruction incomplète des voies biliaires, le Dr Michel Gaultier élimine

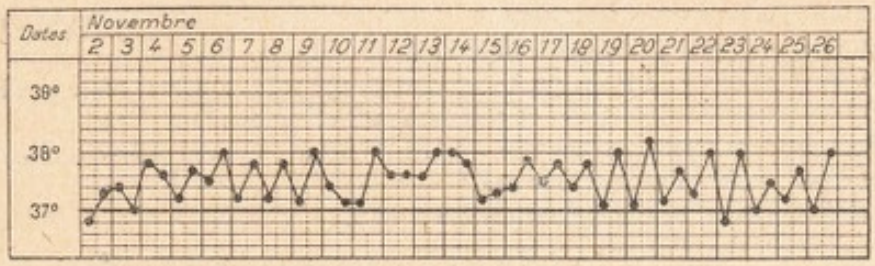


Fig. 100. — Suite de la courbe thermique.

un ictère catarrhal prolongé et s'oriente vers le diagnostic plus vraisemblable de calcul du cholédoque.

Une intervention chirurgicale est décidée ; elle est confiée au chirurgien Jean Gosset.

Le 29 septembre, sous anesthésie au protoxyde, une laparotomie est pratiquée, qui montre l'absence de calculs dans la vésicule et un cholédoque de calibre normal, sans traces de calcul. Les grandes voies sont libres.

Par contre, le foie est nettement augmenté de volume et apparaît légèrement irrégulier de surface. On en prélève une parcelle pour examen histologique.

Le pancréas est normal et ne présente aucune induration.

L'opération est terminée par une cholécystostomie.

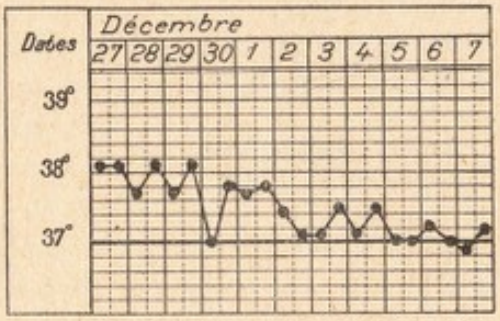


Fig. 101. — Fin de la courbe précédente.

La découverte de cet ictère sans lésion des grandes voies ne permet d'incriminer qu'une hépatite dégénérative, et c'est rétrospectivement que l'on s'aperçoit que les concentrations galactosuriques fractionnées, avec une forte concentration proximale, plaidaient en faveur de ce diagnostic.

L'étude des antécédents n'éclairait pas cette hépatite :

Une rougeole et une appendicite vers quinze ans ;

Un enfant à vingt-six ans qui mourut d'entérite infantile ;

En 1936, à la suite d'une opération pour une luxation congénitale de la hanche, elle fait une phlébite compliquée d'une petite embolie pulmonaire.

2e Étape cirrhotique. — Après l'intervention, la bile coule normalement par la fistule à la dose de 200 à 600 centimètres cubes par jour, mais la malade reste fébrile,

et chaque soir sa température atteint 38°. Puis la malade rentre dans notre service le 13 novembre 1943. Elle est très amaigrie. Son ictère a disparu. Sa température persiste avec un maximum vespéral de 38°. Nous lui découvrons alors un érythème par plaques avec des médaillons ressemblant à un pityriasis rosé de Gibert, qui s'étend rapidement en devenant confluent, avec le caractère spécial qu'il subit une transformation purpurique. En même temps que se développe ce pityriasis, le ventre se distend par une ascite avec circulation collatérale. Le foie n'est plus accessible à la palpation, il s'est donc considérablement atrophié, car n'oublions pas qu'avant et qu'à l'opération il avait paru nettement augmenté de volume.

Un œdème déclive de plus en plus abondant apparaît, œdème mou et blanchâtre, envahissant les membres inférieurs et rapidement les régions lombaires.

Les urines ne dépassent pas comme quantité 500 à 750 centimètres cubes ; elles ne contiennent pas d'albumine, ni de sucre.

Le cœur est normal ; la tension artérielle à 12-9.

Rien à l'examen du poumon.

Les réflexes sont normaux, et le phénomène de l'orteil est normal.

Les examens complémentaires décèlent :

Signe du lacet = 0 ; temps de saignement, 9 minutes ; temps de coagulation, 4 minutes.

Cholestérol = 1,45. Glycémie = 0,69.

Rapidement, en quelques jours, notre malade présente un état de déshydratation de la face et des mains à mesure que s'infiltrent les régions déclives. L'éruption de pityriasis devient purpurique. La température vespérale tombe aux environs de 37°. L'oligurie s'accentue. Le 7 décembre, le coma apparaît, et la mort survient le 9 décembre 1943.

Durant cette période terminale toxique, nous avons fait les examens suivants :

Sang :

Urée xanthydrol, 0,304 ;

Azote de l'urée, 0,142 ;

Azote total non protéique, 0,254 ;

Azote résiduel, 0,112.

Urines :

Azote uréique, 8,40 ;

Azote total, 12,80.

$$\frac{NU}{NT} = 0{,}64.$$

L'abaissement considérable du rapport azoturique témoigne de l'intoxication peptidique complexe de cette malade, que, cependant, ne signale qu'un azote résiduel à peu près normal.

En somme, l'évolution clinique de cette malade traverse bien les deux étapes de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory :

Une étape d'hépatite dégénérative avec ictère franc douloureux et fébrile, où un témoin précis de l'atteinte hépatique est apporté par l'augmentation proximale des concentrations galactosuriques fractionnées ;

Une étape de cirrhose avec atrophie rapide du foie, ascite, œdèmes déclives, et pour terminer une intoxication peptidique et imperfection de l'uréogénie

En réalité, nous verrons par la biopsie l'interpénétration de la deuxième phase dans la première. Mais, cliniquement, ce phénomène n'était pas décelable, et c'est la raison qui a conduit à l'intervention chirurgicale.

LE DIAGNOSTIC CLINIQUE

Nous étendrons ce diagnostic intentionnellement pour faire sentir la complexité des problèmes que peut poser semblable syndrome morbide.

1° **DIAGNOSTIC A L'ÉPOQUE DE L'ICTÈRE SEUL.** — Au début, rien ne semble distinguer cette maladie des autres ictères. Cependant, quelques critères pourront nous diriger.

Pour l'*ictère de l'hépalite épidémique*, ce sont l'épidémicité, la poussée thermique pré-ictérique, la légèreté de l'hypertrophie du foie.

L'*ictère catarrhal bénin* n'a pas, pour lui, le gros foie si fréquent au début de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory.

L'*ictère cancéreux* est plus indolore, plus verdâtre, moins fébrile et s'accompagne d'une grosse vésicule biliaire.

Seul l'*ictère du calcul du cholédoque* pouvait créer un sujet de confusion. Dans notre observation, nous avions les douleurs, mais elles n'avaient pas l'intensité des coliques hépatiques ni leurs irradiations ; la fièvre, mais ce n'était pas la fièvre en coup d'archet de l'angiocholite calculeuse, enfin les concentrations galactosuriques témoignaient d'une hépatite dégénérative. A discuter rétrospectivement, on ne pouvait penser qu'à un ictère catarrhal prolongé un peu anormal par l'intensité des douleurs et la persistance d'un petit état fébrile. Mais il faut tenir compte de l'ambiance clinique, cet ictère dure depuis quatre mois, la malade s'anémie, se fatigue, maigrit. M. Gaultier se trouve dans la situation où je me suis trouvé pour le malade que j'ai fait opérer par Toupet (1), au quatrième mois d'un ictère par hépatite, et où ma décision fut emportée par la crainte de me tromper.

Donc, au début de cet ictère, on ne possède aucun critère absolu. Le foie est gros dans la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, mais il peut être gros dans les ictères bénins et l'est toujours dans les ictères rétentionnels.

2° **DIAGNOSTIC A L'ÉPOQUE DE L'ASCITE ET DES ŒDÈMES.** — L'ictère persiste ou est en voie de disparition, ou a disparu, peu importe, il est trop près de nous pour qu'il ne fixe pas l'attention.

Allons-nous penser à l'*ictère hydropigène*. Il peut, en effet, au cours de certains ictères bénins prolongés, apparaître des œdèmes d'infiltration et même une légère ascite. Je l'ai signalé autrefois à l'occasion de la fille d'un confrère de la Haute-Marne, qui, à l'occasion d'un ictère bénin, fit une telle infiltration d'œdème que notre confrère avait pensé à une insuffisance cardiaque et même à une symphyse du péricarde. Il est souvent difficile de distinguer cet ictère hydropigène de l'ictère cirrhogène. Je

(1) N. Fiessinger et René Toupet, Ictère de quatre mois par hépatite aiguë, sans lésions des voies biliaires. Cholécystostomie. Guérison (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 30 novembre 1928).

viens d'en observer un autre exemple au troisième mois d'un ictère, avec le Dr Pierre Robert, chez une religieuse dont l'infiltration œdémateuse se développa à mesure que l'ictère s'effaçait, pour s'accentuer avec l'apparition d'une ascite après cessation complète de l'ictère, à l'occasion d'une baisse considérable de la sérum-albumine, 20 pour 60 de globuline, ce qui portait le quotient à 0,30. On peut, dans ce cas, tirer la relation directe de l'ictère et des infiltrations séreuses, et admettre que le foie devient le siège d'une cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. Il y a donc un rapprochement à établir entre l'ictère hydropigène et l'ictère cirrhogène. Le processus chimique est vraisemblablement le même et consiste dans la baisse des sérum-albumines. L'hépatite ictérigène suffit pour engendrer des œdèmes et de l'ascite ; j'ai montré, sur le chien, avec Mlle Gothié, dans l'ictère phosphoré, qu'il était possible d'obtenir une légère ascite. Ces œdèmes résultent le plus souvent d'une baisse de la tension osmotique des protides, comme le prouve la diminution du quotient albumineux. Récemment, R. Cachera, P. Barbier et M. Rouzaud (1) apportent dans un remarquable article la démonstration de ce que ces œdèmes accompagnent une poussée subaiguë d'hépatite. L'ancienne hépatite hydropigène de La Damany existe donc, et ces faits ne peuvent être discutés.

Ainsi, quand les œdèmes apparaissent dans un ictère, ce n'est pas une raison pour invoquer immédiatement une cirrhose. Il faut plus, et c'est là qu'interviennent, d'une part, l'atrophie du foie et, de l'autre, l'importance de l'ascite. En même temps, l'état général s'aggrave nettement.

L'ascite, au cours ou à la suite d'un ictère, peut, dans quelques cas, venir d'une *péritonite tuberculeuse*. J'ai observé une fois pareille complication. Avec Paul Brodin, j'ai démontré que l'ictère bénin pouvait créer un état d'anergie vis-à-vis de l'infection tuberculeuse. Seulement, si la péritonite tuberculeuse est à l'origine de l'ascite, son augmentation de volume est plus lente et se produit en même temps qu'un état fébrile. Enfin, le foie ne subit pas l'atrophie rapide que l'on observe dans la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. Si l'on fait une ponction, le liquide retiré est riche en albumine et contient une formule lymphocytaire.

Une *hépalonéphrite* peut donner rarement des œdèmes à cause de la néphrite. On n'en observe jamais dans la leptospirose, où l'association de la lésion rénale à la lésion hépatique est constante. En tout cas, dans les hépatonéphrites aiguës, il n'existe jamais d'ascite.

J'ai insisté sur l'atteinte rapide de l'état général qui résulte de l'intervention évolutive d'une *cirrhose*.

Il faudra, avant tout, penser au *syndrome ictéro-ascitique* de la cirrhose. Là aussi, nous voyons la succession d'un ictère et d'une ascite. Mais, dans ce syndrome que j'ai décrit avec Paul Brodin, l'ictère n'est pas

(1) R. Cachera, P. Barbier et M. Rouzaud, La forme œdémateuse de l'insuffisance cellulaire du foie (*La Revue du foie*, t. II, n° 2, mars 1943, p. 87).

forcément prolongé, et l'ascite apparaît rapidement en quelques jours, comme conséquence en apparence de l'ictère. Les deux symptômes sont étroitement unis, et le temps qui s'écoule entre les deux est si court que l'on ne peut admettre que l'hépatite de l'ictère ait eu le temps de donner lieu à une cirrhose. La cirrhose, dans ces cas, a précédé l'ictère, mais elle restait latente. L'ictère la complique, et l'ascite est survenue comme une réponse immédiate. Au Congrès de Genève (1), j'ai eu l'occasion de montrer que ce syndrome avait été cause de confusion avec la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, et que de nombreux auteurs avaient rapporté des faits sous ce titre qui n'étaient, en réalité, que les syndromes ictéro-ascitiques de vieilles cirrhoses latentes. Le temps seul établit le critère utile. Une cirrhose ne peut être créée en quelques jours ou quelques semaines, il faut au moins quelques mois. Beaucoup trop d'auteurs ont pensé que l'hépatite dégénérative pouvait créer une cirrhose avec la rapidité d'une fée Carabosse, en un simple coup de baguette. Nous serions ainsi trop vite dans le merveilleux.

De même, on peut observer, quelques mois avant une cirrhose, l'*apparition d'un ictère*. Ét. Chabrol rapporte un de mes textes (2) : « Lorsqu'on procède à l'interrogatoire d'un sujet atteint de cirrhose de Laënnec, il est exceptionnel que l'on ne puisse obtenir ce renseignement : « Il y a deux » ans, j'ai fait une jaunisse de quinze jours. » C'étaient les premiers assauts dégénératifs qui se signalaient au niveau du foie. » C'est exact. Mais ces ictères précèdent la cirrhose, ne se rattachent pas directement à elle. Eppinger, au Congrès de Genève, les signalait avec les mêmes caractères et les distinguait aussi des ictères de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. Chabrol, d'ailleurs, lui-même établit de la même façon l'importance du facteur temps, en distinguant les ictères révélateurs des ictères précurseurs.

Dans le cours d'une cirrhose avec ascite, on peut aussi observer un *ictère chronique*. C'est cette forme que j'ai décrite en 1906 sous le nom d'ictère franc avec décoloration des matières au cours des cirrhoses biveineuses du foie. Mais, dans ce cas, la cirrhose et l'ictère évoluent en même temps. Il n'y a pas la succession des phénomènes, ni aussi la marche rapidement progressive de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory.

Enfin, il ne faut pas prendre pour une cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory l'*ictère grave qui termine une cirrhose*. La cirrhose peut rester latente ; en quelques jours apparaît un ictère grave qui en termine l'évolution. La distinction est facile, en raison du type évolutif ; cet ictère est rapidement mortel et met fin à l'évolution de la cirrhose. Laignel-Lavastine, H.-M. Gallot et Mmes Lecomte et Gaultier (3) en ont rapporté

(1) N. Fiessinger, Compte rendu de la première Conférence internationale de pathologie géographique, Genève, 8-10 octobre 1931 (*La Clinique des cirrhoses hépatiques*, p. 166).

(2) N. Fiessinger, *Leçons sur les maladies du foie*, Maloine, 1933, p. 226.

(3) Laignel-Lavastine, H.-M. Gallot, Mmes Lecomte et Gaultier, Étude anatomo-clinique d'un ictère grave prolongé cirrhogène (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 21 mai 1937, p. 697).

récemment une observation intéressante. Loeper (1) signale, chez un alcoolique de cinquante-deux ans, mort au troisième jour d'un ictère franc, la même précession de la cirrhose.

Ces nuances du diagnostic, en établissant les différentes modalités d'association de l'ictère et des manifestations cliniques des cirrhoses, montrent bien la personnalité nosologique de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. Dans celle-ci, les deux symptômes, ictère et ascite, sont séparés par le temps nécessaire pour la transformation d'une hépatite dégénérative en une cirrhose cicatricielle. C'est pour avoir méconnu semblable relation que les auteurs se sont plu à obscurcir le problème et à le rendre impossible à résoudre.

La cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, libérée de ces entraves d'erreur, prend une personnalité clinique.

Voyons, maintenant, si elle possède une autonomie anatomique.

ÉTUDE ANATOMIQUE

L'autopsie de notre malade, pratiquée par le professeur Leroux, fait surtout découvrir, dans un abdomen ascitique, un petit foie de couleur gris rosé, rétracté, irrégulier, par suite de grosses bosselures de sa surface. Il pèse 550 grammes. A la section, la tranche apparaît finement granitée, sans les anneaux fibreux si caractéristiques de la cirrhose de Laënnec. Sa consistance est élastique et, en certains points, apparaissent de larges dépressions correspondant à une infiltration scléreuse.

Les voies biliaires sont normales, sans calculs visibles, ni obstacle à la circulation biliaire. La vésicule, ouverte à la paroi, est rétractée sous le foie.

La rate n'est pas augmentée de poids et ne présente de spécial que quelques tubercules calcifiés.

Par ailleurs, rien de très spécial, sinon :

Au niveau du duodénum, quelques suffusions hémorragiques ;

Des varices œsophagiennes ;

Une broncho-pneumonie du lobe inférieur du poumon gauche et du tiers moyen du poumon droit.

Un cœur normal à myocarde pâle, avec léger épanchement péricardique.

Cette autopsie nous apporte donc confirmation de l'absence de calculs dans les voies biliaires et, en outre, nous fait observer deux lésions importantes :

1° **L'ATROPHIE CONSIDÉRABLE DU FOIE**, qui était volumineux et nettement débordant sous le rebord costal, le 13 septembre, et au moment de l'intervention du Dr Jean Gosset, le 29 septembre. C'est donc en trois mois que ce foie s'est atrophié au point de ne plus peser, au moment de l'autopsie, que 550 grammes. Cette atrophie rapide du foie explique l'emploi si fréquent dans les appellations du mot atrophie et ictère grave. C'est certainement le phénomène clinique le plus fidèle qui unit la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory à l'ictère grave aigu typique; il n'est cependant

(1) M. Loeper, *Les Hépatites*, 1937, p. 156.

pas caractéristique, car il se retrouve dans ce que l'on a appelé, depuis Lepehne, les atrophies subaiguës du foie, même sans ictère et sans ascite.

2° **LES GROS NODULES DE LA SURFACE.** — Il en est de même de l'aspect à gros nodules qui avait été si bien signalé dans l'observation de

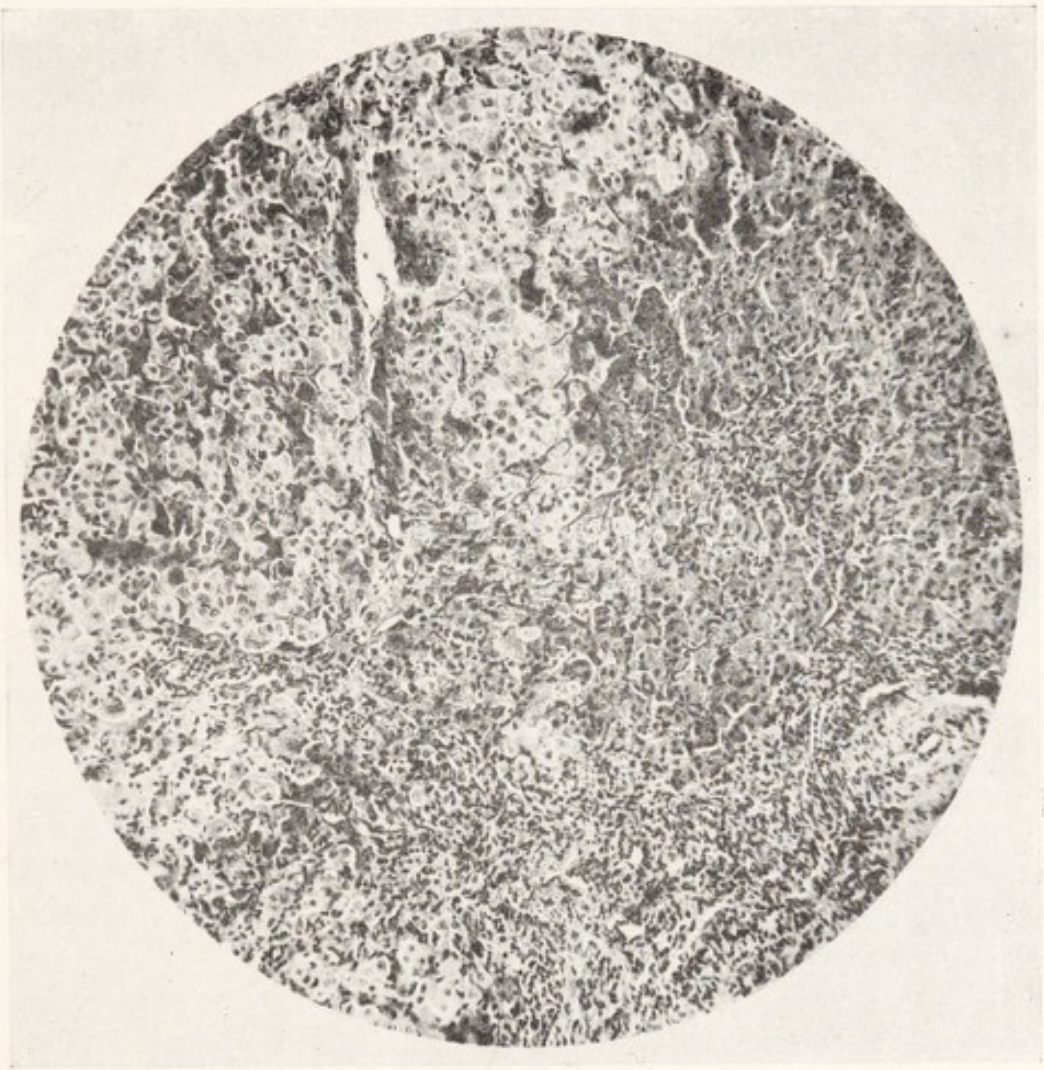


Fig. 102. — Biopsie. 29 septembre 1943. (Gross. 200.) Un espace porte, en bas et à droite, apparaît le siège d'une infiltration lymphoconjonctive avec infiltration fibroblastique, mais sans densité collagène. Cette réaction mésenchymateuse s'infiltre en pointe dans la périphérie du lobule et tend à dissocier les cellules de la périphérie du lobule. Celles-ci, sur les deux tiers du lobule, sont frappées de dégénérescence homogène avec pycnose des noyaux et fréquentes figures de dégénérescence homogène étoilée. Autour de la veine sus-hépatique coupée en biais, en haut et à gauche, les cellules hépatiques apparaissent claires, avec des noyaux non dégénérés, d'aspect presque normal.

Marchand, où ces nodules avaient une couleur jaune qui contrastait avec le foie rouge foncé de la sclérose. Ces grosses granulations sont aussi retrouvées souvent par Bergstrand, et, si cet auteur signale aussi le foie lobé, le foie finement granuleux de la cirrhose de Laënnec et le foie à fines granulations, cela vient de la confusion globale qu'il établit entre des faits nota-

blement différents. Ces caractères macroscopiques apportent à cette maladie une signature très spéciale.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Nous possédons de cette malade deux coupes de foie : celle de la biopsie du 29 septembre 1943, celle de l'autopsie du 11 décembre 1943, donc à distance de soixante-treize jours.

Examen de la biopsie du 29 septembre 1943. — Les lésions observées sont des

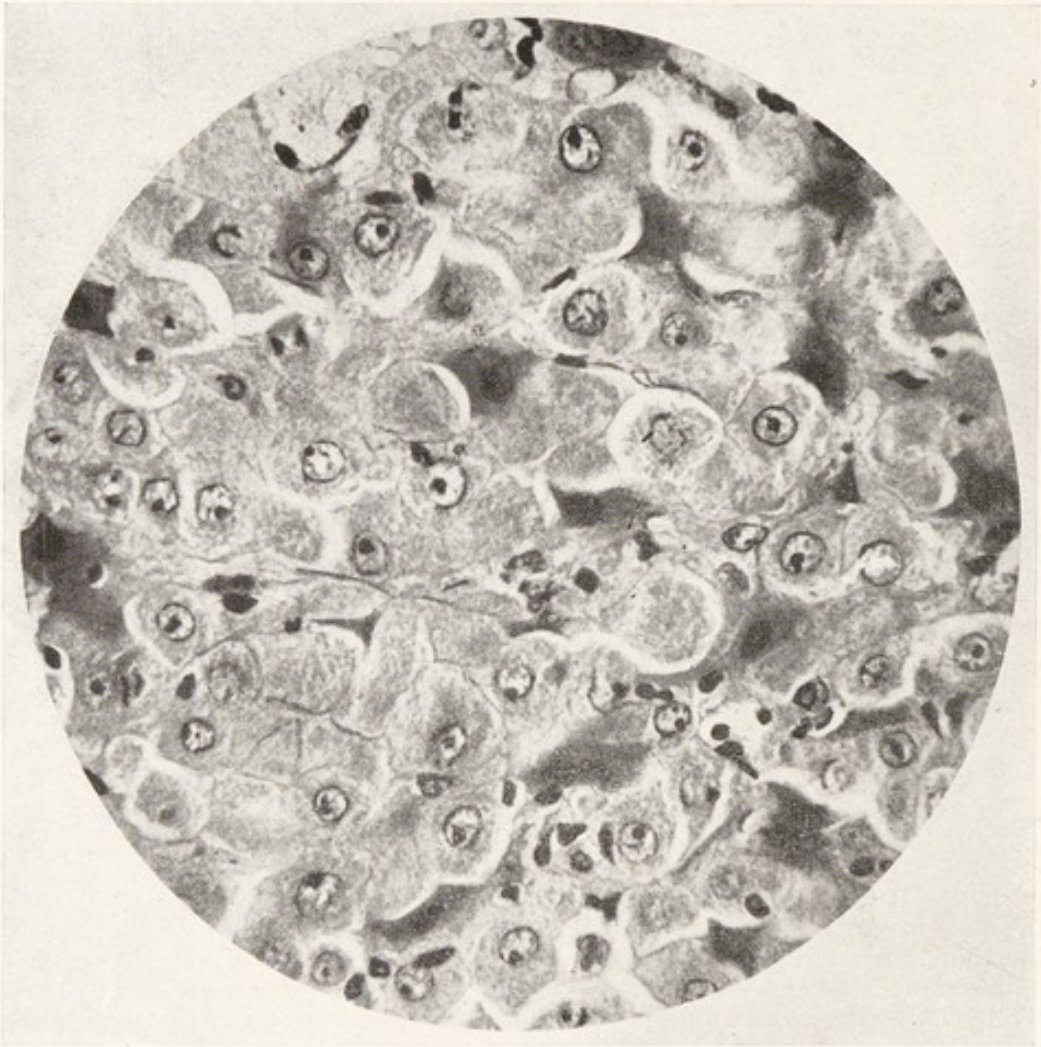


Fig. 103. — Biopsie, 29 septembre 1943. (Gross. 400.) Aspect de la périphérie de la zone dégénérative montrant, à côté de cellules normales, les figures en noir de dégénérescence homogène étoilée, avec pycnose des noyaux.

plus complexes. Elles réunissent à la fois une hépatite dégénérative et une sclérose jeune en voie de développement.

L'hépatite dégénérative est disposée surtout au voisinage de l'espace porte, où les cellules sont frappées d'une façon plus ou moins diffuse d'une dégénérescence homogène avec pycnose des noyaux, parfois dégénérescence graisseuse du cytoplasme, affectant souvent la disposition de la rétraction à forme étoilée (voir fig. 102 et 103).

Entre ces cellules dégénérées apparaissent des cellules claires, avec un noyau normal et un cytoplasme clair. Certaines de ces cellules sont détachées de la périphérie du lobule par l'extension du tissu fibreux. elles subissent alors des lésions dégénératives variables.

Le tissu fibreux est surtout formé d'un tissu très eune où dominent, dans certains endroits, de nombreuses cellules lymphoconjonctives, avec des polynucléaires, des monocytes et des fibroblastes, avec une faible densité fibreuse. Ces îlots de sclérose

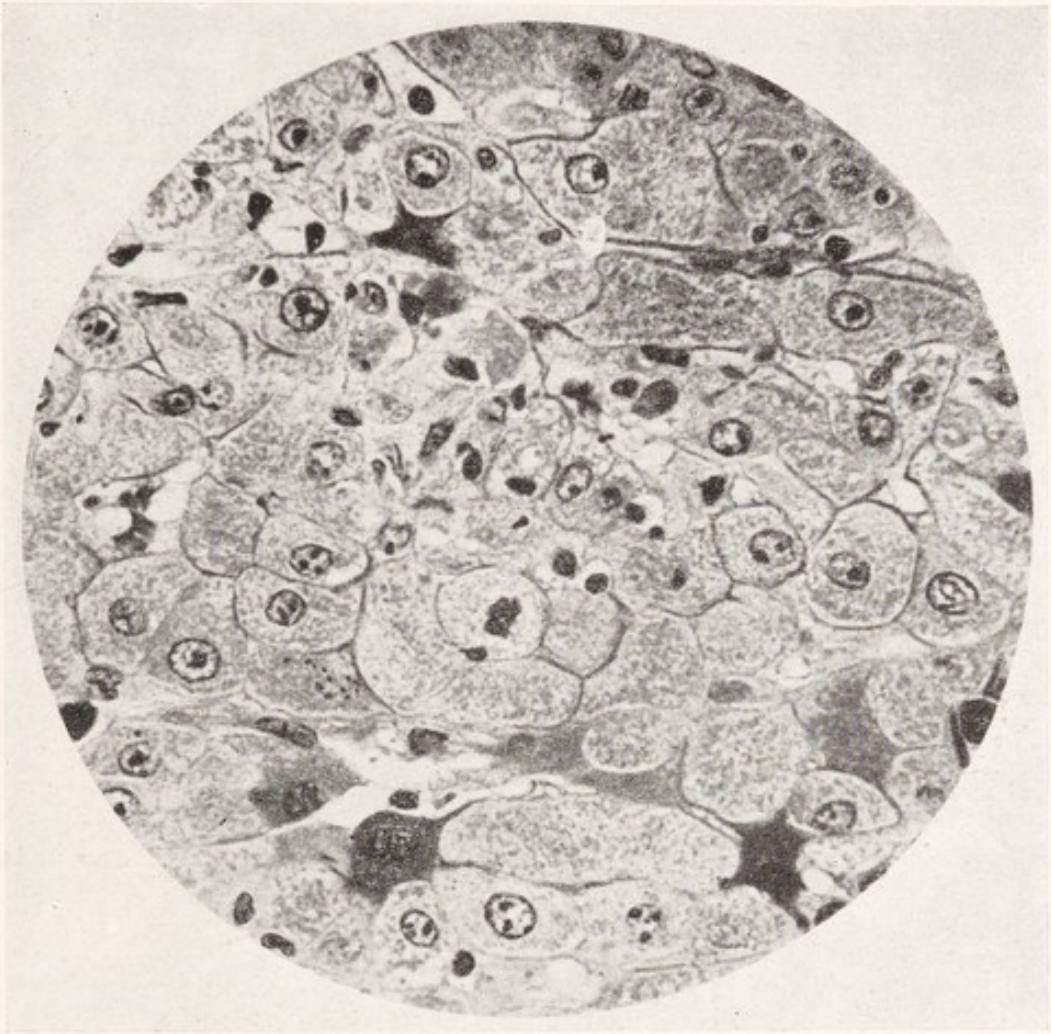


Fig. 104. — Biopsie, 29 septembre 1943. (Gross. 600.) Périphérie d'une zone épargnée en bordure à gauche de quelques cellules en dégénérescence homogène étoilée. Présence au centre d'une karyokinèse, cellules en plaque équatoriale, processus de lysoplasie.

jeune se montrent au voisinage des espaces porte, poussent des pointes dans la périphérie des lobules, sans jamais aboutir à la disposition annulaire typique d'une cirrhose.

Cependant, au voisinage de certaines veines sus-hépatiques, on trouve des îlots de fibroblastose jeune avec les mêmes caractères, mais sans aucune continuité avec la cirrhose périportale.

Il existe, en outre, au niveau de la capsule de Glisson, une densité scléreuse plus marquée, et ce tissu fibreux plus âgé pénètre dans le parenchyme à la façon de ce que l'on voit dans la cirrhose périhépatogène.

En somme, ces lésions associent des altérations dégénératives de l'élément noble,

mais sans grande dégénérescence graisseuse, du type dégénérescence homogène atrophique, à des lésions de sclérose jeune en voie de développement et à disposition périportale, mais pénétrant dans la périphérie du lobule et à du tissu fibreux plus dense en d'autres points, sans aboutir à cette époque à la moindre dissociation du lobule hépatique.

Examen de la nécropsie du 11 décembre 1943. — Les lésions du foie présentent

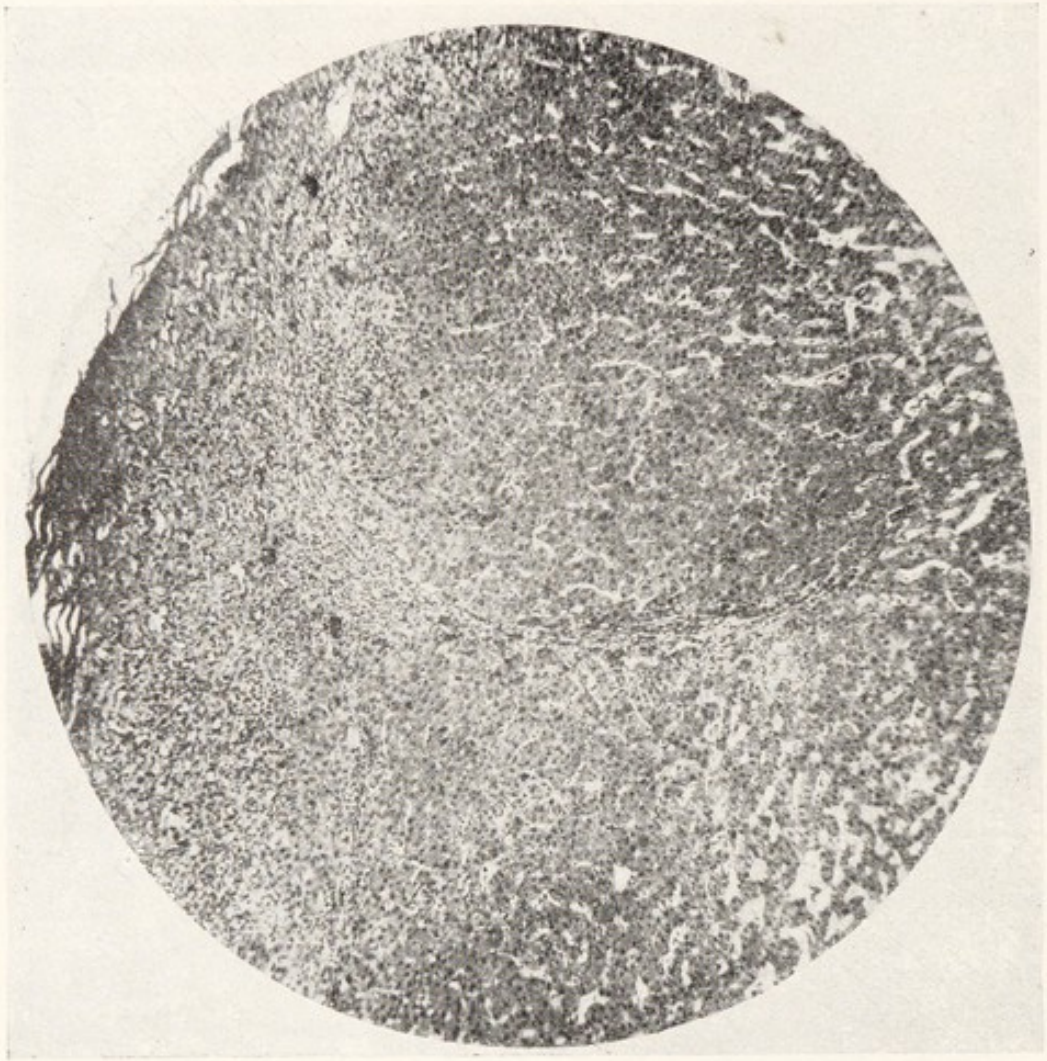


Fig. 105. — Biopsie, 29 septembre 1943. (Gross. 50.) Aspect d'un îlot cirrhogène en infiltration lymphoconjonctive, en pleine zone d'hépatite dégénérative. Aspect d'une pointe de cirrhose jeune, pénétrant dans le lobule et commençant sa dissociation

de la même façon, mais avec une aggravation certaine à étudier, les lésions dégénératives et scléreuses.

Les lésions parenchymateuses sont beaucoup plus importantes. On découvre des îlots étendus de dégénérescence parenchymateuse dans le lobule hépatique, mais pas forcément centro-lobulaires. Les travées sont souvent dissociées, et la grande majorité des cellules hépatiques sont frappées de dégénérescence vacuolaire avec noyau plus ou moins altéré. Il est rare, comme dans la biopsie, de retrouver des cellules hépatiques saines. Les sinusoïdes sont légèrement congestifs, si tant est qu'on puisse nommer ainsi les espaces libres intercellulaires. Les cellules de Kupffer apparaissent tuméfiées et souvent en hyperplasie. Des groupes plus ou moins étendus de cellules hépatiques se trouvent détachés par le tissu fibreux, et leur dégénérescence en paraît nettement

aggravée. En somme, l'hépatite dégénérative est nettement étendue à tout le lobule, et la dégénérescence graisseuse a fait son apparition. Signalons, enfin, que le tissu fibreux ne se développe pas forcément à la place des foyers de cellules adipeuses, il se montre surtout au niveau de la charpente fibreuse de l'espace porte.

Le tissu fibreux s'est, depuis la biopsie, nettement à la fois étendu et épaissi. Surtout dans certaines régions et plus spécialement au-dessous de la capsule de Glisson, il s'est

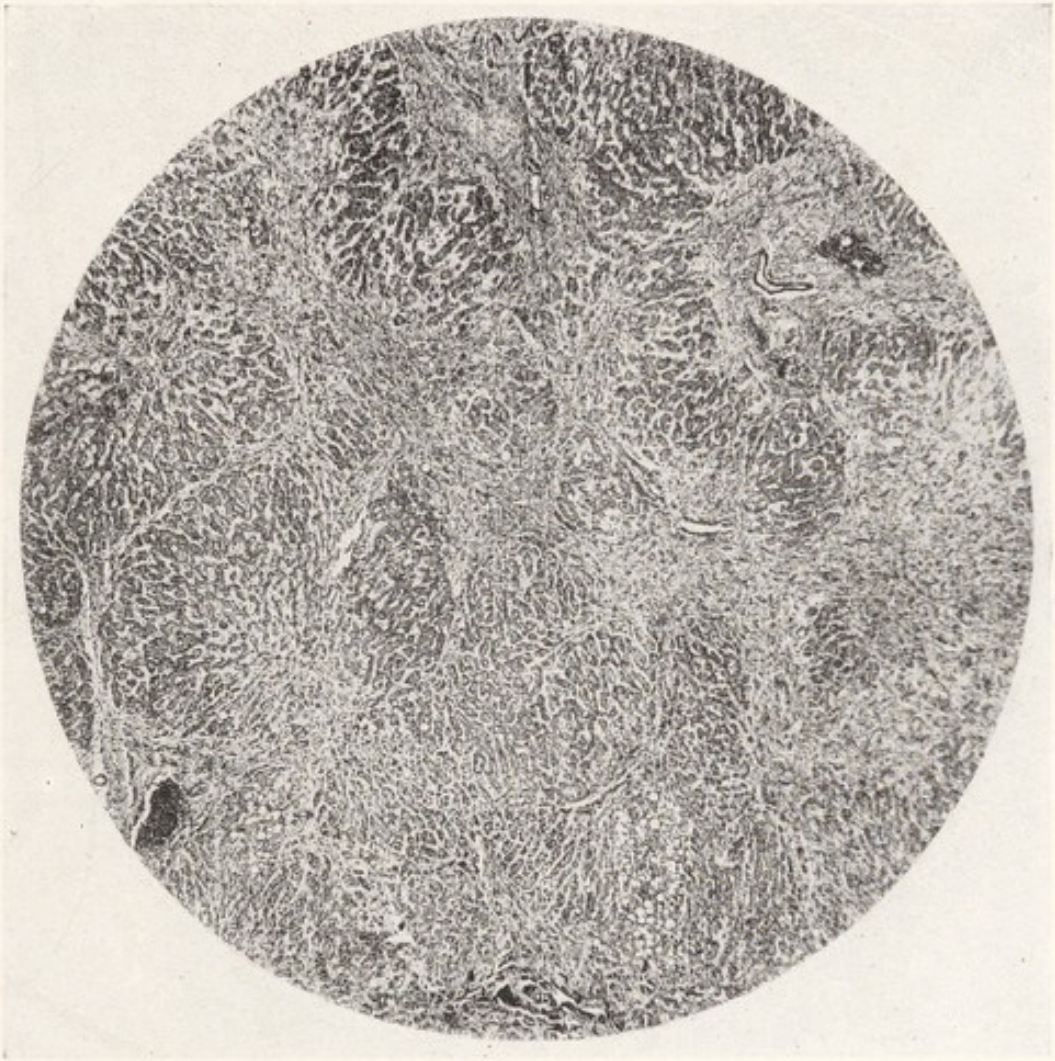


Fig. 106. — Nécropsie, 11 décembre 1943. (Gross. 35.) La cirrhose est nettement établie, avec ses anneaux de tissu fibreux segmentant le lobule et réunissant les espaces portes et les veines sushépatiques. L'infiltration lymphoconjonctive a diminué d'importance. Le parenchyme présente, par endroits, des îlots de dégénérescence graisseuse, mais le plus souvent c'est la dégénérescence granuleuse atrophique qui domine.

densifié par une infiltration collagène importante, il segmente le lobule hépatique en réunissant les espaces de Kiernan à la veine sus-hépatique. Ce ne sont pas encore les anneaux de la cirrhose de Laënnec, mais c'est le bouleversement architectural du lobule. Dans ces larges travées fibreuses s'infiltrent des capillaires sanguins néoformés et des néocanalicules biliaires. Plus profondément, ou ailleurs, l'îlot de sclérose périportale, encore jeune, contient encore des cellules lymphoconjonctives, des fibroblastes, et très peu de substance collagène ; il pousse des pointes dans la périphérie du lobule ou même dans le lobule, mais celles-ci restent minces, et d'une sclérose très jeune et très

fragile. A leur voisinage, les lobules sont moins dégénérés, mais on ne voit nulle part d'hyperplasie nodulaire.

En somme, la cirrhose est plus manifeste que dans la coupe de la biopsie, elle s'est densifiée et commence à bouleverser l'ordination normale du lobule hépatique, en même temps que la dégénérescence parenchymateuse s'est nettement accentuée dans toutes les régions.

L'examen des autres organes nous intéressera moins :

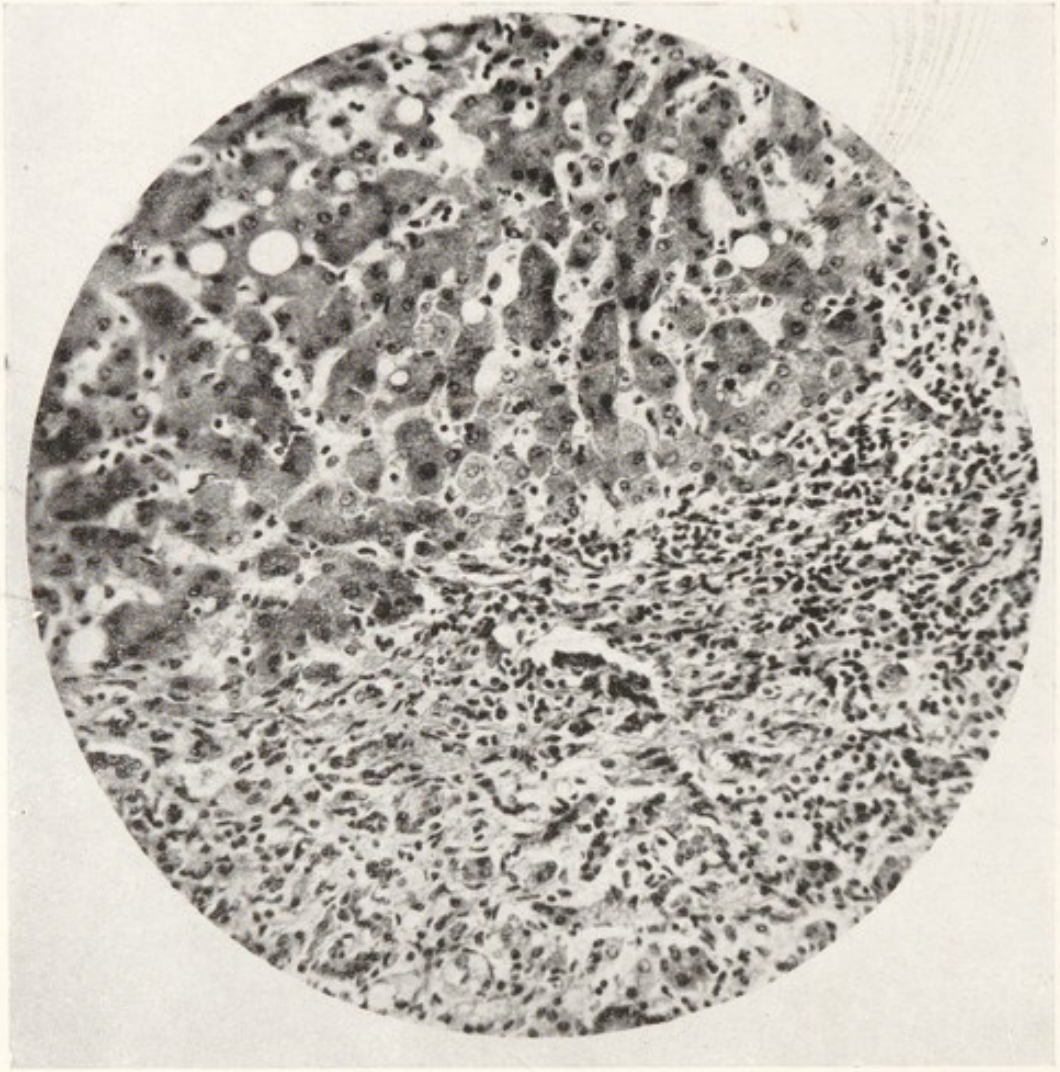


Fig. 107. — Nécropsie, 11 décembre 1943. (Gross. 210.) Périphérie d'une travée fibreuse montrant, dans une région infiltrée de cellules lymphoconjonctives, une réaction fibroblastique et une densité du collagène. Quelques néocanalicules biliaires. Parenchyme dégénéré : dégénérescence granuleuse atrophique, avec cyanose et dégénérescence graisseuse. La cirrhose est encore en voie d'extension.

Congestion pulpaire avec dilatation des sinus et congestion des cordons, conservation des corpuscules de Malpighi, avec épaississement des gaines péri-artérielles ;

Broncho-pneumonie congestive ;

Gastrite dégénérative, avec suffusions hémorragiques de surface.

La comparaison de nos deux coupes de foie, à soixante-treize jours de distance, suffit pour démontrer le caractère extensif des deux ordres de

lésions, à la fois, la lésion du parenchyme et celle de la sclérose. Au début, la dégénérescence graisseuse est minime, on a surtout affaire à une dégénérescence homogène sans désintégration trabéculaire. C'est à la période terminale seulement qu'apparaissent et la dégénérescence graisseuse et la désintégration trabéculaire. De même, la sclérose, très jeune au début, ne s'accompagne pas de dissociation du lobule. C'est seulement plus tard que s'établit cette lésion, pour donner l'aspect d'une cirrhose jeune en voie d'extension intralobulaire ; de plus, la cirrhose se charge en substance collagène. Les deux lésions ont donc évolué de pair, avec cette nuance que la lésion parenchymateuse apparaît en premier lieu et a mis en train la lésion scléreuse.

Le plus souvent, dans d'autres observations, la sclérose centro-lobulaire semble déterminée par la dégénérescence graisseuse centro-lobulaire. Mais il est peu d'observations où, comme dans la nôtre, on possède deux documents anatomiques permettant de faire la part évolutive entre les deux processus.

On comprend très bien que les auteurs, en face des lésions terminales, puissent classer différemment les faits suivant qu'ils fassent jouer un rôle prépondérant à la lésion du parenchyme ou à la réaction scléreuse. Lepehne parle d'atrophie subaiguë, et c'est à la première qu'il pense, tandis que Reiche pense à la seconde quand il parle de cirrhose aiguë, et que Villaret et Justin-Besançon, dans le *Traité de médecine*, la classent dans les formes rapides des cirrhoses du foie.

Nous partageons, à ce sujet, entièrement l'avis de Chiray, Albot et Bouvrain quand ils concluent :

« Il nous paraît très probable que, dans tous les cas, il s'est agi du même processus. Les différences apparentes tiennent au plus ou moins grand développement des lésions d'atrophie, d'une part, de sclérose de l'autre. Comme ces deux lésions se succèdent, le conjonctif remplaçant la dégénérescence, il est aisé de concevoir que les descriptions soient différentes suivant la durée d'évolution de la maladie, suivant la rapidité de formation du conjonctif. A l'extrême, la sclérose pourrait peut-être finir par devenir aussi abondante que dans une cirrhose de Laënnec, point de vue adopté par Villaret et Justin-Besançon. »

Seulement, ces lésions ne sont pas exclusivement caractéristiques du syndrome clinique, que nous tenons à isoler sous le nom d'ictère cirrhogène, ou cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory ; on peut les retrouver histologiquement dans des ictères graves prolongés, sans étape ascitique, comme dans certaines cirrhoses aiguës sans ictère. Et c'est bien pourquoi cliniquement ce sujet a été le siège de si grande confusion ; on a trop donné la prépondérance à la lésion histologique sans assez mettre en relief les symptômes évolutifs de la maladie.

LA CIRRHOSE DE MOSSÉ - MARCHAND - MALLORY OU ICTÈRE CIRRHOGÈNE [1]

2° FORME CURABLE

La progressivité rapide de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, l'atrophie considérable du foie et l'établissement d'une insuffisance hépatique terminale constituent les éléments d'un grave pronostic, et dans toutes les observations l'ictère cirrhogène se termine par la mort. Nous avons, cependant, observé un fait qui nous semble prouver qu'une guérison peut être possible, du moins pendant un certain temps.

OBSERVATION II — Il s'agit d'une jeune fille de seize ans, exerçant la profession de vérificatrice, qui entra à la Clinique médicale, le 21 février 1942, pour un ictère qui remontait au début de décembre 1941.

1° Phase ictérique. — Jusqu'alors en excellente santé, le 4 décembre 1941, elle fut avertie par ses camarades d'atelier de la teinte jaune de son visage et de ses conjonctives. Aucune douleur hépatique, rien ne pouvait faire soupçonner une colique hépatique. Seulement, depuis quelques jours, elle se sentait anormalement fatiguée et, quand elle rentrait de son travail, elle était prise de sueurs abondantes, sans que le thermomètre signalât la moindre poussée thermique. Son médecin lui conseille le repos. Quinze jours se passent, l'ictère est de plus en plus marqué, et la fatigue augmente. Elle présente un vomissement bilieux.

Devant la persistance de cet ictère, elle s'inquiète et, le 21 janvier 1942, elle entre à l'hôpital Necker, dans le service du professeur Richet. Parmi les divers examens qu'on lui pratique alors, elle ne se souvient que d'une réaction de Bordet-Wassermann négative. Son ictère semble s'améliorer. Elle quitte l'hôpital quinze jours après son entrée, avec le conseil de garder la chambre encore une semaine.

Mais, le 11 février 1942, date à laquelle elle espérait reprendre son travail, elle présente encore son ictère et sa fatigue n'a pas diminué. Sur le conseil de son médecin, on lui fait trois injections musculaires d'extrait hépatique.

Le 19 février 1942, poussée de température à 39°,2 avec vomissement alimentaire et bilieux. On l'envoie à l'hôpital de la Cité Universitaire. Elle présente, à cette époque, un ictère franc très foncé avec nausées faciles ; les selles sont décolorées, les urines contiennent du pigment et des sels biliaires, mais sans prurit, et sans bradycardie ; le pouls bat à 70.

(1) Cf. du 15 janvier 1944.

Le foie ne déborde pas le rebord costal, mais, s'il existe une douleur dans la fosse iliaque et dans l'hypocondre droit, on ne trouve aucun point vésiculaire. La rate n'est pas palpable. Rien ailleurs. Tension artérielle, 12-8. Poids, 51 kg,500.

Hémogramme du 23 février 1942 : globules rouges, 4 200 000 ; globules blancs, 7 000. Hémoglobine, 85 p. 100.

Polynucléaires neutrophiles, 55 ; grands lymphocytes, 20 ; lymphocytes, 12 ; monocytes, 12.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

On fait le diagnostic d'*ictère catarrhal prolongé*. Nous sommes, en effet, au deuxième mois et demi de cet ictère.

C'est alors que, pour compléments d'enquête, cette malade nous est envoyée à l'Hôtel-Dieu (23 février 1942).

Ses antécédents n'ont pas grand intérêt : dans le jeune âge, rougeole, coqueluche, varicelle, broncho-pneumonie. Elle aurait présenté, en 1934, une appendicite que l'on a opérée et qui a suppuré. Elle a fait sa puberté à douze ans, mais ses règles ont disparu depuis décembre.

Ses parents, un frère et une sœur sont en bonne santé.

A son entrée, son état général est excellent, mais elle présente un ictère en voie de régression, avec des reflets presque noirs. Elle se plaint surtout d'anorexie avec nausées, mais sans vomissements. Les urines contiennent peu de pigments et pas de sels biliaires ; il n'existe cependant ni prurit, ni bradycardie.

A l'examen, le foie ne déborde pas le rebord costal, mais il existe une douleur de la fosse iliaque droite, résidu probable des adhérences post-opératoires, et, cette fois-ci, nettement une douleur cystique.

La rate n'est pas palpable.

Les matières restent incomplètement décolorées.

Rien ailleurs. Tension artérielle, 12-8.

Hémogramme du 27 février 1942 : globules rouges, 3 320 000 ; globules blancs, 5 000.

Polynucléaires neutrophiles, 45 ; grands lymphocytes, 21 ; lymphocytes, 30 ; métamyélocytes, 2. Anisocytose. Réticulocytes, 2,5 p. 100.

Bilirubinémie, 20 milligrammes au colorimètre intégrateur à sphère de Dognon.

Bordet-Wassermann, négatif.

Pendant son séjour dans notre service, nous voyons les matières se colorer et se produire une crise urinaire. L'ictère s'efface complètement et notre malade sort guérie, faiblement subictérique, le 7 mars 1942.

La guérison paraît complète quand, en mai 1942, après donc deux mois en relative bonne santé, l'ictère reparaît à nouveau. L'asthénie, les nausées l'accompagnent. Comme elle se plaint de douleur dans le flanc droit, on l'envoie à la Clinique chirurgicale de la Salpêtrière.

2° Phase ascitique. — Elle présente alors, le 4 août 1942, un ictère foncé, verdâtre, un gros foie qui descend dans l'abdomen jusqu'à deux travers de doigt au-dessous de l'ombilic.

Il existe, en même temps, une ascite que l'on ponctionne le 7 août, et qui donne un liquide séreux, coloré en jaune.

On lui fait, à cette époque, une épreuve de concentrations galactosuriques fractionnées, qui donne comme résultat :

	Volume.	*Concentration p. 1 000.*	*Galactose éliminé.*
	—	—	—
1	82	6,80	0,56
2	270	8,82	2,38
3	0	0	0
4	1 100	0	0

Cette épreuve est surtout intéressante dans la deuxième prise d'urine, entre deux et quatre heures après la prise de galactose. Il y a donc retard d'élimination, mais sous une concentration faiblement élevée.

Sur ces signes, on pense à un *ictère rétentionnel*. On ne pouvait, en effet penser à une autre cause. L'existence d'ascite pouvait s'expliquer dans l'hypothèse d'un ictère rétentionnel par l'apparition d'une cirrhose cholostatique au début, comme on peut en observer à la suite des longues rétentions biliaires. La malade est opérée par le professeur agrégé Jean Gosset, le 27 août 1942. Anesthésie à l'éther. Laparotomie médiane susombilicale. On évacue environ un litre d'ascite de teinte jaune. Le foie apparaît énorme, tendu, présentant une surface de coloration normale, avec des petites bosselures. Le bord libre est arrondi. Le lobe carré et le lobe de Spiegel font de fortes saillies à la face inférieure du foie, ce qui augmente anormalement la profondeur du hile. La vésicule est d'aspect normal. Rien à noter sur les grandes voies biliaires. On libère quelques adhérences duodéno-vésiculaires, et on prélève un fragment de foie pour examen histologique.

Les suites opératoires sont simples.

Au début de septembre 1942, l'ictère persiste, avec matières décolorées et urines foncées. L'ascite s'est reproduite en intensité moyenne. Le foie déborde le rebord costal de 4 à 5 centimètres. La rate est percutable. Il n'existe pas de circulation collatérale.

Puis, on voit se produire une amélioration évidente. L'ascite diminue. L'ictère est moins intense, les urines plus claires, les matières restent décolorées. Mais, à la palpation, le foie est dur, bosselé, indolore.

Le 6 novembre 1942, l'ictère a presque disparu, il persiste à peine un subictère des conjonctives. L'ascite s'est résorbée, le ventre est souple. Le foie a diminué de volume et n'est plus perçu, sous le rebord costal, qu'au niveau du lobe gauche. Les urines sont claires, les matières sont colorées normalement.

3° Rechute d'ictère et d'ascite. — Rentrée chez elle, notre malade contracte un simple rhume et voit de nouveau son ictère reparaître. C'est la quatrième poussée d'ictère. Nous sommes fin novembre 1942. De nouveau la peau se recolore, les urines se foncent, et toujours sans fièvre, ni vomissement. Le Dr Gosset, la voyant au début de décembre, lui conseille de rentrer à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Elle reste quelque temps chez elle et nous arrive le 8 janvier 1943.

Son ictère est en voie d'amélioration, mais ses téguments ont une teinte olivâtre, avec une pigmentation brune mélanique, qui est apparue autour des yeux, sur les mains, mais c'est une brune à peau mate, et qui se pigmente facilement. Sa température est normale, son pouls bat à 90, avec une tension artérielle de 9-4.

On trouve à cette époque :

Une ascite légère, sans circulation collatérale ;

Un foie gros, dur, qui mesure sur la ligne mamelonnaire 13 centimètres et déborde sous le rebord costal de 4 centimètres ;

Une grosse rate qui se sent nettement sous le rebord costal, qu'elle déborde de 5 centimètres.

Rien aux poumons, rien au cœur.

Les urines, claires, sans albumine ni sucre, contiennent des pigments et des sels biliaires.

Les selles sont colorées normalement.

Courbe glycémique (11 janvier 1943) : après ingestion de 50 grammes de glucose, 0,83 ; 30 minutes, 1,17 ; 60 minutes, 1,90 ; 90 minutes, 1,73 ; 120 minutes, 1,10.

Cholestérolémie (12 janvier 1943) : 0,82.

Tubage duodénal (15 janvier 1943) : bile A, pas de bile B. Nombreux leucocytes, pas d'œufs de douves.

Concentrations galactosuriques fractionnées (29 janvier 1943) :

	Volume.	*Concentration p. 1 000.*	*Élimination.*
	—	—	—
1.....	275	12,50	3,43
2.....	150	9	1,35
3.....	200	9	1,80
4.....	1 310	0	0

Takata Ara +++.

Ces examens témoignent, par la hauteur et la longueur de la courbe de la glycémie, par les hautes concentrations galactosuriques avec échelonnage et forte élimination globale, qu'il existe une hépatite dégénérative, avec tendance scléreuse à cause de la prolongation de l'élimination du galactose.

Le 18 janvier 1943, l'ascite se reproduit, le tour de taille augmente de 12 centimètres en quelques jours.

Puis l'ascite se résorbe lentement.

Le 23 février 1943, elle a disparu et l'ictère diminue. Les urines contiennent des pigments, mais sans sels biliaires.

Au mois de mai, tout va bien. Les conjonctives sont à peine colorées. Il n'existe plus de bilirubinurie. Notre malade augmente de poids, mais l'ascite ne se reproduit pas. Le foie mesure 11 centimètres sur la ligne mamelonnaire et ne déborde le rebord costal que de 3 centimètres.

En juillet, la guérison se maintient. Pas d'ascite, pas d'ictère. Les règles sont reparues, après une aménorrhée de plus d'un an. Le foie est à peine accessible sous le rebord costal. La rate reste perceptible dans les grandes inspirations.

En novembre 1943, la guérison se maintient. Le foie mesure 11 centimètres, et la rate, dans l'inspiration, ne déborde plus que de 2 centimètres le rebord costal. L'ictère et l'ascite ne sont pas reparus. La guérison se maintient depuis neuf mois.

Je vous la présente aujourd'hui, le 15 janvier 1944, en excellente santé. Certes, sa peau est fortement pigmentée, comme c'est de règle à la suite des longs ictères. Ses urines, que voici, ne contiennent aucun pigment, sa peau n'est pas ictérique. Il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale. Le foie, accessible dans les inspirations, est dur, mais la rate n'est plus accessible. Elle reste parfaitement guérie depuis onze mois.

Examen histologique de la biopsie (27 août 1942) : Pr LEROUX.

La sclérose est particulièrement marquée sur la périphérie, au niveau de la capsule de Glisson. De cette sclérose périphérique partent des prolonge-

ments qui s'élancent en pointe vers les espaces porto-biliaires, qui sont plus ou moins scléreux suivant les régions.

Les veines sus-hépatiques, n'étant pas reliées à la sclérose portale, ne sont toujours pas scléreuses.

Le tissu fibreux des espaces portes est jeune, formé de peu de collagène

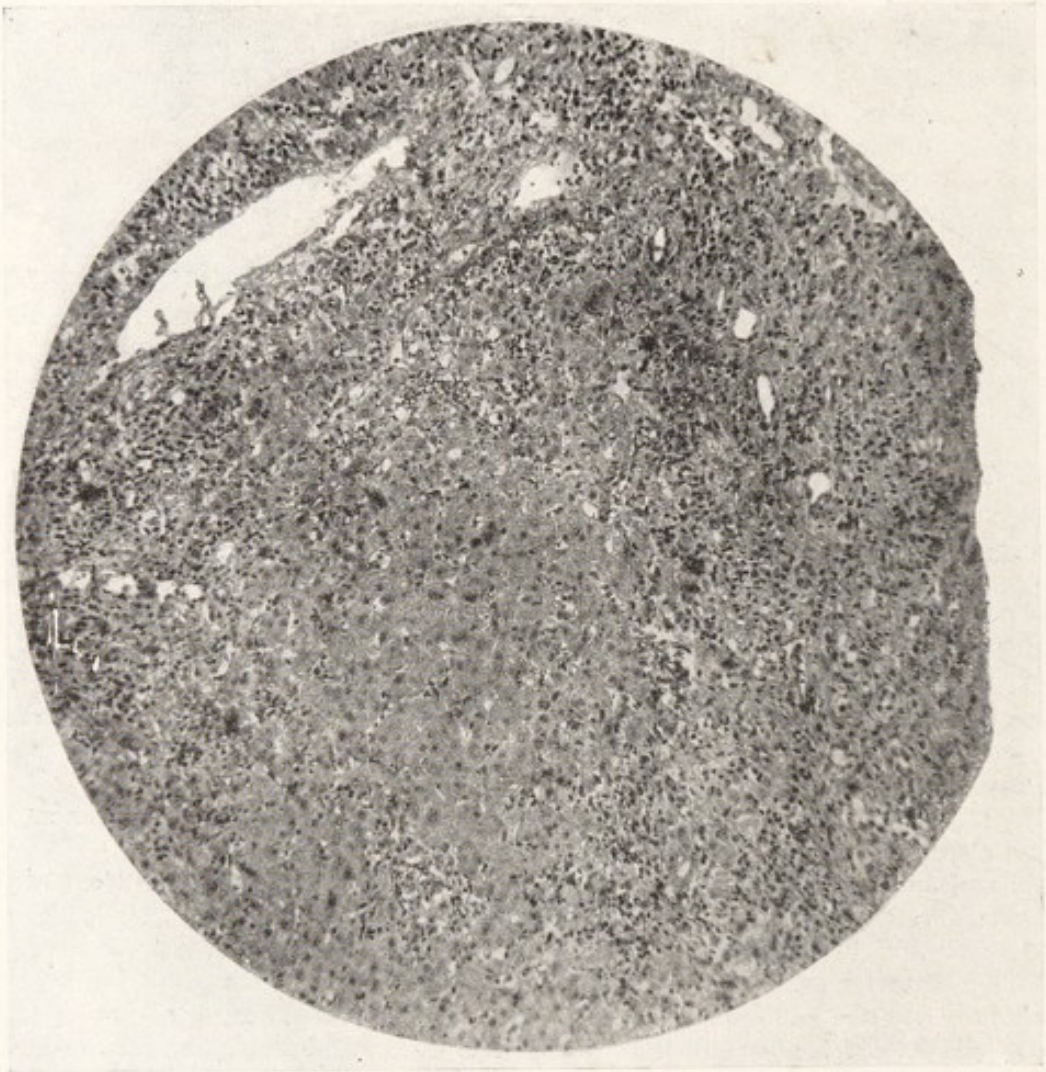


Fig. 108. — Coupe de foie (biopsie). Obs. II. (Gross. 85.) La coupe du foie obtenue par la biopsie montre une infiltration lymphoconjonctive considérable de l'espace porte, avec fibroblastes nombreux et peu de substance collagène. Les îlots de parenchyme sont pénétrés par cette réaction, qui détache des cellules hépatiques et des débris de travées. On voit, dans la charpente fibreuse, d'assez nombreux néo-canalicules biliaires. L'extension vers le centre du lobule se voit nettement dans la partie inférieure de la coupe. Mais on ne peut parler encore de cirrhose annulaire.

et d'une infiltration lymphoconjonctive dominante. Cette infiltration pénètre d'ailleurs dans la périphérie des lobules, tendant à dissocier en certains endroits les cellules hépatiques.

Il s'agit incontestablement d'une sclérose jeune en voie d'extension. Le parenchyme lui-même n'est pas dissocié et présente, suivant les régions, des dégénérescences parenchymateuses, plus ou moins denses, à tendance

atrophique, avec homogénéisation des cytoplasmes. Au voisinage de ces cellules dégénérées se trouvent, en certains endroits, des cellules claires avec noyau normal en figure de lysoplasie.

DISCUSSION

Cette deuxième observation présente bien les deux étapes de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory : étape ictérique, mais ici à rechutes ; pre-

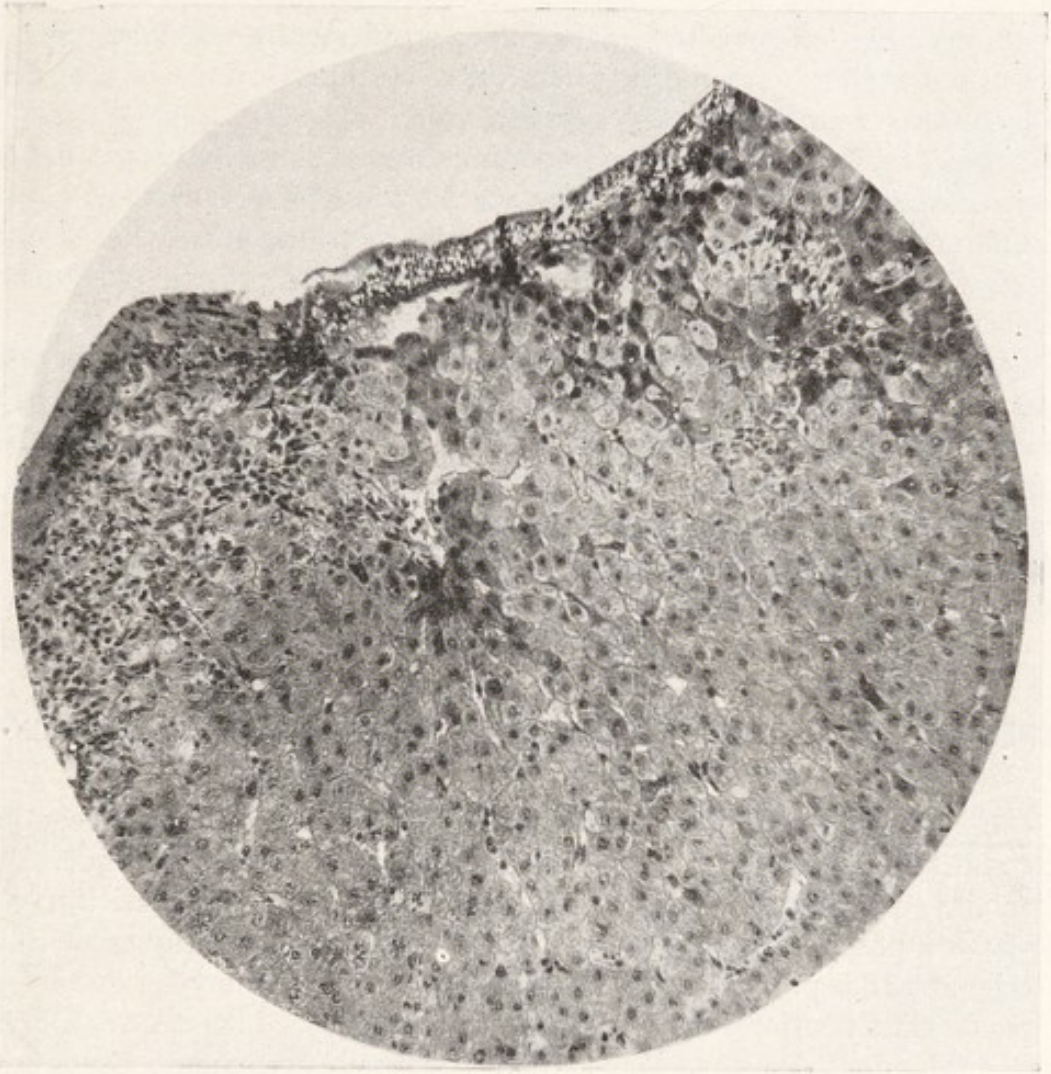


Fig. 109. — Coupe de foie (biopsie). Obs. II. (Gross. 210.) Aspect du parenchyme hépatique en bordure de réaction mésenchymateuse. On remarquera encore les figures discrètes de dégénérescences cellulaires atrophiques, homogènes, à forme étoilée, au voisinage de la jeune réaction scléreuse, mais la plus grande partie du lobule est formée de cellules normales. La coupe montre bien l'extension de la réaction interstitielle dans les zones parenchymateuses frappées de dégénérescence.

mière poussée de deux mois ; deuxième poussée, un mois ; troisième poussée, sept mois.

Étape ascitique, durant la dernière poussée d'ictère, au neuvième mois de la maladie.

Seulement, cette ascite se résorbe pour reprendre à l'occasion d'une quatrième poussée d'ictère. Puis, tout finit par s'arranger, l'ictère et l'ascite disparaissent et la malade guérit.

Certes, semblable évolution est surprenante. Au début, nous craignions que ces ictères à répétition ne soient le prélude d'une cirrhose de Hanot. Tout s'est arrangé pour ne laisser à cette jeune fille qu'un foie un peu dur et une peau un peu pigmentée. Elle conserve ce que j'ai appelé, avec Guy Albot, une cirrhose résiduelle.

J'ai assez discuté le diagnostic à l'occasion de mon observation précédente pour n'y pas revenir. Il nous suffira amplement de signaler que cette deuxième malade, comme la première, a été opérée dans la crainte de méconnaître une lithiase des grandes voies.

Durant cette évolution, son foie a diminué de volume, mais pas dans les proportions de ce que nous avons vu dans les formes graves.

Comme méthodes d'exploration, signalons l'allongement de la courbe de glycémie provoquée et l'augmentation proximale, puis en échelons des concentrations galactosuriques fractionnées.

Quant à l'examen histologique de la biopsie, il nous apporta le même aspect que celui que nous avons enregistré dans notre première observation, c'est-à-dire l'association d'une hépatite dégénérative du type dégénérescence homogène atrophique et d'une sclérose jeune périportale en voie d'extension péricellulaire. On assiste encore, dans ce cas, à la formation de la cicatrice qui n'a pas encore atteint la densité du tissu collagène, ni l'extension dissociant le lobule des cirrhoses vraies.

APERÇU GÉNÉRAL DE LA CIRRHOSE DE MOSSÉ-MARCHAND-MALLORY

FRÉQUENCE. — Au Congrès de Genève, de Josselin de Jong (1) compare les statistiques de fréquence des cirrhoses après atrophie aiguë. Dans bien des pays, on n'en a pas observé ; en général, les statistiques ne dépassent pas 1 à 5 p. 100 des cirrhoses. Certaines statistiques de Suède atteignant 18,5 p. 100, ou de Hongrie, 37,5 p. 100, prouvent que les critères de classification manquent, et qu'il reste encore bien des anatomistes qui confondent les cas. Dans mon rapport à ce même Congrès, je confronte de la même façon ces statistiques et en tire la conclusion que les auteurs confondent, avec la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, l'ictère grave des cirrhoses et le syndrome ictéro-ascitique des cirrhoses (p. 166).

CIRCONSTANCES ÉTIOLOGIQUES. — Toutes les causes d'ictère peuvent se retrouver : des intoxications thérapeutiques, comme celles du salvar-

(1) R. DE JOSSELIN DE JONG, Leberzirrhose (*Comple rendu de la Ire Conférence internationale de pathologie géographique*, 8 à 10 octobre 1931, Genève p. 62).

san, de l'atophan ; des intoxications accidentelles, comme celles des composés halogénés, des hydrocarbures; des intoxications chroniques, comme celles de l'alcool ; des infections comme la syphilis, ou encore l'absence de toute étiologie possible. Mais ce n'est pas la cause exogène qui apporte, à cette maladie, son cachet si spécial, c'est le mode de résistance du terrain ; il en est ainsi de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory comme de l'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie. Il n'est pas une étiologie de cette maladie, mais toutes les étiologies sont possibles, car il s'agit plus d'un mode spécial réactionnel que d'une maladie entièrement déterminée par l'influence exogène.

ÉVOLUTION CLINIQUE. — Guy Albot et Yves Bouvrain (1) ont donné une parfaite description de cette maladie sous le nom d'ictère grave prolongé cirrhogène. En fondant cette description avec celle que donne J.-J.-G. Delort et avec les constatations classiques, on peut résumer ainsi l'évolution clinique de cette maladie.

Première étape : ***ictérique.*** — *Un début progressif*, avec troubles digestifs, variés, sans caractère spécial, l'asthénie augmente rapidement.

L'ictère apparaît en trois ou quatre jours. C'est un *ictère jaune franc* avec hyperbilirubinurie et cholalurie. Les selles sont décolorées. Son intensité varie plus ou moins suivant les cas.

L'état général est bien conservé, malgré l'asthénie et l'amaigrissement. La température est normale, ou peut présenter des oscillations ne dépassant pas 38°,5.

Il peut exister des *crises douloureuses abdominales*. Elles sont le plus souvent sourdes et n'affectent que rarement la violence des coliques hépatiques. Elles siègent dans le côté droit, comme dans notre première observation, avec irradiations dans l'épaule droite. Coïncidant avec l'ictère, elles font toujours penser à des manifestations lithiasiques, d'autant que le plus souvent elles se montrent la nuit. Ces douleurs sont connues dans l'ictère grave de l'atrophie jaune aiguë et traduisent l'évolution de l'hépatite dégénérative, avec ou sans périhépatite.

L'état du foie, le plus souvent, traduit un processus atrophique ; en quelques semaines, le foie — au début volumineux — s'atrophie. Cette *atrophie progressive* est plus ou moins marquée ; importante dans notre première observation, elle est moins manifeste dans la deuxième. Dans l'observation de Chiray, Albot et Bouvrain, le foie, qui mesure au début 27 centimètres, n'est plus palpable deux mois plus tard.

La rate, le plus souvent, est augmentée de volume, comme dans notre deuxième observation, et déborde nettement le rebord costal.

L'examen du sang décèle le plus souvent une hyperleucocytose, qui peut s'élever, dans un cas de Reiche, jusqu'au chiffre extraordinaire de

(1) Guy Albot et Yves Bouvrain, L'ictère grave prolongé cirrhogène (*Le Monde médical*, 1er-15 août 1937, p. 816).

56 800 globules blancs. Elle s'est, cependant, trouvée absente chez nos deux malades.

Quant aux urines, elles contiennent, au début, des pigments et des sels biliaires, puis des pigments sans sels biliaires, puis de l'urobiline.

Deuxième étape : ***ascitique.*** — Plus ou moins tardivement, entre deux à six mois, à mesure que le foie s'atrophie, et souvent, mais non toujours, que l'ictère diminue d'intensité, apparaît *une ascite*, plus ou moins abondante. Le liquide retiré est tantôt citrin, tantôt louche. Elle peut, dans certains cas, nécessiter des ponctions évacuatrices.

En même temps, apparaissent des *œdèmes des membres inférieurs* et des lombes. La circulation collatérale fait le plus souvent défaut.

On peut observer, à cette époque, une tendance hémorragique avec ecchymoses, pétéchies, hématémèses et même hémorragies rétiniennes.

L'exploration fonctionnelle du foie accuse des signes manifestes d'insuffisance hépatique : élévation proximale, puis étalée en échelons des concentrations galactosuriques fractionnées.

En quelques semaines, la cachexie devient extrême. L'amaigrissement est rapide, et la mort survient au milieu des accidents d'intoxication nerveuse de la grande insuffisance hépatique, avec ou sans signes méningés, et pour terminer coma profond. La guérison est possible et, comme dans notre deuxième observation, Lepehne a vu disparaître l'ascite.

La *durée de la maladie* est variable :

8 semaines pour Mossé ;
6 mois pour Marchand ;
4 mois pour J.-J.-C. Delort ;
5 mois pour Chiray, Albot et Bouvrain ;
6 mois pour notre première observation ;
13 mois pour notre deuxième observation.

Les Américains Mallory, Pratt et Stengel, Judd et Beaver pensent que la maladie peut évoluer d'une façon discontinue, comme nous le voyons chez notre deuxième malade, ce qui explique sa longue durée de maladie.

LÉSIONS ANATOMIQUES. — Le plus souvent, il existe une atrophie du foie qui pèse, souvent, au-dessous de 800 grammes. Il est irrégulier, avec nodules assez volumineux, des dimensions d'un pois à une cerise.

A la coupe, le foie est ferme, d'une teinte variable du jaune au roux, et même au vert sombre. Il n'existe aucun signe témoignant d'une angiocholite.

A l'examen histologique, deux lésions s'opposent :

Une *dégénérescence parenchymaleuse*, homogène, atrophique, avec pycnose du noyau ou dégénérescence graisseuse. Elle débute souvent au centre du lobule, parfois, comme dans notre premier cas, prédominant au voisinage de l'espace porte. Les travées hépatiques peuvent être profondément

altérées, disloquées et méconnaissables. Mais il peut exister, à côté de ces cellules ou de ces zones dégénérées, des figures d'hyperplasie compensatrice, qui traduisent ce que nous avons appelé le phénomène de lysoplasie ;

Une *sclérose* qui forme de véritables cicatrices centro-lobulaires ou périportales, qui est rapide et progressive. Les travées de sclérose sont constituées de cellules jeunes, lymphoconjonctives ou fibroblastiques, avec une densité collagène variable. Elles pénètrent en pointe dans le lobule, dont elles détachent des cellules hépatiques en périphérie. Comme le signale parfaitement G. Albot, la sclérose et l'atrophie coexistent : « C'est ce qui donne aux lésions cet aspect de *destruction anarchique* caractéristique. » La densité scléreuse, son extension, sa disposition diffuse plus ou moins étendue apparaissent le fait surtout de la durée de la maladie. Mais jamais la sclérose ne prend la disposition annulaire de la cirrhose de Laënnec.

C'est donc ce que nous avons appelé, en 1931, la « cirrhose cicatricielle aiguë ».

En même temps apparaissent, nous l'avons dit, des hyperplasies cellulaires voisines par lysoplasie, mais aussi on peut voir de véritables nodules d'hypertrophie compensatrice, où les cellules hépatiques saines ne se groupent pas autour d'une veine centro-lobulaire et, correspondant à un processus réactionnel, expliquent les gros nodules qui saillent à la surface du foie.

La rate est hypertrophiée et congestive, avec une stase veineuse qui inonde les cordons et écrase les follicules.

DÉLIMITATION DE CETTE CIRRHOSE

Il n'est pas douteux que ce tableau anatomique n'est aucunement caractéristique du syndrome clinique de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. On l'observe dans des cirrhoses atrophiques subaiguës sans ictère, comme dans certains ictères graves à évolution prolongée. C'est qu'il ne s'agit pas d'un processus caractéristique. On peut le retrouver, avec des caractères histologiques à peu près semblables, dans l'ictère bénin, comme l'ont montré les biopsies de Roholm et Iversen. C'est un processus banal d'hépatite dégénérative cicatricielle. Or toute hépatite dégénérative peut, avec le temps, donner lieu à une cicatrice. Dans la cirrhose banale de Laënnec, c'est le même processus qui se produit.

J'ai, en effet, depuis 1908 (1), puis depuis 1928 (2), avec Guy Albot, soutenu, en m'aidant des documents expérimentaux et des documents

(1) N. Fiessinger, Histogenèse des processus de cirrhose hépatique (*Thèse de Paris*, 1908).

(2) N. Fiessinger et Guy Albot, Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie (Réunion plénière de la Société anatomique de Paris, 8 et 9 octobre 1929, *Annales d'anatomie pathologique*, 1929).

anatomo-pathologiques, que le début de toute hépatite cirrhogène se signale par une atteinte dégénérative des cellules hépatiques, qui résulte de l'extrême fragilité des cellules hépatiques en face d'une agression toxique ou infectieuse. « Cette altération parenchymateuse est nécessaire pour entraîner la sclérose. »

« Il y a plus, à notre avis, et nous avons parlé de *processus cicatriciel* ; celui-ci existe, sans discussion possible. On voit souvent, au moment de la sclérose constituée, enclavées dans celle-ci, des cellules hépatiques plus ou moins dégénérées, séparées de la travée, perdues dans la substance collagène : ce sont les témoins indiscutables de la destruction à ce niveau d'une partie plus ou moins grande de l'élément noble. Faire de la cirrhose une simple réaction mésenchymateuse, c'est refuser toute explication à ces constatations ; d'autre part, cette théorie ne peut tenir devant l'absence de tout tassement du parenchyme. *La cirrhose prend la place de l'élément noble*, et celui-ci disparaît par dégénérescence (1928). » En plus de ce processus, nous signalons la part de la réticulose dans l'infiltration sclé-reuse intralobulaire. Mais nous avions surtout mis en relief la part cicatricielle résultant de la dégénéresence homogène atrophique, surtout périportale. Cette manière de voir fut acceptée après nous par J.-F. Martin et Pierre Croizat (de Lyon), et encore récemment par E. Aubertin, A. Lacoste et R. de Lachaud (1), qui, avec le tétrachlorure de carbone en ingestion, observent : « Au bout de soixante, quatre-vingt-dix jours, les foies des animaux intoxiqués sont remarquables par l'existence d'une sclérose parcellaire asymétrique à point de départ péri-centro-bulbaire. Cette sclérose répond à l'évolution des zones qui ont dégénéré par nécrose dans les premiers stades de l'intoxication » (p. 288). Cette constatation histogénétique nous conduisit, avec Guy Albot, à cette conclusion que beaucoup ne comprirent pas : « *Le processus anatomique des cirrhoses est le même dans toutes les cirrhoses*, mais les étapes de sa production, les combinaisons lésionnelles, dégénérescences et régénérescences parenchymateuses, réticulose varient suivant les cas sans qu'on puisse dire formellement qu'il s'agisse de maladies différentes. » Le processus est donc le même, avec cette nuance que, dans la cirrhose de Laënnec, il évolue avec une extrême lenteur, et que l'hépatite dégénérative se produit plus lentement par foyers plus limités et par poussées fréquentes.

Entre les hépatites subaiguës avec sclérose jeune que constituent les cirrhoses de Mossé-Marchand-Mallory et la cirrhose de Laënnec banale, il n'y a de différence que l'intensité de la lésion et la rapidité de sa marche.

Nous avons tenu à séparer des atrophies subaiguës l'ictère cirrhogène ou encore la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory pour différentes raisons :

(1) E. Aubertin, A. Lacoste et R. de Lachaud, Les réactions histologiques de défense du foie au cours des hépatites toxiques expérimentales : parenchyme de luxe et réparation hépathique (*La Revue du foie*, t. II, n° 5, septembre-octobre 1943, Vigot, édit.).

1° L'ictère, au début, ne présente aucunement une allure grave. Il peut, au contraire, simuler un ictère rétentionnel calculeux, au point, comme dans nos deux cas, de nécessiter, par erreur, une intervention chirurgicale ;

2° Le processus cirrhotique s'accompagne à la fin d'une ascite, et cependant il ne s'agit pas d'une cirrhose ancienne, mais essentiellement récente, conservant le caractère d'une cirrhose cicatricielle aiguë ;

3° L'évolution en deux étapes suffit à isoler cliniquement, dans le groupe des atrophies subaiguës, ce syndrome si spécial dont le diagnostic n'est possible que devant le développement du tableau morbide en son complet.

PRONOSTIC

En comparant nos deux observations, est-il possible d'en tirer des indications pronostiques? L'une est morte, l'autre a guéri. Or, dans leur première étape, aucun symptôme ne pouvait permettre de soupçonner l'évolution ultérieure.

L'ICTÈRE, LE PLUS SOUVENT, DONNE AU DÉBUT L'IMPRESSION D'UN ICTÈRE BÉNIN. — Aucun symptôme ne permet de penser à un ictère grave, ni dans les caractères de l'ictère, qui se maintient sans changement et ne présente pas cette évolution dégressive de l'ictère grave, ni dans l'état général, aucune de nos malades n'avait été particulièrement déprimée ou surmenée, l'une à cinquante-sept ans, l'autre à seize ans, ni dans l'évolution des symptômes, pas de tendance hémorragique, pas de torpeur, ni manifestation nerveuse. Tout au plus, en les comparant, pourrait-on signaler, dans le premier cas, les concentrations galactosuriques fractionnées qui atteignent, dans les deux premières heures, 33,33 p. 1 000, dans les deux heures suivantes, 30,60 p. 1 000, pour donner une élimination globale en vingt-quatre heures de 9^{gr},85, tandis que, dans le deuxième, les premières concentrations galactosuriques des deux premières heures ne dépassent pas 6,80 p. 1 000, et des deux heures suivantes, 8,82. Dans le premier cas, l'insuffisance fonctionnelle du foie, jugée par cette épreuve, semble plus marquée que dans le deuxième. Seulement, il est courant, dans l'ictère catarrhal bénin, que ces hautes concentrations maxima soient de règle, tandis qu'au contraire, dans l'ictère grave, sous l'effet de la mauvaise absorption digestive d'une part, et d'une mauvaise élimination rénale de l'autre, il est possible d'observer des concentrations galactosuriques fractionnées voisines de la normale. Donc, même l'exploration fonctionnelle par le galactose ne permet de se diriger dans l'établissement du pronostic

Ce que nous avons constaté est admis par la généralité des auteurs, cet ictère du début ne présente aucun caractère clinique d'ictère grave, n'est grave que son évolution ultérieure.

Peut-être pourrait-on admettre, comme élément du pronostic, le carac-

tère facilement bénin de l'ictère, comme nous l'avons observé dans notre deuxième observation. J.-J.-G. Delort, au sujet de cet ictère, écrit :

« L'état général reste longtemps relativement conservé. »

Les *douleurs abdominales* seraient, peut-être, d'une plus grande utilité pour cette orientation. Nous les avons observées dans notre première observation, elles sont signalées par de nombreux auteurs (Reiche, Lepehne, Chabrol). Certes, on les observe de la même façon dans l'ictère grave aigu. Mais elles ne sont nullement caractéristiques. Nous les avons observées dans quelques cas d'ictère bénin, et elles se montrent souvent caractéristiques des ictères calculeux. Ces douleurs n'orientent pas, elles désorientent. Ce sont elles qui ont dirigé notre première malade vers l'intervention chirurgicale, car on avait pensé à un ictère lithiasique.

Il n'y a qu'un symptôme qui pourrait orienter vers ce pronostic sombre, c'est :

L'atrophie progressive du foie, ou mieux la RÉGRESSION DE L'HYPERTROPHIE DU FOIE. C'est un des signes importants qui apporte dans cet ictère la signature de l'ictère grave. Il a été signalé par presque tous les auteurs, et nous le trouvons manifeste dans notre premier cas. Seulement, l'atrophie n'a été observée qu'à l'autopsie, pour la raison que le développement de l'ascite avait, durant la vie, empêché sa constatation.

Il était peu évident dans notre deuxième observation et pouvait autoriser un pronostic meilleur.

D'ailleurs, dans l'ictère cirrhogène, ce signe est tardif.

Le pronostic ne peut donc être formulé qu'à la fin de la maladie, quand l'état général s'altère, les œdèmes apparaissent, l'ascite se développe, l'ictère diminue, les signes d'intoxication nerveuse se montrent. Il n'est donc possible que tardivement de comprendre la tournure que prennent les événements. C'est donc que, pendant longtemps, cet ictère n'est pris que pour un ictère anormalement prolongé, mais curable, on ne peut en soupçonner la nature que grâce au développement des symptômes de la deuxième étape qui caractérisent par leur apparition la maladie de Mossé-Marchand-Mallory.

TRAITEMENT

Le traitement de l'ictère cirrhogène doit comprendre deux parties : l'étape du diagnostic incertain, l'ictère prolongé, l'étape du diagnostic certain, l'ascite et les signes de cirrhose.

PREMIÈRE ÉTAPE : ***période ictérique.*** — Comme pour le traitement de tout ictère, le traitement comprend deux parties : ce qu'il ne faut pas faire et ce qu'il faut faire.

Ce qu'il ne faut pas faire. On ne doit prescrire à ces malades qu'une médication atoxique. C'est dans ce but que, même soupçonnerait-on une participation syphilitique, on ne doit pas avoir recours aux arséno-

benzols. Ayant observé plusieurs fois une intolérance au calomel, j'ai pris l'habitude de ne jamais le prescrire. Si on doit les opérer, il est nécessaire de rejeter l'emploi comme anesthésique du chloroforme. En somme, il faut, autant que possible, respecter les cellules restantes et protéger, ainsi, la récupération fonctionnelle et anatomique du parenchyme.

Ce qu'il faut faire. Avant tout, un traitement médicamenteux anodin : eau de Bourget, gouttes de teinture de belladone et jusquiame avant les repas, poudres alcalino-terreuses après les repas, cholagogues végétaux comme le boldo, le combretum, ou l'artichaut, un régime lacto-végétarien fortement chargé en glycides, en proscrivant, pendant l'évolution de la maladie, les protides animaux, et en particulier la viande. On pourra, au début, pratiquer des tubages duodénaux avec injection duodénale de sulfate de magnésie à 20 p. 100, qui, s'ils ne ramènent pas de bile, seront supprimés de façon à ne pas fatiguer les malades. L'injection d'extrait hépatique ne sera recommandée que si on commence à soupçonner une insuffisance fonctionnelle du foie. Enfin, le repos absolu au lit doit constituer la base essentielle du traitement, pour éviter la fatigue de l'orthostatisme et de la marche.

Deuxième étape : ***période ascitique.*** — Rapidement, alors, se manifestent les signes importants de déficience fonctionnelle du foie. La base du traitement est alors représentée par le glucose : ingestions sucrées, glucosées ou lactosées, injections sous-cutanées de sérum glucosé isotonique (500 centimètres cubes par jour), goutte-à-goutte rectal de sérum glucosé isotonique (un litre), injections veineuses quotidiennes de 20 centimètres cubes de sérum glucosé hypertonique à 20 p. 100.

On peut associer à ce traitement une injection quotidienne d'insuline, à la condition de ne pas dépasser la dose de 10 unités. Le traitement glycidique, en aidant à la charge en glycogène du foie, constitue la meilleure façon d'augmenter la résistance fonctionnelle de cet organe.

Enfin, il faut avoir recours aux injections sous-cutanées d'extraits hépatiques concentrés, qui, dans une certaine mesure, peuvent être utiles pour activer l'hépatopoïèse compensatrice.

Eppinger (1), au cours de l'ictère grave, a fait pratiquer trois splénectomies, mais elles se sont terminées par la mort. Ces sujets ont une résistance très diminuée et ne peuvent supporter une intervention chirurgicale, à cette époque du moins, car, dans la première étape, nos malades ont parfaitement supporté l'intervention chirurgicale sur leurs voies biliaires.

L'alimentation sera liquide : boissons lactosées et sucrées, lait étendu d'eau alcaline, café, mais il faut proscrire les boissons alcooliques.

Tout le traitement se borne donc à chercher à récupérer du parenchyme sain, dans la mesure où c'est possible. Nous avons réussi dans notre

(1) Eppinger, *Die Leberkrankeiten*, Springer, édit., Vienne, 1937.

deuxième cas, en forçant la note du traitement glycidique et opothérapique. Malheureusement, dans le plus grand nombre des cas, la marche de la maladie est inexorable, et la marche vers la grande insuffisance hépatique rapide, inévitable, et même foudroyante. Le capital hépatique est, depuis longtemps, compromis, et, au moment où intervient la thérapeutique, la faillite fonctionnelle est définitivement consommée.

LES CIRRHOSES INFANTILES [1]

Les cirrhoses de l'enfant sont rares. Leur existence pose, cependant, un problème pathogénique troublant. L'alcoolisme et même la syphilis sont rarement en cause. Il faut ainsi reconnaître, avec Robert Debré, que, dans de nombreuses circonstances, la nature syphilitique de la cirrhose ne trouve pour s'appuyer que des assises fragiles et purement imaginatives.

OBSERVATION

En 1938 (2), je rapportais, à la Société médicale des hôpitaux, le début de l'observation du jeune garçon qui fera le sujet de cette leçon :

A cette époque, il avait neuf ans. Je le suis depuis novembre 1934. Son père et sa mère sont bien portants, leurs Wassermann, Hecht et Kahn, faits en 1927 et en 1934, se sont toujours montrés négatifs. Les grands-parents sont de même indemnes ; le grand-père, atteint autrefois de rhumatisme articulaire aigu, porte une lésion cardiaque; la grand'mère a présenté une tuberculose osseuse.

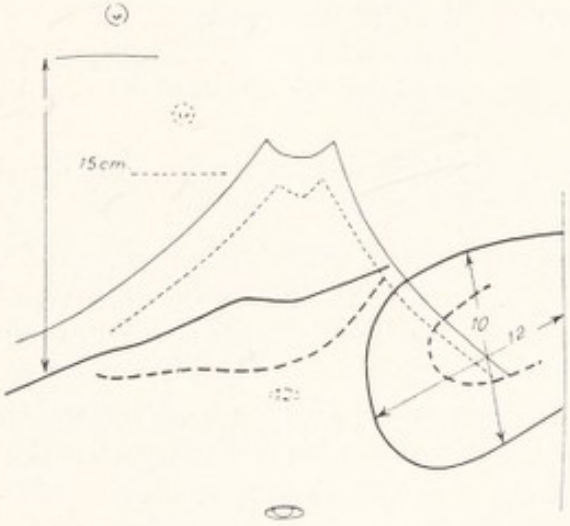


Fig. 110. — Diagramme hépato-splénique. - - - 19 déc. 1934, six ans. —— 22 déc. 1943, quinze ans.

Jean-Claude naît en 1928. A l'âge d'un an, il fait une entérite et, à cette époque, on constate chez lui un gros foie que l'on classe délibérément dans le cadre des hépatites spécifiques. On le traite sans succès par un sirop iodo-ioduré. A l'âge de six ans, le professeur Gougerot, devant la négativité de l'examen du sang et l'échec du traitement spécifique, nous envoie ce petit malade. La mère, en 1920, 1923, 1924, avait bien fait trois fausses couches, mais non spontanées.

L'examen du petit malade, en novembre 1934, nous fait découvrir un gros foie dur débordant largement le rebord costal de 5 centimètres et mesurant 11 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La rate, volumineuse et dure, déborde nettement le rebord costal sur 3 centimètres. Rien d'autre à signaler. L'abdomen est souple et exempt d'ascite

L'examen du sang, fait à cette époque, révèle une légère anémie de 3 800 000, avec 5 900 globules blancs : polynucléaires neutrophiles, 26 ; éosinophiles, 3 ; mononucléaires, 71.

(1) Cf. du 22 janvier 1944.

(2) N. Fiessinger, A propos des cirrhoses infantiles (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 27 mai 1938, n° 19).

De 1934 à 1938, nous avons suivi régulièrement cet enfant. Après un certain retard, il a grandi et mesure 1m,29 à neuf ans et demi. Il a fait une scarlatine en 1936, des panaris en 1937, une rubéole en 1938. Il pèse, en 1938, 24kg,400. Son foie est toujours gros, mais régulier, il mesure 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Sa rate, toujours dure, déborde de 3 centimètres le rebord costal. Il est intelligent et joueur, fait sans difficulté sa classe de sixième. Rien d'autre à signaler. Les urines sont normales. Comme stigmates, nous ne trouvons à signaler, au niveau des dents, que des tubercules de Carabelli et que l'absence actuelle de canines (mais l'enfant n'a que neuf ans).

En comparant les calques pris aux différents âges de ce malade, nous voyons que le foie et la rate ont gardé approximativement les mêmes dimensions par rapport à l'ombilic, mais le foie a nettement augmenté de volume eu égard à l'élargissement et au développement de la cage thoracique.

L'anémie du début a disparu rapidement. Le 10 janvier 1934 : 4 820 000 globules rouges ; 2 000 globules blancs ; polynucléaires neutrophiles, 30 ; éosinophiles, 6 ; grands mononucleaires, 2 ; grands lymphocytes, 10 ; lymphocytes, 42.

L'insuffisance fonctionnelle du foie est réduite : pas d'urobilinurie.

Épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées (24 décembre 1934), 20 grammes de galactose :

1.....	120 cm³.	16,5 p. 1 000	1,980
2.....	37 —	4,7 —	0,173
3.....	80 —	0 —	0
4.....	280 —	0 —	0
			2,153

Donc, forte concentration précoce et chiffre global élevé prouvant une atteinte certaine du parenchyme.

La glycémie à jeun est de 1gr,10, le 10 janvier 1935.

La courbe glycémique, établie après ingestion de 20 grammes de glucose, le 2 décembre 1937, au microdosage montre :

Avant, 0,65 ; une demi-heure après, 0,80 ; une heure après, 1,60 ; une heure et demie, 1,43. Pas d'acétonurie à jeun.

Donc, aucun signe d'hépatite polycorique.

Ces épreuves d'exploration, de même que l'évolution clinique, telles que nous les avons réunies avec Robert Messimy, *ne témoignent donc que d'une atteinte minime des fonctions hépatiques.*

Cet enfant a été traité par des séries d'acide ascorbique par voie buccale et par des injections d'hormone gonadotrope, qui ont nettement activé sa croissance, sans rien changer à l'hypertrophie relative de son foie.

Le 9 mai 1938, il a neuf ans et demi, il fait une rubéole sans aucune complication, son foie ne réagit pas.

Il se porte bien depuis cette époque, mais se développe mal.

Le 22 octobre 1943, le lendemain d'une vaccination diphtérique et tétanique, il se plaint de nausées, de céphalée, et le soir, s'étant couché, il est pris, vers 22 heures, d'un vomissement abondant d'aliments mélangés à du sang, de deux litres environ. Une heure plus tard, nouveau *vomissement contenant uniquement du sang.* Les jours suivants, il ne vomit plus, mais rejette du melæna et présente une extrême fatigue.

Du 28 octobre au 5 novembre, il reste encore à la chambre. Je le vois encore anémié le 5 novembre et lui conseille encore un repos de quinze jours avant son entrée à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

Quand nous le voyons, le 21 novembre 1943, il est encore anémié. La peau et les muqueuses sont encore décolorées. Il s'agit d'un enfant mal développé. Il mesure $1^{m},49$ et pèse 36 kilogrammes. De constitution maigre, il présente encore tous les signes de l'infantilisme. Pas de poils ni au pubis, ni aux aisselles. La verge est petite et conserve un phimosis infantile. Il n'a pas fait sa puberté, et rien ne permettrait de supposer qu'il a quinze ans.

Il porte des lunettes pour une myopie.

L'examen de l'abdomen fait constater une augmentation de volume des régions épigastriques au point d'élargir notablement la base du thorax. Il existe une légère circulation collatérale, mais pas d'ascite.

Le foie est nettement augmenté de volume, il mesure 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Sa surface est régulière, sa consistance n'est pas très dure, mais on accroche facilement son bord inférieur.

La rate est nettement accessible au-dessous du rebord costal. Elle déborde ce rebord costal de 5 centimètres et mesure, de la ligne axillo-iliaque de Chauffard à son sommet, 12 centimètres et 10 centimètres d'axe transversal.

La pointe du cœur bat dans le cinquième espace intercostal, les bruits sont normaux, la tension artérielle est à 12-8.

Rien aux poumons. Rien au système nerveux. Pas de température.

DISCUSSION DU DIAGNOSTIC

Dès le début de cette observation, nous avons réuni tous les arguments qui nous permettaient d'affirmer, chez cet enfant, l'évolution d'une cirrhose du foie. Dès le début, le foie est gros et dur, et la rate déborde nettement le rebord costal.

Nous avons vu que rien dans les antécédents, rien dans les stigmates, sauf une tubercule de Carabelli, rien dans la réaction de Wassermann, du sujet, de son père et de sa mère, ne permet de soupçonner une *syphilis du foie*. D'ailleurs, c'est à cause de l'échec du traitement spécifique que le professeur Gougerot m'a envoyé ce malade.

La *maladie de Minkowski-Chauffard* ne peut non plus être invoquée. Il n'y a pas d'ictère, l'examen du sang ne fait pas découvrir de microsphérocytose et, enfin, le foie est trop volumineux et trop dur.

Il faudrait penser aux *maladies de surcharge* qu'Eppinger classe sous le nom de thésaurismoses.

Tout d'abord les *lipoïdoses*. La *maladie de Gaucher*, pour la même raison, trop gros volume du foie, pouvait être éliminée, et puis c'est une maladie familiale. La pigmentation de la peau, les adénopathies superficielles et les manifestations osseuses et radiologiques aideront au diagnostic de cette maladie, dont la substance d'infiltration est une cérasine : $C^{47}H^{9}O^{8}N + H^{2}O$.

La *maladie de Niemann et Pick* intéresse plutôt le nourrisson, mais elle est rare et ne permet pas la survie. Sa substance d'infiltration est une phosphatide.

La *dégénérescence graisseuse du foie* peut être éliminée à cause de la consistance trop dure du foie, et la *dégénérescence amyloïde* à cause de l'absence de suppuration et la longueur de l'évolution.

La *surcharge glycogénique*, ou maladie de von Gierke, que Robert Debré classe dans les polycories, s'accompagne bien d'un gros foie, mais sans grosse rate, avec une répartition anormale des graisses de couverture. L'élément important de cette maladie consiste dans un trouble du métabolisme des hydrates de carbone, que nous avons cherché en vain, au début, chez notre malade : hypoglycémie à jeun, acétonurie à jeun, absence d'hyperglycémie provoquée.

Apposée à ces maladies de surcharge, je vous signalerai encore une sclérose hépatique du nouveau-né, qui n'est, en réalité, pas une cirrhose : l'*angiosclératoplastose* du professeur Maurice Favre, de Lyon, dont Henriette Fiessinger a fait le sujet de sa thèse (1). Cette affection se traduit, chez ce nouveau-né, par une angiomatose cutanée et muqueuse, avec ulcérations, qui se termine rapidement par la mort. A l'autopsie, on découvre au niveau du foie une sclérose de l'espace porto-biliaire sans désintégration du lobule, donc sans cirrhose. Une sclérose de même nature se retrouve dans les poumons et dans la rate. Mais cette sclérose n'est pas une cirrhose et n'est, en somme, qu'une découverte anatomique chez des nouveau-nés à mort rapide.

Il s'agissait donc bien d'une cirrhose infantile, sans ictère, avec splénomégalie. Or cette dernière lésion, au cours de son histoire, augmente d'importance, elle domine le tableau clinique. Le foie n'augmente ni de volume, ni de dureté. Il ne se produit ni ascite, ni circulation collatérale. Et l'hémorragie digestive qui apparaît en dernier lieu peut aussi bien résulter du gros foie que de la grosse rate. C'est bien pourquoi, dans le but de fixer la part du foie et de la rate dans le déterminisme de cette hémorragie, nous avons de nouveau fait entrer ce malade dans le service. Il s'agit, en effet, de fixer l'intégrité fonctionnelle du foie pour savoir si on peut pratiquer sans inconvénient une splénectomie.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Exploration hépatique.

Rose bengale, 2,15 par litre.

Concentrations galactosuriques fractionnées (27 novembre 1943) :

1.....	175 cm³.	1,37	p. 1 000	0,239
2.....	190 —	0	—	0
3.....	185 —	0	—	0
4.....	125 —	0	—	0

(1) Henriette Fiessinger, L'angiosclératoplastose. Angiomatose cutanée muqueuse et scléroses viscérales associées. A propos de trois cas d'angiomatose nouvelle observés chez des nouveau-nés (*Thèse de Lyon*, 1942).

Bilirubinémie, 11 milligrammes par litre.
Urobilinurie, +.
Cholestérolémie, 1,40.
Glycémie, 1 gramme.
Fonction uréogénique :

Sang :

Urée xanthydrol, 0,265 ;
Azote uréique, 0,123 ;
Azote total non protéique, 0,270 ;
Azote résiduel, 0,147.

Urines :

Urée, 19,85 ;
Azote uréique, 9,35 ;
Azote total, 11,76 ;
Azote résiduel, 2,51 ;
$\frac{\text{Azote urée}}{\text{Azote total}}$, 78,6 p. 100.

De ces analyses, il résulte que *la cirrhose résiduelle décelable par le rose bengale, encore élevé à 2,15, s'accompagne bien d'une légère bilirubinémie avec urobilinurie, mais que la fonction galactopexique est normale, que la fonction uréogénique est normale, donc que le potentiel parenchymateux est satisfaisant.*

Examens hématologiques :

Hémogramme : globules rouges, 3 650 000 ; hémoglobine, 85 ; globules blancs, 5 840. Polynucléaires neutrophiles, 62, éosinophiles, 2 ; lymphocytes, 13 ; grands lymphocytes, 20 ; monocytes, 3.

Myélogramme : poly-neutro, 60 ; éosino, 4 ; mono, 0 ; indifférenciés, 10 ; promyélo, 5 ; myélo-neutro, 3 ; myélo-éosino, 6 ; métamyélo, 12.

Série rouge, p. 100 : proérythro-baso, 10 ; érythro-ortho, 25 ; normoblastes, 70.

Splénogramme : poly-neutro, 48 ; mono, 1 ; grands lymphos, 0 ; petits lymphos, 45 ; splénocytes, 4.

En somme, légère anémie avec réaction érythroblastique médullaire et réaction polynucléaire splénique, toutes réactions prouvant un processus réactionnel anémique.

Reprenons tous ces examens. Tout d'abord, l'hémogramme nous montre que notre malade est encore anémique. Cette anémie, comme le prouve son myélogramme, est en pleine réparation normoblastique. C'est la raison qui nous fait retourner ce malade chez lui pour instituer un traitement anti-anémique avant d'intervenir.

C'est qu'en effet l'examen du foie, sauf pour le rose bengale, dont le chiffre 2,15 prouve l'existence d'une légère cirrhose résiduelle, et pour une légère bilirubinémie avec faible urobilinurie, se montre normal pour sa fonction galactopexique, cholestérolique, glycogénique et uréogénique (azote résiduel du sang normal, rapport azoturique normal).

Il apparaît donc nettement que ce malade peut être justiciable d'une splénectomie, qui pourra, dans une mesure dont nous ne pouvons fixer l'efficacité, d'une part, permettre la puberté de ce malade, d'autre part,

empêcher la réapparition de ses hémorragies et enrayer la marche de cette cirrhose.

Il est, en effet, prouvé par la clinique, d'une part, et par l'expérimentation, de l'autre, qu'une splénomégalie chronique peut être la source d'un processus cirrhogène. Chauffard, puis Gilbert en France, Eppinger en Autriche ont décrit cette corrélation hépato-splénique. Avec mes élèves et collaborateurs, A. Ravina et Jovin, H.-R. Olivier, puis Gajdos, j'ai montré que, lorsqu'on réalise expérimentalement une sclérose cicatricielle splénique, il en résultait toujours, tout d'abord, une hépatite dégénérative, ensuite une sclérose hépatique à prédominance au début de réti-

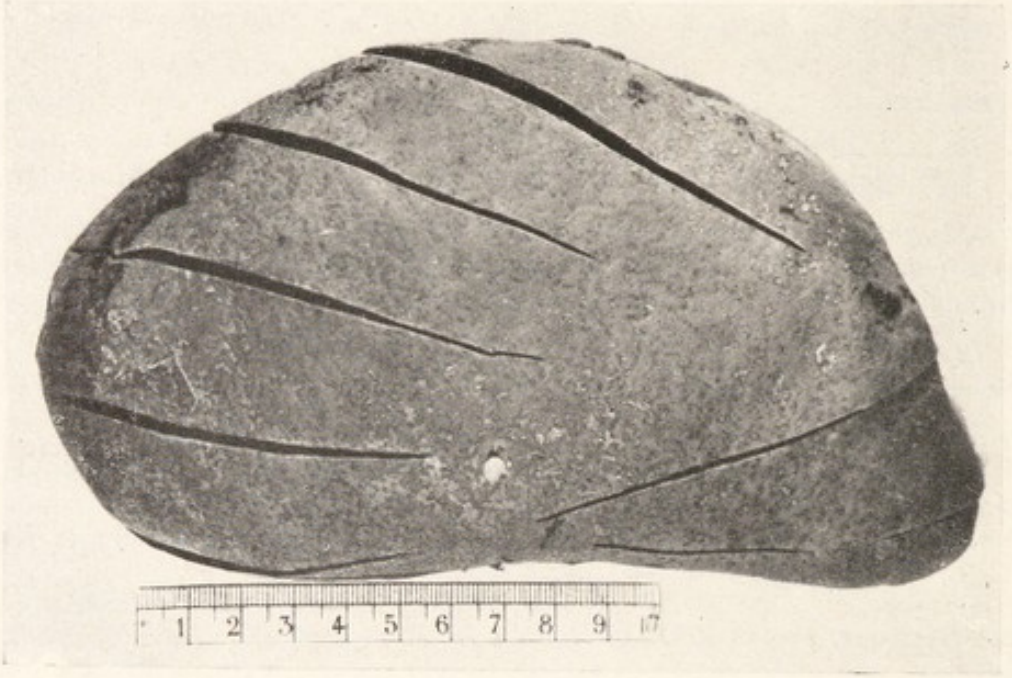


Fig. 111. — Aspect de la rate enlevée à l'âge de quinze ans.

culose (1). Si une lésion de cet ordre peut créer une sclérose hépatique, on comprend qu'une cirrhose, ayant d'abord créé la splénomégalie, puisse en recevoir le contre-coup sous l'effet d'une accentuation du processus cirrhotique.

Le 10 janvier 1944, le jeune Jean-Claude, remis de son anémie, vient nous retrouver dans le but d'être opéré de splénectomie. Son foie et sa rate sont dans le même état. Rien n'est changé dans son aspect extérieur, malgré une bonne alimentation ; il reste petit et infantile. Son poids est de 37 kilogrammes. Il mesure $1^{m},50$. Son temps de coagulation est à quatre minutes ; son temps de saignement à sept minutes ; son lacet est négatif. L'hémogramme est satisfaisant :

(1) Voir en particulier, dans *Diagnostics difficiles*, p. 151 : Splénomégalie cirrhogène et albuminurie.

11 janvier 1944 : globules rouges, 4 210 000 ; globules blancs, 4 000 ; réticulocytes, 0,01 p. 100.

Poly-neutro, 60 ; éosino, 3 ; mono, 11 ; grands lymphos, 6 ; lymphos, 20.

OPÉRATION. — Nous le passons dans le service de la Clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu, où il est opéré, le 15 janvier 1944, sous anesthésie au protoxyde d'azote-éther, par le professeur Pierre Brocq, assisté du professeur agrégé Jean Gosset. Pour obtenir une spléno-contraction, on a fait précéder l'opération d'une injection sous-cutanée d'un milligramme d'adrénaline. L'incision de la paroi est compliquée par une abondante circulation collatérale. La splénectomie est faite sans difficulté et fait retirer une rate congestive de 550 grammes, mesurant comme dimensions 18 centimètres sur 11. Le foie apparaît granulé, irrégulier, sillonné de petites cicatrices et nettement augmenté de volume. Une petite partie au bord antérieur est recueillie pour examen histologique. Il existe une distension considérable du système veineux abdominal, et on ne retrouve au niveau de l'estomac et du duodénum aucune trace d'une ulcération sous-jacente (voir fig. 111).

Les suites opératoires sont des plus simples. Le malade ne présente ni anémie, ni fièvre consécutives, et ne se plaint d'aucun symptôme fonctionnel. Je vous le présente actuellement, huit jours après son opération, guéri, en bon état général et sans anémie importante. Nous espérons que sa splénectomie mettra fin à ses hémorragies digestives et permettra au foie une plus parfaite évolution fonctionnelle. L'avenir seul nous fixera sur l'utilité de cette opération (1).

EXAMENS HISTOLOGIQUES. — Nous avons pu examiner le foie et la rate.

EXAMEN BIOPSIQUE DU FOIE. — Les coupes pratiquées montrent au plus haut point, en raison du prélèvement fait au bord du foie, les lésions d'une cirrhose. Presque toute la coupe est formée, en effet, de tissu fibreux. Il s'agit d'un tissu fibreux formé de collagène peu dense, chargé en certains points d'îlots lymphoconjonctifs assez clairsemés et surtout de fibroblastes. Ce tissu fibreux contient d'assez nombreux néocanalicules biliaires. Dans ce tissu fibreux sont répartis des amas arrondis de cellules hépatiques où l'on ne peut saisir aucune ordination lobulaire. Les cellules hépatiques, au voisinage du tissu fibreux, sont frappées de dégénérescence homogène avec tendance atrophique du cytoplasme et parfois pycnose du noyau souvent en aspect étoilé. Plus loin, les cellules hépatiques sont normales, avec un cytoplasme clair et un noyau riche en chromatine. Les cellules de Kupffer ne sont pas particulièrement augmentées ni de

(1) Le 10 juillet 1945, donc dix-sept mois après l'opération, nous voyons notre malade complètement transformé. Ses poils pubiens et axillaires ont poussé. Il se développe et a fait sa puberté ; les organes génitaux ont un aspect normal ; il a grandi de 10 centimètres et engraissé de 7 kilogrammes. Son anémie a entièrement disparu.

nombre, ni de volume. Sauf la faible densité du tissu fibreux et l'état normal des plages cellulaires, la disposition annulaire du tissu fibreux et la segmentation du lobule font penser à une cirrhose de Laënnec.

Examen histologique de la rate. — Il existe encore d'assez nombreux corpuscules de Malpighi à centre clair dont les cellules ont un aspect particulièrement normal et jeune. Les artères voisines ont souvent une surcharge hyaline de leur paroi. La lésion domine dans la pulpe et rappelle celles que l'on observe dans les splénomégalies fibreuses et dans la maladie de Banti. Les sinus sont congestifs, mais pas particulièrement dilatés. Les cordons de Billroth sont infiltrés de fibroblastes nombreux et le tissu fibroblastique, par endroits, dessine des cavités remplies par des cellules lymphatiques ou des macrophages pigmentaires. Mais il n'existe que très peu de collagène. Il s'agit donc d'une rate congestive, avec infiltration fibroblastique de la pulpe.

En somme, les examens histologiques du foie et de la rate nous apportent confirmation de nos prévisions. Le foie est bien atteint de cirrhose, et celle-ci, quoique jeune comme densité collagène, a nettement la disposition annulaire et dissociante de la cirrhose de Laënnec. Le parenchyme, réduit en petits amas de cellules hépatiques, présente à la fois des cellules dégénérées voisines de la cirrhose extensive et normales à plus grande distance. Rien ne permet de penser à une particulière réaction des cellules de Kupffer. La présence des néocanalicules biliaires témoigne du double processus de canalicules de communication et de canalicules de néoformation que nous avons décrit dans la cirrhose expérimentale avec Mme L. Roudowska, en 1914. En somme, cirrhose jeune, banale, sans aucun caractère spécial.

Or cette cirrhose est réunie à une splénomégalie qui n'a pas le caractère histologique d'une splénomégalie secondaire à une cirrhose, mais bien celui d'une splénomégalie primitive du type maladie de Banti, avec ce caractère d' « activité réactionnelle du mésenchyme splénique » sur lequel a insisté Robert Messimy (1).

Il y a donc coexistence avec retentissement réciproque des deux processus, cirrhose hépatique et splénomégalie fibreuse, comme si la même cause avait touché concomitamment les deux organes au début. Ultérieurement, la corrélation entre le foie et la rate assure la répercussion du foie sur la rate, comme de la rate sur le foie.

LES CIRRHOSES INFANTILES ET LES PROBLÈMES QU'ELLES POSENT

Les cirrhoses infantiles posent surtout des problèmes pathogéniques. Si l'on admet qu'en général, à l'origine des cirrhoses de l'adulte, on trouve des intoxications longuement prolongées, comme l'est l'intoxication

(1) Robert Messimy, Les réticulo-fibroses de la rate (*Thèse de Paris*, 1936).

alcoolique par les apéritifs ou les spiritueux, ou des infections chroniques, comme la syphilis, chez l'enfant le problème pathogénique est plus complexe, puisque la précocité de la maladie empêche le jeu du facteur primordial dans le déterminisme des cirrhoses : le temps.

POURCENTAGE RELATIVEMENT A LA TOTALITÉ DES CIRRHOSES. — La Ire Conférence de pathologie géographique de Genève (octobre 1931) nous apporte les éléments précis sur cette fréquence envisagée dans le monde entier. Le rapport de de Josselin de Jong (1) nous donne les chiffres suivants, qui témoignent en somme de la rareté de la cirrhose infantile :

Hongrie, 2,2 p. 100 (Koloman Buday).
Tchécoslovaquie, 1 p. 100 (Ghon), 4 cas sur 5 498 autopsies d'enfants de 1910 à 1930; Kimla (Karlovy, Univ. Prague), en quarante-sept ans, sur 55 000, 318 cirrhoses infantiles.
Croatie, 3 p. 100 (Saltykov).
Autriche, 6,25 p. 100 cirrhoses.
Hollande, 1,5 p. 100 cirrhoses.
États-Unis, 4,4 p. 100 cirrhoses (Baltimore).
Japon, 1,1 p. 100 cirrhoses.
Indes hollandaises, 0,5 p. 100 cirrhoses.
Italie, 6 cas sur 625 autopsies correspondant à 4 500 malades (Buonocore).

En somme, par rapport aux cirrhoses de l'adulte, le pourcentage des cirrhoses infantiles oscille entre 1 et 6 p. 100; par rapport aux autopsies d'enfants, de 1 p. 100 à 1 p. 1 000 suivant les régions.

LES CAUSES CONNUES. — La syphilis a été souvent incriminée. Marcel Pinard (2) est même allé jusqu'à considérer toutes les cirrhoses comme de nature syphilitique. Mais cette affirmation n'est pas solidement établie. Robert Debré s'est élevé contre cette manière de voir. Dans notre cas, nous avons vu qu'il ne peut être question de syphilis : aucun stigmate, aucune positivité de la réaction de Bordet-Wassermann chez le malade et ses parents.

L'alcoolisme est possible. Il est évident dans une observation de Novicki (Lwow) chez un enfant de cinq ans. M. Caussade, Mme Karlin et M. Roussel (de Nancy), au cours d'une cirrhose ascitique chez une fillette de dix ans, apprennent que la mère donnait à sa fille, comme tonique, des petites doses journalières d'alcool dilué dans de l'eau. Trois mois avant l'ascite, l'enfant s'était mise à faire son mélange elle-même et, y trouvant du goût, prenait de l'alcool pur. A côté de cet abus, elle prenait encore du vin au cours de ses repas et, depuis sa maladie, un peu de cham-

(1) R. de Josselin de Jong, Leberzirrhose (*Comple rendu de la Ire Conférence internationale de pathologie géographique*, Genève, 8 à 10 octobre 1931, p. 43).
(2) Marcel Pinard, L'origine syphilitique de certaines cirrhoses infantiles (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 16 octobre 1931, p. 1523).

pagne. Mlle Pognan rapporte une observation du Dr Janet d'une fillette de huit ans qui, envoyée en Normandie, prend après chaque repas une cuillerée à café de calvados dans de l'eau, et ceci pendant quatre mois, avant l'apparition d'une cirrhose hypertrophique avec ascite.

Sur 36 cas de cirrhose infantile, Calom et Safro retrouvent l'alcoolisme sept fois, soit environ 20 p. 100.

Lancereaux, autrefois, a étudié une intoxication alcoolique particulièrement prolongée chez l'enfant. A deux ans, sa mère lui fait absorber de grandes quantités de vin, jusqu'à un litre par jour ; à sept ans, apparaissent des troubles digestifs, que la mère traite avec de l'alcool de menthe ou de la chartreuse. A quatorze ans, elle a une cirrhose typique avec nanisme, puisqu'elle ne mesure pas un mètre.

Dans notre observation, nous avons cherché en vain cette cause cirrhogène.

Buonocore (de Naples) (1) pense que l'action nocive de l'alcool est exagérée par des carences alimentaires, mais qu'il faut aussi réserver une place importante au paludisme.

Enfin, Rezek insiste sur la part qui peut revenir dans le déterminisme de la cirrhose des nouveau-nés, aux Indes, aux *épices* sous forme de poivre, moutarde, carry. La cirrhose infantile est particulièrement fréquente aux Indes : Mukherjee en enregistre 274 cas de 1921 à 1927; Narayanamurthi et Tirumurti, 120 cas en trois ans; Iyer, 59 cas en quatre ans. En 1907, à Calcutta, 630 enfants sont morts de cirrhose.

La maladie est plus fréquente chez les Indous que chez les Musulmans. Les castes supérieures, et surtout les Brahmanes, paient un lourd tribut à la maladie. Les facteurs étiologiques de cette cirrhose indoue sont vraisemblablement multiples, mais l'abondance d'une nourriture épicée constitue le facteur le plus vraisemblable de cette cirrhose. Rezek a fait des expériences sur l'animal, dont nous parlerons plus loin, et qui confirment l'importance fournie par les épices dans le déterminisme de ces cirrhoses.

Cette cirrhose indoue pose dans toute son acuité le problème du facteur déterminant. Il existe en Europe un foyer de cirrhose infantile analogue à celui des Indes, c'est le foyer tyrolien. Fritz Shuler en réunit 99 observations, dont 22 autopsies. Cette maladie frappe particulièrement une région écartée du Tyrol et se rencontre plus spécialement chez les enfants de paysans. On ne peut invoquer ni l'alcoolisme, ni la tuberculose, ni la syphilis, ni une alimentation épicée; les enfants sont nourris, qu'ils soient au sein ou à l'allaitement artificiel. Aussi Shuler se trouve-t-il orienté vers une *cause infectieuse*.

Deux observations sont rapportées à l'appui de cette manière de voir :

Une sage-femme perd son enfant de cirrhose; les enfants de trois femmes qu'elle a accouchées pendant la maladie de son enfant moururent de cirrhoses.

(1) Buonocore, *Pediatria*, août 1939, XLVII, n° 8, p. 629-692.

Une femme a en nourrice trois enfants de mères différentes; ils meurent tous trois de cirrhose.

De même, le rôle de l'infection est dégagé aux États-Unis par Moon, Mac Mahon et Mallory. Moon retrouve dans le foie et la rate de deux enfants de douze et quatorze ans, atteints de cirrhose, du streptocoque qui se montre pathogène pour le lapin sans déterminer l'apparition de cirrhose.

Mac Mahon et Mallory affirment aussi, au cours de 5 cas d'hépatite aiguë ou chronique, la participation du streptocoque.

A vrai dire, la pathogénie de ces cirrhoses infantiles peut être infiniment variée. Dans mon rapport à la Conférence internationale de pathologie géographique de Genève, je rapportais, en 1931, la statistique de Fujinami sur 55 cas de cirrhoses au-dessous de quinze ans :

11 cirrhoses de Laënnec ;
2 maladies de Banti ;
2 cirrhoses après atrophie jaune aiguë ;
2 cirrhoses atypiques ;
2 cirrhoses cardiaques ;
12 cirrhoses biliaires ;
17 cirrhoses syphilitiques ;
2 cirrhoses dues à la distosomiase ;
4 cirrhoses dues à la schistosomiase.

LA FORME FAMILIALE. — Enfin, il faut joindre à ces conditions étiologiques la nature nettement *familiale* de certaines cirrhoses infantiles. Une élève du professeur Debré, dans sa thèse, Mlle Clothilde Pognan (1), vient de faire une étude parfaite de ce sujet et, avec Robert Debré et Seringe (2), conclut que cette maladie qui, dans ces circonstances, se montre congénitale est due à une altération des génotypes : « L'étude génétique de son mode de transmission plaide en faveur d'une hérédité mendélienne à caractère récessif. La preuve absolue ne peut en être apportée, et l'hypothèse d'une hérédité dimérique ne doit pas être écartée. Il est possible qu'il faille l'action conjuguée de deux gènes pour que la maladie apparaisse. »

Enfin, il existe des cirrhoses infantiles qui ne sont ni syphilitiques, ni tuberculeuses, ni alcooliques, ni paludéennes, ni familiales. La cause en reste inconnue. Chez l'adulte, à Genève, j'évaluais le taux de ces cirrhoses de cause inconnue au taux de 10 à 15 p. 100. Chez l'enfant, ce taux peut être élevé à 20 p. 100. L'observation que nous avons rapportée en est un exemple. C'est la grande inconnue de l'étiologie des cirrhoses. Je crois qu'elle enveloppe d'ailleurs l'histoire des cirrhoses familiales, car on ne comprend pas cette hérédité mendélienne, défendue avec talent par Debré

(1) Clotilde Pognan, Les cirrhoses hépatiques familiales (*Thèse Paris*, 1943).

(2) Robert Debré et Seringe, Cirrhose hépatique familiale avec ictère chronique chez trois enfants d'une même fratrie ; sclérose du foie, maladie du génotype (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 54, 10 juin 1938, p. 1051).

et ses élèves, qui vient de père et mère également indemnes de cirrhoses. Quand on parcourt les 42 observations de Mlle Clotilde Pognan, l'absence d'antécédents cirrhotiques des pères et mères s'observe au moins dans vingt-quatre cas où ces antécédents sont connus et certains. Dans trois cas seulement, il existe chez les parents une manifestation hépatique :

Maladie de Rendu-Osler avec hépatomégalie de la mère (obs. VI) ;

Ictère chronique avec gros foie (obs. VII) ;

Cirrhose alcoolique avec ascite (obs. XIII).

La notion d'hérédité n'est aucunement prouvée, et l'absence de cirrhose, par contre, chez les enfants des cirrhotiques apporte une preuve inverse dans le même sens. La notion de coexistence de cirrhose chez des frères et des sœurs semble prouver ou bien que dans l'alimentation se retrouve une cause cirrhogène, ou bien que ces enfants se sont communiqué un virus cirrhogène. Avancer plus loin dans ces hypothèses est dangereux, car on ne connaît rien des causes cirrhogènes qui interviennent sur ces enfants. On peut facilement conclure, à la façon de Buonocore, qu'il s'agit d'un état miopragique constitutionnel, préparant le terrain et favorisant l'action des facteurs cirrhogènes, ce qui, somme toute, ne veut rien dire, mais mesure en termes confus la parfaite obscurité du problème.

DESCRIPTION CLINIQUE

L'évolution d'une cirrhose infantile se fait suivant différents modes :

1° Cirrhose anascitique, anictérique avec splénomégalie ;
2° Cirrhose ascitique ;
3° Cirrhose ictérique ;
4° Dégénérescence hépato-lenticulaire.

Nous serons bref sur ces descriptions, nous bornant à mettre en relief leurs caractères principaux.

1° **CIRRHOSE ANASCITIQUE, ANICTÉRIQUE AVEC SPLÉNOMÉGALIE.** — C'est le cas pour notre petit malade.

Il présente :

D'une part, un tableau abdominal constitué par un gros foie dur à bord facilement tranchant, descendant nettement dans l'abdomen, et une grosse rate nettement accessible sous le rebord costal. Pas d'ascite, pas de circulation collatérale. Pas d'ictère cliniquement diagnostiquable par l'examen des urines ;

D'autre part, des troubles de développement, retard de la puberté, persistance d'un infantilisme gracile avec retard de la croissance ;

Puis, tôt ou tard, hémorragies digestives, comme celles que l'on observe dans les splénomégalies fibreuses chroniques.

Évolution très lente, durée longue, sans complications importantes. L'observation de Debré et de Sèze, que rapporte Mlle C. Pognan, en est un exemple aussi démonstratif :

Hépatomégalie constatée à cinq ans, déborde le rebord costal ;
Splénomégalie débordant le rebord costal, à sept ans, de 4 travers de doigt ;
Légère circulation collatérale sans ascite ;
Hémorragies intestinales apparues à l'âge de trois ans et persistant depuis ;
Léger retard statural ;
Wassermann négatif. Rien chez les parents et chez trois frères.

Dans ce cas, comme dans le nôtre, la glycémie, la cholestérolémie sont normales. Les concentrations galactosuriques fractionnées sont concentrées au début dans les deux premières heures. D'autres observations semblables ont été rapportées par Leesmith, Langmead, Szanto, Gunn, Smith et O'Flynn, que citent Debré et Seringe. Les auteurs signalent la fréquence des hémorragies digestives. On peut, à l'occasion de ces observations, penser au rôle cirrhogène de la splénomégalie, comme dans la maladie de Banti. J'ai à plusieurs reprises, avec A. Ravina d'abord, puis avec H.-R. Olivier, enfin avec A. Gajdos, montré que l'autolyse artificiellement réalisée de la rate chez l'animal vivant (cobaye, lapin ou chien) augmentait d'une façon certaine le réseau du réticulum hépatique. La splénomégalie fibreuse peut très bien, comme le concevait Banti, se trouver à l'origine de la cirrhose. P. Lereboullet et Jean Bernard (1) décrivent des splénomégalies fibreuses qui sont nettement congénitales, qui pourraient peut-être agir dans ce sens et déterminer lentement l'apparition d'une cirrhose.

Les observations de cette forme sont beaucoup moins fréquentes que les deux suivantes.

2° **CIRRHOSE ASCITIQUE.** — Cette forme est relativement fréquente et représente la forme grave des cirrhoses infantiles. Au début, comme dans l'observation de M. Caussade, M. Karlin et M. Roussel, peuvent apparaître des poussées de subictère, mais le foie augmente rapidement de volume et devient dur au toucher, la rate déborde aussi le rebord costal. Mais surtout apparaît une ascite avec circulation collatérale. Un épanchement pleural peut se montrer. Mais, surtout, la cachexie s'accuse, en quelques semaines, et la mort survient après quelques jours de grande insuffisance hépatique, avec ictère terminal.

C'est exactement la forme que Buonocore observe à Naples, et sur l'évolution maligne de laquelle il insiste; l'ascite est précoce, l'ictère est tardif et s'accompagne d'hémorragies muqueuses variables.

C'est dans ce groupe qu'il faut faire rentrer les cirrhoses des Indous, qui débutent entre six à douze mois, se traduisent par des troubles

(1) P. Lereboullet et Jean Bernard, Les splénomégalies fibreuses congénitales (*Le Sang*, t. XV, n° 9, 1942-1943, p. 553).

digestifs variables, un gros foie dur, une rate palpable, des poussées de subictère au début, puis une ascite avec circulation collatérale à la période terminale. La mort survient très rapidement, entre six mois et deux ans.

La cirrhose tyrolienne survient de la même façon dans le très jeune âge. Il peut exister des poussées thermiques à 38°, 39°. Ce sont les mêmes symptômes et la même évolution rapide, en moyenne de trois mois à un an, que ce que nous venons de voir chez les Brahmanes des Indes.

3° **CIRRHOSE ICTÉRIQUE.** — Debré et Seringe en ont rapporté une très belle série de quatre enfants, sur une famille de six, et à son sujet signalent de nombreuses observations étrangères qui affectent les mêmes caractères cliniques. Les éléments essentiels du tableau clinique consistaient en :

Un gros foie dur et large ;

Une rate volumineuse ;

Un ictère foncé avec décoloration des matières, rétention des pigments et des sels biliaires, prurit ;

Une tendance aux hémorragies ;

Un retard de développement corporel et intellectuel, même une ébauche d'hippocratisme digital.

C'est bien les mêmes caractères que réunit Mlle Pognan pour la cirrhose familiale.

L'ictère est au premier plan (64 fois sur 104). C'est un ictère intense, avec urines noires et un prurit intense. Les selles sont le plus souvent décolorées.

Le foie est toujours gros, dur et lisse.

La rate, souvent volumineuse, peut être à peine palpable.

L'ascite peut s'observer dans certains cas : 38 sur 118.

Les hémorragies gastro-intestinales ne sont pas fréquentes. Par contre, il est de règle d'observer, chez ces malades, une anémie légère. Enfin, dans presque tous les cas, on retrouve un retard pondéro-statural, psychique et sexuel. L'hippocratisme digital a été signalé.

L'évolution de cette forme se fait par poussées ictériques. La mort survient de trois à cinq ans, avec des accidents d'ictère grave. Cependant, dans quelques cas rares, l'évolution a pu atteindre dix et même, dans un cas de Chanel, dix-huit ans. Elle se rapproche alors de la cirrhose biliaire infantile, qui fut parfaitement décrite par Pierre Lereboullet.

Cette cirrhose se rapproche, par beaucoup de ses caractères, de la cirrhose de Hanot, sauf qu'elle n'en a pas l'évolution traînante et le pronostic relativement favorable. Pour le diagnostic de cette forme, il faut songer aux malformations congénitales des voies biliaires qui peuvent s'associer à une cirrhose cholostasique. Mais, dans ces faits, la survie est courte. Quatorze mois sont le maximum de survie dans les faits étudiés par Mac Mahon.

4° **DÉGÉNÉRESCENCE HÉPATO-LENTICULAIRE.** — C'est la cirrhose de Wilson, mieux dénommée dégénération juvénile progressive et symé-

trique du noyau lenticulaire avec cirrhose hépatique. Je ne vous en donnerai que les caractères primordiaux.

Elle s'observe dans le jeune âge, entre dix et quinze ans. C'est une maladie par excellence du système moteur ; elle se traduit par des mouvements involontaires, choréiformes, tétanoïdes, cloniques, ou plus rarement athétosiques, par un tremblement de faible amplitude, rappelant par son rythme le tremblement parkinsonien, par une rigidité musculaire précoce, constante, progressive et rapidement généralisée, conduisant, plus tard, à des contractures qui peuvent entraîner des attitudes vicieuses. Comme chez le parkinsonien, cette hypertonie s'accompagne d'une asthénie musculaire. Les mouvements sont lents et faibles. La dysarthrie et la dysphagie constituent des traductions de cette association de contractures et d'asthénie.

Par contre, pas de troubles sensitifs, pas de troubles réflexes, intégrité de l'œil, pas de nystagmus, liquide céphalo-rachidien normal. Au point de vue psychique, du puérilisme mental, avec une tendance dépressive ou mélancolique.

Aucun signe hépatique, ni troubles digestifs, ni ictère, ni ascite. Dans quelques rares cas, une hématémèse grave. Le foie peut être augmenté de volume et s'associe à une grosse rate, comme dans le cas de Lhermitte et Wendell-S. Muncie. Mais on observe rarement un trouble important des fonctions hépatiques. Cependant, Alajouanine, Cathala et Olivier décèlent, dans un cas semblable, une glycosurie avec hyperglycémie provoquée et une rétention du rose bengale.

Un signe spécial mérite d'être isolé : la présence, sur le limbe scléro-cornéen, de l'anneau de bronze de Kayser-Fleischer, que l'on peut retrouver, d'ailleurs, dans certains syndromes lenticulaires, sans lésion du foie, comme la pseudo-sclérose fruste de Westphal-Strumpell. Ce signe, d'après Lhermitte, peut dans certains cas n'être décelé que par l'examen histologique *post mortem*. La maladie est le plus souvent chronique et s'étale sur plus de cinq années, avec une évolution lentement progressive.

Anatomiquement, un processus de désintégration bilatérale, symétrique du *globus pallidus* et surtout du *putamen*, pouvant aller de l'état spongieux du noyau lenticulaire à sa transformation cavitaire ; les lésions sont uniquement dégénératives, pas d'altération vasculaire, mais une hyperplasie névroglique aboutissant à la formation de cellules volumineuses, dépourvues de fibrilles névrogliques, contenant plusieurs noyaux bourgeonnants : les cellules d'Alzheimer.

Et, en même temps, un foie granuleux atrophié, fortement atteint de cirrhose annulaire à petits lobules, avec extension extra- et intralobulaire. Avec cette cirrhose, une grosse rate à capsule épaissie.

Voici ce que l'on nomme la maladie de Wilson ; elle est rare. En France,

(1) N. Fiessinger, Foie et système nerveux (*Union médicale du Canada*, juillet 1938).

après la première observation de Raymond, Lejonne et Lhermitte, en 1911, on n'en rapporte que quelques cas. J. Lhermitte et Wendell-S. Muncie ont décrit, en 1929, une forme familiale où les modifications splénohépatiques, avec hémorragies, anémie, ictère et ascite, occupent la première place et où les manifestations neuro-psychiques sont si atténuées qu'elles peuvent échapper à un observateur insuffisamment averti. Ces faits, à symptomatologie hépatique de premier plan, sont rares. Abely et Guyot, récemment, rapportaient une observation dans laquelle les signes d'insuffisance hépatique dominaient, mais ces faits, comme ceux de Lhermitte, restent d'une exceptionnelle rareté.

Cependant, nous rapportons encore trois observations :

Duperié, Monpetit et Dumon observent une jeune fille de douze ans atteinte de splénomégalie avec hématémèses. Il s'agit d'un syndrome de Banti typique. Une altération hépatique se montre, avec une ascite et des troubles de la fonction uréogénique. Au cours d'une splénectomie, on découvre un petit foie cirrhotique dont une biopsie fixe les lésions. La malade s'améliore par la suite, mais six mois plus tard apparaissent des signes d'un syndrome strié : hypertonie et spasmes des membres et de la face, léger tremblement, troubles de la démarche, rire et pleurer spasmodiques, puérilisme et attitudes anormales des membres; pas de signes cérébelleux, mais atteinte pyramidale légère avec clonus des pieds.

E. Sjövall et A. Walgreen, chez un enfant de quinze ans, avec ictère, anémie et fièvre, avec gros foie et grosse rate sans ascite, observent, après deux ans d'évolution, du tremblement, de l'incoordination, de la lenteur des mouvements, avec parole scandée et cercle cornéen. Ce syndrome hépato-vésiculaire fut vérifié à l'autopsie.

H. Roger, L. Cornil et G.-P. Paillas, dans leur excellent article de *Nutrition*, joignent l'observation non moins typique de E. Gjönys et G.-E. Schröder. Je n'insiste pas sur ces faits, qui tous ont un point commun : la précession de la lésion hépatique sur celle du système nerveux.

Mais, le plus souvent, la participation clinique du foie est entièrement latente.

Dans cette maladie de Wilson, il semble que l'enfant offre une sensibilité plus grande de son système nerveux ; sa cirrhose paraît bien précéder l'atteinte nucléaire. Quant à la nature de cette cirrhose, je considère qu'elle est aussi obscure que celle des autres cirrhoses infantiles.

LES LÉSIONS

Les lésions varient suivant les cas et aussi suivant la durée de la maladie.

Le foie est le plus souvent hypertrophié, mais dans quelques cas il est atrophique. Rarement de surface lisse, il est souvent lobulé. Il n'existe pas de lésions au niveau des voies biliaires.

Au point de vue histologique, on découvre des zones étendues de dégénérescence homogène atrophique ou, dans la périphérie des lobules, de dégénérescence graisseuse. La cirrhose peut être limitée à l'espace porte, en poussant des pointes qui peuvent circonscrire les lobules hépatiques, ou bien elle se développe de la même façon au niveau de la veine centro-lobulaire et, en se réunissant à la sclérose périportale, segmente le lobule

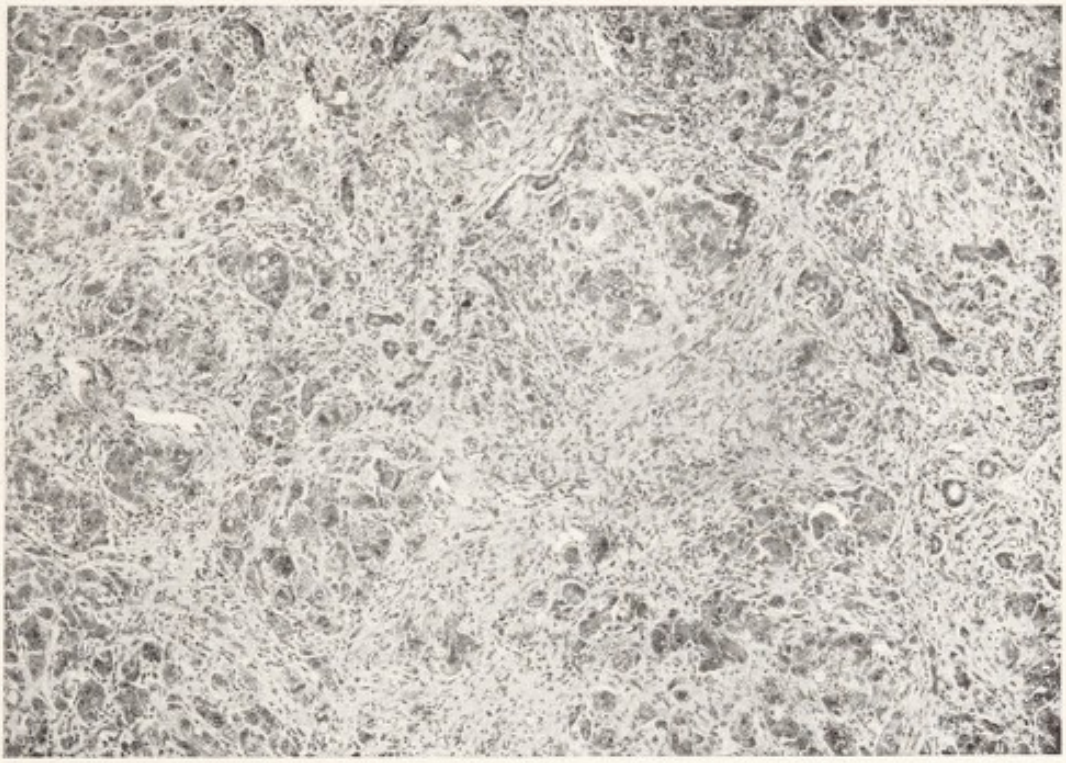


Fig. 112. — Cirrhose infantile (Rezek). Aspect d'une cirrhose infantile indoue, montrant l'extension considérable du tissu fibreux, qui dissocie le lobule, désintègre les travées, donnant ainsi l'impression d'une cirrhose diffuse. Remarquer l'abondance des canalicules de néo formation et l'atteinte dégénérative des cellules hépatiques.

hépatique à la façon d'une cirrhose de Laënnec. Ce sont donc des lésions qui rappellent entièrement les lésions des cirrhoses de l'adulte.

Rezek m'a communiqué des documents histologiques d'une grande valeur au sujet de ces cirrhoses infantiles des Indes. Ces cirrhoses infantiles ont souvent une densité surprenante, le tissu fibreux déjà adulte sépare les travées, dissocie le lobule, parfois dessine des anneaux à la façon d'une cirrhose de Laënnec, en dissociant le lobule, et dans ces cas le tissu fibreux s'infiltre de nombreux néocanalicules biliaires. Cet auteur, pour démontrer l'action nocive des épices, fait des expériences sur le chien. Il est incontestable qu'une chienne qui reçoit pendant deux cent cinquante-huit jours une alimentation fortement épicée présente une sclérose périportale particulièrement dense, mais cette sclérose périportale épargne le centre du lobule. Mais ce qui est particulièrement intéressant, et, par là, riche d'un enseignement pour la clinique humaine, le chiot né de cette mère, ayant reçu le lait de cette mère pendant quarante-deux

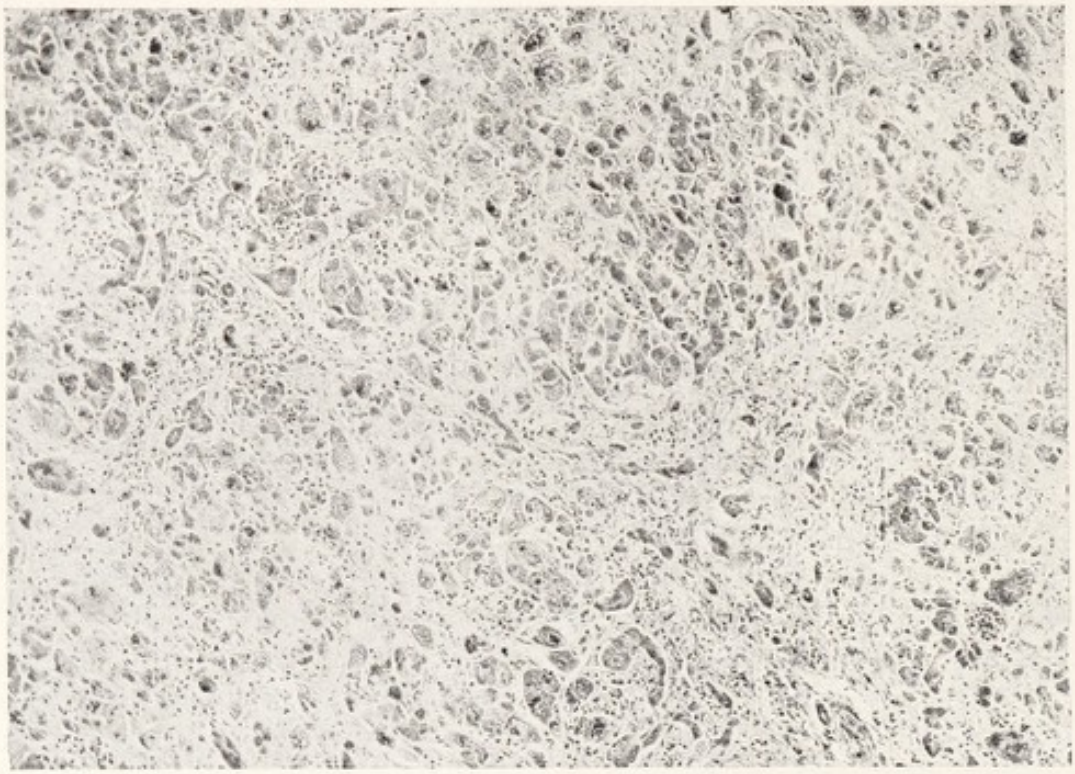


Fig. 113. — Cirrhose infantile (Rezek) Même aspect de cirrhose infantile indoue avec dissociation de la travée et des cellules hépatiques, qui sont particulièrement frappées de dégénérescence. Certaines travées sont écrasées et prennent l'aspect de néocanalicules.

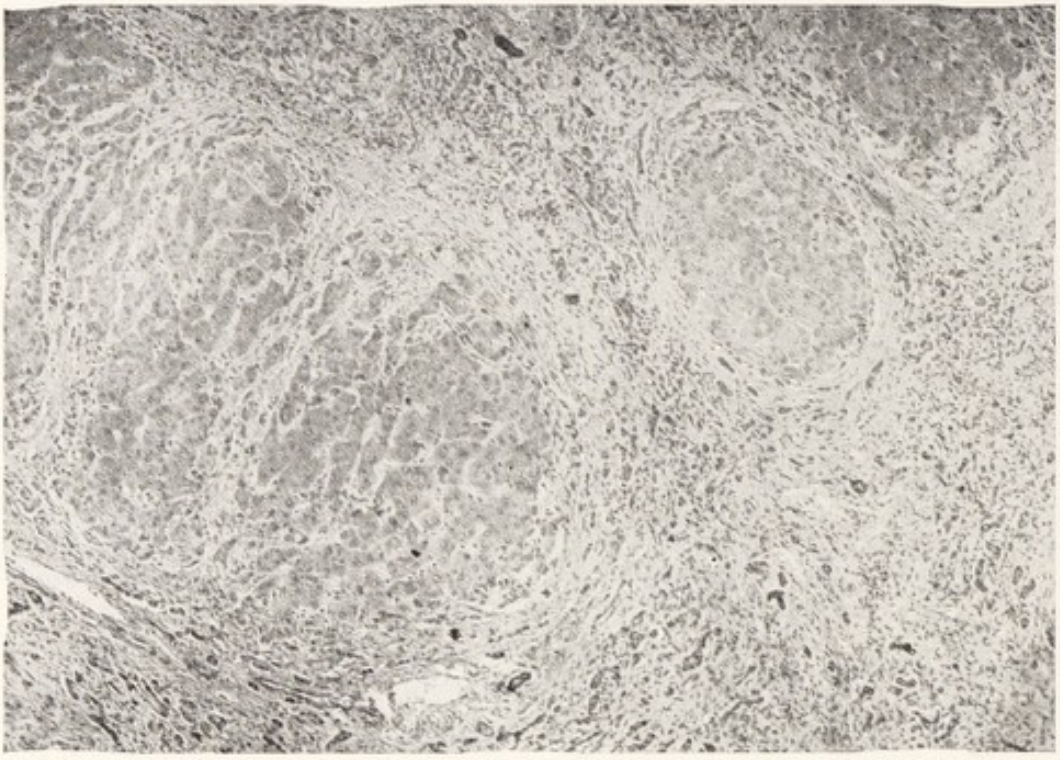


Fig. 114. — Cirrhose infantile (Rezek). Autre aspect d'une cirrhose infantile indoue. Cette cirrhose est nettement annulaire, dissociant le lobule hépatique et désintégrant les travées. Le tissu fibreux est particulièrement chargé de néocanalicules biliaires.



Fig. 115. — Cirrhose infantile (Rezek). Aspect d'une sclérose périportale obtenue chez une chienne ayant reçu une alimentation épicée pendant 258 jours. La sclérose ne dissocie pas le lobule et ne présente qu'une faible tendance à la diffusion.

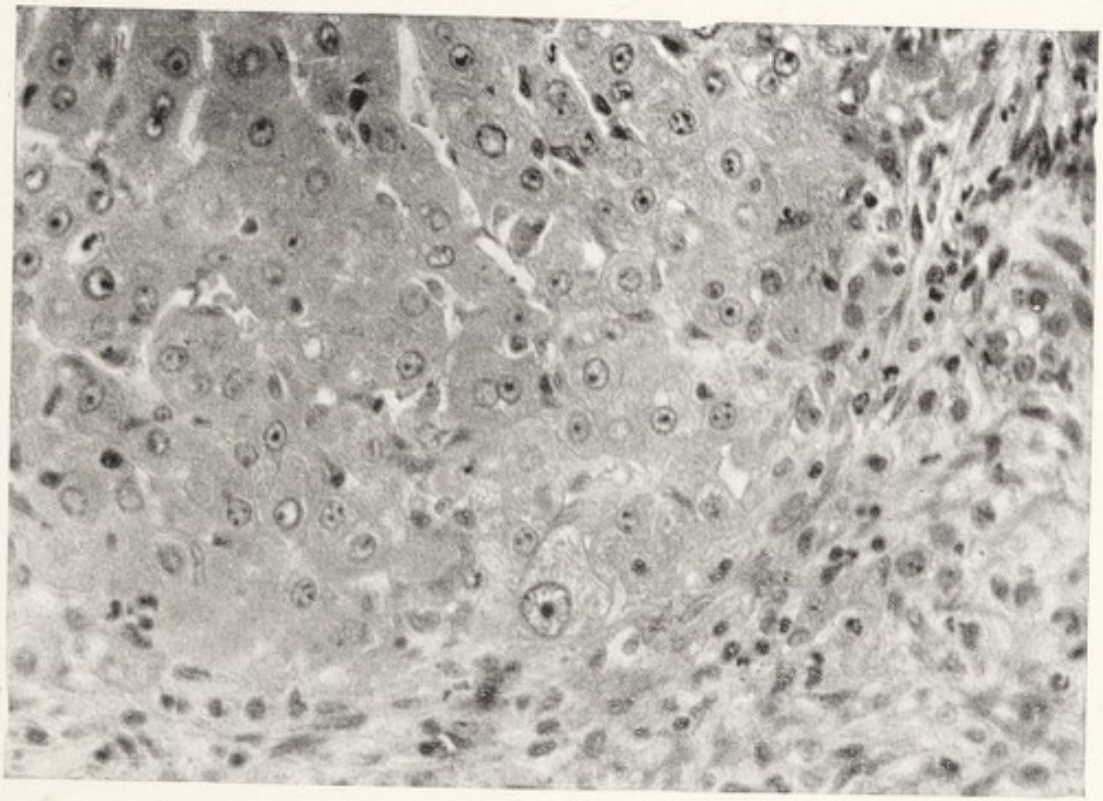


Fig. 116. — Cirrhose infantile (Rezek). Aspect du foie d'un chiot né de la chienne précédente, ayant reçu le lait de sa mère pendant 42 jours et une alimentation épicée pendant 152 jours. Cette préparation montre le caractère jeune de cette cirrhose, où dominent les fibroblastes, qui dissocient la périphérie du parenchyme, plus ou moins dégénéré ; en bordure se voit une cellule hépatique dont le noyau en hyperplasie traduit le phénomène de lysoplasie. Remarquer que le lobule n'est pas tassé, le tissu néoformé prend sa place sans le refouler.

jours, puis, ensuite, pendant cent cinquante-deux jours une alimentation épicée, présente une sclérose jeune surtout fibroblastique, qui fait suite à une dégénérescence cellulaire et qui s'accompagne de belles figures hyperplasiques de certaines cellules bordantes. Cette sclérose prédominant au niveau des espaces portes tend déjà à dissocier le lobule hépatique. Ces expériences prouvent que le rôle des épices semble incontes-



Fig. 117. — Cirrhose infantile (Rezek). Même animal. Remarquer la diffusion et l'extension de la cirrhose, qui en certaines plages remplace entièrement le parenchyme. Remarquer encore la densité en canalicules de néoformation, dont certains ont des lumières distendues.

table dans le déterminisme de cette cirrhose, autant sur la mère que sur sa descendance.

En général, ces cirrhoses infantiles sont formées surtout de cellules jeunes, soit lymphoconjonctives, soit fibroblastiques, avec une densité faible en collagène. Les cellules de Kupffer sont tuméfiées et souvent chargées d'enclaves graisseuses, il se produit une hyperplasie des fibres grillagées. Enfin, dans ce tissu cirrhotique, on voit cheminer, plus ou moins étendus, des néocanalicules biliaires, plus ou moins abondants suivant les cas.

Dans certains cas, la cirrhose se diffuse d'une façon très active et segmente le lobule hépatique en petits nodules, avec densification marquée des travées fibreuses.

Ce qu'il faut surtout savoir, c'est que dans ces cirrhoses infantiles on peut retrouver tous les aspects des cirrhoses de l'adulte avec, seul caractère distinctif, une jeunesse plus manifeste du tissu fibreux.

Les lésions de la rate sont variables pour la disposition histologique. La rate présente tantôt une infiltration scléreuse de sa pulpe avec extension considérable du tissu scléreux péri-artériel, tantôt une simple congestion de la pulpe avec distension des sinus et surcharge pigmentaire.

PRONOSTIC

Le pronostic découle du caractère évolutif. Tout d'abord, l'âge d'apparition de la cirrhose joue un rôle important. Les cirrhoses des Indes et celles du Tyrol qui apparaissent dans les six premiers mois de la vie sont beaucoup plus graves que celles qui surviennent plus tard. Comme facteur de gravité, signalons aussi l'apparition de l'ascite et de l'ictère ; quand ils apparaissent tôt, ils sont le témoignage d'une évolution rapide ; quand ils apparaissent tardivement, ils font présager une terminaison prochaine. Les cirrhoses splénomégaliques sans ascite et sans ictère, comme notre observation, permettent une plus longue survie et permettent aussi, avec le temps, d'obtenir en quelque sorte un assouplissement de la cirrhose et des troubles de développement statural. De toute façon, il est impossible, à la constatation d'une cirrhose, d'affirmer qu'elle pourra ou s'accompagner ou ne pas s'accompagner des complications nerveuses de la maladie de Wilson. Les moyens d'investigation n'apportent aux signes cliniques aucun complément en faveur du pronostic, tout au plus permettent-ils le diagnostic clinique avec la maladie glycogénique de von Gierke.

TRAITEMENT

En face d'une telle maladie, dont on ne comprend pas ou presque pas le déterminisme, il est vraisemblable que le traitement soit, en quelque sorte, inefficace.

Premièrement, des mesures d'hygiène s'imposent : la suppression dans l'alimentation de toute substance cirrhogène, vin, alcool, épices, viandes de conserve, mais alimentation normale, fortement hydrocarbonée. Une vie d'exercice au grand air, suppression dans le voisinage de toute cause de contamination infectieuse (infections aiguës, tuberculose, etc.).

Comme médication, le traitement hépatique se bornera à des cholagogues faibles (eau de Bourget, eaux alcalino-sodiques, boldo, artichaut), à la condition que cette médication soit de faibles doses et durant de courtes périodes.

L'opothérapie hépatique, surtout en injections, sera, pour favoriser l'hépatopoïèse, d'un heureux effet. Mais l'effort consiste surtout à insister sur un traitement par le lobe antérieur d'hypophyse, qui joue, à la fois, le rôle d'hépatopoïétique et celui de somatopoïétique. On peut ainsi doublement agir sur le foie et sur la croissance. Chez notre petit malade,

nous avons, au début, employé les injections d'hormone gonadotrope urinaire avec un certain succès pour activer sa croissance. Mais cette influence s'est avérée insuffisante ultérieurement, puisque, actuellement, à l'âge de quinze ans, il s'agit encore d'un infantile, sans aucun signe de puberté génitale.

Reste à discuter, dans les cirrhoses anascitiques, anictériques avec splénomégalie, comme celle de notre petit malade, l'opportunité d'une splénectomie. Langmead signale chez deux de ses malades l'influence heureuse de la splénectomie. Nous avons montré que cette intervention trouvait sa principale indication dans l'apparition des hémorragies digestives. Seulement, il faut pour la pratiquer être assuré d'un état fonctionnel suffisant du foie. La splénectomie, qui, dans ce cas, a pour but de supprimer la source d'un processus cirrhogène, permet d'espérer l'arrêt d'extension de la cirrhose et apporte, en quelque sorte, un coup de frein sur son évolution.

KYSTE HYDATIQUE ET LITHIASE BILIAIRE [1]

En clinique courante, on peut observer certains faits qui se signalent par une grande complexité de groupements morbides. Les causes et les syndromes s'emboîtent, se combinent, s'interfèrent à plaisir pour créer une maladie polymorphe et changeante où le clinicien se perd. Les moyens d'investigation interviennent pour éclairer par instants et par éclairs, pourrait-on dire, la marche lente dans ce dédale des signes et des constatations. On ne saisit ainsi que des parcelles du tableau morbide, le diagnostic reste fragmentaire, avec des inconnues et des obscurités dans les relations réciproques. C'est bien le fait dans l'observation que nous allons rapporter, où se sont associés un kyste hydatique infecté et une lithiase vésiculaire.

Les coliques hépatiques qui apparaissent au cours de l'évolution d'un kyste hydatique posent un problème difficile, celui de leur nature. J'ai déjà abordé ce sujet dans *Syndromes et Maladies* (p. 144), et j'ai montré qu'à côté des kystes hydatiques en communication directe avec les voies biliaires, et où la colique peut être expliquée par la migration de vésicules-filles, il en est d'autres où il n'existe pas de communication avec les voies biliaires, et où l'on a cherché à expliquer la colique par une angiocholite toxique suivant la conception de Quénu, par un biliospasme d'origine hydatique suivant celle du professeur Chauffard, ou par une hépatite hydatique suivant l'explication que je proposais. Mais, à côté de ces faits les plus fréquents, où la colique hépatique est directement et uniquement due au kyste hydatique, il en est d'autres où existent à la fois un kyste hydatique et une lithiase biliaire, j'en résumais une observation qui fut opérée par Pierre Duval et où, à l'opération, il enleva un calcul du cystique et évacua un kyste hydatique voisin de la vésicule.

FAIT CLINIQUE

C'est une observation analogue, particulièrement complexe, que je désire vous résumer aujourd'hui. Elle nous offre à étudier trois étapes,

(1) Leçon du 18 décembre 1943.

que nous voyons se dessiner parfaitement dans l'excellente observation de mon interne M. Bastin :

Première étape : ***les coliques hépatiques.*** — Cette malade, âgée de quarante et un ans, mécanicienne, est entrée à la Clinique médicale, la première fois, le 19 mai 1943, pour un ictère.

Cet ictère est apparu le 9 mai 1943. Il avait été précédé de douleurs survenues quelques heures avant son apparition. D'après la malade, une crise douloureuse de l'hypocondre droit, très intense, à type de pincement continu, avec paroxysmes et irradiations vers l'épaule droite et la région interscapulaire, s'était installée le 9 mai, à 5 heures du matin. Dans la matinée, la douleur se calme un peu, mais quelques heures plus tard une recrudescence de douleur est accompagnée de vomissements bilieux peu abondants. Dès ce moment, l'ictère est apparu, donnant bientôt aux téguments une teinte jaune foncé.

Vers le 11 mai, donc quarante-huit heures plus tard, les douleurs et l'ictère s'atténuent, mais persistent des pesanteurs dans l'hypocondre droit, et le 17 mai, donc au huitième jour, la malade ressent brusquement de violentes douleurs en ceinture, à la base du thorax, accompagnées de frissons et de sueurs. Peu après, la teinte ictérique des téguments s'accentue. Il n'y a eu ni vomissements, ni diarrhée. Du 9 au 19 mai, il n'a pas été pris de température.

Ces symptômes évoluent chez une malade dont les antécédents pathologiques comportent des troubles digestifs qui seraient survenus dès l'âge de vingt ans, dyspepsie flatulente avec météorisme abdominal, fréquemment accompagnée de céphalée et d'insomnie. Mais, surtout, il faut signaler qu'en 1939 cette malade ressent des douleurs dans l'hypocondre droit avec irradiation vers l'épaule droite, suivies d'un léger subictère des conjonctives, avec coloration foncée des urines. Ultérieurement, tous les deux ou trois mois, des crises semblables, plus ou moins vives, se reproduisent. Les crises étaient influencées par les règles, qui les déclenchaient, ainsi que par les écarts d'alimentation (les œufs, en particulier, étaient mal tolérés).

Semblable histoire paraissait typiquement faire penser à une *lithiase du cystique à forme ictérique.* La répétition des coliques, leur accompagnement, chaque fois, d'ictère sans que l'on puisse observer ni la continuité ictérique, ni les grands frissons du calcul du cholédoque, n'autorisaient pas d'autre diagnostic.

Entrée à la salle Sainte-Jeanne le 19 mai, une nouvelle crise extrêmement douloureuse survient cinq jours plus tard, le 24 mai. A ce moment, la température oscille entre 39° et 40°. Un ictère franc, rapidement formé, apparaît, touchant la peau et les muqueuses.

Les urines sont foncées, presque noires. Leur volume oscille entre 500 et 1 000 centimètres cubes. La réaction de Gmelin est positive. La réaction de Hay est positive.

Les selles ne sont pas décolorées.

Il n'existe ni prurit, ni bradycardie.

L'examen du foie montre une aire de matité haute de 17 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Son bord inférieur déborde de 6 centimètres le rebord costal sur la même ligne. La surface du foie paraît régulière. Il est ferme, sensible, également augmenté de volume sur toute son étendue. Le lobe gauche est facilement perceptible.

La vésicule n'est pas perçue. On trouve, cependant, des points douloureux épigastrique, cystique, pancréatico-cholédocien, qui témoignent de la participation biliaire.

La rate n'est pas percutable. L'appareil cardio-vasculare est normal. Aux poumons,

légère matité des deux bases, avec râles sous-crépitants. A gauche, un souffle léger et de la pectoriloquie aphone font penser à un petit épanchement pleural, mais une ponction exploratrice ne ramène rien.

Tous les réflexes sont normaux. Le système nerveux est indemne.

Cet examen physique, en faisant constater ce gros foie régulier, sans grosse vésicule accessible et douloureuse, l'élévation anormale de la température, nous fait abandonner le diagnostic de calcul du cystique, et nous inclinons à penser plutôt à un *calcul du cholédoque* avec angiocho-

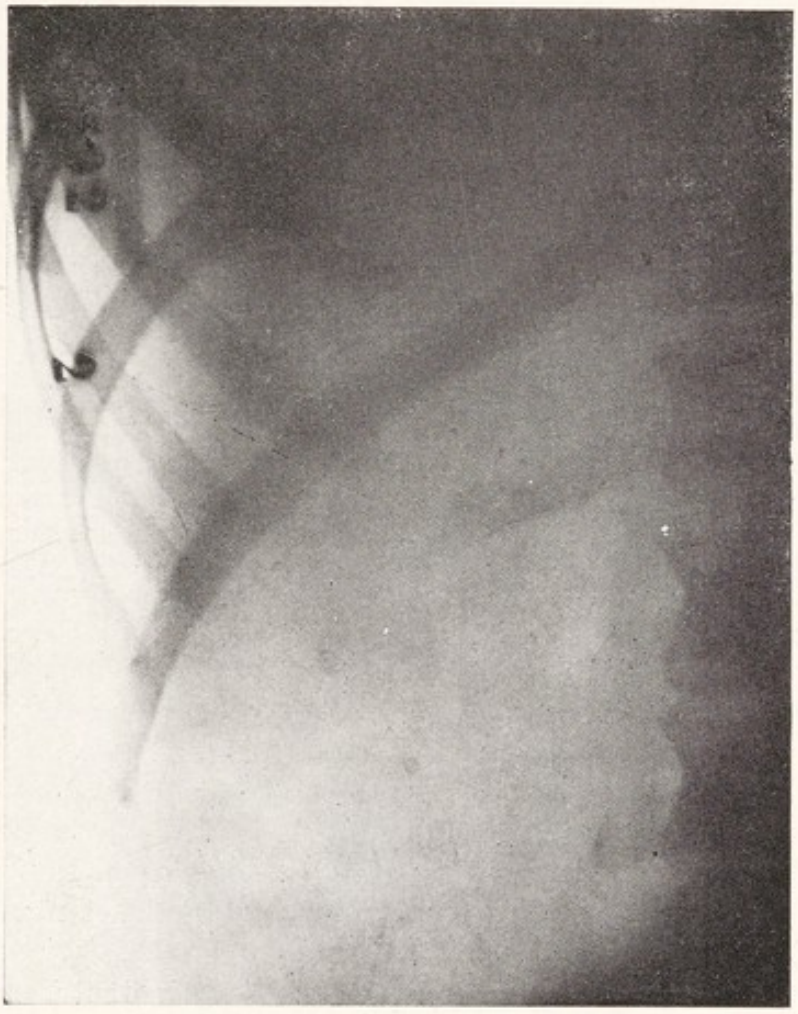


Fig. 118. — Radiographie de la région biliaire du 2 juin 1943 montrant deux taches sombres suspectes.

lite, mais, pour nous orienter dans ce sens, il nous faut une observation plus longue. Or celle-ci va nous diriger dans un autre sens.

Le traitement consiste dans le repos absolu, la belladone, une poudre alcalino-terreuse et 1^{gr},50 de thiazomide par jour.

Un examen de sang est fait le 22 mai 1943 :

Globules rouges, 3 660 000 ; globules blancs, 11 700.

Polynucléaires neutrophiles, 92 ; monocytes, 1 ; grands lymphocytes, 2 ; lymphocytes, 3. Prothrombine, 40 p. 100.

Cette formule sanguine apporte, avec sa leucocytose légère et sa polynucléose intense,

la preuve qu'il s'agit d'une infection aiguë, mais n'autorise pas à penser à un processus suppuratif.

On fait un tubage duodénal le 7 juin, avec injection de 20 centimètres cubes de sulfate de magnésie à 30 p. 100 : bile jaune, pas de bile B, quelques leucocytes et des cellules de levures.

Une radiographie sans préparation, faite le 2 juin 1943, montre deux taches opaques suspectes (voir fig. 118).

Les voies biliaires sont partiellement perméables.

Le 9 juin 1943, la température remonte subitement à 39°. La malade ressent de vives douleurs dans l'hypocondre droit, et le 10 juin, dans la région vésiculaire, on perçoit un plastron qui fait différer l'intervention et nécessite de la glace.

Dans la nuit du 10 au 11 juin, les douleurs sont très vives ; le plastron, très douloureux, paraît mal limité et déborde en dehors la région vésiculaire.

Le 12 juin, nous passons cette malade dans la Clinique chirurgicale avec le diagnostic de *cholécystite aiguë suppurée chez une lithiasique*. Les signes locaux, douleur, plastron, en témoignant d'une atteinte vésiculaire, ne

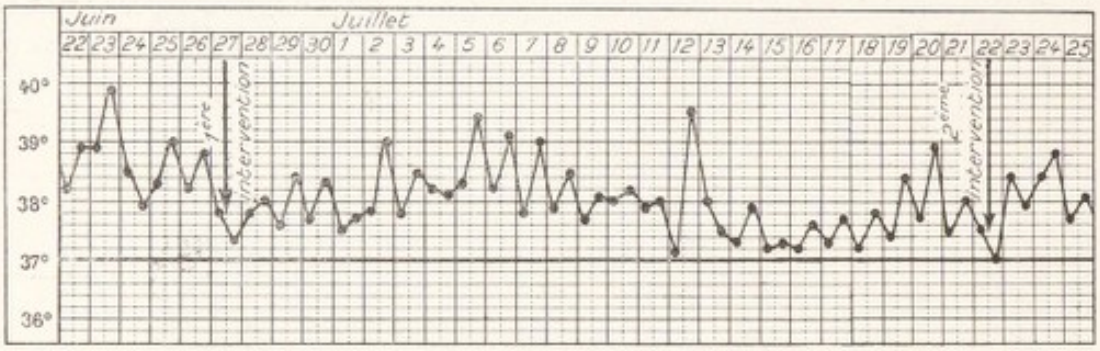


Fig. 119. — Courbe thermique.

permettaient plus de conserver le diagnostic de calcul du cholédoque. L'ictère avait d'ailleurs diminué, et tous les signes avaient pris une orientation nettement vésiculaire.

J'insiste bien que, durant le séjour dans la Clinique médicale, aucun symptôme n'avait pu plaider pour un kyste hydatique. Il n'existait pas de tumeur rénitente, pas de frémissement hydatique, et nous avons vu que l'examen du sang ne décelait aucune éosinophilie.

Pour nous, le diagnostic ne pouvait faire aucun doute.

En chirurgie, l'opinion de nos collègues fut la même que la nôtre.

D'ailleurs, la température se maintient élevée. Elle atteint 40° les 17 et 18 juin.

Un examen de sang fait le 18 juin donne :
Globules rouges, 3 600 000 ; globules blancs, 8 800.
Le 23 juin : globules rouges, 3 180 000 ; globules blancs, 12 200.
L'urée sanguine est à 0,20 ; la glycémie, à 0,77.
La température descend progressivement, pour atteindre 37°,8 le 27 juin.

Avant d'aller plus loin, insistons sur le peu d'élévation de la leucocytose, qui, contrairement à l'histoire et à l'examen clinique, semblait ne pas plaider en faveur d'une suppuration.

DEUXIÈME ÉTAPE : ***les interventions chirurgicales.*** — Le 27 juin, notre malade est opérée par le professeur agrégé Rudler.

Il fait une courte incision médiane sus-ombilicale, et il ouvre une collection suppurée qui, à sa grande surprise, contient des vésicules-filles de kyste hydatique. L'opération n'est pas poussée plus avant.

L'examen cyto-bactériologique du pus donne pour résultats : nombreux leucocytes, polynucléaires altérés. A l'examen direct, nombreux diplocoques Gram positifs. A la culture, nombreuses colonies de staphylocoques.

Dans les jours qui suivent l'intervention, la température oscille aux environs de 38°, avec des clochers à 39° et 39°,4 les 2, 5, 7 et 10 juillet. Devant ces poussées thermiques,

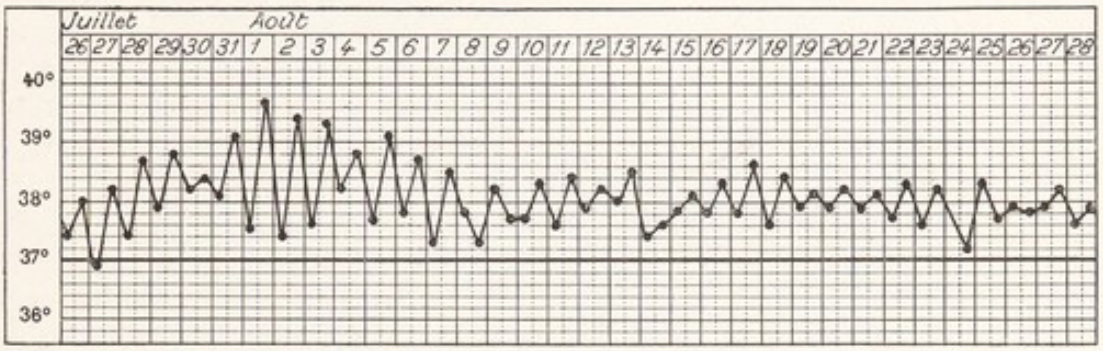


Fig. 120. — Suite de la courbe thermique.

le professeur agrégé Rudler pense à un drainage insuffisant de la collection et intervient à nouveau le 22 juillet 1943. Il agrandit l'incision, explore la cavité du kyste, évacue encore quelques vésicules-filles et pratique un formolage au 1/10.

Cette découverte d'un kyste hydatique était, pour le moins, inattendue, car rien ne permettait de la soupçonner. Une question pouvait se poser, c'était l'explication rétrospective des coliques. Ces coliques relevaient-elles du kyste hydatique ?

C'est pour cette raison que, le 13 septembre, le Dr Rudler *injecte dans la cavité du kyste du lipiodol* et découvre, par une admirable injection de toutes les voies biliaires intra- et extra-hépatiques, qu'il existe une libre communication entre le kyste et les voies biliaires, et que, par conséquent, il est possible que des vésicules-filles aient pu suivre cette voie pour déterminer les coliques hépatiques.

La radiographie montre, en plus, au niveau de la partie droite, dans le parenchyme, une plage iodée qui semble correspondre à des abcès biliaires. Au niveau de D II une autre plage qui correspond au kyste (voir fig. 121).

Mais, surtout, on découvre un hépatique dilaté qui se projette sur L_2 et L_3 qui se termine en « cul de bouteille », comme il est de règle quand le cholédoque est oblitéré par un calcul. Cette image, au premier abord, reste inexpliquée. Nous aurons l'occasion d'y revenir durant l'étude anatomique.

Entre temps, du 20 juillet au 3 octobre, notre malade avait présenté des oscillations thermiques, aux environs de 38°. Des gros ganglions durs et douloureux apparaissent

dans la région cervicale et sont nettement attribués à des adénopathies tuberculeuses. On pratique comme acte thérapeutique dans ce sens des injections de vaccin Vaudremer.

Un examen de sang du 12 août nous donne :

Globules rouges, 3 400 000 ; globules blancs, 5 000.

Polynucléaires neutrophiles, 75 ; éosinophiles, 6 ; lymphocytes, 12 ; grands lymphocytes, 7.

L'abaissement de la leucocytose et de la fièvre a permis enfin le dégagement d'une éosinophilie qui apporte rétrospectivement la preuve du kyste hydatique.

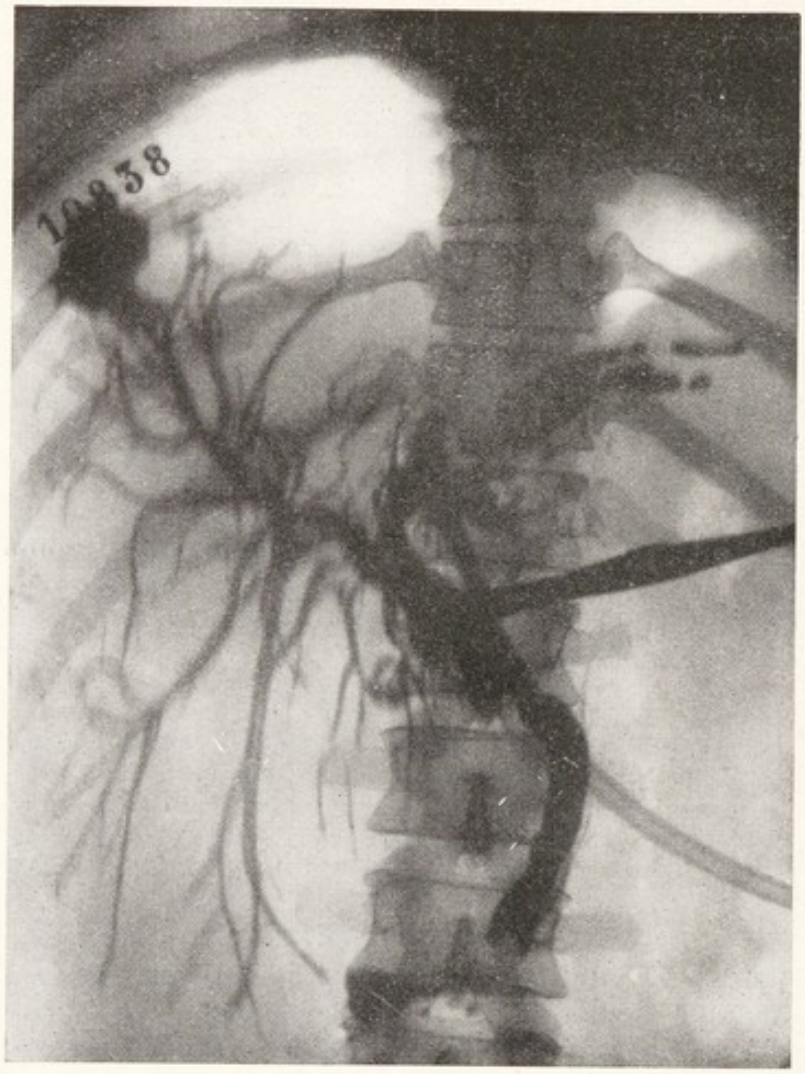


Fig. 121. — Injection lipiodolée des voies biliaires. Remarquer la cavité intrahépatique supérieure au niveau du numéro de classification et la terminaison en cul de bouteille de l'extrémité inférieure du tube lipiodolé.

La malade sort de la Clinique chirurgicale le 3 octobre.

Sa température lentement est tombée entre 37° et 38°.

A cette époque, au cours de ce long séjour hospitalier, est donc apparue une tuberculose ganglionnaire, et la radiographie, par cette image en cul de bouteille, posait un problème inquiétant pour l'avenir : n'y avait-il pas une lithiase des grandes voies biliaires ?

Troisième étape : ***la pleurésie droite.*** — Pendant le mois d'octobre, notre malade reste chez elle, mais ne va pas bien : le soir, la température persiste, l'appétit reste très diminué, l'amaigrissement s'accentue.

Elle nous revient dans le service le 25 octobre, se plaignant de douleurs thoraciques et de gêne respiratoire. Nous la voyons pâle, défaite, les traits tirés, le teint terreux ;

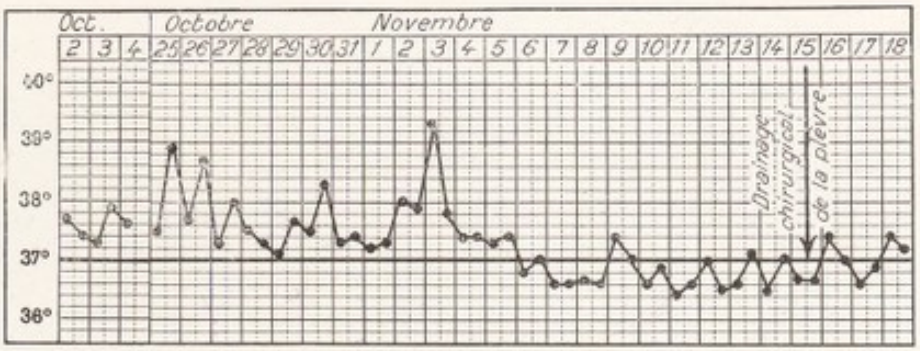


Fig. 122. — Suite de la courbe thermique.

très amaigrie, elle ne pèse plus que 40 kilogrammes. Son aspect a entièrement changé. Et cependant il ne peut plus être question de suppuration hépatique. La plaie opératoire et la fistule qui la suivit sont complètement cicatrisées.

Au premier abord, cette transformation rapide de l'état général, l'élévation de la température, qui, malgré 1gr,50 de thiazomide, donné les premiers jours, se maintient entre 39° et 40°, font penser à l'évolution d'une *tuberculose granulique*, survenue vraisemblablement sous l'effet

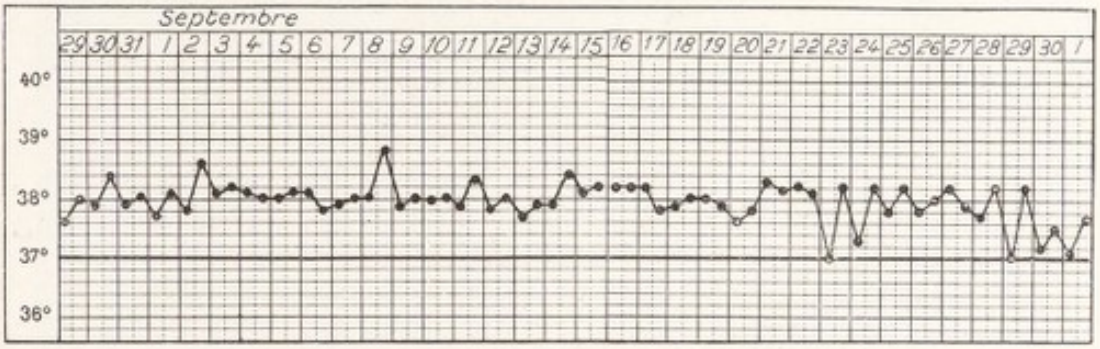


Fig. 123. — Suite de la courbe thermique.

de l'anergie créée par la suppuration hépatique. Cette première impression trouve des arguments sous la forme d'une tachycardie et d'une oligurie qui atteint les premiers jours à peine 400 centimètres cubes. Et puis les *ganglions cervicaux* ont nettement augmenté de volume. Ils intéressent les régions carotidiennes et sous-maxillaires. Ils ont les dimensions de petites noix et de grosses amandes. Fermes, mais peu durs, nettement indépendants les uns des autres, mobiles sur les plans profonds, non douloureux, ils donnent nettement l'impression de ganglions tuberculeux, sans ramollissement. Ils n'ont ni la dureté, ni la forme arrondie et

saillante en dôme des ganglions cancéreux, ni, non plus, la fermeté des ganglions de la granulomatose maligne. D'ailleurs, on ne retrouve aucun ganglion perceptible dans les régions axillaires et inguinales. La rate n'est pas accessible et ne paraît pas augmentée de volume. L'éosinophilie,

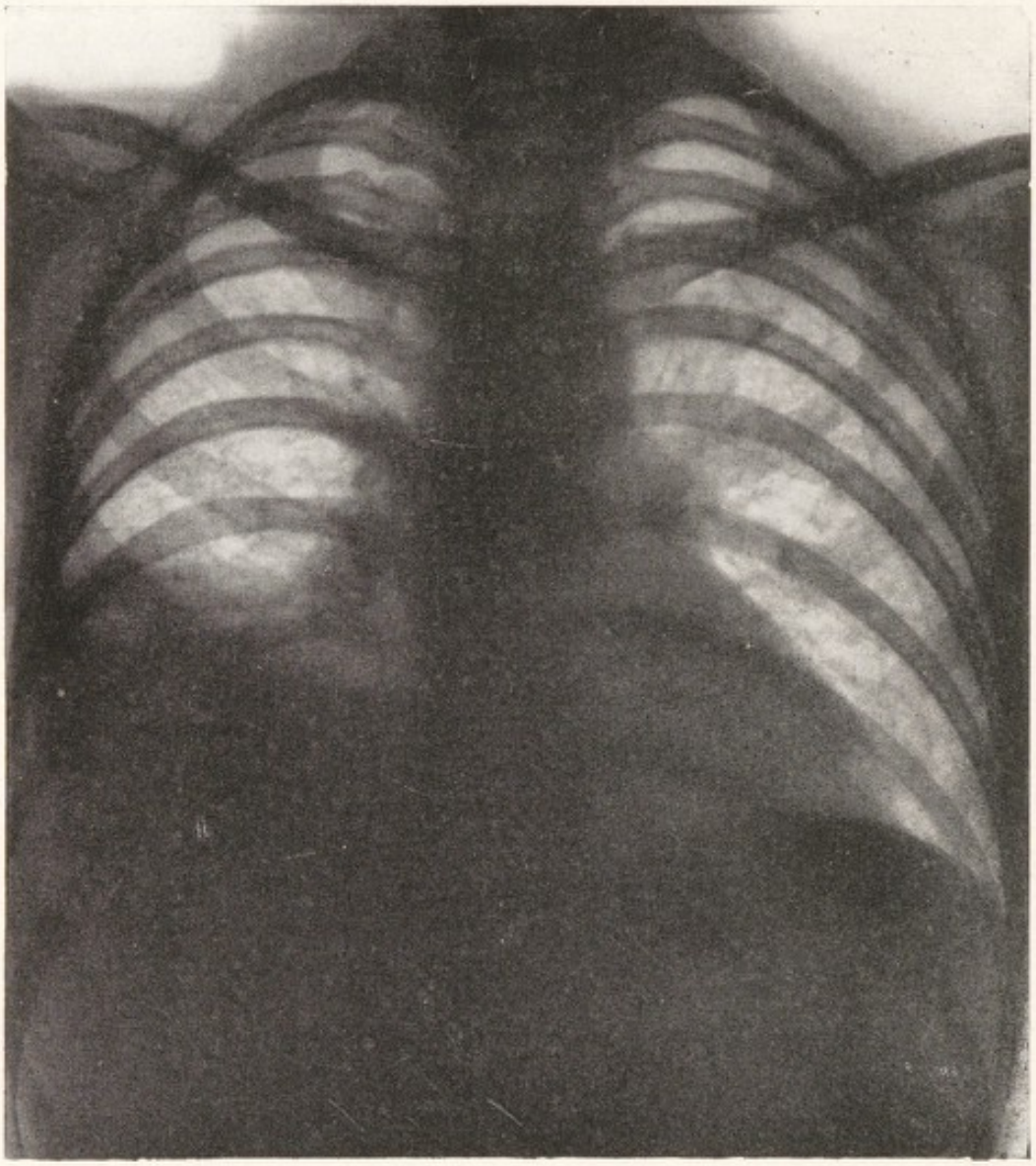


Fig. 124. — Radiographie montrant l'épanchement pleural droit sans infiltration micronodulaire

que l'on constate, de même que la polynucléose ne peuvent constituer des arguments en faveur d'une maladie de Hodgkin, pour la raison que le kyste hydatique et sa suppuration suffisent pour l'expliquer.

D'ailleurs, l'examen du thorax apporte une confirmation, semble-t-il, du diagnostic de tuberculose. Il existe une *pleurésie droite* avec une symptomatologie complète : matité franche, abolition des vibrations, silence respiratoire sans souffle pleurétique.

Une ponction exploratrice, faite le 28 octobre, retire quelques gouttes de liquide contenant des hématies, des polynucléaires altérés, des cellules endothéliales et des lymphocytes.

L'examen de l'abdomen montre un foie gros et nettement dur. Sa limite inférieure est à 7 centimètres au-dessous du rebord costal droit sur la ligne mamelonnaire, et la hauteur de la matité hépatique est de 22 centimètres sur la ligne mamelonnaire. On découvre même à la palpation douce un phénomène de glaçon. La surface du foie est régulière et, en aucune façon, on n'est orienté vers le diagnostic de métastase cancéreuse hépatique.

Le seul diagnostic que l'on puisse poser en apparence est celui de *tuberculose granulique pleuro-péritonéale* chez une malade soignée pendant plusieurs semaines pour une suppuration d'un kyste hydatique dans le milieu hospitalier. Cela avait été l'impression de notre collègue Rudler pour expliquer la persistance de l'état fébrile à la fin de son séjour à la Clinique chirurgicale.

Puis la température tombe entre 37 et 38° vers le 30 octobre, avec une dernière poussée de température à 38-39° les 3 et 4 novembre, mais l'état général s'altère, l'amaigrissement s'accuse.

Une radiographie thoracique, faite le 28 octobre 1943, fait constater nettement l'épanchement de la base droite, mais, sauf une légère saillie des ombres hilaires à droite et à gauche, le parenchyme pulmonaire apparaît libre de toute infiltration nodulaire granulique (voir fig. 124).

Cette radiographie négative commence à nous faire douter du diagnostic de tuberculose aiguë. En quelques jours, la matité s'élève, et une nouvelle radiographie, faite le 13 novembre, confirme l'étendue considérable de cette obscurité de la base. L'évolution n'est pas celle d'une pleurésie tuberculeuse.

C'est alors que, malgré l'échec, les 6 et 10 novembre, de deux ponctions exploratrices pratiquées dans le neuvième espace intercostal droit, la première sur la ligne axillaire postérieure, la seconde sur la ligne axillaire moyenne, qui n'avaient ramené qu'un peu de sang, je pratiquai, le 13 novembre, une nouvelle ponction exploratrice plus haut, dans le huitième espace intercostal droit, sur la ligne axillaire postérieure. Cette ponction, à notre grande surprise, retira un pus verdâtre et sans odeur. Les frottis y décelèrent de nombreux streptocoques longs, que la culture permit d'identifier. Il s'agissait donc d'une pleurésie suppurée à streptocoques.

Notre diagnostic se trouvait bouleversé, cette tuberculose granulique, ayant touché la plèvre et le péritoine, et que prouvait si bien le développement des adénopathies cervicales, cette tuberculose que l'examen radiographique avait déjà ébranlée perdait toutes ses raisons d'être. Une suppuration à streptocoques pouvait tout expliquer : l'atteinte rapide de l'état général et le teint terreux de la malade.

Mais il restait à comprendre l'échec des deux ponctions précédentes, faites dans le neuvième espace intercostal. Je proposais de le justifier par l'existence d'une pleurésie enkystée ayant déterminé, comme le fait

souvent la pleurésie interlobaire, des signes de pleurésie de la grande cavité par une atélectasie avec congestion de la base correspondante.

Considérant que l'atteinte générale de notre malade et l'atteinte de son foie la mettent dans l'impossibilité de supporter facilement une thérapeutique sulfamidée suffisante, je conseille un drainage chirurgical, tout en ne cachant pas l'extrême gravité de cette intervention dans l'état où se trouve notre malade. Elle est donc opérée, le 16 novembre, sous anesthésie locale, par une incision au niveau du huitième espace intercostal. Il s'écoule deux litres de pus franc. Il s'agit bien d'une pleurésie de la grande cavité. Il n'y a ni pleurésie enkystée, ni congestion, ni atélectasie de la base. Les deux ponctions exploratrices négatives ne peuvent plus être expliquées que par une erreur technique.

Notre malade ne résiste pas à cette intervention, cependant bien rapide et sans anesthésie générale, et succombe trois jours plus tard, le 19 novembre 1943.

L'ÉTUDE ANATOMIQUE

L'étude anatomique, tant macroscopique que microscopique, devait nous réserver des surprises, tout en nous apportant des confirmations.

J'ai l'habitude, à la salle d'autopsie, avant de demander au professeur Leroux la conclusion de ses recherches, de mettre au point l'état des connaissances cliniques. Par ordre chronologique, nous pouvions les classer ainsi :

1° Des coliques hépatiques avec ictère, classées cholécystite aiguë avec péricholécystite ;

2° L'ouverture d'un petit kyste hydatique infecté au staphylocoque, en communication directe avec les voies biliaires ;

3° L'apparition d'adénopathies tuberculeuses cervicales ;

4° Puis le développement tardif d'une pleurésie droite suppurée à streptocoques.

Nous allons disposer l'étude anatomique suivant l'ordre inversé de ces constatations cliniques, sans tenir compte des renseignements de l'autopsie qui ne nous apportent aucun enseignement spécial.

LA PLEURÉSIE DROITE SUPPURÉE. — Il existe bien à droite encore quelque 500 centimètres cubes de liquide suppuré. Le poumon en collapsus présente une consistance élastique, avec aspect gélatiniforme sur les coupes et sans air dans les alvéoles. Dans un point de ce poumon, existe une région indurée nodulaire, creusée d'une cavité anfractueuse; cette lésion corticale de siège communique avec la plèvre par une fistule, comme si un petit abcès cortical du poumon ait été la cause déterminante de cette pleurésie. L'étude histologique de cet abcès le montre dans ce parenchyme pulmonaire. La paroi en est formée par un infiltrat inflammatoire polymorphe, avec de nombreux polynucléaires.

Du côté du diaphragme, nous ne trouvons ni solution de continuité, ni preuves certaines de propagation par contiguïté avec un abcès du foie.

A cette infection pleurale terminale, on peut aussi rattacher une congestion diffuse œdémateuse de la base gauche et une grosse rate molle et congestive de 200 grammes.

LA TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE. — J'ai dit combien la constatation de cette tuberculose ganglionnaire nous avait égaré durant la dernière période évolutive. Elle nous avait incité à penser, avant tout, à une tuberculose granulique. Celle-ci n'existe pas en réalité. Mais l'autopsie nous fait découvrir quelques foyers de tuberculose fibro-caséeuse dans le lobe supérieur gauche et même dans la paroi de l'abcès du poumon droit, que l'examen histologique confirme en découvrant les lésions typiques folliculaires avec cellules géantes. Ces lésions de tuberculose pulmonaire ancienne sont probablement à l'origine des adénopathies cervicales, dont les coupes montrent l'étendue de l'invasion de tuberculose folliculaire avec caséification centrale. La suppuration du kyste hydatique a probablement créé un état d'anergie ayant diminué les défenses de cette malade.

Mais ce n'est pas tout. Nous découvrons dans la rate un nodule tuberculeux blanchâtre de la dimension d'une tête d'épingle et une tache blanchâtre du parenchyme rénal gauche dont l'examen histologique confirme la nature nettement folliculaire. La tuberculose latente pulmonaire de cette malade était donc en extension, mais on n'était aucunement autorisé à parler de granulie.

LE KYSTE HYDATIQUE. — Au bord antérieur du foie, à gauche de la vésicule, existe une cicatrice qui adhère à la partie xyphoïdienne de l'incision abdominale. Au niveau, on ouvre une poche suppurée des dimensions d'une noix, et dans son voisinage immédiat existe une masse polylobée dont l'ouverture fait échapper des *vésicules hydatiques* caractéristiques. Le kyste hydatique est donc en partie encore habité et suppure encore. Nous avons ouvert les voies biliaires sans trouver aucune vésicule-fille, mais, si les voies sont notablement dilatées, elles ne sont plus en communication avec la cavité kystique, car celle-ci ne contient pas de bile.

Nous avons vu, à l'occasion de l'injection de lipiodol dans la cavité kystique, non seulement que le lipiodol avait parfaitement injecté les voies biliaires, mais que, dans la partie droite et haute du foie, le lipiodol avait injecté une cavité qui nous était restée énigmatique. En décollant la convexité du foie, le Dr Millot, qui assiste le professeur Leroux, découvre un *foyer suppuré des dimensions d'une mandarine*; sa paroi est anfractueuse, et l'on n'y retrouve aucune membrane hydatique. Histologiquement, la paroi d'un abcès présente un polymorphisme cellulaire : mononucléées, plasmocytes, macrophages et polynucléaires. Il s'agit indiscutablement d'un abcès du foie d'origine angiocholitique, comme le prouve sa libre

communication avec les voies biliaires. Il n'a pas vraiment l'aspect si spécial de l'*abcès aréolaire de Chauffard*, et cependant l'anfractuosité des parois y fait penser. Le foie, histologiquement, porte des lésions incontestables d'hépatite dégénérative prédominant au niveau de l'espace centro-lobulaire, sous forme de dégénérescence graisseuse.

Par sa communication libre avec les voies biliaires, ce kyste hydatique a déterminé nettement une angiocholite ascendante, avec abcès angiocholitique. Nous n'avons pu espérer tirer un enseignement de l'ensemencement du pus de cet abcès en raison de la cadavérisation avancée des pièces anatomiques.

Il reste, en tout cas, un fait inexpliqué dans cette observation : c'est la *différence bactériologique du pus ayant infecté le kyste hydatique et du pus pleural*, le premier est dû à une infection à staphylocoques, le deuxième à une infection à streptocoques. Est-ce que le pus du premier aurait contenu un streptocoque qu'aurait étouffé sur les cultures un staphylocoque plus exubérant ? Pure hypothèse vraisemblable, la culture du pus du kyste ayant été pratiquée dans un autre laboratoire que celui de la Clinique médicale. Ou bien s'agit-il d'un streptocoque développé après coup dans le kyste ouvert et drainé ? En tout cas, il semble bien que l'abcès cortical pulmonaire, cause de la pleurésie suppurée, soit l'origine d'une septicémie d'origine hépatobiliaire. L'examen anatomique du foie ne montre pas les lésions évolutives d'une angiocholite, et cependant l'abcès hépatique injectable par le lipiodol apporte une preuve rétrospective de cette angiocholite, puisqu'il y a communication par l'intermédiaire des voies biliaires entre le kyste hydatique infecté et l'abcès profond du foie. Ainsi pourrait-on relier les lésions de la façon suivante : infection d'un petit kyste hydatique, communication avec les voies biliaires, angiocholite passagère, abcès angiocholique du type aréolaire du foie, septicémie fugace, abcès cortical du poumon, puis pleurésie suppurée. On s'explique de cette façon les poussées fébriles avec frisson et ictère durant la première étape de cette maladie, et comment nous avons pu, à un moment, soupçonner un calcul du cholédoque.

LES COLIQUES HÉPATIQUES

Si l'on n'avait trouvé que ces lésions, cette façon de relier les phénomènes devait nous apparaître non seulement vraisemblable, mais certaine. L'autopsie plus complète devait nous engager dans une perplexité plus grande. Nous avions une image radiologique dont la voie principale se terminait par une image en cul de bouteille, comme s'il existait un calcul du cholédoque. Le professeur Leroux a disséqué de bas en haut et ouvert le cholédoque depuis l'ampoule de Vater ; celui-ci est perméable et libre de tout calcul, sans aucune dilatation jusqu'à la bifurcation-carrefour du canal cystique et hépatique. Le canal hépatique est libre, mais net-

tement dilaté au-dessus. Le canal cystique est, par contre, encombré par trois petits calculs en forme de trièdre à angles aigus, à arêtes saillantes et à facettes lisses. Au-dessus de ces calculs, le cystique contient un calcul arrondi en œuf de pigeon qui vient s'accoler intimement contre la voie

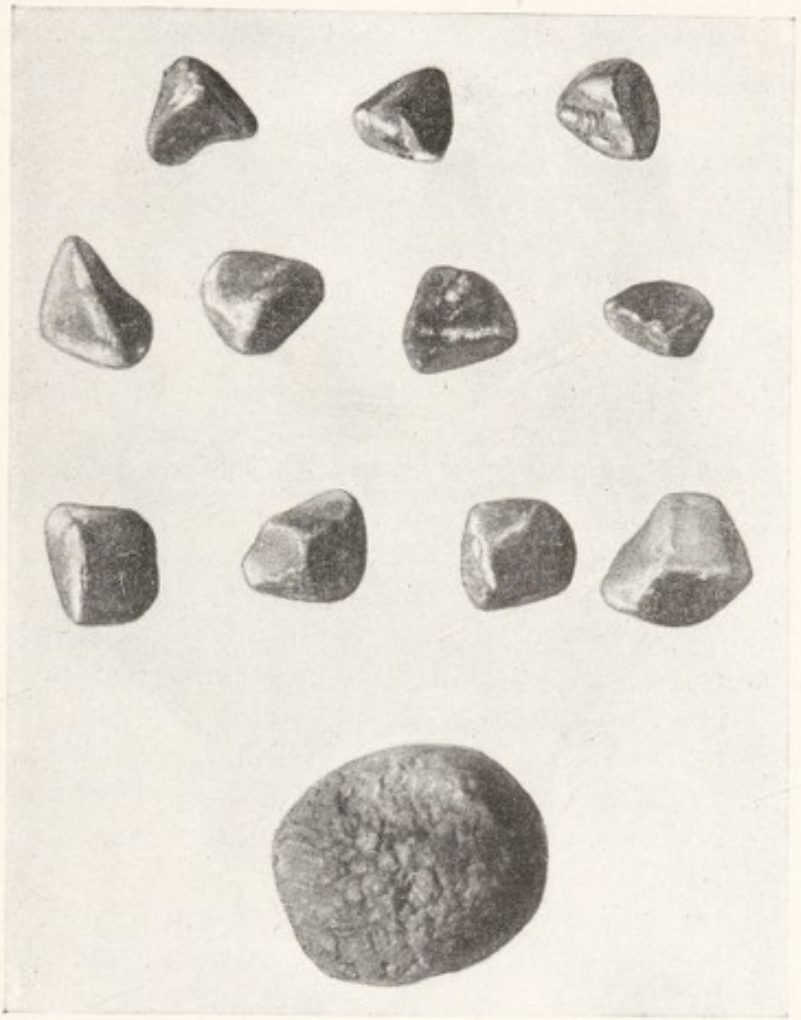


Fig. 125. — Kyste hydatique et lithiase.

En haut, trois calculs du cystique à facettes et à angles aigus.
En bas, un calcul du col cystique arrondi et appuyé sur l'hépatique, cause de l'image en cul de bouteille.
Au milieu, huit calculs à facettes de la vésicule.

principale. C'est ce calcul en œuf de pigeon qui est cause de la compression incomplète de l'hépatique donnant l'image en cul de bouteille de la radiographie, après ingestion de lipiodol. La vésicule, elle-même, est en rétraction fibreuse, fortement enfoncée dans le parenchyme hépatique; elle contient huit calculs à facettes de moyennes dimensions et de stase vésiculaire. Mais, et c'est le point sur lequel il nous faut insister, cette cholécystite lithiasique ancienne n'est pas infectée, pas de pus, pas d'inflammation des parois de la vésicule, et ceci malgré le voisinage du kyste hydatique infecté qui communiquait avec les voies biliaires. La vésicule

était exclue par son oblitération calculeuse et était, dans cet orage, restée aseptique.

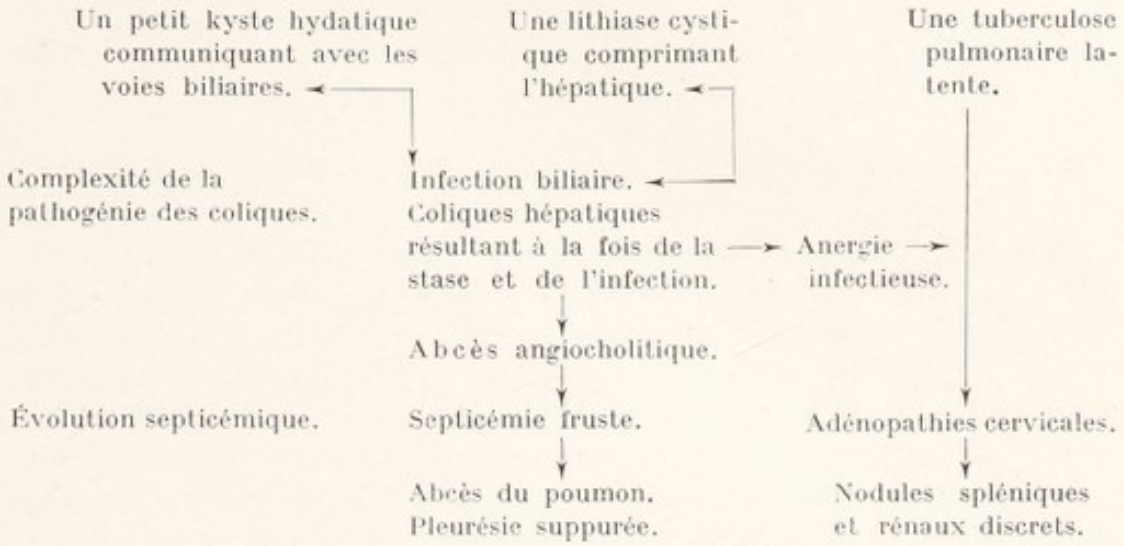
QUELLE ÉTAIT DONC LA CAUSE DES COLIQUES HÉPATIQUES AVEC FIÈVRE. — Nous avons l'embarras du choix : ou l'angiocholite d'origine kystique, ou la lithiase du cystique... Or, reportons-nous à l'histoire de notre malade, chacune de ses coliques s'accompagnait d'ictère et de fièvre. C'est une occurrence fréquente avec les calculs du cystique. Mais, et j'ai antérieurement insisté sur le fait (voir *Syndromes et Maladies*, p. 200), dans le cas du calcul du cystique, l'ictère vient d'une compression des grandes voies qui restent aseptiques, et la fièvre résulte d'une infection vésiculaire. Dans notre cas, il n'existe aucun signe d'infection de la vésicule. La fièvre venait bien de l'infection du kyste hydatique et, pour la même raison, aussi l'ictère fugace.

LA LITHIASE EST-ELLE RESTÉE INDIFFÉRENTE ? — Certainement non, car la radiographie montre nettement sinon une obstruction complète des grandes voies, du moins une compression importante de la partie inférieure du canal hépatique. Cette compression a pu être, à l'origine du syndrome, colique hépatique douloureuse et ictérique, et la fièvre a été apportée par le kyste hydatique infecté en communication directe avec les voies biliaires. Mais aussi cette compression des grandes voies peut avoir favorisé l'infection ascendante et, par là, l'infection du kyste par suite de sa communication avec les voies biliaires, et secondairement la réinfection des voies biliaires par le réservoir infectieux que constituait le kyste hydatique.

On peut, certes, à l'énoncé d'une semblable interprétation, la qualifier de byzantinisme. Mais les faits sont là qui nécessitent une interprétation. Il est donc possible d'observer des kystes hydatiques associés à une lithiase biliaire, et cette dernière, contrairement à la généralité des faits, rester presque indifférente dans le déterminisme des manifestations cliniques observées. Le plus souvent, c'est l'inverse que l'on observe, le kyste hydatique indifférent dans l'évolution des crises douloureuses, et les calculs seuls cause des coliques.

L'exposé de cette longue observation, en soulignant la complexité de ses interprétations cliniques, nous fait pénétrer dans les imprécisions et les interférences des circonstances morbides au cours de l'évolution d'une maladie. Nous en avons suivi les étapes avec nos impressions, nos diagnostics, nos retours de diagnostic, nos hésitations, nos ignorances, et cependant nous avons résolu incomplètement certains problèmes posés, en essayant difficilement d'établir les relations entre eux.

Essayons de résumer en un schéma l'histoire de cette malade :



Dans tout ce développement, clinique et investigations de laboratoire se sont associées sans cependant offrir la satisfaction du problème résolu. Nous avons toujours été en retard. Ce fait figure très bien les circonstances complexes contre lesquelles vient buter toute la perspicacité d'un clinicien, cependant averti et solidement armé par le laboratoire et tous les moyens d'investigation possibles.

LA BILITHIASE [1]

Le terme de « bilithiase » a été proposé par le professeur Chauffard pour désigner cette maladie curieuse, et d'ailleurs relativement rare, qui réunit les deux lithiases : la lithiase biliaire et la lithiase urinaire. En réalité, ces deux lithiases sont extrêmement différentes, et il suffit d'étudier leurs caractères différentiels pour s'en rendre compte.

LES DEUX LITHIASES

1° ***Caractères différentiels.*** — Dans chacune des maladies, le *terrain* est différent : la lithiase biliaire est plus fréquente chez la femme, la lithiase urinaire plus fréquente chez l'homme.

De même, leur *nature chimique* diffère. La lithiase biliaire est cholestérolique. Or le cholestérol est un alcool qui dérive du stérane, de la série cyclique des carbures d'hydrogène. Il se rattache le plus souvent, donc, au métabolisme des lipides.

L'acide urique de la lithiase urinaire dérive, au contraire, des bases xanthiques, et appartient au métabolisme des nucléoprotéides.

Tout aussi différents sont les *symptômes*.

La lithiase biliaire : c'est le tableau de la colique hépatique, avec sa douleur siégeant dans la région sous-hépatique, irradiant vers l'épaule droite, avec ses vomissements, ses points douloureux très nettement délimités, point cystique, point pancréatico-cholédocien, point solaire.

Par contre, la colique néphrétique, qui traduit la lithiase urinaire, se signale par l'apparition d'une douleur dans la région lombaire irradiant le long de l'uretère à la face antérieure, jusqu'au niveau de la vessie et même des testicules chez l'homme ; elle s'accompagne de points douloureux aux sièges précis (point costo-vertébral postérieur, points urétéraux moyen et inférieur en avant) et de mictions fréquentes avec pollakiurie et même petites hématuries.

La colique néphrétique peut être bilatérale; la colique hépatique siège toujours du côté droit.

La colique hépatique peut se compliquer d'infection biliaire avec ictère; la lithiase urinaire, d'une infection urinaire avec pyurie sans ictère.

(1) Leçon du 16 janvier 1943.

Le *traitement*, lui-même, est essentiellement différent. La lithiase biliaire relève des thérapeutiques cholagogues; la lithiase urinaire, des traitements antiseptiques et des traitements diurétiques.

2° ***Caractères communs.*** — Cependant, quelques caractères communs rapprochent les deux maladies.

Toutes deux, elles peuvent être héréditaires et s'observent, surtout, dans certaines classes sociales, en particulier dans une certaine bourgeoisie qui, à une alimentation très riche, joint une vie des plus sédentaires. J'ajouterai, d'ailleurs, que cette notion de classe sociale tend à disparaître et que la lithiase biliaire, comme la lithiase urinaire, s'observe maintenant, et de plus en plus, dans les classes populaires.

Mais, malgré ces caractères communs, les deux lithiases se réunissent rarement chez un même malade.

CE QU'EST LA BILITHIASE

SA FRÉQUENCE. — Relativement rare actuellement, la bilithiase a été souvent décrite autrefois, et sa connaissance est très ancienne. Certains faits connus en sont classiques. Vicq d'Azyr rapportait déjà l'observation de Turgot « qui succomba à une maladie dans laquelle le levain goutteux s'était principalement jeté sur les viscères du bas-ventre, et dont la vésicule déprimée, à parois épaisses, confondues avec les tissus ambiants, contenait au moins soixante calculs, parmi lesquels plusieurs étaient anguleux et d'un volume assez considérable » (1). De même, à l'autopsie de Louis XVIII, ce type de grand obèse goutteux, on trouva sept à huit calculs dans la vésicule biliaire.

Dans ces cas, il y a coexistence de lithiase biliaire et de lithiase urinaire. C'est cette association des deux maladies qui attira l'attention de Chauffard et Debray (2) dans un article que nous aurons plusieurs fois à citer. Ces auteurs insistent sur le fait que, dans l'histoire de la bilithiase, il faut opposer deux époques : une époque ancienne où la maladie paraît avoir été particulièrement fréquente, et l'époque actuelle où sa fréquence s'est beaucoup réduite. C'est ce que prouveraient les différentes statistiques que nous en possédons : voici, en effet, une première statistique de Senac qui, sur 166 cholélithiases, enregistre 98 cas de gravelle urique ; voici aussi

(1) R. Molinéry (*La Sem. méd. des hôpitaux de Paris*, avril 1943), rapportant l'observation du cardinal de Rohan, rédigée par Portal, signale qu'il s'agissait bien d'un bilithiasique, et Portal avait inscrite en note : « On a souvent trouvé des calculs biliaires dans les canaux excréteurs de la bile et dans la vésicule du foie dans des sujets chez lesquels il y avait des pierres dans les voies urinaires, quelquefois des concrétions tophacées dans les articulations ou dans les interstices des tendons et des ligaments pour cause arthritique. »

(2) A. Chauffard et Debray, Rapport réciproque des lithiases du rein et de la vésicule biliaire (*La Presse médicale*, 31 janvier 1925, n° 3, p. 129).

une statistique de Bouchard qui, sur 31 cas de lithiase biliaire, constate dans les antécédents des malades un pourcentage de 34 p. 100 de gravelle urique. Willemin a, dans les années 1872 et 1873, étudié à Vichy 251 cas de lithiase biliaire et signale 149 gravelles, soit une proportion de 3 sur 5.

Ces faits sont vraiment curieux, mais ajoutons qu'ils s'appuient sur des notions uniquement cliniques.

Pour d'autres auteurs, au contraire, la bilithiase reste relativement rare. C'est ainsi que Dyce Duckworth (1), en 1890, dans l'étude qu'il en fait, ne peut rapporter que 2 observations personnelles de bilithiase et 3 cas étudiés par Moore, 2 chez des hommes de cinquante-quatre et soixante-deux ans, le troisième chez une femme de cinquante ans. Or cet auteur observait en Angleterre, où la lithiase urique est particulièrement fréquente.

Chauffard et Debray rapportent, pour leur part, 12 observations. Mais, en réalité, sur ces 12 observations, nous ne comptons que 5 observations qui appartiennent à la clientèle du professeur Chauffard : les 7 autres sont dues au Dr Schneider, de Contrexéville.

En 1935 (2), au Congrès de Vittel, j'ai rapporté une statistique portant sur 380 cas de lithiase biliaire. Or, sur ce nombre élevé, je ne puis prouver que 8 cas de bilithiase, soit 2,10 p. 100.

Ces faits se rapportent à des observations cliniques. Si nous envisageons seulement la coexistence anatomique, la fréquence est d'environ 3 à 4 p. 100, par rapport à la lithiase biliaire. Par contre, si, au lieu de prendre comme point de comparaison la lithiase biliaire, nous prenons comme origine la lithiase urinaire, nous constatons que, sur une moyenne de 28 graveleux, la lithiase biliaire existe huit fois environ, soit un pourcentage de 28,5 p. 100. C'est dire que la maladie est beaucoup plus fréquente chez les graveleux qu'elle ne l'est chez les lithiasiques biliaires. Cette notion de fréquence s'explique, d'ailleurs, par son mode d'association.

SON MODE D'ASSOCIATION. — Willemin, en 1872, insistait déjà sur le fait que la maladie débutait par la gravelle : sur 70 cas observés, il relève 45 cas dans lesquels les coliques néphrétiques ont débuté les premières, 5 cas dans lesquels les coliques sont apparues en même temps au niveau du foie et des voies urinaires, et 20 cas au cours desquels la lithiase biliaire est apparue la première.

Dans la statistique de Chauffard et Debray, sur 12 observations, 11 nous montrent l'apparition première de la gravelle rénale, une seule fois les coliques hépatiques apparaissent les premières. Ces 12 observations se rapportent à quatre femmes et huit hommes ; cette proportion ne peut nous surprendre puisqu'il s'agit, le plus souvent, de gravelle.

(1) Dyce Duckworth, *A treatise on goul*, London, 1890.
(2) N. Fiessinger, Le foie des goutteux (*Congrès de Vittel*, 1935).

CARACTÈRES CLINIQUES. — Les caractères cliniques de la maladie sont des plus démonstratifs, et en voici comme exemples deux observations empruntées au travail de Chauffard et Debray :

Femme de soixante-neuf ans, fille d'un père cholélithiasique. A trente-neuf ans, première crise néphrétique gauche avec émission d'un gravier. A quarante ans, colique néphrétique droite. Puis série de coliques hépatiques et, à quarante-trois ans, ablation d'une vésicule remplie de calculs. Actuellement, gros calcul coralliforme du rein droit.

Homme de soixante ans. Depuis l'enfance, jusqu'à l'âge de quarante ans, nombreuses crises néphrétiques d'abord gauches, puis droites. A quarante ans, crises de siège et de caractères différents, nettement vésiculaires. » Radiographiquement, en juin 1924, énorme calcul coralliforme du rein droit et calcul solitaire, en bille, dans la vésicule.

De ces faits, et d'autres observations semblables, il résulte que, le plus souvent, c'est la gravelle qui débute la première : soit sous la forme d'hématuries consécutives à un voyage, à des secousses de transport, soit sous la forme de coliques néphrétiques excessivement nettes, siégeant à gauche ou à droite et irradiant toujours en bas, soit encore sous la forme de poussées fébriles avec existence de pyurie.

Et puis, tôt ou tard, plutôt tard que tôt, on voit apparaître la lithiase biliaire. Celle-ci peut s'accompagner au début de coliques hépatiques, parfois d'un léger subictère ou d'un ictère douloureux, beaucoup plus rarement d'accès fébriles. Mais, en général, la maladie est entièrement latente, et le calcul est découvert soit radiologiquement, soit anatomiquement. Donc, si la gravelle se traduit nettement par des symptômes cliniques, la lithiase biliaire, elle, passe facilement inaperçue et n'existe souvent que sous la forme d'une maladie inapparente.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Les trois observations que je voudrais vous rapporter maintenant rentrent nettement dans le groupe des faits que nous venons de décrire.

OBSERVATION I — Voici une première malade, Mme de V..., que je suis depuis 1903 et qui est âgée de cinquante-sept ans en 1937. Elle a quatre enfants et n'a jamais fait de fausses couches. En 1911 se déclenche une première colique néphrétique droite avec émission d'un calcul uratique. En 1928, elle fait sa ménopause. De 1933 à 1936, petits troubles digestifs divers, constipation, crampes d'estomac, crise pseudo-angineuses, rappelant entièrement l'angine de poitrine, puis dépression anxieuse et céphalées fréquentes. Cette symptomatologie fonctionnelle est spéciale aux uratiques et rappelle les manifestations qui s'observent au cours de la goutte.

En 1936 apparaît une crise douloureuse vésiculaire avec fièvre et subictère. On pratique une cholécystographie, qui permet de découvrir de nombreux calculs dans la vésicule biliaire. Dans la suite, les coliques néphrétiques disparaissent complètement.

Voici donc une malade qui, après avoir présenté des coliques néphrétiques, nous a fait très tardivement des manifestations de coliques hépatiques et des crises douloureuses vésiculaires. Les deux maladies semblent s'être succédé.

OBSERVATION II

Dans notre deuxième observation, il s'agit d'un homme de cinquante-sept ans, qui a fait un érysipèle à cinquante-deux ans. C'est un homme du Nord, bon mangeur, bon buveur, qui appartient à une famille de goutteux. Il présente sa première colique néphrétique en 1914, à l'âge de vingt-neuf ans. En mai 1941, accès fébriles sans colique. De même en mai 1942. En octobre de la même année, il fait une poussée fébrile de six jours avec frissons, sans colique ni douleur. A l'examen, gros cœur gauche ; tension artérielle de 16-8. Le malade pèse 79kg,700. Le foie est normal, la vésicule indolente. Les reins ne sont pas accessibles. Pas de douleurs urétérales, mais les urines sont nettement suppurées, sans albumine ni sucre.

Ce sujet fait donc incontestablement une infection urinaire, que l'on a toutes les raisons d'attribuer à une lithiase urinaire, puisqu'il a déjà présenté des coliques néphrétiques, en 1914.

On l'examine aux rayons X, et l'on découvre un gros calcul en cocarde de la vésicule biliaire, entièrement latent au point de vue clinique, et un calcul de la région moyenne de l'uretère droit sans dilatation de cet uretère jugée à la pyélographie veineuse. Nous pouvons donc, chez lui, affirmer une bilithiase avec infection urinaire.

Le malade a été traité par des antiseptiques : le 14 décembre 1942, il ne présente ni fièvre ni douleurs, et ses urines se sont éclaircies. Au point de vue vésiculaire, aucune douleur, aucune manifestation quelle qu'elle soit, et ceci malgré l'existence d'une lithiase.

Voici donc la preuve qu'il existe des lithiases biliaires entièrement inapparentes au cours de lithiases urinaires, même infectées.

OBSERVATION III

La troisième observation que je vais vous rapporter est celle du malade qui est devant vous. Il s'agit d'un sujet de soixante-deux ans, ancien administrateur des colonies, retraité depuis 1929, un de ces hommes qui ont construit l'Empire colonial français et qui ont passé leur vie entière sous les tropiques.

Il entre dans le service le 7 décembre 1942, pour une douleur de l'hypocondre droit avec irradiations dorsales, apparue dans les circonstances suivantes : de retour de la campagne le 26 novembre dernier, il s'installe dans un hôtel mal chauffé. Quarante-huit heures après environ, dans la soirée, il se sent pris d'un frisson qui s'accompagne immédiatement de douleurs dans le côté droit. Le lendemain, au lever, la douleur se précise dans cette région. C'est une douleur lancinante, qui irradie vers l'épaule et dans le dos, sous l'omoplate, mais aussi dans le membre inférieur jusqu'au genou. Le malade, malgré cette douleur, continue à vaquer à ses occupations.

Il ne remarque aucune pigmentation anormale de ses téguments et ne présente pas de vomissements. Par contre, ses urines, très troubles, diminuées en quantité, témoignent de l'infection urinaire.

J'avais déjà soigné ce malade en 1934 ; il vient donc me revoir de préférence, et nous l'hospitalisons à l'Hôtel-Dieu.

Ses antécédents sont particulièrement chargés, comme le sont, en général, les antécédents de tout colonial.

De 1885 à 1903, il vit en Algérie. Rien à signaler dans sa jeunesse, que la rougeole et des manifestations douloureuses abdominales, en rapport avec des poussées d'entérite.

En 1903, il fait une paratyphoïde.

En 1905, il se marie. Ses deux enfants sont bien portants actuellement : un fils de vingt-sept ans et une fille de trente ans. Il perd sa femme en 1932, d'un œdème pulmonaire.

En 1907 et 1908, au cours d'une année de service militaire, il est pris de douleurs atroces dans la région cardiaque : constrictions violentes avec irradiations vers l'épaule gauche. On parle d'angine de poitrine, et il est hospitalisé à l'hôpital militaire. Ces

crises ne tardent pas à disparaître et ne devaient plus jamais reparaître, ces douleurs à éclipses sont fréquentes chez les uricémiques et tout sujet goutteux.

En 1908, il part à l'A. O. F. Il est atteint de paludisme et présente de nombreux accès de fièvre. Pas de dysenterie. A partir de ce moment, il commence à absorber nombre d'apéritifs et beaucoup d'alcool, en plus d'une alimentation particulièrement riche.

En 1915, alors qu'il se trouve en Guinée française, il présente une bilieuse hémoglobinurique grave. Au cours de sa convalescence à l'hôpital de Conakry, il fait une deuxième rechute de bilieuse hémoglobinurique, et il est rapatrié en France. Il se repose un mois à l'hôpital de La Rochelle.

En 1917, il part à la Guadeloupe, et de nouveau il fait une rechute de bilieuse hémoglobinurique. On parle alors de néphrite chronique et d'anémie tropicale.

Il va bien jusqu'en 1924, époque à laquelle nous le retrouvons au Sénégal. Il fait des crises de coliques néphrétiques avec rejet de sable et expulsion d'un petit calcul. Ces crises douloureuses se reproduisent pendant deux ans, assez fréquemment, et s'accompagnent d'une suppuration urinaire et d'albuminurie de néphrite chronique.

En 1928, nouvelle expulsion d'un calcul avec hématuries. On le traite encore pour une bilieuse hémoglobinurique, qu'on semble bien avoir confondue à cette époque avec des hématuries lithiasiques, puis il est rapatrié en France. Une radiographie faite au Val-de-Grâce montre un calcul de la grosseur d'une noisette dans la vessie.

En 1929, il est au Dahomey : nouvelle hématurie. On l'hospitalise à Porto-Novo et on lui retire, par cystostomie, un calcul de la grosseur d'un œuf de pigeon. Il rentre en France, où il guérit lentement de sa fistule vésicale.

Il va relativement bien jusqu'en 1932, date à laquelle je le vois pour la première fois à l'hôpital de la Charité. A cette époque, il présente nettement non pas des coliques néphrétiques, mais des coliques hépatiques. Nous demandons donc une cholécystographie qui permet de découvrir, à l'intérieur d'une vésicule nettement perméable, de nombreux calculs très légèrement opaques et mal délimités. Les urines sont troubles et l'infection urinaire indiscutable. La cholestérolémie est à 1gr,85.

Le malade se remet et, en 1937, nous ne trouvons à signaler qu'une épistaxis rebelle. Il est réformé avec le diagnostic : pyélonéphrite calculeuse droite, lithiase vésiculaire, polynévrite des membres inférieurs et reliquat de paludisme.

Lorsque nous voyons le malade à son entrée dans le service, le 7 décembre, il ne reste de la crise douloureuse qu'un endolorissement du flanc et de la région lombaire droite. L'état général n'est pas notablement altéré.

Dans la région costo-vertébrale, le rein est nettement sensible : les douleurs réveillées par la palpation irradient dans le trajet de l'uretère, mais sans points urétéraux, pas plus à la région moyenne qu'à la région inférieure.

Le foie n'est pas sensiblement augmenté de volume : il mesure 12 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La région vésiculaire est, par contre, très douloureuse. Nous constatons l'existence d'un point douloureux qui siège au point cystique avec un signe de Murphy.

La rate n'est pas accessible.

Le tube digestif ne présente aucune altération importante.

La tension artérielle est normale, le cœur normal.

Aucune lésion à signaler dans les autres viscères.

Les urines sont très troubles ; leur quantité atteint 1l,500 à 2 litres. Elles déposen dans le fond du bocal une couche blanchâtre, nettement suppurée. Les examens cytobactériologiques y décèlent de nombreux leucocytes et, comme cultures, un microbe qui semble être un pneumobacille.

L'examen de sang donne les résultats suivants : azotémie, 0gr,45 ; cholestérol, 1gr,97 ; uricémie, 0gr,080.

Or ces symptômes sont caractéristiques : la cholestérolémie est relativement peu élevée, ce qui est fréquent chez les sujets infectés ; quant au taux de l'uricémie, il est le double du taux normal, comme il est coutumier chez les graveleux et les goutteux.

Le malade a pris huit comprimés de thiazomide pendant quatre jours, et nous avons vu rapidement ses urines s'éclaircir, devenir plus abondantes et moins suppurées. L'état général s'est amélioré, et le malade nous a quittés en bonne santé.

Un Wassermann, fait pendant son séjour, s'est montré négatif.

Un examen de sang avait apporté les renseignements suivants :

Globules rouges, 3 920 000 ; globules blancs, 3 400.

Polynucléaires neutrophiles, 64 p. 100 ; polynucléaires éosinophiles, 3 ; polynucléaires basophiles, 0 ; grands lymphocytes, 9 ; petits lymphocytes, 17 ; monocytes, 6.

En somme, examen à peu près normal.

Après nous avoir quittés, ce sujet est retourné à la campagne, et bientôt il a repris ses occupations. Il vient nous revoir aujourd'hui après un voyage assez fatigant. Nous l'avons fait uriner ; voici ses urines : elles sont encore suppurées et présentent toujours un dépôt blanchâtre.

Voici maintenant le calcul qu'on a retiré à Porto-Novo : c'est un calcul qui pèse 25 grammes, blanchâtre, rugueux, formé, comme vous le montre cette radio, de la conglomération de tout un ensemble de calculs, au centre uratique, et enveloppés d'une coque qui est calcique à l'analyse chimique (M. Morel).



Fig. 126. — Calcul vésical retiré à Porto-Novo en 1929. Le repère donne les dimensions en centimètres.



Fig. 127.
Radiographie du calcul précédent.

UNE OBSERVATION DE MORGAGNI. — Je terminerai ces exemples en vous citant une admirable observation empruntée à la cinquante-septième lettre de Morgagni :

« G. Corneli, cardinal de la Sainte Église Romaine, évêque de Padoue, très sujet dès autrefois non seulement à des douleurs dans les membres, mais encore à des douleurs de reins, se trouvant déjà délivré de ces dernières dès qu'il ne se manifesta plus aucun calcul, sembla devenir hydropique à la suite d'une diminution considérable de l'excrétion de l'urine, et le serait peut-être devenu s'il ne se fût écoulé une grande quantité de ce liquide après l'administration d'un remède très efficacement diurétique. Aucun calcul ne se manifesta même alors, et il n'exista dans la suite, pendant un très grand nombre d'années, aucun indice d'une affection des reins, quoiqu'il fît en voiture, et en poste, pour aller vite, des voyages longs par des chemins difficiles, comme lorsque, l'an 1721, il alla à Rome et revint à Padoue. Mais les douleurs arthritiques ne se calmèrent pas toujours durant le cours de ces années, comme les douleurs néphrétiques ;

et même elles revenaient de temps en temps, et elles étaient d'autant plus fréquentes et plus graves qu'il devenait de jour en jour moins capable de faire de l'exercice, à cause de l'habitude grasse de son corps, de la faiblesse de ses membres inférieurs, et de son âge avancé. A cela, se joignait déjà depuis longtemps une constipation continuelle, puis une pesanteur de la tête, une dureté de l'ouïe, du penchant au sommeil, et à la fin des défaillances assez fréquentes. Ayant à peine passé sa soixante-quatrième année au milieu de ces symptômes, il fut pris d'abord d'une inappétence complète, et ensuite d'un paroxysme arthritique ; et, déjà, la main droite et le genou gauche avaient commencé à se tuméfier, lorsqu'il reçut la triste nouvelle de la maladie mortelle de son frère sérénissime, le duc de Venise, qu'il aimait beaucoup. Quoiqu'il eût d'ailleurs un grand courage, il en ressentit un violent chagrin, et bientôt non seulement la matière arthritique cessa de se porter aux articulations, mais encore celle qui s'y portait retourna dans les veines, et produisit de l'anxiété à la région précordiale, de la difficulté de respirer et, en outre, une attaque soudaine, dans laquelle on crut que la mort était imminente, à raison de l'anéantissement presque complet des fonctions du cerveau et du cœur. Alors, son vieux médecin et les assistants, qui étaient ses parents ou ses intimes amis, m'appellent très promptement en consultation. Je trouve le malade qui était un peu revenu à lui pendant ce temps-là, mais qui était si différent de lui-même, non seulement de corps, mais encore d'esprit, que ce changement me frappa aussitôt, parce que je me rappelai ce pronostic d'Hippocrate : *Faire quelque chose contre l'habitude... est mauvais.* En effet, je comprenais par ses paroles qu'il avait absolument perdu tout espoir de guérison, lui qui n'avait jamais manqué ni à lui ni aux autres dans des circonstances très difficiles ; car il nous avertissait, nous ordonnait, nous priait de ne point lui porter inutilement des secours, en s'adressant principalement à moi, pour qui il avait toujours eu une bonté singulière et envers qui il redoublait encore ses prières pendant que je touchais le pouls. Celui-ci, d'après ce que je reconnus alors et dans la suite par le toucher, était effectivement très mauvais, et souvent intermittent après deux pulsations, et toujours après un très petit nombre. Il était évident que, si la matière peccante n'était pas rappelée aux articulations, on ne pouvait pas le sauver. Toutefois, l'extrême difficulté qu'il y avait à l'y rappeler n'était pas moins évidente dans cet état de faiblesse, et sur un sujet qui tenait pour certain que tout ce qu'on ferait serait inutile ; c'est pourquoi je dis à l'écart de ceux qui avaient intérêt à le savoir qu'il était dans un danger extrême, et, ayant aussitôt dicté une lettre, je le fis savoir, par un courrier, aux fils de son frère, qui étaient des personnages très considérables. Au reste, rien de ce que nous avions établi qu'on ferait dans la consultation ne fut négligé sur ces entrefaites, ni dans la suite, autant pourtant que les forces du malade le permirent, et que nous pûmes l'obtenir de lui à force de prières. Et déjà le genou commençait à se tuméfier de nouveau, le jour où nous remarquâmes que le pouls était aussi devenu un peu meil-

leur. Mais, bientôt, la nature s'épuisant, tous les symptômes commencèrent de nouveau à empirer, et, malgré tous nos efforts pour nous y opposer, la difficulté de la respiration augmenta, la tête fut appesantie dans l'assoupissement, et des convulsions attaquèrent non seulement les parties intérieures, mais encore les membres. Ce cardinal, homme du premier mérite, excellent pontife, grand protecteur des lettres, fut enlevé d'une manière insensible en très peu de jours, au milieu de ces symptômes, à tous les gens de bien qui le pleurèrent, le 10 août de l'an 1722, presque à la même époque où mourut son frère sérénissime, qui était aussi un excellent prince, et également sujet à la goutte.

» Comme on devait embaumer le cadavre la nuit suivante, pour pouvoir lui rendre les derniers devoirs à la manière des anciens, j'envoyai un élève, que j'avais exercé, pour enlever les viscères, et pour les examiner attentivement chacun en particulier ; car je n'eus pas le courage d'assister moi-même à cet examen... »

A l'autopsie, que je vous résume en quelques lignes, le foie était en bon état, mais la vésicule était petite et ses tuniques si minces, si flasques, qu'elles se rompirent au toucher et laissèrent sortir un *calcul arrondi* assez gros, relativement à la petitesse de la vésicule, dans laquelle il était renfermé tout seul, sans bile. Les *reins* étaient plus gros que dans l'état naturel, mais celui du côté droit était extrêmement volumineux, en sorte qu'avec la graisse dont il était couvert il égalait presque la grosseur de la tête. Il renfermait jusqu'à *onze pierres*, *grosses* pour la plupart et rameuses. Celui du côté gauche en renfermait *une seule*, qui était également rameuse et assez grosse. Ces calculs ne ressemblaient à rien tant qu'à du corail noir, par leur couleur et par leurs veines.

Je n'insiste pas sur la suite de cette très belle observation longuement étudiée par Morgagni ; j'en mettrai seulement en lumière les caractéristiques principales : il s'agit, en somme, d'un de ces cas au cours desquels la lithiase biliaire reste entièrement latente et n'est découverte qu'à l'autopsie. Par contre, la lithiase urinaire s'est accompagnée de manifestations goutteuses. Ce dernier caractère distingue nettement cette observation des trois cas que j'ai rapportés auparavant.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Comment allons-nous expliquer la coexistence de ces deux lithiases chez un même malade ? Et c'est là qu'il va falloir avoir recours aux renseignements venus du laboratoire, qui, seuls, peuvent dès lors nous éclairer. Le problème n'est pas facile, et il nous suffira d'étudier un moment les solutions proposées par les différents auteurs qui approfondirent cette question pour saisir leurs hésitations et leurs doutes.

Bouchard incrimine un ralentissement de la nutrition, plus précisément une absence d'oxydation de la nutrition : pensant que l'acide urique

constitue un des stades de l'uréification, il se demande si l'insuffisance d'oxydation, ne pouvant pousser l'uréification à son stade ultime, en reste au stade de l'acide urique. On sait maintenant qu'il s'agissait d'une erreur. Dans la conception de cet auteur, les calculs biliaires pouvaient rentrer dans le même groupe des ralentissements de la nutrition.

Cette théorie de Bouchard, qui avait le défaut de s'appuyer sur des notions chimiques erronées, n'a pas été retenue.

Après Bouchard, Chauffard, Brodin et Grigaut reprennent le problème en cherchant à pénétrer la chimie pathologique des malades atteints de bilithiase. Ils constatent — et ces faits sont très nets dans les analyses de Chauffard et Debray — que, lorsque l'on fait, chez des sujets atteints de lithiase biliaire pure, un dosage du cholestérol et de l'acide urique du sang, on observe une élévation de la cholestérolémie, mais aucune élévation de l'uricémie. Si, au contraire, on choisit pour opérer les mêmes dosages des sujets atteints de gravelle ou des goutteux, on constate que l'uricémie est contamment augmentée, de même que la cholestérolémie. Les graveleux et les goutteux se distinguent donc par la coexistence d'uricémie et de cholestérolémie, et Chauffard et Debray tirent de cette constatation les conclusions suivantes, qui sont des plus significatives :

« Les états hyperuricémiques, gravelle et goutte, s'accompagnent le plus souvent d'un excès de cholestérine dans le sang, et ils jouent le rôle de causes prédisposantes pour la lithiase biliaire.

» La lithiase biliaire primitive ne s'accompagne pas d'hyperuricémie et ne prédispose ni à la gravelle, ni à la goutte.

» Quand les deux lithiases coexistent chez le même sujet, c'est la lithiase rénale qui, dans la grande majorité des cas, fait la première son apparition.

» Il nous paraît également très probable que, chez les sujets atteints à la fois de goutte et de cholélithiase, c'est la goutte qui constitue la maladie primitive, le terrain sur lequel naît et évolue la lithiase biliaire. »

Donc, d'après ces conclusions, si les graveleux deviennent des lithiasiques biliaires, la cause doit en être cherchée dans le fait que ces sujets présentent une cholestérolémie élevée. Et le professeur Chauffard insiste longuement sur l'importance de la cholestérolémie au cours de la lithiase biliaire : il montre que la précipitation du cholestérol dans les voies biliaires est la conséquence d'une insuffisance hépatique, qui engendre, à la fois, l'hypercholestérolocholie et hypocholalocholie, et, comme ce sont les sels biliaires qui assurent la solubilité du cholestérol biliaire, il en résulte la précipitation du cholestérol et ainsi la formation des calculs biliaires.

En réalité, les recherches contemporaines ont montré que cette cholestérolémie ne pouvait pas être considérée comme nécessairement génératrice de cholélithiase. C'est ainsi que, dans le diabète, dans l'obésité, et surtout dans la néphrose lipoïdique, on observe une cholestérolémie souvent très élevée, sans jamais observer de lithiase biliaire. L'explication si

simple, si claire, de Chauffard demande donc à être reprise à la lumière d'autres arguments.

LE MODE DE CRISTALLISATION DES CALCULS BILIAIRES. — Voyons d'abord comment se précipitent les calculs dans les deux milieux. Dans un travail fait avec Mlle Gothié (1), j'ai étudié le mode de précipitation du cholestérol à l'origine des calculs. A l'aide de coupes obtenues par limage de calculs biliaires, nous avons constaté que ces calculs semblent être la conséquence d'une conglomération complexe dans la vésicule biliaire, sous l'effet de ce que nous avons appelé le « climat lithogénétique ». Ce climat peut être favorisé par une infection, par une inflammation, mais surtout par la stase vésiculaire qui semble intervenir au premier rang de la sédimentation dans la vésicule. Ainsi, les conditions de l'équilibre colloïdal de la bile sont troublées très facilement par les phénomènes d'inflammation locale. Dès le début, nous voyons se former des amas bilirubino-protéiques qui s'agglomèrent, augmentent de volume, durcissent ensuite en périphérie, le centre restant amorphe, mou ou liquide, de telle sorte que le calcul prend bientôt cet aspect spécial sur lequel avait insisté Chauffard lorsqu'il décrivait des calculs en forme de « dragées à la liqueur ».

Ainsi, au début, le centre est amorphe, et c'est lentement, sur le calcul formé, que se produit la précipitation du cholestérol. Il semble donc que la précipitation du cholestérol ne soit pas la cause du calcul, mais seulement la cause du durcissement de ce calcul. Il existe, en somme, pour la formation d'un calcul, plusieurs étapes : c'est d'abord une première étape au cours de laquelle se produit la formation de l'amas bilirubino-protéique, véritable caillot biliaire qui, progressivement, et dans une deuxième étape, subit son durcissement périphérique par la précipitation d'une couche de sels de chaux. Puis, dans une troisième étape, se réalise, à l'intérieur du calcul, la cristallisation de cholestérol. Cette cristallisation, qui est d'abord une centripète radiaire, devient ensuite une centrifuge gerbée, le cholestérol se dispose alors en véritables gerbes pour consolider les différents éléments cristallins des rayons. Enfin, dans un dernier stade, le corset calcique s'épaissit, multiplie ses couches, et nous avons le calcul sous sa forme terminale. C'est dire que, dans la formation du calcul biliaire, le cholestérol ne constitue qu'un élément secondaire de consolidation du calcul et non pas un élément primitif.

Le mode de formation des calculs rénaux est plus facile à saisir. L'acide urique se précipite avec une extrême facilité dans les urines acides par le fait qu'il n'est pas soluble en milieu acide et que, pour obtenir sa dissolution, la présence de phosphates disodiques en assez grande quantité est nécessaire. Il suffit donc, pour que le calcul se précipite, soit d'une émission abondante d'acide urique (c'est ce que nous observons, par exemple, dans

(1) N. Fiessinger et Mlle S. Gothié, La cristallisation cholestérolique des calculs biliaires (*La Presse médicale*, n° 42, 22 mai 1936).

les leucémies), soit d'une condition acide du milieu local qui favorise la précipitation de l'acide urique et sa conglomération. Or, si nous étudions la radiographie du calcul de notre administrateur colonial, nous constatons qu'il est nettement formé de plusieurs calculs qui se sont conglomérés sous une couche périphérique calcique, couche qui crée, en somme, l'unification du calcul. On peut donc dire que, dans la lithiase urinaire, il se fait une précipitation puis une conglomération simultanées, tandis que, dans la lithiase biliaire, il s'agit d'une conglomération et d'une précipitation successives.

LE LIEN QUI UNIT CES DEUX LITHIASES. — N'y aurait-il pas une façon d'interpréter ces deux lithiases si différentes qui puisse permettre de découvrir un lien entre elles ?

S'agit-il d'une insuffisance hépatique ? Le rôle du foie, chez l'homme, dans le métabolisme de l'acide urique, quoique bien complexe, ne peut guère être mis en doute. Le foie semble, dans une certaine mesure, arrêter l'acide urique préformé, mais aussi il métabolise autant les mononucléotides, par une phosphatase, que des amino-purine-nucléosides par une désamidase, des oxypurines-glucosides par une nucléosidase et des oxypurines par une xanthinoxydase. Or tous ces ferments sont sécrétés à l'intérieur du parenchyme hépatique. Mais, si, comme nous l'avons fait en 1936, dans notre rapport de Vittel, on étudie le mode fonctionnel du foie chez le goutteux et chez le graveleux, on est étonné de constater que, chez ces sujets, l'état fonctionnel est à peu près normal. Il n'existe aucun signe d'insuffisance hépatique. La preuve : si un goutteux, si un graveleux présentent une cirrhose, cette cirrhose, qui constitue bien une raison de grande insuffisance hépatique, fait disparaître chez eux les manifestations de la goutte et diminuer les complications de l'uricémie.

De l'ensemble de nos observations, il nous a été facile de déduire la fréquence de la cholestérolémie et de l'uricémie dans nos bilithiases. Nous ne pouvons que confirmer les constatations de Chauffard et Debray à ce sujet, et aussi à propos de l'antériorité de la lithiase urinaire et de la postériorité de la lithiase biliaire.

Mais, de tout ceci, il ne résulte qu'une conclusion possible : le rôle mal défini du foie dans la bilithiase et l'impossibilité d'expliquer cette maladie par une insuffisance hépatique.

Les deux processus sont donc différents. — La formation du calcul biliaire et la formation du calcul uratique sont deux modes de formation chimique sans parenté réelle. Pourquoi, alors, les deux processus, n'étant pas du même ordre, apparaissent-ils chez les mêmes malades ?

On pourrait parler, sans pouvoir l'exprimer d'une façon très précise, d'un trouble général du métabolisme, capable de favoriser ces précipitations de calculs, employer, par exemple, le qualificatif de Loeper quand il parle de « diathèse précipitante » : il s'agirait, en somme, de sujets dont les

milieux colloïdes sont instables et qui précipitent facilement, soit comme tophus goutteux, soit comme calculs urinaires, soit comme calculs biliaires, les éléments des milieux colloïdaux, bien équilibrés à l'état normal.

ROLE DES CIRCONSTANCES EXTÉRIEURES. — Peut-être y aurait-il une autre façon d'envisager le problème. Ce serait la notion des « climats de sortie » : en nous reportant aux deux observations principales que je vous ai décrites, celle de notre administrateur colonial et celle du cardinal de Morgagni, nous voyons qu'il s'agit de sujets ayant habité longtemps des régions particulièrement chaudes. Or c'est un fait bien connu que la bilithiase apparaît fréquemment chez les sujets qui vivent dans des pays chauds : peut-être, sous l'effet de la transpiration, il se produit une concentration urinaire et biliaire anormale, dont il en résulterait, à la longue, une densification et un déséquilibre de ces milieux et l'apparition lente de lithiase.

Et puis, à leur origine, il faut faire jouer un rôle aux charpentes protidiques : pour la bile, ictères communs, hépatites ; pour les urines, congestions rénales, qui s'accompagnent d'élimination protidique dans ces liquides de sécrétion. Chez notre malade colonial, les bilieuses hémoglobinuriques qu'il a présentées n'ont certainement pas été, à ce sujet, indifférentes à la production de sa lithiase urinaire.

Donc, précipitation d'albumine, diminution d'élimination de l'eau, tendance à la stagnation, aussi bien pour la vésicule biliaire que pour les voies urinaires, concentration progressive sous l'effet de cette stagnation, toutes ces circonstances de climat lithogénétique, — l'expression étant employée de la même façon pour le bassinet que pour la vésicule biliaire, — toutes ces circonstances expliquent dans une certaine mesure l'association des deux lithiases chez les mêmes malades. Mais nous devons avouer que cette explication reste d'une clarté trompeuse et qu'il subsiste, dans l'interprétation de cette bilithiase, un certain mystère que la chimie actuelle n'est pas encore capable de pénétrer.

LE TRAITEMENT DE LA BILITHIASE DOIT ÊTRE MÉDICAL. — Au point de vue clinique, il est un fait sur lequel nous devons insister particulièrement avant de terminer cette étude : *la bilithiase est une maladie qui doit être traitée médicalement.* L'intervention chirurgicale, au cours d'une bilithiase, devrait être, en effet, avant tout, une intervention urinaire ; or c'est avec une extrême facilité que ces sujets reproduisent leur lithiase urinaire et maintiennent — nous l'avons vu à propos de notre malade — l'infection de leurs voies urinaires. Il semble que l'intervention destinée à retirer leurs calculs n'apporte pas des améliorations aussi nettes que celles que l'on observe chez des graveleux purs. Ces sujets restent des infectés urinaires et doivent être traités comme notre malade, plutôt à l'aide d'antiseptiques et par le repos que par l'intervention chirurgicale

Faut-il traiter leur lithiase biliaire ? Dans la circonstance, je vous avoue mon embarras : traiter une lithiase biliaire nécessite, en effet, l'emploi de produits alcalino-sodiques, de substances quelquefois irritantes, comme le boldo ou d'autres cholagogues du même ordre. On risque, en essayant de traiter l'état vésiculaire, d'aggraver l'état urinaire, et c'est bien la difficulté à laquelle se heurte le médecin qui, chaque fois qu'il prescrit un traitement, doit toujours penser à l'autre organe lésé. Nous ne possédons qu'un médicament qui puisse s'adapter aux deux maladies : c'est l'huile de Haarlem.

En ce qui concerne l'intervention sur la lithiase biliaire, je répéterai ce que j'ai dit pour la lithiase urinaire : généralement, il faut éviter d'intervenir chirurgicalement, mais pour la raison que la lithiase biliaire joue un rôle secondaire, qu'elle peut rester inapparente, et que, si les voies urinaires s'infectent facilement chez ces malades, les voies biliaires s'infectent très peu. Cette maladie, par ce fait, possède une personnalité curieuse et échappe aux raisonnements habituels. La lithiase biliaire de la bilithiase apparaît, généralement, non compliquée, à évolution curable et souvent à évolution latente ou inapparente.

Il n'y a donc, dans la bilithiase, qu'une note dominante, c'est la lithiase urinaire, et c'est sur la lithiase urinaire que tout l'effort thérapeutique doit porter. Ces notions, appuyées d'ailleurs sur d'autres directives générales, — importance du terrain goutteux, danger d'intervenir chirurgicalement trop rapidement sur ce terrain si spécial, nécessité d'une thérapeutique médicale prudente et légère, — tout cet ensemble donne à la bilithiase une personnalité qui l'oppose autant à la lithiase biliaire qu'à la lithiase urinaire.

Dans cette étude, nous avons vu les investigations nous servir : la radiologie pour le diagnostic de la lithiase biliaire ; souvent, les examens chimiques du sang pour les interprétations pathogéniques de cette affection. Mais l'histoire clinique domine toute ce chapitre de médecine. Le laboratoire n'apporte qu'un complément utile, mais non indispensable.

AMYLOSE RÉNALE ET NÉPHRITE THÉRAPEUTIQUE [1]

L'apparition d'une albuminurie massive au cours d'une maladie suppurative à longue évolution pose un problème de diagnostic souvent difficile à résoudre : amylose rénale ? Néphrite parenchymateuse, spontanée ou thérapeutique ? La solution du problème réside dans les moyens d'investigation qui permettent d'évaluer, en quelque sorte, l'importance de ces facteurs d'albuminurie.

LA DISTINCTION ENTRE LES DEUX PROCESSUS

1° **LÉSIONNELLE.** — *L'amylose.* — Surcharge vasculaire, l'amylose est un processus général, qui tend à envahir tout l'organisme. L'amylose rénale, qui n'en est qu'une localisation particulière, se traduit macroscopiquement par une augmentation de volume du rein dont l'aspect devient blanc, miroitant sur la coupe, brillant, et qui prend à la solution iodée de Lugol une coloration brune caractéristique, d'après les premières constatations de Virchow, de la substance amyloïde.

Sur les coupes histologiques, cette substance amyloïde se traduit par une réaction métachromatique, donnant la coloration rouge au violet de Paris, ou bien par une coloration élective, la substance amyloïde se colorant en rouge par le rouge Congo : c'est la réaction de Bennhold.

Cette surcharge amyloïde siège sur le trajet des vaisseaux ; on la trouve localisée particulièrement au niveau des artérioles et des capillaires, directement en dehors de l'endothélium. Il s'agit d'une substance homogène, absolument anhiste, qui se colore en rose pâle par l'éosine ou en jaune par le Van Gieson et se dépose dans la tunique des petites artères et dans le tissu conjonctif avoisinant ces vaisseaux, jusqu'au contact des éléments épithéliaux. Ceux-ci peuvent, d'ailleurs, secondairement, être frappés de dégénérescence et même de nécrose ; toutefois, la lésion prépondérante se manifeste, surtout dans cette localisation rénale, par une surcharge du bouquet capillaire du glomérule des artères afférentes et efférentes du même glomérule et des vaisseaux droits. L'infiltration interstitielle est beaucoup plus rare et plus discrète ; quant à la dégénérescence épithé-

(1) Leçon du 3 avril 1943.

liale, elle reste, nous l'avons dit, une manifestation secondaire, de sorte qu'il nous paraît difficile, dans une classification du processus, d'adopter la conception d'Abrami, Lichwitz et Mme Bertrand-Fontaine, qui tendent à ranger l'amylose parmi les néphroses. Le suffixe « ose » traduit, en effet, un processus de dégénérescence, par opposition au suffixe « ite » qui signe le processus inflammatoire. La notion de néphrose signifie donc la dégénérescence primitive de l'élément noble du rein. Or qu'est-ce que l'amylose, à son début, sinon une surcharge des vaisseaux par une substance donnant la réaction micro-chimique de la substance amyloïde ? Ce n'est pas, ce ne peut pas être une néphrose.

La *néphrite parenchymateuse*, que l'on observe dans les mêmes circonstances, présente, macroscopiquement, des lésions presque analogues à celles de l'amylose ; il s'agit, ici encore, d'un gros rein blanc, mais qui n'a pas ce même aspect miroitant du rein amyloïde. A l'examen microscopique, la lésion est surtout représentée par la dégénérescence granuleuse ou granulo-graisseuse des tubes contournés, avec chute de la bordure en brosse et désintégration des éléments cellulaires dans la cavité du tube, qui engendre secondairement les cylindres, sans aucune surcharge des vaisseaux, ni présence de substance hyaline.

2° **ÉTIOLOGIQUE.** — L'*amylose* apparaît au cours des suppurations prolongées, qu'il s'agisse de tuberculose osseuse — c'est le fait le plus fréquent — ou bien qu'il s'agisse, beaucoup plus rarement, de syphilis. On peut la voir survenir encore au cours de certaines affections sanguines, telles que l'anémie ou la maladie de Hodgkin : en 1941, j'ai rapporté ainsi, avec Michel Gaultier et Lamotte (1), l'observation d'une lymphogranulomatose maligne, avec anémie, ictère hémolytique et hépatique terminal, chez laquelle, à l'aide de ponctions-biopsies, puis ultérieurement à l'autopsie, nous avons découvert une dégénérescence amyloïde diffuse à prépondérance hépatique. Depuis cette époque, j'ai observé, à nouveau, une dégénérescence amyloïde au cours d'une maladie de Hodgkin, et je vous rappelle que dans le service, salle Sainte-Madeleine, nous avons actuellement une malade, dont j'ai publié l'observation dans mon livre des *Diagnostics difficiles*, et qui est atteinte d'une maladie amyloïde généralisée avec gros foie, albuminurie, grosse rate et diarrhée ; à l'origine de cette amylose n'est intervenue aucune suppuration, ni aucune affection sanguine : il s'agit d'une amylose primitive telle qu'elle est signalée classiquement chez certains sujets à partir de l'âge de cinquante ans. La *néphrite*, à son origine, trouve aussi des causes parfois différentes : des infections aiguës ou chroniques, même des suppurations et aussi des intoxications, parmi lesquelles les intoxications thérapeutiques par les

(1) N. Fiessinger, M. Gaultier et M. Lamotte, Lymphogranulomatose maligne avec anémie et ictère hémolytique et hépatique terminal. Dégénérescence amyloïde diffuse à prédominance hépatique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 17 janvier 1941).

métaux lourds : or, bismuth, mercure ou plomb, occupent une place importante.

COMMUNAUTÉ DES DEUX PROCESSUS

Si, au point de vue lésionnel, si, au point de vue étiologique, les deux processus s'opposent, cliniquement les symptômes peuvent être presque comparables.

La *polyurie* est fréquente dans les deux maladies, avec cette note particulière que, dans l'amylose, elle est souvent constituée par des urines jaune d'or.

L'*albuminurie* est toujours considérable, plus marquée peut-être dans l'amylose que dans la néphrite parenchymateuse ; elle atteint généralement de 5 à 10 grammes par litre.

Cette albuminurie massive constitue parfois le seul symptôme clinique, mais souvent il s'y surajoute des *œdèmes* plus ou moins marqués, œdèmes blanchâtres et mous, déclives ou étendus, et ceci aussi bien dans l'amylose que dans la néphrite parenchymateuse.

Ces symptômes, en quelque sorte positifs, se complètent par toute une série de symptômes négatifs : parmi eux, l'*absence de retentissement vasculaire* et d'hypertension artérielle, l'*absence de rétention*, — en particulier de rétention *azotée*, — constituent les deux grands symptômes caractéristiques qui opposent ces affections aux néphrites scléreuses évolutives.

Cependant, en clinique même, il faut tenir compte de certains SYMPTOMES DIFFÉRENTIELS : c'est ainsi que l'étude du *sédiment*, par exemple, montre dans l'amylose l'absence complète de cylindres ou la seule présence de cylindres hyalins, tandis que, dans la néphrite, le sédiment groupe des globules rouges, des leucocytes et des cylindres granuleux ou granulo-graisseux.

Dans le cas d'*amylose généralisée*, l'apparition de symptômes d'association, prouvant l'extension considérable du processus (grosse rate, gros foie, diarrhée), associés à l'albuminurie massive, permet de faire assez aisément le diagnostic.

DIFFÉRENCE ÉVOLUTIVE

Il est classique de signaler une différence évolutive entre les deux maladies : évolution plus progressive des néphrites, dont la sensibilité exagérée aux influences extérieures se manifeste par des aggravations et l'apparition facile d'azotémie ou d'hypertension, évolution plus étalée dans le temps de l'amylose... La réalité est plus complexe, et Abrami, Lichwitz et Mme Bertrand-Fontaine insistent sur l'apparition, au cours de l'amylose comme au cours des néphrites, d'une azotémie tardive : c'est ce que l'on a décrit sous le nom de sclérose amyloïde. Mais, le plus souvent,

toutefois, l'amylose évolue d'une façon plus traînante, plus chronique que la néphrite, et sans aucun phénomène rétentionnel : l'azotémie tardive des auteurs précédents reste une complication exceptionnelle.

AMYLOSE RÉNALE

Notre première observation est celle d'un sujet âgé de quarante-deux ans, célibataire, machiniste à l'Opéra-Comique, qui nous est envoyé par le dispensaire Léon-Bourgeois, avec un diagnostic de tuberculose bilatérale évoluant depuis trois ans.

OBSERVATION I — Il s'agit d'un homme qui, atteint de bronchite dès l'âge de dix-huit mois, a toussé et craché toute sa vie. C'est d'ailleurs tout ce que nous trouvons à signaler dans les antécédents éloignés, à part un paludisme contracté au Maroc, durant son service militaire. En septembre 1939, il accuse un amaigrissement notable, il est mobilisé, mais il tombe bientôt malade et se trouve hospitalisé pour une bronchite. La persistance de celle-ci appelle un examen radiographique qui révèle un sommet gauche voilé et un sinus gauche s'ouvrant difficilement. Dès décembre 1939, sur le vu de cette radiographie, le malade est réformé. Il prend un bref repos et retourne à son travail, qu'il continue jusqu'à l'hiver suivant.

Au début de cet hiver 1940, il tombe malade et va consulter au dispensaire Léon-Bourgeois. L'examen des crachats révèle la présence de bacilles de Koch et, après radiographie, il est envoyé au sanatorium de Champcueil. A partir de cette époque, commence pour lui une vie des plus nomades, car il appartient à la catégorie de ces malades qui, ne pouvant supporter longtemps la même discipline, traînent leurs jours de sanatorium en sanatorium. A Champcueil, il reste trois mois, puis s'en va à la suite d'un incident et revient à Paris.

Il s'améliore, reprend son travail, mais bientôt accuse une nouvelle aggravation de son état et retourne au dispensaire, qui l'évacue sur le sanatorium de Champrosay. Il y constate d'abord une amélioration notable, mais, après quatre mois, nouveaux incidents, et il revient à Paris, où il recommence à travailler. Bien entendu, il continue à cracher des bacilles de Koch et ne manque pas de contaminer son entourage.

Rapidement, l'amélioration apportée par le séjour à Champrosay s'efface : le malade maigrit, s'affaiblit, et c'est alors qu'en raison de la bilatéralité de ses lésions et de leur extension considérable il nous est envoyé, le 8 mars 1943.

Je n'insiste pas sur les symptômes que nous constatons à son entrée. C'est un malade qui a maigri de 16 kilogrammes en trois ans, qui présente une température constante, oscillant entre 38° et 38°,5, une expectoration modérée muco-purulente, contenant des bacilles de Koch, et chez lequel l'examen révèle des symptômes importants de cavernes pulmonaires prédominant au niveau de sa région sous-claviculaire gauche, avec des râles sous-crépitants dans toute l'étendue du poumon.

Une radiographie, faite le 20 mars, montre une infiltration des deux poumons, quelques images nodulaires confluentes à la base, et deux images de cavernes aux sommets, l'une à droite, l'autre à gauche, de la taille d'une petite orange.

Il s'agit, en somme, d'un tuberculeux ulcéro-caséeux banal, dont ni l'histoire ni les symptômes ne sembleraient devoir retenir spécialement l'attention si, dès son entrée, nous n'avions été frappés par la présence d'un œdème siégeant dans la région péri-malléolaire et à la face interne des cuisses ; il s'agit d'un œdème blanc, mou, indolent, persistant et dépressible.

Les urines, claires, légèrement teintées, ne contiennent pas de sucre, mais une albuminurie abondante, atteignant, en vingt-quatre heures, le taux de 7 grammes.

L'examen cytologique y révèle la présence de quelques cylindres hyalins.

La perméabilité à la phénolphtaléine est normale, à 65 p. 100 ; le taux de l'azotémie normal, à 0,25.

Le reste de l'examen est sans intérêt particulier :

Foie un peu augmenté de volume, dépassant notablement le rebord costal, mais ferme et régulier ;

Rate non perceptible à la palpation, mais percutable ;

Pas de diarrhée.

En somme, ce tuberculeux présente une albuminurie importante, sans aucun signe rétentionnel.

C'est alors que, recourant, pour compléter notre diagnostic, à une épreuve de rouge Congo, — épreuve sur laquelle nous reviendrons ultérieurement, — nous constatons que ce colorant disparaît complètement du plasma en une heure; la réaction de Paunz est positive, et nous sommes en droit d'affirmer la nature nettement amyloïde de l'albuminurie présentée par le malade.

DIAGNOSTIC. — Si nous n'avions en main cette réaction caractéristique du rouge Congo, le diagnostic de cette albuminurie pourrait être discuté.

Une première hypothèse à envisager aurait été celle d'une *néphrite banale des tuberculeux* : décrite par Landouzy et Léon Bernard autrefois, cette néphrite, toujours bilatérale, est attribuée à l'action toxique du bacille de Koch sur le parenchyme rénal. Les faits sont rares; le plus souvent, il existe dans les reins de discrètes lésions folliculaires.

Nous venons d'en observer un cas dans le service chez une jeune femme atteinte d'une pleurésie avec pachypleurite : cette pleurésie était en pleine évolution quand elle présenta subitement une hématurie qui persista pendant quelques jours et s'accompagna d'une azotémie à 0,80. Qu'il s'agissait d'une néphrite azotémique, le fait paraissait indéniable, et il ne nous vint pas à l'idée d'en douter. Puis l'hématurie disparut et, pendant quelque temps, ne persista que l'albuminurie. C'est alors qu'en faisant mousser les urines Louis Gougerot y découvrit des bacilles de Koch et qu'une cystoscopie révéla au niveau du bas-fond vésical, à l'origine des deux uretères, la présence de granulations tuberculeuses ; le doute n'était pas permis : la malade a présenté une hématurie rénale, certes, mais il ne s'agit pas d'une néphrite pure et non folliculaire, comme on le croyait autrefois, il s'agit plutôt d'une néphrite d'accompagnement au cours d'une tuberculose folliculaire discrète, fruste et curable. La malade s'est améliorée depuis et nous a quittés, conservant encore, toutefois, un peu d'albuminurie.

Dans le cas qui nous intéresse aujourd'hui, nous n'étions guère enclins à envisager un diagnostic de cet ordre, car cette néphrite des tuberculeux reste, dans la conception de Landouzy et Léon Bernard, une complication exceptionnelle.

Je n'insiste pas sur la possibilité d'une *néphrose lipoïdique des tuberculeux* : pour cette même raison, sa rareté d'abord, du fait, ensuite, de ses symptômes très différents qui la caractérisent suffisamment; urines moins abondantes, présentant des corps biréfringents, modifications chimiques

importantes du plasma, sous la forme de bouleversement des protides, — hyposérinémie, — d'une élévation considérable des lipides, — hyperlipidémie, — et d'une hypercholestérolémie.

Une autre hypothèse pouvait être soulevée : celle de la *néphrite aurique des tuberculeux*. Il est fréquent que des tuberculeux traités dans les sanatoriums par les sels d'or finissent par présenter, sous l'effet de ce traitement, comme d'ailleurs de toute thérapeutique où entrent des métaux lourds, mercure, bismuth, or ou plomb, des néphrites. A l'hôpital Necker, j'ai eu, ainsi, l'occasion de suivre un malade qui, après plusieurs cures sanatoriales et de nombreux traitements par les sels d'or, présenta une néphrite albuminurique abondante. Cette néphrite était nettement une néphrite aurique, apparue seulement à la suite de ces traitements et aucunement déterminée par la tuberculose, tout au moins d'après tout ce que nous en connaissions.

Salles et Braillon, Bethoux et Bourgeois ont insisté sur le fait que ces néphrites auriques peuvent survenir à la suite de traitements relativement faibles : ce sont des néphrites par intolérance.

Signalons, toutefois, qu'à côté de ces néphrites auriques des tuberculeux existent de véritables *amyloses rénales de même nature*, avec forte albuminurie, œdèmes, absence de cylindres, hypoprotidémie, inversion du quotient albumineux et réaction de Paunz positive. C'est ainsi que Coste, P. Gauthier-Villars et B. Kreis (1) rapportent, en 1934, l'observation d'un tuberculeux de vingt-quatre ans auquel on fit, après un pyopneumothorax remontant à trois ans et évoluant vers la symphyse et le fibrothorax, une injection de 5 centigrammes de crisalbine : le lendemain de l'injection apparaît un œdème, une albuminurie qui s'élève à 10 grammes en vingt-quatre heures, — or les urines du malade étaient normales antérieurement, — de la diarrhée, des vomissements, sans azotémie. L'examen du plasma affirme une diminution des protides et un abaissement du quotient albumineux ; l'examen des urines, la présence de cylindres hyalins. La mort survient en un mois et, à l'autopsie, on découvre un foie gras, une rate amyloïde et des reins atteints de dégénérescence amyloïde. Ce qui frappe dans cette intéressante observation, c'est la rapidité d'apparition de la dégénérescence amyloïde à la suite du traitement aurique.

Salles et Braillon rapportent encore l'observation de deux malades qui présentèrent de la sclérose amyloïde : l'un meurt en un mois, après une dose totale de 75 centigrammes de crisalbine ; l'autre meurt en deux mois, à la suite d'un traitement total de 80 centigrammes de lipaurol.

Des cas de cet ordre permettent de se demander si la dégénérescence amyloïde n'est pas plutôt la conséquence de la tuberculose que le fait du traitement aurique. Cette conception, soutenue par Lemierre et Abrami, ne peut résister à l'observation de Coste, où nous voyons, avec 5 centi-

(1) F. Coste, P. Gauthier-Villars et B. Kreis, Néphrite aurique et amylose (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 21 décembre 1934, p. 1740).

grammes de crisalbine, un sujet non albuminurique présenter une albuminurie avec dégénérescence amyloïde ; la seule façon d'envisager le problème est de supposer — avec Doubrow et Coste — que la tuberculose peut créer un « sol » polypeptidique précipité par l'or à l'état de « gel » : la substance aurique ne ferait, en somme, qu'extérioriser tardivement l'existence d'une dégénérescence amyloïde jusqu'alors latente. Pour le tuberculeux que nous étudions, il ne peut être question de ces diagnostics, ce malade n'ayant jamais reçu d'injections de sels d'or.

Aussi, pour le cas que nous étudions, un dernier diagnostic devait entrer en ligne : celui d'une *amylose par suppurations tuberculeuses*. Il est fréquent, en effet, que les longues suppurations finissent par se compliquer d'amylose. Or, chez notre malade, s'il était impossible d'invoquer une amylose aurique puisqu'il n'avait jamais été traité par l'or et ne pouvant vraiment penser à une néphrite des tuberculeux, en raison de sa rareté, nous inclinions donc à penser à une amylose rénale quand l'épreuve du rouge Congo vint nous en confirmer l'existence.

LA RÉACTION DU ROUGE CONGO. — L'idée de cette épreuve remonte aux premières recherches de Bennhold, qui, en 1923, constate l'affinité colorante du tissu amyloïde pour le rouge Congo. Mais il faut attendre les travaux de Paunz, en 1924, pour obtenir la mise au point définitive d'une technique dans laquelle l'injection de rouge Congo est calculée de façon que la fixation soit complète pendant une durée d'une heure. On utilise une solution à 1 p. 100, environ 5 centimètres cubes pour un sujet de 65 kilogrammes. Le plasma est recueilli avant l'épreuve, puis trente minutes et soixante minutes après, et l'on apprécie sa coloration à l'aide du comparateur de Walpole en faisant défiler, en face du plasma recueilli avant l'injection, des tubes contenant des quantités définies de substance colorante en les comparant avec le plasma recueilli une heure après l'injection de rouge Congo.

Adler et Riemann, dans un autre ordre d'idées, dans le but d'explorer le système réticulo-endothélial, injectent des doses plus importantes de rouge Congo, de l'ordre de 12 centimètres cubes, et constatent qu'à l'état normal l'indice de fixation se trouve être généralement, après soixante minutes, de l'ordre de 30 à 50 p. 100 de la substance injectée. Dans les états infectieux, les taux s'élèvent à 10 p. 100, et cette constatation, que devait reprendre dans un mémoire ultérieur mon assistant Dieryck, permet d'évaluer le mode réactionnel du tissu réticulo-endothélial.

Au cours de la maladie amyloïde, les phénomènes sont entièrement différents : comme l'ont observé M. Labbé, Boulin, Justin-Besançon et Zanfir en 1931 (1), comme le signalent plus récemment Cestan,

(1) M. Labbé, R. Boulin, L. Justin-Besançon et Zanfir, L'épreuve du rouge Congo dans la maladie amyloïde (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 12 juin 1931, p. 1092).

M. Sandrail et L. Labro (1) en 1933, si l'on injecte du rouge Congo à des sujets atteints d'amylose, on observe un indice de fixation supérieur à 80 p. 100 ; nous sommes loin des indices de fixation de 20 à 30 p. 100 chez des sujets non atteints de dégénérescence amyloïde.

Mais il faut savoir que cette réaction peut être troublée par des causes d'erreur. C'est ainsi que Marcel Labbé, d'une part, insiste sur une hémolyse possible qui trouble parfois complètement les résultats de l'expérience ; Dieryck montre, de son côté, que l'amylose n'est pas la seule cause de fixation du rouge Congo et qu'il n'est pas impossible d'obtenir, dans certains cas, des renseignements paradoxaux. Toutefois, dans les faits que nous avons étudiés personnellement, nous avons toujours constaté la fidélité de la réaction du rouge Congo, et je reconnais avoir en elle une confiance presque absolue.

C'est cette confiance qui me permet d'affirmer, chez le sujet que nous venons d'étudier, l'existence d'une dégénérescence amyloïde, et cependant ce malade ne présente aucun signe clinique de maladie amyloïde diffuse : pas de diarrhée, à peine un gros foie, pas de grosse rate ; il ne présente, en somme, que des signes d'amylose rénale.

Nous aurions donc voulu, pour asseoir définitivement notre diagnostic, joindre à ces premiers arguments d'autres renseignements fournis par les moyens d'investigation : l'indocilité du malade nous en a empêché. Ajoutons, d'ailleurs, que ces moyens d'investigation n'ont pas toujours la fidélité qu'on veut leur attribuer : l'hyperlipidémie est une réaction très infidèle et souvent subordonnée à la qualité de l'alimentation ; la présence dans les urines de corps biréfringents, sur laquelle insistent Abrami, Lichwitz et Mme Bertrand-Fontaine, reste un phénomène très discret au cours de la maladie amyloïde, beaucoup moins important que dans la néphrose lipoïdique, où la densité des corps biréfringents rappelle les constellations étoilées ; l'hypocholestérolémie, signalée par certains auteurs, est un symptôme sans grande valeur par lui-même.

Il n'est qu'un seul signe vraiment positif : c'est l'*hyposérinémie*, — diminution notable de la sérum-albumine, — avec tendance à l'inversion du quotient albumineux ; mais souvenons-nous encore que cette hyposérinémie peut manquer dans des amyloses rénales pures, sans œdèmes, ou dans les cas de lésions peu étendues : nous l'avons constaté dans trois circonstances vérifiées anatomiquement.

Alors, allons-nous pouvoir nous appuyer, en dernier ressort, sur ce symptôme, commun d'ailleurs à la néphrite parenchymateuse, l'absence d'azotémie ? Mais nous avons vu qu'Abrami signale, à la fin de l'évolution de l'amylose rénale, la possibilité d'une azotémie terminale qui traduit,

(1) R. Cestan, M. Sandrail et L. Labro, Le diagnostic de l'amylose par l'épreuve du rouge Congo (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 16 juin 1933, p. 809).

en somme, la complication de la sclérose surajoutée à la dégénérescence amyloïde.

NÉPHRITE SANS AMYLOSE

OBSERVATION II — Tout l'intérêt de notre deuxième observation réside dans le fait qu'elle va nous permettre de suivre l'évolution d'une néphrite thérapeutique sans amylose et de nous en montrer les caractères évolutifs, à peu près analogues à ceux de l'amylose rénale que nous venons d'étudier.

Il s'agit d'un sujet de vingt-cinq ans, ancien préparateur en pharmacie, actuellement soudeur, qui entre à la salle Saint-Christophe, le 15 mars 1943, pour une tuméfaction douloureuse et chaude de la région moyenne du bras gauche.

Ce n'est pas la première fois qu'il présente un accident de ce genre. Le début de son histoire remonte, en effet, à 1926 et semble consécutif à un traumatisme fémoral : étant tombé d'un arbre, ce malade, qui est alors âgé de huit ans, ressent à la cuisse droite une violente douleur qui entraîne une impotence fonctionnelle complète. Le diagnostic de fracture du fémur droit est posé et, après une radiographie, le membre malade est immobilisé pendant trois mois dans une gouttière. A la suite de ce traitement, la marche redevient normale, mais pendant trois mois seulement ; bientôt, les douleurs reparaissent à la partie supérieure du fémur, s'accentuent, puis deviennent continues, lancinantes, entraînant de l'insomnie.

Le sujet est hospitalisé aux Enfants-Malades en octobre 1927, et bientôt deux abcès apparaissent, l'un au bras gauche, l'autre à la cuisse droite. Ces collections sont ouvertes et laissent s'écouler un pus jaunâtre, bien lié, dont l'évacuation atténue considérablement les douleurs. Mais l'évolution apparaît traînante, et c'est seulement après plusieurs mois que les fistules se ferment.

Cette amélioration est d'ailleurs passagère et, au cours de l'année 1928, plusieurs abcès de mêmes caractères se reproduisent, au bras gauche, à la cuisse droite, à l'extrémité interne de la clavicule droite et à la tête humérale droite. On pose, alors, le diagnostic de lésions osseuses d'origine syphilitique. Ce diagnostic, fait aux Enfants-Malades, en s'entourant de toutes les compétences nécessaires, devait entraîner la mise en jeu d'un traitement immédiat, qui s'étendit sur plusieurs années et dont nous allons voir le retentissement regrettable sur la santé du malade.

Ce traitement consiste, dès le début, dans une série d'injections de sulfarsénol.

Un an et demi après, à la suite de l'apparition d'un abcès au bras gauche, les piqûres sont reprises ; elles doivent être interrompues à la suite de quelques accidents d'intolérance et d'une crise nitritoïde.

Les années suivantes, le malade présente, à plusieurs reprises, de nouveaux abcès ; on continue à le traiter, aux Enfants-Malades, comme un syphilitique, par des séries successives d'arquéritol, de bivatol et de sulfarsénol. Et cependant tous les examens sérologiques pratiqués à cette époque et ceux que nous avons pratiqués depuis sont restés négatifs ; on ne trouve, ni dans les antécédents de ce malade, ni dans ses antécédents familiaux, le moindre argument en faveur d'une syphilis.

D'ailleurs, le diagnostic de ces suppurations était évident, puisque, déjà, aux Enfants-Malades, on avait isolé, comme nous devions le faire nous-même, dans le pus des abcès et dans les collections non ouvertes, du staphylocoque doré : il s'agissait incontestablement d'une *ostéomyélite étendue à staphylocoques*, dont la preuve a d'ailleurs été apportée en 1927, par l'issue d'un séquestre fémoral.

En somme, voici un sujet qui, sans présenter de syphilis, est soigné pendant des années comme un syphilitique.

En mars 1935, à l'occasion d'une nouvelle série de bivatol, on lui découvre une albuminurie de 1gr,30, symptôme qui devait se montrer constant par la suite. C'est pour cette complication que j'eus à soigner ce malade à l'hôpital Necker en 1935. A cette

époque, il ne présente pas d'œdèmes ; l'albuminurie, considérable, atteint 3 ou 4 grammes dans les vingt-quatre heures ; les urines ne contiennent pas de cylindres granuleux, seulement quelques cylindres hyalins.

Avec les antécédents que nous lui connaissions, et étant données les longues suppurations osseuses qu'il avait présentées, le premier diagnostic à envisager ne pouvait être qu'un diagnostic de dégénérescence amyloïde. A l'examen, le seul symptôme anormal est une très légère splénomégalie ; nous procédons donc à un *examen biologique complet*, dont les résultats infirment, immédiatement, notre diagnostic :

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{globuline}} = \frac{45,20}{35,28} = 1,39,$$ quotient albumineux, en somme, normal ;

Urée sanguine, normale, à 0,40 ;

Chlore globulaire, 2,03 ; chlore plasmatique, 3,72. Rapport, 0,54.

Seul, le cholestérol, qui atteint 2gr,67, se montre un peu anormalement élevée.

L'examen des urines à l'épreuve des dilutions de Volhard révèle une élimination de 1 250 centimètres cubes, pour une densité qui tombe à 1,001 ; la concentration donnant une élimination de 0l,600, la densité ne dépasse pas le taux de 1,010.

C'est dire, en somme, que la dilution se montre normale, pour une concentration notablement insuffisante. Et, cependant, il n'y a *pas trace d'azotémie* et la *phénolphtaléine est de 60*.

Pour nous éclairer, nous recourons à une *épreuve de rouge Congo*, qui nous donne une rétention de 40 p. 100 : il n'est pas question d'une disparition complète du rouge Congo qui nous puisse permettre d'affirmer l'existence d'une amylose rénale.

Le diagnostic de néphrite, et de néphrite sans dégénérescence amyloïde, se trouve donc établi, et il nous est facile rétrospectivement d'en suivre la progression au cours de l'histoire du malade.

J'insiste d'ailleurs sur le fait qu'au cours de cette évolution nous avons, à plusieurs reprises, découvert du staphylocoque doré dans ces suppurations et que le diagnostic d'ostéomyélite à staphylocoque, prouvé, d'ailleurs, d'une façon suffisante par l'évolution, ne peut être mis en doute.

En 1940, à l'occasion d'une visite que nous fait le malade, nous procédons à de nouveaux examens, qui nous donnent les renseignements suivants :

Protides totaux, 73 grammes ;
Sérine, 33gr,8 ;
Globuline, 39gr,2 ;
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 0,86$;
Urée du sang, 0,25 ;
Lipides totaux, 7gr,05 p. 1 000 ;
Cholestérol, 1gr,25.

Tous ces renseignements fournis par l'état du plasma prouvent qu'il n'existe aucun stigmate en faveur de l'évolution d'une néphrite rétentionnelle.

La concentration de Volhard, à cette même époque, donne une quantité de 1 086, sans dépasser la densité de 1,017 ; dans une autre épreuve, la densité ne dépasse pas 1,014.

Par contre, la dilution nous donne une élimination de 1 777, peut être portée jusqu'à une densité de 1,002.

Comme en 1935, nous constatons donc que la dilution se fait normalement, tandis que la concentration est légèrement déficiente.

Nous refaisons, à cette époque, une épreuve de rouge Congo, dont la rétention se montre, à nouveau, incomplète ; nous pouvons donc éliminer, pour la seconde fois, le diagnostic d'amylose rénale.

En présence de ces signes de fonction rénale satisfaisante, je permets à ce malade de se marier. Il mène une vie normale, son albuminurie constitue son seul symptôme impor-

tant. Il est venu nous voir maintenant, pour une tuméfaction douloureuse et diffuse de tout l'humérus gauche, qui s'accompagnait, dans les tissus cellulaires sous-cutanés antérieurs, d'un foyer induré et douloureux nettement séparé de l'os. Comme antérieurement, nous avons institué une petite cure de vaccination staphylococcique, et nous avons vu la tuméfaction régresser rapidement. Le malade, bientôt, tout à fait rétabli, nous a quittés, ne conservant que son albuminurie qui, après s'être élevée au moment de la vaccination à des taux de 6 à 8 grammes, est retombée actuellement à 1gr,50, pour un taux d'urée sanguine de 0,49.

Il s'agit, en somme, d'un sujet qui présente des poussées d'ostéomyélite et une néphrite résiduelle, évoluant sans qu'il y ait chez lui le moindre indice d'un processus amyloïde.

DIAGNOSTIC. — Au début, le diagnostic pouvait être discuté. Tout plaidait, en effet, en faveur d'une *dégénérescence amyloïde* : que ce soit l'importance des suppurations antérieures, que ce soit cette longue évolution qui s'étendait sur des années, neuf ans pendant lesquels le malade conserve, en somme, une excellente santé, si l'on excepte son albuminurie. Mais aucun symptôme biologique, aucun symptôme d'exploration n'est venu appuyer cette hypothèse.

Un seul diagnostic peut être envisagé : celui de néphrite, et à l'origine de cette néphrite nous ne pouvons qu'incriminer tous les traitements que ce sujet a dû subir. Parmi les médicaments qu'on lui a injectés, nous retrouvons du bivatol, qui contient du bismuth, et de l'arquéritol, qui contient du mercure métallique. Or ces deux médicaments sont capables de donner, dans certaines circonstances, et surtout lorsque le sujet n'est pas syphilitique, des néphrites chroniques. C'est ainsi que je possède l'observation d'un sujet qui, pour simple suspicion de syphilis, subit pendant quatre ans un traitement bismuthique intensif qui détermina à la longue l'apparition d'une albuminurie chronique, sans aucun phénomène rétentionnel et sans fixation du rouge Congo.

Le fait curieux, dans l'histoire du malade qui nous intéresse aujourd'hui, c'est que, depuis douze ans que nous le surveillons, nous n'avons jamais vu survenir la moindre complication, la moindre transformation de sa néphrite : c'est une néphrite résiduelle, non évolutive, qui peut se ranger à côté des amyloses rénales, dont elle possède tous les caractères de longue tolérance.

Cette stabilité évolutive est rare, car le plus souvent ces néphrites bismuthiques ont un caractère de progressivité : en quelques années, la tension artérielle s'élève, on assiste à l'apparition d'une légère azotémie, et bientôt la néphrite qui, jusqu'à ce moment, était restée albuminurique simple ou albuminurique avec légers œdèmes, devient une néphrite rétentionnelle, compliquée de bruit de galop ou de rétention uréique.

Lorsque l'on compare, donc, l'amylose rénale à la néphrite thérapeutique des sujets ayant présenté de longues suppurations, il faut reconnaître que la distinction évolutive des classiques n'est pas constamment fondée :

il est inexact, en effet, de dire qu'une néphrite se traduit par son caractère évolutif et l'amylose par sa longue durée : d'une part, parce que la néphrite peut traîner, comme nous venons de le voir dans les formes résiduelles, pendant de longues années, et d'autre part parce que l'amylose — comme le signalait Coste dans son observation — peut brûler les étapes et se compliquer plus ou moins tardivement d'azotémie et de signes d'altération fonctionnelle du rein, comme le signalait Abrami.

L'opposition entre les deux évolutions est, d'ailleurs, d'autant plus illusoire qu'il est possible, au cours des suppurations, de voir apparaître, sur le même rein, une amylose des capillaires et une dégénérescence parenchymateuse des tubes contournés : les deux processus se superposent, et ce fait, sur lequel a insisté Abrami, nous rappelle l'intrication des néphroses et des néphrites dont nous parlions dans *Diagnostics difficiles* (p. 303).

En pratique médicale, donc, les nuances de diagnostic, basées sur l'épreuve du rouge Congo, d'une part, et, de l'autre, sur l'exploration complète de l'état biologique du plasma, ne sont pas nécessaires. Il faut savoir qu'amylose et néphrite peuvent s'associer, et le rôle du médecin n'est pas seulement d'établir la part de l'une ou de l'autre, mais d'évaluer le rendement fonctionnel de la lésion globale. Pour étudier ce rendement fonctionnel, on doit savoir suivre l'évolution de la maladie, recourir aux examens nécessaires : examen des urines, étude du sédiment, recherche des cylindres, dosage de l'azotémie, de la cholestérolémie, de la lipidémie. Ces malades doivent être observés minutieusement pendant de longues années, c'est la seule façon de suivre l'évolution de leur bilan fonctionnerénal. Le diagnostic de nuance que nous avons pu établir chez notre malade, grâce à l'épreuve du rouge Congo, reste donc un diagnostic de luxe qui n'est aucunement nécessaire pour formuler un pronostic de la maladie et l'établissement du traitement.

LA MALADIE DE VAQUEZ [1]

La maladie de Vaquez est une polyglobulie primitive. Certes, le diagnostic clinique en est possible, même sans numération de sang, mais les renseignements fournis par le laboratoire apportent non seulement des signes de certitude en fournissant des chiffres qui permettent de juger de la marche de la maladie, mais encore des constatations biologiques qui orientent dans l'interprétation des symptômes, leur groupement et leurs interdépendances.

OBSERVATION

Le malade, que je vous présente est un sujet âgé de trente-cinq ans qui m'a été envoyé par le Dr Biron pour les symptômes suivants :

Importance de l'hémiparesthésie gauche. — Le début des troubles remonte à juin 1941. Ce fut d'abord une asthénie avec sensation de lassitude après le travail. Puis le malade, qui est mécanicien-ajusteur, fut gêné par des engourdissements de la main gauche, survenant par courtes crises de quelques minutes, une à trois fois par jour. La crise débutait par une sensation de fourmillement, suivie d'engourdissement de la main gauche, débutant à l'extrémité des doigts, gagnant toute la main, qui devenait rouge, légèrement violacée. Pendant quelques minutes, le malade perdait toute sensibilité et motilité de la main gauche, l'obligeant à interrompre son travail, puis, en quelques minutes, après quelques mouvements des doigts, sans douleur, sans syncope des extrémités digitales, la teinte des téguments redevenait normale et la sensibilité réapparaissait.

Pendant cinq mois, ces crises survinrent presque chaque jour, mais, peu à peu, l'engourdissement devint permanent et s'accompagna sinon d'une paralysie, du moins d'une parésie de la main gauche.

Le malade va, alors, consulter un médecin, qui lui découvre une tension artérielle maxima à 23.

Plus tard, nous le voyons entrer à l'hôpital Cochin, dans le service du professeur Harvier, qui a bien voulu nous communiquer très obligeamment son observation et les renseignements fournis par les examens durant son séjour à l'hôpital.

A cette époque, ce qui frappe surtout chez le malade, c'est l'importance des troubles au niveau de la main gauche. L'examen neurologique met en évidence une exagération des réflexes ostéo-tendineux du côté gauche, tant au membre inférieur qu'au membre supérieur. Les réflexes cutanés plantaires sont normaux. Au membre supérieur gauche, la main paraît un peu plus froide que la main opposée, et on observe une légère amyotrophie de l'éminence thénar, avec des espaces interosseux plus creusés. La force musculaire est à peu près conservée, la sensibilité semble normale, mais on est frappé par l'existence d'une astéréognosie l'empêchant de reconnaître la forme des objets qu'il tient.

Le malade ressort de l'hôpital, mais pour entrer ultérieurement dans le service du

(1) Leçon du 21 novembre 1942.

Dr de Gennes, à l'hôpital Piccini, où de nouveaux examens sont faits. Un Bordet-Wassermann se montre négatif.

Comme traitement, on a recours alors à la radiothérapie splénique.

En juillet 1942, l'engourdissement persiste et remonte jusqu'aux bras. Le malade sort de l'hôpital et retourne chez lui jusqu'au début d'octobre. Mais, à cette époque, survient un malaise important, accompagné de vertige, avec menaces de sensation de chute à gauche ; la démarche est déviée à gauche, les troubles observés au niveau du membre supérieur gauche s'accentuent nettement et s'accompagnent non seulement d'engourdissement du bras, mais d'une véritable gêne musculaire au niveau de la main.

Lorsque nous voyons le malade, le 12 octobre 1942, nous sommes frappé par les symptômes que vous constatez à l'heure actuelle.

L'ÉRYTHROSE. — Son facies est rouge vif, avec congestion très nette de la peau et des muqueuses, la conjonctive est légèrement injectée, les lèvres sont fortement teintées, et, lorsqu'il ouvre la bouche, on observe cette même rougeur au niveau de la muqueuse buccale. Les veines du cou sont dilatées.

Cette rougeur, nous la retrouvons au niveau des mains, et, lorsqu'on découvre le malade, on a l'impression très nette que la peau est plus rouge et plus congestive que celle d'un sujet normal.

Tels sont les symptômes les plus frappants que révèle l'examen.

L'HÉMIPARÉSIE GAUCHE. — Le malade attire surtout l'attention, comme toute son histoire d'ailleurs, sur l'importance des troubles apportés à son membre supérieur gauche. La main gauche est moite, quoique de chaleur normale ; la force musculaire est conservée au niveau du bras et de l'avant-bras, mais les doigts ne peuvent se fléchir séparément, et en particulier l'index ; la flexion de la première phalange sur la deuxième est normale, mais celle de l'articulation métacarpo-phalangienne est presque impossible isolément. Le pouce est, au point de vue fonctionnel, normal. La flexion de la radio-carpienne est normale.

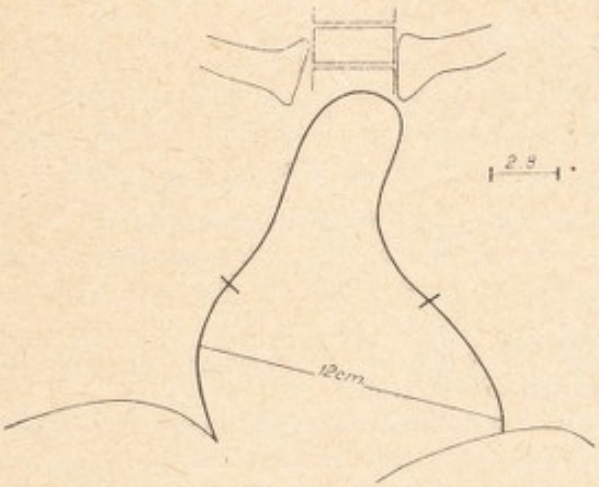


Fig. 128. — Orthodiagramme du cœur montrant des dimensions normales et un profil normal. Aorte normale.

Il résulte de ces troubles une certaine difficulté à saisir fortement les objets, puis, les ayant en main, la possibilité de les lâcher involontairement.

La sensibilité tactile est fortement diminuée ; le malade en objective la sensation en disant que sa main semble recouverte d'un gant léger. Il a de la difficulté à reconnaître les objets et l'astéréognosie, observée chez le professeur Harvier, persiste encore. La sensibilité thermo-analgésique est normale, la sensibilité profonde également.

Le membre inférieur gauche est normal quant à la force musculaire et à la sensibilité. La démarche est normale.

Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs aux deux membres. Il n'y a pas de signe de Babinski et pas de clonus.

Enfin, au niveau de la figure, le malade insiste sur la notion que sa joue gauche est notablement engourdie, comme si le même phénomène qu'il signalait au niveau de la main gauche se retrouvait au niveau de la face. Il existe en somme une *légère hémiparésie* avec *hémiparesthésie gauche*.

Les autres signes font défaut : aucune modification des réflexes pupillaires à la lumière.

Tels sont les symptômes observés au point de vue nerveux.

L'examen viscéral est assez sobre :

Tension artérielle à 18,5-12. L'*hypertension artérielle* semble incontestable.

Le cœur est de dimension normale. La pointe bat sur la ligne mamelonnaire, dans le cinquième espace intercostal.

Le pouls est à 72, régulier, bien frappé.

Au point de vue pulmonaire, aucun symptôme important ; le malade ne tousse pas.

La splénomégalie. — Mais, à l'examen de l'abdomen, on découvre une *grosse rate* qui déborde très nettement le rebord costal et descend jusqu'à 3 centimètres au-dessus de la ligne des crêtes iliaques. Son bord supérieur est percutable dans le huitième espace intercostal ; sa hauteur est donc de 15 centimètres sur la ligne axillaire, sa largeur étant de 14 centimètres. Il s'agit d'une grosse rate mobile.

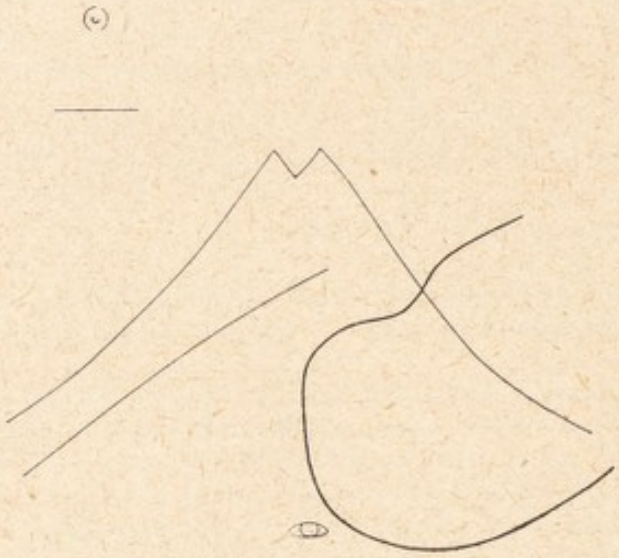


Fig. 129. — Calque de la rate et du foie montrant l'étendue de la splénomégalie et l'augmentation de volume du foie.

Le foie est légèrement ptosé et mesure en hauteur 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rien au niveau des ganglions.

Les reins ne sont pas palpables. Il n'existe pas d'albumine dans les urines.

Durant son séjour hospitalier actuel, ce sujet a présenté quelques manifestations anormales :

Tout d'abord, des petites hémorragies, des gingivorragies (il dit avoir présenté autrefois, à deux reprises, de l'hémospermie) ;

Puis une complication pleuro-pulmonaire de la base gauche, qui s'accompagna pendant un certain temps de frottements pleuraux.

Tous ces phénomènes ne tardent pas à disparaître. Actuellement, le malade, s'il n'est pas en voie de guérison, présente, du moins, une maladie de Vaquez stabilisée et tout à fait typique.

DIAGNOSTIC

Sans aborder immédiatement les moyens d'investigation de laboratoire et en ne tenant compte que des symptômes cliniques, nous pouvons déjà discuter les diagnostics possibles.

Il ne saurait être question de cyanose congénitale. Celle-ci traduit généralement l'existence d'une affection cardiaque congénitale permanente. Il s'agit alors d'une cyanose diffuse, à teinte bleue, intéressant les muqueuses et la peau, qui ne ressemble aucunement à la congestion rouge que présente notre malade.

Les cyanoses acquises surviennent généralement chez des sujets qui présentent des affections viscérales en évolution : ce sont, par exemple,

des cardiaques atteints de symphyses péricardiques ou de rétrécissement mitral. La cyanose possède, dans ces cas, les mêmes caractères que la cyanose congénitale : les lèvres sont bleues, la peau est grise ou bleuâtre, et il n'y a pas de congestion rouge des muqueuses.

De même, si la cyanose est attribuable à des troubles respiratoires (dans la maladie bleue tardive de Bard et Curtillet, par exemple, ou encore chez les cardiaques noirs d'Ayerza, emphysémateux à bronchite chronique), la cyanose est diffuse, très marquée, s'accompagne de distension veineuse et de signes d'insuffisance cardiaque, souvent d'hémoptysies qui sont considérées par Laubry et son école comme la traduction de la sclérose de l'artère pulmonaire et de ses branches.

D'autres cyanoses peuvent s'observer au cours des affections spléniques ou des affections nerveuses. Mais celles-ci forment déjà la transition avec la maladie de Vaquez. Ainsi, dans les affections spléniques, Rist, Kindberg et Parvu rapportent l'observation d'un kyste hydatique de la rate qui aurait déterminé une cyanose avec polyglobulie.

La tuberculose de la rate est considérée comme une cause de cyanose dans des observations classiques de Rendu et Widal d'une part, de Moutard, Martin et Lefas d'autre part ; nous aurons l'occasion de revenir sur ce sujet.

Enfin, signalons qu'on a rapporté des cas de cyanose au cours d'affections nerveuses (tumeurs hypophysaires, ou acromégalie), ainsi que les cyanoses au cours des affections gastriques, comme dans l'observation de Carnot et Caroli, mais j'insiste encore sur cette notion que ces cyanoses spléniques, nerveuses et gastriques font le pont avec la maladie de Vaquez ; nous aurons l'occasion de les retrouver plus loin.

Je n'insiste pas sur les cyanoses accidentelles passagères, telles que celles qui accompagnent physiologiquement le séjour en altitude, telles que les cyanoses chimiques qui accompagnent l'intoxication par l'aniline, par l'oxyde de carbone, par le sous-nitrate de bismuth, ou encore par les sulfamides.

Ces maladies sont éliminées surtout par le caractère violacé de la peau, bleuâtre des muqueuses, tandis que, dans la maladie de Vaquez, c'est la note rouge qui domine partout.

LA MALADIE DE VAQUEZ

C'est en 1892 que Vaquez, étant dans le service de Potain, a décrit ce syndrome, connu depuis sous le nom d'érythrémie. Au début, il eut surtout à établir le diagnostic différentiel avec les affections congénitales du cœur. Mais le malade qu'il observait ne présentait à l'auscultation aucun souffle organique et avait fait la guerre de 1870, ce qui permettait de le considérer, en quelque sorte, comme exempt d'affection congénitale. Lorsque ce malade mourut en 1895, l'autopsie ne révéla aucune trace de cardiopathie, et ce fut alors la constatation de cette splénomégalie

sans cardiopathie qui détermina Vaquez à décrire cette maladie comme une maladie primitive.

Depuis la description première de Vaquez, de nombreux travaux ont été rapportés au sujet de cette maladie. Je ne ferai que vous citer la thèse de Lutembacher en 1912 et l'ouvrage de Parkes Weber en 1921.

SYMPTOMES. — Les SYMPTOMES de cette maladie sont ceux que nous avons observés chez notre malade, et nous ne ferons que les revoir très rapidement.

C'est tout d'abord l'*asthénie*, la fatigue, la tendance à la somnolence et souvent de la narcolepsie, c'est-à-dire le sommeil après les repas.

C'est ensuite l'*érythrose*, la couleur rouge de la face, des muqueuses, d'un rouge diffus qui est beaucoup plus carminé que violacé, qui s'accompagne de distension des veines du cou et, à l'examen du fond de l'œil, d'une dilatation anormale des veines du fond de l'œil.

A ce sujet, signalons que le *fond de l'œil* de notre malade a été examiné à deux reprises :

La première fois, le 23 décembre 1941, il présentait un fond de l'œil normal avec des veines volumineuses.

La deuxième fois, le 14 octobre 1942, la rétine se montre d'une teinte rouge foncé, les vaisseaux sont larges, les veines particulièrement volumineuses et gorgées de sang ; pas d'hémorragies, pas d'œdème, pas de stase. Ces caractères du fond de l'œil sont des plus typiques et caractéristiques de la maladie de Vaquez.

La *splénomégalie* est constante, plus ou moins volumineuse, quelquefois considérable, à tel point que la rate peut atteindre l'ombilic.

Le foie est toujours normal.

Vaquez et Laubry ont insisté particulièrement sur les *phénomènes douloureux* qui intéressent soit les extrémités ou les épiphyses du membre inférieur sous la forme de névralgies, soit les régions des articulations sous la forme d'arthralgies. Ces manifestations douloureuses, qui constituent un symptôme important de la maladie, s'accusent la nuit, surtout au niveau des membres inférieurs. Dans certains cas, les douleurs affectent le type érythro-mélalgique, avec une prédominance constante au niveau des extrémités et surtout des mains. Signalons enfin la possibilité d'observer de véritables douleurs goutteuses qui peuvent s'accompagner de tophi.

Le *cœur* est normal, quelquefois un peu gros. Chez notre malade, l'orthodiagramme est presque entièrement normal.

La *tension artérielle* est généralement normale. Nous avons vu, cependant, dans le cas qui nous intéresse, qu'elle était élevée : nous aurons l'occasion de revenir sur ce caractère.

Je passe rapidement sur les *troubles digestifs*. Décrits par Loeper et Marchal sous le nom de dyspepsie érythrémique, ils sont constitués sur-

tout par de l'inappétence, des digestions pénibles, des vomissements et de la constipation.

Dans quelques cas, il est possible d'observer des *ulcères de l'estomac* : fait qui fut signalé, en particulier, par Friedmann en 1913 lorsqu'il en rapporta 25 observations. Cette particularité a été retrouvée par Loeper et Marchal en 1922, et Carnot, Caroli et Coppo, en 1935, ont rapporté, de même, une observation d'ulcère du duodénum chez un érythrémique âgé de soixante ans.

COMPLICATIONS. — Enfin, deux COMPLICATIONS sont possibles : les hémorragies et les thromboses.

Généralement muqueuses, les *hémorragies* sont constituées surtout par des épistaxis, des gingivorragies, quelquefois, comme chez notre malade, par des hémospermies, ou des hémorragies digestives, mais il faut savoir que les hémorragies cérébrales sont possibles et que, dans cet accident, réside une cause fréquente de mort pour ces malades.

Les *thromboses veineuses ou artérielles* ne sont pas rares et sont attribuables en grande partie à la viscosité du sang. Elles s'accompagnent alors le plus souvent de troubles paralytiques, et récemment G. Guillain et J. Morichau-Beauchant (1) ont rapporté à la Société médicale des hôpitaux une observation de thrombose cérébrale chez une érythrémique de trente-sept ans :

« Dans la matinée du 1er août, sans ictus ni perte de connaissance, se développe une monoplégie brachiale droite ; dans la journée, la paralysie s'étend au membre inférieur ; le soir, la malade perd l'usage de la parole. On constate à la Clinique neurologique une hémiplégie flasque avec hypotonie ; les réflexes tendineux sont faibles, il existe un léger clonus du pied à droite et un signe de Babinski du même côté. L'aphasie est totale, l'anarthrie absolue, aucun trouble cardiaque n'est décelable. La tension artérielle est de 14-9. » La malade a une très forte polyglobulie et présente tous les signes hématologiques d'une maladie de Vaquez. Les auteurs insistent sur le fait qu'au cours des polyglobulies les complications nerveuses ne sont pas exceptionnelles et que l'on a observé dans ce cas des hémiplégies, des monoplégies, des paralysies pseudo-bulbaires. De tels accidents peuvent s'expliquer par l'hyperviscosité sanguine, la formation de thrombose artérielle et veineuse ou des ruptures vasculaires.

ÉVOLUTION. — L'ÉVOLUTION de cette maladie est lente, particulièrement chronique. Brusquement, la mort peut survenir par hémorragie cérébrale.

Quelquefois peut apparaître une *anémie*, comme dans l'observation rapportée récemment par Pasteur Vallery-Radot, J. Bousser, E. Fatou

(1) Georges GUILLAIN et J. MORICHAU-BEAUCHANT, Maladie de Vaquez avec complications nerveuses et oxycarbonémie endogène (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 20 juin 1941, p. 523).

et René Wolfromm (1), où un érythrémique, après onze ans de maladie, fit une anémie avec hématies nucléées, leucopénie et hypogranulocytose, avec syndrome hémorragique, et succomba en cinq semaines à la suite de ces accidents.

Enfin, souvent encore, c'est la *tuberculose* qui vient achever l'évolution de la maladie : le fait signalé déjà par Vaquez dans sa première observation a été souligné par Rendu et Widal, Moutard, Martin et Lefas. Plus récemment, A. Coyon, Willem Clog et Mlle C. Brun (2) ont rapporté, chez un homme de cinquante-six ans, suivi par moi à la Maison Dubois en avril 1926, l'évolution d'une polyglobulie au début avec érythro-leucémie, qui se termina par une période infectieuse avec température élevée à 39° et où l'autopsie découvrit une tuberculose généralisée des poumons, du rein droit et de la rate.

Récemment, j'ai observé une maladie de Vaquez que j'avais soignée déjà en 1937 et qui est venue mourir dans le service avec des accidents fébriles et une cachexie intense. L'autopsie, faite par le professeur Leroux, décela une tuberculose importante diffusée à tout l'organisme, prédominant au niveau de la rate. Les reins étaient le siège d'une vieille tuberculose ouverte et, au niveau d'un poumon, existait aussi une tuberculose caséeuse ancienne. De ces foyers était partie la généralisation granulique dans les poumons, les ganglions lymphaliques, dans le foie et, en général dans tout l'organisme. La tuberculose est donc une complication possible, d'autant plus fréquente que ces sujets font de longs séjours à l'hôpital.

Formes anormales. — Tels sont les symptômes les plus courants de cette maladie, mais il existe des formes anormales :

La forme avec hypertension, sans grosse rate, a été décrite par Geisböck sous le nom de polyglobulie hypertonique. Elle s'accompagne d'un gros cœur gauche, d'une albuminurie de néphrite, d'hypertension artérielle, mais sans aucune splénomégalie. Ces malades meurent généralement d'hémorragies cérébrales. Dans la majorité des cas décrits par Geisböck, il s'agit de sujets israélites, ayant dépassé la quarantaine.

Cette forme clinique de Geisböck est d'ailleurs discutée par Vaquez, qui n'en admet pas l'autonomie clinique et n'y voit qu'une coïncidence fortuite entre une érythrémie, des lésions rénales de néphrite chronique et une hypertension artérielle.

On peut observer encore une *forme avec hypertension, mais avec splénomégalie*. C'est la forme, plus rare, décrite par Del Castello.

Enfin, j'insisterai plus spécialement sur les *formes albuminuriques* de la

(1) Pasteur Vallery-Radot, J. Bousser, E. Fatou et René Wolfromm, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 16 décembre 1942.

(2) A. Coyon, W. Clog et Mlle C. Brun, Sur un cas de tuberculose de la rate accompagnée de polycythémie (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 21 janvier 1927, p. 48).

maladie de Vaquez. En 1937, j'ai rapporté avec Michel Gaultier (1) deux observations de maladies de Vaquez typiques compliquées d'albuminurie, la deuxième de ces observations étant celle de ce malade que nous venons de voir mourir dans le service d'une tuberculose généralisée. Ces deux sujets étaient polyglobuliques et présentaient dans leurs urines de l'albumine sans cylindres ; l'exploration rénale ne révélait aucun symptôme évident d'insuffisance rénale, si bien que nous avions considéré ces sujets comme ne présentant pas forcément une néphrite chronique telle que l'envisageait Vaquez, mais peut-être un trouble de perméabilité des glomérules sous l'effet de l'anoxémie. La confirmation de cette manière de voir nous fut apportée par l'autopsie du deuxième malade, qui n'a révélé aucune lésion de néphrite chronique, les glomérules ayant un aspect normal et le tissu interstitiel ne présentant aucune trace de fibrose.

D'autres formes sont possibles, quoique plus rares :

Telle, par exemple, la *maladie de Vaquez précoce*. J'en ai rapporté une observation avec Ambard, en 1907, chez une femme qui présenta de la cyanose à la naissance, cyanose qui disparut pendant la vie génitale, pour réapparaître à la ménopause, sans grosse rate, ni affection cardiaque.

Il existe encore une *forme familiale*, décrite par Tancré, et qui est connue aussi à l'étranger sous le nom de maladie de Nichamin.

Enfin, signalons les *érythrémies* compliquant *les affections nerveuses centrales*. Guillain, Garcin et Léchelle rapportent, à ce sujet, l'observation d'une femme de vingt-quatre ans, acromégale, qui fut opérée d'un adénome hypophysaire par Clovis Vincent, et Léchelle, Douady et Joseph celle d'un syndrome adiposo-génital compliqué de diabète, d'exophtalmie unilatérale et d'hémiparalysie droite des nerfs de l'étage antérieur du crâne due à un sarcome et un méningiome, et qui présentait aussi une érythrémie.

Ces différentes formes éliminées, nous voyons que la maladie de Vaquez est surtout caractérisée par son symptôme de congestion diffuse, et vraiment le mot « érythrémie » résume les principaux caractères de cette maladie. Cette maladie peut se compliquer d'une thrombose artérielle, et, chez le malade que nous avons examiné, nous avons été amené à formuler le diagnostic de *maladie de Vaquez avec thrombose fruste des branches sylviennes droites et hypertension artérielle*, sans néphrite clinique actuellement évolutive.

L'interprétation de cette hémiparésie gauche, et son attribution à une thrombose artérielle reste d'ailleurs encore discutable, et je sais que le professeur Harvier ne l'a pas admise. Ce qui domine, en effet, chez ce malade, ce sont des troubles moteurs fonctionnels et des troubles sensitifs : on peut se demander alors si, au début, il n'a pas fait une très légère

(1) Noël Fiessinger et Michel Gaultier, L'albuminurie dans la maladie de Vaquez (*Le Sang*, t. XI, n° 6, 1937, p. 664-671).

hémiparésie, et si actuellement, depuis qu'il est suivi avec tant d'attention, il n'amplifie pas, il n'exagère pas les premiers symptômes observés.

L'APPORT DU LABORATOIRE

Voyons maintenant les renseignements que va nous apporter le laboratoire et, par conséquent, les documents qui vont nous permettre d'interpréter la nature de cette maladie.

Le sang est anormal. Il est augmenté en quantité, sa coagulation est normale ou diminuée, d'après Laubry et Doumer, mais sa densité est augmentée, de même que la viscosité et le résidu sec. Je n'ai pas à insister sur ces caractères qui sont classiques et qui ne sont que la traduction de l'examen morphologique du sang.

LA POLYGLOBULIE ROUGE. — Il existe, en effet, une POLYGLOBULIE ROUGE : le nombre des globules rouges est augmenté, l'hémoglobine est élevée, et la valeur globulaire généralement un peu diminuée.

Ainsi chez notre malade (tableau), le nombre des globules rouges oscille entre 5 000 000 et 7 000 000, l'hémoglobine entre 102 et 110, mais la valeur globulaire reste constamment au-dessous de l'unité, comme c'est de règle. Il existe, en plus, *une leucocytose presque constante* entre 8 000 et 20 000, que nous retrouvons chez notre malade entre 7 000 et 15 000 :

	18-12-1941	16-10-1942	25-10-1942
Globules rouges	5 575 000	7 330 000	6 675 000
Globules blancs	15 200	7 600	7 500
Hémoglobine	110	102	105
Valeur globulaire	0,98	0,85	0,90
Pourcentage :			
Polynucléaires neutrophiles	64	93	78
Polynucléaires éosinophiles	3	2	1
Polynucléaires basophiles	7	0	0
Monocytes	7	1	3
Grands lymphocytes	12	4	7
Lymphocytes	7	»	7
Myélocytes neutrophiles	»	»	5
Métamyélo-neutro	»	»	2
Réticulocytes. p. 100	»	»	1,3

La formule sanguine est relativement peu modifiée. Les auteurs classiques insistent sur la polynucléose avec éosinophilie, et Aubertin parle de « polynucléose bigarrée » : c'est bien le fait que nous observons chez notre malade, puisque la numération révèle entre 64 et 93 p. 100 de poly-neutro et de 1 à 3 poly-éosino.

Les plaquettes sont d'un nombre variable.

MYÉLOGRAMME ET SPLÉNOGRAMME. — Si l'on fait une prise de la moelle osseuse ou de l'exsudat splénique, on constate un *myélogramme* qui est notablement érythroblastique, avec nombreux mégacaryocytes et une myélocytose presque normale, comme en témoigne le myélogramme de notre malade :

Poly-neutro, 76 ; poly-éosino, 5 ; myélo-neutro, 15 ; myélo-éosino, 1 ; méta-myélo, 5 ; normoblastes, 25 p. 100. Nombreux mégacaryocytes,

qui signale une légère myélocytose et une normoblastose relativement réduite, avec de nombreux mégacaryocytes.

Par contre, le *splénogramme* est la plupart du temps normal : chez notre malade, il ne présente rien d'intéressant :

Poly-neutro, 53, poly-éosino, 2 ; poly-baso, 1 ; métamyélo-neutro, 2 ; myélo-neutro, 1 ; cellules souches, 1 ; lymphocytes, 35 ; monocytes, 2 ; cellule de Türck 1 ; érythroblastes basophiles 2.

Dans ces splénogrammes, en particulier, on ne retrouve pas de globules rouges à noyaux. La rate n'est donc pas le siège d'une érythroblastose. C'est une rate de surcharge, où s'accumulent les déchets des globules rouges : *une rate spodogène.*

ANALYSES CHIMIQUES. — Les ANALYSES CHIMIQUES ont permis de déceler toutes sortes de symptômes qui se retrouvent dans les maladies équivalentes :

L'*uricémie* est élevée, et chez notre malade, le 29 octobre 1942, elle atteint 0gr,170. Ce qui explique la possibilité chez ces malades d'observer des manifestations goutteuses.

La *cholestérolémie* est normale : 1,50.

Par contre, j'insisterai particulièrement sur l'intérêt de l'*oxycarbonémie*, dont le professeur Loeper (1) a mis en relief toute l'importance. Il a observé, en effet, qu'au cours de la maladie de Vaquez existait constamment une oxycarbonémie endogène oscillant entre 20 à 36 centimètres cubes pour 1 000, tandis que normalement le taux de l'oxyde de carbone dans le sang est au-dessous de 10 centimètres cubes. Dans l'observation de Guillain que nous avons rapportée plus haut, l'oxycarbonémie atteignait un taux de 20 centimètres cubes par litre. Chez notre malade, elle s'élève à 34 centimètres cubes par litre. Chez tous les malades étudiés, on a constamment retrouvé ce symptôme, qui, par lui-même, nous le verrons, revêt une importance considérable.

L'*examen du suc gastrique* chez notre malade a fourni des renseignements assez curieux : nous en saisirons tout à l'heure les raisons. Il ne présente pas, après une épreuve à l'histamine du 10 novembre 1942, une acidité libre pendant toute une partie de ces examens, son acidité libre

(1) M. LOEPER, Certaines maladies de Vaquez sont des oxycarbonémies endogènes ignorées (*Bull. de l'Acad. de médecine*, 124, séance du 18 mars 1941, p. 319-322).

n'est augmentée très faiblement que dans trois examens des prises ultérieures ; mais cette achlorhydrie ne s'est pas maintenue, comme le prouve l'épreuve du 3 décembre 1942.

ÉPREUVE A L'HISTAMINE :

	10 novembre 1942.		3 décembre 1942.	
	Acidité libre.	*Acidité totale.*	*Acidité libre.*	*Acidité totale.*
Avant	0	0,511	0	0,365
Après	0	0,949	0	1,825
	0	0,803	0,730	1,168
	0	0,803	2,044	2,409
	0,219	0,511	2,190	2,555
	0,803	1,389	3,066	3,650
	0,458	0,949	3,396	4,536
	0	0,438	2,920	4,380
	0	0,438	»	»

LES STIGMATES D'HÉMOLYSE. — Les *stigmates de l'hémolyse* sont intéressants à étudier. La résistance globulaire a été pratiquée deux fois : elle est à peu près normale, comme le montre le tableau suivant :

Résistance globulaire :

20 décembre 1941 : H^1, 4,8 ; H^2, 4,2 ; H^3, 3.
16 octobre 1942 : H^1, 4,2 ; H^2, 3,8 ; H^3, 3,4.

Par contre, nous avons, chez notre malade, découvert un fait intéressant en étudiant la réaction au diazonium d'Hijmans Van den Bergh : la bilirubine franche est à zéro, tandis que la *bilirubine dissimulée* s'élève à 15 milligrammes par litre. Avec mon collaborateur Gajdos et avec mon éminent collègue le professeur Polonovski, nous avons constaté qu'il était possible, sur le sérum de ce malade, d'extraire par le chloroforme cette bilirubine, et ensuite, si à la globine restante on ajoute de l'hémine, de former facilement une hémoglobine avec ses réactions spectroscopiques. Cette expérience confirme la notion que nous avions soutenue dans des travaux antérieurs, que la bilirubine dissimulée, ou bilirubine indirecte, est une bilirubinoglobine. Si, comme dans cette circonstance, on peut séparer la bilirubine de la globine, et faire avec cette globine une hémoglobine en ajoutant de l'hémine, c'est la démonstration absolue de la véracité de ce que nous soutenions. Mais, en plus, cette bilirubinoglobine constitue un témoin certain d'une hémolyse marquée, que tout porte à croire d'origine splénique.

LES EXPLORATION HÉPATO-RÉNALES. — L'*exploration hépatique*, chez ce sujet, donne des renseignements entièrement normaux : rose bengale à 1 milligramme ; bilirubinémie franche négative, nous venons de le voir.

Nous avons pratiqué, à plusieurs reprises, des *explorations rénales*.

Le 5 janvier 1941, l'azotémie est à 0,29, la constante d'Ambard à 0,10, la phénolsulfonephtaléine à 46 p. 100 ;

Le 14 octobre 1942, l'azotémie est à 0,50 ;

Le 19 octobre 1942, l'épreuve des dilutions de Volhard donne les résultats suivants :

Épreuve de dilution :

	Densité.
47 centimètres cubes	1,015
550 —	1,004
285 —	*1,001*
570 —	1,005
180 —	1,009
1 632 centimètres cubes.	

Et l'épreuve de concentration :

115 centimètres cubes	1,018
110 —	1,019
200 —	*1,022*
285 —	1,020
275 —	1,022
250 —	1,022
250 —	1,017

Résultats à peu près normaux de 1,001 à 1,022, qui ne permettent aucunement d'affirmer l'existence d'une lésion rénale.

Enfin, dans le service du professeur Harvier, on a fait au malade une ponction lombaire qui a retiré un liquide céphalo-rachidien normal au point de vue cytologique et chimique, avec un benjoin normal et un Bordet-Wassermann négatif.

Tous ces symptômes réunis nous montrent que cette maladie de Vaquez se traduit surtout par son érythrémie, avec élévation globale de l'hémoglobine circulante.

Mais ces symptômes hématologiques correspondent à la mise en liberté dans la circulation d'un *sang rouge normal*, sans qu'en aucune circonstance on ne trouve, au niveau du sang circulant, des traces de formation embryonnaire et, en particulier, aucune trace d'érythroblastose. Si, d'autre part, nous interrogeons le splénogramme, nous constatons qu'il ne présente non plus aucune érythroblastose, tandis que le myélogramme enregistre une légère érythroblastose. Par conséquent, il se produit une nette néoformation rouge normale de qualité et seulement anormale de quantité. Aussi s'explique-t-on que Di Gugliemo ait donné de la maladie de Vaquez la définition suivante : c'est une *myélose globale hyperplasique simple*. Il veut dire par là que cette myélose, intéressant une hyperproduction à la fois de globules rouges et de globules blancs, ne s'accompagne pas de la mise en liberté dans la circulation d'éléments sanguins anormaux.

LES FORMES HÉMATOLOGIQUES DE LA MALADIE DE VAQUEZ. — Il faut bien insister sur cette notion pour comprendre les *formes hématologiques* que l'on a voulu donner à la maladie de Vaquez. Dans

celles-ci, la moelle osseuse, au lieu d'être normale dans sa production, se trouve nettement anormale dans la qualité des éléments sanguins livrés à la circulation, et la maladie de Vaquez se rapproche alors des leucémies. On a considéré les leucémies comme un cancer blanc du sang, et Letulle et Yacoël ont prétendu que la maladie de Vaquez pouvait être considérée comme le cancer rouge du sang. Cette comparaison nous paraît inexacte, car, dans la maladie de Vaquez simple, il n'existe aucune formation embryonnaire. Le sang circulant est dans toutes ces formations un sang adulte.

Cependant, dans certains cas, il est possible d'observer, entre la leucémie et la maladie de Vaquez, des formes intermédiaires : par exemple, la *polycythémie préleucémique* de P. E.-Weil et Cahen. Dans cette forme, la maladie de Vaquez précède une leucémie myéloïde qui évolue ultérieurement.

L'*érythrémie subleucémique* d'Aubertin réunit toute une série de faits :

Les maladies de Vaquez avec myélocytose anormale ;

Les maladies de Vaquez avec leucémie ;

La maladie de Blumenthal, qui se traduit par une forte polyglobulie, sans grosse rate, des leucocytes peu augmentés, mais une proportion considérable de myélocytes pouvant atteindre jusqu'à 35 à 36 p. 100.

Je ne vous signalerai qu'en passant, parce qu'elle s'accompagne de très peu d'érythrose, la *splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire* de MM. Favre, Croizat et Guichard. De même, les *érythroblastoses* de P. E.-Weil, Ischwall et Mlle Perlès ne rentrent guère dans ce groupe, car l'érythrémie y est relativement rare et seulement très précoce : les malades sont plutôt des anémiques avec gros foie, grosse rate, tendance hémorragique, présence d'érythroblastes nombreux dans les frottis de foie et de rate, et évolution lente vers un syndrome sanguin d'anémie pernicieuse.

On a décrit, surtout en Italie, sous le nom de *myélose érythrémique*, des syndromes à peu près semblables, dans le sens qu'ils s'accompagnent plus d'anémie que d'érythrémie. Dans ce cas, le nombre des myélocytes augmente d'une façon considérable, et l'on retrouve en circulation de nombreux globules rouges à noyaux ; nous nous éloignons donc entièrement dans ce cas de la maladie de Vaquez... Ces myéloses érythrémiques sont parfois décrites à l'étranger sous le nom d'érythrémie, et ceci explique les confusions possibles avec la maladie de Vaquez, qui, pour Di Guglielmo, est une myélose globale hyperplasique simple et non réellement une érythrémie. Discussion nosologique sans intérêt, où le sens des mots est changé pour engendrer une confusion regrettable.

INTERPRÉTATION

Actuellement, cette maladie est encore d'interprétation pathogénique difficile.

Prenons les symptômes, et voyons comment on peut les grouper pour concevoir les relations réciproques.

Il existe une augmentation du sang en quantité, c'est la polyhémie ; il existe un accroissement du nombre des globules rouges et en même temps des globules blancs, d'où polyglobulie globale ; il n'existe pas de formation embryonnaire, l'adjectif « simple » de Di Guglielmo est donc tout à fait correct. A quoi est attribuable ce syndrome ?

L'interprétation classique est d'invoquer l'*hyperactivité érythroblastique de la moelle osseuse*, mais avec ce caractère spécial que cette activité érythroblastique indiscutable produit un sang adulte et non un sang embryonnaire. La rate n'est pas en activité érythroblastique, mais seulement en surcharge hématique ; c'est une rate spodogène, si bien que la splénomégalie est la conséquence de la maladie et non un facteur déterminant.

Mais cette hyperactivité érythroblastique de la moelle osseuse peut apparaître elle-même comme la conséquence d'un autre facteur : en premier lieu, sans qu'on puisse l'affirmer nettement, il est possible d'invoquer l'*oxycarbonémie endogène* de Loeper, qui, dans la circonstance, entraînerait secondairement cette hyperactivité et dont l'apparition serait peut-être la conséquence elle-même d'un trouble de la respiration tissulaire.

Un autre facteur activant la moelle osseuse peut encore être invoqué. Cette hyperactivité érythroblastique de la maladie de Vaquez, qui apparaît en clinique comme l'opposé de l'anémie pernicieuse, pourrait aussi relever d'une hyperproduction du facteur anti-anémique pylorique de Castle, contrairement à l'anémie pernicieuse, qui serait due au déficit de ce facteur. La maladie de Vaquez serait ainsi due à un excès du facteur de Castle, et, partant de cette idée, certains auteurs, comme Barath et Fülop, sont allés jusqu'à recommander de traiter les anémiques par l'administration rectale de suc gastrique prélevé chez des polyglobuliques. Cette application thérapeutique extraordinaire souligne l'importance de la participation que certains ont attribuée au pylore dans le déterminisme de l'hyperactivité érythroblastique de la moelle osseuse dans la maladie de Vaquez.

Il est actuellement impossible de se prononcer plus avant : disons seulement que nous nous trouvons en présence d'une interprétation pathogénique complexe où l'on peut mettre en relief trois processus :

1° L'activité de la moelle ;

2° La notion de l'oxycarbonémie ;

3° L'excès du facteur de Castle.

Or la connaissance de ces processus constitue l'aboutissement des recherches de laboratoires et des investigations hématologiques. La clinique ne permettait aucunement de pousser l'analyse des phénomènes observés.

ORIENTATION THÉRAPEUTIQUE

L'orientation thérapeutique découle aussi de ces recherches.

Ces différentes notions nous aident à nous orienter dans les indications et les techniques des traitements. Avant d'aborder leur substance, il convient d'insister sur la nécessité absolue, pour suivre l'évolution de la maladie sous l'effet des traitements, de *pratiquer en série des examens morphologiques du sang.* Le laboratoire devient indispensable pour suivre l'évolution de la maladie et pour posséder un critère numérique de son évolution. A ce sujet, la clinique ne suffit plus.

Nous diviserons celle-ci très schématiquement, et très rapidement, en deux grands chapitres : ce qu'il ne faut pas faire et ce qu'il faut faire.

Ce qu'il ne faut pas faire, ce sont les injections d'extrait de rate, qui ne sont pas actives et que l'on n'emploie plus guère.

C'est le traitement par la phénylhydrazine, qui a été employé par de nombreux auteurs à la suite des travaux d'Eppinger et Kloss, et en France à la suite des travaux de Vaquez dans le but d'obtenir une hémolyse toxique des globules rouges. On l'applique comme suit :

5 à 10 centigrammes par jour de phénylhydrazine en cachets pendant quatre jours, puis on augmente de 5 centigrammes par jour, sans dépasser la dose de 25 centigrammes par jour, jusqu'à concurrence, pour une cure entière, de 3 grammes. Ce traitement a, malheureusement, l'inconvénient d'être toxique, d'entraîner parfois l'apparition, comme nous l'avons vu avec le professeur Duvoir, d'un ictère hémolytique, et de déterminer, comme je l'ai montré avec Mme Laur au point de vue expérimental, des lésions dégénératives du foie et des reins. En tout cas, il ne vise pas à obtenir de guérison définitive, car il ne touche que la conséquence de la maladie, l'amélioration du nombre des globules rouges qu'il réalise ne se fait qu'au détriment de l'intégrité viscérale.

Autre traitement que l'on ne doit pas employer, et pour la même raison, le traitement par le benzol.

Je ne conseille pas non plus la splénectomie, qui a été préconisée par Lambret et Delannois et qui a l'inconvénient d'enlever un organe qui, lui-même, n'intervient que secondairement dans l'évolution de la maladie comme rate de surcharge, ou mieux comme rate spodogène.

On ne doit pas non plus pratiquer le traitement qui fut récemment employé par Duvoir, L. Pollet et L.-C. Brumpt (1) et qui consiste à faire absorber aux malades atteints de polyglobulie des larves strongyloïdes d'*Ankylostoma duodenale.* Ces larves se fixent dans le duodénum et entraînent des hémorragies digestives qui, chez le mineur, peuvent appa-

(1) M. Duvoir, L. Pollet et L.-C. Brumpt, Un cas de polyglobulie chez une artériopathique traitée depuis trois ans par une ankylostomiase provoquée (*Le Sang*, t. XV, n° 2, 1942, p. 81-91).

raître à l'origine d'une anémie profonde. Dans une maladie de Vaquez avec hypertension modérée compliquée d'hémiplégie et d'infarctus pulmonaire, l'application de ce traitement a pu donner une diminution du nombre des globules rouges de 8 250 000 à 5 500 000, mais c'est un traitement à ne pas recommander, étant donnée la difficulté que l'on a à le surveiller, en arrêtant si nécessaire l'évolution des parasites par le thymol ou l'essence de chenopodum, et à prévoir les complications possibles de ce parasitisme. Mais, surtout, ce traitement n'exerce qu'une action symptomatique, comme la phénylhydrazine, sans atteindre la cause déterminante de la maladie.

Ce qu'il faut faire, c'est le traitement radiothérapique, parce que celui-ci cherche à réduire l'hyperactivité érythroblastique de la moelle osseuse.

On a beaucoup employé la radiothérapie dans la m aladie de Vaquez, dans le but de ralentir la formation médullaire de globules rouges : ce sont d'abord les deux observations de G. Marchal, L. Mallet, Soulié et Grupper (1), où la *téléradiothérapie* totale, chez deux polyglobuliques, entraîna une amélioration très nette. Ce sont d'autres observations encore, de Sgalitzer, de Decourt, Joly et Blaise (2), qui rapportent récemment des résultats intéressants.

Cette méthode est moins employée depuis que l'on a constaté que la *radiothérapie splénique* pouvait donner des résultats aussi intéressants, de même que la *radiothérapie hypophysaire*, qui fut employée par Decourt, et par Guillain, Garcin et Léchelle en 1932 chez un acromégale qui présentait une altération de la selle turcique et qui fut opéré ultérieurement.

Mais, actuellement, la méthode de choix est la *radiothérapie pylorique*, préconisée par K. Hitzenberger (3). Elle consiste à appliquer sur la région du pylore les rayons X à la dose de 200 *r* en 9 séances, soit en tout 1 800 rayons. Cette technique, adoptée par Guillain, Pierre Mathieu et J. Lereboullet (4) chez leur malade, a donné d'ailleurs une amélioration très importante, le nombre des globules rouges est tombé de 9 500 000 à 5 000 000, et l'état général s'en est trouvé transformé.

Il est intéressant, à la façon de Ravina, dans son article de la *Presse médicale* du 15 février 1939, de reprendre cette notion de la radiothérapie pylorique en insistant sur son but : diminuer la production du facteur

(1) G. Marchal, L. Mallet, P. Soulié et Ch. Grupper, Deux cas de polyglobulie traités par la téléröntgenthérapie totale (*Soc. française d'hématologie*, 5 mars 1935, in *Le Sang*, 1935, t. IX, n° 4, p. 434).

(2) J. Decourt, M. Joly et G. Blaise, Maladie de Vaquez traitée avec succès par la téléröntgenthérapie totale (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 4 juin 1937, p. 812-817.)

(3) K. Hitzenberger, Die Rolle des Magens in der Blutbildung (*Klin. Woch.*, XIII, 1934, p. 1345-1349).

(4) G. Guillain, Pierre Mathieu et Jean Lereboullet, Action curative de l'irradiation de la région pylorique dans un cas de polyglobulie (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 58, séance du 29 mai 1942, p. 191-193).

anti-anémique de Castle. Si les faits observés par les auteurs contemporains se trouvaient confirmés par des observations ultérieures, il est incontestable que l'on aurait dans cette efficacité thérapeutique une explication de la maladie de Vaquez. C'est ce traitement que nous avons commencé chez notre malade, malgré que l'analyse de suc gastrique que nous avons pratiquée nous ait montré plutôt une hypochlorhydrie qu'une hyperchlorhydrie. Nous n'avons aucunement la preuve chez lui qu'il existe une hyperactivité de la région pylorique, et le traitement que nous avons commencé, en nous basant sur la technique conseillée par Guillain, Pierre Mathieu et J. Lereboullet, n'est actuellement qu'en voie d'observation. Il nous faut attendre pour juger des enseignements à en tirer (1).

En somme, pour revenir sur l'ensemble de cette observation, nous signalerons l'importance des caractères cliniques de la maladie de Vaquez, qui permettent incontestablement son diagnostic, mais nous nous souviendrons que, si l'on veut approfondir le problème, si l'on veut pouvoir suivre avec précision l'évolution de la maladie, et en particulier les améliorations obtenues par le traitement, il est absolument nécessaire de joindre aux symptômes cliniques les symptômes fournis par le laboratoire ; les moyens d'investigation deviennent, alors, des collaborateurs indispensables, non du diagnostic, mais du pronostic et du traitement de ces malades.

(1) La suite de notre observation n'a d'ailleurs pas permis d'obtenir une amélioration de notre malade, pas plus d'ailleurs que la radiothérapie splénique.

L'INFARCTUS DU MYOCARDE [1]

On entend par infarctus du myocarde une lésion en foyer du myocarde résultant d'un trouble vasculaire. Parfaitement étudiée anatomiquement par R. Marie en 1896, cette affection fut, durant de longues années, méconnue au point de vue clinique ; il fallut, pour en posséder une connaissance approfondie, pour juger de l'extension considérable de sa pathologie, l'exploration électrocardiographique. Ce furent les premières expériences de Miller et Markens en 1908, puis celles d'Herrick et Smith en 1918 qui, en mettant en lumière les altérations de l'électrocardiogramme après ligature des coronaires, permirent d'en établir la signification et, ainsi, de dépister en pathologie des formes d'infarctus dont le diagnostic restait, jusque-là, en suspens. Le chapitre de l'infarctus du myocarde s'étendit, alors, d'une façon considérable.

LA LÉSION

Pour connaître cette lésion de l'infarctus, il nous faut nous reporter aux descriptions classiques de R. Marie et aux travaux plus récents de Laubry et Lenègre (2), qui, en 1940, en réunirent 32 observations.

On doit distinguer deux types d'infarctus du myocarde :

L'*infarctus récent*, qui, lui-même, peut se présenter sous deux aspects :

Soit qu'il se montre *nécrotique*, jaune ou roux, apparaissant sous la forme d'une altération du muscle, nettement définie sur les coupes macroscopiques : cette altération correspond, au point de vue histologique, à une dégénérescence homogène de la fibre, ou une dégénérescence graisseuse, ou encore une dégénérescence pigmentaire, qui s'associe, d'ailleurs, à une réaction interstitielle leucocytaire ;

Soit que l'on ait affaire à un infarctus récent *hémorragique* au cours duquel le processus hémorragique s'étend entre les fibres cardiaques au point de donner, dans certains cas, de véritables hématomes qui prennent le nom d'apoplexie myocardique ; dans ces cas peut s'observer un aspect spécial du muscle cardiaque, qui prend la couleur veinée du *bois de palissandre*, suivant l'heureuse expression de Cruveilhier.

(1) Leçon du 27 février 1943.

(2) Ch. Laubry et J. Lenègre, Sur l'infarctus du myocarde, ses lésions et son médicament (*Paris médical*, 4-11 mai 1940, p. 219).

Les *infarctus anciens* se montrent sous l'aspect d'une plaque fibreuse plus ou moins étendue, plus ou moins dense, de sclérose molle ou de sclérose dure, qui aboutit secondairement à des altérations importantes, telles que l'anévrysme ou la rupture du cœur.

Le *siège* de ces infarctus peut être antérieur, intéressant le ventricule gauche et la partie antérieure de la cloison, ou postérieur, atteignant les deux ventricules et la partie postérieure de la cloison. D'après Laubry et Lenègre, on observe 10 infarctus antérieurs pour 11 infarctus postérieurs et 6 infarctus de la pointe.

A ces lésions musculaires s'associent souvent des lésions séreuses avoisinantes :

Endocardite, mate ou opaline, qui peut être très localisée, avec ce dépoli si spécial de l'endocarde, ou bien s'accompagner d'une légère *thrombose* localisée, *mural thrombus*, qui est, parfois, à l'origine d'embolies ;

Péricardite, qui se présente généralement sous la forme d'un exsudat fibrineux superficiel dépoli de la séreuse ou, quelquefois, d'une véritable péricardite à épanchement séreux ou hémorragique.

Ces lésions s'associent toujours à des *lésions coronariennes* (toujours, puisque Laubry et Lenègre en signalent 30 cas sur 32 observations) : celles-ci peuvent être des thromboses avec oblitération complète d'une artère coronaire (dans 7 cas), ou bien simplement une sténose, c'est-à-dire un rétrécissement de l'artère coronaire (18 cas). La lésion coronarienne siège soit à son origine : c'est la coronarite ostiale de Gallavardin, soit sur le trajet des coronaires, plus ou moins haut sur leur parcours. Suivant la forme qu'elle affecte, nous avons, alors, ou bien la coronarite athéromateuse, ou la coronarite scléreuse. Laubry et Lenègre (1) insistent, d'ailleurs, sur le fait qu'il peut y avoir oblitération coronarienne sans infarctus, en raison de l'importance de la circulation collatérale, de même qu'il peut exister des infarctus sans oblitération du fait de l'importance des phénomènes vaso-moteurs qui les accompagnent.

Enfin, Gallavardin signale l'association fréquente de l'infarctus ancien scléreux à l'infarctus récent dégénératif ou hémorragique. Nous aurons à revenir sur cette association des deux âges de l'infarctus.

Les lésions de l'*aorte* varient suivant les cas et peuvent se montrer aussi bien sous la forme d'athérome que sous la forme de lésions d'aortite chronique scléreuse.

Pour terminer, sachez que l'on distingue deux types d'infarctus suivant la localisation des lésions coronariennes, la coronaire gauche antérieure donnant l'infarctus de la face antérieure du ventricule gauche antérieur, ou de la pointe, la lésion de la coronaire droite postérieure

(1) A. Laubry et J. Lenègre, Considérations sur 57 observations anatomo-cliniques d'aorto-coronaro-myocardite (*Arch. des maladies du cœur*, 7, p. 97, nos 3-4, mars-avril 1940).

donnant l'infarctus postérieur de la région moyenne des deux ventricules et de la cloison.

Telles sont les lésions qui traduisent l'infarctus du myocarde ; l'aperçu si court que nous en avons donné montre déjà l'importance primordiale de la lésion artérielle, dont la pathologie courante ne sera, le plus souvent, que la traduction. Cependant, il est possible d'observer des infarctus qui, siégeant au niveau de ce que Clerc a si bien appelé les « zones muettes », et d'une étendue minime, n'entraînent aucune symptomatologie et peuvent passer entièrement inaperçus.

Il est donc nécessaire, lorsqu'on aborde la traduction clinique de ces infarctus du myocarde, de distinguer l'*infarctus maladie* de l'*infarctus lésion*.

SA TRADUCTION

1° INFARCTUS MALADIE

a. ***Syndrome majeur.*** — L'infarctus du myocarde, dans sa forme majeure, a été admirablement décrit par les auteurs français : Lian, Gallavardin, et surtout Donzelot, dont le remarquable travail d'ensemble a achevé de mettre la question au point. Avec mon assistant Michel Gaultier, j'en ai observé dernièrement un cas typique, dont voici l'histoire :

Il s'agit d'un homme de soixante ans, que sa vie active d'homme d'affaires expose fréquemment à de copieux repas au restaurant, arrosés de vins généreux. Ajoutons encore que ce sujet est un grand fumeur.

Dans ses antécédents, peu de chose à signaler, et, en particulier, aucune trace, aucune manifestation syphilitique.

Je le vois dans mon cabinet le 15 janvier 1943. Il se plaint, alors, de douleurs quotidiennes, transitoires, d'une durée d'un quart d'heure à une heure, apparaissant sans horaire régulier, et entièrement indépendantes des efforts et de la marche. Ces douleurs, dont l'apparition correspond, généralement, à la période digestive, siègent à la base thoracique, et sont localisées en avant, aux dernières côtes, au-dessous du mamelon : elles n'irradient ni vers l'épaule, ni vers le bras, mais sont nettement *constrictives*, et ce caractère attire notre attention dès le début. Aussi, malgré l'intégrité clinique du cœur, qui semble normal, malgré la tension artérielle de 16-9, malgré le caractère atypique des crises, et seulement en raison du caractère *constrictif des douleurs*, nous suspectons des crises d'*angor pectoris* et mettons le malade en garde contre la possibilité d'accidents aigus plus sérieux.

Ces accidents ne tardent guère, et le 22 janvier, après un bon dîner, une crise douloureuse brutale, possédant tous les caractères des crises antérieures, éclate vers minuit. Le médecin qui est appelé fait faire une injection sous-cutanée d'atropine, mais la douleur prend bientôt une telle intensité qu'à 9 heures du soir, le lendemain, mon assistant, le Dr M. Gaultier, est appelé.

La douleur persiste, extrêmement pénible ; le sujet est pâle, anxieux, agité, très loquace. Mais il n'existe pas d'angoisse, à proprement parler. La douleur est nettement localisée dans la région sous-mammaire droite et même dans l'hypocondre droit. Elle

s'accompagne d'un état nauséeux, mais il n'y a pas de vomissements, et le malade a été normalement à la selle.

Rien du côté de l'abdomen. La vésicule n'est pas douloureuse. Les bruits du cœur sont bien frappés ; le choc de la pointe est net et perçu dans le cinquième espace. Il existe cependant — et ce fait mérite d'être souligné — une *hypertension artérielle qui atteint 25-18*, tandis que, quelques jours auparavant, nous ne notions qu'une tension de 16-9.

Pour soulager le malade, le Dr Gaultier lui fait une injection de morphine.

Le lendemain matin, 24 janvier, à 7 heures, la douleur s'est apaisée et ne réapparaîtra plus, par la suite, que de façon très passagère ; ce qui va dominer maintenant, pendant quelques jours, c'est la note digestive, avec une intolérance gastrique absolue.

L'état cardio-vasculaire s'est transformé : la tension artérielle n'est plus qu'à 12-7 et va encore s'abaisser, pour se fixer à 7-8 pour la maxima les jours suivants. Mais, surtout, est apparu un frémissement cataire

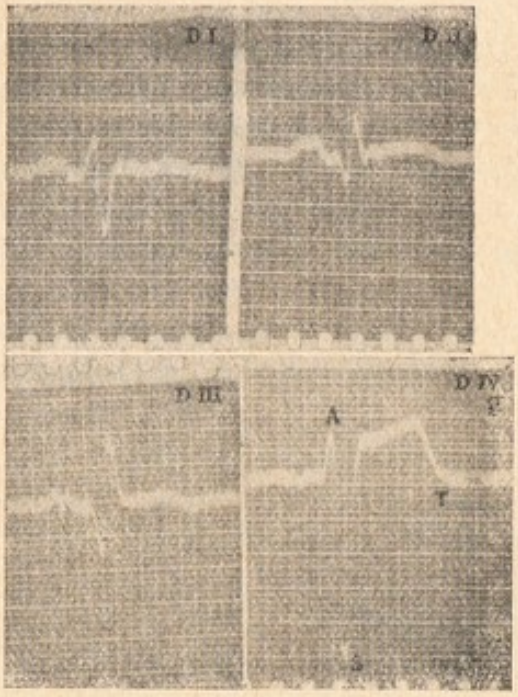


Fig. 130. — Électro d'infarctus du myocarde.

En D II, Q_3 surélévation de ST, ébauche d'onde coronarienne de Pardee.
En D III : Q_3 et T_3 négatif.

dans la région cardiaque, avec à l'auscultation un énorme souffle systolique piaulant à maximum apexien, irradiant largement dans toute la région précordiale, dans l'aisselle, et même dans l'abdomen.

Devant ces symptômes, on conclut à une dilatation aiguë du cœur secondaire, vraisemblablement due à un infarctus du myocarde, et l'on recourt aux injections et veineuses d'aminophyline d'ouabaïne.

Dans les jours qui suivent, la température s'élève au-dessus de 38° ; le malade présente progressivement une dilatation aiguë du cœur, qu'accompagne une augmentation rapide du volume du foie, une distension des jugulaires et la

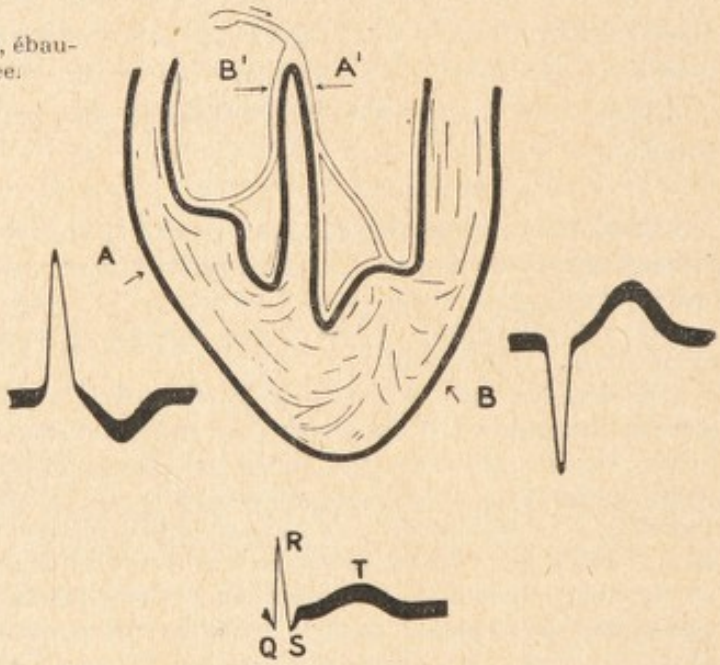


Fig. 131. — Schéma des ventricules (section coronale). Le nœud auriculo-ventriculaire, le faisceau, ses branches principales et ses arborisations sont indiqués. Si une excitation ayant suivi ce trajet arrive au ventricule, il se contracte et le type de l'électrocardiogramme obtenu est représenté au bas du dessin. Si on excite le cœur en A ou si on coupe la branche gauche en A', le complexe ventriculaire aura la forme représentée à gauche. Si on l'excite en B ou si la section siège en B', le complexe ventriculaire aura la forme représentée à droite. Ces tracés sont obtenus en D III. (Lewis.)

persistance d'une tension artérielle très basse, et ceci presque sans aucune dyspnée. Le professeur Laubry, appelé à son chevet, confirme le diagnostic d'infarctus du myocarde et formule un pronostic des plus sombres.

Puis le malade est pris de dyspnée progressive, d'expectoration sanglante, symptômes qui trapuisent la stase pulmonaire. La diurèse diminue, la tension artérielle baisse, et, le 10 février, il meurt dans le collapsus.

Pendant cette évolution, un électrocardiogramme fut fait. Il révéla :

En D I, un état à peu près normal de la révolution cardiaque, sauf un allongement de l'onde PR,

En D II, Q_3 et la surélévation de ST (ébauche d'onde coronarienne de Pardee).

En D III, Q_3 et T_3 négatif (fig. 130).

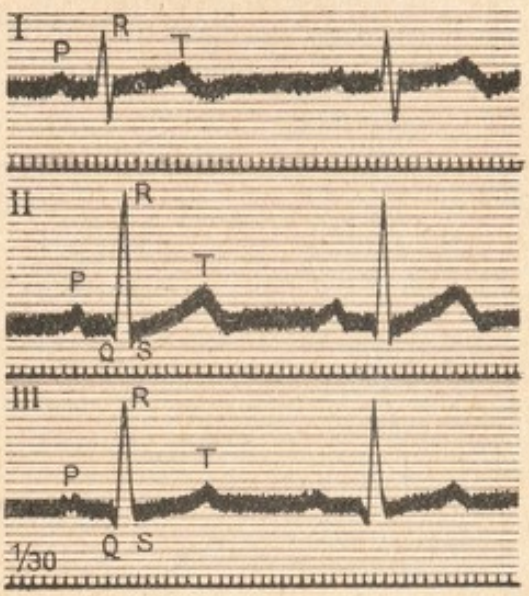


Fig. 132. — Électrocardiogrammes d'un sujet normal, pris dans les trois dérivations, destinés à montrer les variations de la forme dans chaque dérivation. Remarquer que R est le plus élevé en D II. (Lewis.)

Toute cette symptomatologie est bien typique de l'infarctus du myocarde, tel que le dépeignent les descriptions classiques ; je ne ferai donc que vous en tracer brièvement le tableau (1) :

Le *début* en est toujours brusque, précédé toutefois, le plus souvent, par l'apparition de quelques douleurs qui se serrent peu à peu et constituent, en somme, une série d'épisodes successifs sur lesquels a insisté Gallavardin.

Puis, brutalement, c'est la *crise douloureuse*, d'une extrême violence, atroce, continue, et renforcée de paroxysmes. Elle siège dans la région précordiale au niveau du sternum, irradie dans les deux bras, dans la région cervicale et souvent dans la région abdominale. Enfin, caractère sur lequel il faut insister, cette douleur *dure* des heures et des heures, sans que la trinitrine puisse la calmer.

Souvent, il s'y surajoute des symptômes digestifs, nausées, vomissements, et même parfois diarrhée.

Si l'on prend, à ce moment, la *tension artérielle* des malades, on constate un véritable effondrement tensionnel qui s'est produit en quelques heures. Cette baisse de la tension artérielle est variable, d'ailleurs, proportionnelle généralement à la tension antérieure. Il n'est pas rare d'observer des chutes de 10 centimètres de mercure.

La *température* s'élève et atteint 38, 38°,5 le lendemain du début de l'infarctus ; Laubry et Lenègre signalent même des exemples curieux de persistance de la température pendant plusieurs mois, entre 39° et 40°.

(1) Une excellente description en a été faite récemment par P. Broustet (*Journal de médecine de Bordeaux*, n° 15, 15 juillet 1941, p. 633).

La *leucocytose*, constante, oscille entre des taux de 12 000 à 25 000 globules blancs, pour une polynucléose de 80 p. 100 en général.

Une *glycosurie* assez importante a été signalée dans quelques observations.

A l'auscultation, il est possible d'entendre un *frottement péricardique* très doux dans la région précordiale ; mais ce frottement peut manquer, ou disparaître rapidement. De même, la *dyspnée* reste un symptôme très secondaire, qui, dans la grande majorité des infarctus du myocarde, manque au début.

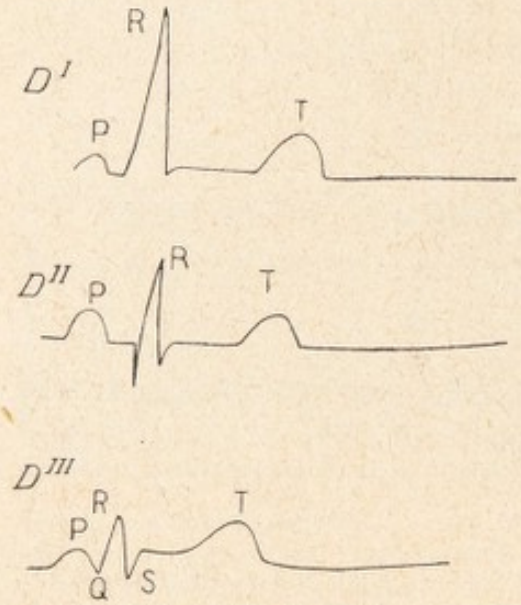


Fig. 133. — Tracé schématique d'un électro normal.

A L'ÉVOLUTION de ces infarctus, deux issues sont possibles :

La *mort* : que ce soit au cours d'un *œdème aigu du poumon* avec dyspnée et expectoration spumeuse et rosée, que ce soit avec une symptomatologie d'*asystolie aiguë* accompagnée d'une dilatation rapide du foie, comme chez le malade précédent, qui, en quelques heures, dépasse nettement le rebord costal et atteint la région ombilicale ; cette dilatation est toujours douloureuse.

Ou bien c'est la guérison : dans ce cas, la douleur s'efface progressivement, la diurèse s'établit, et le malade retrouve une santé en apparence normale. Mais souvenons-nous toujours que son avenir reste menacé de rechutes : réapparition d'angine de poitrine simple à l'effort ou du syndrome majeur d'infarctus du myocarde ; ces rechutes possibles obscurcissent l'avenir des malades, et la constatation de Gallavardin sur l'association des infarctus récents et des infarctus anciens n'est que le témoignage de la fréquence de ces accidents.

ÉLECTROCARDIOGRAPHIE. — Pour dépister ces infarctus du myocarde, nous ne pouvons avoir de meilleur secours que celui de l'ÉLECTROCARDIOGRAPHIE. Celle-ci, si bien étudiée par Smith et Pardee en Amérique, par Clerc et ses élèves, Coehlo et Pezzi en France, nous apporte deux séries de renseignements :

Le plus important, le *renseignement majeur*, consiste dans l'onde coronarienne. Celle-ci apparaît entre l'onde R et l'onde T, sous la forme d'une onde monophasique ou diphasique, englobant le segment RT et l'onde lente T. Par ce fait, se dessine une *onde « en dôme »* qui vient s'insérer directement après l'oscillation R et dans laquelle vient se fondre l'onde T, de telle sorte que la descente vers le point iso-électrique se fait d'une façon relativement lente.

Parfois, la descente de R se produit jusqu'au niveau iso-électrique, avec un S plus ou moins marqué, et, au lieu d'avoir, entre S et T, une ligne horizontale, on obtient une courbe qui s'élève au-dessus de la courbe iso-électrique : c'est ce que l'on appelle l'onde de Pardee positive. Dans ce cas, on peut affirmer, lorsque cette courbe s'associe à une inversion de T, une localisation antérieure de l'infarctus du myocarde.

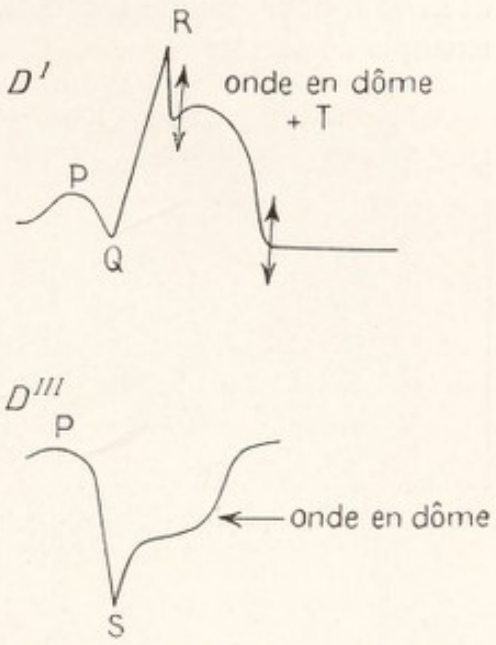


Fig. 134. — L'onde en dôme de l'infarctus.

En dérivation D III, le syndrome d'inscription est en miroir : l'onde T se trouve positive, tandis que le dessin de l'onde de Pardee se produit au-dessous du point iso-électrique.

Quand il s'agit d'un infarctus localisé postérieur, le phénomène est *inversé*, de sorte que la troisième dérivation de l'infarctus antérieur devient la première dérivation de l'infarctus postérieur, et la première dérivation de l'infarctus antérieur, la troisième dérivation de l'infarctus postérieur.

A côté de ce symptôme majeur viennent se ranger de nombreux *symptômes mineurs* : atypie des ondes rapides, élargies, crochetées, empâtées, ou écrasées, décallage du segment RT, altération de l'onde lente T, qui est inversée ou aplatie.

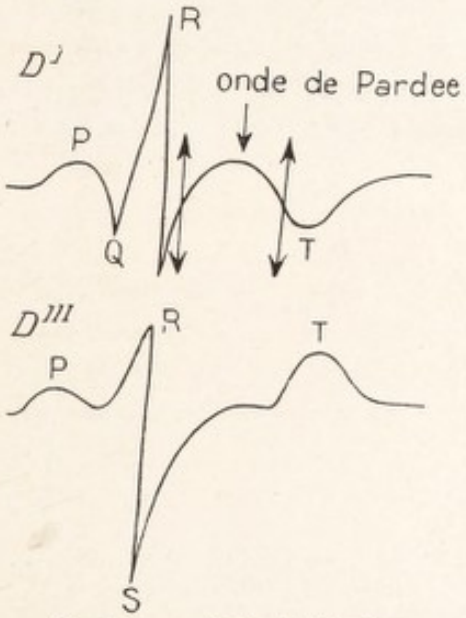


Fig. 135. — Onde de Pardee.
D I, D III, infarctus paroi antérieure ventricule gauche et pointe ; inversement, infarctus paroi postérieure et septum. Grand Q_3 de Pardee.

Toutes ces altérations de l'électrocardiogramme possèdent, d'ailleurs, ce caractère spécial de n'être pas constantes et de pouvoir se modifier. Le symptôme majeur, lui-même, peut se transformer avec le temps, et il n'est pas rare de voir des infarctus qui, après une onde en dôme, présentent plus tard une onde de Pardee. Ces tracés ne sont ni constants ni fidèles, il faut toujours tenir compte du fait que, dans le myocarde, existent les zones muettes de Clerc, au niveau desquelles l'infarctus peut apparaître sans s'accompagner d'*aucune modification* de l'électrocardiogramme.

b. ***Forme angineuse.*** — Dans cer-

tains infarctus, la symptomatologie, au lieu de se présenter sous la forme d'une crise violente nettement caractéristique, comme nous venons de le décrire, a pour unique traduction de l'angine de poitrine. En voici un exemple du service :

Un homme de quarante ans, limeur en voiture, entre dans le service, le 23 janvier 1943, pour des douleurs précordiales hautes. Ces douleurs, apparues depuis trois semaines environ, se produisent lorsqu'il sort de chez lui et s'expose au froid, ou encore lorsqu'il débouche d'un escalier de métro. Il ressent alors, assez brusquement, au niveau du manubrium sternal et des deux premières côtes, une douleur violente et nettement constrictive, comparable à l'écrasement que provoquerait un étau ou une griffe. Cette douleur, très angoissante, s'accompagne d'une légère dyspnée et immobilise le malade sur place ; elle irradie constamment dans le bras gauche et possède ainsi tous les caractères de la crise de l'angine de poitrine.

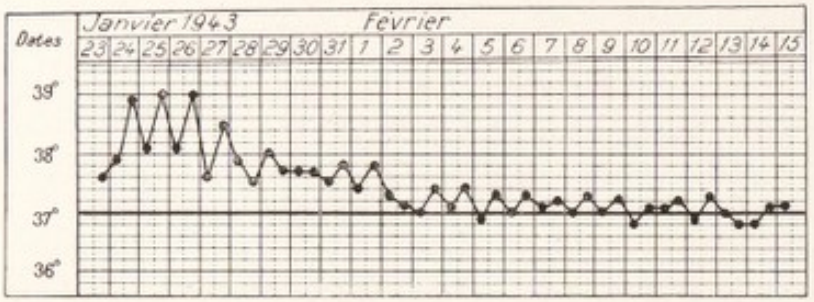


Fig. 136. — Courbe thermique d'un infarctus à forme angineuse.

Ces accès douloureux apparaissent régulièrement, à l'occasion de tout effort anormal, pour disparaître, après quelques minutes de repos, et le sujet peut reprendre sa vie habituelle.

Rien de bien important à signaler dans les antécédents du malade, sinon une notion curieuse sur laquelle nous aurons à revenir : le père de ce malade est mort d'une artérite oblitérante des membres inférieurs à cinquante-huit ans, et un de ses frères est mort récemment, à l'âge de quarante et un ans, d'une manière assez brutale, après s'être plaint pendant une heure et demie de douleurs dans le bras gauche.

Soulignons que ce sujet n'a jamais présenté aucune manifestation syphilitique.

Lorsque nous l'examinons pour la première fois, le cœur bat dans le cinquième espace intercostal, un peu en dedans du mamelon ; les bruits en sont assez sourds, mais paraissent normaux à la pointe. A la base, il existe un léger retentissement clangoreux du deuxième bruit. Le rythme est régulier ; pas de souffles anormaux.

La tension artérielle, très basse, oscille entre 10 de maxima et 6 de minima. Le pouls est régulier.

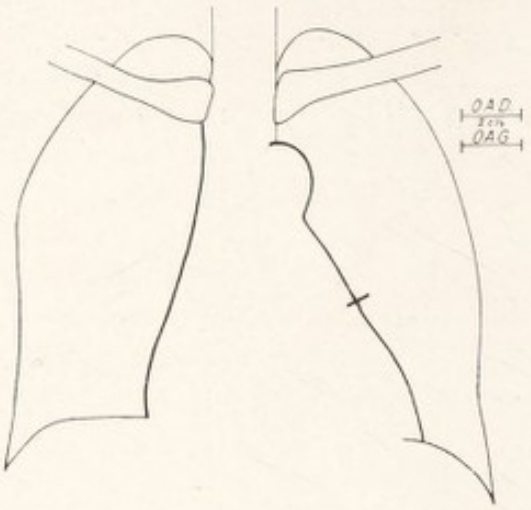


Fig. 137. — Orthodiagramme presque normal. (Forme angineuse.)

Rien au niveau des poumons. L'abdomen est souple. Aucun symptôme ailleurs : ni sucre, ni albumine dans les urines ; Bordet-Wassermann négatif ; azotémie à 0,45.

Mais ce qui doit surtout attirer notre attention dans l'histoire de ce malade, ce sont les symptômes qui devaient apparaître pendant son séjour à l'hôpital.

Dès son admission, le cœur, qui nous avait paru normal le premier jour, commence à présenter des symptômes inquiétants : brusquement, une tachyarythmie, avec extrasystoles fréquentes, s'installe, la tension artérielle étant toujours très abaissée. Pendant quelques jours, la température s'élève, oscille aux environs de 38°-39°, pour retomber

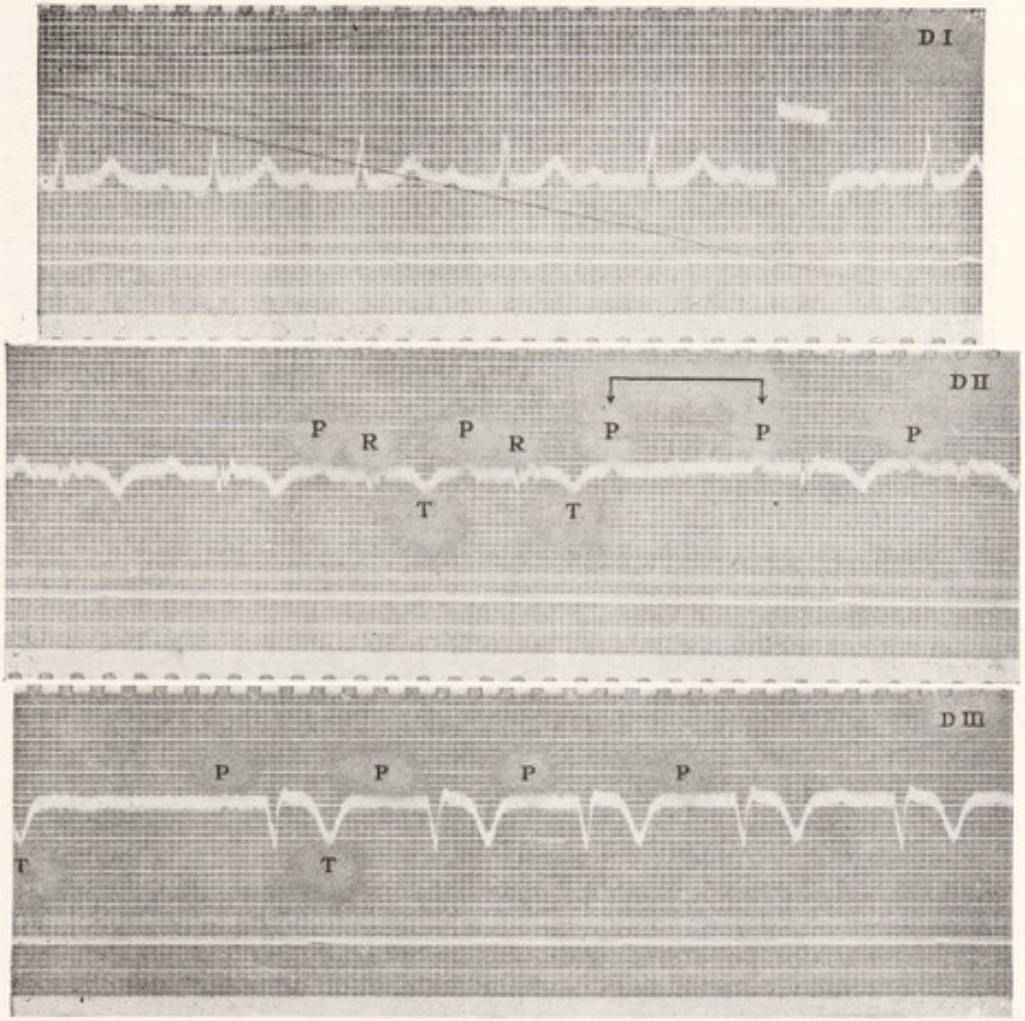


Fig. 138. — Électrocardiogramme du 28 janvier 1943. Infarctus du myocarde à forme angineuse.

1° Allongement de PR = 0''25.
2° Prépondérance gauche : R + en D I ; R — en D III.
Bas voltage et polyphasisme de R en D II.
3° T négatif en pointe en D II et D III.
Contraction auriculaire sans réponse en D II et D III à moins qu'il ne s'agisse en D III d'une pose post-extrasystolique.
Conclusion : hypertrophie et dilatation du ventricule gauche probables avec perturbations myocardiques profondes sans doute consécutives à un infarctus intéressant la cloison. (F.-P. MERKLEN.)

à la normale (v. fig. 136). En même temps que la tachyarythmie, l'auscultation du cœur révèle un bruit de galop présystolique très net. Puis tout ces symptômes s'effacent.

L'orthodiagramme, fait alors, met seulement en valeur un élargissement de la matité du volume cardiaque, mais peu considérable en somme (v. fig. 137).

Le 15 février, le cœur est redevenu normal ; le sujet semble en bonne santé et sort de l'hôpital, en apparence complètement guéri.

Pour affirmer chez lui l'existence d'un infarctus du myocarde, qu'avons nous ? Les altérations du rythme cardiaque, la modification des signes d'auscultation du cœur, apparaissant brusquement et sans cause valvulaire pendant le séjour dans le service, l'existence de cette légère poussée

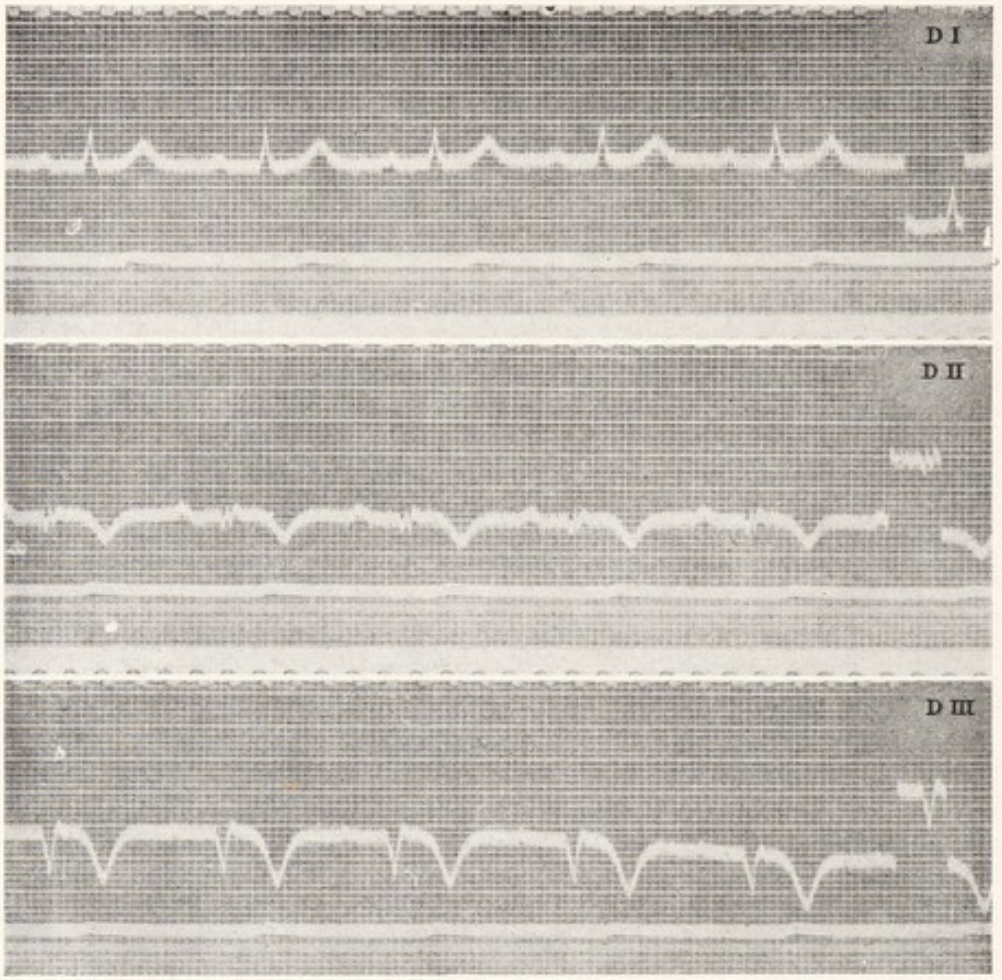


Fig. 139. — Électrocardiogramme du 3 février 1943. Infarctus du myocarde à forme angineuse.

Allongement de PR = 0''24.
Bas voltage et polyphasisme de R en D II.
Tendance au type prépondérance gauche (à la déviation de l'axe électrique du cœur à gauche). T négatif et pointu en D II (et D III). Aucune anomalie de rythme sur ce tracé. (F.-P. MERKLEN.)

de température, mais surtout le témoignage que constituent deux électrocardiogrammes faits le 28 janvier et le 3 février 1943 :

Le premier de ces électrocardiogrammes signale :

1° Un allongement anormal de PR = 0''25 ;

2° Une prépondérance gauche, avec un bas voltage et un polyphasisme ;

3° Un T négatif en pointe en D II et D III (v. fig. 138).

Contraction auriculaire sans réponse en D II et D III, à moins qu'il ne s'agisse en D III d'une pose extrasystolique.

Et mon assistant, le Dr F.-P. Merklen, conclut :

Hypertrophie et dilatation du ventricule gauche probables, avec pertur-

bations myocardiques profondes, sans doute consécutives à un infarctus intéressant la cloison.

Le deuxième examen du 3 février paraît plus normal, quoique nous y voyons encore signalé :

1° Un bas voltage et un polyphasisme de R en D II ;

2° De la tendance à une prépondérance gauche ;

3° Un T négatif et pointu en D II.

Mais, à cette époque, n'existe aucune altération du rythme (v. fig. 139).

c. ***Ictus myocardique.*** — Dans l'infarctus du myocarde intervient, parfois, une complication anormale à laquelle Gallavardin a donné le nom d'ictus myocardique : brusquement, le malade est pris d'un syndrome douloureux qui, en quelques minutes, se complique d'une insuffisance cardiaque aiguë avec œdèmes pulmonaires ou collapsus vasculaire, et la mort survient en quelques instants. Cet ictus myocardique est souvent considéré comme la traduction d'un grand infarctus du myocarde. Pour ma part, j'ai observé, récemment, à la Clinique de l'Hôtel-Dieu, deux malades qui pouvaient faire penser à un diagnostic de cet ordre.

OBSERVATION I — Notre première observation est celle d'un sujet de soixante ans, qui entre dans le service, le 15 juillet 1940, pour des douleurs précordiales, apparues deux jours auparavant dans les conditions suivantes : dans la rue, vers 15 h. 30, le malade ressent brusquement une bouffée de chaleur et une transpiration abondante, puis c'est une douleur brutale, siégeant dans la région précordiale et s'étendant principalement sur la ligne médiane de la paroi thoracique antérieure, douleur rétrosternale, irradiant à droite et à gauche, intéressant les deux membres supérieurs, jusqu'à leur extrémité. Cette douleur, d'une violence extrême, possède tous les caractères de la douleur angineuse.

Au lieu d'être calmée par le repos, elle persiste pendant quatorze heures, de sorte qu'à l'arrivée du sujet à l'hôpital le diagnostic d'infarctus du myocarde semble indiscutable.

Lorsque nous l'examinons, les phénomènes douloureux sont en voie de disparition, les bruits du cœur paraissent assourdis, probablement en raison de l'adiposité de la paroi. Pas de frottement péricardique.

Le pouls est petit et rapide, mais la tension artérielle se maintient aux environs de 16,5-10.

La langue est saburrale.

Par ailleurs, nous ne constatons aucun phénomène important. Toute l'histoire du malade paraît se borner à une symptomatologie fonctionnelle, qui a, d'ailleurs, disparu.

Le 21 juillet, c'est-à-dire quelques jours plus tard, ce malade nous paraît entièrement guéri. Certes, nous pensons qu'il a dû faire un infarctus du myocarde, mais nous n'avons aucune raison sérieuse de nous opposer à ce qu'il sorte de l'hôpital, comme il l'exige. Nous lui recommandons seulement un repos très prolongé. Il sort de la salle, se dirige vers le vestiaire, et brusquement il est pris d'une crise convulsive qui l'emporte en quelques instants.

L'autopsie, faite le 22 juillet, découvre, au niveau du péricarde, un épanchement sanguin assez important : il s'est produit une rupture du cœur à la partie antérieure du ventricule gauche. A ce même niveau existe une zone d'infarcissement qui s'étend sur quelques centimètres. A la coupe du myocarde, on note successivement, de la profondeur à la superficie, le muscle normal, le muscle dégénéré, puis l'infarctus. Comme signature, nous découvrons un rétrécissement par coronarite très localisée, à environ

5 centimètres de l'origine de l'artère coronaire antérieure, avec présence d'un caillot et d'un foyer hémorragique dans la paroi. L'artère coronaire postérieure est indemne.

L'examen histologique de cette lésion a montré qu'il s'agissait d'un infarctus récent incontestable :

Dans une partie de la préparation, les fibres musculaires cardiaques apparaissent normales et conservent leur striation : aspect en faisceaux parallèles avec noyau central.

Partant de cette zone, il existe toute une partie de la coupe où les fibres musculaires sont dissociées : elles apparaissent séparées les unes des autres, fractionnées ; leurs noyaux sont difficilement visibles. Entre ces faisceaux, il apparaît une infiltration sanguine marquée, rendant compte de la dissociation musculaire. Par endroits, correspondant aux trajets vasculaires, nombreux éléments rouges qui forment des nappes confluentes en d'autres points. La transition entre les zones où la musculature apparaît saine et ces endroits infiltrés se fait insensiblement. En certains points, les cellules sanguines dissocient, écartent des cellules musculaires qui apparaissent avec leur structure normale ou en dégénérescence homogène avec pycnose des noyaux. Les vaisseaux, dans ces zones, sont remplis de globules rouges.

Enfin, il existe une troisième zone où la charpente musculaire est très difficilement perceptible. La coloration est beaucoup plus pâle ; de place en place apparaît une fibre ou un îlot de fibres plus net. Cette région est infiltrée d'éléments fibroblastiques à corps cellulaires allongés, de cellules rondes lymphoconjonctives. Ces fibroblastes sont parfois disposés en palissade ; en d'autres points, ils sont juxtaposés en spirale, formant un tissu fibreux de néoformation jeune dans lequel sont noyées et morcelées les fibres cardiaques. On perçoit dans cette zone des plasmocytes à noyaux excentriques.

Il s'agit donc d'un infarctus en voie de cicatrisation très récente, qui a déterminé, au niveau du muscle cardiaque, une insuffisance de résistance, d'où brusquement la *rupture du muscle cardiaque*.

Donc, si l'histoire de ce malade peut être celle d'un ictus myocardique, la lésion est simplement celle d'une rupture du cœur à l'occasion d'un infarctus ancien.

Aussi intéressante est cette seconde observation, qui rappelle aussi le tableau de l'ictus myocardique :

OBSERVATION II

Un sujet, âgé de trente-cinq ans, est atteint de néphrite chronique hypertensive azotémique, que nous avons vu à plusieurs reprises dans le service, et qui nous a beaucoup intéressé par sa complexité. Il était venu une dernière fois dans le service pour nous demander d'établir son bilan fonctionnel en vue d'éviter la réquisition allemande. Il retourne bientôt chez lui, mais c'est pour nous revenir le 30 novembre 1942.

Il présente, à ce moment, des signes incontestables d'insuffisance cardiaque avec tachycardie : le cœur, dont la pointe est abaissée et bat dans le sixième espace intercostal, présente un bruit de galop évident. Le pouls est à 140 ; la tension artérielle à 18,5-13. La température s'est élevée à 38°,2. La dyspnée est très marquée.

Devant la transformation de ces symptômes, devant la gravité apparente de l'état cardiaque, nous pensons à l'apparition récente d'un infarctus du myocarde, quand brusquement, le 12 décembre, un épisode nouveau apparaît : après une nuit calme, vers 8 heures du matin, le malade est pris subitement d'une douleur intense, atroce, angoissante de la région précordiale, avec irradiations vers la clavicule et vers l'omoplate gauches. Puis c'est la sensation d'une mort imminente avec impression d'arrêt du cœur. Le pouls est accéléré à 100. La tension artérielle, qui, dans les jours antérieurs, oscillait aux environs de 18 à 20, est tombée à 12-10. L'auscultation révèle toujours, au niveau du cœur, un bruit de galop. A ces symptômes se surajoutent des œdèmes déclives et

une hépatomégalie qui s'est développée avec une rapidité impressionnante, en une nuit.

Le 13 décembre, la tension artérielle est remontée à 18-13 ; le malade semble amélioré, quoique présentant encore des phénomènes douloureux dans la région rétrosternale, quand, vers 11 heures du soir, le même jour, apparaît brusquement une douleur, moins brutale que la première, plus localisée dans le dos, entre les deux omoplates et bloquant la respiration. La tension artérielle subit encore une chute à 11,5 ; le pouls s'élève à 120. La morphine ne soulage pas la douleur. Sur ces symptômes, nous basons notre diagnostic d'infarctus du myocarde, et même d'ictus myocardique, car le malade meurt le 14, à 1 heure du matin, avec des signes de collapsus marqué.

A l'autopsie, faite par le professeur Leroux, nous découvrons, comme nous nous y attendions d'ailleurs, une sclérose rénale bilatérale et des lésions prouvant l'évolution d'une néphrite chronique. Le péricarde est distendu par un caillot récent considérable, mais cette distension est attribuable non pas à un infarctus du myocarde, mais à une rupture de la crosse de l'aorte.

Les coupes histologiques montrent nettement des zones dégénératives scléreuses qui ont coupé la substance élastique et qui semblent avoir favorisé une rupture par éclatement. Mais, au dessous, dans le muscle lui-même, dans le myocarde, nous découvrons un infarctus ancien incontestable, en voie de sclérose, qui dissocie le muscle. A ce niveau apparaissent nettement les différentes altérations à la fois dégénératives et infiltrantes d'une sclérose molle du myocarde.

Dans ce deuxième cas, il y avait donc encore coexistence d'infarctus du myocarde, mais la mort est survenue brusquement non pas du fait de cet infarctus, mais par suite de la rupture de l'aorte.

Voici donc deux observations qui ressembleraient à des ictus myocardiques, mais au cours desquelles la mort fut causée par des complications adjacentes : rupture du cœur ou rupture de l'aorte.

d. ***Douleur abdominale pseudo-occlusive.*** — Il y a quelques années, s'est posé, pour moi et pour mon assistant, le Dr H.-R. Olivier, un problème particulièrement difficile.

Il s'agissait d'une malade qui avait présenté antérieurement des crises typiques d'infarctus du myocarde. Un jour, elle est prise brusquement de phénomènes abdominaux, avec des signes d'occlusion intestinale évidente. Nous pensons, alors, à l'existence possible d'un autre infarctus abdominal, infarctus de la mésentérique par exemple, ou à une occlusion intestinale, et nous nous voyons dans l'obligation de la faire opérer. A l'intervention, aucune lésion abdominale. Ce syndrome pseudo-occlusif traduisait l'évolution d'une aggravation de l'infarctus ancien du myocarde.

DIAGNOSTIC. — C'est dire que le *diagnostic* peut être, dans ces cas, particulièrement difficile. A quoi pourrons-nous penser ?

Il faut toujours envisager l'éventualité d'un *infarctus pulmonaire* : celui-ci s'accompagne des mêmes douleurs intenses, quoique généralement latérales, d'une accélération du pouls, de collapsus, en somme d'une symptomatologie tout aussi impressionnante que celle de l'infarctus

du myocarde. Rappelez-vous, à ce propos, ce malade que nous avons vu récemment dans le service.

A un premier séjour, il nous avait présenté incontestablement des signes d'infarctus du myocarde, avec dyspnée d'effort, palpitations, phénomènes douloureux très marqués et apparition passagère de souffle

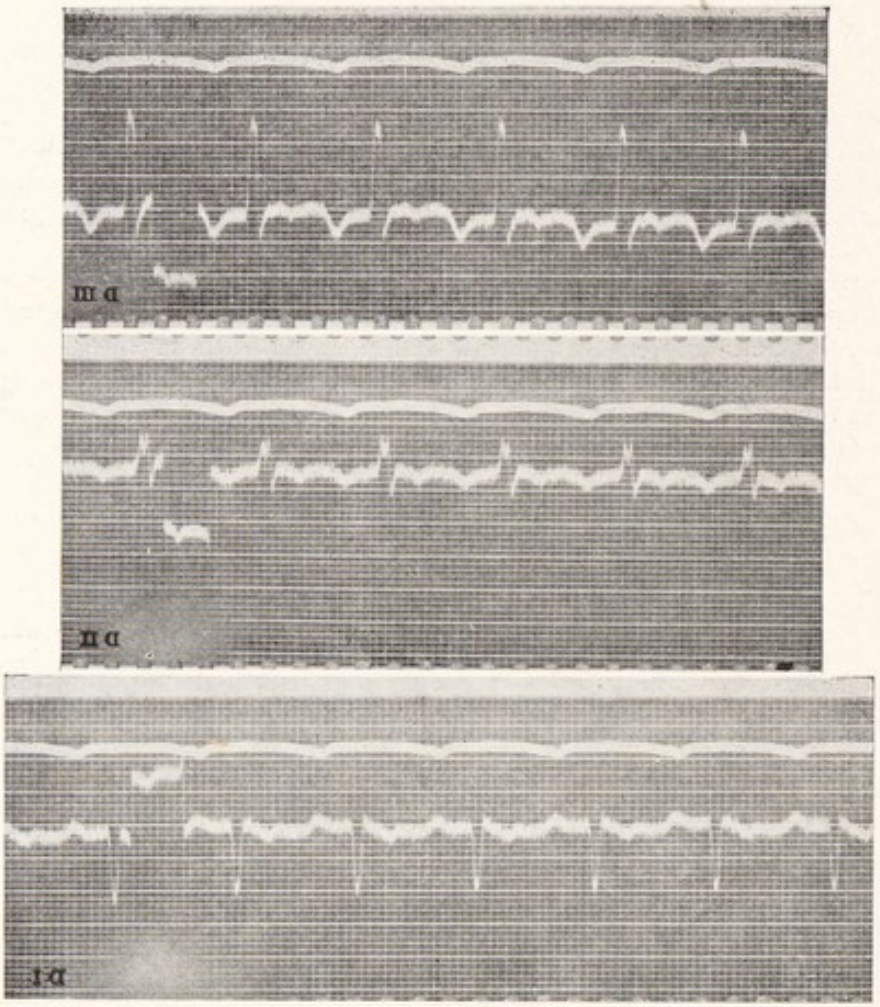


Fig. 140. — Électrocardiogramme d'un infarctus du myocarde avec infarctus pulmonaire.

Tracé type prépondérance gauche (axe électrique dévié à gauche) avec très léger empâtement du sommet et très léger élargissement de la base de R en D I, de S en D III.
Bas voltage et polyphasisme du complexe ventriculaire initial en D II. T négatif en D I.

systolique de distension. Un électrocardiogramme fait à cette époque n'avait pas révélé l'onde de Pardee, mais un bas voltage et un polyphasisme du complexe ventriculaire initial en D II et un T négatif en D I qui nous paraissaient suspects (v. fig. 140). Sur l'ensemble de ces symptômes, et surtout sur l'insuffisance cardiaque apparaissant sans cause chez un sujet qui était un ancien syphilitique, nous avions envisagé la possibilité d'un infarctus du myocarde.

Le malade nous quitte, mais c'est pour nous revenir bientôt, avec une symptomatologie entièrement différente : dans la nuit qui a précédé son

entrée à l'hôpital, il a été pris d'une douleur brutale dans le côté droit, comparable à un coup de poignard, accompagnée d'une dyspnée assez marquée, d'une expectoration légèrement sanglante et de signes de collapsus. Au premier abord, nous pouvions ne pas repousser l'hypothèse d'une aggravation de l'infarctus du myocarde affirmé dans le séjour antérieur ; mais la localisation vers la droite et l'expectoration sanglante apportaient trop clairement la signature d'un infarctus du poumon pour que nous puissions nous en tenir à ce diagnostic.

Ce malade présenta ultérieurement une suppuration pulmonaire avec vomique, et il vient de mourir subitement, la nuit dernière, après un accè douloureux d'une violence extrême, localisé dans la région précordiales, qui nous laissait craindre une rechute de l'infarctus du myocarde (1).

Dans certaines circonstances, le *début de la pneumonie* ressemble à un infarctus du myocarde. C'est ainsi qu'il y a quelques années j'ai été amené à soigner un commandant de sapeurs-pompiers qui présenta une douleur thoracique d'une telle violence, d'une telle atrocité, qu'accompagnait une accélération du pouls, avec élévation de température et chute de la tension artérielle, que je pus penser à l'apparition d'un infarctus du myocarde. C'est seulement le lendemain qu'en examinant à nouveau le malade je constatai une congestion pulmonaire de la base gauche nette et l'état normal du cœur. Il ne s'agissait que d'un début de pneumonie, et ultérieurement ce sujet n'a jamais présenté de manifestations cardiaques.

Parfois, au cours des *coliques hépatiques*, la violence des douleurs, à siège précordial, le retentissement sur l'état vasculaire sont tels que l'on peut penser à de l'angine de poitrine ou à un infarctus du myocarde. Mais, quoique la colique puisse s'accompagner, comme l'infarctus, de température, les phénomènes s'effacent beaucoup plus rapidement et, se répétant à longue distance, permettent d'observer des périodes de silence fonctionnel qui signent le diagnostic.

Toutefois, il faut savoir que la colique hépatique se manifeste parfois par des tracés électriques anormaux. Ce fait curieux, signalé par Fitz-Hugh et Wolferth (2), complique sérieusement le problème, mais ne persiste pas après cholécystectomie.

Le *drame pancréatique* de la pancréatite hémorragique, avec sa violence, son atrocité, son collapsus, ses irradiations épigastriques, l'altération rapide de l'état général, rappelle parfois, lui aussi, la crise douloureuse de l'infarctus du myocarde. Mais la douleur est plus inférieure, s'accompagne de symptômes moins cardiaques, moins vasculaires. En

(1) L'autopsie fit découvrir un infarctus du myocarde antérieur gauche très étendu, ancien et récent, et l'infarctus de la base droite n'était pas abcédé, mais s'était compliqué de pleurésie suppurée diaphragmatique.

(2) Fitz-Hugh et Wolferth, Cardiac improvement following Gallblader surgery. Electrocardiographic évidence in cases with associated myocardic disease (*Ann. of Surg.*, 101, 408, janvier 1935).

cas d'hésitation, nous pouvons d'ailleurs toujours rechercher la diastasurie, qui permet de dépister sûrement le drame pancréatique.

Enfin, à l'occasion d'une de nos observations, nous avons vu combien l'infarctus du myocarde peut rappeler l'*occlusion intestinale*. Il y a là une cause d'erreur importante sur laquelle je ne reviendrai pas.

2° INFARCTUS LÉSION

Si ces infarctus du myocarde que nous venons d'étudier possèdent une symptomatologie bruyante et des plus objectives, n'imaginez pas qu'il en soit toujours de même. Bien souvent, cette affection s'accompagne de caractères tellement variables, tellement polymorphes, que le diagnostic se montre réellement impossible. Laubry et Walser, en 1935, dans une communication à l'Académie de médecine, décrivent les *formes camouflées* de l'infarctus du myocarde : parmi leurs observations, énumérons les plus curieuses, dont les signes dominants sont particulièrement objectifs : douleurs trompeuses, coliques hépatiques, intoxication gastro-intestinale, collapsus cardiaque, insuffisance cardiaque irréductible, myocardite parcellaire avec arythmie, bronchite à répétition. Devant cette symptomatologie essentiellement polymorphe, il n'y aurait guère à espérer faire le diagnostic si l'électrocardiographie n'était là pour révéler la grande onde monophasique sur la branche descendante de R ou ascendante de S, qui dessine une courbe arrondie, plus ou moins accolée à l'onde T ; ou bien la grande onde de Pardee, avec son tracé ST arrondi, décalé par rapport à la ligne iso-électrique, et son T ample, pointu et inversé en D I et D III.

Dans un travail récent, Laubry et Lenègre, sur 32 observations d'infarctus du myocarde, nous donnent, comme exemples de symptômes anormaux : 7 dyspnées asthmatiformes, 6 œdèmes aigus du poumon et 6 hémoptysies. A la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, nous avons réuni un certain nombre d'observations qui rentrent bien dans ce groupe de formes camouflées. Je ne ferai que vous rapporter les plus curieuses.

1° **INSUFFISANCE VENTRICULAIRE GAUCHE.** — Voici trois observations d'insuffisance ventriculaire gauche, chez lesquelles rien ne nous permit de dépister l'infarctus du myocarde : chaque fois, ce fut pour nous une véritable découverte.

La première est celle d'une femme de soixante-huit ans qui, depuis six ans, accuse des crises dyspnéiques violentes, avec douleur rétrosternale. Ces crises, qui apparaissent à chaque effort, ou à la suite des périodes digestives, durent environ de vingt à trente minutes.

Mais, vers le 26 décembre, elles commencent à se rapprocher, et bientôt elles deviennent quotidiennes, se répétant deux à trois fois par jour. La malade se décide, alors, à venir consulter.

Lorsqu'elle arrive à l'hôpital, elle présente un peu de température ; son pouls est rapide. Nous n'observons, comme signes physiques, que l'existence d'un double souffle de la base et des artères dures. La tension artérielle oscille entre 13 et 11,5. A l'examen de l'abdomen, aucun autre symptôme à signaler.

Cette malade avait, incontestablement, présenté des signes d'insuffisance ventriculaire gauche au cours de son histoire antérieure, mais nous étions frappé par l'existence de cette faible tension artérielle.

Durant son séjour, elle fait un accident d'œdème aigu du poumon et succombe.

A l'autopsie, nous découvrons une énorme distension du ventricule gauche et une zone de nécrose myocardique portant sur le bord gauche, suivant toute la face antérieure et occupant toute la cloison interventriculaire. Il s'agissait donc, indiscutablement, d'un infarctus du myocarde, ne s'étant traduit que par de l'insuffisance ventriculaire gauche. (Dr Leroux.)

Voici une seconde observation du même ordre :

Un malade de soixante-trois ans, il y a environ un an, était dans son jardin et venait de quitter sa femme, bien portante, lorsqu'on lui apprend brutalement sa mort. Il est pris alors d'une angoisse avec dyspnée qui l'oblige à s'asseoir, puis, rapidement, d'une expectoration abondante et mousseuse : c'est l'histoire très nette d'un œdème aigu du poumon. Un mois après, nouvelle crise semblable, bientôt suivie d'une troisième. Il entre, alors, à l'hôpital Saint-Antoine.

Rétabli en apparence, il reprend bientôt ses occupations, et c'est alors que, se rendant à la gare, il présente une quatrième crise d'œdème aigu qui nécessite son hospitalisation à l'Hôtel-Dieu.

A son entrée, les bruits du cœur sont bien rythmés, un peu sourds, avec un léger souffle systolique à la pointe. La tension artérielle est à 14,5-6,5. Les phénomènes douloureux ne tardent pas à s'effacer, l'œdème aigu disparaît, mais le foie reste douloureux pendant quelques jours encore. Les artères sont dures et sinueuses.

Nous posons le diagnostic de crises d'œdème aigu du poumon, en rapport avec une insuffisance ventriculaire gauche.

L'état cardiaque se maintient pendant quelques jours, puis, brusquement, le malade s'aggrave, présente des crises d'oligurie avec dyspnée et insuffisance ventriculaire gauche, et il meurt le 21 décembre 1942.

Le lendemain, l'autopsie révèle un très gros cœur gauche et l'existence d'un infarctus hémorragique, qui siège dans le myocarde antérieur, avec des plaques blanches, relativement molles dans la partie postérieure du ventricule gauche vers la pointe. Au niveau de la rate et du rein gauche, présence d'infarctus anciens.

Il s'agissait donc d'un infarctus typique, hémorragique, avec anciens infarctus viscéraux.

Une troisième observation nous rapporte l'histoire d'une malade qui, pendant quelque temps, présenta des signes de dyspnée douloureuse, apparaissant à la suite de chaque effort un peu anormal ou la nuit. Ce sont ces crises de dyspnée qui nécessitèrent son hospitalisation.

Lorsque nous la voyons, le cœur, quoique volumineux, ne présente pas d'altérations importantes ; à l'auscultation, pas de bruit de galop.

Wassermann négatif.

Durant son séjour à l'hôpital, elle présente des crises de dyspnée analogues aux précédentes, plus ou moins marquées suivant les jours, qui nous font penser à une insuffisance ventriculaire gauche. Nous l'améliorons grâce à un traitement général.

Il nous fallut le témoignage de l'électrocardiogramme pour voir clair dans son cas : cet électro nous révéla, en effet, une atypie ventriculaire considérable, une altération de l'onde rapide, des modifications en D I

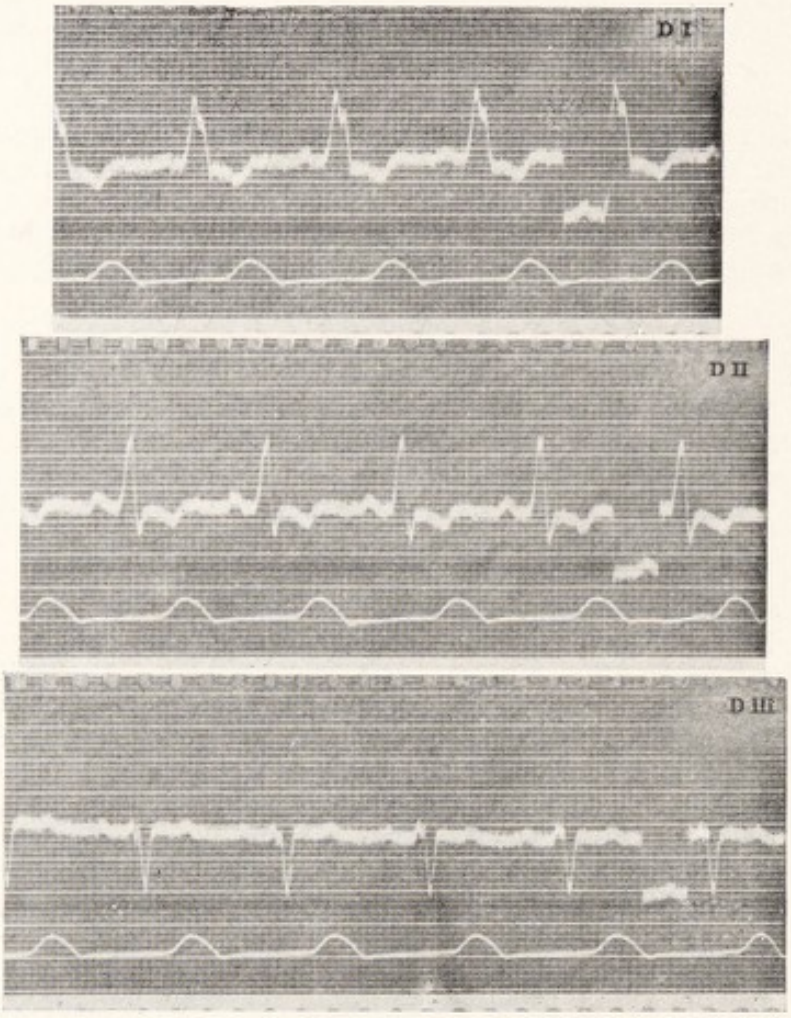


Fig. 141. — Électrocardiogramme d'infarctus du myocarde avec insuffisance ventriculaire gauche.
Grande atypie ventriculaire en D I et D II (se raprochant du type dit bloc de branche droite).

et D II, caractères rappelant entièrement ces types dits bloc de branche droite (v. fig. 141).

2° **ASYSTOLIE.** — Voici, maintenant, et tout aussi surprenantes, trois observations d'asystolie.

Ce premier malade, âgé de soixante-dix-huit ans, retraité des postes, entre à l'hôpital pour des douleurs à l'effort et des crises d'oppression. Il présente des œdèmes diffus, une ascite volumineuse.

Les bruits du cœur sont sourds ; la pointe bat dans le sixième espace intercostal. Il n'existe pas d'extrasystoles.

Le pouls est petit ; la tension artérielle, de 13-8.

Devant ces symptômes, nous pensons à une insuffisance cardiaque, sans qu'il existe,

toutefois, de lésions valvulaires, et, pour cette raison, soulevons l'hypothèse d'un infarctus du myocarde.

Une ponction permet d'évacuer un épanchement pleural de la base droite, mais, quelques jours plus tard, le malade, après avoir présenté du Cheyne-Stokes et une aggravation de son anasarque, fait du délire et succombe en période d'asphyxie.

A l'autopsie, nous découvrons une plaque laiteuse sur le ventricule droit, très dure ; le ventricule gauche est très hypertrophié, en systole. A sa surface, sur la paroi gauche,

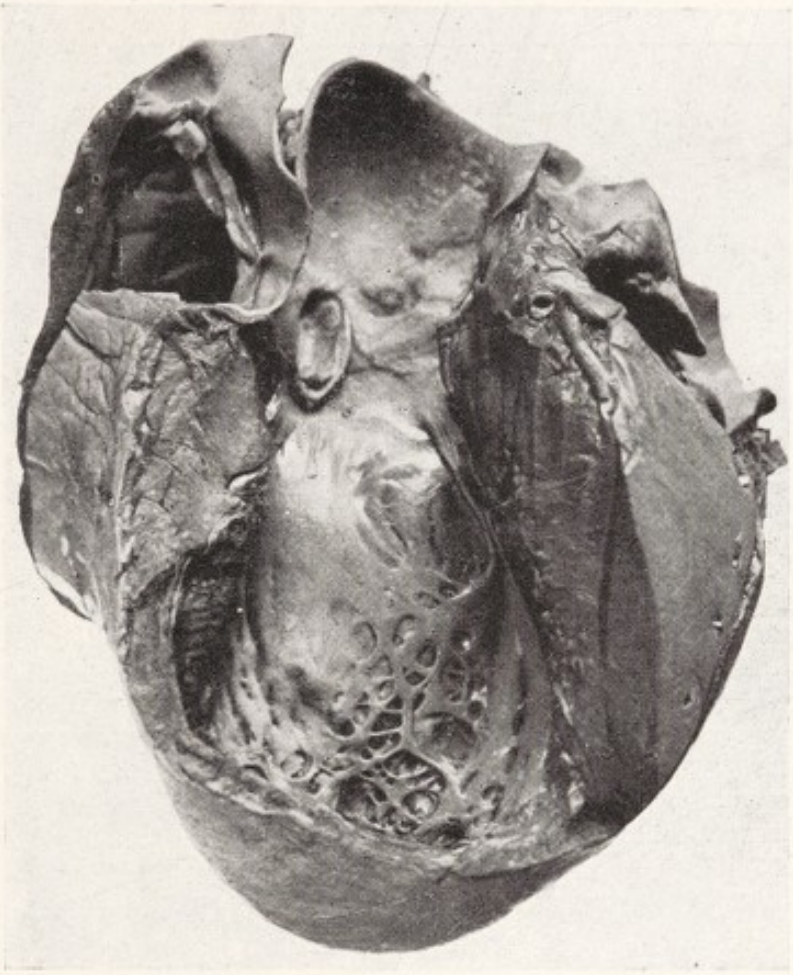


Fig. 142. — Infarctus du myocarde de la paroi antérieure gauche montrant un amincissement marqué de la pointe du cœur.

nous observons le début d'un anévrysme, au niveau d'une cicatrice fibreuse. Signalons encore un athérome au-dessus des sigmoïdes aortiques, avec calcification à l'origine de la coronaire postérieure.

Nous pouvons donc affirmer l'existence d'un infarctus ancien cicatrisé du myocarde, avec anévrysme ventriculaire gauche, déjà ancien.

Notre deuxième observation est celle d'un sujet de soixante-trois ans, hypertendu ancien, avec athérome aortique, très important, qui entre à l'hôpital pour de gros œdèmes et une hépatomégalie.

A l'auscultation, nous ne découvrons qu'un très gros cœur, aux bruits sourds, réguliers, sans souffle. Cette insuffisance cardiaque sans cause nous paraît, dès l'abord, très suspecte.

Le malade meurt subitement, après avoir présenté des accidents toxiques et une dyspnée particulièrement marquée.

A l'autopsie, nous découvrons un infarctus du myocarde étendu, au niveau du ventricule gauche, avec un athérome aortique particulièrement marqué et des lésions importantes de l'orifice des artères coronaires.

Enfin, dans notre troisième observation, nous avons affaire à un sujet de quatre-vingts ans, qui entre à l'hôpital pour de l'anasarque et de la dyspnée. Dès son entrée,

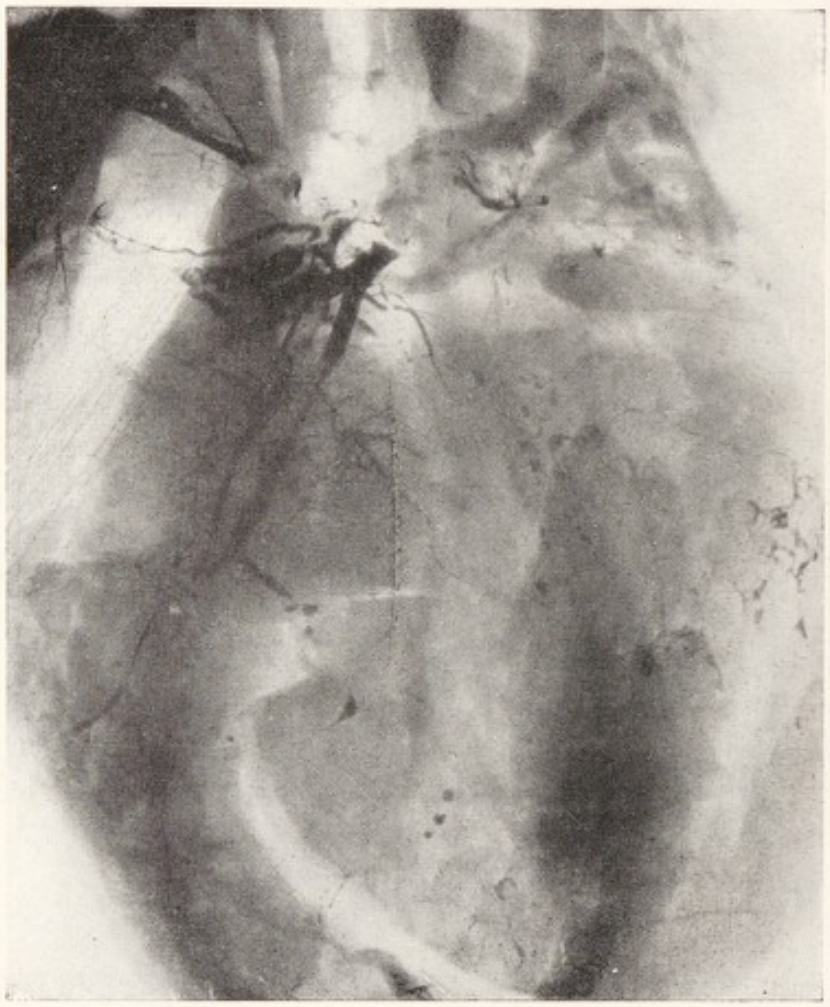


Fig. 143. — Infarctus du myocarde (pointe du cœur montrant le rétrécissement de la coronaire antérieure avec amincissement en filière.

nous devons lui faire une ponction évacuatrice pleurale, pour un épanchement de la base. Mais il est dans le coma et succombe le lendemain de son entrée, sans que nous ayons pu obtenir aucun renseignement sur son histoire antérieure.

Nous découvrons à l'autopsie, au niveau du cœur, une splendide cicatrice d'infarctus du myocarde dans la partie antérieure du ventricule gauche.

A ces trois observations de la Clinique, j'aimerais vous en joindre une autre que je dois à mon assistant, le Dr Gaultier, et qui est celle d'un malade de mon service de l'hôpital Necker :

C'est un israélite russe de soixante-deux ans que je vois, pour la pre-

mière fois, le 5 avril 1937, pour une grande insuffisance cardiaque, avec dyspnée, hépatomégalie douloureuse, œdèmes importants et albuminurie.

Son histoire mérite d'être signalée : quoique non syphilitique, il a présenté, de 1931 à 1935, des crises d'angor à l'effort avec dyspnée. Puis, de 1935 à 1937, il accuse une hyposystolie avec dyspnée nocturne quotidienne, une pleurésie droite, puis une asystolie permanente.

Nous posons le diagnostic d'asystolie avec infarctus du myocarde.

Le sujet meurt, et l'autopsie révèle un gros cœur gauche, de l'athérome aortique et un volumineux infarctus fibreux de la paroi antérieure gauche et de la pointe, avec ectasie du cœur et sténose de l'artère coronaire anté-

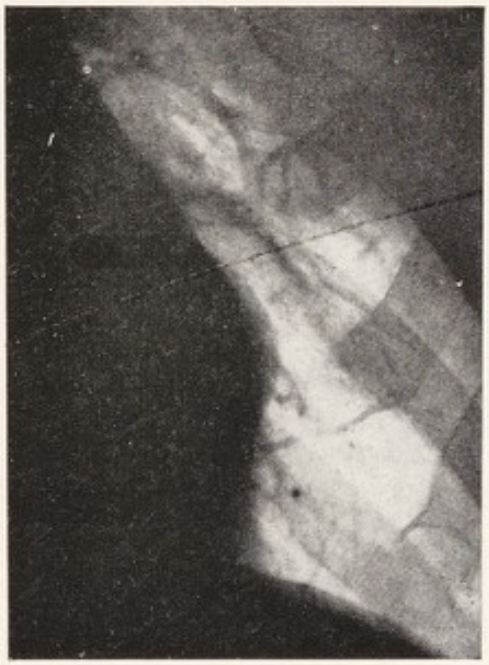


Fig. 144. — Anévrysme du cœur gauche en diastole. (Eman Zadé.)

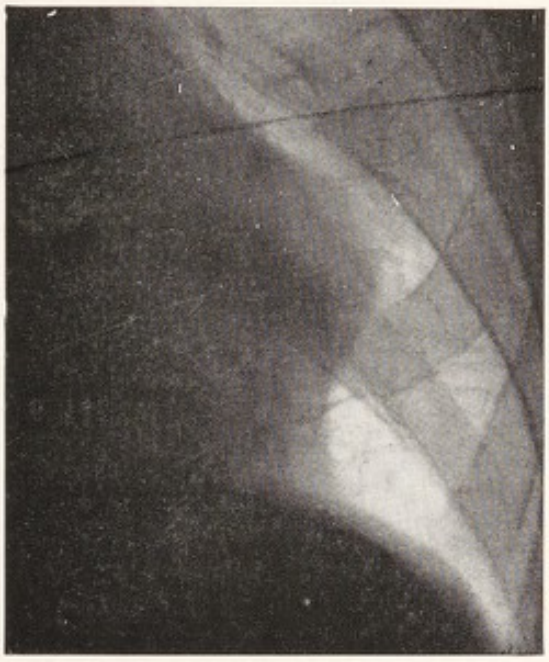


Fig. 145. — Anévrysme du cœur gauche en systole. (Eman Zadé.)

rieure. Les figures ci-contre montrent bien l'importance de cette altération de la paroi ventriculaire gauche et le rétrécissement très net de l'artère coronaire antérieure (v. fig. 142 et 143).

Ces infarctus du myocarde, compliqués d'anévrysme du cœur, peuvent donc ne présenter qu'une symptomatologie d'asystolie : c'est dire la difficulté que rencontre le médecin dans l'établissement de son diagnostic. Il y a mieux encore : il existe des cas chez lesquels la symptomatologie reste entièrement latente, et dont l'anévrysme du cœur ne peut être découvert que par la radiographie. C'est le cas de cette observation que je dois à mon ancien interne Eman Zadé :

Il s'agit d'un malade de cinquante-trois ans qui, en 1940, se présente à la consultation de la Salpêtrière pour des troubles digestifs. Un examen systématique révèle, alors, une ectasie du cœur. Il est interrogé avec minutie, et l'on découvre qu'en 1933 il a fait une crise d'angor. Sur ces données, on affirme l'existence d'un infarctus du myocarde. Par ailleurs,

le malade, dont on peut voir ci-contre les radios (v. fig. 144 et 145), se porte admirablement bien, ne se plaint d'aucune douleur et ne présente aucun signe cardiaque vasculaire ; à peine trouve-t-on à la pointe un petit souffle asystolique.

3° **VERTIGES AVEC DYSPNÉE.** — Et voici une observation qui, quoique bien différente, est aussi difficile de diagnostic :

Ce malade, de cinquante-six ans, vient à deux reprises dans le service :

La première fois, le 14 novembre 1942, il ne se plaint que de vertiges, nettement d'origine digestive, avec vomissements et un petit état fébrile. Nous ne constatons

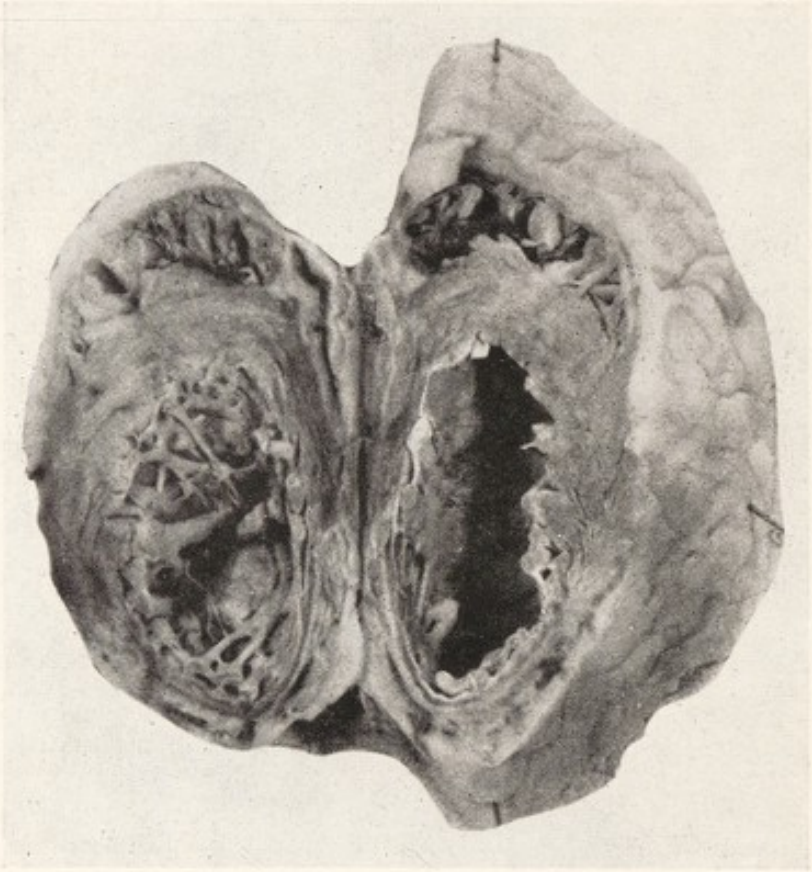


Fig. 146. — La coupe du cœur fait découvrir (en bas) au niveau de la pointe du cœur un anévrysme au niveau d'un ancien infarctus.

au niveau du cœur, aucun symptôme anormal. Seuls méritent d'être signalés une légère hyperthermie à 38° et un abaissement considérable de la tension artérielle à 10 et 7,5. Après quelques jours, le malade s'améliore, et il sort de l'hôpital le 25 novembre.

Le 1er décembre 1942, il revient, en proie à une dyspnée violente, avec collapsus, et il meurt en quelques heures.

A l'autopsie, nous découvrons un anévrysme du cœur, de la paroi antérieure gauche, sur toute la hauteur, dû à un infarctus fibreux ancien qui s'était développé en quelque sorte sans symptomatologie évidente (v. fig. 146).

4° **NÉPHRITE CHRONIQUE AVEC ŒDÈME.** — Un malade entre dans le service, le 28 décembre 1942, pour une néphrite chronique hypertensive à 23-15, de l'albumine dans les urines et des œdèmes généralisés. Il suc-

combe le 30 décembre, donc quarante-huit heures plus tard. A l'autopsie, nous découvrons l'existence d'une cicatrice d'infarctus du myocarde, au niveau du ventricule gauche, avec une grosse dilatation du ventricule gauche et du ventricule droit. Seuls, les symptômes de néphrite avaient dominé.

5° PLEURÉSIE. — Enfin, la dernière de nos observations vraiment anormales est surprenante :

Un sujet de soixante-neuf ans entre à l'hôpital le 25 août 1941. Il est amaigri, fatigué, comme beaucoup de malades à l'heure actuelle, et présente un épanchement pleural de la base gauche.

Le cœur est normal ; les bruits en sont normaux en intensité et en caractères. Pas de souffle. La tension artérielle oscille assez bas, entre 11 et 6. L'urée sanguine est à 0,24.

Une ponction de la base gauche est pratiquée, et l'on retire un liquide séro-fibrineux à lymphocytes. L'examen du sang n'apporte aucun renseignement important, et le malade est considéré comme atteint de cachexie, de carence, avec épanchement de la base gauche.

Brusquement, son état s'aggrave, son pouls s'accélère, et il meurt, le 18 octobre, avec des phénomènes de collapsus.

A l'autopsie, nous découvrons une cicatrice d'infarctus du myocarde évidente et particulièrement étendue au niveau du cœur. Or ce malade n'avait présenté aucune symptomatologie qui puisse faire penser à un diagnostic de cet ordre.

Au premier abord, lorsqu'on parcourt cet ensemble impressionnant d'observations, qui, d'ailleurs, se superpose aux constatations de Laubry et Lenègre, et de nombreux autres auteurs, on peut certainement douter de la fidélité de la symptomatologie classique de l'infarctus du myocarde. En réalité, ces faits s'expliquent par l'existence, dans le myocarde, de zones au niveau desquelles l'apparition d'un infarctus reste aussi silencieuse au point de vue clinique qu'au point de vue électrocardiologique. La lésion se développe alors lentement, se cicatrise lentement, n'entraînant qu'une symptomatologie de retentissement ultérieur sur le dynamisme cardiaque.

SA CAUSE

La cause de ces infarctus du myocarde a fait le sujet de nombreuses discussions.

On a beaucoup mis en relief, autrefois, l'importance de la syphilis. En réalité, dans la grande majorité des cas, il ne saurait en être question, et les constatations de Clerc, de Laubry et Lenègre, de Gallavardin concordent toutes sur ce point. Dans nos observations, nous ne décelons qu'une fois un Wassermann positif et une aortite syphilitique.

La plupart du temps, il s'agit de scléroses artérielles, souvent familiales. Nous en avons vu un exemple. Il est fréquent de voir le fils présenter, au même âge que le père, la symptomatologie clinique ou même élec-

trique d'un infarctus du myocarde. Quelquefois, il en est de même chez des frères et des sœurs. Ce caractère familial de l'infarctus du myocarde est certainement une des notes les plus curieuses de la maladie.

Signalons encore la fréquence de cette affection au cours du diabète : plus ou moins précoce, toujours grave, cette complication reste généralement souvent latente au point de vue symptomatique et passe facilement inaperçue (1).

Enfin, certains infarctus peuvent être accidentels : d'origine embolique, post-opératoire, par exemple. Parfois, ils peuvent apparaître à la suite d'une endocardite embolisante. On en a signalé encore des cas au cours de la maladie de Buerger, mais ces faits restent extrêmement rares.

PRONOSTIC

Ces lésions coronariennes aboutissant à une dégénérescence du muscle, capable dans certains cas de se cicatriser ultérieurement, possèdent ce caractère intéressant de permettre de formuler un pronostic lorsqu'on est averti par l'évolution clinique et par l'importance des troubles électriques.

Ce pronostic immédiat est souvent facile lorsqu'on est en présence d'une symptomatologie brutale avec chute de la tension artérielle et avec tendance au collapsus : tout infarctus qui évolue est un infarctus grave et dont il faut prévoir la mort. Mais, lorsque l'état général s'améliore, lorsque le malade sort, en quelque sorte, de sa symptomatologie fonctionnelle, en corrigeant les modifications de son électrocardiogramme, on peut entrevoir une guérison. Toutefois, nous avons vu que l'infarctus, après sa période dégénérative, donne lieu à une réaction scléreuse qui constitue, au niveau du myocarde, un lieu de moindre résistance pour l'apparition d'un second infarctus à tendance hémorragique. Nous ne saurions trop souligner l'importance de cette notion que nous devons à Gallavardin : un infarctus peut toujours rechuter ; un infarctus du myocarde, même guéri, même après de nombreuses années de parfait équilibre, peut encore et toujours se reproduire ; cette lésion constitue donc une véritable épée de Damoclès suspendue sur la tête des malades.

L'électrocardiogramme va-t-il nous permettre d'évaluer l'importance de cette menace ? Il ne semble pas. L'électrocardiogramme peut se corriger et le malade présenter, quand même, un infarctus à tendance scléreuse. Nous avons vu, au cours de cette leçon, deux exemples de rupture de l'aorte et de rupture du muscle que nous aurions pu bien difficilement prévoir ; il est vrai d'ailleurs que, chez ces malades, nous n'avions pas fait d'électrocardiogramme, et c'est bien là que réside la difficulté du problème. Si, dans certains cas, il est facile de faire le diagnostic, de prévoir

(1) N. Fiessinger, *Diagnostics difficiles*, 1943 page 99.

l'évolution, de prévenir, autant que possible, les accidents qui peuvent apparaître ultérieurement, il est, malheureusement, bien des cas où l'infarctus évolue d'une façon inapparente, sans aucune symptomatologie qui appelle une analyse électrocardiographique. Et ceci explique l'exceptionnelle gravité de cette affection, dont la deuxième poussée peut être mortelle, sans qu'on ait pu prendre aucune précaution, ni instituer aucun traitement.

SON TRAITEMENT

Il faut dire, d'ailleurs, que le traitement de l'infarctus du myocarde est un traitement uniquement sédatif. Diminuer l'importance de la douleur, grâce à la morphine, agir sur les symptômes fonctionnels et tonifier le muscle cardiaque, grâce aux injections veineuses d'aminophylline et d'ouabaïne, telles sont nos seules armes, sans oublier les applications de glace sur la région cardiaque. Si ces malades traversent sans encombre la période dramatique de l'infarctus, il reste encore l'avenir à surveiller. C'est alors que les précautions générales, évitant les influences vaso-constrictives, évitant les efforts violents, les écarts de régime et les fatigues en général, prennent toute leur importance et toute leur valeur. Alors nous posséderons, dans l'administration digestive ou sous-cutanée de vitamine B_1, un excellent traitement cardiotonique, dont la valeur dans d'autres circonstances a été fixée par le professeur Bickel (de Genève).

Pour terminer, je ne puis mieux faire que de vous exposer la conclusion judicieuse que Lenègre (1) apporte à l'un de ses articles récents. Il compare l'infarctus du myocarde aux accidents déterminés au niveau du cerveau par l'artériosclérose : nous savons, en effet, qu'il se produit, à ce niveau, soit des oblitérations avec ramollissements, soit des ruptures avec hémorragies importantes, ramollissements et hémorragies ayant, suivant leur siège, suivant leur étendue, une symptomatologie évidente ou imprécise ; mais, dans certaines circonstances, les oblitérations artérielles peuvent se répéter sans grande manifestation clinique, elles n'entraînent que lentement l'apparition de ce que l'on appelle l'état lacunaire, avec diminution de l'intellectualité et diminution lente du potentiel vital psychique ou moteur. A un degré moindre encore, ce sont des ramollissements cérébraux sans aucun symptôme. N'est-ce pas ce que nous avons observé au niveau du cœur ? Lésions importantes entraînant une symptomatologie évidente, lésions petites ne déterminant qu'une déchéance progressive, enfin lésions minimes dans des zones silencieuses ne se manifestant par aucune symptomatologie. Et Lenègre conclut :

« Ce n'est pas un des points les moins curieux de la pathologie que d'observer des réactions anatomiques strictement identiques dans les tissus aussi dissemblables que le tissu nerveux encéphalique et le tissu

(1) J. LENÈGRE, L'infarctus du myocarde (*La Médecine*, 22 mai 1941, n° 5).

musculaire cardiaque lorsque leur respiration et leur nutrition sont compromises par une insuffisance circulatoire progressive. »

Cette conclusion nous montre combien l'infarctus du myocarde, qui constitue une simple lésion d'origine circulatoire, peut dans sa symptomatologie clinique présenter toutes les nuances : depuis une symptomatologie dramatique, impressionnante, jusqu'à l'absence complète de tout symptôme, donnant à cette lésion un simple intérêt anatomique et n'en permettant aucunement ni le diagnostic, ni le pronostic, ni le traitement.

CHAPITRE IV

L'INVESTIGATION DÉROUTE

LE DIABÈTE RÉNAL [1]

Le diabète rénal constitue une affection où le moyen d'investigation, sous forme de la recherche de la glycosurie, conduit à une erreur certaine, tandis qu'un autre moyen d'investigation, sous forme de la recherche de la glycémie, rétablit l'exactitude du diagnostic. Un exemple récent nous en apportera la démonstration.

OBSERVATION — Le 24 juin 1943, je vois arriver dans mon cabinet un industriel âgé de quarante-cinq ans. Au premier abord, il me paraît en bonne santé, quoique nettement amaigri.

Rapidement, il aborde le sujet de sa visite : « Docteur, je suis diabétique depuis deux ans. A cette époque, à la suite des ennuis apportés par les difficultés actuelles, j'ai ressenti une grande fatigue, avec tête lourde le matin, une diminution notable de l'appétit et des insomnies passagères. Pensant moi-même qu'il serait utile d'examiner mes urines, je les porte chez le pharmacien, qui me répond : présence de sucre. J'en demande le taux, et j'apprends qu'elles contiennent 12 grammes par litre. »

Pour dégager le début, je complète l'interrogatoire. Notre malade a toujours joui d'une santé parfaite. Il n'a pas eu de syphilis, ni aucune maladie vénérienne, il a cinq enfants en bonne santé. Jamais, dans sa famille, on n'a signalé dans ses antécédents la notion d'un diabète. Son père est mort de pneumonie, il a encore sa mère. Donc rien ne vient confirmer le diagnostic de diabète ; cependant les conditions actuelles ont créé de tels états émotifs qu'on pouvait tout rattacher au facteur psychique.

Mais, depuis deux ans, il a pu se passer bien des choses, et c'est bien ce que nous apprend l'interrogatoire. Notre malade voit un médecin, qui demande une analyse complète d'urine. Celle-ci signale ce jour 8gr,50 de sucre, ni albumine, pas d'acétone ; les réactions de Gerhardt et de Legal sont négatives. Le taux des substances émises est voisin de la normale. Notre confrère relie l'asthénie, la fatigue extrême, l'insomnie à cette glycosurie et pose le diagnostic de diabète. Il formule un régime de restriction hydrocarboné : suppression du sucre, du pain, des farineux, et ne laisse que 200 grammes de pommes de terre, qui font 40 grammes d'hydrates de carbone. Ce régime est environ de 60 grammes d'hydrates de carbone.

Ce régime est suivi pendant quinze jours. Nouvelle analyse d'urine, qui donne, cette fois-ci, 16 grammes par vingt-quatre heures et 14 grammes par litre de glucose. Et il s'agit bien de glucose, la déviation polarimétrique est correcte. Avec cela, notre malade ne va pas mieux. Au contraire, il maigrit, sa fatigue augmente.

Notre confrère, préoccupé par cette résistance de la glycosurie et n'abandonnant pas son diagnostic de diabète, supprime les pommes de terre et serre encore le régime. Pas plus de succès. Quinze jours plus tard, il existe toujours dans les urines des doses de sucre de 10 à 16 grammes par litre. Il n'existe pas de polyurie, le taux d'urine oscille entre 1l,2 à 1l,4. Les urines sont de couleur normale et de densité notablement élevée. Toujours pas d'acétone, ni d'acide diacétique.

(1) Leçon du 27 novembre 1943.

Après deux mois de tentatives médicamenteuses variées, cholagogues nombreux, extrait de noyer, notre malade est toujours dans le même état, sinon encore plus mal.

Il change de médecin, voit un confrère plus jeune qui, délibérément, en face de ce malade qui maigrit et qui est glycosurique, fait le diagnostic de diabète maigre, sans être frappé, d'ailleurs, par le faible taux de la glycosurie. Il prescrit des injections quotidiennes de 10 unités d'insuline, tranquillisant le malade et lui assurant la disparition rapide de sa glycosurie. Et c'est là que cette histoire prend une allure sérieuse et inquiétante. A la première injection d'insuline, notre malade est pris de malaises, vertiges pendant quelques minutes. Avec beaucoup de persévérance, craignant que ces accidents puissent provenir d'une émotivité anormale à la piqûre, il fait une nouvelle injection d'insuline; cette fois-ci, les malaises sont plus marqués, et notre malade doit s'étendre pendant une heure, avec un pouls rapide et un véritable état de lipothymie. On fait une analyse d'urine, la glycosurie n'a pas changé.

Notre jeune confrère, croyant que le malade pratique mal son traitement, fait lui-même une injection de 15 unités d'insuline, et, comme le malade lui signale que les accidents ne surviennent pas tout de suite, il reste auprès de lui une demi-heure. Il ne tarde pas à voir notre malade tomber en pleine syncope. On l'étend. Pensant à une intolérance de l'insuline, notre confrère fait prendre quelques morceaux de sucre, le malade revient à lui. Puisque cette insuline n'est pas tolérée, on pourrait la changer, et notre confrère conseille l'emploi d'une autre insuline. Mais, là, la bonne volonté de notre malade fait défaut. Il ne veut plus entendre parler d'insuline. Il reprend son régime avec peu de conviction. Le temps passe. De temps en temps, il fait faire une analyse d'urine, la glycosurie persiste. Maigre, déprimé, insomnique et anxieux, notre malade voit un nouveau médecin, qui serre encore le régime et conseille de revenir à l'insuline. C'est pour cette raison qu'il fait le voyage à Paris et vient me voir. Ainsi donc son histoire est claire : glycosurie de 10 à 14 grammes par litre, sans polyurie, résistant au régime et à l'insuline, et accompagnée d'amaigrissement et de profonde fatigue.

Maintenant, examinons-le. Certes, notre malade est amaigri, les traits sont un peu tirés, mais le fond du teint est excellent. Son examen viscéral est très sobre en renseignements. Sa tension artérielle est normale à 13-8. Rien d'anormal ni au cœur, ni aux poumons. La palpation du foie ne le découvre pas, il mesure comme matité 11 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La palpation rénale ne fait rien sentir. Enfin, les réflexes tendineux sont normaux; en particulier les réflexes rotuliens existent, contrairement à ce que l'on observe dans certains diabètes anciens.

Nous examinons les urines. Celles-ci sont de couleur normale et ne contiennent pas d'albumine, mais, à la liqueur de Fehling, la réduction se produit franchement et rapidement. Il ne s'agit pas de la réaction massive d'une forte glycosurie. Il y a du sucre dans les urines, mais en moyenne abondance.

DIAGNOSTIC

S'agit-il d'un *diabète par dénutrition* ? Certainement non. Le taux de cette glycosurie est trop faible, et les analyses n'ont jamais décelé d'acétone. Si le malade a maigri, nous arrivons à cette notion que son amaigrissement ne vient pas de son diabète, mais certainement de son régime largement insuffisant en calories sous la pression de la restriction forcée en hydrates de carbone.

S'agit-il d'un *diabète ordinaire* ? Ce serait possible pour un petit diabète à faible glycosurie, quoique l'absence de polydipsie et de polyurie, d'une part, l'absence de réponse au régime et à l'insuline, de l'autre,

constituent des arguments qui doivent exiger des réserves. L'enquête sera facile à établir.

S'agit-il d'un simple *glycosurique* ? Au premier abord, nous y songeons. Seulement, la grande majorité de ces glycosuries sont d'*origine hépatique*, et nous ne retrouvons aucun signe de défaillance fonctionnelle du foie ; le foie est normal comme dimensions, il n'existe ni subictère, ni urobilinurie.

Pouvons-nous penser à une *glycosurie thyroïdienne* ? Notre malade est bien nerveux, impressionnable, mais il ne présente aucun signe de thyrotoxicose, ni tachycardie, ni tremblement, ni fixité du regard.

Aucun signe d'acromégalie ou d'hirsutisme ne permet de soupçonner une *glycosurie hypophysaire*.

L'absence de réponse à l'insuline pouvait faire invoquer une *insulinorésistance*. Mais celle-ci ne s'observe que dans les grands diabètes, et le plus souvent avec acétonurie.

La valeur de la glycémie. — Cette glycosurie entrait dans le cadre des symptômes d'interprétation difficile. Il fallait approfondir l'enquête et savoir comment, derrière cette glycosurie, se comportait l'organisme. Nous eûmes recours à l'étude de la glycémie. Celle-ci s'élève considérablement dans les diabètes et notablement dans les glycosuries. Le seuil normal de la glycémie est de 1gr,50 à 1gr,60. C'est seulement lorsque la glycémie dépasse ce seuil que la glycosurie apparaît. Dans tout diabète, en général, dans toute glycosurie, il y a dépassement du seuil. Or notre malade n'avait comme glycémie que le taux de 0,92, et cependant, dans ces conditions, les urines réduisaient la liqueur de Fehling. Notre malade urinait du sucre dans les conditions de glycémie normale. Ce qui revient à dire qu'il présentait un abaissement de son seuil.

Nous lui faisons faire une *courbe glycémique par ingestion de 50 grammes de glucose*. Sa glycémie ne subit pas une poussée importante :

Avant	0,90
30 minutes après	1,02
60 — —	1,10
90 — —	1 gramme.

Pendant ce temps, la glycosurie augmente notablement et passe à la soixantième minute à 14 grammes par vingt-quatre heures, étant partie de 11 grammes avant l'expérience.

Cette absence de glycémie et la permanence de la glycosurie faisaient porter le diagnostic de DIABÈTE RÉNAL.

CE QU'EST LE DIABÈTE RÉNAL. — La découverte du diabète rénal vient de l'expérimentation. C'est von Mering qui observa le premier que l'injection sous-cutanée ou l'ingestion de phloridzine déterminait chez les animaux une glycosurie marquée sans augmentation du taux du sucre sanguin. Pour le chien, il suffit de 1 centigramme de phloridzine par kilo-

gramme ; pour l'homme, la dose d'un demi-centigramme est suffisante. La glycosurie ainsi obtenue dure environ sept heures. Cette glycosurie phloridzosidique est nettement d'origine rénale, quoique, le plus souvent, elle puisse s'accompagner de trouble métabolique (diminution du glycogène hépatique, acidose possible avec acétonurie). On admet actuellement qu'il s'agit d'un trouble fonctionnel du tube contourné, qui, normalement, d'après la théorie de Cushny, réabsorbe le glycose transsudé du glomérule et qui, dans la circonstance, laisse passer ce sucre à peine concentré et, par conséquent, à des concentrations à peu près constantes.

Klemperer décrivait, en 1896, chez l'homme, après que Lépine les eut soupçonnées en 1895, les glycosuries sans hyperglycémie, et Debove leur donnait le nom de diabète aglycémique. De nombreuses observations en ont été publiées par Knud Faber, Baily, Cammidge et, à Paris, par M. Labbé et Fr. Rathery. Un élève de M. Labbé, L. Goldberg, lui consacre sa thèse en 1933.

Ce diabète rénal n'est pas d'une fréquence marquée. Cependant, Goldberg, dans sa thèse, en réunit 14 observations.

Le caractère héréditaire et familial est enregistré par Cammidge et Howard, M. Labbé, Mariano Castex. Dans un cas de Cammidge, le père du malade présente la même maladie ; dans un cas de Graham, le père et la sœur. Il en était de même dans un cas de M. Labbé. Parkes Weber observe un diabète rénal chez une mère et quatre enfants. Seul, un enfant était indemne. Or, sur ces cinq sujets, quatre présentaient une glycosurie intense (la mère, au cours d'une poussée d'amygdalite, eut jusqu'à 124 grammes de glycosurie, et deux enfants, 48 et 43 grammes). Chez tous, la glycémie était inférieure à la normale (0,70 à 0,90).

On peut observer parfois des *antécédents hépatiques* (ictère, cirrhose) ou rénaux. Enfin, dans trois cas, on enregistre des troubles de la nutrition sous forme d'obésité et de rhumatisme.

Comme *antécédents personnels*, on signale fréquemment des angines, des antécédents hépatiques ou intestinaux, de différents ordres, sans qu'on puisse certainement établir une relation entre ces antécédents et l'apparition du diabète rénal.

C'est une maladie des sujets jeunes, rarement au-dessus de trente-cinq ans, jamais au-dessus de soixante ans.

Au point de vue clinique, certains ont nié l'autonomie clinique du diabète rénal, comme Noorden et Ambard. Et, cependant, combien spéciale est la symptomatologie de ce que l'on a appelé depuis le diabète rénal !

Le *mode de début* est des plus variables :

L'examen des urines est fait après une infection (M. Labbé, angine, scarlatine, diphtérie) ;

A l'occasion d'une opération, pour expliquer une fatigue ou un amaigrissement.

Quatre symptômes caractérisent le diabète rénal à sa période d'état :

1° La glycosurie reste modérée. — Elle oscille, en général, entre 10 et 20 grammes par vingt-quatre heures. Rarement elle dépasse ce taux et peut atteindre exceptionnellement le taux de 100 grammes. Elle se montre *permanente* et se retrouve aussi bien après qu'entre les repas. Elle existe à jeun et dans le jeûne.

2° La glycémie est normale ou inférieure a la normale. — Le plus souvent, la glycémie du diabète rénal oscille entre 0,80 à 0,90. Les glycémies plus élevées, au-dessus de 1,20, permettent de contester le diagnostic de diabète rénal. *Cette hypoglycémie explique l'extrême sensibilité de ces sujets à l'insuline.* Dans notre observation, c'est à plusieurs reprises que nous voyons apparaître, après l'injection d'insuline, des malaises allant jusqu'à la syncope. C'est que l'insuline abaisse alors la glycémie au-dessous de taux tolérables. Sous l'effet de l'insuline, la glycosurie ne disparaît pas.

3° L'hyperglycémie provoquée est a peine marquée et transitoire. — Normalement, après l'ingestion de 50 grammes de glucose, la glycémie s'élève en une heure à son point culminant, dépassant la normale de 0,20 à 0,40, et en deux heures elle revient à la normale ou un peu au-dessous. En cas de diabète sucré, l'élévation atteint 2 à 7, et le retour à la normale ne se produit que cinq ou six heures plus tard. Dans le diabète rénal, l'élévation est faible, 0,20 en général, et la descente se produit brusquement, amenant le chiffre de la glycémie à un taux inférieur au taux primitif. Nous avons vu, dans notre observation, le taux glycémique passer de 0,90 à 1,10. Pour Joslin, on a le droit de parler de diabète rénal quand l'hyperglycémie au glucose ne dépasse pas 1gr,60.

4° La glycosurie alimentaire ne s'élève pas en proportion du glucose ingéré. — Parfois même, la glycosurie ne bouge pas, et le taux reste le même qu'avant l'ingestion d'hydrates de carbone.

Le tableau d'Allen F. Wanzant le prouve :

Hydrates de carbone ingérés.	*Glycosurie.*
—	—
120	2,55
120	3 76
120	»
120	0,62
200	0,11
200	0,22
200	0,50
300	0
400	0
500	0,18

En général, un régime pauvre en hydrates de carbone ne modifie pas la glycosurie. Ce fut bien le cas pour notre malade.

Il est possible, par contre, comme le signale F. Rathery, après Mariano Castex, d'observer, sous l'effet d'une surcharge en glucides, une disparition de la glycosurie. Dans un cas de Galambos, l'ingestion de 50 grammes d'hydrates de carbone faisait disparaître la glycosurie.

Dans le cas que nous venons d'étudier, tous ces caractères se trouvaient réunis, et je ne vous rappelle pas les chiffres que nous avons enregistrés.

On peut parfois augmenter la glycosurie après absorption d'une quantité assez abondante d'eau (Sferra).

Par contre, toujours on n'observe *aucun signe de la série diabétique* : ni polyurie, ni polydipsie, ni prurit des organes génitaux.

D'ailleurs, si on interroge le *métabolisme de ces sujets*, il est pour le moins presque indifférent. D'après Govaerts et Mlle Van den Eeckhaudt :

Le *quotient respiratoire* est peu élevé au cours de l'épreuve d'hyperglycémie ;

Le *métabolisme* augmente légèrement dans cette même épreuve.

Tandis que l'exercice musculaire avait sur le quotient respiratoire et le métabolisme ses effets habituels.

Ces auteurs constatent qu'après l'administration de 100 grammes de glucose associée à l'injection de 40 unités d'insuline il se produit une réduction de l'hyperglycémie, sans modification de la glycosurie, qui, dans un cas, est descendue à 0,38 avec accidents d'hypoglycémie. Il est ainsi démontré que « le glucose était traité par le rein comme une substance sans seuil ».

L'*injection d'adrénaline* produit une hyperglycémie ;

L'*injection de pituitrine* n'a aucun effet.

Il y a donc chez ces malades une utilisation imparfaite des hydrates de carbone (faible élévation du quotient respiratoire, formation de corps cétoniques malgré un régime suffisamment riche en hydrates de carbone pour empêcher cette formation). Cependant, Govaerts, Lemort et Mlle Van den Eeckhaudt, frappés de ce que dans le diabète phloridzosidique il *existe* de l'acétonurie, pensent que cette utilisation imparfaite des hydrates de carbone peut ne pas être la raison déterminante de l'acétonurie, et que, *sous l'effet de la teneur basse en hydrates de carbone, il puisse se produire une oxydation insuffisante pour neutraliser les corps cétoniques.* Ainsi l'acétonurie serait la conséquence non pas d'un trouble dans le métabolisme des hydrates de carbone, mais du trouble rénal primitif. De même, Bernstein et Falta concluent de l'étude du quotient respiratoire que le degré d'oxydation immédiate des hydrates de carbone varie avec l'état des réserves glycogéniques.

Ces constatations nous conduisent à étudier les *diabètes rénaux avec acétonurie.* Ce sont des faits relativement rares. Cependant, Govaerts, Lemort et Mlle Van den Eeckhaudt, Rathery et Rudolf observent une acétonurie de 1,4 et une acide α-oxybutyricurie de 5 grammes.

Dans une leçon clinique, F. Rathery (1) rapporte l'observation d'un

(1) F. Rathery, Le diabète sucré (*Leçons cliniques*, 1936-1937, Baillière, édit., 1938, p. 111).

cultivateur de trente-deux ans, atteint de diabète rénal, qui présenta, pour un taux de glycosurie de 22,90, un taux d'acétone + acide diacétique de 0,48 par litre, et d'acide oxybutyrique de 0,33. La glycémie ne dépasse pas 0,94. Chez ce malade, cinq fois le dosage des corps acétoniques permet de les retrouver, et l'augmentation des féculents dans la ration se montre sans effet sur l'élévation des corps acétoniques, contrairement à ce que l'on observe dans le diabète acétonurique. Chez ce malade de Rathery, l'acétonurie se montra constante. C'était un argument pour penser à un diabète, si on n'avait pas eu la notion de l'hypoglycémie. Cette acétonurie peut s'expliquer par la diminution de la combustion du glucose par les tissus, les corps cétoniques apparaissent dans le sang comme ils apparaissent au cours de l'hypoglycémie du jeûne.

SA DURÉE EST LONGUE. — Cette affection possède bien une réelle autonomie. Ce qui le prouve, c'est sa durée sans aucune modification dans ses caractères.

M. Labbé : neuf ans ;

Barlay : huit ans ;

Garrod Graham : seize ans ;

Cammidge : seize ans.

J'observe pour mon compte, depuis 1933, un sujet atteint de diabète rénal dont j'ai donné le début de son observation en 1934 (1). Il s'agit d'un sujet nerveux et anxieux qui, pendant six mois, a assisté à l'échec sur sa glycosurie d'un régime sévère et même de petites doses d'insuline.

Dates.	*Conditions.*	*Glycosurie de 24 heures.*	*Glycémie par litre.*
26 octobre 1933...	»	4,50	0,88
30 novembre 1933.	Régime de diète hydrocarbonée.	6,58	0,83
23 novembre 1933.	Sans régime.	5.75	0,87
3 juillet 1935 ...	—	2,72	0,81

Dans les années suivantes, les constatations sont de même ordre. En 1941, la glycosurie disparaît et la glycémie se maintient à des taux semblables. Jamais, dans ces cas, on n'observe de transformation de ce diabète rénal en un diabète ordinaire.

TRANSFORMATION POSSIBLE, MAIS RARE, DU DIABÈTE RÉNAL EN DIABÈTE ORDINAIRE. — Cependant, dans certaines observations de von Noorden et Umber, de Rathery et Julien Marie, on peut observer la transformation d'un diabète rénal en un diabète ordinaire. Dès lors, on peut parler de diabète associé. Et Rathery, en particulier, insiste sur les transitions possibles :

(1) N. Fiessinger, *Physio-pathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme*, Masson, édit., 1934, p. 126.

1° Un certain nombre de diabètes rénaux deviennent plus tard des diabètes véritables, soit simples, soit consomptifs ;

2° Dans le diabète sucré véritable, on peut observer, à certains moments de la journée, une hypoglycémie ou une glycémie normale avec glycosurie, le sujet se comportant tantôt comme un diabète rénal, tantôt comme un diabète véritable ;

3° Avec l'insuline, on peut voir un diabète sucré véritable présenter de la glycosurie avec hypoglycémie ;

4° Chez certains diabètes rénaux, on peut retrouver un trouble du métabolisme glycidique (absence de modification du quotient rénal après ingestion de sucre, acétonurie) ;

5° L'ingestion de glucose et glucides fait le plus souvent varier le taux de la glycosurie ;

6° Suivant les jours, certains diabétiques se comportent tantôt comme des diabètes ordinaires, tantôt comme des diabètes rénaux.

Malgré tous ces arguments, la transformation d'un diabète rénal en diabète ordinaire se fait rarement. Le diabète rénal a bien son autonomie et, comme chez notre dernier malade, conserve ses mêmes caractères pendant huit ans, pour disparaître ensuite sans jamais avoir présenté l'hyperglycémie du diabète véritable.

ASSOCIATIONS AUX AFFECTIONS RÉNALES OU HÉPATIQUES. — Il n'est pas rare de voir un diabète rénal s'associer à une albuminurie avec cylindres et hématies, élévation de la constante uréo-sécrétoire, perturbation de l'épreuve à la phénolsulfonephtaléine. Parfois, l'association se fait avec une néphrite nettement caractérisée. Dans un cas de Roques et Chalier, un malade présenta, à l'occasion d'accès éthyliques, des douleurs lombaires, une polyurie de 4 litres avec albuminurie et une glycosurie de 2 à 3 grammes, sans hyperglycémie. Il s'agissait d'un brightique avéré. Chez ce sujet, la phloridzine produisait une augmentation nette de la glycosurie. Chez un malade de Roger, présentant des signes de néphrite chronique (œdèmes, albuminurie de 6 à 7 grammes), on trouva du sucre dans les urines, alors que la glycémie ne dépassait pas 0,71. Mais il s'agit de faits exceptionnels, car, en général, dans la néphrite chronique, il se produit une élévation du seuil rénal, et la glycémie s'élève, tandis que la glycosurie ne se produit pas.

Le diabète rénal peut, de même, s'associer à des petits signes d'insuffisance hépatique (urobiline, Mariano Castex).

Au cours de la grossesse, on peut observer un véritable diabète rénal. 20 p. 100 des femmes enceintes, d'après Louvet, présentent une glycosurie rénale, et, dans 80 p. 100 de ces glycosuries gravidiques, M. Labbé signale un seuil inférieur à 0,80 ou 0,90. Pour Cammidge, cette glycosurie gravidique, sans hyperglycémie, peut s'expliquer par une petite insuffisance parathyroïdienne entraînant une hypocalcémie.

INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE

Comment se réalise ce diabète ? On a insisté sur deux interprétations possibles.

1° ***Théories rénales.*** — Le diabète rénal serait un diabète « à rein percé », pour employer l'expression de Bard pour les néphrites albumineuses. C'est l'opinion de Naunyn. Frank parle d'un trouble fonctionnel rénal. Le mode de ce trouble fonctionnel se comprend très bien quand on connaît la théorie de Cushny sur la fonction glomérulo-tubulaire. Le glomérule laisse transsuder le glucose à la concentration sanguine, le tube contourné absorbe ce glucose et de l'eau, laissant passer les cristalloïdes et les substances toxiques. Ce mode fonctionnel est admis par Rehberg et Govaerts (de Bruxelles), et les très belles expériences de Richards sur la grenouille lui apportent une démonstration. Dans le diabète rénal, il n'y aurait qu'une inhibition de l'absorption du glucose. Pas de trouble métabolique, comme dans le diabète véritable, et c'est bien pourquoi ce diabète rénal humain se rapproche-t-il tellement du diabète phloridzosidique du chien.

2° ***Théories extrarénales.*** — Mariano Castex invoque des intoxications intestinales d'ordre parasitaire. Cammidge et Howard parlent d'une insuffisance parathyroïdienne avec hypocalcémie, et Stein songe au corps jaune et aux hormones ovariennes.

Mais rien ne s'oppose à ce que le facteur extrarénal intervienne à l'origine d'un trouble rénal. En réalité, nous ne savons rien de la cause précise du diabète rénal. Tout ce que l'on sait de précis, c'est que, dans la majorité des cas, cette maladie s'oppose au diabète véritable et que le facteur viscéral domine chez elle le facteur métabolique.

Ainsi donc, voilà une curieuse maladie où le premier moyen d'investigation décelant la glycosurie fait dévier le diagnostic en faisant penser à un diabète véritable, quand le deuxième moyen d'investigation, découvrant la glycémie, remet les choses en place en éliminant le diagnostic de diabète. Rathery a raison quand il montre qu'une glycosurie de vingt-quatre heures, opposée à une glycémie à jeun, peut constituer une cause d'erreur. Certaines glycosuries hépatiques, en particulier, peuvent présenter de telles anomalies, le sucre passant dans les urines non à jeun, mais en période digestive. Il faut donc que les examens du sang et de l'urine soient simultanés. Je voyais récemment un malade de Béthune qui, porteur d'une lésion maligne de l'estomac, pour laquelle se posait la nécessité d'une gastrectomie, me signalait qu'il avait, en outre, un diabète avec 10 grammes de glucose par litre. Or aucun signe de diabète ne plaidait en faveur de ce diagnostic. Je recherche le sucre dans les urines ; la réaction est nette-

ment positive. Pour me fixer, je demande une glycémie et une glycosurie à jeun. Or l'analyse faite par M. Glomaud, mon chef de laboratoire, décèle 1,10 de glycémie et une glycosurie absente. Je n'avais pas affaire à un diabète, pas plus à un diabète rénal, il s'agissait d'une glycosurie probablement alimentaire, qui ne s'opposait pas à une intervention chirurgicale. Il faut, pour affirmer le diabète rénal, que l'absence de glycémie et la présence de glycosurie soient observées simultanément. Et puis « il faut, avant d'affirmer qu'il s'agit d'un diabète rénal véritable, attendre qu'il ait fait sa preuve, et laisser le malade sous une certaine surveillance » (Rathery).

Nous avons vu, à l'occasion de notre malade, les arguments précieux que nous apporte l'histoire de sa maladie. Tous ces arguments, associés à ceux que nous apporte l'étude de sa glycémie à jeun ou en surcharge, permettent d'affirmer qu'il s'agit d'un diabète rénal, c'est-à-dire d'un « rein percé au glucose ».

LE PRONOSTIC EST BÉNIN

Dès lors, le pronostic est tout différent de celui qu'on formulerait pour un diabète véritable. Il s'agit d'un pronostic bénin. Le diabète rénal n'est pas une maladie, c'est pour le plus une fuite minuscule.

L'état asthénique, les insomnies sont entièrement indépendants de la glycosurie. On peut facilement en avoir raison. Mais, pour la glycosurie, il faut savoir qu'elle est particulièrement rebelle. Elle persiste sans changement pendant des années. Elle peut disparaître à la longue, comme dans notre deuxième cas. Mais il faut savoir que ce diabète rénal, dans certaines circonstances, peut s'associer ou même se transformer en diabète véritable. Pour Rathery, c'est le point sombre de l'avenir. Si bien que, lorsque le diagnostic de diabète rénal est formulé, il ne faut pas cacher au malade qu'il devra régulièrement, tous les deux mois d'abord, puis tous les ans, se soumettre à un examen de sa glycosurie et de sa glycémie, les deux à jeun ou après épreuve sucrée. C'est à la longue, comme nous l'avons fait chez le deuxième malade, et comme nous allons le faire chez notre nouveau malade, que l'on arrive à fixer définitivement le diagnostic de diabète rénal et son absence de transformation. Dans ce cas, la maladie conserve un pronostic des plus bénins et sans aucune répercussion sur l'avenir.

La meilleure preuve est fournie par la réaction de ces malades aux opérations chirurgicales. Si, provisoirement, l'acte opératoire élève, à la fois, la glycémie et la glycosurie, on voit l'équilibre se rétablir en quelques heures. La cicatrisation des plaies se fait rapidement, contrairement à ce que l'on voit dans le véritable diabète.

IL N'Y A PAS DE TRAITEMENT DU DIABÈTE RÉNAL

Quel traitement instituer ? Voilà un malade qui, depuis deux ans, accumule régime et insuline sans aucun résultat. Dès que l'on est en possession de sa glycémie normale ou subnormale, il faut le mettre au régime normal et lui rendre ses hydrates de carbone. Quelle surprise pour lui lorsqu'il constate que sa glycosurie n'augmente pas, ou n'augmente que légèrement ! Et quel profit son organisme tire-t-il de la reprise d'une alimentation normale ! Je ne dis pas que ce brusque changement, dans son régime, n'engendre pas au début un doute. Le malade vous regarde avec des yeux inquiets, tant on lui a martelé l'esprit avec la notion de son diabète. Pour plus de sécurité, vous le soumettez dix jours à un régime libre et, au bout de ce temps, vous demandez de nouveaux examens. La confiance absolue s'établit sur ces premiers résultats. Après, le traitement va tout seul. Bien entendu, on supprime l'insuline et toute injection sous-cutanée. Le malade vit une vie normale, engraisse, retrouve le calme. Aucune cure hydrominérale n'est nécessaire, une cure de repos au grand air et avec une bonne alimentation suffit. Et régulièrement vous revoyez ce malade de façon à saisir le moment opportun où, s'il fait un diabète véritable, vous devez serrer son régime.

Dans mes deux cas de diabète rénal, j'ai fait doser la calcémie. Elle s'est montrée normale : 101 et 104. J'ai, cependant, dans mon deuxième cas, soumis mon malade à une médication calcique, mais sans aucun résultat. Le traitement opothérapique surrénal ou testiculaire s'est aussi montré inopérant.

Il me semble d'ailleurs que le meilleur traitement à instituer est de ne formuler qu'un minimum de médicaments. Il faut sortir des sévérités de régime et rendre confiance au malade en lui expliquant que ce diabète rénal n'est pas une maladie et constitue à peine une anomalie. On le surveille ensuite avec d'autant plus de facilité que les analyses, par leur monotonie et leur concordance, apportent la confirmation de votre diagnostic.

L'ALBUMINURIE ORTHOSTATIQUE [1]

Parmi les albuminuries intermittentes, l'albuminurie orthostatique est certainement une des plus fréquentes. Sa connaissance est indispensable pour orienter judicieusement le régime et le traitement. Si l'analyse d'urine porte sur les urines des vingt-quatre heures, on a tendance à penser à une néphrite et à prescrire un régime et des mesures d'hygiène beaucoup plus sévères que si, par une analyse fractionnée des urines de la journée, on arrive à dépister la nature fonctionnelle de cette albuminurie. L'investigation fonctionnelle se montre ainsi nécessaire et de la plus grande utilité.

LE FAIT CLINIQUE

Récemment, il m'était donné d'observer un garçon de dix-sept ans, fils de pharmacien, qu'on me conduisait comme atteint de néphrite. Son interrogatoire était d'autant plus facile qu'il se montrait parfaitement instruit de la pathologie des néphrites. Il était albuminurique depuis un an, et l'on avait dépisté son albuminurie dans la convalescence d'une courte infection grippale. Depuis cette époque, il avait été soumis à différents régimes ; le régime lacto-végétarien, le régime déchloruré, le régime hypoazoté, même le régime lacté intégral, sans aucun succès et sans aucune amélioration.

Son albuminurie, dosée soigneusement par son père, était peu abondante, elle ne dépassait pas 0gr,50 par litre. L'examen du sédiment urinaire ne fit découvrir aucun cylindre, aucune hématie, aucun leucocyte.

Les urines étaient claires et abondantes. Par ailleurs, pas d'œdème, pas d'azotémie, il ne pouvait être question ni d'une néphrite hydropigène, ni d'une néphrite urémigène. Et, cependant, notre malade se plaignait de la tête, il avait peu d'appétit, digérait mal, avait des alternatives de diarrhée et constipation et, par ailleurs, souffrait d'une insomnie rebelle. Tous ces symptômes étaient rattachés à cette néphrite albuminurique ; on avait envisagé la nécessité d'interrompre les études de ce jeune homme.

L'examen somatique ne fournit aucun renseignement. Le cœur était normal, la tension artérielle à 12-7, avec un pouls normal. Rien au niveau des poumons. Le foie était normal, la rate inaccessible. On m'apportait des analyses : l'urine ne contenait aucun cylindre, ni aucune hématie. La quantité d'albumine oscillait entre 0gr,50 à 1 gramme. L'azotémie était à 0,32. On n'avait pas fait d'épreuve de sulfonephtaléine. Il était question de faire une constante uréo-sécrétoire d'Ambard pour dépister cette lésion rénale qui se dissimulait si parfaitement.

En examinant mon malade, j'avais été frappé de son aspect. C'était un grand garçon, mince, élancé, de peau fine; son thorax était étroit et peu musclé. La pâleur de ses traits témoignait d'une légère anémie. Il offrait à la perfection ce que l'on appelle classiquement l'aspect lymphatique, mais, en plus, il digérait mal, sa langue était saburrale et il existait une constipation rebelle. Les régimes auxquels on l'avait soumis avaient

(1) Conférence du 11 novembre 1943.

diminué son appétit, et l'amaigrissement de 5 kilogrammes qui en était résulté pouvait parfaitement expliquer la fatigue dont il se plaignait.

J'examinai les urines ; elles étaient claires et contenaient un disque net d'albumine.

Tels étaient les symptômes observés. Certes, le diagnostic de *néphrite albumineuse simple* était le plus vraisemblable. Le peu d'abondance de l'albuminurie, l'absence d'œdème éliminaient rapidement le diagnostic de néphrose lipoïdique, dont l'absence d'azotémie constitue aussi un caractère constant.

L'épreuve des cinq verres. — Mais il est une précaution à laquelle il faut toujours avoir recours en face de ces albuminuries des jeunes : c'est de pratiquer l'*épreuve des cinq verres*. Celle-ci, en effet, permet de reconnaître et de classer une albuminurie intermittente. On recueille dans la journée cinq flacons d'urine :

1er flacon : urine du lever ;

2e flacon : urine du matin, après deux heures debout ;

3e flacon : urine post-prandiale : uriner immédiatement après le déjeuner de midi, jeter cette urine, rester deux heures en position étendue et recueillir cette urine pour le 3e flacon ;

4e flacon : urine de la marche, après deux heures de marche ;

5e flacon : urine du soir, au repos, après deux heures couché.

Dans chacune de ces urines et dans cinq verres à pied, on recherche l'albumine par l'acide nitrique, ce qui permet une exacte comparaison. Le tableau suivant exprime le sens des constatations :

Flacons.					*Nature de l'albuminurie.*
1	2	3	4	5	
+	+	+	+	+	Albuminurie totale : néphrite ou néphrose.
0	+	0	0	0	— orthostatique matutinale.
0	0	0	+	0	— — vespérale.
0	+	0	+	0	— — totale.
0	0	+	(+)	0	— digestive.
0	0	(+)	+	++	— de fatigue.
0	0	+	+	0	— cyclique.

L'examen de notre malade nous donnait de l'albumine dans le flacon 2 +++ et 4 +, c'est-à-dire beaucoup plus d'albumine le matin que le soir ; les autres urines ne contenaient pas d'albumine.

Il y a quatre jours, je recevais de même dans mon cabinet un sujet de quarante-quatre ans qui, depuis quatre ans, présente une albuminurie rebelle à tout régime, mais minima et inconstante. La tension est de 12-7 ; le pouls, de 65,5. Le problème se complique par suite de l'existence d'un petit souffle diastolique précordial que l'on pourrait rattacher à une poussée de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de douze ans. Mais ce

souffle est très léger, influençable par la respiration et la position, et paraît extracardiaque. Il n'existe en tout cas aucun signe d'insuffisance cardiaque.

Les urines sont claires et contiennent des traces d'albumine. L'épreuve des cinq verres donne 1, zéro; 2, +; 3, zéro; 4, +, 5, zéro. Il s'agit donc d'une albuminurie orthostatique totale, à la fois matutinale et surtout vespérale.

On pouvait aussi éliminer une albuminurie de fatigue, une albuminurie digestive, et l'absence d'albumine au lever éliminait absolument le diagnostic d'albuminurie de néphrite, laquelle se retrouve toujours dans les cinq flacons. Le diagnostic d'albuminurie orthostatique était ainsi posé dans les deux observations.

DIAGNOSTIC

Nous avons vu que l'épreuve des cinq verres nous permet d'éliminer es autres albuminuries intermittentes :

L'*albuminurie digestive*, qui, chez les dyspeptiques ou les hépatiques, apparaît durant la période qui suit les repas, même en position couchée ;

L'*albuminurie alimentaire*, qui obéit au même rythme et se montre de préférence après une ingestion protidique, lait, blanc d'œuf ou fromage ;

L'*albuminurie de fatigue*, conséquence de l'exercice musculaire de la fatigue de la journée, qui se distingue nettement de l'albuminurie orthostatique ;

Et l'*albuminurie cyclique*, ou maladie de J. Pavy-Teissier. Dans ce cas, l'examen fractionné des urines ne décèle l'albuminurie que suivant un cycle caractéristique : apparition une heure après le repas de midi, augmentation vers deux ou trois heures, disparition entre quatre ou cinq. En même temps, dans ces urines, on observe un disque d'acide urique très marqué, vers deux ou trois heures après le repas, ne disparaissant que vers six heures du soir. Il s'agit, comme dans l'albuminurie orthostatique, de sujets jeunes et souvent à hérédité neuro-arthritique très chargée.

Enfin, signalons les *albuminuries intermittentes irrégulières* de Rathery, qui se manifestent à des périodes différentes de la journée, suivant le jour où l'urine est recueillie, et semblent influencées différemment, suivant les jours, par telle ou telle des causes précédentes.

Ces albuminuries intermittentes se distinguent facilement de l'albuminurie orthostatique par l'épreuve des cinq verres. Le diagnostic n'est de cette façon aucunement difficile. D'ailleurs, contrairement à l'albuminurie orthostatique, ces albuminuries sont pour le moins exceptionnelles.

On peut observer aussi une albuminurie intermittente au cours de

l'*hémoglobinurie*, mais celle-ci est subordonnée à un refroidissement et survient sous cette influence à n'importe quelle heure de la journée, avec une inconstance et une irrégularité qui en caractérisent l'évolution.

Il faut joindre aux éléments de ce diagnostic l'*hématurie microscopique orthostatique* des calculs urinaires du bassinet. J'ai ainsi observé un sujet graveleux et ayant fait de nombreuses coliques néphrétiques qui présentait, sous l'effet de la position debout et de la marche, une albuminurie manifeste. On en découvrait la cause par l'examen du sédiment urinaire sous forme de globules rouges qui, en certaines circonstances, étaient en quantité suffisante pour donner aux urines une teinte rose. Mais, dans la circonstance, il s'agit de sujets âgés et non de jeunes gens, et leurs antécédents éclairent le diagnostic.

Tous ces diagnostics étaient facilement éliminés chez notre malade. Il s'agissait bien d'une albuminurie orthostatique. Or ce diagnostic devait entièrement changer le pronostic et le traitement de notre sujet.

QUELS SONT DONC LES SYMPTOMES DE CETTE ALBUMINURIE ORTHOSTATIQUE ?

Tout d'abord, une *question de terrain* : on a toujours affaire à des jeunes gens de quatorze à vingt-deux ans. Sur les 22 observations d'albuminurie orthostatique que je possède, je compte :

de 8 à 10 ans	1	observation.
de 10 à 14 —	13	—
de 14 à 16 —	5	—
de 16 à 20 —	2	—
de 20 à 50 —	1	—

Ces sujets sont souvent d'hérédité neuro-arthritique. Parfois, la même maladie est observée chez plusieurs membres de la même famille : deux frères (Londi, Achard et Loeper), trois frères sur cinq enfants (Lenoir).

Dans certaines circonstances, on découvre dans les antécédents une maladie infectieuse : scarlatine (Aubertin, Roger, Merry et Siredey), fièvre typhoïde (Courcoux), diphtérie, rhumatisme articulaire aigu, chorée, oreillons, grippe, varicelle. En somme, presque toutes les maladies infectieuses se retrouvent à l'origine, mais on est en droit de se demander si l'albuminurie orthostatique ne les avait pas précédées, en passant inaperçue faute d'analyses d'urines méthodiques.

Dans les cas que j'ai observés, je n'ai trouvé à signaler aucun antécédent morbide important, mais il s'agit de jeunes gens à croissance rapide, de teint pâle. La chlorose avec souffles jugulaires et anémie hypochrome est fréquente chez les jeunes filles. Enfin, j'ai recherché constamment la syphilis dans les antécédents, sans trouver ni stigmates, ni réaction de Bordet-Wassermann positive, pas plus chez les parents que chez les malades.

L'albuminurie. — C'est toujours par hasard que l'albumine est découverte dans les urines. Cette analyse est déterminée non par des signes de néphrite, mais par des signes sans caractère spécial : asthénie avec difficulté du travail, céphalée, pâleur, troubles digestifs divers, constipation. Dans la majorité des cas, on pense à autre chose qu'à une néphrite. On incrimine plutôt le foie, et l'analyse d'urine est demandée par acquit de conscience. Quand l'analyse signale la présence d'albumine, le diagnostic est emporté dans un sens opposé, et on ne pense plus qu'au rein. Je parle autant pour le malade et sa famille que pour le médecin non averti.

L'albuminurie est classée définitivement par l'épreuve des cinq verres. Mais, auparavant, quand, à l'examen extemporané, je découvre chez un malade de consultation une albuminurie, je le fais étendre une demi-heure, et l'urine obtenue après ce repos ne contenant plus d'albumine apporte la preuve de la nature orthostatique.

Ainsi, donc, *ces sujets n'ont pas d'albumine au lever*, n'en ont pas *après un séjour étendu durant la journée*, mais, dès qu'ils sont debout, *en une demi-heure, leurs urines contiennent de l'albumine*, avec souvent un disque d'acide urique ; le matin, ils en ont toujours beaucoup plus que dans la journée. Si, en position couchée, on les alimente, si on leur donne du sel dans leurs repas, s'ils se livrent à un exercice musculaire des membres supérieurs, les urines restent exemptes d'albumine.

Cette albumine est surtout formée de *sérine*, jamais de globuline. Son abondance est de 0,50 à 1gr,50 par litre. En même temps, chez ces sujets, plus que chez les sujets normaux, la position verticale engendre une oligurie sur laquelle avaient jadis insisté Linossier et Lemoine.

Les urines de ces sujets, au moment de l'orthostatisme, peuvent présenter de l'hypo-azoturie, avec hypochlorurie, et souvent une augmentation des oxalates et des phosphates ammoniaco-magnésiens.

Exploration rénale normale. — On a fait chez ces malades des *explorations fonctionnelles rénales, elles sont toutes normales* : bleu de méthylène, chlorurie, diabète phloridsique. Pour mon compte, j'ai constaté, chez plusieurs malades : une traversée normale de la phénolsulfonephtaléine, des épreuves de concentrations et de dilutions normales, une azotémie normale, une constante d'Ambard, une *clearance* de Van Slyke normale, et, dans le sédiment urinaire, jamais d'élimination d'hématies, de leucocytes ou de cylindres granuleux.

Autres symptômes. — Ces sujets présentent à l'examen somatique, par ailleurs particulièrement sobre :

1° Une hypotension artérielle qui oscille entre 11 et 12 de maxima, avec une minima à 6 et 7 ;

2° Des signes digestifs : retard de la digestion gastrique, constipation, langue saburrale.

L'examen du sang décèle une anémie hypochrome aux environs de 3 500 000, avec une valeur globulaire de 0,75 à 0,80 ; parfois, le temps de saignement est augmenté comme dans un état dit hémogénique.

L'ÉVOLUTION EST BÉNIGNE

Cette albuminurie orthostatique des jeunes est des plus bénignes. Elle disparaît avec la croissance d'autant plus vite que l'alimentation a été normale, d'autant plus lentement que l'alimentation a été sévère et surveillée. Sur mes 22 observations, les 15 plus anciennes sont guéries. Cette albuminurie disparaît le plus souvent vers la vingtième année.

Au cours de cette évolution, on découvre, à l'occasion des maladies infectieuses, que l'albuminurie disparaît pendant l'évolution de la maladie quand les malades restent au lit, pour n'apparaître qu'au premier lever, en pleine convalescence, et ceci aussi bien dans des maladies nocives pour les reins, comme les angines aiguës et même la scarlatine.

Je ne vous résumerai l'évolution que d'une de mes petites malades :

Je la vois, la première fois, à l'âge de neuf ans, le 21 décembre 1922. Ses antécédents sont entachés d'une coqueluche à six ans, d'une appendicite opérée à cinq ans et demi et de vomissements acétonuriques dans le jeune âge. Quand je la vois la première fois, elle est enrhumée et tousse depuis quelques jours. Elle se plaint surtout de fatigue générale. Il s'agit d'une petite blondinette au teint pâle. Elle pèse 24 kilogrammes et ne présente à l'examen que des souffles jugulaires anémiques et quelques râles de bronchite. La tension est de 12-8. L'examen somatique ne signale rien d'autre qu'un foie un peu débordant. L'examen des urines décèle de l'albuminurie.

Après l'épreuve des cinq verres, cette albuminurie est classée orthostatique, et un examen de sang a confirmé, le 26 décembre 1922, le diagnostic de chlorose :

Globules rouges, 3 320 000 ; globules blancs, 4 200 ; hémoglobine, 60 p. 100.

Polynucléaires neutrophiles, 66 ; grands lymphocytes, 18 ; lymphocytes, 23 ; cellules de Türck, 1.

Je soumets cette petite malade au traitement ferrugineux pour traiter sa chlorose, et je recommande un régime substantiel avec viande saignante.

En 1923, je découvre que cette albuminurie est surtout orthostatique le matin et manque souvent l'après-midi. L'anémie disparaît dès le mois de mars. L'albuminurie orthostatique matutinale persiste le 30 mai 1923. La phénolsulfonephtaléine est à 49 p. 100. Son poids, de 24 kilogrammes en décembre, est passé à 28^{kg},300.

En juillet 1923, elle fait une bronchite avec fièvre de huit jours, les urines ne contiennent pas d'albuminurie à 39° de fièvre, mais après guérison, dès le lever, l'albuminurie reparaît.

En 1924-1925, l'albuminurie orthostatique matutinale persiste. La puberté se produit en 1925, avec une rechute passagère de la chlorose. Une cure à Saint-Nectaire fait disparaître provisoirement cette albuminurie.

Même état en 1926 et en 1927, notre malade se développe, pèse, en septembre 1927, 46^{kg},500. De temps en temps, l'albuminurie orthostatique reparaît, mais devient inconstante.

En 1928, apparaît un coryza spasmodique qui disparaît par la suite.

En 1929, elle fait une fièvre typhoïde à Eberth, pas d'albumine pendant l'évolution de la maladie, mais réapparition de l'albuminurie orthostatique au premier lever.

En 1932, l'albuminurie orthostatique disparaît définitivement. Notre malade a dix-neuf ans. C'est une très belle fille, pleine de vie et de santé. Elle pèse 51 kg,200, et sa tension artérielle est de 12-7.

Depuis cette époque, elle est guérie et n'a présenté aucune albuminurie, ni aucun signe d'insuffisance rénale. Elle est maintenant mariée, a fait plusieurs grossesses ; inutile d'ajouter que, durant ses grossesses, on a multiplié les analyses d'urines sans jamais voir reparaître la plus petite trace d'albumine.

Voilà l'histoire typique d'une albuminurie orthostatique. Vous en saisissez tous les caractères, son apparition sur un terrain anémié, son indifférence pour les maladies infectieuses, la bénignité parfaite de son évolution.

Je pourrais vous en multiplier les exemples. Mais il me suffira d'insister sur ce caractère si spécial de l'évolution. Dans ces dernières années le professeur Marfan, peu de temps avant sa mort, a publié un article qui confirme entièrement cette manière de voir.

Or, durant cette longue évolution, ces malades reçoivent une alimentation normale, de la viande, du sel et même des épices, sans que jamais on n'observe une aggravation de la maladie.

Les grossesses ultérieures se font normalement. Lenoir voit une de ses orthostatiques faire cinq grossesses. Jamais le passé d'une albuminurie orthostatique ne doit faire craindre l'évolution d'une grossesse.

FORMES CLINIQUES

Parmi les albuminuries orthostatiques, une place spéciale doit être réservée à certaines formes où l'albuminurie n'apparaît pas durant l'orthostatisme de la journée, mais seulement durant l'orthostatisme du matin, c'est ce que j'ai appelé l'*albuminurie orthostatique matutinale* (1). Cette albuminurie avait déjà été signalée par Teissier (de Lyon), au Congrès de médecine interne de Lyon de 1894, et il l'avait, à cette époque, considérée comme une manifestation de prétuberculose. Hanns (2), en 1913, en avait rapporté deux observations confirmatives. Rien ne signale plus spécialement cette albuminurie matutinale en dehors de l'apparition de l'albumine dans le deuxième verre et de son absence dans le verre 4, sous l'effet de la marche, durant l'après-midi. Il m'a semblé qu'elle guérissait plus facilement que l'albuminurie qui apparaît au moindre orthostatisme de la journée. Dans les six observations que nous possédons, nous n'avons jamais vu survenir la moindre manifestation tuberculeuse. Donc, la constatation de Teissier (de Lyon) ne se trouve pas confirmée par nos constatations.

(1) N. Fiessinger, Albuminurie orthostatique matutinale (*Journal des praticiens*, 21 mars 1928).

(2) Hanns, Deux cas d'albuminurie intermittente (*Revue médicale de l'Est*, 1913).

Je viens d'observer, le 1er décembre, un type particulièrement évident de cette albuminurie orthostatique matutinale. Elle me fut conduite par le Dr de Beaufond. Il s'agissait d'une fille de quatorze ans, accompagnée de son père, sa mère et son frère, qui habitent la Normandie. Après une enfance difficile, cette jeune fille présenta de l'albuminurie dès l'âge de sept ans, après une période de cystalgie de dix mois. Dès le début, on pense à une néphrite, on la met d'abord au régime lacté, puis aux laitages sans sel quelques mois. Depuis deux ans, la mère, intelligente, mais terriblement anxieuse, découvre que cette albuminurie est intermittente. Elle me présente un cahier, que je puis vous montrer, où chaque jour, toutes les deux ou quatre heures, elle a cherché l'albumine à la chaleur; elle a inscrit ces résultats avec un soin méticuleux, où l'on sent la plus pénible inquiétude. Le Dr Legros (de Saint-James) n'est pas inquiet et pense à une néphrite parcellaire. La pauvre maman est encore plus inquiète quand on lui fait part de craintes au sujet de la tuberculose rénale. Le Dr de Beaufond, passant ses vacances dans la région, est frappé par l'intermittence de cette albuminurie, et c'est sur son conseil que toute la famille arrive à Paris pour me consulter.

La jeune fille est d'aspect chlorotique; malgré des joues colorées, sa peau est blanche. elle présente cette teinte spéciale du tour de la bouche que l'on a nommée la moustache chlorotique. On entend au stéthoscope rigide de magnifiques souffles jugulaires, comme il est de règle chez ces petites anémiques. Par ailleurs, l'examen viscéral ne montre rien. Les poumons, le cœur, le foie sont normaux. Il n'existe aucun trouble digestif. La tension est basse, 11,5-7. Malgré ses quatorze ans, cette jeune fille n'est pas réglée.

Les urines, à son arrivée, contiennent un petit disque d'albumine, tandis qu'après le repos étendu elles n'en contiennent plus que des traces.

Deux jours après, je reçois les cinq bouteilles de l'épreuve :

	Albumine.	*Acide urique.*
	—	—
1	0	0
2	+	+
3	0	0
4	0	0
5	0	0

Il s'agit donc nettement d'une albuminurie matutinale. Je la revois le 3 décembre avec le Dr de Beaufond. Le Wassermann aux antigènes, cœur, foie d'hérédo et cholestérol, est négatif chez la mère, le père et chez la jeune fille. L'urée sanguine ne dépasse pas 0,17. La cholestérolémie est à 1,43, l'uricémie plasmatique à 0,062 et globulaire à 0,204.

Le sédiment urinaire contient au lever quelques cellules vésicales, et, après deux heures debout, dans l'urine albumineuse, pas d'hématie, pas de leucocytes, pas de cylindres, quelques cellules vésicales, mais seulement quelques cristaux d'urates.

Aucun de ces arguments ne faisait soupçonner une atteinte rénale. Je pus sans hésitation tranquilliser cette mère anxieuse, prescrire une alimentation plus libre, autoriser les sports, parler de l'avenir avec tous les espoirs possibles, la guérison étant, à mon avis, certaine dans quelques années. On se contentera de continuer la surveillance des cinq verres tous les trois, puis tous les six mois, sans plus.

Mais, dans quelques cas rares, il est possible d'observer une transformation de cette albuminurie, surtout quand elle est orthostatique totale, c'est-à-dire à la fois matutinale et vespérale.

L'albuminurie orthostatique se transforme en albuminurie permanente de néphrite. Progressivement, dans ces faits d'ailleurs rares, on voit l'albuminurie se produire à la suite d'un écart alimentaire et d'une fatigue, et

devenir permanente. Apparaissent alors des signes de néphrite chronique, avec élévation de la tension artérielle, abaissement de la pointe du cœur, enfin élévation de l'azotémie. Un médecin, cité par Rendu, vit, à la suite d'une infection grippale, son albuminurie orthostatique le conduire à une crise d'urémie franche. C'est que, dans certains cas, d'ailleurs rares, car nous ne l'avons observé chez aucun de nos vingt malades, l'albuminurie orthostatique entraîne l'apparition de lésions de néphrite.

Mais, dans certains cas, on voit, et Rathery insiste sur ces faits, *une albuminurie orthostatique qui s'accompagne de signes de néphrite.* On découvre, alors, dès le début de l'évolution, des signes cliniques de néphrite (hypertension artérielle, œdèmes, etc.) et des troubles de la fonction rénale (hyperazotémie, mauvaise élimination de la phénolsulfonephtaléine). Ces faits sont rares. Seulement, leur existence possible incite à une surveillance constante et régulière de ces malades. Il est vraisemblable d'admettre, en tenant compte de la rareté de ces associations, une coïncidence entre le trouble fonctionnel et la lésion anatomique.

Rathery admet, au contraire, que le rein est atteint, dans l'albuminurie orthostatique, d'une débilité rénale qui fait d'autant mieux redouter l'apparition d'une néphrite.

COMMENT PEUT-ON EXPLIQUER L'INFLUENCE DE L'ORTHOSTATISME SUR LA FONCTION RÉNALE POUR DÉTERMINER UNE ALBUMINURIE ?

L'évolution si spéciale de cette albuminurie a engagé les auteurs à fournir une explication pathogénique ; nous les classerons sous deux rubriques : les interprétations anatomiques et les interprétations fonctionnelles.

1° ***Interprétations anatomiques.*** — Pour beaucoup d'auteurs, il faut incriminer non la station debout, mais la *lordose* qu'elle entraîne. Jehle, en 1908, en particulier, a soutenu cette théorie. En position verticale, ces sujets font une lordose des deux premières lombaires, il en résulte un écartement des reins, une flexion des vaisseaux rénaux, et par là un ralentissement de la circulation dans les reins. La preuve, Jehle la trouve en faisant se courber ses malades en avant ou en leur supprimant les talons, l'albumine disparaît ; et à l'opposé, si, en position couchée, on exagère la lordose, en mettant un rouleau sous la région lombaire, l'albuminurie apparaît. Malgré que cette manière de voir ait été admise par de nombreux auteurs, nous avons, en vain, essayé de reproduire les expériences de Jehle sans jamais les réussir chez nos malades. D'ailleurs, A.-W. Brück provoque de l'albuminurie en produisant une lordose artificielle en position debout, mais n'y parvient jamais si l'enfant est couché. Schreiber, aux Enfants-Malades, étudie des enfants coxalgiques à forte

ensellure lombaire et, malgré cette déformation, ne peut découvrir d'albuminurie.

Sans invoquer la lordose, Lemoine et Linossier invoquent durant la position debout la *torsion légère du pédicule rénal*, qui diminue le calibre des vaisseaux, d'où ralentissement de la circulation rénale. Ce trouble circulatoire engendre constamment comme première manifestation l'oligurie orthostatique. La preuve est apportée par la femme enceinte; chez elle, en position debout, le rein est soutenu par l'utérus gravide, il ne se produit pas d'oligurie orthostatique, mais, en position couchée, la pression de l'utérus provoque une torsion inverse du pédicule rénal et, alors, apparaît une oligurie clinostatique.

Certains auteurs, dans le même esprit, mettent en relief l'association d'albuminurie orthostatique et de *ptose rénale*. Mosny, en 1904, observe un orthostatique qu'il guérit par néphropexie. Le rein flottant serait la cause d'un traumatisme du rein en position debout.

W. Rieser et S.-L. Rieser (de New-York) invoquent comme cause à la fois la *ptose* et la *lordose*. La stase circulatoire se produit dans le rein gauche seulement par suite de la position de la veine rénale gauche, qui est placée dans une véritable *pince artérielle* constituée en arrière par l'aorte, en avant par l'artère mésentérique supérieure. Cette pince se rétrécit quand l'aorte est projetée en avant par la lordose ou quand l'artère mésentérique supérieure est tendue par la ptose du mésocôlon, qui s'effectue en même temps que la ptose rénale.

Une vieille expérience de Marie permet de s'opposer à ces différentes conceptions. Si on fixe solidement un albuminurique orthostatique dans une gouttière de Bonnet de façon à éviter le tassement vertébral, le corps ainsi fixé est placé en position verticale. L'albuminurie n'en apparaît pas moins au bout de vingt minutes.

L'orthostatisme a, par lui-même, une action manifeste sur l'équilibre organique. Georges Chardon (1), en expérimentant sur le chien ou le lapin fixés sur une gouttière, constate, sous l'effet de l'orthostatisme, une élévation constante de la pression de la veine cave inférieure, une hypotension artérielle, un amoindrissement des excursions systo-diastoliques du cœur, un resserrement du rein avec oligurie, une augmentation ou une diminution du volume des pattes et un ralentissement du rythme respiratoire. Encore que ces expériences sur l'animal soient peu applicables à l'homme, qui est entraîné à la position verticale, elles démontrent, cependant, qu'il n'est pas nécessaire d'admettre pour expliquer ces phénomènes une anomalie anatomique, le simple trouble fonctionnel suffit.

2° ***Interprétations fonctionnelles.*** — Le trouble fonctionnel peut être essentiellement fugace. Nous avons vu que les sujets atteints d'albuminurie orthostatique étaient constamment hypotendus. Or, dans la

(1) Georges CHARDON, Physio-pathologie de l'orthostatisme (*Thèse d'Alger*, 1940).

position verticale, nous avons eu l'occasion de nous assurer que, chez eux, cette hypotension, surtout le matin, se montrait anormalement exagérée. Alfred Hanns et Jean Cuny (1) observent que l'inhalation de nitrite d'amyle, en abaissant la tension artérielle, peut faire apparaître une albuminurie. Chez un de nos malades, nous avons tenté, avec Robert Castéran, d'augmenter sa tension artérielle avant le lever, par un repas abondant et par une injection sous-cutanée de 1 milligramme d'adrénaline. Nous n'avons pas pu empêcher l'apparition de l'albuminurie orthostatique, mais aussi nous n'avons que faiblement modifié la tension artérielle.

A notre avis, l'hypotension artérielle, provoquant un ralentissement de la traversée rénale, n'est pas seule. Il se produit certainement des troubles de l'innervation vago-sympathique qui jouent un rôle important en exagérant le ralentissement viscéral avec des variations de la circulation rénale. Dans l'orthostatisme se produit constamment non seulement une stase cave inférieure, mais aussi une stase porte ; le retentissement nerveux de ce trouble est certain et explique le trouble fonctionnel rénal.

En tout cas, le plus souvent, ce trouble fonctionnel est pur et peut disparaître sans laisser de traces ; je n'ai pas à revenir sur ces notions, sur lesquelles j'ai assez insisté. Que l'on parle, avec Springer ou Castaigne, de débilité rénale congénitale ou acquise, ce n'est qu'un mot qui cache suffisamment l'impossibilité où l'on est de faire la part de l'anatomique et du fonctionnel. Mais, ce qui est certain, c'est la guérison complète de ces malades dans la majorité des cas, et, si Widal, Lemierre et P. Vallery-Radot, dans le *Traité de médecine* (fasc. XVII), concluent : « En résumé, deux facteurs interviennent pour créer l'albuminurie orthostatique : un trouble de la circulation rénale provoqué par la station debout et un certain degré de déficience rénale », je ne puis partager leur avis sur la signification du mot déficience rénale, sans ajouter « minime, passagère et entièrement récupérable ».

Il semble bien, en raison de l'intégrité fonctionnelle des reins et de l'absence de manifestations tardives, qu'il s'agisse donc d'un simple trouble fonctionnel des reins, une « miopragie glomérulaire ». Il porte en effet certainement sur le glomérule qui laisse transsuder l'albumine la plus diffusible, la sérum-albumine. Les tubes contournés restent indifférents devant cette albuminurie pour la raison que la réabsorption des grosses molécules protidiques leur est difficile, pour ne pas dire impossible.

Dans ce trouble fonctionnel, le rôle du système nerveux est certainement important. Depuis longtemps, la constitution nerveuse de ces sujets avait frappé les médecins : Teissier (de Lyon) parle d'une origine nervo-motrice ; Pierre Marie, d'une névrose du sympathique ; Mosny, d'hystérie. C'est pourquoi nous trouvons sage d'invoquer un réflexe du système autonome sous l'effet de l'augmentation de pression dans la circulation porte. L'hypotension artérielle serait un signe découlant du terrain héréditaire,

(1) A. HANNS et J. CUNY, Albuminurie orthostatique (*Annales de médecine*, n° 3, mars 1924).

et son augmentation en position verticale n'exprimerait que le déplacement de la masse sanguine dans l'appareil circulatoire abdominal. Mais toutes ces théories ne sont pas vérifiables à cause de la bénignité et de la curabilité de la maladie.

LE PRONOSTIC EST BÉNIN

Les faits que je vous ai rapportés apportent la preuve de la bénignité du pronostic. Seulement, les quelques réserves que l'on doit faire au sujet de la transformation possible en néphrite nécessitent, comme pour le diabète rénal, une surveillance régulière et prolongée. C'est au début, tous les mois, puis tous les six mois, puis tous les ans, plus tard, que l'on doit interroger l'épreuve des cinq verres.

On pourra faire, au début, une exploration rénale plus ou moins complète : phénolsulfonephtaléine, concentration et dilution maxima, azotémie, au besoin Ambard ou Van Slyke ; faire un examen du sédiment urinaire, pour s'assurer d'une façon solide de la perméabilité rénale, mais, et c'est un fait primordial, cette exploration en position couchée, car la faire en orthostatisme, c'est-à-dire dans des conditions de circulation défectueuse, c'est systématiquement accumuler les raisons pour ne rien voir clairement.

Je vous ai dit que l'avenir des orthostatiques est sans histoire, on peut permettre le mariage et les grossesses sans aucun inconvénient ; de même, chez les garçons, on peut permettre la préparation et l'accès de toutes les professions. Ainsi l'albuminurie orthostatique prend place parmi les symptômes sans retentissement sur l'avenir et sans aucune gravité.

LE TRAITEMENT EST NUL

Comme pour le diabète rénal, le traitement de l'albuminurie orthostatique est inexistant. Et, cependant, ce n'est pas faute d'en avoir proposé : les ceintures ou corsets orthopédiques pour corriger la lordose, le lactate de chaux pour corriger une diminution, plus théorique que réelle, de la trop grande fluidité du sang, du carbonate et du phosphate de chaux avec de la vitamine D pour remédier à la décalcification.

Je me suis souvent contenté de corriger les troubles digestifs avec la prise, après les deux repas, d'une demi-cuillerée à café dans un peu d'eau de la poudre :

Magnésie hydratée	40
Carbonate de chaux	20
Lactose	60

et de traiter la chlorose par la prise, avant les deux repas, d'une pilule avec :

Fer réduit.....	0,10
Poudre de rhubarbe	0,05
Extrait mou de quinquina	Q. S. pour une pilule n° 20.

Ces traitements suffisent le plus souvent au début ; plus tard, le régime suffit. Or celui-ci doit être libre. Je ne suis pas d'avis ni de diminuer les protides, ni de diminuer le sel sous le prétexte d'une lésion rénale qui n'existe pas. Vous permettrez un régime entièrement normal, en recommandant, au contraire, la viande comme les légumes et les fruits.

J'ai permis tous les sports, même le ski, sans aucun inconvénient, à condition que l'on prenne des précautions contre les refroidissements et les abus d'exercice musculaire (rugby). J'ai permis les bains de piscine. La petite malade dont je vous rapportais l'observation a même fait du cheval sans constater d'albuminurie après une heure de cheval, malgré la lordose nécessitée par ce sport. Pour la natation, je fais des réserves pour les bains de rivière en raison des refroidissements possibles. En somme, toutes les mesures à prendre gravitent autour de cette notion : il faut éviter les refroidissements pour n'avoir pas à observer de congestion rénale et, par là, pour ne pas s'exposer à transformer cette albuminurie orthostatique en albuminurie permanente. La cure de Saint-Nectaire sera d'une excellente influence en favorisant la fonction rénale, de même que les cures de lavages comme Évian, Contrexéville et Vittel.

Ce qui importe surtout dans cette maladie, c'est la surveillance médicale. Il faut constamment rester à l'affût ; c'est, à mon avis, la seule façon de ne pas voir la transformation de l'albuminurie orthostatique en néphrite. Mais la nécessité de cette observation médicale doit être présentée avec adresse pour ne pas inquiéter le malade, ni son entourage.

J'ai tenu à placer l'albuminurie orthostatique à côté du diabète rénal, car les deux maladies ont les mêmes étapes. C'est un moyen d'investigation élémentaire, recherche de l'albuminurie, qui, au début, peut conduire, en faisant diagnostiquer une néphrite, à des mesures exagérées comme sévérité, régime, médications et vie, tandis qu'un moyen d'investigation plus précis, sous forme de l'épreuve des cinq verres, en apportant la preuve de la nature orthostatique de l'albuminurie, démontre définitivement que le pronostic est bénin, le régime inutile, les médications sans valeur, et que la vie de ces sujets peut être, à tout point de vue, une vie normale.

LA PETITE AZOTÉMIE HÉPATIQUE

Il arrive, avec les moyens d'investigation modernes, que certains chiffres fournis par les analyses, sous l'effet d'interprétations erronées, deviennent l'origine d'erreurs de diagnostic qui conduisent à des pronostics inexacts et à des traitements non moins fantaisistes. Je voudrais attirer votre attention sur des petites azotémies sans signification rénale et que, depuis plusieurs années, je classe sous le terme de petites azotémies hépatiques (1).

Quelques observations récentes vous montreront quels en sont les caractères.

OBSERVATIONS

Un industriel du Nord, de quarante-cinq ans, vient me voir en juillet dernier pour un état urémique. C'est du moins le diagnostic que l'on a porté. Ses accidents ont commencé il y a cinq mois environ. Surmené par ses affaires, inquiet sous l'effet des difficultés inhérentes à l'époque actuelle, il a commencé par sentir une fatigue anormale. A tout moment il devait s'asseoir, et facilement après les repas il s'assoupissait, et un sommeil invincible l'immobilisait trente à quarante minutes. La mémoire diminuait, il perdait le souvenir de certains noms, oubliait de faire certaines choses, par exemple de répondre à une lettre ou de faire une commande nécessaire. Ces pertes de mémoire l'inquiètent. Elles se doublent d'une difficulté de l'attention. Son caractère change, il s'irrite dans son intérieur. Le sommeil est mauvais, entrecoupé de réveils fréquents. A partir de 4 à 5 heures du matin, il reste éveillé, obsédé par ses préoccupations professionnelles. Rapidement, cet état psychique s'accompagne de lourdeur de tête, avec souvent des poussées de céphalée frontale plus ou moins vive. Joignons à cela des troubles digestifs, diminution de l'appétit, même dégoût de certains plats ou trop gras ou trop carnés; la langue est saburrale, les digestions lentes et pénibles, avec des pesanteurs en période digestive. Il existe, en plus, une légère constipation, qu'il combat avec des pilules variées.

Examinons-le. Son estomac est clapotant, même quatre heures après le repas de midi. Le foie est nettement accessible au-dessous du rebord costal, il est un peu douloureux à la pression et mesure 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rien par ailleurs. Les poumons, le cœur, les réflexes, tout est normal. La tension est un peu basse, 13-7. Les urines sont claires; nous n'y trouvons ni sucre, ni albumine.

En face de ces symptômes, un confrère lui fait prendre du sang veineux pour recherche d'azotémie. Celle-ci a été dosée par un pharmacien local et découvre 0,72 d'urée par litre. Le médecin fait le diagnostic d'azotémie rénale, après avis d'un collègue, professeur agrégé d'une faculté de médecine, et soumet ce malade à un régime sévère sans viande, ni poisson, ni œufs, ni fromages, en somme sans protides. Puis sont prescrits des médicaments sous forme de théobromine et de scille. Le résultat, après quelques semaines, n'a pas été brillant. La faiblesse s'accuse, l'amaigrissement a progressé de

(1) N. FIESSINGER, L'azotémie hépatique (*Journal des Praticiens*, 1933) ; *Physiopathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme*, Masson, édit., 1934, p. 56.

2 kilogrammes, la céphalée devient presque permanente. L'urémie diagnostiquée a l'air de progresser. Notre malade s'inquiète, et c'est pour cette raison qu'il vient nous consulter.

Alerté par l'absence de signes nettement et spécifiquement rénaux, albuminurie, hypertension artérielle ; orienté par la complexité de ce syndrome où les signes nerveux et digestifs s'interfèrent dans le tableau que nous venons de donner, nous pensons à ce que nous avons appelé l'azotémie hépatique et demandons, après reprise d'un régime protidique normal, un dosage d'urée au xanthydrol et à l'hypobromite. L'urée au xanthydrol est à 0,36 et l'urée à l'hypobromite à 0,60.

Dans les semaines qui suivent, je traite les troubles digestifs par des gouttes de Solanées et des poudres alcalino-terreuses, et le foie par une solution sodique d'eau de Bourget, avec un régime normal, et je vois l'urée hypobromite passer à 0,50 puis 0,45, sans que l'urée xanthydrol ne subisse d'abaissement équivalent. Le malade engraisse et voit ses symptômes fonctionnels disparaître. Sa guérison est bientôt complète et définitive.

Même histoire, ou à peu près, chez un médecin de trente-six ans. Même début : fatigue amaigrissement, troubles digestifs, céphalée. Dosage de l'urée hypobromite, 0,58. Régime sévère, repos, traitement énergique. Même échec. L'azotémie persiste. Je fais faire un xanthydrol, azotémie normale à 0,35. Alimentation normale, traitement hépato-digestif, même guérison.

Pour un autre malade récent, de même ordre, mon chef de laboratoire Glomaud me dose : urée xanthydrol, 0,45 ; urée hypobromite, 0,62.

Le 28 février dernier, je reçois de même un sujet de cinquante-six ans d'une ville industrielle du Nord. Il se plaint de fatigue générale et de vertiges, il présente en plus une amblyopie passagère. On examine le fond de l'œil sans y trouver le moindre signe de rétinite brightique. Seulement l'analyse de son sang donne à l'hypobromite d'abord 0,75, quelque temps après 0,95. Et cependant les urines, claires, ne contiennent pas trace d'albumine ; la tension artérielle est normale à 14-8. Aucun signe clinique ne permet de prendre au sérieux cette azotémie, que d'ailleurs le médecin traitant a considérée à juste titre comme sans aucune signification.

Le dosage, que je fais pratiquer par mon chef de laboratoire Glomaud, donne :

Urée hypobromite, 0,625 ;

Urée xanthydrol, 0,426.

Ces analyses prouvent que ce sujet n'est pas un rénal. Son urée xanthydrol est normale. Seul le dépassement de l'urée hypobromite est anormal.

D'ailleurs, ce sujet porte un gros foie de 14 centimètres et présente des troubles digestifs de dyspepsie nervo-motrice.

De ces observations, j'en ai recueilli près d'une quarantaine depuis 1933. Je n'en parlerai pas, car elles sont toutes semblables.

Cependant, certaines s'entourent de difficultés, comme celle que nous avons recueillie récemment dans la salle Saint-Christophe, qui se double d'une histoire oculaire :

Un malade, âgé de soixante-sept ans, retraité de la S. N. C. F., est entré dans le service, le 7 février 1944, envoyé par la consultation pour que soit établi un bilan de ses fonctions rénales.

C'est en 1940 que le malade consulte pour la première fois. Il commence, en effet, à se plaindre vers cette date de crises douloureuses de type constrictif, prenant tout le thorax et irradiant vers la racine du cou. Ces douleurs débutent brutalement, le jour, à l'exclusion de la nuit ; elles durent un quart d'heure environ et s'estompent progres-

sivement. De plus, le malade se plaint de fourmillements au niveau des membres supérieurs, en particulier au niveau des mains. Il a fréquemment l'impression d'avoir des mouches devant les yeux. Tous ces troubles amènent alors à pratiquer un dosage d'urée dans le sang, qui montre un taux à 0gr,55. Sa tension est normale. Son médecin lui fait prendre une thérapeutique anodine.

Mais les crises douloureuses mentionnées plus haut se répètent tous les mois, ou tous les deux mois, sans grande régularité. Surtout, vers la fin de 1940, s'y ajoutent des crises nocturnes d'un type un peu différent. Il s'agit de cauchemars au cours desquels le malade se réveille brusquement avec une sensation d'angoisse, de striction plus ou moins violente, s'accompagnant de douleurs dans la région précordiale, sans jamais d'irradiations dans le membre supérieur gauche. Ces douleurs se calment en une dizaine de minutes, et elles se produisent tous les mois et demi environ.

En février 1941, on pratique un nouveau dosage d'urée, qui, cette fois-ci, se montre tout à fait normal : 0gr,26. Ce taux se maintient sensiblement constant à divers examens pratiqués par la suite.

Depuis 1942, aux phénomènes précédents est venue s'ajouter une céphalée presque continuelle, peu intense, siégeant surtout dans la région occipitale, céphalée qui parfois s'exagère en paroxysmes plus violents.

En octobre 1943, le malade commence à noter une diminution assez nette de son acuité visuelle, surtout de l'œil droit. Un examen oculaire, pratiqué le 10 novembre 1943, montre :

De grosses lacunes du champ visuel de l'œil droit ;

Et au fond d'œil, du même côté, des lésions punctiformes de la région maculaire Papilles normales, un peu décolorées.

Il est conclu à cette époque :

Rétinite azotémique de l'œil droit.

Un nouvel examen est pratiqué le 25 novembre 1943, par un ophtalmologiste différent. Il montre une papille excavée et décolorée, avec à gauche des lésions de capillarite papillo-maculaire. L'acuité visuelle de l'œil droit est de 8/20. A gauche 9/10. Et la conclusion de l'ophtalmologiste est la suivante : aspect de glaucome chronique avec lésions vasculaires. Il est conseillé de faire des injections d'acécoline à 0,10 pendant huit jours.

En décembre 1943, l'urée sanguine est montée à 0gr,80, mais elle ne se maintient à ce taux qu'une huitaine de jours, car un nouvel examen donne 0gr,55, huit jours après.

Le 12 janvier 1944, le malade va consulter le professeur Velter, qui confirme les résultats des deux premiers examens ophtalmologiques et conclut :

A une rétinite azotémique, *en voie de régression* ;

Et à un glaucome bilatéral (T. O. D., 35 ; T. O. G., 30).

Le professeur Velter conseille au malade de consulter dans un service de médecine générale pour fixer la part du rein dans le déterminisme de la lésion oculaire. C'est dans ces conditions qu'il vient à la consultation.

ANTÉCÉDENTS. — On ne note rien de particulier. Jusqu'en 1940, le malade ne s'était plaint d'aucun trouble, en dehors d'un syndrome abdominal assez vague, baptisé entérocolite, puis appendicite chronique, et dont le malade ne souffre plus du tout actuellement. Pas de spécificité. Jamais la tension n'a été supérieure à 12 ou 13.

ACTUELLEMENT, outre ses crises douloureuses nocturnes et ses sensations de constriction, survenant dans la journée, le malade se plaint de maux de tête et parfois de douleurs dans les membres supérieurs et inférieurs droits. Mais il ne présente plus de fourmillements des membres supérieurs. Pas d'asthénie, ni de torpeur particulière, aucun trouble moteur, pas de crampes. Très fréquemment, par contre, une insomnie tenace. Pas de prurit.

Au point de vue sensoriel, pas de bourdonnements d'oreilles, pas de vertiges, mais

une fatigue rapide à la lecture, les caractères d'imprimerie deviennent brusquement très pâles, et le malade est obligé de s'arrêter.

Au point de vue pulmonaire, pas de dyspnée.

Au point de vue digestif, l'appétit est bon, les digestions se font bien, les selles sont normales. Pas de diarrhée. Pas de vomissements. La langue est normale. Il n'existe ni sécheresse de la bouche, ni sialorrhée excessive, pas de stomatite. Le foie est légèrement congestif et mesure 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Aucun symptôme urinaire.

A L'EXAMEN CLINIQUE, le 8 février 1944 : on ne constate pas d'œdèmes des membres inférieurs, pas de signes d'anémie ; au contraire, un facies plutôt coloré. La tension est normale.

L'auscultation des poumons est satisfaisante.

Au point de vue cardio-vasculaire : état normal, pas de frottements. Pas de signes de galop. Tension artérielle, 12-7.

Au point de vue sensoriel : un léger myosis.

On ne constate aucun signe clinique de spécificité, réflexes tendineux normaux, réflexes pupillaires à la lumière normaux. Pas de leucoplasie. Pas de signes d'aortite.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

Urée xanthydrol, 0,33 ;
Urée hypobromite, 0,55 ;
Azotémie résiduelle, 0,098 ;
Uricémie, 0,018 ;
Cholestérolémie, 1,6 ;
Phénolsulfonephtaléine, 65 p. 100 ;
Pas d'albumine dans les urines.

De la lecture de cette observation, il résulte nettement que les symptômes fonctionnels et même que les symptômes oculaires ne peuvent être attribués à une lésion rénale. La légère azotémie constatée ne signifie rien, puisque, pour une urée hypobromite de 0,55, l'urée au xanthydrol est à 0,33. La cholestérolémie est normale, de même que l'épreuve de phénolsulfonephtaléine. Le rein est fonctionnellement normal. On n'a aucune raison clinique de parler de rétinite azotémique. Cette lésion du fond de l'œil pourrait être prise pour le prélude d'une azotémie qui va s'accentuer avec le temps. Nous ne le pensons pas pour la raison que la première azotémie anormale remonte à 1940, à la dose de 0,55. Or, de 1940 à 1944, l'azote hypobromite reste à 0,55 pour un xanthydrol de 0,33 sans albuminurie, sans rétention de la phénolsulfone, sans bruit de galop, ni hypertension. La lésion de l'œil est donc nettement isolée dans cette histoire.

Voici une autre observation, où des poussées hypertensives ont pu induire en erreur.

Le 26 février dernier, j'ai reçu un homme corpulent, encore jeune, de trente-trois ans, qui était soigné par un distingué confrère de province, depuis novembre 1942, pour une azotémie compliquée d'hypertension artérielle.

Mais prenons, dans la lettre de notre confrère, les chiffres de cette azotémie, je cite textuellement : « Ce chiffre s'est rarement tenu près de la normale, 0,43-0,46, mais plus souvent 0,50 et au-dessus, 0,58 ; il a même atteint 0,62 et 0,76, et ce malgré un régime lacto-végétarien, suivi très strictement. » C'est bien ce que nous venons de voir :

une azotémie petite, mais variable. Pour la tension artérielle, mêmes variations; elle a atteint une fois 23-12, mais le plus souvent se maintient à 14,5-11. Le soir où mon confrère m'écrit, elle a atteint 14-8, et le dernier taux d'urée du sang, le 21 janvier 1944, est de 0,58.

Rien ne fait contre cette azotémie, et notre confrère, à juste titre, pense à une néphrite à faible azotémie.

Je l'examine ; il s'agit d'un homme gras, gros mangeur de pain, qui pèse 97^{kg},500. Il n'est pas oppressé et ne se plaint d'aucun symptôme fonctionnel. Les urines sont claires et ne contiennent pas trace d'albumine. La tension artérielle est à 17-8. Le cœur est normal. Certes, cette tension un peu haute devrait faire soupçonner une lésion rénale ; seulement, depuis deux ans, elle se serait maintenue si elle était réellement rénale. Je l'attribue plutôt à l'état pléthorique de ce malade. Et, pour cette azotémie si faible, si variable, si peu corrigée par le régime, je la soupçonne d'origine hépatique. Or le foie de ce malade est gros, peu dur, et mesure 14^{cm},5 sur la ligne mamelonnaire. Ce gros mangeur surmène son foie. Il ne présente, certes, aucun symptôme d'insuffisance fonctionnelle, et cependant son azotémie rentre dans le cadre des petites azotémies hépatiques. L'examen du sang, fait par Glomaud, confirme cette opinion :

Urée xanthydrol, 0,243 ;
Urée hypobromite, 0,500.

Je prescris un régime plus libre et un traitement alcalino-sodique.

Cette forme, sauf cette hypertension variable, se rapproche donc des précédentes. Certes, elle nécessite une surveillance plus étroite, mais la progressivité lésionnelle est de plus incertaine, comme le prouve l'histoire passée.

IL NE S'AGIT PAS D'UNE AZOTÉMIE RÉNALE

On pourrait, au premier abord, discuter notre diagnostic de petite azotémie hépatique et prétendre qu'elles sont bien d'origine rénale. Attendez, me fut-il souvent objecté, et vous verrez ces malades évoluer vers l'urémie ! Ils vont, en évoluant, compléter leur histoire et devenir des hypertendus et des albuminuriques. On peut, en effet, observer de ces petites azotémies d'alarme qui ne sont le prélude que de grandes azotémies ultérieures. Seulement, dans ces cas, l'urée xanthydrol est nettement au-dessus de la normale de 0,40. En somme, ce qui caractérise l'azotémie dont je vous parle, c'est qu'elle n'est élevée que par l'hypobromite. Il s'agit donc d'une autre azotémie ; la preuve nous est donnée par l'évolution de ces malades. J'ai suffisamment de recul maintenant pour affirmer que ces azotémies ne s'élèvent pas et que l'avenir de ces sujets n'est jamais devenu, dans 15 observations que je suis depuis dix ans, un avenir rénal. Aucun de ces sujets n'a fait de néphrite chronique, ni même d'hypertension artérielle.

POURQUOI FAUT-IL LES CLASSER COMME DES AZOTÉMIES HÉPATIQUES ? — Je ne suis pas le seul à avoir observé des faits semblables. Depuis mes premières constatations, certains médecins en ont observé. Encore récemment, Ch.-J. Finck (1) [de Vittel] écrivait :

(1) Ch.-J. Finck (Vittel), Azotémie et équilibre végétatif (*Paris médical*, 33, n° 27 20 juillet 1943, p. 187).

« Dans les conditions où se fait généralement le dosage de l'urée, on confond rétention azotée et rétention uréique. C'est un point très important, car il se crée parfois des confusions qui peuvent avoir des conséquences regrettables. Pour le dosage de l'urée, soit dans le sang, soit dans les urines, la méthode la plus généralement employée est celle à l'hypobromite de soude. Or celui-ci ne dégage pas seulement l'azote de l'urée, mais encore celui d'autres corps azotés du sang, en particulier l'acide urique. C'est pourquoi la méthode au xanthydrol donne toujours des chiffres inférieurs à ceux donnés par les méthodes à l'hypobromite : c'est pourquoi aussi les résultats de l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine, dont l'élimination se superpose exactement à celle de l'urée, présentent des écarts parfois très sérieux avec ceux donnés par la constante d'Ambard, pour laquelle on utilise la méthode de dosage à l'hypobromite.

» Or un jour m'arriva un malade chez qui le premier examen révéla une azotémie hypobromite de 0,54, une uricémie plasmatique de 0,055, une constante d'Ambard de 0,079. Ce malade était un goutteux venu pour suivre à Vittel une cure de diurèse. Des dosages répétés de l'acide urique urinaire montraient que le taux de celui-ci par rapport à l'extrait sec total augmentait progressivement et même rapidement, quand, au douzième jour de son traitement, le malade fut pris d'un accès de goutte assez violent. Au cours de cet accès, on renouvela les examens sérologiques faits au début du traitement. L'azotémie hypobromite était de 0,66, l'uricémie plasmatique de 0,089, la constante de 0,047. Le malade, obnubilé par ces histoires d'urée dont parlent les curistes comme aux débuts de l'invention des appareils à mesurer la tension artérielle ils parlaient de celle-ci, fut persuadé que son état avait sérieusement empiré.

» Moi-même, en voyant la constante si basse et l'azotémie en progression, je fus quelque peu interloqué. La compétence du chimiste et le soin qu'il mettait à ses analyses étaient au-dessus de tout soupçon. Il apparaissait clairement que, si le taux de l'azotémie avait augmenté, c'était parce que le plasma s'était chargé d'acide urique par suite de la résorption de celui précipité dans les tissus, car n'oublions pas que l'accès de goutte est une crise de résorption d'un dépôt goutteux et non de fixation, comme on l'a cru longtemps. Quant à la constante, sa baisse était due à une augmentation très sensible de la concentration de l'acide urique urinaire. Étienne et Vérain, de Nancy, ont signalé également cette chute de la constante, qu'ils ont vue coïncider avec les premières manifestations d'une fluxion goutteuse. Son mécanisme ne devait être élucidé que plus tard.

» Un mois environ après le début de l'accès de goutte, les éliminations uriques urinaires étaient encore supérieures à ce qu'elles étaient lorsque je vis pour la première fois le malade, mais l'azotémie hypobromite n'était plus que de 0,42, et la constante était remontée à 0,068 ; l'uricémie plasmatique était de 0,069. Des faits identiques ont pu être observés maintes fois depuis. »

Sans tenir compte des interprétations pathogéniques qui suivent ces constatations et suivant lesquelles Finck invoque, sans aucune raison valable d'ailleurs, le rôle de l'équilibre végétatif, dans le sens d'une sympathicotonie, sous prétexte que ces accidents s'effacent par une médication vago-mimétique. On peut, en effet, lui opposer la constatation de l'absence de ces azotémies dans les syndromes sympathicotoniques typiques.

Les arguments qui plaident, par contre, en faveur de la participation hépatique sont les suivants :

Les corps dosés par l'hypobromite de soude sont, d'après mon collègue le professeur Polonovski :

92 p. 100 de l'urée environ ;
des acides aminés et des polypeptides ;
de la tyramine et de l'histamine ;
l'ammoniaque en totalité ;
et de la créatine.

Or, sauf la créatine, toutes ces substances azotées sont uréifiables, et leur transformation peut être assurée par le foie.

Erwin Becher (1), pour le sujet bien portant, nous donne ainsi l'équilibre azoté non colloïdal du sang :

	En mgr. p. 100.
Azote total non protéique	30
Azote urée	15
— des amino-acides libres	7
— — combinés	3
— de la créatine	1,5
— de la créatinine	0,5
— de l'acide urique	1
	28

Dans cette énumération, les amino-acides viennent pour 10 sur 30, ce qui est un chiffre considérable. Or l'hypobromite dégage de l'azote d'une partie de ces amino-acides.

Par contre, le xanthydrol ne dose que l'urée sans aucune substance surajoutée. La différence entre l'urée hypobromite et l'urée xanthydrol formée en majorité de substances uréifiables permet donc d'évaluer approximativement le potentiel uréogénique du foie.

LA PERSONNALITÉ SPÉCIALE DE LA PETITE AZOTÉMIE HÉPATIQUE

Il existe plusieurs types d'azotémie hépatique, qu'il nous faut distinguer de cette azotémie que nous étudions :

1° **L'AZOTE RÉSIDUEL.** — L'azote résiduel se mesure avec la formule : N total (au kjeldahl) — N xanthydrol = N R. Dans cette formule, l'azote total est toujours plus élevé que l'azote hypobromite, car il contient la totalité de l'azote non protidique du plasma. Chauffard et P. Brodin ont, autrefois, montré que l'azote résiduel permettait d'évaluer d'une façon précise le potentiel fonctionnel du foie. Réeemment, W. Nonnenbruch (2) confirme cette manière de voir en écrivant : « *Der Residual-N-Anstieg est für die Leber, was der Harnstoffanstieg für die Niere ist.* » Récemment, avec Erkeletyan (3), en étudiant l'azote résiduel des tuberculeux pulmonaires en évolution, c'est encore cette interprétation que nous avons adoptée pour en expliquer les raisons.

L'azote résiduel constitue un mode d'exploration fonctionnelle du foie,

(1) Erwin Becher, *Klinisch-chemische Blut und Harndiagnostik*, 3e édit. 1941.

(2) W. Nonnenbruch, Ueber Azotämien (*Méd. Klinik*, 1935, n° 4) ; Ueber die Klinische Bedeutung der Reststickstoffbestimmung und die extrarenalen Azotämien (*Zeitschr. f. Klinische Medizin*, **131**, 4 et 5, 1937) ; Die extrarenale Nierensyndrom (*Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, **189**, 1, p. 62 1941).

(3) N. Fiessinger et Erkeletyan, L'azote résiduel dans la tuberculose pulmonaire (*Progrès médical*, 10 février 1943, p. 50).

dont l'imperfection ne peut venir que de l'erreur technique en moindre possible au micro-kjeldahl. En tout cas, normalement, cet azote résiduel atteint par litre 0,20, tandis que l'azote hypobromite-azote xanthydrol dépasse rarement normalement 0,10 ou 0,15.

Mais, si la différence technique explique la différence de chiffre, elle n'en apporte pas moins la preuve que l'azote hypobromite en surplus exprime le taux azoté d'insuffisance hépatique.

2° L'AZOTE POLYPEPTIDIQUE. — J'ai montré, avec M. Herbain, H.-R. Olivier et René Lançon, qu'au cours des grandes insuffisances hépatiques des ictères graves ou des cirrhoses, à la période terminale des affections rénales, il est possible, par la différence entre l'azote du filtrat trichloracétique et l'azote du filtrat phosphotungstique, de doser une partie des grosses molécules des polypeptides. Cet azote rentre certainement dans la somme des azotes résiduels. Mais il ne se montre à un taux anormal que dans les grands troubles fonctionnels du foie. On ne peut établir aucune corrélation entre l'azote polypeptidique et la petite azotémie hépatique.

3° L'AZOTÉMIE PAR SURCHARGE EXOGÈNE. — Il est possible d'observer une azotémie hépatique en dehors de toute altération fonctionnelle rénale par surcharge protéique alimentaire. Le professeur Roch (1), de Genève, a insisté sur ces faits. Ils sont d'ailleurs exceptionnels en raison de l'équilibration facile du milieu intérieur par la sécrétion rénale. Pour qu'on puisse les observer, il est nécessaire, comme le remarquent J. Castaigne et J. Chaumerliac (2), que cette sécrétion rénale subisse une déchéance passagère mais certaine. Dans ce cas, il y a à l'origine de cette azotémie uréique, portant aussi bien sur l'azote xanthydrol que sur l'azote hypobromite, une exagération fonctionnelle du foie, une hyperhépatie. Cette notion, ajoute Roch, est importante pour l'établissement d'un pronostic : « Tel gros mangeur à foie hypertrophié, tel ictérique pourront avoir tous deux de l'hypercholie, de l'hyperazoturie et un certain degré d'azotémie, sans que leur vie soit compromise à bref délai. Tel autre, avec atrophie de son foie, ne survivra pas longtemps. » De Bersaques et A. Bérat (3) font des constatations du même ordre.

4° L'AZOTÉMIE PAR SURCHARGE ENDOGÈNE. — Au cours des infections aiguës, comme la fièvre typhoïde ou la pneumonie, de même au cours de la phase postopératoire, on peut observer des azotémies complexes où

(1) M. Roch, Le rôle du foie dans l'azotémie (*Rapport aux Journées médicales d'Évian*, septembre 1929).

(2) J. Castaigne et J. Chaumerliac, Les azotémies extrarénales dues à l'ingestion exagérée d'aliments azotés (*Le Journal médical français*, XXII, 9 septembre 1933, p. 295).

(3) De Bersaques et A. Bérat, Hypérurémie et hyperuricémie chez les hépatiques (*Journal belge de gastro-entérologie*, n° 1, janvier 1938).

la surcharge des autolyses endogènes constitue la raison déterminante. Duval et Goiffon établissent une comparaison entre l'azotémie post-opératoire et le taux de la polypeptidémie, et en tirent des indications pronostiques quand le second prime la première. Ce sont aussi des azotémies où le foie joue le rôle prédominant, en assurant l'hyperproduction en urée que le rein ne suffit pas à éliminer.

5° **L'AZOTÉMIE HÉPATO-RÉNALE.** — Nonnenbruch, dans ce qu'il appelle le syndrome hépato-rénal, distingue trois ordres d'azotémie :

Azotémie.	*Azote uréique.*	*Azote résiduel.*
I	Élevé.	Normal.
II	Normal ou diminué.	Élevé.
III	Élevé.	Élevé.

Dans cette classification, toute schématique, l'azote résiduel exprime la déficience fonctionnelle du foie, comme l'azote uréique évalue la déficience rénale. Aussi, dans le coma hépatique, comme les deux facteurs peuvent intervenir, on peut observer surtout les azotémies II et III suivant les cas. Dans ce cas, l'azote résiduel s'élève en grande partie sous l'apport polypeptidique, car les constatations de Nonnenbruch sont toutes terminales. Elles s'éloignent donc comme les polypeptidémies, et pour la même raison, de la petite azotémie hépatique que nous étudions.

RAPPORT DE LA PETITE AZOTÉMIE HÉPATIQUE AVEC LES AUTRES AZOTÉMIES EXTRARÉNALES

Les autres azotémies extrarénales ont surtout pour cause deux déficits. On peut, en effet, distinguer :

Les azotémies par manque d'eau ;

Les azotémies par manque de sel.

a. **LES AZOTÉMIES PAR MANQUE D'EAU.** — Les oliguries, sous l'effet de l'impossibilité d'une concentration urinaire de l'urée au-dessus de 45 grammes par litre, peuvent engendrer une azotémie uréique par impossibilité d'assurer le rejet de l'urée normale, malgré que le rein soit normal. Je vous répète la formule mathématique. Si un rein normal ne peut éliminer plus de 45 grammes d'urée par litre d'urine, dans le cas où il ne dispose que de 250 grammes d'urine à éliminer, il ne peut éliminer que $\frac{45}{4} = 11^{gr},2$. Si les déchets organiques dépassent ce taux, il y aura rétention d'urée sanguine pour le surplus. Et ceci d'autant plus facilement que ce manque d'eau finit par entraîner un trouble lésionnel des reins. Ce sont les azotémies extrarénales des :

Azotémie d'apport : vomissements incoercibles, péritonites, occlusions intestinales ;
Azotémies de rejet : diarrhées profuses, dysenteries, fièvre typhoïde, choléra ;
Azotémie des fixations d'eau : asystoliques, œdèmes de carence, cirrhoses avec ascite et œdèmes.

b. **LES AZOTÉMIES PAR MANQUE DE SEL.** — Ce sont les azotémies de Rathery. Pour que ces azotémies soient nettement extrarénales, il ne suffit pas qu'elles s'associent à une chloropénie, mais aussi à une réserve alcaline haute. Elles peuvent résulter, comme les azotémies extrarénales, d'une anomalie d'apport ou de rejet :

Azotémies d'apport : ce sont aussi les vomissements, les occlusions intestinales que l'on retrouve pour le manque d'eau, mais aussi c'est l'abus de la privation de sel chez certains sujets n'étant pas atteints de lésion rénale, comme certains diabétiques de Blum (de Strasbourg).
Azotémie de rejet : ce sont les transpirations profuses et les diarrhées abondantes et durables qui agissent comme agent de privation de sel, comme elles ont agi par manque d'eau ; ce sont enfin les grandes brûlures.

Dans toutes ces azotémies, comme dans la petite azotémie hépatique, il n'existe aucune preuve de lésion rénale, ni albuminurie, ni hypertension artérielle. Il suffit de rendre d'ailleurs ce qui manque, eau ou sel, pour voir disparaître l'azotémie. Seulement, dans les cas que nous étudions, il n'y a jamais eu ni manque d'eau, ni manque de sel.

LES FONCTIONS RÉNALES DANS LA PETITE AZOTÉMIE HÉPATIQUE

Suivant nos malades, nous avons plus ou moins multiplié nos examens de contrôle, ils furent constamment et systématiquement négatifs. La réserve alcaline s'est montrée normale, de même les épreuves de traversée aqueuse, dilution et concentration, de même l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine. Les urines ne contiennent jamais ni globules rouges, ni cylindres granuleux ou granulo-graisseux. Seule, la constante d'Ambard, sous l'effet de l'élévation de l'azote hypobromite, s'élève d'une façon anormale à 0,10 ou même 0,12. Mais cette majoration ne signifie rien, puisqu'on la corrige facilement en utilisant le dosage au xanthydrol pour l'urée du sang.

La différence entre l'urée hypobromite et l'urée au xanthydrol est constante à l'état normal, mais ne dépasse que rarement 0,10 ou 0,15, tandis que, dans l'azotémie que nous étudions, le dépassement de l'urée hypobromite sur l'urée xanthydrol atteint 0,20 ou même 0,25. C'est la seule anomalie constatée, et c'est la raison pour laquelle l'azotémie hypobromite est nettement anormale, tandis que l'azotémie xanthydrol est entièrement normale.

Or j'ai suivi 15 de ces malades durant dix ans, en explorant tous les ans ou tous les deux ans leurs fonctions rénales, sans observer la moindre

anomalie fonctionnelle permettant, pendant ces longues périodes, d'affirmer l'existence d'une lésion évolutive rénale.

LES FONCTIONS HÉPATIQUES DANS LA PETITE AZOTÉMIE HÉPATIQUE. — On pourrait me demander pourquoi j'ai classé cette petite azotémie comme la traduction d'un trouble hépatique. C'est que, d'une part, la preuve m'est apportée par la nature des substances chimiques, pour la plus grande partie uréifiables, qui constituent le surcroît de l'azote hypobromite. J'ai suffisamment insisté sur celles-ci pour n'y pas revenir. D'autre part, le foie de ces malades est augmenté de volume et se sent nettement au-dessous du rebord costal. Ce sont des insuffisants digestifs à foie congestif. Seulement, ces malades restent de petits hépatiques qui continuent à s'alimenter. Cette alimentation explique que, chez les grands hépatiques (ictère d'hépatite, cirrhose), qui mangent peu, la déficience uréogénique tasse, en quelque sorte, le taux de l'urée sanguine et par là fait passer l'urée hypobromite dans les taux normaux.

Si donc nous avons affaire à de petits hépatiques, il ne faut pas nous étonner que tous les signes d'insuffisance fonctionnelle puissent faire défaut. Les concentrations galactosuriques fractionnées, le rose bengale, la courbe glycémique sont normaux. L'urobilinurie manque. La bilirubinurie oscille à peine au-dessus des chiffres normaux. En somme, aucun signe de laboratoire ne confirme fortement le trouble hépatique, et l'on comprend que certains auteurs, comme Finck, fassent intervenir une sympathicotonie, c'est-à-dire un trouble nerveux incontrôlable et incertain.

LA PREUVE DE LA GUÉRISON

La guérison de cette petite azotémie, même pour l'azote hypobromite, s'obtient facilement. Il suffit de mettre ces sujets au repos, de les alimenter normalement, même avec des protides, pour voir ces malades retrouver une meilleure mine, une santé plus solide, une azotémie moins haute. Une cure alcalino-sodique, par exemple, ou un séjour en montagne par temps de neige complètent parfaitement le traitement.

Depuis plus de vingt ans, j'ai observé de nombreux sujets dont l'orientation avait été ainsi mal établie sur les bases d'un signe de laboratoire d'interprétation difficile. Ces faits ne rentrent pas dans le groupe des azotémies uréiques extrarénales, car il ne s'agit d'azotémie uréique que par la faute de l'imperfection du dosage à l'hypobromite. Le médecin doit connaître ces faits pour ne pas commettre des erreurs grossières.

LA DYSTONIE GASTRIQUE [1]

S'il est une maladie qui existe et dont l'absence de critère radiologique semble nier l'existence, c'est bien ce que j'ai appelé la dystonie gastrique. Elle était, certes, connue avant la description que j'en ai donnée, et les faits que l'on observait étaient classés sans discrimination dans le vaste et imprécis compartiment des dyspepsies nervo-motrices. J'en ai précisé les caractères en 1926 en langue française (2) et en 1934 en langue anglaise (3). Dans cette maladie, nous voyons s'associer les signes fonctionnels à des signes de la contractilité, à des signes secondaires d'hypersécrétion chlorhydrique, et l'examen radiologique ne fait constater qu'un estomac normal comme disposition, comme contours et comme motricité. C'est donc le type par excellence de la maladie fonctionnelle de l'estomac. J'en ai observé de nombreux exemples, et c'est de cette expérience personnelle dont je vous parlerai, tout en mettant en relief ce qu'il peut y avoir de nouveau et d'intéressant dans cette conception morbide.

LA NOTION DU TERRAIN

On observe très peu cette maladie dans la population ouvrière et paysanne ; elle appartient à une classe spéciale de sujets, des nerveux, des intellectuels ; c'est une maladie de clientèle et non une maladie d'hôpital. Nous la rencontrons le plus souvent chez les jeunes, à partir de dix-huit ans, jusqu'à la quarantaine ; elle se montre très rare chez les sujets âgés. On l'observe beaucoup plus souvent chez les hommes que chez les femmes. Comme professions, ce sont toujours des nerveux à petite base anxieuse, étudiants, médecins, avocats, membres de l'enseignement, certains hommes d'affaires et industriels ; dans la petite bourgeoisie, instituteurs, professeurs, sténodactylographes, etc. Cette sélection très spéciale va nous apporter une des signatures de la maladie. Elle va débuter à la suite d'un surmenage ou d'une épreuve émotive, c'est bien pourquoi elle se montre si souvent chez les étudiants et à certaines époques de

(1) Leçon du 14 mai 1944.

(2) N. FIESSINGER, La dystonie gastrique (*Journal des praticiens*, 30 janvier 1926, p. 73).

(3) N. FIESSINGER, Gastric dystonia and cellulose deficiency (*The Review of Gastroenterology*, I, n° 4, décembre 1934, p. 280-288).

leur existence. Je n'ai jamais trouvé à l'origine une maladie infectieuse, ou même une lésion parenchymateuse, cependant, dans certains faits, j'ai vu débuter les accidents après un ictère bénin. Parfois, une cause mécanique intervient sous la forme de maladies dentaires ou de pièces dentaires mal consolidées qui gênent la mastication. Quand le syndrome est établi, il évolue avec une constance symptomatique qui s'étale sur la journée entière. La voici, telle que nous l'avons vue se manifester le plus souvent.

LA JOURNÉE DU DYSTONIQUE GASTRIQUE

Commençons cette journée au repas de midi. Le dystonique est un petit mangeur, mais aussi un mauvais mangeur, il mange vite et mastique mal. C'est un inquiet, toujours pressé, d'ailleurs il n'a pas d'appétit, depuis longtemps il s'est condamné à un régime de purées, pâtes et compotes. Avec une extrême facilité, il se soumet à toutes les fantaisies des régimes sévères. Il limite ses boissons; on lui a souvent prescrit de ne pas boire pendant ses repas. Alors il ne boit presque plus.

La pesanteur du repas. — Le repas terminé, les malheurs commencent. Malgré la frugalité du repas, une lourdeur se manifeste. Souvent, un sommeil irrésistible enfonce le sujet dans un fauteuil. La tête est lourde, l'estomac est lourd. C'est une sensation de pesanteur pénible, avec un gonflement inusité de l'épigastre. Il faut dégager la ceinture, et cependant quel repas petit et léger! Le fait est incompréhensible. Tous les jours, il en est ainsi. Et l'après-midi se passe avec cette même sensation de pesanteur. Si nous cherchons à en préciser les caractères, nous apprenons qu'il ne s'agit pas d'une douleur, pas d'une brûlure, mais bien de la sensation d'un poids inusité, avec gonflement de l'épigastre. Aérophagie, a-t-on dit, mais le malade insiste bien sur le fait que c'est plus lourd que de l'air.

La fatigue de 5 heures. — Nous atteignons avec difficulté 5 heures. Si le sujet a été repris par ses occupations, il sent moins vivement sa gêne, mais il n'a pas de courage au travail, son attention flotte, il travaille mal. A 5 heures, un autre phénomène apparaît sous forme d'une fatigue extrême. Les jambes sont coupées; s'il marche, il doit s'asseoir. Un de mes malades se plaignait amèrement d'être à cette heure dans l'obligation de s'asseoir sur un banc dans la rue. Est-il pressé ? Rien ne compte, il doit se reposer. Cette fatigue invincible apparaît au moment où la pesanteur épigastrique se fait moins pénible. Elle dure environ une heure, puis disparaît.

Mais, à ce moment, surviennent des renvois acides, des régurgitations parfois, rarement des vomissements. L'estomac ne se libère pas : « il est toujours plein », et c'est dans cet état que nous arrivons au repas du soir.

Le peu d'appétit au repas du soir. — Celui-ci est encore plus limité que celui de midi. L'appétit manque et, avec l'appétit, la bonne humeur. C'est tristement, « le nez dans son assiette », que le dystonique avale son potage, son légume et un maigre dessert. Après le repas, il se sent un peu mieux, mais l'estomac est de nouveau bourré et lourd.

La mauvaise nuit. — La nuit n'apporte pas de repos. Notre malade s'endort assommé et, quelques instants après, se réveille en sursaut, en proie à un cauchemar, il a souvent proféré un cri angoissé. Sa nuit est ensuite mauvaise, il se réveille plusieurs fois. A chacun de ses réveils, il se sent la tête lourde, parfois nettement douloureuse.

Le matin pitoyable. — Au matin de bonne heure, le voilà réveillé. Sa tête est douloureuse, sa langue saburrale, il a un goût amer dans la bouche et, comme souvent il ressent une vague douleur à la pression sous le rebord costal droit, il incrimine son foie. C'est ainsi qu'il commence sa journée. Son teint est terreux, les yeux cernés expriment une grande fatigue. On saute le repas du matin le plus souvent, à cause d'une inappétence absolue. La matinée, avec cet estomac vide, paraît meilleure. On arrive au repas de midi, et le cycle recommence.

Voilà la journée du dystonique; nous verrons que les symptômes se tiennent : lourdeur, fatigue, acidités, inappétence, cauchemars, céphalée, langue saburrale, et dépendent du même processus.

LES SIGNES PHYSIQUES

L'examen est attiré soit vers l'estomac, soit le plus souvent vers le foie. Beaucoup de médecins, ignorant cette maladie fonctionnelle, se laissent influencer par la négativité de l'examen radiologique et par le teint terreux de ces malades, et incriminent le foie. Examinons ce malade vers quatre à cinq heures après son repas, c'est la période asthénique la plus pénible. L'estomac est nettement clapotant et semble encore contenir la grande partie de son repas. A l'auscultation du pylore, les bruits pyloriques sont rares et retardés par rapport à l'excitation cutanée. Il existe souvent un point douloureux solaire. Mais on ne découvre aucune douleur à la palpation au niveau de l'estomac, à peine une sensibilité anormale diffuse.

Le foie est souvent un peu augmenté de volume, mesurant 13 à 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Il est, de plus, nettement sensible à la palpation. Cette légère congestion hépatique, qui reste passagère et véritablement épisodique, ne fait que traduire la participation secondaire du foie, qui tient elle-même sous sa dépendance le subictère urobilinurique de ces sujets.

Dans certains cas, la vésicule est douloureuse à la pression. Il ne s'agit pas d'une cholécystite, mais seulement de douleur vésiculaire secondaire

et sans aucune signification lésionnelle, comme le prouve d'ailleurs l'absence de continuité de ce symptôme.

On voit combien est sobre en enseignements l'examen de ces malades.

Je passe sur la forte alcalinité des urines quatre à cinq heures après les repas, pouvant aboutir à une précipitation massive des phosphates. Cette alcalinité n'existe plus le plus souvent une à deux heures plus tard.

Reste enfin le signe primordial, celui que le malade nous signale avec insistance : une langue constamment et profondément saburrale, la langue que l'on ne peut nettoyer et qui s'accompagne toujours d'une haleine forte, malgré tous les lavages, brossages et soins que le malade ne manque pas de pratiquer.

Avec cela, ce malade maigrit régulièrement de 1 à 2 kilogrammes par mois, se plaint de faiblesse, de courbature, de douleurs dorsales, autant de symptômes qui tendent à égarer le diagnostic et à faire incriminer le trouble fonctionnel du foie.

L'INFLUENCE DU DÉPART

Un des faits les plus curieux réside dans l'amélioration subite qui apparaît au changement. Notre sujet doit, pour une raison quelconque, quitter sa table coutumière; il est surpris de pouvoir faire sans inconvénient les plus extraordinaires écarts de régime. Il peut manger de tout sans inconvénient. Pas de pesanteur, pas de gonflement, pas de fatigue. Tout passe, il se sent guéri, et cette guérison s'est produite en quelques heures. C'est ainsi qu'un de mes malades m'avouait n'avoir jamais bien digéré qu'en wagon-restaurant. J'en ai connu qui supportaient des dîners pantagruéliques d'affaires dans les meilleurs restaurants. Il passe quelques jours à la campagne, tout va bien. Seulement, voilà où se corse sa maladie : quand il rentre chez lui, il faut à peine quarante-huit heures pour que toute sa maladie reparaisse, avec tous ses symptômes, avec toutes ses étapes, avec toutes les stations de ce pénible calvaire. J'ai souvent dit, en manière de boutade, que la dystonie était une curieuse maladie, elle appartient au foyer; quand le malade voyage, elle ne le suit pas; quand il revient, elle est là qui l'attend à sa table. C'est une maladie qui peut se détacher du malade. Je sais bien que tout cela est merveilleux, mais c'est la stricte vérité, et je vous en expliquerai les raisons.

L'ÉVOLUTION A REPRISES

La dystonie gastrique guérit facilement, mais aussi rechute avec non moins de facilité. Je connais certains malades qui en sont à leur cinquième rechute. A la longue, certes, le malade apprend à se soigner, mais à la moindre inquiétude, au moindre ennui, au moindre surmenage, il voit s'établir avec la même précision toutes les étapes de sa vie quotidienne.

COMPLICATIONS

Il en résulte que des complications peuvent apparaître. Après cinq ans de dystonie gastrique, j'ai vu s'organiser un *ulcère gastrique*, généralement de la petite courbure. La symptomatologie devient douloureuse, plus cyclée autour de l'horaire digestif; des vomissements apparaissent, et parfois des gastrorragies.

C'est rarement un *cancer de l'estomac* qui émerge, avec son anorexie, ses caractères moins capricieux, plus réguliers et plus rigoureusement spécifiques, puis avec ses vomissements aqueux ou alimentaires, mais non acides.

Le plus souvent, deux complications se groupent avec la dystonie :

La *constipation* d'abord, sous l'effet de la restriction alimentaire cellulosique ou globale; on la traite avec des pilules drastiques qui ne font qu'accentuer le trouble gastrique, et ainsi s'établit un véritable cercle vicieux.

La *cachexie restrictive* ensuite. Les sujets, restreignant leur alimentation progressivement, sous la pression de conseils médicaux d'abord, puis par leurs propres tendances, maigrissent de plus en plus et deviennent de véritables cachectiques qu'on peut par erreur considérer comme des cachexies hypophysaires (1).

Mais constipation, cachexie restrictive sont si étroitement intriquées dans l'évolution de la dystonie qu'on peut les considérer presque comme des symptômes de la dystonie gastrique.

POURQUOI NOUS DISONS : NON ATONIE, MAIS DYSTONIE GASTRIQUE

L'ARGUMENT RADIOLOGIQUE. — Nous avons souvent examiné et fait examiner ces sujets par la radioscopie. Tous les arguments plaidaient en faveur d'un retard de la digestion gastrique : la pesanteur, le gonflement et les régurgitations tardives. Le phénomène atonique dominait, et seules devaient nous inciter à la réflexion l'influence du départ et la disparition facile des accidents sous l'effet du changement de milieu. Or l'examen radiologique, après ingestion de lait baryté, montre un estomac libre de tout liquide à jeun, se distendant facilement, mais sans atonie; les ondes contractiles se manifestent rapides, profondes et efficaces, si bien que l'évacuation de la baryte se produit normalement, sans liquide résiduel. Bien entendu, on n'observe pas de niches d'ulcus, ni d'images lacunaires. En somme, l'estomac est normal et évacue normalement son repas baryté. A l'opposé de cette constatation, nous aurons les renseignements fournis par l'*auscultation du pylore pendant la digestion du repas normal* (2). Normalement, après percussion de l'estomac dans la région

(1) N. FIESSINGER, *Diagnostics difficiles*, Masson, édit., 1944, p. 337.

(2) N. FIESSINGER, L'auscultation du pylore (*Journal des praticiens*, 18 juin 1927; *Les Explorations fonctionnelles*, Masson, édit., 1937, p. 33).

épigastrique, on entend, en appliquant le pavillon du stéthoscope souple au niveau du pylore, quelques minutes plus tard, un bruit pylorique formé d'un véritable piaulement, plus intense, plus prolongé que le borborygme intestinal. Sous le contrôle radiologique, en position couchée, on établit, comme je l'ai fait avec Albert Delaigue et Georges Hutet (1), un rapport très précis entre ce bruit et le passage de la baryte au niveau du pylore. Or, chez les dystoniques gastriques, on observe toujours, dans cette épreuve, le retard, l'espacement, ou même l'absence de bruit pylorique, et cependant la percussion révèle un clapotage étendu qui prouve, six à huit heures après le repas, une réplétion gastrique qui résulte d'une absence de contraction normale du muscle gastrique.

C'est à cause de cette contradiction, contraction normale pour un repas baryté et contraction anormale pour un repas normal, que nous avons préféré le mot dystonie à celui d'atonie. L'estomac se contracte mal, d'une façon irrégulière et avec une fantaisie déconcertante. Insistons sur cette fantaisie : le repas baryté est un repas lourd, le repas normal est un repas léger; il se contracte bien pour le premier, mal pour le second.

LES CONSÉQUENCES DE CETTE MAUVAISE CONTRACTION GASTRIQUE

La sensation de pesanteur et de gonflement, les déglutitions d'air constituent des symptômes et des conséquences de cette mauvaise contraction gastrique. Il en résulte une stagnation, l'estomac ne se vide pas. Il semble qu'il s'endort. Mais, pendant ce temps, la sécrétion gastrique continue; il en résulte une hyperacidité secondaire de stagnation, d'où les brûlures ou les régurgitations acides de 5 heures.

L'ASTHÉNIE DE LA VAGUE ALCALINE. — Cette sécrétion acide tardive explique la fatigue de 5 heures. Si nous examinons les urines durant cette période de fatigue, nous les trouvons souvent laiteuses, sous l'effet de la précipitation des phosphates. Il suffit, pour s'en convaincre, d'ajouter quelques gouttes d'acide nitrique pour les voir s'éclaircir entièrement. Cette précipitation de phosphates est due à la forte alcalinité de cette urine, son *p*H atteint 7,2 ou 7,4. Il se produit donc une alcalose massive des urines. Cette alcalose traduit l'importance de la sécrétion acide de l'estomac. Cette alcalose urinaire pendant le repas fut découverte par Bence Jones en 1849. Ce phénomène, nommé par Roberts, en 1859, « vague alcaline » (*alkalin tide*), a été considéré comme une élimination compensatrice de bases par le rein, corrigeant une perte d'ions acides par la sécrétion gastrique, afin de maintenir l'équilibre acido-basique normal du sang.

(1) N. Fiessinger, A. Delaigue et G. Hutet, L'auscultation gastrique sous le contrôle radioscopique (*Journal des praticiens*, **45**, n° 34, 22 août 1931).

En somme, l'ion Cl, emprunté au chlorure de sodium, libère un ion Na qui, s'éliminant par les urines, les alcalinise et, de la sorte, précipite les phosphates. Récemment, Denolin (1), malgré qu'il montre l'inconstance de la vague alcaline pendant la digestion normale, malgré qu'il prouve la complexité du déterminisme de cette alcalinisation des urines, malgré qu'il demande des contrôles sur le débit acide de la muqueuse gastrique, ne nie pas que, dans les formes pathologiques de la sécrétion gastrique, sous l'effet de la stagnation motrice, l'alcalose urinaire à développement horaire en puisse être la conséquence. On en a la preuve dans l'analyse concomitante du suc gastrique, qui montre une acidité chlorhydrique qui s'élève à 2 grammes et à 2gr,50. Au demeurant, il s'agit d'un phénomène passager. Deux heures plus tard, le *p*H urinaire tombe à 6,4, 6,8 et le trouble disparaît spontanément. A cette époque, l'estomac a évacué son résidu, comme le prouvent la disparition du clapotage, des régurgitations, et au besoin le tubage gastrique.

On comprend que, sous l'effet du bouleversement métabolique que constitue cette vague alcaline et qui se traduit, comme le montre Mach (de Genève), par une élévation de la réserve alcaline et consécutivement par une hypochlorémie passagère, il puisse en résulter cette asthénie passagère sur laquelle nous avons insisté. L'alcalose, en effet, engendre généralement une fatigue générale avec vagotonie. L'intervention certaine de la vague alcaline dans ce syndrome fonctionnel prouve que tout n'en est pas uniquement nerveux.

DIAGNOSTIC DE LA DYSTONIE GASTRIQUE

Malgré l'objectivité du syndrome gastrique que nous venons de décrire, il est nécessaire de revenir avec soin sur tous les symptômes et d'observer ces malades pendant une période longue, de façon à éviter une erreur diagnostique.

La *dyspepsie chronique* banale a plus de continuité, ne présente pas cette symptomatologie aussi parfaitement cyclée, ne s'observe pas chez les mêmes malades et suit, le plus souvent, des excès alimentaires ou alcooliques.

L'*ulcère de l'estomac* a pour lui la périodicité des douleurs, leur caractère nettement défini, leurs irradiations, la spécificité des procédés qui les calment ; le *cancer*, son âge plus avancé, la progressivité de son anorexie, sa pâleur, son amaigrissement, son achlorhydrie et la perception d'une masse tumorale. Tous les deux s'affirment par des images radiologiques sur l'importance desquelles il est inutile d'insister. J'ai bien souligné l'intégrité complète radiologique de l'estomac dans la dystonie gastrique.

(1) H. DENOLIN, La vague alcaline post-prandiale (*Revue belge des sciences médicales*, t. XIV, septembre-octobre 1942, n° 8, p. 288).

Sous le prétexte que cet examen radiologique reste négatif, je vois souvent ces malades classés comme des *insuffisants hépatiques* ou des vésiculaires, vésicules calculeuses ou vésicules de stase. Certes, ils sont souvent subictériques, leur foie est parfois douloureux, leur vésicule quelquefois sensible, mais, si l'on suit avec soin leur histoire, elle se distingue par sa curieuse fantaisie, par la dominante gastrique, par la périodicité de la fatigue de 5 heures. Je ne nie pas que certaines dystonies gastriques puissent s'observer au cours de certaines cholécystites, mais c'est un fait exceptionnel, dont le diagnostic n'est possible qu'après une observation prolongée.

Reste, enfin, une erreur souvent commise, celle de l'*appendicite chronique*. Peut-être parce que l'on ignore tout de la symptomatologie de la dystonie gastrique! Le point de Mac Burney n'est pas douloureux, et si, malgré tout, on enlève l'appendice, l'amélioration obtenue n'est que passagère. La dystonie gastrique reparaît, avec tous ses symptômes, au retour au foyer.

LES RAISONS PSYCHIQUES DE LA DYSTONIE GASTRIQUE

Je voudrais maintenant vous exposer comment j'explique le déterminisme curieux de ce syndrome.

LA DYSTONIE GASTRIQUE EST DUE A UNE INHIBITION PASSAGÈRE DE LA CONTRACTION GASTRIQUE. — On en a des preuves multiples : le retard de l'évacuation gastrique du repas normal, le clapotage tardif, l'acidité secondaire. Cette inhibition musculaire correspond à un état fonctionnel essentiellement passager dû à une anomalie de l'innervation gastrique. Certes, la tachyphagie joue un rôle, mais cette tachyphagie n'est ni constante, ni suffisante pour déterminer une telle paresse musculaire. L'aérophagie fréquente n'est qu'une conséquence et non une cause. Et, s'il y a une ptose gastrique, celle-ci précède la dystonie, persiste après sa guérison, et le port de ceintures et de pelotes n'apporte que des rémissions passagères et éminemment d'origine suggestive. Il faut chercher à la dystonie gastrique une raison plus élevée. Pourquoi obéit-elle à l'influence du départ ? Pourquoi disparaît-elle au repas anormal, irrégulier, en dehors du milieu coutumier, le repas que j'ai souvent dénommé le repas révolutionnaire, pour en désigner le caractère inattendu et vraiment paradoxal ? C'est qu'à mon avis il y a, dans le déterminisme, une part importante du subconscient. La dystonie gastrique est une maladie du subconscient. Sous l'effet de la monotonie de la vie coutumière chez un anxieux dont la vie intérieure est bouleversée par le surmenage, l'émotivité, la vibrance anormale aux influences extérieures, il résulte comme une diminution du potentiel nerveux de ses fonctions organiques intermittentes, et la fonction motrice gastrique rentre dans ce cadre.

L'estomac dort parce que l'influx nerveux se dépense ailleurs. J'ai souvent, pour expliquer à mes malades ce qui se passait, employé une comparaison vulgaire : « Vous avez vidé les accumulateurs de votre innervation gastrique. » La preuve réside dans l'influence du départ. Quand le malade voyage, quand il change de milieu, il se produit une équilibration plus facile, les fuites disparaissent et la contractilité normale reparaît. Si le sujet organise sa vie, l'automatise avec régularité, le trouble disparaît. C'est ce qui me fait dire : « La dystonie gastrique n'est pas une maladie de l'organe, c'est un désordre du subconscient. » Combien de fois en ai-je vu guérir avec la brusque cessation d'un ennui, ou d'une difficulté, avec un succès dans un examen, avec un changement complet de vie, quand elle est plus matériellement occupée et moins psychiquement surmenée ! C'est la raison qui limite cette maladie à certaines personnes, à certaines classes, à certains milieux. Maintenant, reprenez tous les symptômes, et vous les verrez s'enchaîner les uns aux autres : le rôle de la vie coutumière, la base anxieuse, permanente, la pesanteur, le retard de digestion, la fatigue de 5 heures, les cauchemars, le matin pitoyable, l'influence du départ et l'évolution à reprises. Vous comprendrez que la maladie appartient aux jeunes et ne se rencontre pas chez les vieux, et enfin vous comprendrez les directives et les nuances du traitement.

COMMENT EN INSTITUER LE TRAITEMENT ?

Celui-ci est complexe, autant médicamenteux que diététique et que physiothérapique.

La médication doit en être simple, parce qu'elle joue un rôle secondaire. Je me contente le plus souvent de prescrire cinq jours par semaine, trois semaines par mois, avant les deux repas, X gouttes de teinture de belladone ou de teinture de jusquiame : et après les deux repas une petite poudre alcalino-terreuse, par exemple une demi-cuillerée à café dans un peu d'eau :

Sucre	60 grammes.
Magnésie calcinée	40 —
Carbonate de chaux	20 —

Je ne conseille pas l'administration de cette poudre au moment de la phase d'hyperacidité tardive. A cette époque, il faudrait pouvoir activer la contraction gastrique, et l'on ne possède pas une influence médicamenteuse assez spécifique.

Les mesures diététiques consistent dans des conseils multiples : 1° manger lentement en mastiquant avec soin ; 2° un régime chargé en déchets végétaux qui, par leur cellulose, activent la contraction gastrique : des légumes verts en branches, des légumes farineux écrasés, mais non passés, des salades crues peu assaisonnées et des fruits complets avec peaux

et pépins. Pour compléter le tout, une infusion chaude après les repas. Mais tous ces conseils ne suffisent pas. Il faut plus : le médecin doit utiliser, pour rendre confiance au dystonique, l'amélioration si facile à obtenir par le changement de milieu et de régime. A l'époque passée, où l'on pouvait sans préjudice utiliser la cuisine de restaurant, je conseillais ce que j'ai souvent appelé le repas révolutionnaire : changement de lieu, de compagnie et changement total d'alimentation, avec la discipline qu'apporte le service de table plus méthodique et plus espacé. Seulement, il faut savoir que ce caractère révolutionnaire de ce repas de fantaisie ne s'accommode pas avec une répétition trop fréquente, ni avec une permanence. Le malade se maintient ainsi aussi éloigné que possible de la carence en celluloses qui, avec ses plats de légumes passés ou en purées et ses compotes, le condamne à une continuation de sa paresse contractile.

Restent, enfin, les mesures physiothérapiques, qui, à mon avis, jouent un rôle important : exercice, marche au grand air, bain chaud avant le repas du soir, tub tiède au lever avec éponge refroidie pour terminer.

Il faudrait aussi chercher, dans la vie, à corriger la cause de cet état dystonique : supprimer le surmenage, obtenir le calme, au besoin demander le repos à la campagne si l'abandon des occupations ne doit pas constituer une raison, un sujet d'inquiétude.

Toutes ces mesures doivent être obtenues à condition d'en expliquer les raisons. Il m'a fallu souvent expliquer comment le bain chaud avant dîner avait pour but d'obtenir l'évacuation de l'estomac sous l'effet de l'excitation cutanée qu'apporte l'immersion dans l'eau chaude. Cette évacuation artificielle que le malade constate par le soulagement manifeste qui suit, par le dégagement de l'appétit pour le repas du soir, et par un meilleur sommeil durant la nuit.

Dans la vie de ces sujets, tout ce qui peut obtenir le calme de leur subconscient sera d'un heureux effet sur leurs symptômes : l'automatisation de leur vie quotidienne, le sport, la vie de grand air, la marche et les distractions. Le but à atteindre consiste dans une diminution de la vie cérébrale et dans une augmentation de la vie animale.

On voit combien cette curieuse maladie nous éloigne de nos constatations habituelles sur la vie morbide d'un organisme impersonnel. Ici, la maladie s'insère dans la vie intellectuelle et affective d'un individu où tout se répercute à l'infini. C'est bien la maladie d'élite, et, dans ses symptômes, dans son histoire, les moyens d'investigation n'apportent que des renseignements sans valeur parce qu'ils interrogent des organes et non le potentiel de leur réponse aux circonstances de la vie quotidienne.

CHAPITRE V

LA CLINIQUE SUFFIT

A PROPOS
DE DEUX GROSSES VÉSICULES

Il est des circonstances cliniques — et elles sont nombreuses — où l'objectivité des symptômes suffit pour orienter le diagnostic et le traitement, sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à des moyens d'investigation. Je dirais même que, si on en possède les renseignements, ceux-ci ne prennent rang que parmi les symptômes accessoires et ne changent en rien les directives du traitement.

Nous avons eu l'occasion d'observer ainsi, le même jour, dans deux lits voisins de la salle Saint-Christophe, deux malades atteints de grosse vésicule qui, tous deux, s'offrirent à nous avec un tableau différent, mais avec un point commun : l'impossibilité absolue où nous étions de trouver dans les moyens d'investigation de laboratoire une directive suffisante pour étayer le diagnostic et le traitement.

1° GROSSE VÉSICULE DOULOUREUSE

Histoire et symptomes. — Le malade, âgé de soixante-douze ans, de nationalité allemande, entre à l'Hôtel-Dieu le 7 octobre 1942, envoyé par son médecin pour un syndrome de cholécystite. Cet homme exerce actuellement le métier d'interprète allemand-russe : comme il n'a jamais vécu en France, l'interrogatoire se montre particulièrement difficile.

Cependant, interrogé dans sa langue maternelle, le malade, qui semble assez choqué, fait savoir d'une voix faible que la douleur dont il se plaint sous le rebord costal droit est apparue deux jours avant son arrivée, le 5 octobre, à la fin de la matinée. Cette douleur, dès le début, a atteint son maximum d'intensité et, à l'entrée du malade, elle n'accuse ni paroxysme bien net, ni rémission depuis le premier jour.

Malgré un interrogatoire minutieux, on ne découvre à l'origine de cette crise douloureuse ni traumatisme, ni excès alimentaire, ni intoxication quelconque. Enfin, la crise est survenue sans avoir été précédée de fièvre chez un homme dont le passé digestif est indemne et qui, les jours précédents, se trouvait en excellente santé. Rien d'autre à noter; de plus, depuis le début de ces symptômes, le malade n'est pas allé à la selle et n'a présenté aucune manifestation intestinale. La douleur abdominale constitue bien le seul symptôme.

A l'examen, on se trouve en présence d'un malade de forte constitution, mais prostré, avec une certaine pâleur du visage. Il est possible, cependant, de l'interroger, et il nous avoue que, malgré sa douleur, son appétit est excellent et qu'il ne présente actuellement aucune anorexie.

La température, dès son entrée, oscille entre 36°,7 et 37°,6.

Le pouls est à 72.

Jamais nous n'observerons au cours de son évolution la moindre poussée thermique.

Les urines sont peu abondantes, de 250 à 500 centimètres cubes, foncées, avec seulement des traces d'albumine qui ont disparu rapidement.

La langue est sèche et saburrale.

Mais le malade attire immédiatement l'attention du côté de son abdomen, et, dès qu'on le découvre, celui-ci apparaît ballonné, sans circulation collatérale. La percussion décèle un météorisme généralisé, sans ascite.

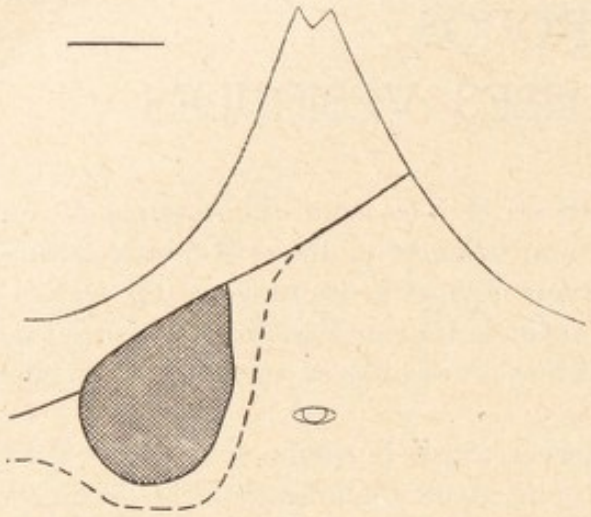


Fig. 147. — Diagramme de la grosse vésicule douloureuse. En noir, la vésicule tendue. Autour, la zone du plastron de péricholécystite.

A la palpation, si l'hypogastre et la fosse iliaque gauche sont souples, on éveille, au contraire, dans l'hypocondre droit, une douleur vive qui s'accompagne d'une contracture pariétale, véritable défense musculaire. Si la palpation est faite doucement, on remarque que, derrière cette défense de la paroi, il existe un plastron dur qui, dépassant en bas l'ombilic, occupe nettement tout le flanc droit, remontant verticalement vers la ligne médiane pour se continuer avec le rebord inférieur du foie. Tandis qu'il s'enfonce à droite en arrière, dans la profondeur du flanc, ce plastron, au début, semble assez mal délimité, mais, après quarante-huit heures, la palpation le montre plus réduit, sous la forme d'une masse arrondie qui siège au-dessous du rebord inférieur du foie, masse particulièrement douloureuse, mobile dans la respiration, pouvant légèrement se déplacer dans le sens transversal, mais ne pouvant pas être réduite en profondeur dans le sens vertical. Il est alors possible au palper de pénétrer à droite entre le rebord inférieur du foie et cette masse arrondie, et, dans cet angle extérieur, la douleur est particulièrement vive sous le doigt qui pénètre.

Le foie est légèrement augmenté de volume et mesure sur la ligne médiane 15 centimètres.

La rate n'est pas accessible.

L'examen du cœur est négatif.

Aux bases pulmonaires, on ne découvre que quelques râles de congestion.

En somme, tout le syndrome clinique se borne à cette masse volumineuse et douloureuse siégeant dans l'abdomen et dans la région sous-hépatique.

Malgré l'absence de température, il existe une leucocytose. — Dans les jours qui suivirent l'entrée du malade à l'hôpital, la température ne s'éleva pas et continua à osciller entre 37°,5 et 37°. La diurèse resta basse, au-dessous d'un litre. Et la masse abdominale douloureuse, qui, au début, était assez imprécise comme contours, se réduit et prend la consistance arrondie et rénitente que nous avons signalée dans la description.

Un *examen de sang* est fait le 9 octobre :

Globules rouges, 4 220 000 ; globules blancs, 28 000.

Équilibre leucocytaire : polynucléaires neutrophiles, 66 ; polynucléaires éosinophiles, 6 ; mononucléaires, 11 ; grands lymphocytes, 5 ; lymphocytes, 6 ; myélocytes neutrophiles, 6.

Tels sont tous les renseignements de laboratoire que nous possédons pour éclairer ce problème.

Cet examen de sang devait prendre dans la circonstance une valeur particulièrement importante. Cette leucocytose de 28 000, avec 66 polynucléaires neutrophiles pour cent, devait nous orienter vers un processus inflammatoire aigu, et en particulier vers une suppuration profonde. Vous pourriez m'objecter l'absence de température ; en effet, la courbe thermique oscille entre 37° et 37°,6, avec un pouls peu accéléré, entre 70 et 74. Mais *cette absence de réaction thermique est possible dans certaines suppurations hépatiques* (abcès amibien du foie) *ou certaines suppurations vésiculaires.* Dans l'occurrence, l'absence de température contraste avec la leucocytose, ce qui est possible dans les cholécystites.

J'ai déjà insisté ailleurs sur une notion clinique primordiale qui prouve l'*infidélité autant de la courbe thermique que de la leucocytose à polynucléaires* dans les cholécystites suppurées. A la fin d'une cholécystite aiguë, en effet, il peut se produire une défervescence thermique et, en même temps, le chiffre des leucocytes tombe à des taux normaux, et, cependant, à l'intervention, il n'est pas rare de découvrir du pus dans cette vésicule, et encore un pus à infection virulente, souvent même à streptocoques.

Dans les infections vésiculaires, ce fait a été signalé par Gilbert, qui a décrit la courbe thermique aplatie, sous le nom d'isothermie. Et c'est bien à cause de cette constatation que je n'ai pas, chez ce malade, en face de cette courbe thermique presque normale, exclu l'hypothèse d'une suppuration vésiculaire (1).

Nous n'avons pas, dans cette observation, multiplié les examens chimiques : azotémie, cholestérolémie ; nous n'avons pas eu recours à une exploration fonctionnelle du foie, par les coefficients azotés, les concentrations galactosuriques fractionnées, le rose bengale, pour la raison que, d'une part, ces renseignements n'étaient d'aucune utilité pour fixer et le diagnostic et le pronostic, et que, d'autre part, les circonstances ne

(1) Hier encore, nous avons eu l'occasion de vérifier l'infidélité de la fièvre et de la leucocytose dans la cholécystite suppurée.

Il s'agit d'un homme de trente-sept ans, infirmier à Brévannes, qui entre dans le service le 26 octobre pour un ictère, avec un début douloureux et des nausées. Des crises douloureuses antérieures sont survenues depuis décembre 1939. Douleurs spontanées, douleurs provoquées au niveau de la vésicule viennent plaider en faveur de coliques hépatiques et, en particulier, de calcul du cystique avec ictère. Une tache opaque sur radiographie fait penser à un calcul.

A la fin de cet ictère, toujours sans fièvre, avec une absence de leucocytose :

Globules rouges, 4 080 000 ; globules blancs, 9 400 ; hémoglobine, 90.

Équilibre leucocytaire : polynucléaires neutrophiles, 91 ; éosinophiles, 1 ; lymphocytes, 6 ; mononucléaires, 2.

Cette légère polynucléose ayant cependant attiré notre attention, nous faisons opérer ce malade par le Dr Jean Gosset, qui trouve non une lithiase du cystique, mais une cholécystite suppurée, contenant du pus à polynucléaires, avec des microbes où les cultures nous firent isoler à l'état de pureté des colibacilles et dont l'examen histologique apporta confirmation des lésions d'infiltration polynucléaire de la muqueuse, sous-muqueuse et même musculaire. Dans la circonstance, il y avait cholécystite suppurée sans aucune fièvre, sans leucocytose, mais seulement avec une polynucléose dans le pourcentage leucocytaire.

permettaient pas de perdre un temps précieux pour des investigations par ailleurs sans grande valeur dans la circonstance.

LE DIAGNOSTIC. — Fort de ces renseignements, nous pouvons, dès lors, aborder le diagnostic.

L'évolution aiguë, la douleur, la tuméfaction localisée, la leucocytose, en somme tout, sauf la température (et nous venons d'en voir l'infidélité), devait nous faire affirmer une collection suppurée profonde.

Un gros rein de *pyélonéphrite* ? Certainement non, car celui-ci aurait été plus profond, plus dorsal, avec un contact postérieur à la palpation bimanuelle.

Un *phlegmon périnéphrétique* ? Non plus, à cause du comblement lombaire qu'il entraîne et de la sensation de tuméfaction profonde, et non, comme dans la circonstance, de tuméfaction superficielle.

L'*abcès du foie* pourrait, certes, en cas d'amibiase surtout, donner une fièvre tassée avec une leucocytose à polynucléaires, mais l'abcès du foie siège en plein foie, dont il abaisse le rebord inférieur et vient faire faiblement saillie en pleine surface hépatique. Dans la circonstance, tout se passe au-dessous du foie.

S'agirait-il d'une *appendicite sous-hépatique* ? Celle-ci peut donner des placards de cette étendue et de cette consistance. Cependant, deux constatations nous en éloignent :

1° Le fait qu'après avoir vaincu, par une palpation douce et pénétrante, la résistance de la paroi musculaire, on sent non un gâteau à bords imprécis, mais une masse nettement arrondie qui pénètre en profondeur et qui prend tous les caractères d'une vésicule distendue ;

2° Le fait que, dans l'appendicite sous-hépatique suppurée, si la leucocytose s'élève, le plus souvent la fièvre se montre, pour la raison que les infections d'origine appendiculaire sont beaucoup plus fébrigènes que celles de la vésicule biliaire.

Le diagnostic vient donc se centrer autour de celui de *grosse vésicule infectée*. Au début, mes collaborateurs, en raison de l'imprécision de la tuméfaction, pensèrent à une péricholécystite, mais en quarante-huit heures, sous l'effet du repos, le gâteau se réduisit, et il ne resta qu'une grosse vésicule, dont, seule, la défense musculaire empêchait de percevoir les dimensions précises.

Il s'agit donc d'une cholécystite aiguë qui, en raison de l'absence d'infection aiguë antécédente, ne pouvait être qu'une cholécystite aiguë calculeuse.

L'INUTILITÉ DE LA RADIOGRAPHIE. — Devions-nous, pour l'affirmer, avoir recours à la radiographie ?

C'était, à mon avis, *dangereux*. Une épreuve de tétraiode était elle-même inutile, car cette vésicule n'était certainement pas perméable. Mais même une radiographie exposait à un danger certain en raison du trans-

port, des changements de position et des pressions possibles sur cet abdomen douloureux. J'ai déjà vu des cholécystites aiguës très aggravées dans leur évolution et leurs symptômes par une radiographie intempestive. Et puis, qu'importait la présence ou non des calculs puisque la décision à prendre était indiscutable : ce malade devait être opéré sans attendre.

LE DANGER DES PERFORATIONS VÉSICULAIRES. — Cette décision rapide découle de ce danger.

J'ai observé, en effet, trois exemples de perforation péritonéale dans des circonstances semblables.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une malade de quarante-cinq ans qui m'avait été envoyée à la Maison municipale de santé par un médecin de Neuilly, pour une cholécystite avec fièvre et avec grosse vésicule.

Pendant une dizaine de jours, cette vésicule fut traitée par des applications de glace, et nous vîmes progressivement la température descendre et tomber à la normale. Mais, le lendemain de cette défervescence, cette malade présenta à 6 heures du matin, sans aucune raison, une douleur d'une extrême violence dans l'abdomen, accompagnée de syncopes, de collapsus cardiaque et d'un état rapidement très grave qui fit poser le diagnostic de perforation vésiculaire intrapéritonéale. Trois heures plus tard, cette malade était opérée. On découvrit dans son péritoine la présence de pus, de bile et de calculs biliaires, et l'on mit en évidence la présence d'une perforation vésiculaire au niveau d'une cholécystite en évolution. Inutile d'ajouter qu'à la suite de cette opération les complications infectieuses ne manquèrent pas : la malade fit successivement deux phlébites, des embolies pulmonaires, dut rester plus de six mois en traitement à la Maison municipale de santé, pour guérir par la suite.

Dans une autre circonstance, il s'agit d'un homme de cinquante-cinq ans, présentant depuis longtemps des poussées de coliques hépatiques avec ou sans ictère, avec ou sans fièvre. Après une de ces coliques, un peu plus douloureuse, accompagnée de température, ce malade se leva trop tôt et présenta, trois jours après sa défervescence thermique, une douleur violente abdominale, avec un symptôme péritonéal qui se termina par la mort. Il s'agissait incontestablement d'une perforation vésiculaire.

Dans un troisième cas, il s'agit d'un malade qui, à la suite de plusieurs coliques hépatiques, accompagnées de fièvre, présenta une grosse vésicule soignée pendant trois semaines par le repos et qui, à l'occasion de son premier lever, fit une perforation vésiculaire et une péritonite qui fut opérée et guérit. Ultérieurement d'ailleurs, ce malade dut être opéré à nouveau pour des nouvelles coliques hépatiques, et l'on enleva une vésicule encore calculeuse qui n'avait donc pas évacué la totalité de ses calculs dans le péritoine.

Ces faits prouvent que la perforation vésiculaire peut se produire dans

le péritoine libre et entraîner ainsi une péritonite d'une extrême gravité, mais surtout prouvent que cette perforation n'est pas forcément la conséquence d'une évolution aiguë vésiculaire : elle peut se produire *en pleine guérison apparente, sans température* et, qui plus est, *sans leucocytose*, car, dans la première observation que nous avons rapportée, celle de la malade de la Maison municipale de santé, en même temps que la température était tombée, la leucocytose avait disparu et le sang présentait une formule normale.

INDICATION CHIRURGICALE ABSOLUE. — C'est pour éviter de pareilles complications que le malade dont nous venons de raconter l'histoire a été transporté rapidement dans le service de chirurgie, où il devait être opéré dans la matinée même. Malheureusement, ce malade, sous l'effet d'une peur incompréhensible, refusa l'opération, signa sa sortie d'hôpital, et, depuis cette époque, nous n'avons plus aucune nouvelle de l'évolution de cette cholécystite qui, certainement, a dû se faire par des complications graves.

2° GROSSE VÉSICULE DURE

Notre deuxième malade va nous présenter une évolution toute différente, et chez lui nous pouvons dire que le laboratoire a été d'une inutilité parfaite.

Histoire et symptomes. — Il s'agit d'un homme de soixante-quatre ans, autrefois chauffeur de taxi, sans travail depuis trois ans.

Il entre à l'Hôtel-Dieu le 7 octobre, sur les conseils de son médecin, pour des douleurs vives dans le côté droit. Ces douleurs ont débuté il y a un mois environ et s'étaient notablement atténuées depuis lors.

Elles ont été précédées, pendant plusieurs années, par des phénomènes pénibles dans la région épigastrique. Apparues vers le début de juillet, ces douleurs sont restées quelque peu modérées, de sorte que le médecin n'a été appelé qu'au bout de quinze jours environ. Il s'agissait alors de douleurs sourdes, d'une sensation de pesanteur qui aurait longtemps présenté un maximum entre 1 heure et 9 heures du matin. Les repas, les changements de position étaient sans influence sur ces phénomènes douloureux qui, par ailleurs, n'étaient modifiés par aucune médication.

Le malade n'a jamais vomi, ni présenté même la moindre nausée. Enfin, pendant toute cette période douloureuse, il a gardé un excellent appétit.

En somme, pendant trois mois, le seul symptôme est constitué par des douleurs sourdes, sans aucune crise nette, ayant progressé régulièrement, chez un homme de soixante-quatre ans, jusqu'alors à peu près indemne de tout passé digestif.

Le malade s'inquiète davantage lorsque apparurent, il y a un mois et demi environ, des douleurs plus vives sous le rebord costal droit. Ces douleurs augmentent rapidement d'importance et d'intensité, et ce sont elles qui nécessitent son entrée à l'Hôtel-Dieu.

Il s'agit de douleurs à type d'élancements, de brûlures continues, lancinantes, non influencées par les repas, le genre d'alimentation ou les médicaments. Le malade en précise le siège maximum dans tout l'hypocondre droit, en faisant observer qu'elles irradient vers l'épigastre et la fosse iliaque droite, s'étendant en arrière jusque dans la fosse lombaire.

En dehors de ces phénomènes douloureux, le malade signale quelques vertiges. Il n'a

jamais vomi, il garde un appétit qu'il peut difficilement satisfaire. Il a maigri de 7 kilogrammes en trois mois. On n'observe ni constipation marquée, ni débâcle diarrhéique ; les selles sont de consistance et de teinte normales, et n'auraient jamais été noirâtres.

Dans les antécédents du malade, on ne relève que des douleurs attribuées à des coliques néphrétiques, il y a une dizaine d'années. Cependant, l'absence de crises bien définies, l'absence d'élimination de calculs dans les urines ne permettent guère de retenir ce diagnostic.

A l'examen de ce malade, nous sommes frappé, tout d'abord, par son amaigrissement et par l'existence d'un léger subictère des conjonctives. La langue est normale.

Le pouls est à 64. La température normale, aux environs de 37°,8, 37°,3.

Les urines sont rares et foncées ; elles ne contiennent pas de sang, pas de sucre, pas d'albumine, mais de l'urobiline.

L'attention est immédiatement attirée vers l'abdomen, et à l'inspection nous n'enregistrons aucun symptôme anormal : pas de circulation collatérale, pas d'ascite.

Par contre, à la palpation et à la percussion, nous découvrons une importante augmentation de volume du foie. La limite supérieure en est percutable à partir du sixième espace intercostal sur la ligne mamelonnaire. Le bord inférieur est accessible à la palpation, environ 5 centimètres au-dessous du rebord costal. Si bien que, sous la ligne mamelonnaire, le foie mesure 15 centimètres et demi.

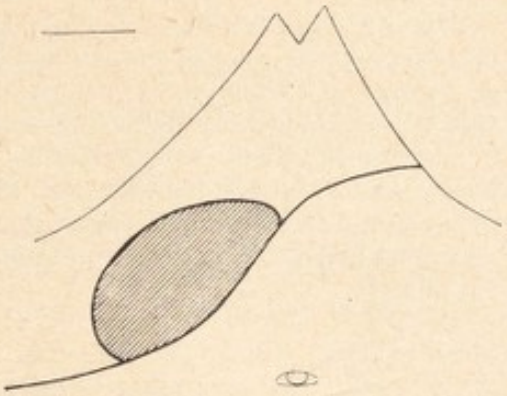


Fig. 148. — La masse saillante en plein parenchyme hépatique.

A la palpation, on peut suivre nettement le rebord inférieur du foie. Dans l'épigastre, il parcourt, environ, horizontalement jusqu'à la ligne médiane, une ligne qui court 7 centimètres au-dessous de l'appendice xyphoïde, puis vers la ligne médiane ; assez brusquement, il subit une inflexion vers le bas pour se diriger horizontalement, à 4 centimètres de l'ombilic, dans le flanc droit. A la surface de ce foie, on sent nettement une masse arrondie qui vient s'accoler à peu près à la ligne médiane.

Cette masse arrondie est saillante, nettement délimitée, paraissant à la palpation située en plein parenchyme hépatique, pour la raison qu'elle se propage vers la droite, au-dessus d'un rebord hépatique facilement accrochable, sous la forme d'une saillie qui lui donne non pas une forme complètement arrondie, mais une forme ovalaire à grand axe oblique, dirigé de haut en bas et de gauche à droite (voir fig. 148).

Cette masse hépatique est excessivement dure à la palpation. Elle n'est pas douloureuse et, par conséquent, paraissant à l'intérieur du parenchyme hépatique, peut être facilement prise pour une lésion très localisée du parenchyme.

La rate n'est pas accessible.

Le reste de l'abdomen est souple. Il n'y a pas d'ascite, nous l'avons dit. La palpation de l'épigastre au-dessous du foie est légèrement douloureuse.

Rien au toucher rectal.

On n'observe aucune adénopathie dans le creux sus-claviculaire et dans l'aisselle.

L'examen du cœur et des poumons reste négatif.

La tension artérielle est à 12,5-8.

Les réflexes sont normaux.

En somme, toute la symptomatologie se borne à cette tuméfaction siégeant dans l'épigastre et paraissant en plein parenchyme hépatique.

Pauvreté des signes d'investigation. — Nous avions comme document pour nous éclairer un *examen de sang*, qui donne les résultats suivants, le 7 octobre :

Globules rouges, 4 560 000 ; globules blancs, 6 000 ; hémoglobine, 75 p. 100.

La formule leucocytaire comporte :

Polynucléaires neutrophiles, 68 ; éosinophiles, 10 ; lymphocytes 5 ; grands lymphocytes, 12 ; monocytes, 5.

Sauf l'éosinophilie, c'est un examen de sang normal.

Le *cholestérol sanguin total* atteint 2,40, et l'*azotémie*, 0,38.

L'*examen des urines* ne décèle ni albumine, ni sucre, mais de l'urobilinurie.

Une épreuve fonctionnelle chromagogue au rose bengale montra une rétention de 8 milligrammes par litre au comparateur à sphère de Dognon et témoigne d'une altération importante de la fonction chromagogue du foie.

Une *radiographie* de l'estomac, après repas baryté, fait découvrir des parois gastriques normales, souples, sans aucune sténose du pylore.

Enfin une *cholécystographie* après tétraiode montre l'exclusion absolue de la vésicule biliaire.

Toutes ces constatations nous apportaient-elles des renseignements utiles ? L'examen du sang nous montre une éosinophilie, une légère hypercholestérolémie ; l'examen des urines, de l'urobilinurie ; l'exploration fonctionnelle, une rétention chromagogue. Que pouvions-nous tirer de renseignements aussi discordants ?

La cholestérolémie nous orientait vers un processus hépato-biliaire, comme le rose bengale et l'urobilinurie, mais l'éosinophilie pouvait faire penser à un parasitisme. Tout cela concordait mal et nous laissait hésitant. Quant à l'exclusion vésiculaire, elle pouvait résulter de l'insuffisance fonctionnelle du foie constatée au rose bengale.

LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic de cette masse arrondie qui paraissait intra-hépatique ne sembla pas difficile, et nous pûmes rapidement éliminer la notion du *kyste hydatique* intra-hépatique, pour la raison que ce kyste serait non pas dur, mais rénitent et aurait pu s'accompagner de symptômes révélateurs, en particulier de frémissement hydatique. Il y a bien chez notre malade une éosinophilie de 10 p. 100, mais celle-ci ne suffit à pas nous faire oublier l'atteinte considérable de l'état général et la dureté marquée de la tumeur

L'*abcès du foie* amibien serait plus douloureux, et la saillie de cet abcès, si elle est accessible, et aussi plus molle, ne présenterait pas la dureté très spéciale de la masse que nous avions découverte.

De toute façon, le diagnostic se trouvait serré sur des manifestations tumorales intra-hépatiques. On pouvait penser, au premier abord, à une *hépatite syphilitique tertiaire* avec syndrome pseudo-tumoral. Mais celle-ci s'accompagne presque toujours de grosse rate et peut présenter des symptômes généraux, signe d'Argyll, aortite syphilitique, notion d'antériorité de syphilis, qui manquaient totalement chez notre malade.

Enfin, l'*adénome solitaire* pouvait être éliminé, toujours à cause de la dureté très spéciale de cette masse, de sa localisation excessivement nette en plein parenchyme hépatique, et surtout de l'atteinte profonde de l'état général.

Le diagnostic le plus vraisemblable, et qui trouvait dans l'histoire de

ce malade, dans son amaigrissement, dans ses douleurs, dans cette imprécision de son évolution clinique, dans la dureté de cette masse qui paraît intra-hépatique, toute une série d'arguments, le seul diagnostic possible était celui de *cancer du foie*, et probablement de cancer secondaire à un cancer digestif.

Ce n'est pas l'absence de signe fourni par la radioscopie gastrique, ni l'absence de renseignement fourni par le toucher rectal qui devaient nous permettre d'éliminer formellement l'existence d'un cancer viscéral. Aussi, dans un but d'exploration, avons-nous pratiqué une PONCTION-BIOPSIE de cette masse, dans l'espoir de retirer une parcelle de parenchyme et d'en faire l'examen histologique.

LA SURPRISE DE LA PONCTION. — J'introduis donc une aiguille en période d'apnée, directement dans la masse résistante, et à ma grande surprise, lorsque le poinçon est enlevé du trocart, nous voyons s'écouler un liquide clair, qui donne, au premier abord, l'impression d'un liquide hydatique. Je dis bien : au premier abord, car il s'agissait d'un liquide recueilli à la seringue. Pendant la ponction, nous nous ressouvenons, alors, du 10 p. 100 d'éosinophiles que présente le malade, et, malgré le fait que la dureté nous avait permis cliniquement d'éliminer la notion d'un kyste hydatique, nous pensons à nouveau à ce diagnostic et retirons la seringue en laissant l'aiguille en place, de façon que l'intervention chirurgicale puisse se produire immédiatement avant l'ablation de l'aiguille, pour éviter l'écoulement du kyste hydatique à l'intérieur du péritoine.

Et c'est alors que, faisant écouler le liquide dans un tube, nous constatons que ce liquide n'est pas « eau de roche », mais *filant*, et que, par conséquent, il ne s'agit certainement pas de liquide de kyste hydatique.

Je vous donne temps par temps les détails de cette observation, parce qu'elle fut des plus complexes par toutes les réflexions qu'elle nous suggéra.

Constatant qu'il s'agissait d'un liquide filant, le seul diagnostic possible était celui de vésicule et de cholécystite mucogène, c'est-à-dire d'un mucocèle de la vésicule.

L'*examen de ce liquide* fut pratiqué : il contenait du mucus, $0^{gr},32$ de cholestérol au litre, des traces de sels biliaires, de nombreux leucocytes, mais aucun germe bactérien, tant dans les cultures aérobies que dans les cultures anaérobies.

LES VÉSICULES A BILE BLANCHE. — La nature du liquide retiré devait nous permettre de faire le diagnostic d'origine. Seule la vésicule biliaire pouvait en être le point de départ par suite de la présence de mucus. Il faut savoir que, lorsque la vésicule biliaire est exclue, fermée par un calcul, ou fermée par une compression profonde, la bile retenue dans cette vésicule se transforme : les pigments et les sels biliaires disparaissent, et le liquide qu'elle contient devient clair. Ce sont ce que l'on appelle les vésicules à bile blanche.

Dans ces biles blanches, il faut établir une distinction entre les biles blanches non muqueuses et les biles blanches muqueuses.

a. La BILE BLANCHE NON MUQUEUSE a été étudiée parfaitement par A. Gosset, Lœwy et Mestrezat (1), qui ont montré qu'il s'agissait, en somme, d'un liquide de dialyse ayant la limpidité de l'eau de roche et la composition chimique du liquide céphalo-rachidien.

Dans l'observation de ces auteurs, un calcul radiaire de cholestérol pur, d'un poids de 80 grammes, expliquait, par son emplacement dans le goulot du canal cystique, la formation de la tumeur globuleuse qui avait pu simuler une hydronéphrose.

b. Mais, à côté de cette bile non muqueuse, il existe une BILE BLANCHE MUQUEUSE, apparaissant dans des circonstances similaires et sur laquelle Bérard et Mallet-Guy (2) ont particulièrement insisté en la décrivant sous le nom de *cholécystite mucogène.* Le liquide contient du mucus en assez grande quantité, présente cette viscosité très spéciale qui nous avait frappé, mais se trouve exempt, presque entièrement, de pigments et de sels biliaires. Nous devions donc, sur cette constatation, affirmer que la masse perçue était une vésicule, et que cette vésicule, oblitérée par un calcul ou une autre cause, s'était lentement transformée en une cholécystite mucogène.

Cependant, en y réfléchissant, certains symptômes ne semblaient pas vérifier cette opinion. La vésicule n'était pas nettement arrondie, mais allongée transversalement ; si elle paraissait s'insérer dans le parenchyme hépatique, c'est que justement, sur son rebord droit, il existait une prolongation très nette avec le parenchyme hépatique, et j'ai bien insisté, à l'occasion de la description, sur la dureté de cette vésicule qui nous avait fait, au premier abord, exclure, sans aucune hésitation, le diagnostic de kyste hydatique ou d'abcès du foie.

LA DÉCOUVERTE OPÉRATOIRE. — Le diagnostic de cholécystite nous permettait d'attendre, et le malade fut transporté dans le service de chirurgie, où le 29 novembre il fut opéré par le Dr Gueulette. A l'ouverture de l'abdomen, on découvrit la vésicule distendue, blanchâtre, encastrée sur sa droite dans un gros foie dur, mais qui présentait nettement, au rebord de la vésicule, une masse blanchâtre en continuation directe avec elle et lui donnant cet aspect ovale qui nous avait frappé. Cette masse blanchâtre était incontestablement un noyau cancéreux, avoisinant une grosse vésicule biliaire.

La ponction de cette vésicule permit de retirer un liquide filant, opaque, rougeâtre, nettement différent du liquide retiré à la ponction.

(1) GOSSET, LŒWY et MESTREZAT, Nature et formation de la bile blanche (hydropisie de l'arbre biliaire) [*Presse médicale*, 8 juin 1921, p. 453].

(2) Léon BÉRARD et MALLET-GUY, La lithiase vésiculaire sans cholécystite (*Presse médicale*, 2 avril 1932, n° 27, p. 505).

A l'examen cytologique, il s'agit d'un liquide contenant de nombreux leucocytes et de nombreuses hématies. Les cultures en sont négatives.

Les dosages y décèlent : cholestérol, 0,75 ; chlorures, 7,48 ; azote total, 56. Il est incontestable que ce liquide a changé depuis la première ponction par suite d'une hémorragie intravésiculaire, car, au premier examen, le cholestérol ne dépasse pas 0,32 par litre.

Par un examen plus approfondi, on découvrit dans la profondeur, au niveau du hile du foie, une masse dure, résistante, correspondant à un cancer profond ou à des adénopathies hilaires ; cette masse résistante constituait, en somme, la cause de compression du cystique et la cause de l'exclusion vésiculaire. Au niveau du lobe gauche, il existait des foyers métastatiques hépatiques excessivement nets, et le diagnostic de cancer n'était, dès lors, plus discutable.

Les examens histologiques décelèrent :

Au niveau de la vésicule elle-même : une légère hyperplasie de la muqueuse, avec infiltration inflammatoire du chorion ;

Au niveau du nodule blanchâtre paravésiculaire : une infiltration épithéliomateuse atypique dont l'origine est impossible à préciser.

Au niveau d'un ganglion : une distension des sinus par des coulées néoplasiques faites de cellules épithéliomateuses atypiques riches en mitoses, cellules polygonales à protoplasma granuleux clair d'origine indéterminable.

D'où provenait ce cancer du foie ? Vient-il de la vésicule biliaire dans sa région profonde, ou bien s'agit-il d'un cancer des grandes voies ? Toute affirmation reste impossible dans les circonstances où nous l'avons observé. Mais — et c'est le seul point sur lequel je veux insister — il existait un cancer du foie et une cholécystite mucogène.

CRITIQUE DES SIGNES D'INVESTIGATION. — Reprenons, dès lors, les différents arguments que nous avons soulevés durant toute cette histoire. Nous voyons, tout d'abord, l'infidélité absolue des moyens d'investigation que nous avons pu consulter. La formule sanguine, par exemple, dans la circonstance, ne nous apprend rien, sauf cette éosinophilie qui devait plutôt nous induire en erreur.

Aurions-nous pu recourir à des méthodes de dépistage biologique du cancer, comme la réaction de Botelho ou de Vernes ? Mais ces réactions de diagnostic sont le plus souvent incertaines et même sans valeur, et ne permettent aucunement d'affirmer, d'une façon catégorique, l'existence de cancer. Seul, le procédé de la ponction-biopsie permet d'affirmer, oui ou non, l'existence d'un cancer, et encore, comme je l'ai signalé à plusieurs reprises, la ponction-biopsie n'a de valeur que lorsqu'elle apporte un renseignement positif ; si le renseignement est négatif, il ne permet aucunement de nier l'existence d'un cancer du foie.

Dans la circonstance, la ponction-biopsie est tombée à l'intérieur de la vésicule, dont la rép'étion était la conséquence de la compression cancéreuse.

Je n'insiste pas sur les autres moyens d'exploration que nous avons utilisés chez ce malade, parce qu'ils n'ont été, pour nous, d'aucun enseignement précieux. Le dosage du cholestérol du sang ne pouvait nous apporter aucune notion précise, la bilirubinémie et l'urobilinurie existent dans des circonstances tellement différentes qu'elles n'orientent aucunement vers un diagnostic. Enfin, nous avons vu que l'exploration fonctionnelle du foie par la méthode du rose bengale nous avait montré une légère rétention de rose bengale, sans qu'on puisse en affirmer ni la nature, ni les raisons, ni l'importance ; la cholécystographie, l'absence d'imprégnation de la vésicule, qui peuvent aussi bien résulter d'un foie déficient que d'une vésicule exclue ; la rétention du rose bengale était en faveur de cette première conception.

Ce qui était important dans ce diagnostic, c'étaient non pas les renseignements fournis par les moyens d'investigation, mais ceux fournis par l'examen du malade, et si, au début, nous nous sommes dirigé sans hésitation vers le diagnostic de cancer du foie, c'était en raison de l'histoire douloureuse imprécise et l'amaigrissement progressif du malade, c'était à cause de la dureté de cette masse et son siège nettement intra-hépatique. C'est, d'ailleurs, durant l'opération, le phénomène qui frappait le plus, que cette dureté de la masse hépatique bordant la vésicule à droite et qui était la masse correspondant au cancer du foie.

On peut se demander si, au lieu de faire une ponction-biopsie, nous avions laissé ce malade avec notre premier diagnostic, nous contentant d'un traitement médical, uniquement sédatif, nous ne lui aurions pas rendu un service plus signalé, au lieu de nous lancer dans une intervention chirurgicale qui fut par ailleurs entièrement inutile. Finalement, nous arriverions à cette conclusion que, dans la circonstance, l'examen clinique minutieusement fait, avec méthode, pouvait avoir une valeur beaucoup plus précise pour le diagnostic qu'un examen s'entourant de tous les moyens d'investigation possibles.

LA PRIORITÉ CLINIQUE DANS LES DEUX OBSERVATIONS. — Comparons maintenant ces deux observations. Pour la même raison, nous retrouvons, chez l'une comme chez l'autre, la priorité des renseignements fournis par l'examen clinique. Dans le premier cas, il s'agit d'une cholécystite aiguë qui devait être opérée non pas parce qu'elle s'accompagnait d'une leucocytose marquée, non pas parce que l'on pouvait, par cette leucocytose, soupçonner l'importance d'un processus infectieux, mais seulement parce que la vésicule distendue, douloureuse, semblait s'être développée en quelques jours et s'accompagnait des symptômes si importants de la cholécystite suppurée distendue.

Dans le deuxième cas, c'est la dureté de la masse hépatique qui nous avait fait faire le diagnostic de cancer.

Dans les deux cas, donc, ce sont les symptômes cliniques fournis par la palpation, beaucoup plus que les symptômes cliniques fournis par l'interro-

gatoire et par l'étude des symptômes fonctionnels, si bien que c'est probablement la conclusion à laquelle on arrive dans la grande majorité des études portant sur les vésicules biliaires : le diagnostic d'une vésicule biliaire, l'orientation thérapeutique sont beaucoup plus le fait des symptômes évolutifs, des symptômes fonctionnels et des symptômes physiques, que des symptômes dus aux investigations de laboratoire, qui n'apportent alors que des compléments accessoires, sans importance primordiale au point de vue clinique et thérapeutique.

LE CANCER DE LA TÊTE DU PANCRÉAS [1]

La symptomatologie générale du cancer de la tête du pancréas relève presque entièrement de la compression de la voie biliaire principale. La compression du canal de Wirsung pancréatique n'y intervient que pour une faible part, sans se traduire par aucun grand symptôme, si bien que le cancer de la tête du pancréas reste, avant tout, une maladie à ictère chronique par rétention.

DESCRIPTION DU PROTOTYPE

Nous ne prendrons, pour donner du cancer de la tête du pancréas une description générale, que ses caractères les plus répandus.

L'âge d'apparition s'étend entre trente et soixante ans.

Le début est constamment insidieux, souvent précédé d'une altération progressive de l'état général.

L'ICTÈRE PAR RÉTENTION CONTINU ET PROGRESSIF. — Lorsque l'*ictère* apparaît, il s'affirme progressivement et prend bientôt tous les caractères d'un *ictère chronique par rétention* avec décoloration des matières : cet ictère *continu* et *progressif* constitue un des symptômes caractéristiques du cancer de la tête du pancréas. Jaune au début, cet ictère, particulièrement intense, vire rapidement au vert, pour présenter, à la fin de l'évolution, l'aspect d'un ictère noir. Les urines sont presque noires, si fortement chargées en bilirubine qu'il faut, pour discerner la réaction de Gmelin, les diluer considérablement.

Le *prurit*, traduction de la rétention des sels biliaires, et facilement décelable à l'examen des urines par la réaction de Hay, est constant.

Les *troubles digestifs* sont autant la conséquence de la rétention biliaire que de la rétention du suc pancréatique :

L'anorexie est fréquente ;

Les selles sont mastic, graisseuses ;

L'examen du liquide duodénal recueilli par tubage révèle une déficience presque complète de la lipase, de la trypsine et de l'amylase pancréatique.

(1) Leçon du 13 février 1943.

Enfin, dans quelques cas, peut apparaître, au début, une *glycosurie* qui traduit la participation de la glande endocrine pancréatique.

Les *douleurs* sont exceptionnelles.

Peu d'*altérations du sang* en général, exception faite d'un retard de la coagulation.

GROS FOIE, GROSSE VÉSICULE. — Les *signes physiques* sont constants, mais ne consistent qu'exceptionnellement dans la perception d'une tumeur pancréatique. En général, les caractères qui attirent l'attention sont l'*augmentation de volume du foie*, qui atteint 15 centimètres et plus sur la ligne mamelonnaire, présente une surface lisse et un bord tranchant, et l'*augmentation de volume de la vésicule biliaire*, appendue à la face inférieure du foie, sous la forme d'une masse arrondie sans contact postérieur, parfois mobile transversalement, mais qui toujours s'abaisse dans l'inspiration.

A ces symptômes fonctionnels et physiques, joignons les *signes généraux* : amaigrissement considérable et progressif, évolution vers la cachexie et la mort, après quelques mois d'évolution, par suite de l'intoxication générale et de l'insuffisance hépatique.

DIAGNOSTIC. — Le *diagnostic* est souvent difficile :

L'*ictère catarrhal prolongé*, par exemple, peut prendre, à la fin de son évolution, la teinte verdâtre de l'ictère par obstruction du cancer du pancréas. Mais, dans l'ictère catarrhal prolongé, l'ictère est moins continu, moins progressif, et le tubage duodénal retire presque toujours une bile à l'état de traces. Enfin, l'examen des concentrations galactosuriques fractionnées signale précocement une augmentation de densité de l'élimination du galactose dans les premières heures.

Allons-nous penser à l'*ictère lithiasique* du calcul du cholédoque ? Mais celui-ci se présente généralement sous une forme fébrile : accès douloureux, poussées de température, avec frisson, puis apparition d'un ictère qui s'efface après quelques jours, lorsque la température est tombée, pour rechuter ultérieurement à la suite d'un second frisson avec accès fébriles. Cette évolution par accès répétés, qui caractérise le calcul du cholédoque suivant la description de Chauffard, s'oppose entièrement à l'évolution apyrétique de l'ictère continu et progressif du cancer de la tête du pancréas. Cependant, l'ictère lithiasique se présente parfois sous une forme apyrétique avec ictère complet, qui se rapproche alors par tous ses caractères du cancer de la tête du pancréas. Mais, le plus souvent, la grosse vésicule y est rare, elle est atrophiée, imperceptible, et c'est le signe classique de Courvoisier-Terrier.

Par ailleurs, il existe des *pancréalites chroniques* qui, comme le cancer de la tête du pancréas, déterminent des ictères par obstruction : c'est le même ictère, progressif, c'est le même amaigrissement. Un seul caractère permet d'affirmer cette pancréatite : si nous pratiquons une cholécysto-

stomie et un drainage de la bile à l'extérieur, les symptômes s'effacent progressivement, la perméabilité biliaire se rétablit, les matières se recolorent, et nous pouvons ultérieurement fermer la fistule, sans que réapparaisse l'ictère par rétention. Cette recoloration des matières, traduisant le rétablissement de la perméabilité biliaire, constitue le signe véritablement caractéristique de la pancréatite chronique.

Enfin, les diagnostics de *cancers de l'estomac et du foie* sont faits sur la notion des compressions des voies biliaires, conséquence naturelle des symptômes physiques, perception de tumeur ou d'irrégularités marronnées de la surface hépatique, et de l'évolution générale. Ne seraient intéressants à diagnostiquer que les *cancers des voies biliaires* : cancer de l'hépatique, haut situé, donnant un ictère chronique permanent, avec les mêmes caractères que celui du cancer de la tête du pancréas, mais sans grosse vésicule ; cancer du cholédoque aux caractères entièrement analogues, et qui serait, d'ailleurs, souvent confondu avec le cancer de la tête du pancréas s'il n'avait pour lui sa rareté ; enfin cancer de l'ampoule de Vater, qui, contrairement aux précédents, détermine un ictère à évolution variable, inconstant, à rechutes, très différent de l'ictère continu du cancer de la tête du pancréas, avec souvent des hémorragies digestives.

Ce tableau classique bien établi, abordons maintenant, à la lumière de dix observations de la Clinique médicale, recueillies depuis que j'en ai pris la direction en juillet 1940, les anomalies, les variantes que la vie va apporter à cette symptomatologie.

NOS DIX OBSERVATIONS

LE DÉBUT

DÉBUT A RESSAUT. — Nous avons parlé de début insidieux : il peut être brusque, il peut être à *évolution intermittente*, et en voici des exemples :

Une malade, âgée de soixante-huit ans, entre dans notre service, le 31 octobre 1942. A cette époque, elle présente un ictère franc, par rétention complète, ictère dont tous les caractères rappellent l'ictère continu et progressif du cancer de la tête du pancréas.

Reportons-nous à son histoire antérieure, que le Dr Jean-Paul Mebs, de Bretoncelles, a eu l'amabilité de nous communiquer. Nous constatons que pendant quelque temps le diagnostic a pu être débattu. « Le début des troubles semble remonter au mois de décembre dernier. Ils consistent en quelques vagues douleurs abdominales, mal définies, accompagnées d'alternatives de diarrhée et de constipation, ainsi que de ballonnement du ventre. Au début de mars, la malade tombe et se fracture l'avant-bras ; la guérison est rapide et l'accident sans suite, quand, en juillet, se déclare insidieusement un ictère par rétention avec décoloration des matières et hypercoloration des urines. » Cet ictère fonce progressivement, mais quelques symptômes anormaux frappent l'attention du Dr Mebs : l'absence de prurit, le fait que le foie est normal, nullement sensible à la palpation. Puis apparaît un amaigrissement très marqué, et notre confrère diagnostique alors soit une tumeur pancréatique, soit une tumeur située au niveau du carrefour des voies biliaires (ampoule de Vater), en s'appuyant sur l'apparition de douleurs

péri-ombilicales de plus en plus vives, irradiant vers le côlon descendant, qui pouvaient faire penser à une tumeur recto-colitique, quoiqu'il n'y ait pas d'autres symptômes en faveur de ce diagnostic.

Puis, en un mois, cet ictère, qui paraissait bien un ictère cancéreux, disparaît totalement. Toutefois, l'anorexie persiste, ainsi que les douleurs abdominales, non calmées par les sédatifs.

Le 1er septembre, la malade est envoyée à Nogent-le-Rotrou, dans la clinique du Dr Jean Boutron, qui recourt à un examen radioscopique, dont il a bien voulu nous faire parvenir le compte rendu, qui ne consiste d'ailleurs qu'en un cliché peu concluant de la vésicule biliaire. Le diagnostic reste imprécis : le Dr Boutron pense à une pancréatite, à un néoplasme des voies biliaires, mais ne peut élucider le problème. Un second examen de rayons X signale des mouvements antipéristaltiques au niveau de la deuxième portion du duodénum, sans permettre de saisir la raison de cette anomalie de traversée.

La malade vient me voir le 31 octobre 1942. A cette époque, elle présente un ictère chronique avec bilirubinurie importante. Le foie est volumineux, mais je ne perçois pas de grosse vésicule. Mis au courant des faits antérieurs qui affirment nettement l'ictère intermittent, je pense à un calcul du cholédoque et la fais hospitaliser. Elle se plaint encore de quelques douleurs dans la région ombilicale, douleurs dont elle continuera, d'ailleurs, à souffrir pendant tout son séjour à l'hôpital, mais, ce qui domine incontestablement son histoire, c'est l'ictère : ictère chronique intense, par rétention complète, avec décoloration des matières, absence de bile au tubage duodénal, gros foie débordant nettement le rebord costal, de surface lisse et régulière, sans aucune masse marronnée, au bas duquel se perçoit alors une vésicule biliaire ronde, apparue durant le séjour de la malade dans le service. La cholécystostomie, pratiquée le 20 novembre 1942, devait affirmer le diagnostic de cancer de la tête du pancréas.

Voici donc un cancer de la tête du pancréas qui donna lieu en son début à un ictère variable qui disparut pendant un certain temps, pour reparaître ensuite.

DÉBUT DOULOUREUX. — Dans d'autres circonstances, le début est *douloureux*, et je vous en donnerai comme exemple l'histoire de ce malade, âgé de cinquante-sept ans, qui entre dans le service le 29 janvier 1941.

Le début de son ictère s'est manifesté par une crise douloureuse : le 8 octobre 1940, vers 3 heures de l'après-midi, il ressent brusquement une douleur violente, siégeant au creux épigastrique, sans irradiations. Cette douleur est si forte qu'elle oblige le malade à se coucher. Elle ne prend fin qu'après vingt-quatre heures. C'est immédiatement après qu'apparaît une coloration subictérique des conjonctives, qui disparaît dans les jours suivants.

Puis, à la fin de novembre, un après-midi, le malade ressent de nouveau, brusquement, une douleur entièrement comparable à la précédente et qui dure également deux heures. A la suite de cette douleur apparaît le même subictère des conjonctives, qui s'atténue au début de décembre.

Le 5 décembre, à 9 heures du soir, troisième crise douloureuse, mais très violente celle-ci, beaucoup plus violente que les deux précédentes : la douleur siège dans l'hypocondre et irradie dans l'omoplate droite. Elle dure trois heures, sans s'accompagner ni de vomissements, ni de diarrhée.

Lorsque le malade entre dans notre service, il présente une teinte ictérique très accentuée, un gros foie lisse, une grosse vésicule biliaire : en somme, une symptomatologie évidente — que l'opération, faite le 18 février, devait confirmer d'ailleurs — de cancer de la tête du pancréas. Or ce cancer a débuté par des crises douloureuses,

entièrement comparables à des coliques hépatiques, à tel point qu'au début on ne pouvait poser qu'un diagnostic de calculs du cholédoque.

Voici une autre observation que son *début douloureux* rapproche de la précédente :

Il s'agit d'une malade de quatre-vingt-quatre ans, qui entre à la salle Sainte-Jeanne le 16 février 1941. Elle est tombée malade assez brusquement, un an auparavant : à cette époque, elle commence à se plaindre d'une douleur qui siège dans l'hypocondre droit et qui, très violente au début, s'atténue, mais persiste cependant. En même temps apparaissent des phénomènes dyspeptiques, et très rapidement s'installe un ictère par rétention qui s'accompagne ultérieurement de gros foie et de grosse vésicule.

DÉBUT FÉBRILE. — S'il arrive donc que le début soit douloureux, il peut être aussi *fébrile*, et c'est le cas d'une de nos malades, infirmière, âgée de cinquante-deux ans, qui entre dans le service de chirurgie, le 10 septembre 1939, pour un ictère fébrile, datant de quinze jours.

La température étant à 40°, il ne peut être question de l'opérer, et on la transporte, après quelques jours, dans notre service. Nous apprenons alors que depuis deux ans cette malade a présenté trois crises analogues, la dernière plus aiguë que les autres : deux crises en 1938, la troisième en février 1939, qui s'est accompagnée d'une poussée de température à 40°, qui s'est maintenue pendant quelques semaines. Chacune de ces crises douloureuses a entraîné l'apparition de vomissements et de démangeaisons généralisées.

A la suite de la crise douloureuse de septembre 1939, est apparu un ictère qui s'étendit progressivement à tout le corps, en même temps que la malade accusait un prurit intense.

Les urines sont très foncées, les selles complètement décolorées, et la malade, progressivement, constitue l'ictère rétentionnel d'un cancer typique de la tête du pancréas, tout en présentant encore, de temps en temps, pendant un mois, un mois et demi, des frissons, des sueurs nocturnes et des poussées irrégulières de température.

Voici, dans un même ordre de faits, l'observation d'une malade de soixante-cinq ans qui, entrant dans le service le 6 mars 1941, nous apprend que, deux mois auparavant, elle a éprouvé un soir un malaise subit, avec frissons répétés, pendant une heure, anorexie, insomnie et vomissements alimentaires. Au matin, la température était à 39°,8, et cette hyperthermie devait se maintenir pendant trois jours, pour régresser les jours suivants. C'est alors que s'installa un ictère, avec prurit intense, qui devait ultérieurement se compléter et prendre la forme du grand ictère avec gros foie et grosse vésicule.

Dans ces deux observations, nous voyons donc s'associer le début douloureux et la manifestation fébrile. Imaginons-nous alors les hésitations du médecin qui assiste à l'apparition des premiers symptômes : un seul diagnostic peut se poser à son esprit, celui de calcul du cholédoque.

Le cancer de la tête du pancréas n'est, d'ailleurs, pas le seul à pouvoir réunir de tels caractères évolutifs, et en 1932 j'avais publié, déjà, une leçon sur la *forme pseudo-lithiasique du cancer de l'ampoule de Vater* (1) : il

(1) N. FIESSINGER, La forme pseudo-lithiasique du cancer de l'ampoule de Vater (*Journal des praticiens*, 13 août 1932).

s'agissait d'une malade entrée à la Charité pour une affection cardiaque avec une arythmie complète et, pour cette raison, inopérable. Pendant les mois qui suivirent son admission, elle présenta une série de crises douloureuses, avec frissons, température à 39°, 40°, crises que suivait l'apparition d'un ictère avec décoloration des matières, d'une durée de quinze jours à trois semaines. Ces accidents se répétèrent pendant toute son évolution, si bien qu'il ne nous était pas venu à l'idée de douter de notre diagnostic de calcul du cholédoque lorsque la malade mourut. A l'autopsie, nous fûmes très étonné de ne découvrir aucun calcul, mais bien un cancer de l'ampoule de Vater. Cette évolution pseudo-lithiasique du cancer de l'ampoule de Vater n'est pas exceptionnelle d'ailleurs, et l'explication, qui en est facile, s'applique tout aussi bien à ces cas assez particuliers de cancers de la tête du pancréas à début douloureux et fébrile.

Le cancer oblitère la partie inférieure du cholédoque, dans une région où l'infection ascendante, d'origine intestinale, est facile ; en plus de l'obstruction mécanique, il se produit alors une infection des voies biliaires, une angiocholite infectieuse qui se manifeste par cette forme fébrile. Dans le calcul du cholédoque, c'est la même interprétation que l'on doit invoquer. C'est dire que la fièvre et le frisson ne sont aucunement caractéristiques du calcul du cholédoque et ne doivent jamais écarter l'hypothèse d'un cancer de la tête du pancréas.

LA PÉRIODE D'ÉTAT

Lorsque le cancer de la tête du pancréas est arrivé à la *période d'état*, on peut dire qu'il affecte, chez tous les malades, les mêmes caractères cliniques :

L'*ictère* est toujours un ictère intense, colorant, bien entendu, la peau et les muqueuses, *continu et progressif*. Les matières sont constamment décolorées, et le tubage duodénal ne retire qu'un liquide clair, acide, comme si le duodénum ne recevait plus ni bile, ni produits de sécrétion d'origine pancréatique. Le prurit est constant et particulièrement marqué.

Mais le grand caractère clinique de la maladie, sur lequel ont insisté tous les auteurs, c'est la *rareté des métastases* : le cancer de la tête du pancréas semble être très longtemps localisé à ce siège unique.

Seulement, rareté ne veut pas dire impossibilité, et c'est ainsi que, dans une de nos observations de cancer de la tête du pancréas, nous voyons signalée, dès le début, l'existence d'*adénopathies* qui siègent à droite, dans les territoires ganglionnaires de la région cervicale :

Un ganglion dans le creux sus-claviculaire, du volume d'une noisette ;

Un ganglion situé à l'arrière du précédent, à la base du cou et plus volumineux, gros comme une noix ;

Le long de la chaîne jugulaire externe, deux petits ganglions à grand axe vertical, plus petits que les précédents.

Ces quatre ganglions sont durs, mobiles, indolores, sans péri-adénite. Enfin, à la face interne de l'angle du maxillaire, on sent un très gros ganglion qui est également assez dur, indolore, mais peu mobile. Et ceci, *à droite*, tandis qu'à gauche n'existe aucune trace d'adénopathies, et cependant il est classique de rechercher le ganglion de Troisier à gauche, et de considérer les ganglions métastatiques exceptionnels à droite ! Il s'agissait, en l'occurrence, d'un cancer de la tête du pancréas, avec adénopathies cancéreuses de la région cervicale.

On peut observer des formes de cancer de la tête du pancréas qui, depuis le début, se manifestent par de la *température continue*, sans frissons : c'est le cas d'une de nos malades, âgée de soixante-sept ans, qui entre dans le service le 4 octobre 1941 pour un ictère alors à son début. Mon chef de clinique, le Dr Fauvet, pose, dès l'abord, en raison de l'augmentation de volume du foie, en raison de l'existence d'une grosse vésicule, le diagnostic de cancer probable de la tête du pancréas.

L'examen radiologique, qui ne révèle aucun calcul, le tubage duodénal, qui ne ramène pas de bile, appuient du reste le diagnostic, que devait confirmer l'intervention ultérieure. Mais, pendant toute l'évolution, la température se maintint constamment entre 37°,8, 38° et même 38°,5, permettant de parler d'« état subfébrile permanent », comme on en observe au cours du cancer du foie, et qui reste exceptionnel au cours du cancer de la tête du pancréas.

Si nous abordons les *symptômes physiques*, nous constatons qu'ils ne varient guère suivant les malades :

Sur nos dix observations, la totalité présentent un *gros foie* qui mesure de 15 à 16 centimètres sur la ligne mamelonnaire et atteint, par son bord inférieur, le niveau de l'ombilic. Ce bord inférieur s'accroche avec facilité. La face antérieure du foie est *lisse*, sans aucune irrégularité : il est exceptionnel d'y sentir, dans le cancer de la tête du pancréas, des noyaux métastatiques.

La *vésicule est généralement augmentée de volume* et, dans 8 cas sur 10, nous retrouvons au-dessous de cet énorme foie une vésicule arrondie, nettement perceptible, mobile dans le sens vertical avec la respiration, et quelquefois même mobile dans le sens transversal. Cette vésicule n'a pas de contact postérieur et présente tous les caractères des vésicules indolentes.

Dans deux de nos observations existait un lobe de Riedel, ce lobe flottant sur lequel j'ai déjà insisté antérieurement (1), et la vésicule venant se cacher dans l'angle formé par le bord inférieur du lobe gauche du foie et le bord vertical interne du lobe de Riedel. Dans cet angle, on pouvait sentir la vésicule sous la forme d'une masse plus molle, dont la surface inférieure ne permettait pas l'accrochement. C'est, en effet, l'accroche-

(1) N. Fiessinger, *Syndromes et Maladies*, 1941.

ment au doigt qui caractérise la présence du foie, et si, dans certaines circonstances, on peut prendre le lobe de Riedel pour une grosse vésicule, c'est que ce phénomène d'accrochement n'a pas été perçu d'une façon évidente. Il y a là un symptôme des plus précieux, sur lequel il faut insister : la *vésicule biliaire se présente comme une masse globuleuse que l'on ne peut pas accrocher, le bord inférieur du foie se perçoit nellement sous la forme d'un rebord aigu, accrochable au doigt.*

Pour clore cet aperçu des formes variées que peut offrir à l'observation du médecin le cancer de la tête du pancréas, je voudrais terminer par une dernière observation, bien curieuse, qui vous montrera l'extrême complexité que présente parfois le *passé de ces malades.*

Il s'agit d'un homme que je ne suivis que pendant les derniers jours de sa vie, mais qui fut soigné à l'Hôtel-Dieu à plusieurs reprises, pendant de nombreuses années ; je résume rapidement son observation, exceptionnellement longue, en me contentant seulement d'en rapporter les diagnostics successifs :

Il entre pour la première fois à la Clinique le 27 novembre 1933 ; il présente, alors, une *érythrémie classique*, avec un taux de globules rouges de 7 200 000. Cette érythrémie s'améliore légèrement durant son séjour à l'hôpital et, au mois de janvier 1934, le taux de polyglobulie n'est plus que de 5 220 000.

Fin janvier 1934, le malade revient dans le service : il se plaint d'une douleur très vive dans le côté gauche. On pose le diagnostic de congestion pulmonaire ; en réalité, il s'agit d'une *fracture de côte* qui s'est produite à l'occasion de quintes de toux.

Le 19 janvier 1936, le voici de nouveau : cette fois-ci, il présente un *hémothorax* : on le ponctionne, il s'améliore. Le 23 janvier, le Dr Libert lui découvre un *souffle du sommet gauche*, avec des signes de congestion nettement localisée à ce niveau. On pense à une tuberculose pulmonaire, mais l'examen de crachats reste négatif.

En mars, il part en convalescence.

Le 4 mai 1936, il revient dans le service pour une *hémiplégie gauche fruste*, spasmodique, apparue brusquement le 15 avril 1936 : une chute brutale a été suivie d'une perte de connaissance d'un quart d'heure au plus, avec simple état de somnolence. La tension artérielle reste élevée. A son entrée, et en plus de cette hémiplégie, le malade présente, d'ailleurs, un *érysipèle* qui évolue simplement sans aucune complication. Avant de sortir guéri, il devait faire encore un érythème noueux. On constate, à ce moment, une anémie progressive à 2 800 000.

Une dernière fois, nous retrouvons cet homme dans le service, le 20 novembre 1939 ; cette fois-ci, il présente un *ictère*, avec amaigrissement important. Il s'agit d'un ictère par obstruction complète, avec décoloration des matières et coloration foncée des urines, prurit intense, toute la symptomatologie classique d'un cancer de la tête du pancréas ; le foie est augmenté de volume, la vésicule est nettement accessible. Les symptômes évoluent comme il est habituel dans ces cas, et, lorsque je vois le malade au cours du mois de juillet 1940, il est à quelques jours de sa mort. Il succombe en plein ictère noir, avec des signes de grande insuffisance hépatique. A l'autopsie, je retrouve un cancer de la tête du pancréas et une énorme rétention des voies biliaires.

SIGNES RADIOLOGIQUES

Je voudrais, à l'occasion de ces différentes observations, revenir sur les symptômes fournis par la *radiographie*. Lorsqu'on a la chance de pouvoir les réunir, ceux-ci sont d'un secours infiniment précieux.

Parmi eux, le plus important, celui que nous constatons dans toutes nos observations, est sans conteste le *déroulement du cadre duodénal* : la deuxième portion du duodénum se trouve reportée vers la droite, au lieu d'être verticale, et le coude de la première et de la deuxième portion, normalement assez aigu, présente un dessin arrondi, très caractéristique.

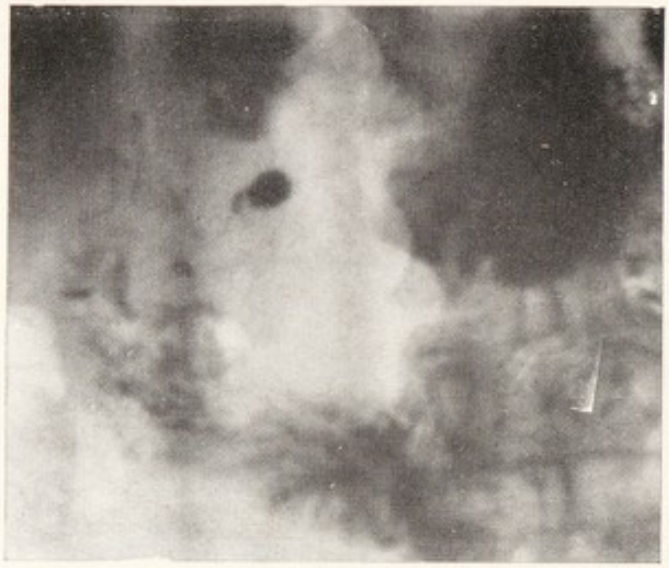


Fig. 149. — Opacité lenticulaire de l'ampoule de Vater avec déroulement du cadre duodénal dans un cancer de la tête du pancréas (10 avril 1940).

A ce déroulement du cadre duodénal se surajoute souvent un *aplatissement du bulbe*. Nous le constatons dans deux de nos observations : dans l'une, le bulbe est augmenté de volume, la portion descendante du duodénum semble aplatie d'avant en arrière, comme l'affirme d'ailleurs l'examen du Dr Lagarenne ; dans la seconde, l'observation IX, le compte rendu radiographique souligne encore : « bulbe aplati en position verticale, se vidant lentement, mais sans niche visible ». Sur les radiographies, cette dilatation assez marquée de la première portion du duodénum apparaît nettement, tandis que l'on ne constate pas facilement l'imprégnation de la deuxième portion, comme il est habituel normalement (v. fig. 150).



Fig. 150. — Écrasement duodénal dans un cancer de la tête du pancréas. On voit le bulbe distendu et pas de baryte dans D II (5 février 1941).

Dans une de nos observations, nous avons constaté la présence d'une *image lenticulaire* à la partie interne de la portion descendante du duodénum. Cette image, qui se retrouve sur toutes les radiographies et prend, de ce fait, une importance décisive, est inscrite dans la concavité du cadre duodénal et semble se trouver en dehors de celui-ci. Mais il se confond avec le bord du bulbe duodénal quand celui-ci est plein. Cette tache paraît, par ailleurs, régulière et homogène (v. fig. 149).

Nous pensons qu'il s'agit vraisemblablement d'une ampoule de Vater

dilatée au-dessous de l'obstacle, ce qui n'est pas rare, et qui s'imprègne ainsi par la baryte.

Enfin, dans une curieuse observation, à l'occasion d'une malade qui présentait une cholécysto-gastrostomie, que nous avions donc pu maintenir en vie relativement longtemps, avec des voies biliaires assez perméables, nous avons vu s'établir une *sténose duodénale complète* avec vomissements bilieux, persistant sans que rien ne puisse les diminuer.

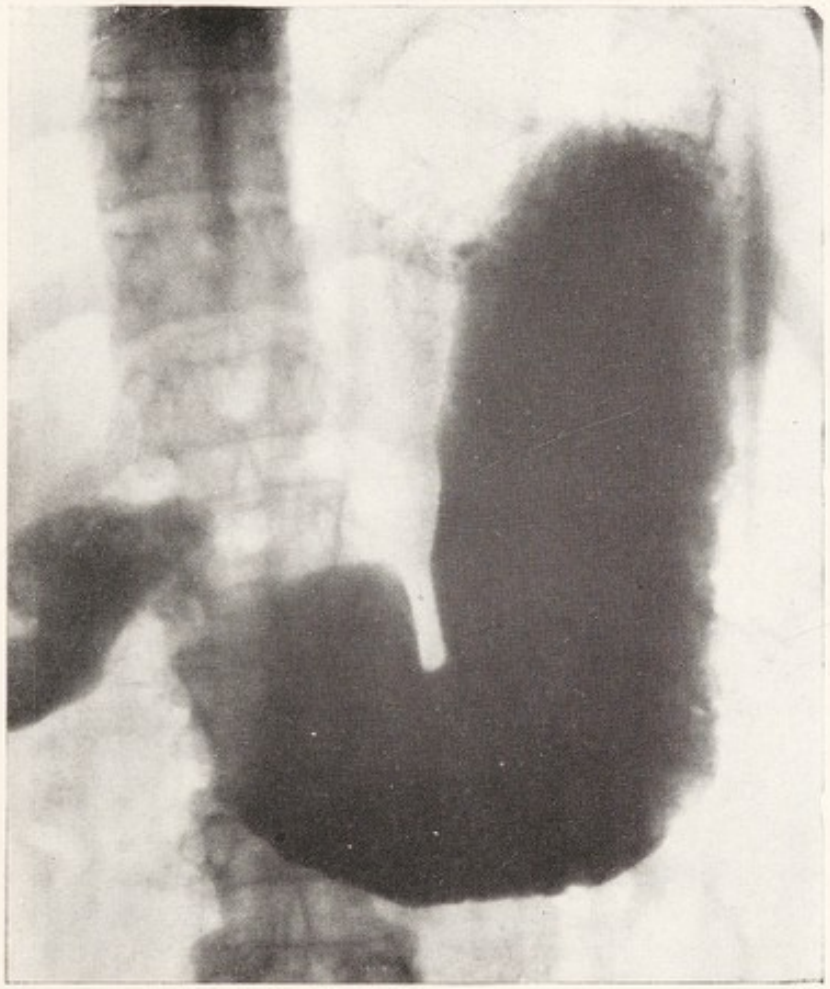


Fig. 151. — Sténose duodénale complète dans un cancer de la tête du pancréas cholécysto-gastrostomisé (29 septembre 1941).

Cette sténose duodénale était nettement visible aux rayons X, la masse cancéreuse ayant en quelque sorte complètement écrasé le duodénum, comme en témoigne la radiographie ci-contre (voir fig. 151).

Nous avons profité d'une cholécystostomie pratiquée chez l'un de nos malades pour faire une injection de lipiodol dans les voies biliaires : nous avons observé ainsi une dilatation considérable de ces voies : cholédoque, hépatique, en somme dilatation de toutes les voies biliaires, y compris les voies biliaires intra-hépatiques. La partie inférieure du cholédoque se terminait en *boul de saucisson* (fig. 152). Dans certains cas, cepen-

dant, nous avons vu, au-dessous de cette image, se dessiner une petite *queue de rat* analogue à celle que l'on observe dans le cancer du côlon ; parfois encore, la baryte se rétrécit progressivement, pour dessiner *une pointe d'entonnoir*.

Enfin, dans une autre observation de cancer de la tête du pancréas, nous avons vu le lipiodol venir recouvrir à la partie supérieure du pan-

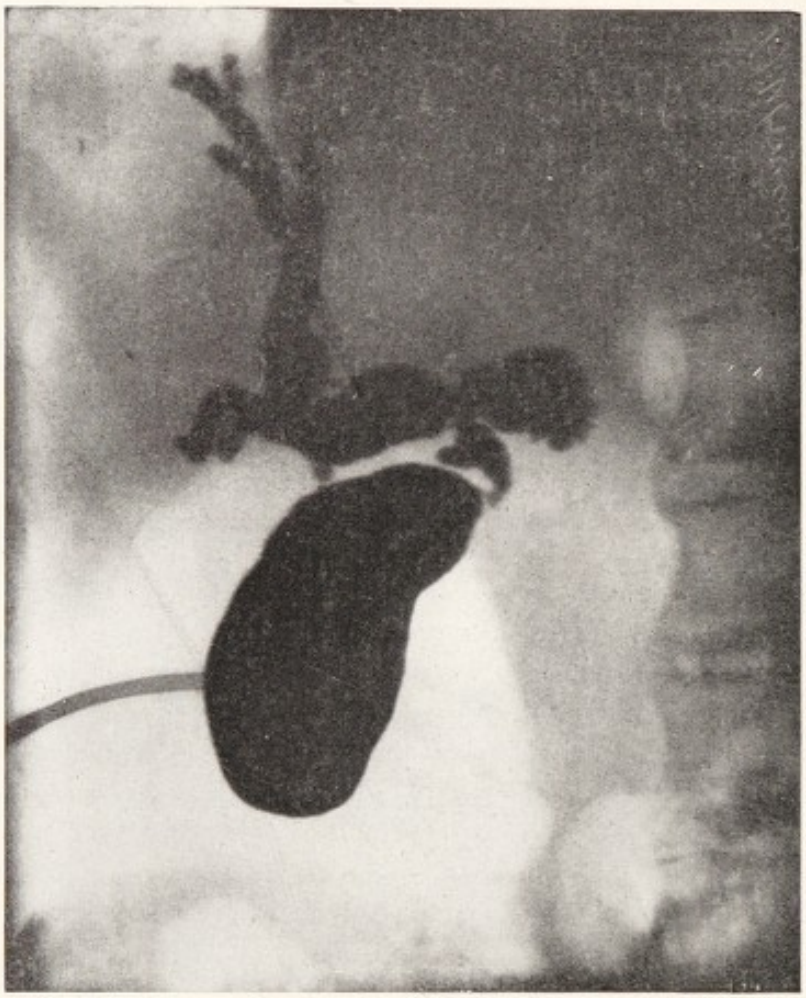


Fig. 152. — Injection de lipiodol par l'orifice de la cholécystostomie dans un cancer de la tête du pancréas, montrant l'énorme dilatation des voies biliaires principales.

créas une image arrondie, négative, *en cul de bouteille*, analogue à celle que l'on observe en cas de calcul du cholédoque inférieur. C'est dire que l'image en question n'est pas caractéristique de cette dernière affection.

ÉVOLUTION APRÈS LE DRAINAGE

Ces malades, nous l'avons vu, mènent une vie atrocement pénible, leur prurit ne leur laisse aucun repos, l'alimentation est bouleversée par l'existence de l'ictère, qui engendre une anorexie permanente. Les laisser

sans traitement, ne pas tenter de les soulager est, pour le médecin, manquer à son devoir le plus strict. Et c'est pourquoi, dans la totalité des cas, je conseille, lorsqu'il est temps encore, de pratiquer une dérivation biliaire soit par cholécystostomie, soit par cholécystoduodénostomie, soit par cholécystojéjunostomie. Je pourrais vous rapporter, tirés de mes observations personnelles, plusieurs cas dont la survie a été très prolongée du fait de l'intervention, et je cite souvent l'exemple d'un de mes malades, membre d'un conseil d'administration important, qui, cholécystostomisé par le professeur Gosset, pour un cancer de la tête du pancréas, s'améliora à tel point qu'après la disparition de son ictère, de ses troubles digestifs, et de toute sa symptomatologie, il reprit ses occupations, à la grande joie de ses amis et à la grande déconvenue de certains ennemis. Il engraissa de 15 kilogrammes et pendant un an, malgré sa fistule biliaire, continua de mener une vie normale.

Quand je l'examinai, il s'agissait de savoir si on allait lui fermer sa fistule : la transformation des symptômes généraux était telle, en effet, que l'on pouvait douter du diagnostic de cancer posé par le chirurgien, penser, par exemple, à une pancréatite chronique. Mais les *matières ne s'étaient pas colorées* spontanément ; je demandai donc un examen radiologique de la traversée duodénale. Cet examen radiologique révéla un duodénum déroulé, étalé, mais aussi écrasé par une masse interne qui en diminuait considérablement la lumière. Une analyse du suc duodénal, ayant pour but la recherche des ferments pancréatiques, lipase et trypsine, en montra la déficience importante, même après adjonction de sels biliaires.

Nous devions donc considérer ce malade comme certainement atteint d'une lésion importante du pancréas. Dans ces conditions, je déconseillai la cholécystogastrostomie. Tentée malgré cet avis, elle fut suivie de l'apparition de vomissements bilieux abondants, de symptômes de sténose duodénale, et finalement le malade succomba, en présentant des symptômes d'ascite cancéreuse, deux ans après la première opération. Ainsi, pendant deux ans, cet homme put mener une vie tolérable, et ce résultat n'est pas négligeable.

Les faits de cet ordre sont si fréquents qu'il n'est pas rare de voir les médecins douter de leur diagnostic de cancer de la tête du pancréas après une opération de dérivation. Je pourrais vous citer telle observation où le diagnostic n'a été accepté que tardivement, à l'occasion d'une fracture spontanée, due à un noyau métastatique osseux : il ne pourrait y avoir meilleure démonstration de la durée de l'amélioration obtenue et de l'importance du résultat opératoire.

Malheureusement, cette amélioration n'est pas constante et, dans deux de nos observations, la dérivation n'a pas apporté les résultats escomptés : l'une des malades, cholécystostomisée, est restée entièrement jaune malgré l'écoulement de la bile à l'extérieur et quoique les matières se soient légèrement colorées pendant un certain temps ; la seconde, opérée

d'une cholédocoduodénostomie, ne présente aucune diminution de son ictère malgré la recoloration de ses matières.

La raison anatomique de cet échec opératoire doit être cherchée dans le fait que, dans ces cas, le cancer de la tête du pancréas s'est accompagné d'adénopathies sous-hépatiques, qui sont venues comprimer les voies biliaires hautes, limitant la perméabilité vers les voies biliaires inférieures ; le cancer s'est diffusé en hauteur, et l'écoulement obtenu par dérivation n'est plus qu'un écoulement partiel et insuffisant. Dans un cas semblable, j'ai vu à l'hôpital Necker la compression des ganglions du hile hépatique n'intéresser que la partie droite de ce hile, si bien que l'ictère venait de la rétention droite et la coloration des matières de la perméabilité des voies biliaires gauches.

Je vous ai signalé, à l'occasion d'une de nos observations, l'*apparition tardive d'une compression du duodénum*. Cette compression aboutit à une sténose duodénale complète qui se traduisit, par suite d'une cholécystogastrostomie, par des vomissements bilieux rétentionnels gastriques. L'évolution, rapidement très grave, est comparable à celle d'une sténose pylorique que l'on ne peut plus opérer et qui arrive rapidement à sa période terminale.

Je dois aussi vous signaler, pour terminer, malgré son caractère exceptionnel, une complication qui apparaît à la suite des dérivations biliaires à l'extérieur. Sous l'effet de la perte des sels biliaires par la fistule, les malades deviennent incapables d'assimiler par voie digestive la vitamine K ; cette insuffisance d'assimilation entraîne secondairement l'impossibilité pour le foie de former la prothrombine, qui tombe, chez certains malades, aux taux de 25 à 15 p. 100 ; d'où troubles de la coagulation et hémorragies multiples, à ce point considérables et par toutes les voies qu'à la période terminale on peut parler de « diathèse hémorragique ».

Insistons aussi, dans les cas de cholécysto-entérostomie et parfois dans les cas de cholécystoduodénostomie, sur l'apparition d'une infection ascendante des voies biliaires aboutissant à une *angiocholite aiguë* avec frissons, fièvre en coup d'archet, reprise de l'ictère, amaigrissement rapide et cachexie fébrile particulièrement rapide.

Le plus souvent, après l'intervention, on voit s'établir une *cachexie rapide* dont les raisons ne sont que trop prévisibles, il y a en effet deux facteurs qui s'associent : la suppression de la sécrétion pancréatique dont la lipase joue un rôle si important dans l'assimilation des graisses, d'une part, et, d'autre part, l'évolution du cancer profond, même sans métastases.

INVESTIGATIONS DE LABORATOIRE

Après ces aperçus cliniques, abordons maintenant les investigations de laboratoire. Dans toutes les explorations que nous allons pratiquer au cours de ces cancers de la tête du pancréas, nous verrons notre attention

attirée, en quelque sorte, non pas vers la sténose des canaux pancréatiques, mais vers la sténose des canaux biliaires. Pourquoi cette orientation ? Elle se conçoit facilement. Souvenons-nous que, si nous voulons étudier, par voie duodénale, le déficit des produits de sécrétion pancréatique, nous ne pouvons le faire qu'à la condition qu'il existe un écoulement biliaire : j'ai déjà insisté, antérieurement, sur le fait qu'au cours de l'ictère catarrhal bénin peut intervenir un déficit de la sécrétion pancréatique tellement marqué que certains auteurs ont incriminé une pancréatite chronique. Si, dans cet ictère catarrhal bénin, qui ne s'accompagne pas d'une rétention complète, il est possible d'observer ce phénomène, qu'en sera-t-il dans un cancer comme celui de la tête du pancréas ? C'est pourquoi les techniques d'exploration, telles que technique de la digestion des graisses de René Gaultier, ou la technique des noyaux de Schmidt, n'ont pas grande valeur pour autoriser l'affirmation ou l'infirmation d'un cancer de la tête du pancréas. Seule une technique est acceptable, celle qui consiste à pratiquer un tubage duodénal pour recourir au dosage de la lipase et de la trypsine après injection de sécrétine suivant la technique de Bolgert : et, encore, à cette condition d'ajouter au liquide duodénal une certaine quantité de sels biliaires pour en favoriser la digestion. Dans ces cas, on observe incontestablement une diminution ou même une absence complète de sécrétion des diastases d'origine pancréatique. En réalité, d'ailleurs, c'est très rarement que l'on recourt à cette méthode d'exploration, du fait de l'absence de bile dans le duodénum et de la difficulté technique à laquelle on se heurte pour évaluer l'exacte signification de la diminution de la lipase pancréatique.

Les documents réunis à propos de nos dix observations groupent toute une série d'examens dont nous allons rapidement examiner la valeur.

Les *examens de sang* sont très intéressants à consulter, car ils révèlent constamment une anémie importante, jointe à une légère leucocytose et à une légère polynucléose.

Voici, par exemple, les résultats de l'examen de sang de notre première malade :

Le 2 novembre 1942 : globules rouges, 2 300 000 ; globules blancs, 6 000. Polynucléaires neutrophiles, 72 p. 100.

Deuxième malade : globules rouges, 2 650 000 ; globules blancs, 12 000. Polynucléaires neutrophiles, 81 p. 100.

Autre malade : globules rouges, 2 781 000 ; globules blancs, 15 000. Polynucléaires neutrophiles, 88 p. 100.

Or, dans ces cas, il ne s'agit jamais de cancer de la tête du pancréas avec angiocholite et fièvre, et cependant l'on observe constamment l'association de l'anémie, de la légère leucocytose et surtout de la polynucléose.

Lorsqu'il existe des accidents fébriles et douloureux, comme dans

l'une de nos observations, l'anémie peut être moins prononcée (4 120 000), mais les globules blancs sont plus élevés à 16 000, et les polynucléaires neutrophiles à 85 p. 100. Ultérieurement, lorsque la température fut tombée, mais l'ictère persistant toujours, l'anémie s'accentua (2 660 000), les globules blancs sont tombés à 5 920, mais les polynucléaires neutrophiles sont encore à 76 p. 100. Plus tard encore, cette même malade devait présenter un taux de globules rouges de 3 480 000, 9 620 globules blancs et 88 p. 100 de polynucléaires neutrophiles. De ces constatations ressort donc cette notion incontestable que le cancer de la tête du pancréas s'accompagne d'une anémie constante, à laquelle se surajoutent le plus souvent une leucocytose et une polynucléose légères.

L'examen de sang, en ce qui concerne l'*urée*, ne révèle aucun symptôme important, et toutes nos observations concordent pour donner des taux normaux d'azotémie.

Par contre, comme il est de règle dans tous les ictères rétentionnels d'ailleurs, le taux du *cholestérol* est constamment élevé, aux environs de 2 grammes à 2gr,50.

Dans quelques-unes de nos observations, nous avons été à même d'étudier la *prothrombine* : nous avons pu constater ainsi que, contrairement à ce que l'on a soutenu, celle-ci n'est pas forcément diminuée en raison directe de la durée de l'ictère. Voici, par exemple, un ictère de cinq mois dont la prothrombine est de 75 p. 100 ; un autre ictère, de trois mois celui-ci, s'accompagne d'une prothrombine à 100 p. 100 ; celui-ci, de cinq mois, d'une prothrombine à 40 p. 100. Dans ce troisième cas, certes, la diminution est incontestable, mais, dans la première observation, il n'en est pas question ; dans aucune d'ailleurs, chez aucun de nos malades rétentionnels, nous n'avons observé de symptômes hémorragiques (1).

La *glycémie*, chez ces malades, est normale et peu modifiée.

Par contre, la *bilirubinémie* est très marquée, et nous enregistrons, suivant les cas, des taux de 125, 108 ou 117 milligrammes, taux considérables si l'on se souvient que le taux normal est d'environ 5 milligrammes.

La *réserve alcaline* est généralement normale.

L'*examen des urines* est intéressant à consulter, surtout en ce qui concerne les *concentrations galactosuriques fractionnées*.

Ces concentrations, qui, nous l'avons vu, se montrent très élevées dans les quatre premières heures, au cours de l'ictère catarrhal bénin, constituent un symptôme important en faveur de l'hépatite dégénérative. Or on a prétendu que dans l'ictère rétentionnel pouvait apparaître tardivement une hépatite, consécutive à l'ictère dû à la rétention, et qui se manifesterait par des symptômes analogues. C'est possible, mais les examens que nous avons faits chez nos malades ne confirment pas cette manière de voir ; voici, par exemple, un examen pratiqué chez un cancer de la tête du pancréas datant de deux mois et à début fébrile :

(1) Voir *Déficiences vitaminiques et hormonales*, Vitamine K (Masson, édit., 1941).

		Galactose	
		par litre.	*par échantillon.*
1er échantillon	80 cm³.	3gr,10	0gr,24
2e —	60 —	3gr,10	0gr,18
3e —	290 —	traces	»
4e —	500 —	0	»

Voici une autre observation : cancer de la tête du pancréas après deux mois d'ictère rétentionnel, sans fièvre :

		Galactose	
		par litre.	*par échantillon.*
1er échantillon	214 cm³.	5gr,90	1gr,26
2e —	154 —	0	0
3e —	278 —	0	0
4e —	1 000 —	0	0

Nous ne relevons un galactose élevé que dans une observation de cancer de la tête du pancréas au troisième mois d'un ictère apyrétique :

		Galactose	
		par litre.	*par échantillon.*
1er échantillon	34 cm³.	10gr	0gr,34
2e —	40 —	3gr,30	0gr,13
3e —	255 —	2gr,90	0gr,73
4e —	700 —	0	0

Dans ce dernier cas, il n'existe, en somme, qu'une très légère concentration anormale de la première prise. Nous sommes donc amenés à conclure que les concentrations galactosuriques restent à peu près normales et que ces grands ictères du cancer de la tête du pancréas ne s'accompagnent pas, fonctionnellement, de signes d'insuffisance hépatique donnant des concentrations galactosuriques élevées.

Signalons encore que la recherche dans les urines de la *diastasurie*, suivant l'épreuve de Wohlgemuth, donne, dans ces cancers de la tête du pancréas, des renseignements presque toujours normaux : le taux de la diastasurie étant de 6,6 à 30 unités normalement, d'après les dosages de A. Lesage, R. Boucher, R. Pépin et J. Lesage, publiés au Congrès de Québec en 1934, de 100 à 200 unités dans la pancréatite aiguë, et généralement dans le néoplasme du pancréas, toujours d'après les mêmes auteurs, et d'après nos constatations personnelles, de 30 à 100 unités.

Enfin, le suc gastrique est souvent normal, mais parfois complètement achlorhydrique.

ÉTUDES ANATOMIQUES

Chez neuf de nos malades, l'autopsie est venue nous apporter la confirmation anatomique des lésions que nous soupçonnions.

Dans tous ces cas, ce qui attire en premier lieu l'attention, c'est la tumeur de la tête du pancréas ; plus ou moins dense dans cette tête pancréatique, plus ou moins étendue, elle comprime les voies biliaires, entraînant une dilatation du cholédoque, de l'hépatique et des voies biliaires intrahépatiques. Mais elle comprime aussi les voies pancréatiques et, le plus souvent, le canal de Wirsung apparaît dilaté, sans que l'on observe toutefois, au niveau du pancréas, une dilatation comparable à celle qui siège au niveau des voies biliaires.

La vésicule biliaire est toujours augmentée de volume, excepté dans ces cas où a été pratiquée une opération de dérivation. Elle contient souvent une bile claire, muqueuse, et ceci malgré la perméabilité conservée des voies biliaires. A l'opération, cette bile claire, muqueuse, surprend parfois le chirurgien, mais, après son évacuation, s'écoule une bile plus foncée.

Le phénomène s'explique par le fait que dans la vésicule se produit une sédimentation de la bile, qui perd sa coloration et qui, n'ayant pas son mouvement de va-et-vient, stagne sous la forme de cette bile blanchâtre et muqueuse.

La notion la plus importante que nous ait apportée l'étude clinique était la *rarelé des mélastases*. L'autopsie va nous la confirmer.

Les métastases hépatiques sont rarement formées de nodosités volumineuses ; elles ne consistent, dans trois observations sur neuf, qu'en petites taches laiteuses, de surface. Les métastases ganglionnaires ne siègent que dans la région subpancréatique : dans deux cas sur neuf, seulement, elles se trouvent diffusées. Les métastases à distance ne sont signalées que dans deux observations. *C'est dire que ces cancers de la tête du pancréas doivent être considérés comme des cancers à métastases tardives et discrètes.* Nous sommes loin des métastases considérables des cancers du tube digestif.

La *nature histologique*, quoique assez variable, rentre toujours dans le même cadre : il s'agit d'épithélioma plus ou moins canaliculaire, quelquefois trabéculaire atypique, tubulé ou lobulé, suivant les cas, ou bien végétant à forme proliférative : épithélioma variable, mais qui toujours présente ce caractère extensif curieux, cette tendance à enserrer le cholédoque. Sur une de nos coupes, nous voyons l'écrasement complet du cholédoque sous l'effet de l'extension de la masse cancéreuse.

Au niveau du pancréas, cette compression se manifeste, souvent, par des signes de sclérose pancréatique diffuse, parfois même par une augmentation, un peu surprenante, des îlots de Langerhans.

Du côté du parenchyme hépatique, l'ancienneté de la compression peut déterminer une cirrhose cholostatique, avec dilatation des voies biliaires et phénomènes de cholothrombose microscopique de la périphérie du lobule. Dans un de ces cas, nous avons même vu, à ces phénomènes de cirrhose cholostatique, se joindre une nécrose centro-lobulaire biliaire, tandis que la région périportale était à peu près normale.

De ces examens ressort une conclusion nette : dans le cancer de la tête du pancréas, la diffusion du cancer ne se produit que d'une façon rare et très incomplète. Au début, la symptomatologie est surtout une symptomatologie de compression, où l'ictère chronique par rétention domine ; les autres symptômes s'effacent derrière lui, et le rôle de la compression pancréatique, de la compression du canal de Wirsung reste au second plan. Sous l'effet de cette rétention biliaire, des accidents graves ne tardent pas à apparaître, les malades entrent en insuffisance hépatique et meurent avant d'avoir pu diffuser leur cancer pancréatique, celui-ci n'étant encore, à cette époque, qu'une très petite masse, accompagnée à peine de quelques ganglions.

Mais pratiquons une opération de dérivation, prolongeons la vie des malades en écartant le risque d'une intoxication biliaire progressive, nous voyons lentement ce cancer donner des métastases et entrer dans la ligne courante de la symptomatologie néoplasique. Il devient alors possible d'observer des compressions à distance, plus ou moins marquées. L'intervention chirurgicale déforme, en quelque sorte, la pathologie du cancer de la tête du pancréas et le fait rentrer dans la ligne des cancers ordinaires en prolongeant la vie des malades.

Donc, si, au début, les symptômes peuvent être anormaux, sous l'effet des circonstances cliniques, à la fin ils le deviennent encore sous l'effet du traitement institué et de l'intervention chirurgicale.

CANCER DE LA TÊTE DU PANCRÉAS A TUMEUR PANCRÉATIQUE ACCESSIBLE [1]

Il est exceptionnel, dans le cancer de la tête du pancréas, de percevoir la tumeur pancréatique, pour la raison que ce cancer profond reste inaccessible. Cependant, on a signalé des observations où cette tumeur vient ajouter sa perception à la grosse vésicule biliaire. Mais alors le diagnostic ne s'en trouve pas compliqué parce que toute la symptomatologie gravite autour de l'arrêt complet de l'écoulement biliaire dans des voies biliaires indemnes de toute lésion inflammatoire antérieure. Il s'agit bien d'un ictère par rétention, complet, absolu, définitif, avec un gros foie et surtout une grosse vésicule. C'est dire que le diagnostic se trouve composé plus par cette symptomatologie d'emprunt que par l'existence de la tumeur pancréatique.

OBSERVATION

Le malade que je vous présente est un Arménien d'Istanboul âgé de soixante-trois ans. Il est venu nous consulter le 4 avril 1944 pour un ictère franc remontant à un mois environ.

C'est progressivement qu'il est survenu, en même temps qu'apparaissaient des pesanteurs gastriques, mais qui jamais n'ont affecté l'intensité de douleurs véritables. Une anorexie absolue s'installe vers la même époque et se montre particulièrement nette chez ce malade qui, normalement, était un gros mangeur.

Ces symptômes sont apparus sur un fond de fatigue. Depuis plusieurs mois, ce sujet a maigri, sans qu'il puisse, à ce sujet, nous apporter le moindre renseignement précis puisqu'il ne s'est jamais pesé.

Dès le début de cet ictère, se développe un prurit intense, réparti sur tout le corps, mais prédominant aux membres inférieurs et à la face interne des mains. Ce prurit empêche le sommeil et entraîne un état d'agitation constant et particulièrement pénible.

Et c'est toute la symptomatologie dont se plaint ce malade. En somme, il s'agit d'un ictère par rétention apparu depuis un mois et accompagné de prurit, d'anorexie et d'amaigrissement, mais sans douleur et sans fièvre.

Les antécédents de ce sujet ne présentent rien de très spécial ; il a contracté récemment une bronchite traînante et aurait fait, il y a huit mois, une hémiparésie gauche dont on ne retrouve aucune trace. Pas d'antécédent digestif, ni hépatique. Cependant, nous apprenons que le père de notre malade serait mort à Istanboul d'un ictère avec ascite dont on peut soupçonner l'origine dans une cirrhose du foie.

(1) Leçon du 6 mai 1944.

Quand nous examinons ce malade, nous sommes frappé par la couleur jaune olivâtre de tous les téguments. Cet ictère prend de plus une teinte foncée qu'objective parfaitement le mot ictère *melas* de Brugsch, ictère noir. Sa peau est sèche et porte, au niveau des membres inférieurs et des épaules, des traces de grattage. Les muqueuses conjonctivales et sublinguale sont fortement colorées en jaune. Les urines, de quantité normale, sont presque noires, « plus foncées que de la bière brune », dit l'observation de mon élève et jeune interne Houssay. Elles tachent fortement le linge. Pour mettre en évidence la réaction de Gmelin, il est nécessaire de les diluer avec de l'eau. La réaction de Hay à la fleur de soufre est également positive, témoignant d'une concentration élevée en sels biliaires. La bradycardie se montre, par contre, peu marquée et ne descend pas au-dessous de 60 pulsations par minute.

Les selles n'ont été que tardivement décolorées, c'est à peine depuis quelques jours qu'elles sont devenues tout à fait mastic et graisseuses.

Examinons ce malade en commençant par l'abdomen, puisque, somme toute, l'importance de son ictère attire l'attention sur son foie. Son abdomen est amaigri et, dans les inspirations profondes, on voit les organes abdominaux descendre et glisser librement sous la paroi. Tout d'abord, le bord inférieur du foie, tranchant, un peu dur, descend de 7 à 8 centimètres au-dessous du rebord costal sur la ligne mamelonnaire. Le foie est très volumineux et mesure 19 centimètres sur cette même ligne. Sa surface est régulière, non douloureuse et nettement lisse.

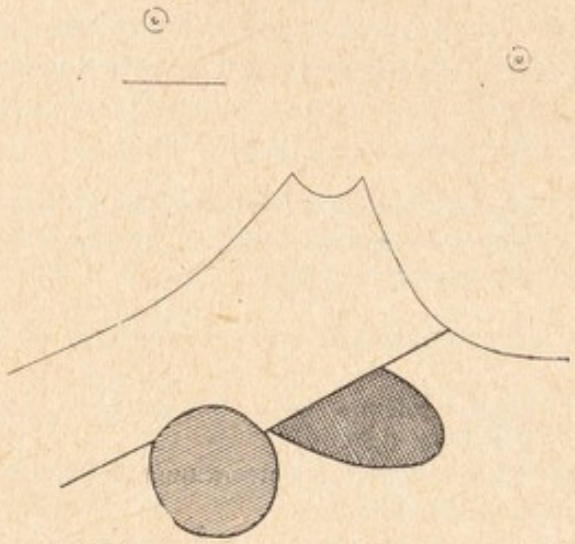


Fig. 153. — Calque montrant la grosse vésicule et la masse profonde transversale sous-hépatique.

Au-dessus de ce bord inférieur, on découvre deux masses :

L'une, superficielle, nettement arrondie, des dimensions d'une grosse orange, rénitente à la palpation, indolore et particulièrement bien mobile. Dans les inspirations, on la voit nettement s'abaisser de 3 à 4 centimètres dans l'abdomen. Sa forme, sa disposition sous le bord du foie, son indolence, son absence de contact postérieur et surtout sa superficialité ne permettent pas d'en discuter la nature, il s'agit d'une grosse vésicule distendue.

L'autre masse est plus profonde. Elle siège sous le rebord du foie, derrière lequel elle semble plonger, et se dirige vers la gauche sous forme d'une masse allongée dans le sens transversal. Tandis que la première est superficielle et facilement mobile, cette seconde masse plus profonde est fixe dans la respiration. Il ne s'agit pas d'un lobe gauche du foie, dont cette masse semble indépendante. Sa forme, son volume, sa fixité sont autant d'arguments qui militent en faveur d'une tumeur étendue au corps du pancréas.

L'examen de l'abdomen ne fait découvrir rien d'autre, pas de circulation collatérale, pas d'ascite, pas de points douloureux abdominaux.

La rate n'est pas augmentée de volume. On ne trouve aucune adénopathie dans le creux sus-claviculaire gauche.

L'examen du cœur ne décèle rien de spécial, la pointe bat dans le cinquième espace intercostal, en dedans de la ligne mamelonnaire ; le rythme est régulier à 60. La tension artérielle oscille entre 17-9, elle aurait été plus élevée il y a quelques mois.

Rien à noter aux poumons, ni au système nerveux. Les réflexes sont normaux.

Ainsi donc, l'examen clinique ne permet d'ajouter rien au tableau d'un simple ictère rétentionnel noir, complet, absolu et définitif, avec prurit,

avec gros foie et grosse vésicule, que la masse anormale accessible au-dessous du foie, transversale en profondeur.

LA PAUVRETÉ DES MOYENS D'INVESTIGATION

A l'opposé de cette précision des signes fournis par l'examen clinique, soulignons, comme dans les autres cancers de la tête du pancréas, la pauvreté des signes fournis par les moyens d'investigation. Nous les avons intentionnellement accumulés dans le cas actuel.

L'*hémogramme* ne dit rien :

Globules rouges, 4 700 000 ; globules blancs, 9 600 ; hémoglobine, 64 p. 100.
Polynucléaires neutrophiles, 76 ; éosinophiles, 1 ; grands lymphocytes, 20 ; monocytes, 3 ; azotémie, 0,50.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE.

Cholestérolémie, 2,60 ; bilirubinémie, 500 milligrammes par litre.
Glycémie, 0,80.
Concentrations galactosuriques fractionnées :

1.....	68 cm.	10 grammes	p. 1 000.
2.....	50 —	0 —	—
3.....	100 —	0 —	—
4.....	480 —	0 —	—

Rose bengale, 9 milligrammes.
Cholinestérase, 3,4.
Temps de saignement, 6 minutes ; temps de coagulation, 10 minutes ; signe du lacet négatif.

L'élévation de la cholestérolémie, de la bilirubinémie, de même que l'élévation du rose bengale, ne possède qu'une signification rétentionnelle. Ils ne permettent aucunement de formuler la moindre opinion au sujet de la fonction hépatique. La glycémie est basse, comme chez tous les malades présentant une affection cachectisante. Restent les concentrations galactosuriques fractionnées, qui n'ont d'anormal que l'élévation légère, 10 au lieu de 6, des concentrations proximales. Enfin, la cholinestérase à 3,4 voisine le chiffre normal de 4. Aucun de ces symptômes ne permet d'affirmer chez le malade l'existence d'une grande insuffisance fonctionnelle.

L'étude de la coagulation sanguine était importante à connaître pour la raison que nous avions affaire à un ictère rétentionnel et que l'absence de sécrétion intestinale de sels biliaires pouvait empêcher l'absorption de la vitamine K et, de ce fait, l'élaboration de la prothrombine. Or les temps de saignement et de coagulation sont normaux. Le signe du lacet est négatif, mais la recherche de la prothrombine, par suite d'une erreur technique, n'a pas été faite.

Exploration exocrine du pancréas. — Le liquide duodénal est clair et acide, et, après injection de sécrétine, ne donne pas de sécrétion de lipase. L'exploration tryptique est gênée par l'acidité élevée du liquide (1gr,37 d'acidité libre ; 2gr,40 d'acidité totale). Cette exploration est constamment négative et témoigne que le phénomène d'obstruction porte autant sur les voies pancréatiques que sur les voies biliaires, mais, par suite de l'acidification du liquide duodénal, reste constamment incertaine et sans aucune signification diagnostique de grande valeur.

Le taux de diastasurie, normal de 6 à 30, est élevé de 128 unités et prouve une lésion pancréatique. Normalement, dans le cancer de la tête, il ne dépasse pas 100 et n'atteint 200 que dans la pancréatite aiguë. Mais n'oublions pas que, dans la circonstance, la lésion accessible paraît intéresser plus le corps du pancréas que la tête; il s'agit donc d'un cancer étendu du pancréas, et c'est pourquoi il s'oppose, avec sa diastasurie élevée, au cancer isolé sur la tête du pancréas.

Exploration radiologique de l'estomac et du duodénum. — La traversée œsophagienne et gastrique se fait normalement. Il n'existe dans l'estomac aucun liquide de stase. Les parois gastriques sont souples, régulières, indolores. Pas d'image anormale sur les faces et les courbures. Donc, la masse sous-hépatique n'est certainement pas d'origine gastrique. Le cadre duodénal, chez notre malade, ne semble pas élargi de face, mais en procubitus paraît cependant développé en largeur. Le plus souvent, mais non d'une façon constante, on peut observer dans le cancer de la tête du pancréas un élargissement du cadre duodénal avec refoulement à droite de D_2 et en bas de D_3; parfois même on peut observer un rétrécissement par écrasement de D_2 avec dilatation notable du bulbe.

LA VALEUR DIAGNOSTIQUE DES SYMPTOMES CLINIQUES

Peu de maladies peuvent être confondues avec un cancer de la tête du pancréas à cause de ses deux grands symptômes :

Ictère rétentionnel absolu. Grosse vésicule. — Nous avons vu que, suivant la loi de Courvoisier-Terrier, le plus souvent l'ictère du calcul du cholédoque s'accompagnait d'un ictère variable souvent fébrile et d'une petite vésicule. D'ailleurs, *l'ictère du cancer de la tête du pancréas*, comme tous les autres ictères cancéreux, sauf celui de l'ampoule de Vater, est un *ictère complet et absolu*. Il ne passe jamais de bile dans le duodénum, et les matières sont constamment et rigoureusement décolorées. Une réserve, cependant, doit être faite au sujet d'une coloration légère possible des matières sous l'effet de l'oxydation à l'air libre. Cette faible coloration, due à des traces de stercobiline, vient de ce que la sécrétion intestinale est fortement imprégnée de bilirubine, qui, sous l'effet de la fermentation bactérienne intestinale, se transforme en stercobiline.

La constance de cet ictère constitue un de ses caractères dominants. Ce n'est que très tardivement que l'on peut observer, sous l'effet d'une insuffisance hépatique massive terminale, une régression légère de la coloration des téguments. C'est l'époque à laquelle on peut voir survenir des hémorragies, surtout sous forme d'hémorragies digestives, par suite de la baisse de la prothrombine sanguine d'origine hépatique, mais ce syndrome ne survient le plus souvent qu'après quatre à six mois de rétention biliaire complète.

Ce qui complète le tableau du cancer du pancréas, c'est la *grosse vésicule biliaire, ou signe de Bard et Pic.* Celle-ci manque dans les cancers biliaires hauts ou dans les compressions cancéreuses du hile, qui peuvent de la même façon entraîner un ictère rétentionnel absolu et définitif. Cette grosse vésicule ne peut pas être plus typique que dans notre observation ; c'est une grosse vésicule rénitente, indolente, facilement accessible et toujours mobile dans la respiration. Elle n'a pas la consistance ligneuse et les propagations « en bavure » sur le foie du cancer de la vésicule. C'est une vésicule saine, distendue de bile, en pleine tension, mais toujours et parfaitement indolente.

Dans certains cas, elle peut être appendue, en quelque sorte pédiculée à la face inférieure du foie, à la fois mobile dans la respiration et mobile transversalement. Enfin, il peut arriver que cette grosse vésicule puisse se cacher dans l'angle d'un lobe de Riedel (voir *Syndromes et Maladies*) ou bien même derrière un lobe de Riedel qui, ainsi soutenu, prend une dureté anormale. J'ai observé un fait semblable et pu affirmer l'existence d'une grosse vésicule inapparente.

Il est certes possible, dans certains ictères calculeux, d'observer une grosse vésicule quand la vésicule se distend sous l'effet d'une autre lithiase du cystique, j'en ai observé déjà des exemples. Cette cholécystite hydropique de la lithiase est cependant rare au cours des grands ictères du calcul du cholédoque.

Mais j'ai signalé, dans *Syndromes et Maladies* (p. 212-213), la possibilité d'observer, au cours du cancer de la tête du pancréas, une cholécystite hydropique par calcul du cystique.

En tout cas, le groupement de l'ictère rétentionnel absolu et de la grosse vésicule constitue une caractéristique du cancer de la tête du pancréas et, somme toute, tout le reste de la symptomatologie s'efface derrière la puissance de cette association symptomatique. *Les signes fournis par les moyens d'investigation ne possèdent qu'une valeur très secondaire.* Ce qui en découle, c'est, tout d'abord, que ces foies rétentionnels conservent, pendant longtemps, une fonction suffisante. Aucun signe d'insuffisance hépatique ne se manifeste, nous observons la longue tolérance des concentrations galactosuriques fractionnées, la parfaite réalisation de l'uréogénie et, dans notre observation, nous voyons dans le dosage de la cholinestérase, une dernière-née parmi les explorations hépatiques, une nouvelle preuve de cette résistance fonctionnelle. Dans notre observa-

tion, le taux de cette cholinestérase est à peine diminué à 3, 4, quand la normale oscille entre 4 et 6, et quand les cirrhoses décompensées s'abaissent dans nos observations entre 2,8 et 1,9, comme nous le signalons avec G. Glomaud et J. Carlotti (1).

Notre observation apporte, enfin, un signe complémentaire dans la présence d'une *tumeur profonde sous-hépatique*. Tout plaide en faveur de l'accessibilité d'un corps pancréatique envahi par le processus cancéreux. Il est exceptionnel, dans le cancer de la tête du pancréas, de percevoir la tumeur elle-même. Elle a cependant été observée par Frerichs, qui en a signalé un fait où l'on sentait : « deux tumeurs, l'une piriforme, à deux pouces et demi à droite de la ligne blanche, lisse, élastique, mobile avec la respiration, sensible à la pression, dépassant le bord du foie de près de 7 centimètres et formée par la vésicule biliaire ; l'autre, située en haut et en dedans, plus profonde que la précédente et représentant la tête du pancréas cancéreux ».

Les caractères qui permettent d'affirmer la nature pancréatique de cette tumeur sont :

Son siège, nettement au-dessous du rebord du foie ;

Sa profondeur, sur un plan nettement postérieur ;

Son immobilité, dans la respiration d'abord, latéralement ensuite ;

Et, en plus, l'absence de contact postérieur dans la palpation des angles costo-vertébraux.

Au premier abord, on aurait pu penser : soit à un néoplasme colique à cause de cette orientation transversale, mais celui-ci est plus mobile et, pour une lésion d'une pareille étendue, s'accompagnerait d'un syndrome colique. L'image radiologique d'une lacune permettrait le diagnostic d'une façon définitive et indiscutable ;

Soit d'un cancer de l'estomac, mais celui-ci n'aurait pas, pour une pareille étendue, une pareille latence ; des symptômes gastriques, sous forme de vomissements, seraient certainement survenus.

Au demeurant, si ces cancers viscéraux se compliquaient d'ictère, ce serait par métastases hépatiques, et celles-ci seraient accessibles à la face antérieure du foie, ou par compression hilaire ganglionnaire. Dans les deux cas, il n'y aurait pas de grosse vésicule.

Et c'est bien pourquoi l'ictère rétentionnel complet et la grosse vésicule emportent le diagnostic, fixent le siège de la lésion et permettent même d'en affirmer la nature. Certes, on peut, dans une pancréatite chronique, observer une grosse vésicule, mais c'est beaucoup moins fréquent que dans le cas de cancer de la tête du pancréas. Il s'agit d'un cancer de la tête du pancréas propagé au corps. Ce diagnostic, la palpation précise en permettait l'affirmation.

Je n'insisterai pas sur les autres symptômes qu'il est classique de

(1) N. Fiessinger, G. Glomaud et J. Carlotti, La cholinestérase sérique dans les maladies hépatiques (*Bull. de l'Académie de médecine*, 9 mai 1944).

donner au cancer de la tête du pancréas : le *syndrome dyspeptique*, qui est constant, se traduit par une anorexie prononcée, car il est commun à tous les ictères rétentionnels. La décoloration des matières s'accompagne de stéarrhée, d'autant plus manifeste qu'il y a, à la fois, la suppression de la sécrétion biliaire et de la sécrétion pancréatique, comme le montre l'analyse biologique du suc duodénal.

La diastasurie par la réaction de Wohlgemuth, quand il s'agit du cancer de la tête du pancréas, n'est pas augmentée. J'en ai parlé, à l'occasion des cancers du corps du pancréas, dans les *Diagnostics difficiles* (p. 247) et montré combien elle offrait, en cas de cancer du corps du pancréas, de raisons de ne pas se manifester franchement par une déficience. Dans notre cas actuel, l'élévation de la diastasurie atteint 128 et se rapproche de ce que l'on peut observer dans les pancréatites aiguës.

Il existe des formes anormales, mais elles sont très rares. Les *formes glycosuriques* sont, certes, plus fréquentes dans les diabètes du corps. La malade, par exemple, de M. Labbé, R. Boulin et P. Uhry, âgée de soixante-sept ans, présente depuis plusieurs années un diabète sans dénutrition, quand émerge la symptomatologie d'un cancer, à la fois, du corps, par ses crises douloureuses solaires et une tumeur palpable, et de la tête, avec un ictère progressif par rétention. L'épithélioma, dans ce cas, envahissait la presque totalité du pancréas et l'association d'une sclérose pancréatique diffuse. Parfois, le diabète survient au cours du cancer, comme nous l'avons observé à deux reprises. Cependant, même dans ce cas, comme l'ont signalé autrefois Brault et Ameuille, à mesure que la cachexie progresse, on observe l'effacement et la disparition du diabète, probablement sous l'effet de la progression de la cachexie.

Il est rare aussi, dans le cas de cancer de la tête du pancréas, d'observer un syndrome d'hyperinsulinisme. Cependant, récemment, R. Leriche et H. Schneider rapportaient deux observations qui se signalaient par des douleurs abdominales et lombaires continues avec paroxysmes, dégoût alimentaire, amaigrissement et hypoglycémie après anesthésie du splanchnique, avec courbe affaissée après injection veineuse de glucose. La radiographie montrait un élargissement du cadre duodénal et de la stase dans D II. C'était, en somme, les seuls symptômes en faveur du cancer de la tête, car il manquait l'ictère, et toute l'évolution fut celle d'un cancer du corps, avec évolution fatale.

HISTOIRE D'UNE TUMEUR ACCESSIBLE DU PANCRÉAS QUI NE FUT PAS UN CANCER

Certaines tumeurs du pancréas, accessibles à la palpation, peuvent se rapprocher de la symptomatologie du cancer de la tête, avec des symptômes vraiment surprenants. Ce fut bien le cas dans une observation

que j'ai publiée avec Roger Cattan (1). Il s'agit d'un CYSTO-ADÉNOME DE LA TÊTE DU PANCRÉAS, dont la tumeur fut accessible à un moment de son évolution.

Il s'agit d'une malade de soixante et onze ans.

Le début de l'histoire clinique remontait au mois de novembre 1923. A cette époque apparurent, pour la première fois, des troubles digestifs : nausées, vomissements glaireux, anorexie. Un léger amaigrissement avec lassitude générale, une douleur à type de pesanteur de la région hypogastrique accompagnaient ces signes fonctionnels. Le médecin consulté à ce moment avait déjà remarqué l'existence d'un gros foie.

Ces troubles digestifs persistèrent seuls seize mois, pendant lesquels on remarqua, cependant, par intervalles, une décoloration passagère des selles. L'état général restait stationnaire.

En février 1925, pour la première fois, *l'ictère fit son apparition*. Il s'installa insidieusement, très progressivement, sans signes fonctionnels nouveaux, sans douleur. Il fut révélé à la malade par une personne de son entourage

Cet ictère s'accentua progressivement, mais par à-coups, avec des alternatives de recoloration des selles et d'atténuation de la teinte des téguments. Il nécessita en août 1925 un court séjour à la Maison Dubois. Il ne semble pas qu'à cette époque on ait songé à une intervention. Au bout de vingt et un jours, la malade rentra chez elle.

L'ictère se prolongea *pendant plus de trois ans*. Il devint un ictère foncé verdâtre, avec décoloration complète des matières, mais il ne s'accompagnait d'aucun phénomène inquiétant. Il n'y avait pas de température, pas de douleurs, et l'état général déclinait, certes, mais d'une façon si lente et si progressive que la malade s'en apercevait à peine.

En décembre 1927 apparurent des *œdèmes des membres inférieurs*, qui se généralisèrent rapidement. En même temps, un examen des urines décelait l'existence d'une importante *glycosurie*.

L'apparition de ces symptômes nouveaux a décidé la malade à entrer de nouveau à la Maison municipale de santé, dans mon service d'alors.

On se trouve en présence d'une femme amaigrie, fatiguée. On est immédiatement frappé par la teinte de ses téguments. Ils sont jaune foncé, presque noirs, et sur ce fond ictérique se détachent des taches noirâtres pigmentaires. Il n'y a pas de taches mélaniques sur les muqueuses.

Les membres inférieurs sont le siège d'œdèmes considérables remontant jusqu'à la racine des cuisses. Cet œdème, mou, symétrique, prenant le godet, se retrouve dans la région lombaire.

L'abdomen est météorisé. On sent, dans l'hypocondre gauche, le foie volumineux, très dur. Son bord inférieur présente un trajet concave en bas, depuis l'épine iliaque antérieure et supérieure droite jusqu'à l'hypocondre gauche. Cet aspect anormal est dû à l'hypertrophie du lobe gauche et à l'existence d'un lobe de Riedel anormalement développé.

Le volume de l'organe n'aurait pas varié depuis quatre ans, si l'on en croit les dires de la malade.

A noter que ce foie, manifestement scléreux, n'est pas douloureux.

La rate est modérément augmentée de volume. On arrive à palper son pôle inférieur sous les fausses côtes.

Il n'y a pas d'ascite.

Le reste de l'examen physique ne montre rien de particulier. Les bruits du cœur sont bien frappés.

(1) N. FIESSINGER et R. CATTAN, Cysto-adénome de la tête du pancréas (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 26 avril 1929, n° 14).

Il n'y a pas de bradycardie. La tension artérielle est de 11,5-6 au Vaquez.

L'examen des urines décèle l'existence de pigments et de sels biliaires en quantité importante. Contre toute attente, il n'y a pas d'albuminurie. Par contre, les urines contiennent une quantité importante de sucre.

Divers examens furent pratiqués à cette période de la maladie :

1° Des dosages successifs du sucre des urines montrèrent la diminution, puis la disparition de la glycosurie.

Le 29 décembre 1927 : 64 grammes de glucose par litre.

Le 25 janvier, on ne retrouve plus que 3gr,15 de sucre par litre.

Pendant le mois de février et le mois de mars, la glycosurie fut irrégulière, apparaissant et disparaissant par intervalles. Elle disparut définitivement à la fin du mois de mars. Parallèlement, la glycémie, qui, le 31 décembre 1927, était de 4gr,25, revint spontanément et sans l'intervention d'aucune thérapeutique autre que le régime à son taux normal.

Une radiographie des voies biliaires montra qu'il n'y avait pas sur leur trajet de calcul opaque aux rayons X.

Un tubage duodénal pratiqué le 9 février 1928 ramène un liquide clair, mais pas de bile.

A partir du 15 février 1928, on assiste à une amélioration certaine de la maladie. Les œdèmes, sous l'influence peut-être d'une médication diurétique légère (théobromine), rétrocèdent, puis disparaissent. L'ictère lui-même s'atténue considérablement. Les matières se recolorent.

Le 8 mars 1928, la palpation du foie révèle un fait nouveau. L'organe est toujours extrêmement dur, très augmenté de volume, mais l'on sent, appendue à son bord inférieur, *une masse ovoïde, piriforme, rénitente, que les doigts délimitent parfaitement* et qui, par son siège, son volume, sa forme, ne peut être qu'une vésicule biliaire hydropique. Il n'y a d'ailleurs aucune douleur.

Dès lors, l'état général alla en déclinant. L'amaigrissement surtout devint frappant, d'autant plus visible que les œdèmes avaient en totalité disparu.

Le 13 mars 1928, la palpation permit de découvrir, dans la région sus-ombilicale, une *masse dure, ovoïde, du volume d'une orange environ, immobile, nettement distincte du foie, qui présente toujours les mêmes dimensions, avec, à son bord inférieur, la vésicule biliaire hydropique.*

Un examen radiographique pratiqué le 14 mars 1928 donne les résultats suivants :

Évacuation complète de l'estomac ; *le duodénum décrit une vaste courbe, comme si la tête du pancréas était augmentée de volume.*

La masse médiane se trouve au-dessus de la petite courbure, qu'elle refoule en bas, mais dont on arrive facilement à la séparer.

La fin du mois de mars fut marquée par l'apparition de la fièvre, qui persista avec des rémissions et des aggravations jusqu'à la fin de la maladie. A cette époque, on ne trouva pour l'expliquer que quelques râles à la base droite. Plus tard, on assista à l'évolution d'une tuberculose pleuro-pulmonaire à marche rapide.

Durant l'année 1928, on observe le développement rapide d'une tuberculose pulmonaire. Des signes cavitaires firent leur apparition sous la clavicule gauche. Une expectoration purulente bacillifère confirma le diagnostic.

La cachexie s'accentua, et la malade mourut le 2 décembre 1928, infiltrée d'œdèmes.

Pendant toute l'évolution de cette longue maladie, on ne put que soulever des hypothèses. Le diagnostic erra longtemps, et ce n'est que tardivement que l'on s'orienta vers une affection chronique du pancréas.

Pendant la période où l'ictère était le symptôme dominant, on hésita entre le cancer de la tête du pancréas et le calcul enclavé du cholédoque. Aucune de ces deux hypothèses ne satisfaisait d'ailleurs complètement

l'esprit. Contre celle du cancer, il y avait la longueur de l'évolution, les variations incontestables de la jaunisse ; contre celle de la lithiase, l'absence de douleur et de fièvre.

Plus tard, lorsque la tumeur ombilicale apparut, c'est surtout au cancer du pancréas que l'on pensa. La glycosurie du début, l'existence d'une masse médiane, l'hydropisie vésiculaire étaient en faveur de ce diagnostic. Mais, en raison de la disparition de l'ictère et de la lenteur de l'évolution, des réserves furent faites sur la possibilité d'une tumeur bénigne du pancréas ou d'un kyste du mésentère.

Il s'agit anatomiquement d'une tumeur polykystique, de la grosseur d'une tête de fœtus, qui appartient au corps et surtout à la tête du pancréas. Histologiquement, il s'agit d'un cysto-adénome. Il a évolué en cinq ans, en traversant plusieurs étapes successives.

De novembre 1923 à février 1925, ce sont des troubles digestifs assez peu caractéristiques, nausées, vomissements, anorexie, amaigrissement, qui se montrent, et le foie augmente de volume.

De février 1925 à février 1928, apparaissent deux syndromes, un syndrome ictérique et un syndrome diabétique. L'ictère s'installe insidieusement, c'est un ictère par obstruction au début incomplète, puis complète et permanente. Le foie devient volumineux et dur. C'est le tableau de l'obstruction biliaire chronique, avec cirrhose biliaire consécutive. Traduisant l'importance de la cachexie et le trouble créé par l'insuffisance hépatique consécutive, apparaissent des œdèmes volumineux qui infiltrent les membres inférieurs et les régions lombaires. Voilà un ictère par obstruction qui dure trois ans, puis qui disparaît en février 1928, en quelques semaines, sous nos yeux, à mesure que les matières se recolorent, et jusqu'à la mort, c'est-à-dire pendant neuf mois, cet ictère ne reparaît plus. Pourquoi cette disparition surprenante ? Le kyste est toujours présent. Il faut invoquer un déplacement de ce kyste vers la gauche, peut-être sous l'effet de son développement, car à l'autopsie les voies biliaires principales sont libres.

Non moins intéressante est l'évolution du syndrome diabétique. La glycosurie atteint, en décembre 1927, 64 grammes de glucose par litre; elle tombe à 3^{gr},15 en janvier, devient irrégulière et intermittente, et disparaît sous l'effet du régime, pour ne pas reparaître ensuite à la reprise d'un régime normal. Cette glycosurie transitoire, nous rappelant l'observation classique de Brault et Ameuille, nous fit penser au diagnostic d'un cancer de la tête du pancréas anormal peut-être par sa durée, mais diagnostic que bouleversa complètement la disparition de l'ictère. Pourquoi cette glycosurie transitoire, malgré la permanence lésionnelle et l'absence à cette époque d'une cachexie suffisante pour l'éteindre ?

Que, dans l'époque suivante, du 15 février à septembre 1928, nous nous soyons attaché aux signes physiques, c'est que nous cherchions à comprendre la bizarrerie de cette histoire. Nous aurions voulu explorer la fonction pancréatique intestinale. Mais notre malade ne se prêtait que

difficilement au tubage duodénal. La palpation nous faisait sentir un gros foie, auquel était appendue une grosse vésicule, vestige probablement plus accessible de l'ictère par obstruction; l'autopsie nous montra sa cause sous forme d'une obstruction persistante du cystique. Plus tard, au-dessous du foie, profondément, émergea une masse dure et fixe, qui nous parut appartenir au pancréas et qu'en raison de l'évolution nous soupçonnâmes être une tumeur bénigne du pancréas.

Et, pour compliquer cette évolution déjà si complexe, apparut dans les derniers mois une tuberculose pleuro-pulmonaire d'abord, généralisée ensuite, que nous expliquions par la cachexie lente et par l'anergie hépatique qu'entraînait cette cirrhose biliaire qui persistait, malgré la cessation de l'obstruction biliaire.

Rien à dire de l'étude anatomique : grosse masse polykystique de la tête du pancréas, une étude histologique typique, petites cavités fibreuses tapissées d'épithélium cubique.

Nous avons tenu à rapporter en détail cette observation non pas à cause de son caractère exceptionnel, mais bien parce que, durant toute cette évolution, elle fit à plusieurs reprises penser à un cancer de la tête du pancréas.

ÉVOLUTION NORMALE

L'évolution normale du cancer de la tête du pancréas se fait beaucoup plus vite. La durée de cet ictère chronique par rétention dépasse rarement six à sept mois. La fin de la maladie se produit soit sous la forme d'un ictère grave avec diminution de l'ictère, hémorragies diffuses et signes nerveux, sous forme de torpeur ou de coma, soit sous la forme d'une cachexie progressive avec des œdèmes déclives et parfois poussées irrégulières de température témoignant d'une infection des grandes voies biliaires. Et c'est bien la raison qui nécessite, malgré la nature cancéreuse de la lésion, une dérivation chirurgicale de la bile, soit vers le dehors, soit vers le tube digestif.

INTERVENTION CHIRURGICALE

Le malade qui fait le sujet de cette leçon a été opéré le 25 avril 1944. On découvre une grosse vésicule distendue, et la masse épigastrique correspond bien à un cancer de la tête propagé au corps du pancréas. On se contente de pratiquer une cholécystostomie.

Le 26, notre malade entre dans le coma et meurt.

L'*autopsie* nous montre la raison de cette mort dans un hématome volumineux sous la paroi avec épanchement sanglant du péritoine. Le pancréas est nettement le siège d'un cancer au niveau de la tête qui s'étend au corps, ce qui explique l'induration sous-hépatique, accessible

au-dessous du foie. Le cholédoque est très volumineux et atteint les dimensions du pouce. Le foie est imprégné de bile, sans aucune métastase. On ne trouve d'ailleurs aucune métastase cancéreuse nulle part.

Cette hémorragie semble difficilement expliquable par un déficit en prothrombine. Nous avons vu que la coagulation sanguine et le temps de saignement étaient normaux. Mais il est possible de voir ces ictériques rétentionnels saigner sans raison apparente, par ce que j'ai appelé la miopragie capillaire. Ces hémorragies constituent un des points sombres de ces interventions, mais ne doivent pas, en raison de leur relative rareté, condamner à une attitude négative. C'est un risque à courir, certain, sérieux ; mais, si on ne veut le courir, l'avenir réserve spontanément d'agréables surprises.

LES XANTHOMES DES ICTERES [1]

A mesure que les connaissances au sujet du cholestérol progressent, cette vieille affection, que l'on nomme xanthélasma ou xanthome plan, prend un renouveau d'intérêt. On sait en quoi elle consiste, ce sont des taches de 2 à 20 millimètres, jaune-chamois, ou beurre frais, recouvertes d'épiderme normal, à bords nettement arrondis, qui siègent le plus souvent au niveau de la partie interne des paupières. Pour la même raison, on s'attachait à l'étude du xanthome tubéreux ou papuleux, *xanthoma tuberosum multiplex*, qui se développe lentement ou par poussées aux coudes, aux genoux, aux épaules, sur les articulations des doigts, sur les fesses, et au niveau des plis de flexion des mains, sous forme de stries linéaires. Ces lésions xanthomateuses sont dues à l'infiltration dans le chorion de grosses cellules conjonctives globuleuses ou fusiformes à protoplasma écumeux (*Schaumzellen* des Allemands), cellules xanthélasmiques de Chambard, cellules xanthomateuses de Touton. La substance qui imprègne ces cellules est du cholestérol.

LES ORIGINES DU CHOLESTÉROL. — Il est important, pour saisir la raison de cette infiltration cholestérolique cellulaire, de connaître les *origines du cholestérol*. Il peut avoir une origine externe, alimentaire, ou une origine interne.

Les expériences de Minovici démontrent le rôle de l'acide oléique exogène dans l'augmentation du cholestérol chez les blattes et chez les souris, de même que, chez le chien, le cholestérol hépatique s'élève après l'ingestion d'acide oléique.

Chauffard, Grigaut et Guy Laroche, le retrouvant en abondance dans la corticale surrénale et dans les corps jaunes ovariens, considèrent ces glandes vasculaires internes comme les origines du cholestérol.

Abelous et Soula mettent en relief le rôle de la rate dans la cholestérologenèse, tandis qu'ils signalent le rôle cholestérolytique des poumons.

Beaucoup plus important, certes, apparaît le rôle du foie dans la production du cholestérol, non seulement dans la bile, où il oscille entre 0,20 à 0,70 par litre, avec une élimination de 0,6 à 0,9 de cholestérol dans l'intestin par vingt-quatre heures, mais aussi dans le sang, où il s'élève entre 1,50 à 1,80 par litre. Francke et Malczynski observent qu'après hépatectomie le chien diminue son cholestérol sanguin dans une propor-

(1) Conférence du 4 mars 1944.

tion de 23 à 39 p. 100. Constatation que nous n'avons pas confirmée dans les hépatectomies que nous avons pratiquées avec Raoul Palmer, peut-être en raison de la courte survie des animaux, qui dépasse rarement six heures. Mais le rôle du foie est plus complexe : il existe deux modes de cholestérol dans le sang : le cholestérol libre et le cholestérol estérifié. Le cholestérol libre donne un précipité avec le digitonoside (digitonine). Dans le sérum, un quart du cholestérol est libre, trois quarts du cholestérol forment des esters avec l'acide oléique et palmitique. L'estérification du cholestérol, d'après Thannhauser, se produit dans le foie. Cependant, certains auteurs, dont nous avons analysé les travaux avec Marian Gorski (1), ont montré que la cortico-surrénale, l'hypophyse et la thyroïde pouvaient s'unir au foie pour réaliser cette estérification du cholestérol. Il n'en persiste pas moins que les affections graves du parenchyme hépatique s'accompagnent, comme l'ont signalé Guy Laroche, A. Grigaut et Costes, comme je l'ai observé avec Gorski et comme Denise Fauvert (2) l'a constaté après nous, de l'abaissement du rapport $\frac{\text{cholest. estérifié}}{\text{cholest. total}}$, qui est normalement de 60 p. 100.

LES XANTHOMES DANS LES ICTÈRES

Ces différentes notions nous font prévoir qu'au cours des ictères chroniques il soit possible d'observer des infiltrations xanthomateuses de la peau. La bile doit apporter, en surcroît, au plasma une nouvelle charge en cholestérol. Cette manière de voir, quoique simple, n'a cependant pas pour elle des arguments suffisants pour être acceptée, au moins sous cette forme. Le problème est, en réalité, beaucoup plus complexe.

Les faits de xanthomes au cours des ictères doivent être classés en :

Xanthomes dans les ictères chroniques ;

Xanthomes dans les cirrhoses avec ictères chroniques.

1° **XANTHOMES DANS LES ICTÈRES CHRONIQUES.** — Gull et Sutton, en 1850, signalent les premiers des xanthomes étendus chez un ictérique chronique, âgé de trente-cinq ans, avec prurit durant depuis quatorze mois. Ces xanthomes étaient survenus au début de l'ictère. Il n'existait pas de cirrhose, mais un gros foie de consistance molle.

De nombreuses observations furent rapportées à la suite de cette première constatation. Une des plus récentes fut celle de Layani, Laudat et Astruc (3).

(1) N. Fiessinger et M. Gorski, Les esters du cholestérol dans l'insuffisance hépatique (*Revue méd.-chir. des maladies du foie*, 14, n° 5, septembre 1939, p. 290).

(2) Denise Fauvert, Le cholestérol estérifié. Test d'insuffisance cellulaire du foie (*Thèse de Paris*, 1942).

(3) F. Layani, M. Laudat et P. Astruc, Sur un cas de maladie xanthomateuse (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 1939, n° 8, p. 343-355).

Il s'agit d'une femme de quarante-six ans, qui, en 1926, depuis quinze ans, souffre d'un rhumatisme avec déformations articulaires multiples, qui rappellent la polyarthrite chronique déformante. Dès cette époque, on découvre au coude droit un xanthome tubéreux. A cette époque, cette malade n'est pas ictérique, et cependant l'examen du sang fait découvrir 40 grammes de lipides et 10,75 de cholestérol pour 1 000. Une biopsie osseuse décèle à la partie supérieure de l'humérus des fragments qui contiennent plus de 11 p. 100 du résidu sec en cholestérol.

En janvier 1937, apparaissent des ulcérations marginales de la langue, à la pulpe du gros orteil gauche et sur la face antérieure de l'abdomen. Ces ulcérations sont torpides et indolores.

En avril 1937, se montre un ictère chronique qui dura dix mois, avec un prurit intense et décoloration des matières. Le foie est gros et non dur au début. Sa surface est lisse et régulière, mais le bord ne s'accroche pas comme celui d'une cirrhose; il n'y eut ni ascite, ni circulation collatérale.

Les manifestations cutanées de la xanthomatose ne se montrent qu'en octobre 1937, sous forme d'un vaste placard de xanthélasma sur le front qui s'étendit en quelques jours jusqu'aux tempes. Cela faisait, avec le xanthome tubéreux du coude, deux manifestations xanthomateuses.

Signalons, en outre, du 15 novembre au 15 décembre 1937, trois hémorragies intestinales.

Cette malade mourut en février 1938 d'une congestion pulmonaire, et l'autopsie ne fut pas pratiquée.

Pour Layani (1), la nature xanthomateuse de ce rhumatisme chronique ne fait pas l'ombre d'un doute, en raison de la preuve directe obtenue par la ponction osseuse. Cet argument paraît, pour le moins, discutable, autant d'ailleurs que l'hypercholestérolémie. La xanthomatose cutanée ne devient très objective, avec la plaque frontale, qu'au moment de l'ictère chronique. Layani et ses collaborateurs parlent de cirrhose biliaire xanthomateuse, malgré l'absence d'argument dans leur observation en faveur d'une cirrhose. Il ne s'agit, somme toute, que d'un ictère chronique avec gros foie. La matité splénique affleurait le rebord costal, mais on ne pouvait vraiment pas parler de splénomégalie.

J'ai eu récemment l'occasion, avec mon collègue et ami le Dr M. Albeaux-Fernet, d'observer un cas des plus intéressants de xanthomes au cours d'un ictère chronique. Cette religieuse est suivie depuis plusieurs mois par Albeaux-Fernet, auquel elle fut adressée par le Dr Burty.

Agée de cinquante-trois ans, elle a subi, le 17 novembre 1942, entre les mains de celui-ci, une hystérectomie abdominale subtotale pour un volumineux fibrome accompagné d'une masse irrégulière, de nature indiscutablement néoplasique, dans le ligament large du côté droit.

Or, trois jours après l'intervention, apparut un ictère, et c'est cet ictère qui a depuis dominé le tableau clinique.

Survenu sans douleurs et sans fièvre, il devient rapidement très foncé, teintant la peau et les muqueuses, s'accompagnant d'urines brunes, contenant des pigments et des sels biliaires, tandis que les selles sont décolorées.

Mais, fait curieux et qui, par sa constatation durant plus d'un an, permet d'en rejeter

(1) F. Layani, Le rhumatisme chronique déformant (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 1939, n° 8, p. 343-345).

la nature néoplasique, la jaunisse est intermittente au point de faire croire, à plusieurs reprises, à la guérison, et n'est contemporaine d'aucune atteinte de l'état général : le poids reste stationnaire, l'appétit, bien que léger, est conservé, les forces ne sont pas altérées.

Dans les antécédents, aucun fait saillant ne mérite d'être retenu en dehors de fréquentes migraines suivies de vomissements bilieux et de crises douloureuses à siège

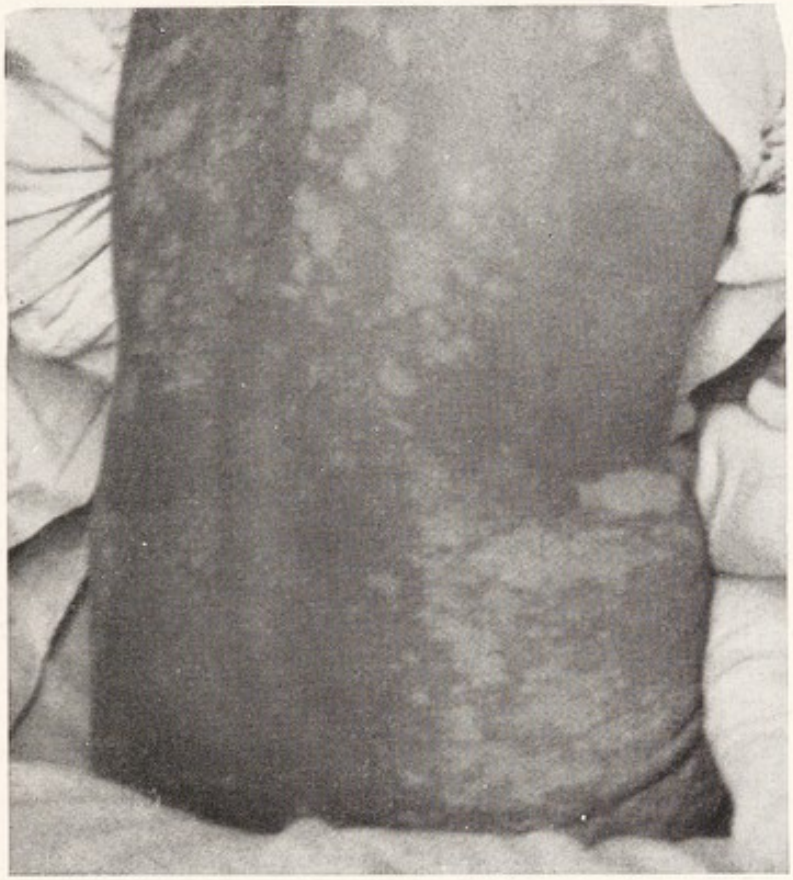


Fig. 154. — Aspect des xanthomes et du vitiligo de la région dorsale.

épigastrique survenues en 1932, mises sur le compte d'une appendicite, mais non améliorées par l'appendicectomie et qui disparurent en 1937.

A l'âge de trente-six ans, les crises de migraines sont remplacées par un coryza spasmodique qui a duré douze ans sans crises d'asthme.

Au premier examen, pratiqué trois mois après l'apparition de l'ictère, le Dr Albeaux-Fernet ne constate pour tout signe objectif qu'un gros foie, lisse, ferme et régulier, mesurant 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Mais, suivie à intervalles réguliers, la malade ne tarda pas à présenter, en même temps qu'un *prurit généralisé* d'une intensité horrible, des *xanthomes* dont le développement rapide et l'extension à tout le corps sont vraiment extraordinaires.

Débutant, en mai 1943, donc six mois après le début de l'ictère, aux paupières, plans en certains endroits, saillants et même tubéreux en d'autres, isolés, mais souvent groupés par éléments de 3 à 14, de teinte jaune brun et jaune clair, ils font saillie sur la peau ictérique de notre malade et réalisent, sans aucune symétrie, de véritables paquets de petites tumeurs. Au niveau de la face, on découvre des xanthomes au niveau des joues, mais particulièrement autour de la bouche et à l'angle interne des yeux, où ils affectent un aspect confluent.

Nous les voyons, sous forme de plaques de 2 à 3 centimètres de large, à la face interne

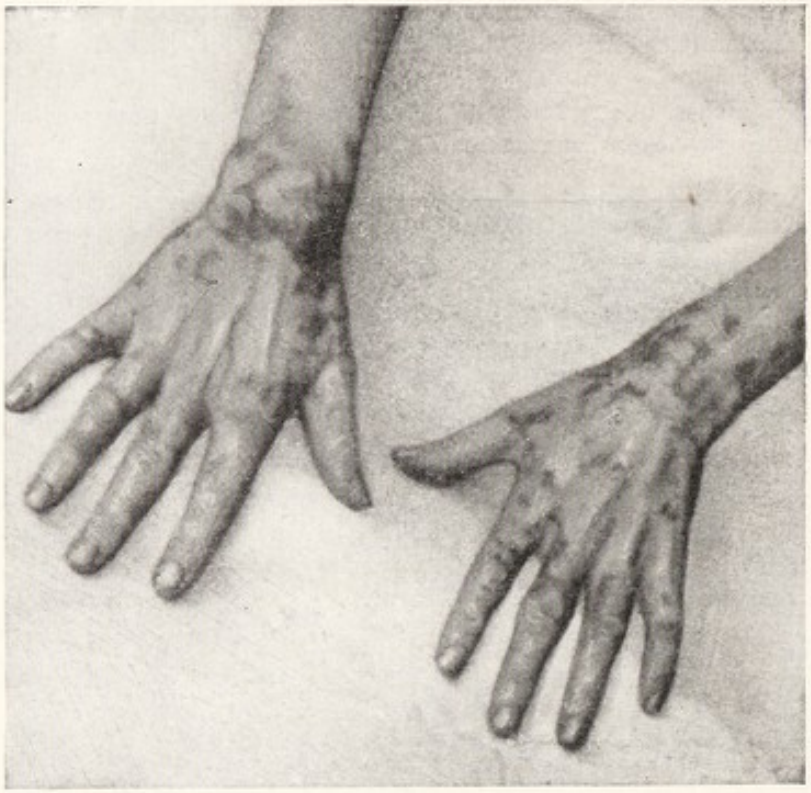


Fig. 155. — Vitiligo et xanthomes de la face dorsale des mains.



Fig. 156. — Aspect du vitiligo avec xanthomes des plis à la face palmaire des mains.

des bras, sous l'aspect de papules arrondies, aux poignets, aux coudes et aux genoux ; ils réalisent des traînées dans le dos, au niveau d'un pli cutané de la paroi épigastrique, et au niveau des plis des mains et des espaces interdigitaux.

Incontestablement, ces xanthomes typiques sont à la fois plus confluents et plus épais dans les régions où la malade se gratte avec le plus de facilité : à la face antérieure des poignets, dans les espaces interdigitaux et aux plis du cou ; là, ils ont un aspect vraiment nodulaire.

Coexistant avec cette xanthomatose diffuse, les plages d'un vitiligo, apparu depuis cinq ans et réduit à quelques éléments dorsaux de la dimension d'une paume de main jusqu'à l'année 1942, s'étendent à tous les téguments et viennent ajouter leur dyschromie à l'ictère et à la teinte jaunâtre des xanthomes.

Les muqueuses elles-mêmes ne sont pas épargnées, et le liséré gingival est bordé de petites saillies jaune clair, tranchant sur la teinte à la fois rose et bistre de la bouche et de la langue.

La biopsie d'un xanthome, confirmant la présence de cholestérol dans sa constitution, est venue compléter l'étude biologique de notre malade.

Les examens de laboratoire sont venus, à la Clinique médicale, où cette malade avait été admise en novembre 1943, tout à la fois prouver l'existence de la dyslipoïdose et son association à une insuffisance fonctionnelle hépatique.

En effet, nous avons obtenu dans le sang les chiffres suivants :

Cholestérol total, 8^{gr},212 (méthode de Schmidt-Chomé).

Cholestérol estérifié, 3^{gr},076.

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = 0{,}37.$$

Lipase sérique, 0,7 unité (valeur normale = 1,6).

Acides gras, 15^{gr},3.

Insaponifiable, 10^{gr},3.

Lipides totaux, 25^{gr},6 à un premier examen ; 35^{gr},4 à un deuxième examen.

Sérine, 68 grammes.

Globuline, 16 grammes.

Tandis que, par ailleurs, nous mettions en évidence une atteinte nette de la cellule hépatique prouvée par les résultats ci-dessous :

Glycémie, 1^{gr},35.

Bilirubine : méthode optique, 34 milligrammes p. 1 000 ; Van den Bergh : réaction directe, 8,5 ; réaction indirecte, 12,25.

Sels biliaires, 48 milligrammes p. 1 000 en acide cholalique.

Épreuve du rose bengale, 7 milligrammes par litre.

La numération globulaire est normale, et l'étude de la résistance globulaire donne les chiffres : $H^1 = 44$; $H^2 = 38$; $H^3 = 26$.

De ces analyses se dégagent :

1° L'état normal du sang au point de vue morphologique ;

2° Une légère hyperalbuminémie. Sérum-albumine = 68 grammes ; globuline = 16 ; protides totaux = 84 ;

3° Une hyperlipidémie et hypercholestérolémie, avec un abaissement considérable du rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ qui est à 0,37 au lieu de 0,60 ;

4° Une bilirubinémie élevée à dominante bilirubino-globine avec hypercholalémie, une épreuve élevée du rose bengale en raison surtout du reflux biliaire dans la circulation sanguine. Tous renseignements prouvant une parenchymatose bilirubinogénique importante.

Sauf l'hyperalbuminémie qui manque, ce sont les mêmes renseignements que l'on enregistre dans l'observation de Layani et ses collaborateurs : élévation des lipides totaux qui, dans leur cas, oscillent entre 29 et 48 grammes, du cholestérol total, entre 3 et 13 grammes, beaucoup moins du cholestérol estérifié, entre 1,59 et 3,89, pour la raison que le rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ = entre 0,19 et 0,37, élévation de la cholalémie entre 0,042 et 0,16.

L'intérêt s'attache plus particulièrement à l'abaissement du rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$, comme si l'estérification ne suivait pas proportionnellement l'élévation de la cholestérolémie totale, quoique G. Laroche, dans cet état, ait observé un rapport normal.

2° **XANTHOMES DANS LES CIRRHOSES CHRONIQUES ICTÉRIGÈNES.** — *a.* ***Cirrhoses biliaires xanthomateuses.*** — Ces faits sont très anciennement connus. Moxan, en 1873, rapporte, chez un homme de trente-deux ans, ayant fait un ictère chronique de deux ans, avec deux attaques de coliques, un xanthélasma des paumes des mains, du scrotum, du dos, des oreilles, des joues et des paupières. Il mourut d'hémorragie digestive. A l'autopsie, on trouva une cirrhose du foie, sans calculs biliaires.

Des cas semblables sont rapportés par Futcher et Weidman. Hilton Fagge, en 1873, signale en plus l'existence de vitiligo. Le volume des *Transactions of the Pathological Society* (1873) contient encore une observation avec autopsie de Pye-Smith où l'on découvre un calcul biliaire non oblitérant de la vésicule.

En 1882, au « Comité anglais pour l'investigation du xanthome », on trouve 23 cas semblables d'association de jaunisse et de xanthélasma, et, en 1884, Balzer, en France, rapporte trois observations où s'associent les xanthomes et une affection hépatique.

Depuis ces premières observations, de nombreux auteurs observent la coexistence des xanthomes et des cirrhoses avec ictère chronique. Hardaway en 1889, Chvostek en 1900, P. Weber en 1903, Futcher en 1905, Posner en 1909, Buerger en 1932, Weidman et Boston en 1937, à l'étranger, Chauffard, Gilbert, Pierre Lereboullet en 1902, en France, signalent cette association.

S.-J. Thannhauser et H. Magendantz (1) en rapportent trois observations.

La première est celle d'une femme de trente-trois ans qui meurt d'insuffisance hépatique, après un ictère intense de quatre ans. Le xanthélasma se développa deux ans après le début de la maladie et intéressa les paupières, les membres sous une forme papulo-pustulaire. Le cholestérol total atteignait 6,57 p. 1 000, et le cholestérol estérifié, 0,81. A l'autopsie, faite par Aschoff, on découvre une cirrhose marquée avec des xanthomes du foie.

(1) S.-J. Thannhauser et H. Magendantz, The different clinical groups of xanthomatoses diseases; a clinical physiological study of 22 cases (*Annales of Internal Medicine*, 11, n° 9, mars 1938, p. 1662).

La deuxième, d'une Viennoise de trente-deux ans qui présente un ictère depuis 1931. En 1932, on découvre un xanthélasma au niveau des paupières ; l'année suivante, au niveau des plis des mains, puis à la face, aux genoux. En 1934, les xanthomes se sont étendus sur toutes les régions primitivement touchées. L'ictère persiste, des épistaxis apparaissent, et elle meurt en 1936 d'obstruction coronarienne. Le foie était très augmenté de volume et présentait la consistance dure d'une cirrhose.

La troisième, d'une israélite de quarante-deux ans qui associe aussi un ictère à des xanthomes. Mais, si son ictère est variable, elle conserve un gros foie, une grosse rate et une cholestérolémie de 5,21 pour 2,31 d'esters du cholestérol.

Thannhauser, à cette occasion, signale que l'ictère persistant qui accompagne la cirrhose de Hanot ne s'accompagne pas généralement de xanthomes, même après plusieurs années, malgré une élévation importante de la cholestérolémie. Cependant, P. Lereboullet en signale l'existence dans la cirrhose biliaire.

Pour cet auteur, ce xanthélasma apparaît comme conséquence de l'ictère chronique. Il cite l'opinion de Gaucher, qui considère ce xanthélasma comme la conséquence possible de lésions xanthomateuses des voies biliaires, entraînant le rétrécissement ou l'obstruction de ces canaux. Lereboullet admet plutôt le xanthélasma comme conséquence que comme la cause de l'affection hépatique.

Thannhauser et Magendantz, frappés de l'importance de ces xanthomes dans les cirrhoses qu'ils étudient, à l'opposé des cirrhoses de Hanot, où ils restent plus discrets, proposent de les isoler sous le nom de *cirrhose biliaire xanthomateuse*, qu'ils caractérisent par la triade symptomatique :

1° Une augmentation dure de volume du foie et de la rate, avec un ictère parfois intermittent, le plus souvent continu, durant plusieurs années ; le prurit est toujours intense ;

2° Une multiplication des xanthomes plans et tubéreux, des paupières, des coudes, des genoux, des faces d'extension des extrémités, des plis cutanés des mains et des régions fessières ;

3° Une hypercholestérolémie avec inversion du rapport $\frac{\text{esters du cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$.

b. ***Cirrhose ictéro-pigmentaire xanthomateuse.*** — J'ai, avec Félix-Pierre Merklen (1), décrit une forme spéciale des cirrhoses avec xanthomes que nous avons nommée cirrhose ictéro-pigmentaire xanthomateuse. En voici résumée l'observation princeps :

M. Gil, ébéniste, âgé de quarante-trois ans, entre pour la première fois à la Charité, le 25 novembre 1932, pour des douleurs de l'hypocondre droit, un amaigrissement marqué et un léger subictère des conjonctives.

Le début des troubles remonte à la fin de février 1932 : c'est à cette date qu'est apparue la teinte jaune des conjonctives qui a toujours persisté depuis, mais avec des phases d'accentuation passagère, à chaque poussée douloureuse. Peu après le subictère sont, en effet, apparues des crises douloureuses, caractérisées par leur début brusque,

(1) N. Fiessinger et F.-P. Merklen, La cirrhose ictéro-pigmentaire xanthomateuse (*Paris médical*, 29, n° 20, 20 mai 1939, p. 419).

leur siège dans l'hypocondre droit, leur irradiation vers l'épaule droite, et aussi vers la base du thorax, où elles prennent un caractère constrictif.

L'examen montre un foie gros, dur, lisse, régulier, non douloureux, débordant largement le rebord costal et atteignant l'ombilic; légèrement ptosé, il mesure 19 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La rate est palpable, et sa matité atteint 9 centimètres sur 8. Mais il n'existe aucun signe d'hypertension portale.

Des épistaxis fréquentes et répétées, une urobilinurie marquée indiquent cependant un certain degré d'insuffisance hépatique, qu'une épreuve de galactosurie provoquée fractionnée confirme (concentration égale à 12,6 p. 1 000 dans l'urine des deux premières heures, supérieure à 2 p. 1 000 dans le deuxième et le troisième échantillon d'urines). L'indice biliaire plasmatique est à 5,2; l'épreuve du rose bengale à 4.

Un éthylisme ancien est facilement avoué, bien qu'il n'existe aucun stigmate nerveux ou digestif net d'alcoolisme. Par ailleurs, il n'y a aucun antécédent, ni aucun signe de syphilis; mais il existe des râles de bronchite disséminés dans les deux champs pulmonaires, et le malade tousse chaque hiver; cependant, on ne trouve de bacilles de Koch, ni à l'examen direct, ni après homogénéisation, et il en sera de même aux multiples examens effectués par la suite.

Ce qui est assez particulier déjà à cette cirrhose hypertrophique avec subictère, et ce qui frappe dès ce premier séjour hospitalier, c'est l'asthénie marquée, malgré une tension artérielle restée à 12-8, et c'est surtout la pigmentation des téguments : depuis un an environ est apparue une teinte brun sale des parties découvertes et des régions génitales ; cette coloration anormale a foncé graduellement, et actuellement elle est indiscutable, toujours particulièrement accusée sur le visage, le cou, le dos des mains et les organes génitaux.

Il n'existe aucune glycosurie, et la glycémie à jeun est normale. Cependant, une épreuve d'hyperglycémie provoquée fait monter le taux du sucre sanguin de 0gr,92 à 2gr,40. Par ailleurs, une injection d'extrait splénique le fait tomber de 1gr,01 à 0gr,95 au bout d'une demi-heure, et à 0gr,82 après une heure, le 2 décembre.

Mis au repos et au régime, le malade ne tarde pas à s'améliorer : les phénomènes douloureux disparaissent pour ne jamais plus reparaître ; le poids remonte de 1 kilogramme en un mois. Cependant, le 22 décembre 1932, le foie mesure toujours 18 centimètres sur la ligne mamelonnaire, le subictère et la pigmentation persistent, l'asthénie reste accentuée.

En somme, dès cette période, si le diagnostic de cirrhose hypertrophique pigmentaire et aglycosurique semble s'imposer, le subictère persistant et l'intensité de l'asthénie lui donnent déjà une allure assez particulière. La longue tolérance, sans gros signes d'insuffisance hépatique, sans diabète, des taux particulièrement élevés de cholestérol sanguin, l'apparition de dépôts xanthomateux multiples vont donner à son évolution un cachet très spécial.

Dix séjours hospitaliers ultérieurs, occasionnés pour la plupart par des poussées de bronchite, permettront de suivre cette évolution de particulièrement près et de répéter chez ce malade diverses mesures et épreuves de laboratoire.

Signalons, dès maintenant, qu'à aucun moment ne furent trouvées de grosses anomalies de la résistance globulaire vis-à-vis des solutions chlorurées sodiques, et qu'il n'y eut pas d'aggravation progressive des épreuves d'insuffisance hépatique.

Le 4 février 1935, l'ictère s'est accentué aux conjonctives; la teinte bronzée prédomine toujours sur le visage, le cou, les mains, les organes génitaux, mais il existe

une coloration jaunâtre diffuse des téguments et des muqueuses sur le reste du corps; pigments et sels biliaires sont abondants dans l'urine ; le foie atteint 21 centimètres sur la ligne mamelonnaire; la matité splénique s'étend sur 11^{cm},10. Mais, dès le 14 février, l'ictère diminue et l'amélioration est considérable à la sortie de l'hôpital, le 21 février. D'ailleurs, cette poussée d'ictère, si elle s'est accompagnée d'une poussée parallèle d'insuffisance hépatique que révèle la galactosurie provoquée, recherchée le 12 février, n'a cependant pas entraîné de troubles de la crase sanguine; le temps de saignement est resté de deux minutes et demie, celui de coagulation de six minutes, et le signe du lacet recherché à diverses reprises est resté constamment négatif.

C'est lors de cette poussée qu'un dosage de cholestérol montre une hypercholestérolémie à 3^{gr},50. C'est à la suite de cette poussée qu'apparaît, dans les semaines ultérieures, du xanthélasma des paupières. Ce xanthélasma s'accentue peu à peu et s'étend progressivement, il finit par occuper la presque totalité du pourtour des deux yeux, infiltrant à la fois les paupières supérieures et inférieures. Quelques mois plus tard apparaissent de nouveaux dépôts xanthomateux, avec leur teinte tout à fait caractéristique, l'un qui prend vite un développement très important sur l'épaule droite, l'autre qui reste minime sur la cuisse droite.

Le 3 mars 1936, M. G... entre une fois de plus dans le service : la mélanodermie s'est considérablement accrue, et la pigmentation bronze gris sale du visage le fait ressembler de loin à un charbonnier. Mais, sous cette teinte bistrée, transparaît une coloration ictérique, très nette sur les conjonctives et les muqueuses; de plus, le xanthélasma très accusé des paupières qui entoure les yeux d'un large anneau beurre frais, une étoile vasculaire et deux taches rubis apparues sur le visage, un dépôt xanthomateux développé sur le nez viennent donner à la face un aspect très spécial, réalisant une véritable figure de clown de cirque. Le xanthome de l'épaule droite a pris des dimensions importantes, dépassant trois à quatre travers de doigt; des dépôts xanthomateux sont également apparus sur la face dorsale des mains. Les urines renferment des pigments et des sels biliaires, sans prurit, ni bradycardie notable. Il n'existe toujours qu'une insuffisance hépatique relativement modérée : une épreuve de galactosurie fractionnée donne des résultats plutôt meilleurs qu'en février 1935, mais dans le sang, le cholestérol atteint 4^{gr},40, et les lipides totaux 14^{gr},64. Le métabolisme basal est sensiblement normal (+ 11,7 p. 100). L'asthénie est toujours extrême.

Sorti le 10 mars, le malade revient le 3 avril 1936. Deux nouveaux xanthomes sont apparus à la face externe de la cuisse droite ; les dépôts xanthomateux se constituent également à la face palmaire des doigts et de la main, infiltrant les plis de flexion et les dessinant sous forme de traînées linéaires jaune chamois. Mais surtout l'état général s'est aggravé : le malade a encore maigri, son asthénie s'est encore accentuée. On tente une cure d'insuline, à la dose de 20 unités par jour et par injection; mais, malgré l'ingestion de deux, de quatre, de six, puis même de huit morceaux de sucre, malgré la proximité du repas principal, apparaissent une heure trois quarts après l'injection d'insuline des malaises de plus en plus marqués, des vertiges, des sueurs abondantes, des lipothymies, qui forcent à cesser ce traitement au bout de huit jours, malgré la reprise de 2 kilogrammes obtenue.

A l'occasion des trois derniers séjours à Necker, les 5 juin, 23 octobre et 3 décembre 1936, des nouveaux essais thérapeutiques sont effectués : les injections d'extrait surrénal, l'adrénaline par voie buccale n'ont que peu d'effet sur l'asthénie, et la tension artérielle reste basse à 7,5-5 et 8-5. L'acide ascorbique, donné pendant vingt jours à la dose quotidienne de 150 milligrammes *per os*, amène une atténuation passagère de la mélanodermie et une amélioration transitoire de l'asthénie, mais reste sans effet sur l'hypotension artérielle et sur l'amaigrissement. On arrive à faire supporter, mais sans grand résultat thérapeutique, des injections de 10 unités d'insuline en les faisant précéder de l'injection sous-cutanée de 150 centimètres cubes de sérum glucosé isotonique à 40 p. 1 000. Les examens de laboratoire montrent un taux de cholestérol sanguin qui varie de 2^{gr},90 à 5 grammes, une légère anémie à 3 340 000 globules rouges, sans anomalie de la formule leucocytaire, un taux élevé des protides sériques, avec abaisse-

ment du rapport sérine-globuline, malgré l'absence d'œdème (41gr,40 de sérine pour 39gr,80 de globuline, ce qui fait un rapport sérine-globuline à 1,04), un chiffre de fer plasmatique à 160 milligrammes par litre et des traces indosables de fer éliminé par les urines.

Dans les premiers mois de 1937 apparaît un syndrome d'hypertension portale avec ascite, légère circulation collatérale, signe du glaçon et œdème des membres inférieurs. Le 8 mai, le malade est transporté d'urgence à l'hôpital Laënnec, dans le service du Dr Louis Ramond, dans un état d'asthénie extrême, de collapsus et de défaillance tensionnelle qui aurait tout d'abord, semble-t-il, fait porter au médecin appelé à le voir en ville le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë au cours d'une maladie d'Addison. Il est alors dans un état de cachexie marqué, et l'extrait hépatique, l'acide ascorbique, la théobromine, les ponctions d'ascite (de 2 litres le 16 mai, de 5 litres le 5 juin) n'empêchent pas la mort de survenir le 6 juin, avec un minimum de signes d'insuffisance hépatique, mais dans un tableau de collapsus et d'hypotension que n'arrive pas à entraver l'administration d'adrénaline et d'extrait cortico-surrénal.

Il est à noter que, à ce stade terminal, la cholestérolémie s'est considérablement abaissée, puisqu'elle n'était plus qu'à 1gr,67 le 13 mai, et 1gr,46 le 29 mai. L'opposition de la famille empêche l'autopsie.

	Épreuves des concentrations galactosuriques fractionnées. Urines recueillies pendant les							
	2 premières h.		2 h. suivantes.		4 h. suivantes.		16 dernières h.	
	Nombre en cm³.	Sucre réduction p. 1 000.	Nombre en cm³.	Sucre réduction p. 1 000.	Nombre en cm³.	Sucre réduction p. 1 000.	Nombre en cm³.	Sucre réduction p. 1 000.
29 nov. 1932.	320	12,6	120	2,3	80	2,7	740	Trace
27 août 1933 .	160	12,4	300	Traces.	250	Traces.	2 000	0
15 janv. 1934.	250	5,5	100	4,12	480	—	880	0
17 avril 1934 .	130	6,6	90	4,18	275	0	385	0
12 fév. 1935..	95	27,5	74	4,3	130	3,82	365	3,74
6 mars 1936.	162	9,46	60	2,4	265	1,29	500	Traces.
9 nov. 1936..	280	6,77	300	0	160	0	750	0

Ces concentrations galactosuriques fractionnées témoignent de poussées incontestables d'insuffisance hépatique plus ou moins passagères. Il se produit, en somme, de véritables « ondes évolutives » d'insuffisance fonctionnelle galactopexique.

	Indice biliaire plasmatique.	Rose bengale.	H. V. Den Bergh (directe).	Glycémie (gr. p. 1000).	Cholestérolémie (gr. p. 1000).	Tension artérielle (cm. Hg).
29 novembre 1932.	5,2	4	»	0,92	»	
27 août 1933.....	5,2	3,5	»	»	»	12-8
16 avril 1934	7,2	6,4	4,4	»	»	»
14 février 1935 ..	6,1	4,85	3,2	»	3,5	11-6,5
6 mars 1936	5,5	4,6	4,6	0,93	4,4	9-6
16 avril 1936	»	»	»	0,85	3,3	»
28 avril 1936	»	»	»	0,75	3,05	9-6
13 juin 1936.....	»	»	»	0,81	2,9	»
26 octobre 1936..	7,39	9,52	»	0,9	5	7,5-5
12 novembre 1936.	7,2	»	1,26	»	»	8-5
13 mai 1937	»	»	»	0,96	1,67	»
29 mai 1937	»	»	»	0,78	1,46	»
						»

En somme, cette cirrhose hypertrophique d'un type particulier, à la fois mélanodermique et ictérique, a évolué non seulement sans diabète, mais sans gros signes cliniques d'insuffisance hépatique, même à la période terminale. La longue durée, l'absence d'une évolution progressive et d'une déficience fonctionnelle de plus en plus marquée du foie sont à rapprocher du taux de cholestérol particulièrement élevé.

La pigmentation associée avait ce caractère lentement progressif et cette teinte gris sale que l'on voit parfois survenir au cours des vieilles cirrhoses biliaires, et on était évidemment tenté de l'interpréter, dans une certaine mesure tout au moins, comme une pigmentation mélanique analogue à celle que l'on rencontre dans certaines maladies de Hanot de longue durée. Cependant, ici, elle semble avoir débuté avant même l'apparition du subictère des conjonctives, et, bien que les muqueuses soient restées indemnes, elle rappelle, par ses localisations initiales et prédominantes, les points d'élection de la pigmentation addisonienne. L'intensité de l'asthénie, l'hypotension artérielle de plus en plus accentuée, l'extrême sensibilité à l'insuline sont autant d'arguments qui viennent à l'appui d'une insuffisance surrénale associée, et la terminaison rapide, sans grosse insuffisance hépatique et dans un tableau de collapsus tensionnel marqué, fait encore soupçonner davantage cette atteinte simultanée des surrédales, que l'absence d'autopsie n'a malheureusement pas permis de confirmer.

Mais ce qui donne à notre observation son individualité la plus nette, c'est l'importance et la multiplicité des dépôts xanthomateux apparus en cours d'évolution. Toutefois, il n'existait aucune manifestation osseuse, articulaire, artérielle, cardiaque ou angineuse qui pût faire soupçonner une xanthomatose diffusée à l'ensemble de l'organisme, et l'absence d'autopsie est, particulièrement en ce qui concerne l'existence possible de dépôts xanthomateux au niveau du foie et des canaux biliaires, des plus regrettables.

Cependant, l'intensité de la xanthomatose cutanée suffit à rendre notre cas spécialement remarquable : le xanthélasma des paupières atteignait une importance vraiment très exceptionnelle, et les yeux étaient entourés de larges placards beurre frais qui contrastaient avec la teinte brune du visage et lui donnaient l'aspect d'une véritable figure de clown ; le placard xanthomateux de l'épaule droite avait fini par atteindre et même par dépasser l'étendue d'une largeur de main; si les dimensions du xanthome du nez et des trois xanthomes de la face externe de la cuisse étaient restées modérées, l'infiltration xanthomateuse des plis de la face palmaire et les dépôts xanthomateux de la face dorsale des mains atteignaient une rare intensité.

On ne peut s'empêcher de rapprocher cette diffusion du processus xanthomateux au niveau des téguments des taux particulièrement élevés de cholestérol sanguin qui l'ont précédée et accompagnée : $3^{gr},50$ en février 1935, avant tout début de xanthélasma ; $4^{gr},40$ le 6 mars et

5 grammes le 26 octobre 1936, en pleine efflorescence de dépôts xanthomateux. La surcharge xanthomateuse semble bien, dans la circonstance, être la traduction du même trouble métabolique que l'hypercholestérolémie et même être la conséquence directe de cette hypercholestérolémie. L'atténuation de l'hypercholestérolémie en mai 1937, parallèlement au développement de plus en plus considérable des xanthomes cutanés, nous paraît particulièrement digne d'attention : tout s'est passé comme si, à ce stade, le cholestérol en excès se fixait au niveau des dépôts xanthomateux en voie de développement, au lieu de rester en circulation dans le sang.

COMMENT SE RELIENT L'ICTÈRE, LES XANTHOMES ET LA CHOLESTÉROLÉMIE

Si maintenant nous réunissons ces trois séries de faits :

Les xanthomes au cours des ictères chroniques ;

Les xanthomes de la cirrhose avec ictère chronique ;

Les xanthomes de la cirrhose ictéro-pigmentaire, nous en voyons se dégager trois séries de phénomènes :

1° Un ictère chronique avec ou sans cirrhose ;

2° Des xanthomes multiples et diffus ;

3° Une hypercholestérolémie avec inversion du rapport $\frac{\text{esters du cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$.

Au premier abord, rien n'est plus facile que de les grouper : l'ictère provoque l'hypercholestérolémie, et l'hypercholestérolémie les xanthomes par fixation dans les tissus. En réalité, le problème est beaucoup plus difficile à résoudre pour différentes raisons que nous allons exposer.

1° **LA XANTHOMATOSE EXISTE EN DEHORS DES ICTÈRES.** — Au cours du diabète, on peut observer des xanthomes étendus, sur lesquels a insisté autrefois Marcel Labbé. Dans ces cas, il s'agit toujours de diabètes anciens, à forte lipémie et à cholestérolémie élevée.

Chez certains sujets, soit présentant ce que Gilbert a nommé la cholémie familiale, soit présentant une lithiase biliaire, comme le signalait Chauffard, soit des sujets normaux à teint mat, le xanthélasma des paupières apparaît en dehors de toute poussée d'ictère, mais presque toujours avec une hypercholestérolémie.

Dans leur rapport sur les dyslipoïdoses, A. Nanta et A. Bazex (1) insistent sur ces formes, dont ils interprètent les parentés biologiques.

Il n'existe pas de xanthomes-xanthélasma sans le plus souvent une hypercholestérolémie.

(1) A. Nanta et A. Bazex, Les dyslipoïdoses en dermatologie (*Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, n° 7, 8 juillet-août 1943, p. 206-221).

2° **L'ICTÈRE CHRONIQUE NE PROVOQUE PAS TOUJOURS DES XANTHOMES.** — C'est un fait fréquent d'observer de grands ictères par rétention sans xanthomes. Dans le cancer du pancréas, on peut même dire que c'est la règle. Et cependant la cholestérolémie est particulièrement élevée. Laroche et Grigaut citent des chiffres de 5 à 6 grammes par litre. Mathivat (1) trouve sur 42 cas d'obstruction du cholédoque trente fois une cholestérolémie dépassant 2 grammes. Le rapport $\frac{\text{cholestérol ester}}{\text{cholestérol total}}$ est normal dans la majorité des cas, jusqu'à la période terminale, comme le constate René Fauvert (2). Cependant il est possible chez certains sujets porteurs de xanthélasma de voir ce xanthélasma subir une poussée sous l'effet d'un ictère passager, comme je l'ai vu dans un cas particulièrement démonstratif avec mon maître Chauffard. Le rôle de l'ictère est donc certain, mais à lui seul il ne suffit pas, malgré une forte cholestérolémie, pour déterminer à coup sûr des xanthomes.

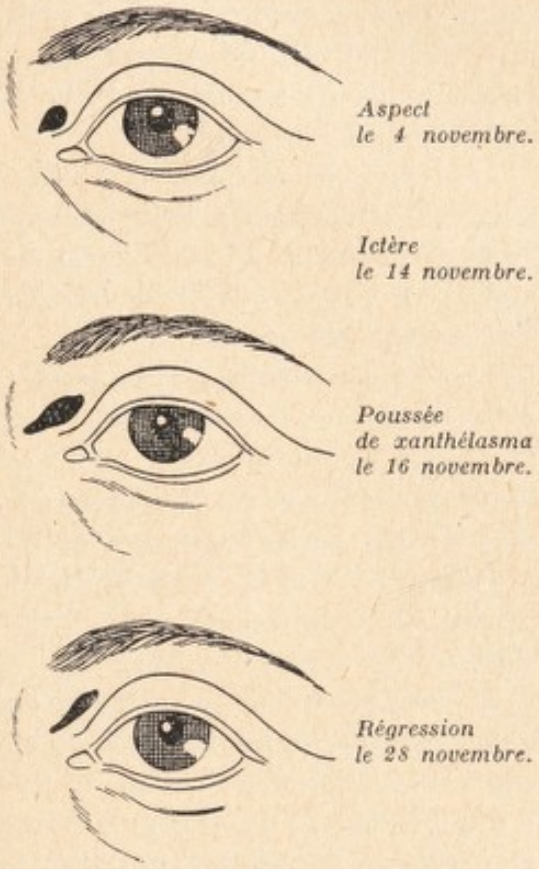


Fig. 157. — L'évolution d'un xanthome des paupières à la suite d'un ictère lithiasique.

3° **L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE PEUT EXISTER SANS XANTHOMES.** — Quoique A. Nanta et A. Bazex les signalent dans leur rapport à la Société française de dermatologie et syphiligraphie, les xanthomes sont très rares au cours de la néphrose lipoïdique, malgré l'élévation considérable de la cholestérolémie et de la lipémie.

Il existe donc entre les trois phénomènes : ictère, xanthome et cholestérolémie, des relations variables et inconstantes. Il faut, pour qu'un ictère ou une cholestérolémie provoque des xanthomes, un *facteur spécial* sur lequel nous aurons à revenir.

Mais, avant d'aborder l'étude de ce facteur spécial, il est logique de se demander les *relations réciproques de l'ictère et des xanthomes*. Nous avons vu qu'autrefois Gaucher avait attribué l'ictère à une xanthomatose des voies biliaires. C'est qu'en effet celle-ci est possible, elle a été retrouvée

(1) A. Mathivat, La fonction biliaire chez les ictériques (*Thèse de Paris*, 1939).

(2) René Fauvert, Intérêt de la cholestérolémie et plus spécialement du cholestérol estérifié en pathologie hépatique (*La Revue du foie*, II, n° 2, mars-avril 1943, p. 103).

par de nombreux auteurs. Thannhauser et Magendantz échafaudent sur cette constatation toute une théorie de la cirrhose biliaire xanthomateuse. Elle rentrerait, en réalité, dans le cadre d'une « maladie xanthomateuse essentielle et primitive », qui serait une affection primitive du système réticulo-endothélial : elle se rapprocherait ainsi des maladies de Gaucher et de Niemann-Pick, ces trois affections appartenant à un même groupe de maladies lipidiques. A leur commune origine, il faudrait incriminer un trouble du métabolisme intracellulaire portant sur certaines cellules réticulaires ; ce trouble métabolique aboutirait à la surcharge lipidique des cellules : surcharge en cholestérol et autres lipides dans la xanthomatose essentielle et primitive, surcharge en cérébrosides dans la maladie de Gaucher, surcharge en diaminophosphatides (sphingomyélines) dans la maladie de Niemann-Pick.

A la base de la cirrhose biliaire xanthomateuse, il y aurait donc un trouble du métabolisme intracellulaire du cholestérol, trouble métabolique aboutissant à la surcharge de la cellule xanthomateuse et à la formation de cette « cellule spongieuse » qui est si caractéristique de la xanthomatose. La cause de cette cirrhose biliaire particulière serait en somme une véritable angiocholite xanthomateuse (*xanthomatous cholangitis*) : l'autopsie montrerait, en effet, l'infiltration xanthomateuse des grandes voies biliaires et une cirrhose accentuée avec surcharge graisseuse des cellules du réticulum et dissémination de cellules spongieuses dans le foie. La cirrhose ne résulterait ni de l'alcoolisme, ni de l'infection des canaux biliaires, mais de la formation de tissu xanthomateux aboutissant secondairement à la formation de tissu conjonctif et de tissu cicatriciel.

La cirrhose biliaire xanthomateuse ne serait qu'un cas particulier de la xanthomatose essentielle et primitive, maladie du système réticulo-endothélial, habituellement héréditaire.

Mais, si l'on se reporte aux faits cliniques de ces auteurs, on s'aperçoit que les xanthomes apparaissent deux ans après l'apparition de l'ictère dans leur première observation, dix mois après dans leur deuxième observation. Dans l'observation de la religieuse que je vous rapportais, c'est six mois après le début de l'ictère qu'apparaît le xanthélasma des paupières, et, dans notre observation de cirrhose ictéro-pigmentaire, c'est trois ans. Cette apparition tardive des xanthomes semble bien prouver qu'ils sont la conséquence de l'ictère et non la cause, comme l'avait pensé, le premier, Gaucher.

C'est donc la cirrhose hypertrophique et ictérigène qui a été le phénomène initial ; sa longue durée, sans gros signes cliniques d'insuffisance hépatique, paraît en rapport avec l'intensité même de l'hypercholestérolémie, mode réactionnel de l'organisme particulièrement favorable ; et c'est l'association de ces deux facteurs, forte hypercholestérolémie, longue évolution, qui a sans doute permis au processus xanthomateux d'atteindre cette intensité inaccoutumée.

Nous nous écartons ainsi, avec F.-P. Merklen, tout à fait de la conception de la cirrhose biliaire xanthomateuse de Thannhauser et Magendantz, où la xanthomatose serait le processus initial et fondamental. A côté d'elle, si tant est qu'elle existe, nous paraît devoir être conservée la vieille notion de la cirrhose ictérigène compliquée d'hypercholestérolémie et secondairement de xanthomatose, quand la résistance fonctionnelle hépatique et générale permet une évolution suffisamment prolongée.

Il est donc logique d'admettre que l'*ictère chronique est la cause première des xanthomes*. Mais pour que cet ictère détermine le taux de lipémie et de cholestérolémie aussi élevé, il faut un organisme encore riche en réserves nutritives. C'est la raison pour laquelle, dans notre observation de cirrhose, le taux baisse à la fin de son évolution pour tomber de 4,4, le 6 mars 1936, à 1,46 le 29 mai 1937. Notre religieuse, en bon état actuel, a encore 8^{gr},212 de cholestérol total. C'est probablement l'encombrement de cholestérol total qui rend déficitaire son estérification, mais en réalité il s'agit d'un déficit tout relatif, car normalement le taux du cholestérol estérifié est de 1,10 à 1,40, et dans le cas présent il s'élève à 3^{gr},076.

Le xanthome apparaît bien comme un *dépôt local de cholestérol* suivant la conception de Chauffard, c'est au niveau des zones où la peau est fine et exposée à des mouvements ou à des frottements que se produit lentement cette surcharge locale.

Envisager le xanthome comme le produit d'une diathèse, suivant la vieille conception de Hardaway (1889), aboutissant à la surcharge xanthomateuse avant de léser le foie serait renverser l'ordre logique des phénomènes.

Au demeurant, on peut envisager la *diathèse xanthomateuse* sous un autre jour. « Le blocage, si l'on ose ainsi parler, écrivent A. Nanta et A. Bazex, n'est donc pas affaire de dose, c'est une question de résistance biologique. » Certains sujets, en effet, semblent ne pas pouvoir résorber le cholestérol déposé par le surcroît circulant. Ainsi s'explique que, pour une hypercholestérolémie semblable, certains sujets font des xanthomes, d'autres n'en font pas, qu'ils soient ictériques ou non. Les cancéreux en font moins que les autres malgré les grands ictères rétentionnels avec forte hypercholestérolémie du cancer de la tête du pancréas.

M. Loeper et A. Lemaire parlent, dans les cas de xanthomes, de diathèse précipitante. Ils en établissent la réalité avec deux techniques : la *culiréaction* à l'huile cholestérolée qui est positive dans les maladies à dépôts cholestéroliques ;

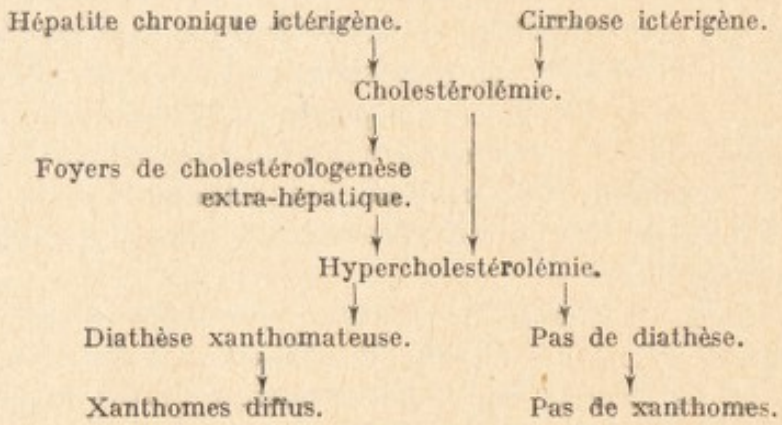
La *précipito-réaction au cholestérol* qui se traduit dans les mêmes circonstances par la propriété floculante des sérums pour le cholestérol.

Dans le même esprit, Guye et Quéloz observent que, si on injecte du cholestérol dans la peau de l'oreille du lapin et si l'on étudie la rapidité de résorption de ce cholestérol, on observe que cette résorption est bloquée chez les animaux qui ont subi une surcharge alimentaire en cholestérol.

Ce qui revient, somme toute, à dire que pour un ictère avec hypercho-

lestérolémie, ou pour une hypercholestérolémie sans ictère, il se fait des dépôts xanthomateux chez certains sujets, sous l'effet de cette diathèse xanthomateuse ou diathèse précipitante cholestérolique de Loeper et A. Lemaire.

Dans le cas d'ictère chronique, il n'y a pas que le foie qui intervienne à l'origine de l'hypercholestérolémie, car la bile normale, nous l'avons vu, débite à peine un gramme de cholestérol. Un ictère rétentionnel, si le système réticulo-endothélial fonctionne normalement, si le métabolisme intermédiaire en assure la désintégration, ne permet pas un débordement tissulaire de cholestérol. Il est vraisemblable d'admettre que les autres organes producteurs de cholestérol, surrénales, ovaire, rate, interviennent pour leur part dans le processus de charge sanguine. Ainsi, dans les ictères chroniques, le processus subirait la marche suivante :



Cette façon de disposer les phénomènes explique les variantes et les inconstances des xanthomes au cours des ictères chroniques et se montre en accord avec les données cliniques et biologiques.

DIRECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Au cours d'un ictère, le meilleur traitement consiste à supprimer l'obstacle biliaire ; c'est facile quand il s'agit de lithiase des grandes voies et même de cancer de la tête du pancréas. Dans le premier cas, une cholédocotomie avec ablation du calcul, dans le second une cholécystostomie ou une cholécysto-duodénostomie de dérivation suffisent pour faire disparaître l'ictère, par là supprimer le prurit et empêcher l'extension des xanthomes. Mais, si l'on a affaire à une cirrhose, on ne peut empêcher l'évolution de l'ictère. Dans ce cas, on peut avoir recours au tubage duodénal avec injection de sulfate de magnésie concentré. Mais, le plus souvent, on n'obtient que des drainages imparfaits.

Dans ces cas, il faut diminuer autant que possible l'ingestion des aliments qui apportent du cholestérol ou des substances cholestérogènes, comme les graisses et les huiles.

Rappelons les aliments à proscrire particulièrement :

	Cholestérol pour 1 000 grammes de substance fraîche. Analyses de Grigaut.
Cervelle de veau	20
Jaune d'œuf	20
Beurre	4
Mou de veau	4,50
Rognons de veau	5,50
Ris de veau	2,80
Foie de veau	2,50

Il faut y joindre les fritures, les poissons gras, la charcuterie et la triperie, les fromages fermentés, la confiserie grasse.

A. Chauffard, P. Brodin et R. Yovanovitch (1) ont traité avec succès un diabétique porteur de xanthomes par les injections d'insuline (de 15 à 75 unités chaque jour pendant quarante jours). A la suite de ce traitement, on a observé que :

La glycémie est passée de	1gr,31 à 1gr,25
La cholestérolémie	8gr,88 à 2gr,88
Les graisses totales	83gr,60 à 12gr,20

Les cures alcalino-sodiques ont pu donner des résultats. Mais il faut reconnaître que la thérapeutique des xanthomes échappe à toute thérapeutique active et vraiment efficace. Ce n'est pas dire que, dans certains cas, pour des raisons de coquetterie, le malade ne consulte pas avec insistance et inquiétude. Ce qu'il faut surtout savoir, c'est qu'il ne faut, sous prétexte de traitement, enlever chirurgicalement des xanthomes, ou même les traiter par des applications de neige carbonique. Ils ne tardent pas à réapparaître en plus grande abondance dans les cicatrices ou même dans leur voisinage.

La malade qui fait le sujet de cette leçon a été cholécystectomisée le 21 mars 1944. Le pancréas ne présente aucune anomalie, mais le foie est douteux. La vésicule est petite et souple. Après ce drainage biliaire, le prurit a disparu, l'ictère s'est considérablement réduit et nous avons vu s'aplatir et se résorber en partie les xanthomes. On avait ainsi la preuve de la nature nettement ictérique des xanthomes. Ce drainage chirurgical, cependant, ne corrigeait pas une rétention biliaire, comme le prouva l'épreuve lipiodolée, la région pancréatique était perméable. Le déterminisme de cette amélioration nous échappe encore, mais ce que nous pouvons affirmer, c'est que les xanthomes exprimaient sur un terrain spécial

(1) A. Chauffard, P. Brodin et R. Yovanovitch, Traitement du xanthome diabétique par l'insuline (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, séance du 21 novembre 1924, p. 1573).

l'influence d'un ictère à longue évolution et à surcharge cholestérolique. Les examens de sang le 30 mai 1944 signalent bien l'amélioration obtenue :

Abaissement de la cholestérolémie à	3gr,33
— de la lipidémie à	9gr,50

La cholinestérase est normale : 6,1, témoignant d'un mode fonctionnel hépatique satisfaisant.

La malade, sous l'effet de l'amélioration obtenue, a engraissé de 3 kilogrammes.

CALCUL DU CHOLÉDOQUE A FORME FÉBRILE [1]

Les calculs du cholédoque se présentent en clinique sous trois aspects :
L'ictère douloureux variable et fébrile ;
L'ictère chronique constant et apyrétique ;
Le calcul sans ictère, ou lithiase dissimulée du cholédoque de Chiray.

La forme de beaucoup la plus fréquente est l'ictère douloureux, variable et fébrile, dont la description, actuellement classique, remonte après une leçon de Dieulafoy, à l'Hôtel-Dieu en 1898, à un article de la *Semaine médicale* en 1906, de mon maître A. Chauffard. Ses symptômes, son évolution sont si caractéristiques que le diagnostic clinique s'impose le plus souvent sans qu'il soit besoin d'accumuler des renseignements de laboratoire. Cette leçon, je voudrais, en la plaçant sous le signe de A. Chauffard, lui donner le sens d'un hommage au grand clinicien français.

A l'occasion d'une récente observation, et malgré que j'aie déjà insisté sur ce sujet dans les *Diagnostics difficiles*, à l'occasion des fièvres en flèche, je vais vous en faire l'analyse en réunissant le faisceau des faits de mon expérience personnelle.

Tout d'abord, la *fréquence* de cette complication de la lithiase biliaire par rapport à la lithiase cliniquement diagnosticable. D'après une expérience personnelle, qui porte sur 62 observations de calculs à forme fébrile, je compte près de 740 observations de lithiase douloureuse, ce qui fait un peu moins du dixième, si tant est qu'un pareil calcul soit exact, car il est des lithiases frustes qui restent souvent méconnues, et celles-ci sont considérables. Chez les femmes ayant dépassé l'âge de cinquante ans, à l'autopsie, on retrouve fréquemment une lithiase vésiculaire entièrement méconnue, et ces faits réduisent considérablement le pourcentage de la lithiase cholédocienne, qui passe vraisemblablement au taux de 1,50.

Le plus souvent, dans la proportion de 9 sur 10 environ, il s'agit de femmes. La lithiase biliaire est rare chez l'homme, à plus forte raison la lithiase du cholédoque ; cependant, récemment, il m'a été donné d'observer un calcul du cholédoque chez un pharmacien de Montreuil.

(1) Leçon du 25 mars 1944.

OBSERVATION

La malade qui fait le sujet de cette leçon est âgée de soixante-quatre ans, elle est mariée, a eu deux enfants, le premier mort à deux jours, le second à deux ans, de diphtérie. Elle m'est envoyée à l'Hôtel-Dieu par mon ancien élève le Dr Tronc (de Bessancourt), pour un ictère douloureux fébrile. A l'occasion de son observation, nous allons passer en revue les symptômes de cette affection.

1° L'HISTOIRE ANTÉRIEURE. — C'est depuis un an et demi environ qu'elle se plaint. A cette époque apparaît la première douleur dans l'hypocondre droit. Il s'agissait d'une petite crise douloureuse sans irradiation importante, elle ne semble pas s'être accompagnée de fièvre, mais il y a eu quelques frissons. Dans la suite n'apparut aucun ictère, et la santé redevint parfaitement normale. Dans les mois suivants, d'autres crises douloureuses analogues en tous points à la première se sont répétées ; au début, elles sont espacées de mois ou de semaines. Au cours d'une de ces crises, le Dr Tronc découvre une douleur nettement à siège vésiculaire et prescrit une médication opiacée qui donne les meilleurs résultats pour les crises ultérieures. Une seule fois, en octobre 1943, l'entourage de notre malade lui signale la couleur jaune de ses conjonctives, symptôme des plus fugaces et qui disparut complètement.

Ce prélude de coliques hépatiques plus ou moins frustes est fréquent à l'origine d'une lithiase du cholédoque. J'ai vu, dans une observation, ces coliques sans fièvre et sans ictère s'éterniser pendant cinq années. Il semble dans ces cas que cette symptomatologie traduit l'existence d'une lithiase vésiculaire, car aucun symptôme à l'époque ne permet de soupçonner un siège cholédocien. Mais, dans quelques observations, ce début est plus fruste, consistant seulement en petites gastralgies fugaces ou en troubles dyspeptiques sans caractère spécial par ailleurs. A côté de ces débuts douloureux étalés, certains calculs du cholédoque entrent en scène par les symptômes typiques de la lithiase du cholédoque.

2° LE DÉBUT. — C'est le 1er janvier, dans la soirée, après un repas un peu plus copieux que d'habitude, que notre malade entre en plein dans sa symptomatologie. Une douleur apparaît dans l'hypocondre droit, d'abord supportable, puis de plus en plus violente, prenant les caractères d'une compression déchirante. Notre malade doit s'aliter. Cette douleur reste localisée dans l'hypocondre droit, mais n'irradie ni dans l'épaule, ni dans le dos. Elle s'accompagne de frissons prolongés et violents. La température n'est pas prise. Au cours de la nuit, se produisent des nausées, puis un vomissement peu abondant, liquide et incolore. Le lendemain de cette colique, la douleur s'est atténuée, elle disparaît complètement dans la journée. La malade désobéit à son médecin et se lève pour vaquer à ses

occupations. Rien de neuf le 3 et le 4, mais, le 5, la malade découvre qu'elle fait une jaunisse, qui, dès le début, colore les conjonctives, puis la peau. Les urines deviennent foncées. Cet ictère s'accentue rapidement et, à partir de cette époque, ne va plus disparaître, quoiqu'il présente une évolution variable par véritables poussées.

3° **LA TÉTRADE SYMPTOMATIQUE.** — A partir de cette époque, jusqu'au 28 février, date où notre malade entre à l'hôpital, elle va faire toute une série de coliques plus ou moins intenses, mais qui, toutes, réunissent les quatre symptômes cardinaux qui se succèdent le plus souvent dans le même ordre :

1° Une douleur plus ou moins vive, plus ou moins durable, mais siégeant toujours dans l'hypocondre droit ;

2° Un frisson plus ou moins important, depuis les frissonnements répétés jusqu'au grand frisson qui secoue le lit ;

3° Une poussée thermique qui monte en une demi-heure à une heure à 40° en « coup d'archet » et qui, après une sudation abondante, retombe avec la même brusquerie à 37° ;

4° Une poussée d'ictère qui se produit le lendemain ou le surlendemain, pour diminuer si la colique suivante ne se produit pas trop rapprochée.

Ces quatre symptômes sont étroitement réunis. Après plusieurs assauts de ce type, notre malade atteint le 20 février, l'ictère commence à pâlir, la température n'est plus prise, mais l'accalmie n'est pas complète, des frissons et des douleurs apparaissent encore.

J'insiste bien sur la tétrade symptomatique : douleur, frisson, fièvre, ictère, car ce sont des signes presque caractéristiques de l'angiocholite aiguë qui accompagne ces calculs du cholédoque.

La *douleur*, d'abord ; au début, ce peuvent être de violentes douleurs avec l'acuité de la colique hépatique et les mêmes irradiations dans l'épaule et dans le dos. Mais, le plus souvent, en se répétant, elle perd, comme chez notre malade, sa violence et son intensité. Finalement, c'est à peine une sensation de constriction ou de gêne pénible dans la région sous-hépatique. Il arrive parfois que la douleur peut faire défaut, et seul le thermomètre signale l'incident. C'est ainsi que chez notre malade, durant le mois de janvier, pour onze clochers thermiques, elle ne présente que deux crises douloureuses.

Les *frissons* eux-mêmes n'ont pas toujours la violence du frisson solennel qui secoue le lit, comme celui du début de la pneumonie, de l'accès palustre ou de la fièvre urineuse. La sueur profuse qui suit peut aussi manquer. Et, alors, ce sont des frissonnements plus ou moins dégradés, une sensation de froid dans le dos, sans transpiration consécutive. Parfois, le frisson est remplacé par des nausées ou par un vomissement, comme il est possible de l'observer au début de la pneumonie.

Le « *coup d'archet* » *thermique* est de tous ces symptômes le plus précieux et le plus fidèle. La courbe de température prend un aspect découpé très

spécial. Ce sont les « accès satellites » de Dieulafoy. Parfois, c'est tous les jours, tous les deux, trois ou six jours, comme chez la malade qui nous occupe ; parfois, comme chez d'autres malades, le « coup d'archet » ne se produit que tous les huit ou dix jours. Chez le pharmacien dont je vous parlais, j'avais fait le diagnostic de calcul sur trois éléments de la tétrade : la douleur, le frisson et l'ictère. Il a fallu que je demande au malade de prendre sa température pour la voir dessiner son profil caractéristique.

Même variabilité du côté de l'ictère. Il peut être intense, surtout après la première ou les premières poussées. Ictère franc de la peau et des mu-

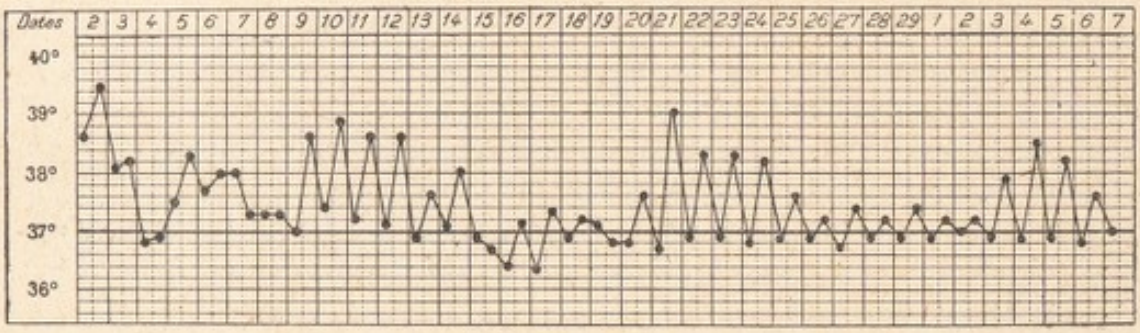


Fig. 158. — Courbe thermique.

queuses avec bilirubinurie et cholalurie, avec bilirubinémie franche, cholalémie et légère cholestérolémie, avec décoloration des matières. La bradycardie manque souvent pour exprimer la cholalémie, mais le prurit est généralement constant et généralisé.

D'autres fois, il est à peine marqué, décelable par la coloration des conjonctives et par la pigmentation des urines. Tous les degrés sont possibles, avec ce caractère que le plus souvent, au début, l'ictère est plus foncé, il tend à diminuer d'intensité à mesure que se répètent les accès. En tout cas, et c'est son caractère primordial, sur lequel a insisté Chauffard, cet ictère est variable. Il subit des poussées, des régressions, des accalmies.

En somme, les éléments de cette tétrade ont tous leurs *variations d'intensité*, mais le caractère général est le même, c'est une *évolution en ondes successives*. Il n'y a dans cette évolution aucune continuité.

Il n'est qu'un symptôme continu sur lequel encore Chauffard avait insisté, c'est l'*amaigrissement* ; celui-ci est constant, progressif, important. Ce sont des pertes de 4 à 5 kilogrammes par mois. Chauffard signale une perte de 36 kilogrammes en dix mois. Notre malade avait beaucoup maigri, mais elle ne pouvait en fixer l'importance, ne se pesant pas.

4° **LES SIGNES PHYSIQUES.** — Quand nous examinons notre malade, le 28 février 1944, elle présente encore un excellent état général. Son ictère jaune franc est généralisé, mais il n'a pas la teinte verdâtre des ictères rétentionnels. C'est un ictère jaune franc, qui rentrerait dans le groupe

flavine de Brugsch. Les urines sont franchement acajou, et on y décèle facilement les réactions de Gmelin et de Hay caractérisant les pigments et les sels biliaires. Les matières sont incomplètement décolorées, car elles restent jaune clair. C'est d'ailleurs un fait fréquemment constaté, dans ces ictères variables du calcul du cholédoque, que cette décoloration incomplète des matières, contrairement à ce que l'on observe dans le cancer de la tête du pancréas, où les matières sont complètement et constamment décolorées.

L'examen de l'abdomen découvre d'abord un gros foie, nettement accessible dans l'abdomen, 4 à 5 centimètres au-dessous du rebord costal, il mesure sur la ligne mamelonnaire 15 centimètres. Sa surface est lisse, son bord tranchant, sa consistance est ferme, sans la dureté caractéristique des foies cirrhotiques. La rate n'est pas accessible. On ne découvre au-dessous de ce rebord costal aucune masse globuleuse vésiculaire. C'est la règle dans la lithiase, en raison, comme l'a montré Mocquot, d'une cholécystite atrophique ancienne due à la lithiase et qui a précédé l'apparition de l'ictère rétentionnel. Cette absence de grosse vésicule est un signe différentiel important pour le diagnostic du cancer de la tête du pancréas où, le plus souvent, la vésicule biliaire est globuleuse. Cette opposition entre la disposition de la vésicule des deux ictères de la lithiase cholédocienne et du cancer constitue la loi de Courvoisier-Terrier.

5° **LES POINTS DOULOUREUX.** — Mon maître Chauffard a longuement insisté sur les points douloureux de la lithiase cholédocienne.

Tout d'abord, le *point cystique* au niveau de l'émergence antérieure de la vésicule au bord externe du grand droit de l'abdomen ;

Le *point épigastrique* ou plutôt cœliaque ;

Le *point phrénique droit* entre les deux chefs d'insertion du sterno-mastoïdien ;

Accessoirement, les régions sus-claviculaires et sus-deltoïdiennes en avant ;

Le point de la pointe de l'omoplate droite ou un peu au-dessous ;

Et les points des apophyses épineuses des 8e, 9e, 10e et 11e dorsales en arrière ;

Mais plus spécialement le *point pancréatico-cholédocien*, que Chauffard et Rivet délimitent dans une région comprise entre la bissectrice de l'angle droit supérieur ombilical et la verticale entre 2 à 3 centimètres de l'ombilic et 8 centimètres ;

Tandis que *le point de Desjardins* se trouve sur la ligne ombilico-axillaire à 6-8 centimètres de l'ombilic.

Tous ces points douloureux ne se retrouvent pas dans tous les cas. *Ou bien ils manquent en partie.* Les plus constants sont les trois points : vésiculaire, épigastrique, pancréatico-cholédocien. *Ou bien ils manquent en totalité.* Chez notre malade, c'est à peine si le point vésiculaire est sensible. Le point pancréatico-cholédocien ne semble pas douloureux.

Donc, dans la lithiase cholédocienne, les points douloureux de Chauffard peuvent manquer et, de plus, il faut ajouter qu'ils ne sont *nullement caractéristiques* de la lithiase cholédocienne. On peut, par exemple, les retrouver en entier, même le point pancréatico-cholédocien, dans la colique vésiculaire la plus pure et sans aucune atteinte des grandes voies.

6° **LA VALEUR DU GROS FOIE.** — Il en est cependant, comme signification nettement moindre de l'hépatomégalie (1). Ces gros foies de stase, comme l'a nettement indiqué M. Brulé, sont toujours de gros foies. Certes, cela ne constitue pas un signe différentiel avec les autres gros foies rétentionnels comme ceux des ictères cancéreux, mais ce signe peut aider pour le diagnostic entre ictère catarrhal prolongé et ictère dû à un calcul du cholédoque. Quoique ce signe ne possède pas la valeur absolue que Brulé lui accorde, pour la raison qu'on peut observer des ictères d'hépatite avec gros foie, il n'en constitue pas moins un symptôme précieux en faveur d'un ictère de calcul du cholédoque.

7° **LES AUTRES SIGNES SONT NÉGATIFS.** — Je passe, chez notre malade, sur les autres signes fournis par l'exploration viscérale, parce qu'en réalité ils sont négatifs. Rien au cœur. Tension artérielle, 15-9. Rien aux poumons. Rien au toucher rectal, rien au toucher vaginal. La température se maintient aux environs de 37° pendant les cinq premiers jours qui suivent l'entrée de cette malade à l'hôpital.

8° **LES ÉPREUVES D'INVESTIGATION.** — La *radiographie* vésiculaire avec préparation ne montre ni grosse vésicule, ni vésicule injectable, *ni calculs visibles*, elle reste donc entièrement négative, ce qui est la règle pour le plus grand nombre des calculs du cholédoque. Cependant, il peut arriver, surtout pour les gros calculs solitaires, qu'on puisse les apercevoir avec leur cercle opaque et leur centre clair souvent occupé au centre par une zone opaque (calculs en cocarde) sur la région paravertébrale de L_2 ou L_3.

Le *tubage duodénal* ramène après épreuve de Meltzer-Lyon une bile jaune franchement acide, mais sans bile B véritable. La cytologie n'y signale rien de spécial. C'est bien le caractère du tubage duodénal des calculs du cholédoque ; le plus souvent il retire une bile faiblement colorée (2), contrairement au tubage des ictères cancéreux, où le liquide duodénal ne contient pas de bile. Mais il arrive que, comme dans notre observation, la bile soit si peu abondante qu'elle ne suffit pas pour réaliser l'alcalinisation du liquide duodénal.

Le *temps de saignement* est le plus souvent à 9 m. 5 et le *temps de coagulation* à 12 minutes. Mais le lacet reste négatif.

(1) Jean Lucas, La valeur diagnostique de l'hépatomégalie dans les obstructions cholédociennes (*Thèse de Paris*, 1933).

(2) Stan. Moure, Contribution à l'étude du diagnostic des calculs du canal cholédoque (*Thèse de Paris*, 1939).

Les examens de *prothrombine* avec la technique de Meunier (lab. Roussel) donnent :

$t = 5$; $\Delta t = 1,6$; $R = \frac{1,6}{5} = 0,32$, soit 75 p. 100 de prothrombine, chiffre normal.

$h = 241,5$, très forte hyperfibrinémie. T = 14,5.

Ces signes prouvent une absence de trouble profond de la coagulation sanguine.

Azotémie, 0,40. Cholestérolémie, 2,10.

L'*examen de sang* donne une formule à peu près normale :

Globules rouges, 2 685 000 ; globules blancs, 5 100 ; hémoglobine, 40 p. 100.
Polynucléaires neutrophiles, 74 ; éosinophiles, 1 ; monocytes, 16 ; lymphocytes, 1)

Chauffard insistait, dans ces calculs du cholédoque avec fièvre, sur l'importance de la leucocytose polynucléaire, qui dépassait souvent 15 000 leucocytes par millimètre cube, avec un pourcentage atteignant 80 p. 100 de polynucléaires neutrophiles. Cette polynucléose est fréquente, mais *non constante*, et j'ai vu des cas semblables où la leucocytose ne dépassait pas 10 000 leucocytes à 70 polynucléaires pour 100. C'est bien le cas pour cette malade, qui associe une anémie à 2 685 000 à une leucocytose normale à 5 100 et polynucléose à 74.

Restent à consulter les méthodes d'exploration hépatique.

Nous n'avons pas manqué de faire à notre malade une épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées. Celle-ci se montre négative dans les ictères rétentionnels en général ; dans la circonstance actuelle, elle nous a donné les résultats suivants :

	Quantité d'urine.	*Concentration p. 1 000.*	*Élimination*
1	30 cm³	25	0,75
2	125 —	13,5	2,33
3	125 —	6,20	1.55
4	250 —	0	0

Incontestablement, ce galactose est un galactose d'hépatite, avec fortes concentrations proximales et même avec échelon. Et, cependant, il s'agit bien d'un ictère rétentionnel. Cette constatation n'est pas rare dans les calculs du cholédoque avec fièvre. Ceux-ci, en effet, peuvent s'accompagner, comme je l'ai montré avec G. Albot et J. Dieryck (1), d'une hépatite satellite, conséquence elle-même de l'infection vésiculaire ou même angiocholitique. Cette hépatite, surajoutée à la rétention biliaire, apporte les caractères fonctionnels d'une insuffisance galactopexique complémentaire.

(1) N. Fiessinger, G. Albot et J. Dieryck, Le retentissement hépatique de la stase biliaire (*Annales d'anatomie pathologique*, t. VIII, n° 6, juin 1931).

Si nous récapitulons ces notions apportées par les moyens d'investigation, nous en tirons peu d'enseignements. Le diagnostic de calcul du cholédoque avec infection des grandes voies découlait des signes cliniques. Les investigations ne nous apportent que des signes contradictoires :

Rien aux rayons X ;

Absence de leucocytose à l'examen du sang ;

Concentrations galactosuriques d'hépatite.

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

C'est donc sur les signes cliniques que nous devons tabler pour établir le diagnostic différentiel.

Il est exceptionnel de voir la fièvre en « coup d'archet » dominer le tableau sans la douleur et l'ictère. Dans ce cas, il faudra éliminer les fièvres de même aspect : l'accès paludéen, par la présence des hématozoaires; l'accès urineux, par la pyurie; l'endocardite maligne, par les signes cardiaques (voir *Diagnostics difficiles*, p. 82).

Voyons, tout d'abord, les ictères prolongés qui ne sont ni lithiasiques, ni cancéreux.

1° L'ictère catarrhal prolongé, classiquement, a pour lui l'indolence de son début, son évolution en une traite et l'élévation des concentrations galactosuriques proximales. Certes, l'ictère du calcul du cholédoque ne présente pas toujours ces symptômes. Mais j'ai souvent observé, au début de certains ictères parenchymateux, comme celui des hépatites banales, ou comme celui des ictères graves, ou comme celui de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, des manifestations douloureuses pouvant donner le change avec des coliques hépatiques. De même, au cours de l'ictère catarrhal prolongé ou à sa fin, on peut observer des coliques. Mais ces coliques qui compliquent en somme des hépatites sont perdues dans une symptomatologie continue, tandis que, dans le calcul du cholédoque, le groupement des éléments de la tétrade suffit, le plus souvent, pour apporter une signature que les hépatites simples ne peuvent produire.

Mais il arrive que l'erreur soit possible. A la fin d'un ictère prolongé qui dure depuis deux ou trois mois, on se prend à hésiter, et la crainte d'erreur pousse à l'intervention. Ce sont ces cas où à l'opération on découvre un foie normal ou légèrement hypertrophié, et des voies biliaires atrésiées et non distendues, comme dans l'observation que j'ai publiée avec R. Toupet, comme dans les deux observations de Mossé-Marchand-Mallory (voir p. 394).

L'observation de calcul du cholédoque que nous rapportons prouve que la positivité des concentrations galactosuriques fractionnées ne possède pas de valeur négative, c'est-à-dire ne peut pas constituer un argu-

ment en faveur d'un ictère catarrhal et contre l'hypothèse d'un calcul du cholédoque.

Mais, si le diagnostic peut présenter des difficultés par l'association possible d'une douleur avec un ictère d'hépatite, on ne peut prétendre que, durant l'évolution d'un ictère prolongé, on puisse assister à l'évolution successive des quatre symptômes de la tétrade survenant par crises plus ou moins espacées. Dans l'ictère prolongé, le plus souvent la douleur accompagne l'ictère ; elle le précède, par contre, dans le calcul du cholédoque.

Or ce sont les mêmes arguments qui vont nous faire repousser le diagnostic dominant de pancréatite et de cholédocite chronique.

2° La PANCRÉATITE CHRONIQUE peut s'observer isolément. Dans ce cas, elle ne détermine le plus souvent qu'un ictère chronique par rétention, le plus souvent sans fièvre et sans douleurs. Le diagnostic ne peut être fait d'une façon certaine que par l'évolution post-opératoire, car c'est surtout avec le cancer de la tête du pancréas qu'on risque de la confondre. Après cholécystostomie, on voit lentement la perméabilité des voies biliaires profondes se rétablir et les matières se colorer normalement, en même temps que la fistule biliaire se tarit.

3° Il en serait de même de la CHOLÉDOCITE CHRONIQUE, dans certains cas. Mais il est possible d'observer, en cas de cholédocite, le même syndrome que celui de la lithiase cholédocienne dont nous nous occupons. Fièvre, douleurs, ictère se groupent plus ou moins complètement. B. Klotz (1) ajoute : « On ne saurait attacher d'importance à des subtilités cliniques : le diagnostic est impossible. »

La thèse de Klotz contient plusieurs observations où la confusion a été faite avec un calcul du cholédoque. Le seul symptôme caractéristique consiste dans l'absence de calcul à l'opération, et, après cholécystostomie et injection de lipiodol sous contrôle radiographique, la radiographie montre que le lipiodol s'amincit en défilé dans la dernière portion du cholédoque, et qu'au-dessus de ce défilé le cholédoque apparaît dilaté. Mais, en réalité, la cholédocite est exceptionnelle en comparaison avec la fréquence du calcul du cholédoque avec fièvre. On ne peut en faire le diagnostic qu'après l'intervention chirurgicale, quand on n'observe pas de calcul et quand l'exploration lipiodolée donne les renseignements que nous venons de voir.

4° LES ICTÈRES PARASITAIRES. — A côté de ces diagnostics, signalons la possibilité de dépister par l'éosinophilie sanguine et par la recherche des œufs de parasite dans les matières :

a. Les coliques hépatiques avec ictère des *kystes hydatiques* du foie,

(1) B. KLOTZ, Les ictères par cholédocites (*Thèse de Paris,* 1935).

dues à la migration dans les voies biliaires de vésicules-filles sur lesquelles a insisté Devé et dont le principal argument réside dans le fait qu'il s'observe chez des sujets jeunes et qu'il s'accompagne de l'élimination intestinale des fameux « grains de raisin sucés ». Dans certains kystes hydatiques, on peut, cependant, observer des coliques avec ictère sans migration de vésicules (voir *Syndromes et Maladies*, p. 134) ;

b. Les obstructions biliaires dues aux *ascaris*. J'en ai rapporté une observation qui s'est terminée par l'élimination d'un ascaris en partie teinté en vert par la bile ;

c. Les *douves du foie* peuvent se traduire par un syndrome fébrile avec coliques et subictère. Le diagnostic peut être difficile, mais la distomatose hépatique se dépiste par la découverte de l'éosinophilie et par celle dans les matières ou le liquide duodénal d'œufs de *Fasciola hepatica*.

Dans tous ces ictères parasitaires, il existe le plus souvent une *éosinophilie*, et la *recherche dans les matières* d'œufs de parasites apporte la preuve définitive du diagnostic.

Les ictères que l'on a attribués à une *compression ganglionnaire*. Dans ces cas, en général, l'ictère est apyrétique, et il n'existe pas de douleur. La symptomatologie rappelle seulement celle d'un ictère catarrhal prolongé ; elle ne peut donc donner le change avec celle d'un ictère de calcul du cholédoque.

5° Les ictères cancéreux. — Les ictères cancéreux ont, en général, un syndrome commun, la continuité et la progressivité de l'ictère. L'ictère est verdâtre rapidement, avec un arrêt complètement de l'écoulement biliaire. Les matières sont constamment décolorées et le tubage duodénal ne ramène jamais de bile. Enfin, il n'existe, le plus souvent, pas de fièvre.

C'est le cas en particulier pour le cancer de la tête du pancréas, où l'on a en plus, le plus souvent, la distension vésiculaire. C'est le cas pour le cancer profond des voies biliaires du hile hépatique où, au contraire, la vésicule biliaire n'est pas distendue. C'est le cas pour le cancer haut du cholédoque.

Deux ictères cancéreux peuvent s'accompagner de fièvre :

a. Le cancer de la vésicule biliaire profond, avec métastases hépatiques dont le diagnostic peut être fait quand on sent les métastases hépatiques. Dans ce cas, la fièvre est le plus souvent continue, mais non en « coup d'archet », et l'ictère peut être incomplet et ne pas donner constamment une décoloration des matières, comme si la rétention était incomplète ;

b. Le cancer de l'ampoule de Vater. J'ai ainsi rapporté l'histoire d'un cancer de l'ampoule de Vater chez une malade de la Charité, qui présenta des crises douloureuses avec fièvre et ictère pendant une longue période. Tout faisait penser à un calcul du cholédoque. Seulement, nous ne pouvions la faire opérer en raison d'accidents cardiaques qu'elle présentait. A l'autopsie, il s'agissait d'un cancer de l'ampoule de Vater. Carnot, dans ses *Cliniques*, cite une observation analogue avec des douleurs intenses

situées à droite de l'ombilic et survenant par crises. De même, Carnot et Harvier signalent un cas de cancer du Wirsung avec douleurs épigastriques et vomissement biliaire. Et, récemment, Loeper (1938) insiste encore sur la symptomatologie douloureuse de certains cancers de l'ampoule de Vater. Mon ancien externe Demartial (1), avec une observation personnelle, fait une étude de ces cancers inférieurs du cholédoque avec syndromes douloureux. Mais il s'agit de formes rares. Classiquement, le cancer de l'ampoule de Vater donne un ictère variable n'ayant pas de continuité, et pour le reconnaître on ne dispose que de l'inconstante apparition des hémorragies digestives et l'aspect spécial du profil de D II aux rayons X, où l'on peut apercevoir la lacune de la tumeur vatérienne.

6° Les ictères septicémiques. — Certains ictères à longue évolution peuvent s'accompagner de fièvre irrégulière en cours d'évolution sans être des calculs du cholédoque. Le fait s'observe pour la granulomatose maligne ou maladie de Hodgkin, mais pour le diagnostic on dispose des adénopathies, de la splénomégalie et à l'examen de sang de l'éosinophilie, d'ailleurs inconstante.

Certaines angiocholites non calculeuses s'accompagnent à la suite de septicémie de cette succession de symptômes de la tétrade. Mais, dans ces cas, la douleur est moins intense, en quelque sorte moins dégagée. La fièvre précède l'ictère d'une longue période, contrairement à ce que l'on voit dans le calcul du cholédoque. S'il n'y a pas l'antériorité de la maladie infectieuse, le diagnostic reste difficile.

Dans un cas personnel, j'ai diagnostiqué un calcul du cholédoque quand il s'agissait d'un abcès profond sous-hépatique non accessible à la palpation qui s'était accompagné des mêmes symptômes. Ces cas sont d'ailleurs exceptionnels et constituent des surprises opératoires.

Dans les *Diagnostics difficiles* (p. 151), j'ai signalé l'histoire d'une *péricholécystite suppurée* avec fièvre en flèches et ictère que je pris pour un calcul du cholédoque.

7° Les ictères calculeux. — Certains ictères calculeux s'accompagnent de douleurs, de fièvre et d'ictère. C'est le fait, en particulier, pour certains calculs du cystique, sur la symptomatologie desquels j'ai insisté (voir *Syndromes et Maladies*, p. 200) et qui a constitué le sujet de thèse de mon ancien interne Jean Trémolières (2).

Dans le cas de calcul du cystique avec ictère, on observe, comme dans le calcul du cholédoque, de la même façon, la douleur, la fièvre et l'ictère. Mais ces trois symptômes n'ont pas la connexion étroite que nous avons vue s'établir dans le calcul du cholédoque. La douleur est souvent plus violente, c'est une colique hépatique souvent franche. La température

(1) Louis Demartial, Étude clinique des syndromes douloureux et fébriles au cours des affections de la voie biliaire principale (*Thèse de Paris*, 1938).

(2) J. Trémolières, Les ictères de la lithiase du cystique (*Thèse de Paris*, 1941).

est décalée de deux ou trois jours, s'élève à 38-38°,5 sous la forme d'une petite fièvre soutenue, ce ne sont pas les « coups d'archet » du calcul du cholédoque. Aussi les frissons font-ils défaut le plus souvent. Quant à l'ictère, il se montre avec un décalage encore plus prononcé de quatre ou cinq jours. Et l'on observe, entre la fièvre et l'ictère, en quelque sorte une dissociation, la fièvre persistant pendant sept à huit jours après la cessation de l'ictère, ou inversement l'ictère persistant au delà de la poussée fébrile. Cette dissociation si spéciale apporte la preuve que la cause des deux symptômes résulte de deux pathogénies différentes, le calcul fermant le cystique exalte l'infection de la vésicule qui traîne comme toutes les fièvres vésiculaires et, comprimant le cholédoque, détermine un ictère rétentionnel qui, lui-même, ne s'accompagne d'aucune manifestation infectieuse des grandes voies. Enfin, symptôme dominant, il existe dans ces cas une grosse vésicule accessible et douloureuse. Ces symptômes suffisent pour permettre le diagnostic. Ajoutons encore que, dans ces calculs du cystique, l'état général est beaucoup moins compromis que dans les calculs du cholédoque infectés.

Ce syndrome du calcul du cystique, avec fièvre, peut être parfois simulé par des *calculs du cholédoque à infection réduite.*

J'en ai observé récemment deux exemples :

Une malade de la salle Sainte-Madeleine, âgée de soixante-sept ans, fait, trente-deux jours avant son entrée à la Clinique, une colique hépatique compliquée d'ictère et, par la suite, fait de nouvelles coliques avant aggravation de son ictère. Puis la température tombe, mais l'ictère, quoique moins prononcé, tend à s'effacer. Le foie est gros. La vésicule est nettement douloureuse et accessible. Aux rayons, la vésicule laisse pénétrer un peu de tétraiode, et on voit un calcul opaque vésiculaire. Elle est opérée par le professeur Brocq. Il découvre une cholécystite calculeuse, contenant plusieurs calculs, mais, malgré l'absence de fièvre en « coup d'archet », malgré une bonne conservation de l'état général, retire du cholédoque sept à huit calculs à facettes. Cette malade est actuellement entièrement guérie, et cette guérison se maintient depuis la date de l'opération, 10 juin 1943.

Une autre malade, que je vois en décembre 1943, a des coliques hépatiques depuis trois mois. A chaque colique, qui se produit environ tous les huit jours, elle fait un ictère et une fièvre passagère. Mais la fièvre n'a pas le profil d'une fièvre en « coup d'archet ». Aux rayons, on voit, dans une vésicule exclue, des calculs à facettes et un calcul paravertébral qui nous paraît siéger dans le cystique. Elle est opérée par mon ami René Toupet, le 6 janvier 1944. La vésicule contient six calculs à facettes, mais la voie principale, en plus, contient trois calculs à facettes, dont un près de l'ampoule de Vater. La guérison est complète par la suite.

Il est donc possible d'observer des calculs du cholédoque à fièvre réduite et avec apparence de la dissociation ictéro-fébrile que nous avions considérée comme le plus souvent caractéristique des calculs du cystique. Dans ces cas, il s'agit non de calcul solitaire du cholédoque, mais de calculs multiples. Peut-être cette multiplicité explique-t-elle le caractère incomplet de la sténose cholédocienne et le peu d'intensité du syndrome infectieux.

C'est qu'à côté de la lithiase du cholédoque avec fièvre il est deux autres formes de calculs du cholédoque :

L'un *avec ictère complet*, immuable et sans fièvre ;

L'autre, *la lithiase sans ictère ou lithiase dissimulée* du cholédoque de Chiray.

La première ressemble à un ictère rétentionnel de cancer de la tête du pancréas, sauf que la vésicule n'est pas accessible et que l'amaigrissement ne se produit pas avec la même intensité. Il s'agit, le plus souvent, d'un calcul solitaire volumineux du cholédoque sus-pancréatique.

L'autre peut s'accompagner de douleur et de fièvre, même oscillante, mais l'ictère est très passager, peu marqué et fugace. Dans cette dernière forme, qui n'est pas rare, il y a souvent, comme dans les faits que nous venons de rapporter, plusieurs calculs à facettes dans le cholédoque qui, sous l'effet de leur cooptation peu intime, ne déterminent pas une obstruction complète du cholédoque.

J'ai résumé dans les *Diagnostics difficiles*, à l'occasion des « fièvres en flèches » l'histoire d'un malade qui présenta des poussées de fièvre en flèches sans ictère (p. 88), et un autre dont la fièvre s'accompagnait d'ictère sans douleur (p. 93). Le polymorphisme clinique peut donc, dans certains cas, rendre particulièrement difficile le diagnostic des calculs du cholédoque.

ÉVOLUTION

Il est exceptionnel d'observer une *expulsion spontanée* d'un calcul du cholédoque. J'en ai cependant recueilli deux exemples typiques, avec colique violente et exacerbation considérable de l'ictère. Le calcul a été découvert par le tamisage des matières. Chez un de ces malades, cette colique libératrice s'est produite dans la voiture d'ambulance, quand on transportait ce malade à la maison de santé pour être opéré par le professeur Mondor. Ces expulsions spontanées sont exceptionnelles, il ne faut pas compter sur leur possibilité.

La lithiase du cholédoque avec fièvre, le plus souvent, *rapproche ses poussées douloureuses* et fébriles, en même temps que s'accentue l'*amaigrissement*. Tôt ou tard, l'angiocholite s'accentue et se traduit bientôt par la permanence fébrile qui traduit l'existence des abcès aréolaires et par la septicémie diffuse qui exprime la défaillance définitive de l'organisme. Aussi ne faut-il pas accorder à la thérapeutique médicale une trop longue confiance. Chauffard aimait, dans ces cas, employer une formule dont le caractère schématique exprime bien le côté difficile de la question, en parlant de l'indication opératoire, « pas trop tôt, pas trop tard », ou, mieux, « pas avant deux mois, pas après trois mois ».

Ce sont les raisons qui, chez la malade qui fait le sujet de cette leçon, nous ont incité à demander l'aide du professeur Brocq. Cependant, au septième jour après son admission dans le service, notre malade a encore

fait une colique avec frisson, température à 39° et ictère consecutif qui nous a décidé rapidement à la mettre entre les mains du chirurgien le 7 mars. Comme les grands accès avaient débuté le 1er janvier, deux mois s'étaient écoulés. Nous n'avions plus à compter sur une évolution favorable spontanée.

Les longues durées des calculs du cholédoque, comme en ont signalé Brulé, trois ans, et Moulonguet, sept ans, ne se rapportent qu'à des rétentions biliaires calculeuses sans aucune manifestation fébrile. Ce sont d'autres faits, d'autres circonstances, d'autres indications.

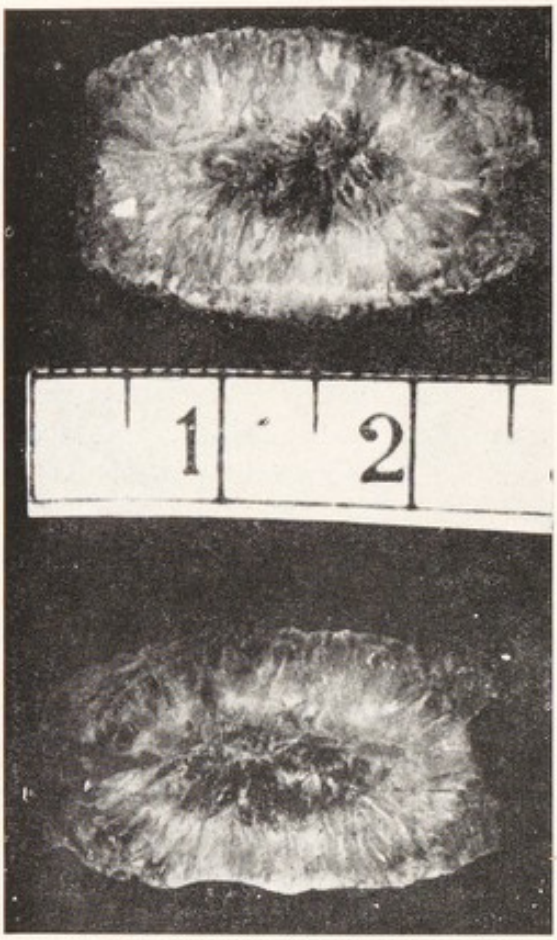


Fig. 159. — Calcul du cholédoque en bout de cigare avec disposition radiaire du cholestérol.

OPÉRATION. — Après un certain temps d'attente en chirurgie, avec un ictère persistant et des poussées thermiques irrégulières, notre malade fut opérée le 15 mars par le professeur Brocq. En me rendant à son opération, malgré l'évidence du diagnostic qu'avait partagé mon collègue Brocq, j'avais encore des inquiétudes sur l'existence de cette rétention biliaire cholédocienne, tant sont fréquentes et faciles les erreurs de diagnostic. Le chirurgien découvre sous le foie une masse consistante de péritonite plastique dans laquelle se cache une vésicule rétractée et fibreuse. Derrière cette masse, on isole un cholédoque dilaté dans lequel on sent un calcul. Celui-ci se situe dans la portion sus-pancréatique du cholédoque. Après ouverture du cholédoque, on retire un calcul typique en bout de cigare, suivant l'expression du professeur Chauffard, comparable à une grosse amande dont les bouts seraient arrondis et aplatis. Ce calcul mesure dans son grand axe 2 centimètres et dans son axe transversal 1cm,5. Il est de couleur noirâtre, recouvert qu'il est par un dépôt de bilirubinate de chaux. Le voici coupé par son milieu. Remarquez à son centre un noyau foncé formé de bilirubinate de chaux. Autour de ce noyau, vous voyez les radiations excentriques d'une substance miroitante qui est du cholestérol. La périphérie du calcul est formée de couches circulaires de bilirubinate de chaux et de sels de chaux, carbonate et phosphate. C'est l'abondance

de ces sels qui en assure aux rayons X l'opacité, tandis que le cholestérol apparaît en clair et le centre, au contraire, plus opaque ; il en résulte sur les radiographies la classique image en cocarde. Dans la circonstance, l'opacité de ces couches périphériques et centrales fut trop faible pour donner une image décelable, car la visibilité des calculs résulte de la densité en sels de chaux.

La bile cholédocienne a été cultivée sur milieux aérobies et anaérobies. Elle nous a permis d'isoler un diplocoque lancéolé encapsulé, Gram positif, de type pneumocoque. Cette infection biliaire, par sa nature et sa pureté, est probablement d'origine sanguine.

LES CALCULS DU CHOLÉDOQUE

Je vous ai dit que cette leçon prenait la signification d'un hommage à la mémoire de mon maître en hépatologie, mon maître A. Chauffard. Je ne puis mieux l'exprimer qu'en vous citant le texte même de Chauffard (1) sur les calculs du cholédoque, texte concis, court, mais riche de clarté et de vérité :

« Existe-t-il un rapport entre les allures et le degré de l'ictère et les caractères de la lithiase cholédocienne? On est tenté de le croire et de distinguer deux ordres de faits : les calculs multiples, à facettes, qui remplissent plus ou moins complètement la vésicule et le cholédoque, tendent à s'emboîter par leurs surfaces, mais permettent cependant à la bile de filtrer entre eux, d'où le degré léger et variable de l'ictère ; et, d'autre part, les gros calculs solitaires du cholédoque, allongés et cylindriques, que j'ai appelés *en bout de cigare* et qui, eux, bloquent beaucoup plus à fond le cholédoque, d'où un ictère plus foncé et moins variable. »

Cependant, Chauffard n'est pas sans avoir connu les lithiases dissimulées du cholédoque, car il ajoute :

« Mais il ne faudrait pas pousser trop loin cette schématisation, ni vouloir aboutir à des conclusions absolues, car rien n'est plus polymorphe que les réactions ictérigènes des calculs cholédociens. Deux de mes malades, dont j'ai publié l'histoire, n'avaient que du subictère, et deux autres cas très comparables, que je résumerai bientôt, avaient des ictères chroniques typiques. L'ictère peut même faire défaut, et c'est ce que Vauthrin a constaté quatre fois sur une statistique de 66 cas. »

Ainsi donc, il y a deux espèces de calculs cholédociens, le calcul solitaire « en bout de cigare » et le ou les calculs à facettes. La connaissance de la lithiase ne permet pas d'ajouter à la description de Chauffard le moindre détail, ni d'y apporter la moindre correction. On peut aussi opposer, avec Chauffard, les calculs de migration aux calculs de formation locale.

(1) A. Chauffard, *La Lithiase biliaire*, 2e édit. Masson, édit., 1922, p. 154.

Les premiers sont les calculs multiples à facettes qui viennent de l'hépatique et beaucoup plus souvent de la vésicule biliaire. Ils vont se bloquer au niveau de la partie rétrécie du cholédoque qui correspond au trajet pancréatique.

Les seconds sont les calculs solitaires « en bout de cigare ». Je ne reviendrai pas sur le mode de formation de ces calculs. J'ai insisté sur le fait avec Mlle Gothié (1) en m'appuyant sur les coupes microscopiques de ces calculs obtenues par limage prolongé. Il me suffira de vous en résumer les principales constatations. Au début, le calcul est formé d'une masse bilirubino-protéique qui, lentement, se durcit en périphérie. La cristallisation du cholestérol se produit lentement en commençant par la périphérie, c'est la cristallisation centripète que complète seulement, plus tard, une cristallisation en gerbe centrifuge, qui consolide les rayons de cette cristallisation cholestérolique. Et c'est ainsi que le calcul se solidifie, s'entoure lentement de ses couches concentriques périphériques qui augmentent sa consistance et sa dureté. On saisit ainsi combien est lente, étalée sur plusieurs années, la formation d'un calcul du cholédoque, et en contrepartie combien est tardive l'apparition des symptômes qui en permettent le diagnostic.

LES SUITES DE L'OPÉRATION. — L'opération de notre malade a eu lieu le 15 mars ; nous sommes le 25 mars 1944. Elle se porte à merveille, ses poussées thermiques, son ictère, ses douleurs ont disparu. Son drainage cholédocien se fait à merveille et, pour éviter les troubles généraux et digestif de ce drainage biliaire, on lui fait boire, non sans difficulté, la bile que l'on recueille et qui n'est plus une bile infectée. Quand ce drainage sera terminé, elle nous sera rendue pour que nous lui fixions les mesures thérapeutiques et diététiques à suivre après l'opération. Mais différentes circonstances pourront se présenter, et tout d'abord on lui fera une exploration lipiodolée de ses grandes voies.

1° L'EXPLORATION LIPIODOLÉE DES VOIES BILIAIRES. — Il peut arriver que pour différentes raisons, ou impossibilité de pousser l'opération à sa fin, ou difficulté de découvrir le calcul, le chirurgien doive se contenter d'une simple cholécystostomie. Après l'opération, la bile s'écoule, l'ictère s'efface, la fièvre disparaît, l'état général du malade s'améliore. Quelques semaines passent. C'est alors que se pose le problème de rechercher si, oui ou non, les voies biliaires inférieures sont obturées par un calcul. On pratique alors par la fistule vésiculaire une injection de lipiodol ou de ténébryl dont on étudie la progression cholédocienne avec une radiographie. Le cholédoque apparaît alors largement dilaté et la progression du liquide opaque vers le duodénum se trouve arrêtée brusquement. Ou bien, au-

(1) N. FIESSINGER et Mlle S. GOTHIÉ, La cristallisation cholestérolique des calculs biliaires, *La Presse Médicale*, n° 42, 22 mai 1936.

dessous de cet arrêt, le calcul apparaît avec sa masse opaque, comme dans la radiographie que j'ai publiée dans *Syndromes et Maladies* (p. 220), ou bien, l'extrémité de la colonne venant coiffer un calcul transparent, elle prend l'aspect d'un « cul de bouteille ». Cette image en « cul de bouteille » n'est cependant pas caractéristique ; dans ce livre (voir p. 454), j'ai montré qu'un calcul du cystique accolé au cholédoque pouvait la déterminer. Dans la thèse de Jacques Debouvry (1), on voit invoquer deux raisons à ces images pseudo-calculeuses :

a. Le défaut d'homogénéisation du liquide de contraste : l'image disparaît quand l'examen se prolonge et quand l'injection est poussée davantage ;

b. L'existence de phénomènes spasmodiques qu'on voit s'effacer par l'épreuve de l'atropine et le contrôle des pressions.

Ces notions sont importantes à connaître, car elles empêchent de s'engager dans l'affirmation d'un calcul qui, en réalité, n'existe pas. Ledoux-Lebard et Auguste Nemours conseillent dans ces épreuves de recourir à la méthode des clichés en série.

Un mot encore au sujet des liquides de contraste employés dans cette technique. Nous avons dit que l'on peut employer soit du ténébryl, soit du lipiodol. L'avantage du premier réside dans le fait qu'il est facile d'en évaluer la pression au manomètre ; la pression que conseille Debouvry est de 18 à 20 centimètres d'eau. Le lipiodol est plus visqueux et plus opaque, on en injecte environ 20 centimètres cubes. On obtient ainsi le remplissage du cholédoque et même du canal hépatique et de ses rameaux d'origine intra-hépatique sans aucun inconvénient. On ne connaît qu'une observation où l'injection de lipiodol ait déterminé un accident. Elle est rapportée dans le livre de Bérard et Mallet-Guy (2). Dix heures après l'injection, le malade se plaint de nausées et de coliques abdominales très douloureuses, le pouls s'accélère, l'état reste grave pendant plusieurs heures, puis tout disparaît. Les auteurs lyonnais, après avoir éliminé des accidents d'iodisme, pensent à un petit drame pancréatique probablement dû au refoulement du lipiodol dans le canal de Wirsung. Cet incident prouve que la connaissance des pressions dans ces injections est importante à connaître, mais que, si pour une raison quelconque on ne peut l'apprécier, il faut procéder à ces injections avec lenteur.

2° La cirrhose résiduelle. — La longue stase biliaire peut entraîner une cirrhose cholostatique qui se traduit uniquement par un gros foie. Après l'ablation du calcul, malgré la disparition de l'ictère, il peut rester une cirrhose hypertrophique sans ictère. C'est ce que j'ai appelé, avec mon élève et ami Guy Albot, médecin des hôpitaux, une cirrhose résiduelle.

(1) Jacques Debouvry, Radiomanométrie biliaire (*Thèse de Paris*, 1941).

(2) L. Bérard et P. Mallet-Guy, *Exploration fonctionnelle des voies biliaires en chirurgie*, Masson, édit., 1932, p. 134.

Le plus souvent, sauf l'augmentation de volume du foie, elle ne possède aucune évolution propre.

3° La rechute de lithiase. — Je n'ai vu se produire de rechute de lithiase du cholédoque que dans deux observations, l'une après quatre ans, l'autre après six ans. Dans les deux cas, la symptomatologie se produisit avec les mêmes caractères. Une de ces malades a été réopérée avec bien des difficultés et guérit. L'autre refusa toute réintervention et traîna ses accidents trois ans avant de mourir d'un ictère grave.

Mais il est possible, plus ou moins tard après l'opération, de voir reparaître l'ictère, non pas à cause de la rechute du calcul, mais à cause de complications de voisinage, comme la *cholédocite* et la *pancréatite chronique*. Le diagnostic de ces deux complications peut être fait par l'exploration lipiodolée des voies biliaires. Quénu et Pierre Duval insistent sur la fréquence de la pancréatite chronique dans les calculs du cholédoque, puisqu'ils en signalent 39 sur 48 calculs du cholédoque. Le diagnostic en sera grandement aidé par l'analyse du suc pancréatique, dont la quantité, d'une part, et la contenance en lipase et en tryptase, de l'autre, baissent considérablement, pour ne pas dire disparaissent.

Ce sont ces différentes raisons qui nécessitent un traitement et un régime post-opératoires : traitement cholagogue et régime surveillé. Les cures alcalino-sodiques, comme la cure de Vichy, seront utiles dans deux ou trois années qui suivent l'opération pour parfaire la circulation biliaire.

L'INFIDÉLITÉ DES MOYENS D'INVESTIGATION DE LABORATOIRE

Nous avons vu dans cette étude l'importance des signes d'observation clinique : le groupement si spécial de la tétrade symptomatique avec la variabilité de chacun de ses facteurs, le caractère si curieux de cette fièvre en « coup d'archet » et de cet ictère incomplet, variable, lui aussi, l'augmentation de volume du foie sans grosse vésicule, la localisation si précise des points douloureux, mais inconstants et si peu caractéristiques. A l'opposé, les moyens d'investigation restent infidèles ; la leucocytose, qui serait si utile, est inconstante, comme nous l'avons vu chez notre malade ; la radiographie ne fait retrouver que les calculs chargés en sels de calcium, elle ne nous fit découvrir aucune image calculeuse ; enfin les examens chimiques du sang n'apportent aucun signe caractéristique. Autant dire que, dans le diagnostic du calcul du cholédoque, c'est la clinique qui reste maîtresse, comme, dans le traitement, la chirurgie.

L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL PERFORÉ BOUCHÉ (1)

La perforation d'un ulcère gastro-duodénal ne donne pas toujours lieu à une péritonite aiguë, car il arrive que cette perforation se bouche aussitôt. Il est possible d'en faire le diagnostic en s'appuyant d'abord sur la présence de signes fonctionnels, dont la douleur en « coup de poignard », ensuite sur l'absence de signes physiques de péritonite et accessoirement sur l'existence à la radioscopie, ou mieux à la radiographie, d'une bulle gazeuse sous-phrénique et sus-hépatique, séparant, comme dans un pneumopéritoine, le foie du diaphragme.

C'est ce que Schnitzler avait nommé en 1912 la perforation couverte. En somme, la perforation gastrique ou duodénale se trouve bouchée par l'accolement soit au pancréas, soit au foie, soit à l'épiploon. Dans certains cas, ce peut être un débris alimentaire qui bouche l'ulcère, un haricot dans un cas de Cadenat, un caillot sanguin dans un cas de F. Moutier.

OBSERVATION — L'observation que nous rapportons en est un exemple particulièrement démonstratif. Il s'agit d'un sujet de quarante ans. Certes, les antécédents de ce malade ne sont pas exempts de manifestations gastriques. En 1939, étant mobilisé, il fait des douleurs gastriques, soignées à Besançon, et diagnostiquées ulcère de l'estomac après un examen radioscopique.

Phase de l'ulcère. — En 1940, pour des signes analogues, on lui aurait fait douze radiographies. En novembre 1943, pour la première fois depuis quatre ans, se montre une véritable période d'accalmie. Mais, en décembre, il s'engage dans une entreprise allemande de transports, l'alimentation s'y trouve exécrable, avec un seul repas à midi. Les crises douloureuses reparaissent de nouveau après midi et même dans la nuit, quand il gardait une partie de son repas pour le soir.

Cette douleur donnait une impression de torsion, comme si, dit-il, ses intestins se nouaient. Elle ne siégeait que dans la région épigastrique, irradiant rarement dans le dos. Survenant assez régulièrement, quatre heures après les repas, principalement après le repas de midi, elle dure de une à deux heures. Elle devient si gênante que notre malade en arrive à supprimer le repas de midi, la douleur après le repas du soir se montrant moins violente. L'ingestion d'aliments le calme, ou bien l'ingestion de poudres alcalines. Des accalmies étaient possibles autrefois, une à deux par an pendant trois semaines, un mois au plus. Joignons à ces douleurs la conservation d'un excellent appétit, mais à l'apogée de la douleur apparaissent des régurgitations acides, rarement des vomissements alimentaires, jamais d'hématémèse, ni de présence de sang dans les matières.

Toute cette histoire, par l'intensité des douleurs, leur périodicité, la durée de leurs

(1) Leçon du 22 avril 1944.

accalmies, l'importance des régurgitations acides, fait penser à une lésion ulcéreuse de la région pyloro-duodénale.

Puis, il y a huit jours, survient une poussée diarrhéique, remplacée pour le moment par de la constipation. La douleur nocturne augmenta d'intensité, elle débute à 2 heures du matin pour s'étendre jusqu'à 4 à 5 heures du matin.

Phase cataclysmique. — Mais ces douleurs n'empêchent pas le travail. Notre malade continue jusqu'au 23 janvier, et c'est le 26 janvier 1944 que se situe le début cataclysmique, qui nécessite l'hospitalisation.

Il se trouvait sur un quai de métro, vers 5 heures de l'après-midi, quand, d'une façon subite, il ressent une douleur violente, transfixiante, qui l'embroche à gauche de la ligne médiane, en avant, et dans la région lombaire en arrière. La douleur est si subite,

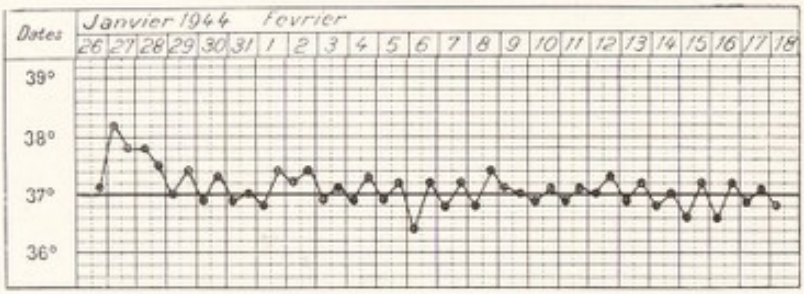


Fig. 160. — Courbe thermique (ulcère perforé bouché).

si violente, qu'il se retourne, croyant qu'on lui a donné un coup de couteau. Mais il n'y a personne derrière lui ; d'ailleurs la sensation de déchirement est profonde, « dans le creux de l'estomac ». En même temps, le ventre subit une tension douloureuse dans toute son étendue. Notre malade se plie en deux, se sent défaillir, s'assied sur un banc. Immédiatement, il est entouré et, sans lui demander son avis, tant le tableau se montre alarmant, on prévient Police-Secours et il est transporté à l'Hôtel-Dieu. Il a certes déjà ressenti des douleurs dans cette région depuis près de dix ans, mais c'est bien la première fois qu'elles affectent une telle brutalité et une telle intensité.

A son entrée à l'hôpital, nous voyons un malade épuisé par la violence de cette douleur, mais il ne se trouve pas dans un état de shock. Son état général, par ailleurs, est satisfaisant, il ne présente aucune anémie, comme on en observe à la suite des gastrorragies, aucun subictère, il ne paraît pas particulièrement amaigri. Le lendemain, le 27 janvier, la température s'est élevée à 38°,2, d'où elle tombera à 37 progressivement le 29, en trois jours.

L'abdomen apparaît rétracté, tendu, nettement douloureux à la palpation. Avec une certaine insistance, la palpation de l'épigastre arrive à vaincre cette résistance, mais réveille une douleur sourde, profonde, dans un point que l'on peut localiser à droite, entre la septième côte et l'ombilic. Cette douleur provoquée irradie à gauche entre le rebord costal et jusqu'à 3 centimètres au-dessous de l'ombilic. Dans toute cette région douloureuse, la main qui palpe ne rencontre qu'une faible résistance de surface, et seulement une légère défense musculaire à la palpation profonde.

Par ailleurs, rien d'important. L'abdomen n'est pas météorisé, et il n'existe pas de douleur ni de tuméfaction dans la région lombaire. Aucun point de névralgie diaphragmatique, aucun signe thoracique.

Le foie est de volume normal ; sa matité mesure 11 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La vésicule n'est pas douloureuse. La rate n'est pas accessible.

Le cœur est normal et, contrastant avec ce début péritonéal, il bat le 27 à 84, avec une tension artérielle de 10,5-6.

Les urines sont normales et ne contiennent ni sucre, ni albumine.

L'examen du système nerveux ne décèle rien de spécial.

DIAGNOSTIC

Tel est le problème qui se posait. Il n'était pas facile à résoudre, car il se présentait sous deux aspects :

1° **L'HISTOIRE ANCIENNE.** — Depuis dix ans et surtout depuis cinq ans, ces douleurs épigastriques, nettement rythmées par les repas, avec ces caractères spasmodiques et ces vomissements, pourraient faire penser à la traduction d'une hyperchlorhydrie, mais l'évolution par périodes séparées par des accalmies plus ou moins longues, l'horaire tardif de ces douleurs, les accalmies obtenues par l'ingestion d'aliments ou de poudres alcalines font plutôt penser à un ulcère de la région pyloro-duodénale ; cet ulcère aurait été soupçonné, sinon affirmé, dans des examens radiographiques antérieurs. Or, depuis quatre ans, les crises douloureuses se répètent de plus en plus rapprochées, et on n'observe qu'une accalmie d'un mois et demi. Cet ulcère paraît donc nettement en activité.

2° **L'HISTOIRE RÉCENTE.** — Que signifie donc cette douleur violente en « coup de poignard » ? Au premier abord, durant les premières heures, un seul diagnostic était possible, celui de *perforation de l'ulcère gastrique*. C'est la même douleur et le même tableau dramatique. Dieulafoy, dans ses *Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu*, fait en 1897 une description de la perforation gastrique qui est restée classique : « C'est à 6 heures du matin que cette douleur avait éclaté, soudaine, terrible, atteignant d'emblée toute son intensité. Cette douleur était d'autant plus inattendue que ce jeune garçon s'était couché la veille fort bien portant, n'éprouvant et n'ayant jamais éprouvé aucune douleur abdominale. Cette brusquerie et cette intensité de la douleur rappelaient en tous points ce que j'ai appelé « le coup de poignard péritonéal », ce grand symptôme des perforations de l'ulcus de l'estomac et du duodénum... »

Mondor (1) insiste tout particulièrement sur les caractères de cette douleur soudaine, atroce, angoissante, de la perforation gastrique en mettant en relief toutes les variantes de siège possibles.

La violence et la brusquerie de cette douleur suffisent, ajoute Dieulafoy, pour la distinguer de la douleur « graduellement croissante » de l'appendicite. La localisation de cette douleur a son importance ; malgré sa diffusion rapide à tout l'abdomen, elle reste localisée dans l'étage supérieur de l'abdomen, tandis que, dans l'appendicite, elle se localise au niveau de la fosse iliaque droite au niveau du point de Mac Burney. Mais, rapidement, dans la perforation gastrique en péritoine libre, l'état général s'altère, le nez se pince, le teint se plombe, « sur les traits altérés se dessine la *griffe péritonéale* ». Mais les signes physiques prennent une importance

(1) H. Mondor, Diagnostics urgents (*Abdomen*, 2e édit., Masson. édit., 1933).

primordiale : la paroi abdominale est en pleine résistance, n'est plus mobile dans la respiration, la palpation ne peut la déprimer, elle est dure « comme une planche », c'est le ventre de bois de la péritonite.

Les vomissements, si fréquents dans la péritonite aiguë, peuvent manquer dans la perforation gastrique. Dieulafoy insiste déjà sur cette notion : « Une théorie fantaisiste, ajoute-t-il, avait été jusqu'à dire que le malade ne vomit pas parce que le contenu de l'estomac passe dans le péritoine à travers la perforation. Cette théorie est erronée, comme tant de théories. Ce qui est certain, c'est que l'absence de vomissements est signalée dans plusieurs observations comme la nôtre » (*loc. cit.*, p. 93). Mondor, après avoir considéré cette conception du vomissement dans le péritoine de l'ulcère perforé comme ayant une « allure de truisme », conclut que, de toutes les péritonites, celle d'origine gastrique et duodénale est celle qui fait le moins vomir.

Mais bientôt apparaissent les *signes de péritonite diffuse*, le météorisme se montre, avec disparition de la matité hépatique et matité déclive, la douleur se diffuse dans tout l'abdomen, le pouls s'accélère d'heure en heure, le nez se pince, et la température s'élève. C'est la *signature péritonéale de la perforation*. Or cette signature manque dans l'ulcère perforé bouché.

C'est dire que le début de la perforation est le même ; la seule différence entre l'ulcère libre et l'ulcère bouché réside dans l'absence, dans ce dernier, de la signature péritonéale.

D'autres syndromes peuvent avoir un début aussi cataclysmique que l'ulcère perforé. C'est, en particulier, la *pancréalite hémorragique*. Même début aigu, même douleur brutale, même attitude. Seulement, les signes physiques sont moins complets. La contraction peut manquer. Les signes, comme le remarque Mondor, par l'importance des vomissements, l'arrêt absolu des gaz, rappellent plus les signes de l'occlusion intestinale aiguë. Cependant l'erreur est possible, nous l'avons vue commise à deux reprises, et Carnot en rapporte un exemple qui fut opéré par Michon.

Parmi les perforations intestinales, c'est la *perforation appendiculaire* qui est la plus fréquente. Mais, comme nous l'avons vu, d'après Dieulafoy, la douleur est moins soudaine, moins atroce, elle est « progressivement croissante », et son siège est plus inférieur, dans la fosse iliaque droite, avec une résistance musculaire localisée, si tant est que, devant un tableau si dramatique, on puisse attribuer un crédit très confiant à des signes d'exploration plus subjective qu'objective. L'erreur est possible, elle n'est pas rare.

On peut, dans ces perforations digestives, par un examen radiologique immédiat, déceler un signe qui, par lui-même, possède une réelle valeur pour prouver l'issue des gaz digestifs dans le péritoine, sous la forme d'un *pneumopéritoine* qui, sous le diaphragme, dessine des *lunules claires* au-dessus du foie et de la grosse tubérosité gastrique.

Avec un début cataclysmique de perforation, l'ulcère perforé bouché n'apporte pas la signature péritonéale. — Après un syndrome typique de perforation, un malade de Schnitzler ne présente pas de signes de péritonite. L'opération, au quatrième jour, montre un ulcère perforé couvert d'adhérences.

Un malade de Moulonguet présente le même début : « Le malade est courbé en deux par des douleurs qui sont terribles. Il raconte qu'il a été pris deux heures auparavant d'une douleur subite en coup de poignard pendant qu'il était baissé au cours de son travail. » Un mois auparavant, il avait ressenti brutalement, une nuit, une sorte de constriction en ceinture au-dessous du rebord costal. Il existe un ulcère de la face antérieure de la région duodéno-pylorique adhérant au lobe carré du foie.

Dans tous les cas que réunit Mondor, on enregistre cette accalmie seconde. Le rideau se lève sur un syndrome de perforation, et la suite semble infirmer ce diagnostic. Signalons qu'on peut voir la perforation se faire en deux temps, bouchée d'abord, ouverte ensuite. Pour Finsterer, pour Mondor, il faut se méfier de l'accalmie qui suit la première douleur. Certains signes peuvent persister, comme une résistance musculaire haute, témoignant d'une réaction péritonéale de l'étage supérieur. L'opération d'urgence s'impose.

Dans certains cas, malgré l'absence de réaction péritonéale diffuse, on découvre à la radioscopie, ou même à la radiographie, la lunule bilatérale de pneumopéritoine qui apporte la signature du diagnostic de perforation. Costantini, Harvier, Mondor et Porcher en ont rapporté des exemples. Au demeurant, ce symptôme n'est pas constant et a complètement manqué dans l'observation que nous étudions.

Finalement, le tableau de l'ulcère perforé bouché est alarmant dans les premières heures, tellement alarmant que les chirurgiens n'hésitent pas à conseiller l'intervention immédiate. Mais, le lendemain, le tableau a changé, la douleur s'efface, la contracture diminue, aucun signe de péritonite ne se montre, on se reprend à espérer, on doute du diagnostic premier, et finalement on attend : « Accalmie traîtresse », je veux bien, mais le malade reste en observation et le chirurgien à pied d'œuvre.

Il peut même arriver que le chirurgien lui-même puisse alors hésiter. Ainsi, le 11 février 1943, nous recevions à la Clinique médicale un malade qui venait de faire nettement un début cataclysmique. Il avait une histoire d'ulcère gastrique ancien. Une accalmie apparaît. Les signes s'estompent, puis disparaissent ; nous passons, le 19 février 1943, en chirurgie après avoir constaté à la radioscopie une lunule gazeuse sus-hépatique, avec le diagnostic : ulcère perforé bouché. Le chirurgien qui le voit alors le trouve si bien qu'il ne l'opère pas. Il quitte l'hôpital après quelques jours d'observation, et nous l'avons malheureusement perdu de vue.

L'ACCALMIE DANS NOTRE OBSERVATION

Le début cataclysmique remonte au 26 janvier 1944. Le 28 janvier, les symptômes inquiétants ont disparu. Le 29, la température est à 37°, le pouls continue à battre à 80. Aucun symptôme péritonéal n'est survenu, on reprend prudemment une alimentation liquide.

Le 31 janvier, à la suite de l'ingestion d'aliments, apparaissent des douleurs. L'ingestion de lait est particulièrement bien tolérée. Toutes les douleurs sont calmées quand le malade se plie en deux dans son lit. La température est tombée à 36°,6, et le pouls bat à 62.

Le 1er février, la palpation abdominale n'est plus douloureuse. Seul persiste un point douloureux très réduit à mi-distance entre l'ombilic et le rebord costal droit.

Le 4 février, toute douleur a disparu. L'état général est satisfaisant. Il existe un peu de diarrhée à la suite de l'alimentation lactée.

Du 14 au 18 février, pour le préparer à l'intervention chirurgicale, notre malade est alimenté, ses douleurs disparaissent.

Nous le faisons alors passer à la Clinique chirurgicale avec le diagnostic : ulcère gastrique perforé bouché.

LES MOYENS D'INVESTIGATION

Pendant cette accalmie, nous avons multiplié les examens. L'azotémie est à 0,38. Le Bordet-Wassermann et le Kahn sont négatifs. Le dosage de suc gastrique, après l'épreuve à l'histamine, confirme la notion d'une hyperchlorhydrie importante :

	Acidité libre.	*Acidité totale.*
1. Avant histamine	0	0,584
2. Après	0	0,657
3	0,949	1,533
4	2,628	2,993
5	2,555	2,847
6	1,533	2,044

L'hémogramme nous a donné les résultats suivants :
Globules rouges, 4 100 000 ; globules blancs, 6 200.
Polynucléaires neutrophiles, 68 ; monocytes, 10 ; lymphocytes, 22.

L'examen radioscopique (Dr Hanonne) montre une traversée œsophagienne normale. L'estomac apparaît en « poche », vertical, avec un bas-fond à deux travers de doigt au-dessus des crêtes. La poche à air est volumineuse. L'antre est complètement rabattu contre la petite courbure, le pylore semblant saillir de la portion verticale de la petite courbure.

Le bulbe est flou, difficilement individualisé en scopie.

La deuxième portion du duodénum est fortement attirée à droite. Les contractions ont un régime normal. Notable quantité de liquide d'hypersécrétion. Trois heures après, il reste de la baryte dans l'estomac. Et Lagarenne ajoute : « Estomac enroulé « en escargot » par rétraction de la petite courbure, vraisemblablement le siège d'un ulcus (fig. 161). »

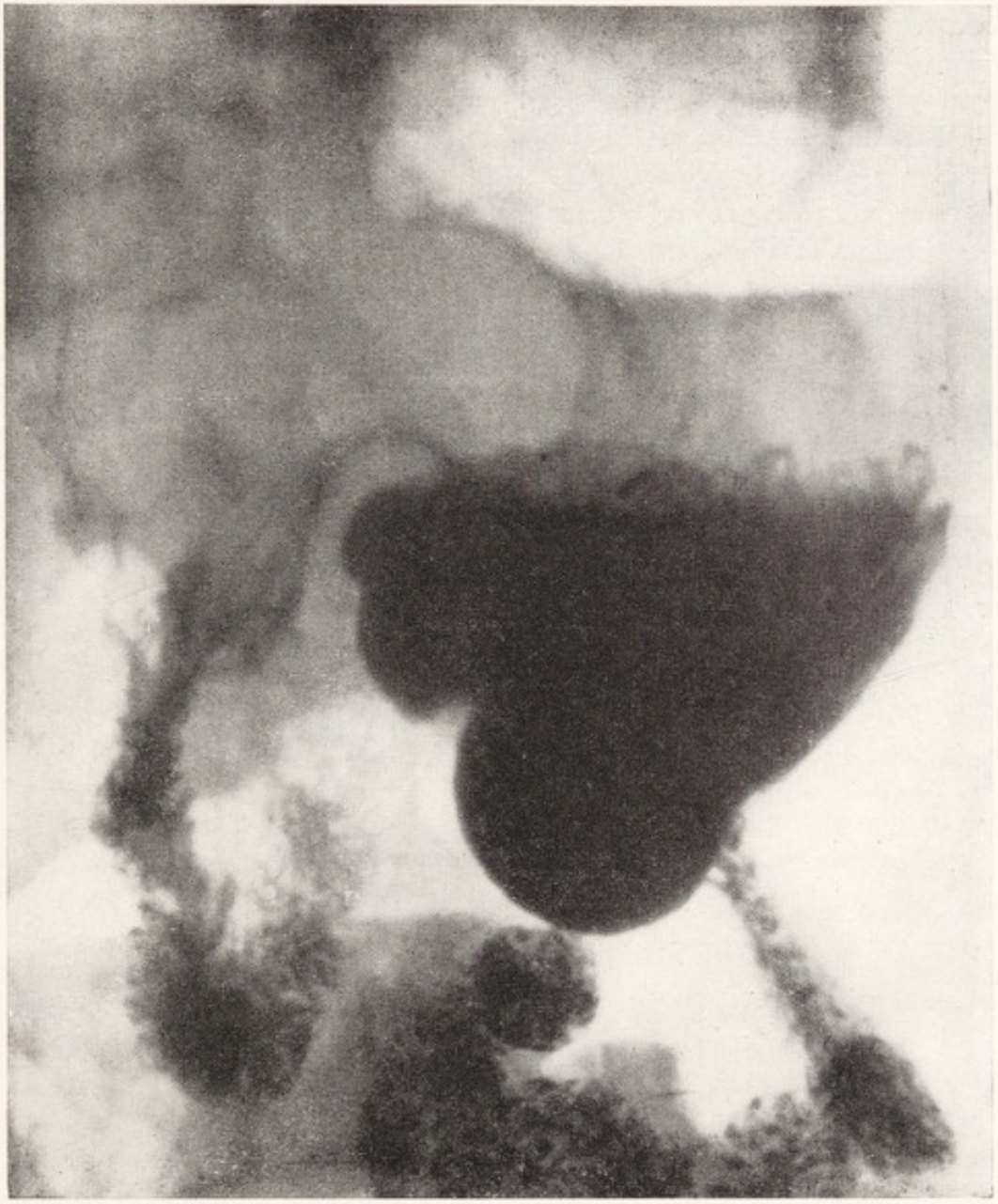


Fig. 161. — Radiographie montrant l'aspect rétracté de la petite courbure. Estomac roulé « en escargot ».

L'OPÉRATION

Notre malade est opéré le 27 février 1944 par le professeur agrégé Rudler. Il existe de nombreuses adhérences entre la face inférieure du

foie, la vésicule biliaire et l'estomac. La libération aux ciseaux est assez facile, un ulcère de la petite courbure adhère à la face inférieure du foie et du pancréas. On libère difficilement la petite courbure, qui est très courte, l'estomac étant enroulé sur elle.

Gastrectomie de droite à gauche. Fermeture du duodénum en trois plans.

Gastro-entérostomie bord à bord sur toute la tranche.

L'EXAMEN MACROSCOPIQUE ET MICROSCOPIQUE DE L'ULCÈRE

Sur la pièce de gastrectomie, on voit nettement un ulcère arrondi de 2 centimètres de diamètre, à bords creusés à pic, et qui siège sur la partie postérieure et horizontale de la petite courbure. Cet ulcère était adhérent en profondeur, mais il a un fond mince et qui, macroscopiquement, ne

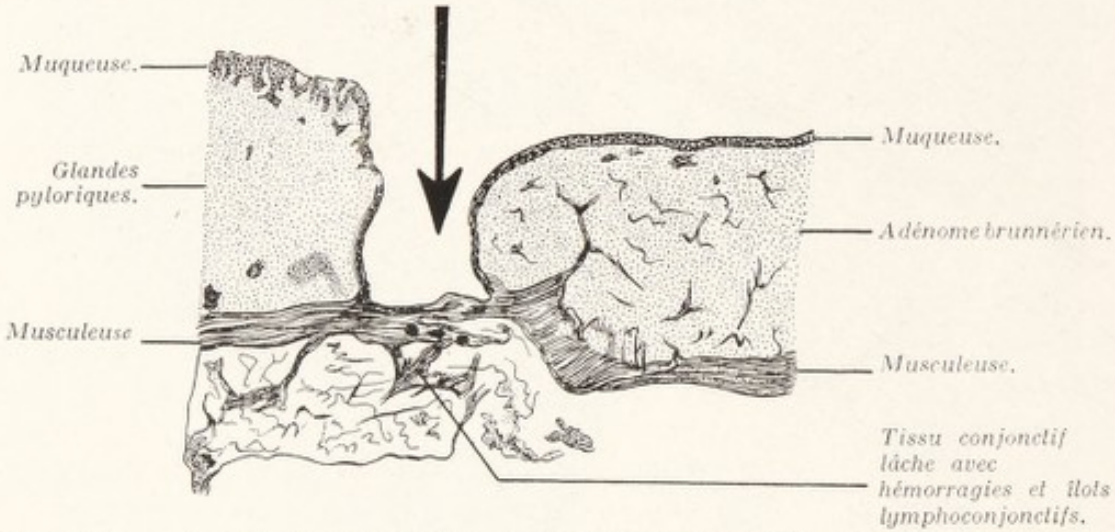


Fig. 162. — Aspect semi-schématique de l'ulcère montrant à gauche la minceur de la couverture.

paraît pas homogène. En tout cas, cet ulcère a un fond. Il n'est pas, suivant l'expression de Schnitzler, « couvert », car le fond de sa cavité n'est pas formé par un organe adjacent. Pour le chirurgien, l'adhérence au pancréas était telle qu'il avait pensé à un ulcère couvert ; en réalité, l'examen de la pièce macroscopique ne confirme pas cette opinion.

L'examen histologique confirme cette opinion en signalant cependant la fragilité de ce fond de l'ulcère. L'ulcère apparaît, en effet, avec des bords taillés à pic.

Un des côtés de la coupe est occupé par un adénome brunnérien, tandis que l'autre côté est formé de glandes de la région pylorique. Les bords de cette tranche muqueuse sont congestionnés et infiltrés de leucocytes mononucléaires et polynucléaires, avec quelques cellules plasmatiques et quelque éosinophiles répartis d'une façon diffuse ou groupés en petits

flots inflammatoires. La section porte sur la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculeuse. Il ne reste, pour former le fond de cette ulcération, qu'une couche fibreuse assez lâche d'ailleurs, infiltrée de globules rouges et de leucocytes en amas plus ou moins denses. Tous ces tissus sont, en outre, chargés en éosinophiles qui se voient très nettement sur les bords, comme sur le fond de l'ulcération. Ce fond de l'ulcère paraît d'ailleurs peu dense, peu résistant, en pleine réaction inflammatoire et congestive, avec foyers de nécrose, infiltré de polynucléaires, de cellules plasmatiques et d'éosinophiles. Et une partie de ce fond, d'ailleurs décollée, prouve son absence d'homogénéité et de résistance. Enfin, les vaisseaux profonds sont le siège d'une endo-artérite oblitérante très marquée, avec manchons inflammatoires périvasculaires et périnerveux, qui prouve l'ancienneté évolutive de l'ulcère.

En somme, la constitution histologique du fond de cet ulcère est le témoignage à la fois d'une fragilité et d'un processus réactionnel aigu. L'aspect de fissuration plaiderait en faveur d'une fissure minime en partie comblée. Cet ulcère, au lieu d'un fond solide, forme le sien dans la sous-séreuse, après avoir effondré muqueuse et musculeuse ; ce fond reste fragile, probablement fissuraire. Mais l'importance des adhérences avec le pancréas explique comment ce fond sans résistance réelle a pu être tenu solidement. Il est, en effet, difficile de dire si la fermeture de cet ulcère est ancienne ou récente, et l'on ne possède pas la preuve qui puisse plaider en faveur d'un ulcère perforé d'abord, bouché ensuite.

Dans la coupe, malgré que la pièce ait été fixée immédiatement après l'intervention, on découvre une embolie bactérienne formée de pneumocoques qui prouve que cet ulcère était en voie d'infection.

On peut donc dire que le diagnostic d'ulcère perforé bouché était confirmé. Reste à se demander comment, avec ces lésions, on peut expliquer le syndrome cataclysmique du début, sans signature péritonéale ultérieure.

L'ANALYSE DES FAITS DOIT FAIRE DISTINGUER DEUX TYPES D'ULCÈRES A L'ORIGINE DE CE SYNDROME

1° Les ulcères perforés d'abord, avec couverture secondaire ;

2° Les ulcères perforés bouchés dès le début dont la symptomatologie cataclysmique n'exprime pas la perforation complète.

1° ***Les ulcères perforés d'abord avec couverture secondaire.*** — De nombreuses observations semblent rentrer dans ce groupe : l'observation de Schnitzler, dont nous parlions, qui est recouverte d'adhérences récentes, celle de Moulonguet recouverte par le lobe carré du foie, celle de Launay où la perforation en deux temps était couverte par des fausses membranes, deux observations de Finsterer, toutes deux

fermées par l'application du foie. Un argument vient plaider en faveur de ces perforations couvertes secondairement, c'est la possibilité d'observer sous le diaphragme les lunules aériennes, qui, nous l'avons vu, constituent un signe certain de perforation digestive. Mais ces lunules ne sont pas constantes, et on ne les trouve pas signalées dans les observations de Giraud, incontestablement couvertes secondairement, que l'on trouve rapportées dans la thèse de A.-J. Thobie (Paris, 1942).

2° ***Les ulcères perforés bouchés dès le début dont la symptomatologie cataclysmique n'exprime pas la perforation complète.*** — Il est difficile de signaler leur nombre. Notre observation prouve que cette occurrence est possible. Mais représentons-nous la technique opératoire, et nous pourrons expliquer que cette forme d'ulcère peut rester méconnue. L'ulcère peut être adhérent depuis longtemps à un organe. C'est le cas pour notre estomac, dont le pylore est fixé en hauteur par son adhérence pancréatique. Le chirurgien doit le disséquer pour le séparer de l'organe auquel il s'applique, il incise ces adhérences et la perforation apparaît, mais ces adhérences peuvent être anciennes. Dans notre observation, le fond scléreux s'effrite, une fissure est possible, mais rien ne prouve que cette fissure se soit produite dans le péritoine, car les adhérences observées dans cette région sont considérables et anciennes. D'ailleurs ne pourrait-on pas admettre qu'à côté de la perforation il ne puisse, dans ces cas, se réaliser une diffusion septique ? Le mot diffusion pouvant apporter le caractère subit, brutal de la perforation. Dans le cas que nous étudions, l'ulcère est infecté par des pneumocoques et présente des réactions nécrotiques et inflammatoires qui prouvent un processus infectieux aigu. La barrière anatomique paraît solide, la barrière infectieuse n'est-elle pas déficiente ? Ce sont des hypothèses, mais les faits cliniques semblent bien leur apporter un crédit. Il faudrait que les chirurgiens, qui, seuls, sont renseignés par leur dissection sur l'ancienneté de la couverture et la perfection des adhérences, aient l'attention attirée sur ces faits, à savoir l'existence du même syndrome clinique pour des ulcères perforés bouchés avec solides et anciennes barrières adhérentielles. Pierre Duval avait, il y a quelques années, insisté sur l'infection possible des ulcères. La propagation infectieuse subite à l'organe de couverture, foie ou pancréas, ou au péritoine avoisinant, ne prend-elle pas à sa charge la symptomatologie du début cataclysmique ? Ces notions pourraient expliquer l'absence de la lunule aérique dans ces ulcères et la possibilité d'observer une survie prolongée, même sans intervention chirurgicale.

LA CONDUITE A TENIR

Au demeurant, il peut être impossible de distinguer ces deux types d'ulcères perforés bouchés. L'absence de la lunule gazeuse ne suffit pas

pour permettre d'affirmer le deuxième, car elle peut se retrouver dans le deuxième. C'est donc que le problème pratique se pose de la même façon. L'avis chirurgical est unanime. Plutôt que de risquer la diffusion possible péritonéale, il faut opérer sans retard. Encore convient-il, si l'état local et général le permet, d'attendre l'éloignement de l'orage, comme nous l'avons fait. Mais, à lire des observations publiées, on s'aperçoit vite que cet attentisme est une aventure qui peut être dangereuse. Certains mots expriment à merveille la position du problème ; dans l'histoire des ulcères perforés bouchés, il en est un que l'on retrouve à toutes les pages : celui d'« accalmie traîtresse ». Les perforations dites en deux temps en sont l'expression. Or c'est dans ces phénomènes que réside tout l'intérêt pratique de ces perforations. Elles paraissent cliniquement couvertes, mais la solidité de la couverture reste incertaine. D'ailleurs, si l'intervention porte sur un ulcère bien couvert, le pronostic opératoire est toujours favorable.

Notre malade a été gastrectomisé par le professeur agrégé Rudler le 27 février ; le 13 mars, il quittait l'Hôtel-Dieu, parfaitement guéri.

En terminant, je vous soulignerai combien, dans un syndrome semblable, la clinique seule, par son anamnèse et par ses signes fonctionnels et physiques, suffit pour établir le diagnostic. Les moyens d'investigation n'ont rien apporté comme contribution au diagnostic et au pronostic. C'est encore une de ces circonstances où certains esprits routiniers pourraient parler de faillite du laboratoire. Il n'y a pas faillite puisqu'on n'en a pas besoin pour fixer le diagnostic. Le seul argument que vous offrent les investigations est représenté par les rares images des lunules aériques sous-diaphragmatiques. Nous avons vu leur inconstance, leur infidélité. D'ailleurs, sans elles, le diagnostic est possible. La pathologie des ulcères perforés bouchés appartient bien 100 p. 100 à la clinique, donc à la clinique seule.

LA GOUTTE AIGUË [1]

Aussi extraordinaire que cela puisse paraître, il est possible d'observer encore des goutteux à notre époque de famine. Il est vrai qu'il s'agit généralement d'anciens goutteux d'avant guerre ou de sujets de constitution goutteuse, donc de gouttes anciennes. Quoi qu'il en soit, nous avons eu l'occasion d'en suivre, à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, plusieurs cas dont nous nous servirons de base pour les quelques études consacrées à la goutte qui vont suivre.

La description clinique de la goutte fut parfaitement mise au point tout d'abord par Sydenham dans son *Traité de la goulte* en 1723, puis par Trousseau dans ses leçons cliniques de l'Hôtel-Dieu. Quelques travaux récents viennent, à nouveau, d'attirer l'attention sur cette affection et sur ses formes atypiques : un rapport de de Gennes au Congrès de Vittel en 1935, un travail de Louis Ramond, puis une revue d'ensemble du doyen Mauriac (2). Mais l'attention prépondérante des travaux modernes porte sur l'étude biologique de la goutte, et particulièrement sur l'analyse chimique du processus goutteux. Toute étude de cette maladie doit donc, maintenant, grouper une partie clinique, classique et ancienne, et une partie chimique qui sera plus contemporaine et aussi plus incertaine. Dans la circonstance, le laboratoire n'apporte à la clinique qu'une faible contribution, tout au plus apte à éclairer certains détails du processus goutteux.

LE MALADE

Le goutteux est instructif à étudier pour plus d'une raison.

Son age. — Il est rare que la goutte s'observe chez les jeunes, à moins que l'on ait affaire à des gouttes héréditaires. Le plus souvent, elle se voit chez l'homme mûr, entre trente-cinq et cinquante ans, plus rarement chez les sujets âgés.

Sa vie. — Il s'agit, le plus souvent, de sujets dont l'alimentation copieuse et choisie joue un rôle important : gros mangeurs, bons buveurs,

(1) Leçon du 27 mars 1943.
(2) Pierre Mauriac, *La Goulte. Signes. Diagnostic. Traitement*, G. Bour, édit., 1942.

de famille bourgeoise où intervient l'hérédité arthritique sinon goutteuse, et qui mènent, de plus, une vie sédentaire. Ceci ne veut pas dire, par ailleurs, que la goutte n'existe pas dans la classe ouvrière ; le fait s'observe, mais souvent sous la forme héréditaire. Parfois aussi, la maladie peut être d'origine toxique acquise, dans les cas classiques d'intoxication saturnine ; nous verrons d'ailleurs qu'à côté de cette goutte où l'alimentation joue un rôle primordial, goutte riche, il existe une goutte pauvre sans raison alimentaire au cours de certaines affections sanguines, comme les anémies avec hémolyse.

Ajoutons, enfin, qu'elle se montre particulièrement fréquente chez les israélites.

Ses antécédents. — Parfois sans intérêt, les antécédents du goutteux sont, cependant, le plus souvent, entachés de ce que l'on appelle classiquement des stigmates de neuro-arthritisme. Ce sont des migraineux, ce sont des sujets qui présentent facilement des poussées d'eczéma, des poussées d'urticaire, ou même des crises d'asthme, des coliques néphrétiques, ou des hémorroïdes. Parfois, ce sont aussi des obèses. Ces caractères donnent déjà du goutteux une idée générale qui explique la prépondérance de cette affection dans la bourgeoisie plutôt que dans le peuple. Cependant, ne généralisons pas, car nous verrons que toutes les observations qui vont suivre appartiennent à la clientèle hospitalière.

L'ATTAQUE DE GOUTTE

A l'origine de l'attaque de goutte interviennent des conditions très diverses.

LES CONDITIONS. — Parfois, la crise apparaît après une diète assez prolongée ; parfois, elle fait suite à une infection intercurrente, même bénigne, ou à un traumatisme, ou encore à une intervention chirurgicale, quand il ne faut pas incriminer une marche forcée, le port de chaussures trop étroites, ou des excès alimentaires, et en particulier l'abus de vin appartenant à certains crus particulièrement nocifs pour le goutteux, les hauts crus de Bourgogne et les champagnes, par exemple.

SIGNES PRÉMONITOIRES. — L'attaque de goutte est précédée, souvent, de signes prémonitoires dont Trousseau a donné une description d'une richesse incontestable. Nous les résumerons en quelques lignes, car, très inconstants, très variables, ils n'ont pas l'importance qu'on a voulu leur attribuer :

Accidents dyspeptiques, représentés par de la diminution de l'appétit, de la pesanteur des digestions, quelquefois des douleurs, dont l'apparition coïncide avec la période digestive, et de la constipation ;

Tuméfaction notable du foie, qui peut être douloureux à la palpation;

Accidents nerveux sous la forme de pesanteur de tête, de changement de caractère, de sensations de malaise indéfinissable, d'irritabilité, de colères fréquentes ;

Accidents urinaires qui se manifestent par une teinte rouge des urines, due à l'apparition dans les urines d'un dépôt rouge-brique d'acide urique dans les jours qui précèdent l'accès ; Trousseau a décrit, aussi, un trouble spécial des voies urinaires, auquel il donne le nom de blennorrhée goutteuse, mais qui est relativement rare ;

Enfin, accidents veineux, représentés par le signe de la distension veineuse de Widal, qui se traduit par une pesanteur du membre inférieur très nette et très pénible prédominant sur le trajet des veines. Le phénomène a été décrit d'ailleurs par Sydenham sous le nom de tuméfaction veineuse, et Trousseau revient encore sur cette description pour en souligner l'importance.

L'ATTAQUE. — Si l'attaque de goutte est déterminée — nous l'avons vu plus haut — par certaines conditions spéciales, elle a encore ses saisons : c'est au printemps et à l'automne qu'elle se montre le plus fréquente. Souvent, aussi, c'est à l'occasion de changement barométrique.

Son siège est, dans la grande majorité des cas, 95 p. 100 d'après Garrod, l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil. Elle se localise aussi au niveau des genoux, au niveau des tibio-tarsiennes, au niveau des articulations du membre supérieur, quoique beaucoup plus rarement, d'ailleurs, qu'au niveau des articulations du membre inférieur.

Son heure, c'est généralement le milieu de la nuit. Trousseau la situe, de préférence, entre minuit et trois heures; Sydenham, vers la deuxième heure du matin.

Et, rapidement, en quelques minutes, s'établit une douleur intense dont Trousseau, dans sa leçon clinique, a donné une description magistrale à laquelle il serait injuste d'apporter la moindre modification :

« Cette douleur articulaire ressemble, d'abord, à celle de l'entorse (*ossium dislocatio*). Pour la calmer, le malade fait reposer son pied sur le bord externe et le change de place à chaque instant, cherchant une position qu'il ne peut jamais trouver ou qu'il maintient à peine quelques minutes. S'il essaye de s'endormir, la douleur ne lui laisse aucune trêve ; elle va en augmentant, et deux ou trois heures ne se sont pas écoulées qu'elle est devenue intolérable. Ceux qui l'ont endurée la comparent à la sensation d'un clou qu'on enfoncerait dans leurs jointures ; au déchirement des chairs par de puissantes tenailles ; à la morsure d'un chien dont les dents leur broieraient les os ; à une vigoureuse pression exercée à l'aide d'un étau ; à la torture que devait déterminer le supplice du brodequin lorsque le tourmenteur serrait les jambes du malheureux patient entre des planches de chêne et les coins que son maillet enfonçait dans l'espace qui les séparait. En un mot, le goutteux emploie les images les plus terribles

pour exprimer les infernales douleurs qu'il endure. *Nunc tensionem violentam vel ligamentorum dilacerationem, nunc morsum canis rodentis quandoque pressuram et coarctationem exprimens.* Ses tortures sont d'autant plus cruelles que les secousses dont son membre malade est agité l'empêchent de tenir le pied en repos. Ses douleurs arrivent bientôt à un tel degré qu'il ne peut plus rien supporter sur la partie affectée. Le contact de ses couvertures lui est intolérable ; pour l'éviter, il les soulève avec le pied qu'il a de libre. Si, par malheur, il demeure dans une rue pavée, et si son appartement est situé aux étages supérieurs, où l'ébranlement du dehors retentit beaucoup plus que dans les étages qui sont plus près du sol, le misérable goutteux rugit de rage quand, au passage d'une grosse voiture sur la voie publique, sa maison entre dans des vibrations qui se communiquent à son lit ! Il redoute le moindre mouvement, à ce point qu'il faut prendre garde de marcher lourdement sur le parquet de la chambre, à plus forte raison de toucher la couche sur laquelle il est étendu, sous peine d'exaspérer ses souffrances. »

A cette nuit de douleur fait suite une période d'accalmie qui débute au lever du jour, *sub galli cantu*, et s'étend généralement sur toute la journée suivante : le malade peut marcher un peu, quoique son articulation reste douloureuse et tuméfiée.

Puis, la nuit suivante, apparaît une reprise douloureuse nocturne, ayant la même intensité que la première. Et cette crise peut se répéter pendant plusieurs nuits de suite, quelquefois pendant plusieurs semaines, toujours avec ce même horaire : apparition aux premières heures de la nuit, accalmie au lever du jour, au chant du coq.

L'aspect de la fluxion articulaire est bien caractéristique : de même que pour la douleur, c'est au texte de Trousseau que nous nous reporterons pour en avoir une idée exacte :

« Supposons pris le gros orteil, qui, je vous le répète, est d'ordinaire le siège de prédilection d'une première attaque. Les veines sous-cutanées de la région et des régions avoisinantes sont notablement tuméfiées, comme nous le voyons dans quelques cas de rhumatisme articulaire. S'il existe ce point de ressemblance entre les deux maladies, il y a aussi cette différence que, dans la goutte, la tuméfaction des veines, qui occupe non seulement le pied, mais les parties voisines en s'étendant jusqu'à la jambe, précède les autres symptômes de la phlegmasie articulaire : et, si, dans le rhumatisme comme dans la goutte, il y a un gonflement plus ou moins considérable des parties avec rougeur vive de la peau, cette rougeur a, dans la goutte, une apparence particulière bien différente de ce qu'elle est dans le rhumatisme. C'est un rouge-pivoine ; la peau est luisante et rappelle l'aspect de la pelure d'oignon ; c'est quelque chose d'analogue à ce que nous observons pour un abcès qui vient faire saillie sous le tégument externe en l'amincissant.

Essayez de toucher cet orteil, passez même légèrement le doigt sur lui, vous provoquerez une atroce douleur qui s'étend au delà de l'articula-

tion malade et retentit jusqu'au cou-de-pied. La rougeur ne se limite pas davantage au point douloureux, elle s'étale en se fondant graduellement dans une certaine étendue : là où elle se voit, et au delà aussi, on constate l'existence d'un gonflement œdémateux qui garde assez longtemps la marque des pressions qu'on a exercées sur la peau.

» Cette rougeur, arrivée à son summum d'intensité après vingt-quatre heures ou trente heures, diminue, ou du moins est remplacée par une teinte violacée, à mesure que la douleur diminue elle-même. L'œdème, au contraire, augmente encore pendant quatre, cinq et six jours, et, lorsque enfin il a disparu et que l'accès est complètement fini, l'articulation conserve de la roideur. La marche est gênée, d'autant plus qu'à cette roideur s'ajoutent la faiblesse et une perversion de la sensibilité cutanée. Au sortir de son attaque, le goutteux dit qu'il a le pied mou et, suivant son expression favorite, le pied de coton, c'est-à-dire qu'avec les chaussures les plus larges, et posant sur le sol le plus uni, il a la marche incertaine et ne sent pas son point d'appui. L'articulation ne retrouve sa flexibilité, sa souplesse, qu'après dix, quinze, vingt jours et même davantage. »

La *fin de l'allaque de goulte* est annoncée par un certain nombre d'autres phénomènes presque toujours identiques : des transpirations profuses apparaissent localement, la tuméfaction du gros orteil s'assouplit, la rougeur disparaît, à laquelle fait place une desquamation locale, et finalement se développe une crise urinaire qui dure quelques jours et qui clôt définitivement l'accès.

A cette évolution classique de l'attaque de goutte se surajoutent parfois des *signes d'accompagnement*, d'ailleurs très variables suivant les cas : ce peut être simplement l'accélération du pouls, c'est aussi, souvent, une *élévalion de la température* qui atteint, les premiers jours, 38° ou 39°. L'examen du sang ne révèle aucune modification importante, si ce n'est une légère leucocytose polynucléaire sans grande signification. Par contre, les urines sont, généralement, très diminuées en quantité pendant toute l'évolution de l'attaque : ce sont des urines épaisses et uraturiques dans la forme oligurique de l'attaque de goutte, ou bien ce sont parfois des urines abondantes et claires dans la forme polyurique.

La durée de l'attaque est variable, comme l'a très bien signalé Trousseau : elle est d'autant plus longue que le sujet est plus âgé. Au début, elle peut être seulement de quelques jours ; chez les sujets fatigués, usés, elle s'étend sur des semaines, parfois sur des mois.

FORMES ANORMALES

Au cours de la goutte, les formes anormales sont fréquentes, et récemment de Gennes et Louis Ramond leur ont consacré des articles particulièrement intéressants.

1° **LA GOUTTE A PAROXYSMES SUCCESSIFS.** — Cette forme fut décrite par Trousseau, auquel j'emprunte encore le passage suivant :

« Les accidents ne marchent pas *uno tenore*, ils constituent une série de petits accès (*series et catena paroxysmulorum*), suivant l'expression de Sydenham. Pendant cinq ou six jours, la douleur a été croissante, puis elle s'est calmée ; la fièvre est tombée. Le mieux se soutient durant un temps plus ou moins long, sept, huit, dix, quinze jours ; le malade se croit quitte de ses accidents, quand tout à coup la fièvre se rallume, un nouvel accès revient, pour durer, il est vrai, moins que celui qui l'a précédé. La convalescence semble encore s'annoncer, lorsque, d'autres jointures se prenant à leur tour, l'attaque dure en définitive six semaines, deux mois, trois mois. »

L'observation que nous rapportons est un exemple des plus typiques de cette forme anormale :

Elle se rapporte à un sujet israélite de cinquante-neuf ans, garçon de courses, que nous avons soigné à la salle Saint-Christophe à la fin de juillet 1940.

Ce sujet présente depuis longtemps déjà des attaques de goutte, puisque la première daterait de quinze ans environ. Elle serait apparue en 1925 : l'arthrite à cette époque siégeait au niveau du genou gauche. Son début, brutal, survint la nuit, vers 2 heures du matin, réveillant le malade en sursaut : la douleur, qui était intense, immobilisait le genou, qui semblait peser comme du plomb. Le malade resta chez lui un jour et demi, immobilisé ; des compresses d'eau chaude appliquées sur le genou n'apportèrent aucun soulagement. Il fut alors hospitalisé pendant vingt et un jours à l'hôpital Rothschild. Les douleurs étaient continuelles et, pendant quatorze jours, se maintinrent avec la même intensité. Au bout de vingt et un jours, le malade sortait de l'hôpital en parfaite santé et retrouvait une mobilité articulaire normale après cinq à six jours.

Aucun diagnostic ne fut porté au cours de cette première crise.

Le malade vécut, alors, cinq années sans crises, ne suivant aucun régime spécial, aucune restriction. Soulignons, d'ailleurs, à cette occasion, qu'il s'agit d'un gros mangeur, particulièrement amateur de viande.

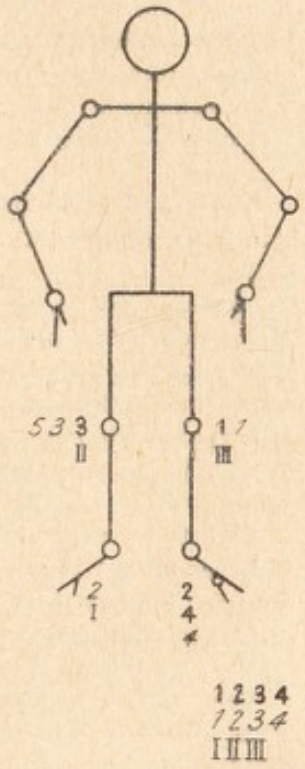


Fig. 163. — Marche des fluxions articulaires dans les crises successives.

En 1930, au mois d'octobre, nouvelle arthrite, mais celle-ci au niveau du gros orteil gauche. Le début, brutal, comme à la première crise, survient la nuit vers 1 heure du matin : l'orteil est tuméfié au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne, rouge vif. Le malade vient à la consultation de l'Hôtel-Dieu, où on lui prescrit des cachets d'Atophan. Le diagnostic de goutte est posé alors. La crise dure cinq à six jours, et le malade se remet.

En 1937, vers le mois d'octobre-novembre, comme dans les crises antérieures, nouvelle crise de goutte, au niveau du genou droit. Le début, toujours brutal, survient la nuit : l'articulation du genou est immobilisée par la douleur, tuméfiée et rouge. Le malade est hospitalisé à l'hôpital Rothschild : son genou est laissé pendant deux jours dans un enveloppement ouaté. Cinq jours après son entrée, on lui donne à prendre

de la teinture de colchique. Il reste neuf jours à l'hôpital et sort parfaitement remis.

Au mois d'octobre 1939, le malade est hospitalisé à l'hôpital Cochin, dans le service du professeur Chevallier, pour un eczéma : l'éruption, qui s'étend aux genoux et aux cuisses, s'accompagne d'un violent prurit. Pendant cette hospitalisation, le sujet fait une nouvelle attaque de goutte, localisée au gros orteil gauche. Dès le début de l'accès, on lui donne de la teinture de colchique, et les douleurs disparaissent trois jours après ; la mobilisation du gros orteil redevient normale.

Nous arrivons ainsi à la dernière crise, qui devait motiver l'entrée du sujet dans notre service.

Le 21 juillet 1940, le malade, qui est garçon de courses, sort avec sa voiture ; il roule toute la journée et, le soir, se sent particulièrement fatigué. Il se couche, donc, un peu plus tôt que d'habitude, après avoir dîné légèrement, nous dit-il.

Vers 2 heures du matin, il est réveillé brusquement par une douleur intense au niveau du genou gauche, dont il constate la couleur rosée. Il souffre toute la nuit. Dès le lendemain, il envoie chercher une boîte de cachets d'Atophan ; il prend quatre cachets par jour, mais le remède reste sans effet. La douleur est aussi vive le jour que la nuit ; le malade reste huit jours chez lui, jusqu'au moment où il est hospitalisé dans le service.

Voici ses antécédents, en ce qui concerne spécialement les attaques de goutte ; mais il faut tenir compte d'autres accidents qui ne sont pas sans intérêt dans son histoire : l'apparition, en 1933 et en 1934, par exemple, de plaques érysipélateuses qui furent soignées à l'hôpital Claude-Bernard.

Ses antécédents familiaux ne sont pas particulièrement intéressants : nous apprenons seulement, que ses parents, comme ses frères, étaient tous de gros mangeurs, lorsqu'il les quitta en Russie, il y a neuf ans. Depuis, il ne peut dire ce qu'ils sont devenus.

Le 29 juillet 1940, nous examinons ce malade. Il s'agit d'un sujet pléthorique, obèse, dont l'aspect objectif des plus florides ne permet de soupçonner aucune maladie importante.

Le genou gauche est tuméfié ; les méplats rotuliens et latéraux rotuliens sont effacés. Il est nettement plus chaud que le genou droit. La peau est lisse, luisante, un peu rosée. La palpation permet de constater qu'il n'existe pas d'hydarthrose. La flexion du genou est limitée à un angle de 45° et s'accompagne de douleurs.

L'examen de l'abdomen révèle un embonpoint important ;

Le foie, un peu augmenté de volume, mesure 16 centimètres sur la ligne mamelonnaire ;

La rate est normale ;

Le cœur bat régulièrement ; la tension artérielle est de 15,5-8,5 ; les artères sont souples ; le pouls, bien frappé.

La température, le soir de l'entrée du malade dans le service, atteint 38°.

Rien au niveau des réflexes.

Tels sont les symptômes cliniques que nous constatons. En somme, sujet pléthorique et obèse, qui présente une fluxion articulaire du genou gauche, voici tout le résultat de notre enquête.

L'*examen du sang*, fait à cette époque, apporte quelques indices intéressants :

Dosage de l'urée, 0,275 ;

Bordet-Wassermann, entièrement négatif ;

Uricémie, 66 milligrammes, donc notablement plus élevée que le taux normal, qui est de 45 milligrammes ;

Cholestérol, 2gr,70 ;

Réserve alcaline, 73.

Dans les urines, ni albumine, ni sucre ; l'acide urique est à 0,25 p. 1 000 ; les bases puriques à 1,55 p. 1 000.

La quantité des urines est, à cette époque, en pleine crise d'attaque de goutte, de 2l,300.

Le malade est mis à un régime lacto-végétarien, quand le *30 juillet*, vers 10 heures du matin, il commence à se plaindre de violentes douleurs au niveau du *gros orteil droit*. La douleur est supportable pendant la journée, mais, vers 2 heures de l'après-midi, elle se complique d'élancements nouveaux au niveau du genou droit. Pendant toute la nuit qui suit, la douleur s'accuse.

Le 31 juillet, l'orteil droit est tuméfié, couleur rouge-fauve, très chaud ; l'extrémité de l'orteil est le siège d'une transpiration notable; la mobilisation est impossible. Au niveau du genou droit est apparue une autre fluxion ; mais, quoique très tuméfié, très chaud, il est moins atteint que le genou gauche ; l'effacement des méplats rotuliens et des latéraux rotuliens est encore peu net.

L'examen des urines apporte les renseignements suivants :

Acide urique, 0,42 p. 1 000 ; bases puriques, 1,52 p. 1 000, pour une quantité d'urine de 2l,300.

Le 31 juillet, le sujet présente, en somme, une tuméfaction du *genou gauche*, de *l'orteil droit*, et du *genou droit*, quand, vers 5 heures de l'après-midi, apparaît une nouvelle tuméfaction de l'*orteil gauche*. Il additionne, donc, ses fluxions articulaires.

On décide de lui faire, à ce moment, une séance d'oxygénothérapie d'une demi-heure. L'examen du sang fait à cette occasion donne les renseignements suivants :

Avant : uricémie, 66mgr,6 ; réserve alcaline, 73.

Après : uricémie, 58mgr,82 ; réserve alcaline, 65.

Dans les jours qui suivent, les tuméfactions des articulations évoluent lentement vers la régression, et bientôt une diurèse de 3 litres vient clore la crise. La mobilisation devient possible, malgré l'existence de petites poussées locales, et le malade sort de l'hôpital le 30 août 1940, presque entièrement guéri.

Nous lui prescrivons seulement un régime apurinique, c'est-à-dire sans café, cacao, abats, triperie, charcuterie, gibier, etc.

Nous ne tardons pas à le voir revenir, le 6 septembre 1940. Dès le lendemain de sa sortie d'hôpital, il a repris son travail; toute la journée il a conduit sa voiture, mais le lendemain il s'est senti très fatigué, et deux jours après, vers 3 heures de l'après-midi, apparaît une douleur assez vive au niveau de l'articulation *métatarso-phalangienne du gros orteil droit*. Il a continué son travail, mais le soir, en se déchaussant chez lui, il a constaté que son orteil était tuméfié, chaud et déjà un peu rouge. Le lendemain, il reste au repos, mais ressent, dans l'après-midi, quelques douleurs dans les deux genoux. Le surlendemain, au réveil, les deux articulations des genoux sont tuméfiées, et le malade se rend à l'hôpital avec une extrême difficulté.

Il y arrive avec une température élevée, à 39°, qui se maintiendra à ce niveau pendant vingt-quatre à quarante-huit heures.

Je ne vous décris pas à nouveau ce malade : il a le même facies pléthorique et congestif qu'à sa première entrée ; l'examen ne révèle rien de plus, mais les lésions se sont déjà diffusées : l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil droit est tuméfiée, rouge, très douloureuse.

Au niveau du genou droit, très tuméfié, rosé et chaud, nous constatons une distension synoviale et la disparition des méplats rotuliens. La pression, à ce niveau, est douloureuse.

Le genou gauche est plutôt un peu moins atteint que le genou droit. La douleur siège surtout au niveau de la tubérosité antérieure du tibia et à la pointe de la rotule.

En somme, ce sujet, en quelques heures, a complété ses attaques de goutte.

Pendant quelques jours, nous le traitons par la teinture de colchique : les phénomènes s'effacent rapidement, et ils sont bientôt entièrement guéris.

L'intérêt particulier de cette observation réside dans ce fait qu'elle résume à elle seule plusieurs descriptions de formes anormales de l'attaque de goutte. Certes, il s'agit bien d'une forme à paroxysmes successifs,

— comme la dépeignait Trousseau, — mais c'est aussi une forme poly-articulaire telle que la décrirent Trousseau, puis Lecorché et Lancereaux.

2° FORME POLY-ARTICULAIRE. — Cette forme intéresse, à la fois, les genoux et les articulations métatarso-phalangiennes, quand ce n'est pas, dans des circonstances rares, d'ailleurs, mais possibles, les articulations des poignets et même les articulations des doigts.

La maladie affecte, alors, un aspect d'ensemble qui la rapproche, dans une certaine mesure, des grandes lésions du rhumatisme poly-articulaire. Trousseau insistait, déjà, sur les caractères différentiels qui distinguent la goutte de la maladie de Bouillaud : tuméfaction des veines dans la goutte, rougeur des tissus qui n'est pas la même dans les deux maladies, — pivoine dans la goutte, rouge vif dans la maladie de Bouillaud, — âge des malades plus avancé dans la goutte, et enfin nombre restreint des articulations touchées, hydarthrose du genou (lorsque cette articulation est atteinte), fixité des arthrites et inefficacité du traitement salicylé, tous ces derniers symptômes qui signent l'attaque de goutte.

3° LA FORME PSEUDO-PHLEGMONEUSE. — S'accompagne de manifestations fébriles élevées, à 39°, d'une tuméfaction intense du poignet ou du genou avec rougeur, chaleur et signes pouvant faire penser à une arthrite suppurée. Dans certains cas, il s'agit d'une forme de *pseudo-rhumatisme* infectieux à forme pyohémique, si bien individualisée par Bezançon, de Gennes et M. P.-Weill : grands frissons, température élevée, manifestations articulaires rappelant une suppuration articulaire.

4° FORME ATTÉNUÉE. — En opposition avec ces formes si nettement aggravées, voici, maintenant, les formes atténuées de Lecorché, au cours desquelles l'attaque de goutte est très discrète, à peine douloureuse, et la tuméfaction peu prononcée et assez fugace comme durée, quoiqu'elle puisse siéger, dans ce cas encore, au niveau d'une ou de plusieurs articulations.

Dans ces formes, ce sont surtout les symptômes généraux qui comptent : c'est la goutte asthénique.

Citons, encore, parmi les formes anormales de la goutte :

5° LA FORME PSEUDO-TUBERCULEUSE. — Décrite par Bezançon, de Gennes et P. E.-Weill, qui ressemble, avec son amincissement si spécial de la peau, à une tumeur blanche ; et

6° LA FORME HYDARTHRODIALE. — Au cours de laquelle l'articulation se remplit de liquide : rien ne distingue cette hydarthrose des hydarthroses apparaissant au cours du rhumatisme.

Dans ces formes atypiques, ce qui permet de poser le diagnostic de goutte, c'est généralement l'existence d'une localisation métatarso-

phalangienne, à un temps quelconque de l'évolution, et surtout le caractère très spécial du terrain, sur lequel nous avons insisté plus haut.

Formes extra-articulaires. — Il n'est pas impossible d'observer, au cours de la goutte, des *formes extra-articulaires* : c'est une ténosite, de la myalgie, des névralgies, ou encore des phlébites, dont la douleur a l'intensité de la périphlébite, mais dont l'évolution se signale par la mobilité des manifestations, leur caractère souvent fugace et en quelque sorte fluxionnaire, et leur localisation sur des veines moyennes au niveau des membres inférieurs, sur des veines superficielles au niveau des membres supérieurs.

Enfin, dans ces formes extra-articulaires, il est classique de signaler ce que l'on appelle les *goutles remontées*, qui seraient des manifestations de goutte métastatiques, apparaissant quand l'attaque principale est jugulée trop vite : ce sont des manifestations de colite, de dyspepsie, ou encore d'angine de poitrine. De Gennes, dans la phrase suivante, a bien mis au point la valeur exacte de cette goutte remontée :

« Il n'y a pas, à la vérité, de goutte viscérale aiguë, il y a des lésions d'organes, graves, chroniques, anatomiquement décelables, sur lesquelles le retentissement fonctionnel des phénomènes fluxionnaires de la goutte peut déclencher des accidents aigus. »

BIOLOGIE GÉNÉRALE DE LA GOUTTE AIGUE

Si, après cette description clinique de la goutte, nous abordons, maintenant, son déterminisme à la lumière des recherches chimiques contemporaines, nous allons voir s'ouvrir devant nous un champ de recherches insoupçonné. Nous allons ouvrir des fenêtres sans cependant éclairer d'une façon parfaite et définitive la biologie de la goutte.

MÉTABOLISME DE L'ACIDE URIQUE. — En quelques mots, résumons le métabolisme de l'acide urique à l'état normal ; nous en verrons, ensuite, les modifications chez le sujet goutteux.

L'acide urique dérive des nucléo-protéines qui, après avoir perdu leurs protéines, deviennent des nucléines. Celles-ci perdent, de la même façon, leurs protéines et deviennent de l'acide nucléique, qui constitue l'origine de l'acide urique.

L'acide nucléique comprend deux nucléotides puriques et deux nucléotides pyrimidiques ; il se formule schématiquement :

Acide phosphorique-pentose-base purique ;
— — — — pyrimidique ;
— — — — —
— — — — purique.

Les deux bases nucléotides puriques sont :

L'adénine (amino-6-purine), et
La guanine (amino-2-hydroxy-6-purine).

Une phosphatase libère l'acide phosphorique de ces nucléotides; il reste, alors, une nucléoside, formée d'une pentose et d'une base azotée. La nucléosidase sépare la pentose de la base azotée et il reste la base azotée, soit de la xanthine (qui est une mono-oxypurine), et de l'hypoxanthine (qui est une dioxypurine); sur ces deux bases xanthiques, la xanthine-oxydase agit pour les transformer en acide urique, qui est une trioxypurine.

En somme, dans ce métabolisme, nous voyons les bases puriques, associées, tout d'abord, à l'acide phosphorique et aux pentoses, perdre progressivement, dans l'évolution chimique, leur connexion avec ces deux substances pour se libérer entièrement, s'oxyder progressivement et se transformer en acide urique.

Pour doser cet acide urique, nous aurons recours soit au procédé de Ronchèse, soit à la microméthode de Danes; par le procédé de Denigès, nous obtiendrons le taux des corps puriques totaux, or :

L'azote purique total — l'azote urique = l'azote des bases xanthiques. Ces notions sont indispensables à connaître pour que nous puissions comprendre ce qui se passe au cours de l'attaque de goutte.

LA CONSTANTE BIOLOGIQUE DU GOUTTEUX. — Le goutteux se comporte d'une façon très spéciale en face des substances d'origine nucléique. Son métabolisme a été particulièrement bien étudié au Congrès de Vittel, en 1935.

Les constantes sont données par l'examen du sang et l'examen des urines.

L'*examen du sang* révèle souvent, chez le goutteux, une *hyperuricémie* à 60 ou à 100 milligrammes, au lieu de 45 normalement. Mais, généralement, comme l'ont constaté Labbé, Violle et Nepveux, dans une proportion de 91 p. 100, cette hyperuricémie est représentée par des purines totales à l'état libre, c'est-à-dire à l'état d'acide urique, tandis que, chez le sujet normal, il n'en existerait qu'un pourcentage de 35 p. 100. C'est dire que, chez le goutteux, l'acide urique domine sur les corps puriques dans le sang, contrairement à ce qui se passe à l'état normal. Ces constatations demandent d'ailleurs confirmation.

A cette hyperuricémie se joint une *hypercholestérolémie*, particulièrement bien étudiée par le professeur Chauffard et ses collaborateurs Brodin et Grigaut, qui peut atteindre 3 et même 4 grammes. Quoique la cholestérolémie du goutteux ne soit pas constante, on peut, chez ces sujets, avoir recours à certaines techniques d'exploration. Loeper et Lemaire montrent, par l'*intradermo-réaction cholestérolée*, que la réaction locale chez les goutteux se trouve et plus congestive et plus prolongée que chez

le sujet normal, et, par l'étude du *pouvoir cholestérolytique du sérum*, que dans la goutte tophacée ce pouvoir se montre généralement négatif.

L'*examen des urines* met en lumière, généralement, chez ces sujets, une hypo-uricurie endogène : soumettons-les à une alimentation sans nucléo-protéides, leur taux d'acide urique éliminé peut tomber à 6 centigrammes, au maximum atteindre 30 centigrammes, tandis que, chez le sujet normal, il se maintient généralement à des taux de 50 ou 100 centigrammes. Ces faits ont été signalés par Brugsch, par Schittenhelm et par Marcel Labbé.

Mais le phénomène le plus curieux est celui que signale Schittenhelm : dans les urines des goutteux, le *coefficient d'oxydation purique est toujours abaissé*, contrairement à ce que signalaient Labbé, Violle et Nepveux à propos de l'examen de sang : au lieu de 70 p. 100, normalement, ce sont des taux de 31 à 51 p. 100, le reste étant représenté par les bases puriques. Cette constatation est particulièrement intéressante à signaler, car elle semble prouver que, chez le goutteux, il vaut mieux interroger l'élimination urinaire que l'équilibre sanguin.

Et c'est bien à cette conclusion qu'aboutissent les recherches sur les *épreuves de surmenage fonctionnel.*

Si l'on donne à un goutteux et à un sujet normal, suivant la méthode préconisée par McClure et Pratt, des purines par voie digestive, — hypoxanthine ou nucléinate de soude, — on obtient les résultats suivants pour l'élimination urinaire :

	10 p. 100.	10-20 p. 100.	20-30 p. 100.	30-100 p. 100
Sujet normal.....	1	2	11	26
Goutteux	19	13	7	11

De ces chiffres, nous pouvons déduire que 88 p. 100 des sujets sains excrètent plus de 20 p. 100 de purines, tandis que 88 p. 100 de goutteux excrètent moins de 20 p. 100. Le goutteux répond donc à l'ingestion de purines par une élimination très inférieure à celle du sujet normal.

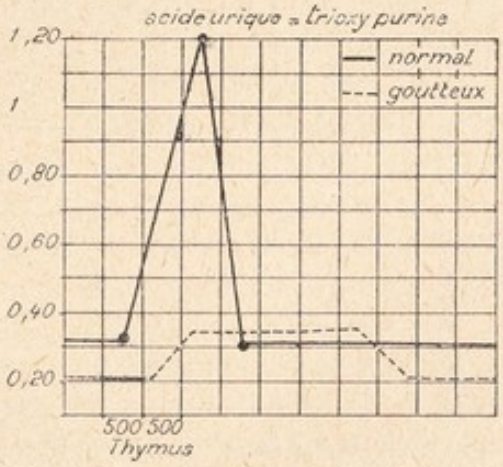


Fig. 164. — Évolution de l'uricurie après ingestion de thymus.

Le fait s'observe de la même façon avec la viande : ce sont les expériences de Humber, von Noorden et Schliep.

En France, de Graciansky a basé son épreuve de surmenage des nucléo-protéides sur l'ingestion de ris de veau : il constate que, chez le sujet normal, l'uricémie s'élève à la sixième ou la huitième heure, pour tomber en vingt-quatre heures environ, et que l'uricurie s'élève au premier jour,

atteint son maximum au deuxième jour et descend en trois ou quatre jours. Chez le goutteux, l'uricémie évolue à peu près de la même façon que chez le sujet normal, mais l'uricurie ne descend qu'au sixième jour. Ces résultats, apportés par de Graciansky, sont entièrement comparables à ceux signalés antérieurement, après ingestion de substances contenant des nucléo-protéides : en somme, on constate, chez le goutteux, dans ces conditions, un retard et une insuffisance des éliminations urinaires en acide urique.

Si, au lieu de faire ingérer par voie digestive des purines, on injecte, suivant la technique d'Uglio et Anglesio, de l'acide urique, solubilisé dans 50 centigrammes de pipérazine et 500 centimètres cubes d'eau, on constate, chez le goutteux, que l'uricémie s'élève anormalement, tandis que l'uricurie s'élève peu et s'étale.

Enfin, Gottlieb a proposé une dernière méthode d'exploration qui consiste, après une période de régime sec de vingt-quatre heures, à doser l'acide urique urinaire et l'acide urique sanguin. Il constate que, dans la goutte, le rapport $\frac{\text{acide urique urinaire}}{\text{acide urique sanguin}}$ donne des chiffres de 2,5 à 7,8, tandis que, chez le sujet normal, le rapport s'échelonne entre 19 et 20. Par contre, les rapports uréiques restent identiques chez les deux sujets.

Ces différentes épreuves expérimentales mettent nettement en lumière le comportement du goutteux vis-à-vis des substances puriques : il les retient, il les transforme et les oxyde très lentement, et, pour ces raisons tissulaires, il les élimine imparfaitement par voie urinaire. Et ce fait explique comment, pendant longtemps, on a pu considérer que l'attaque de goutte était due à un processus de rétention, beaucoup plus qu'à un processus de formation exagérée de l'acide urique.

DANS L'ATTAQUE DE GOUTTE. — Au cours de l'attaque de goutte, les renseignements fournis par les examens chimiques ne sont pas toujours aussi objectifs qu'on aurait pu l'espérer.

Si Garrod signale — et, après lui, de nombreux auteurs — l'augmentation de l'uricémie au cours de l'attaque de goutte, Chauffard, Brodin et Grigaut insistent sur son abaissement... Garrod affirme la diminution de l'uricurie pendant la crise et son augmentation après la crise ; pour Bouchard, M. P.-Weill et de Graciansky, au contraire, il se produirait une crise uraturique pendant l'accès.

D'autre part, le liquide articulaire de la fluxion goutteuse à sa période aiguë ne contient pas d'acide urique à l'état cristallin, c'est à peine si le taux d'acide urique dépasse 100 milligrammes pour des concentrations sanguines de 120 à 160 milligrammes. Il n'y a pas concentration, mais simplement transsudation d'acide urique. Il n'y a ni surcharge, ni décharge du plasma dans l'articulation.

Cette contradiction entre les faits rapportés n'est, d'ailleurs, qu'une contradiction apparente : il est incontestable que, lors de l'attaque de

goutte, le retentissement sur le métabolisme, soit sanguin, soit urinaire, ne se fait pas avec la même objectivité qu'à la suite d'une ingestion de nucléo-protéides : suivant les malades, suivant les circonstances, il semble que l'acide urique réponde de façon différente et pas toujours suivant la conception première de Garrod, qui croyait à la rétention de l'acide urique pendant l'attaque de goutte.

Nous insisterons plutôt sur un fait que nous avons observé chez notre malade : si nous étudions, pendant toute son évolution, la marche de la

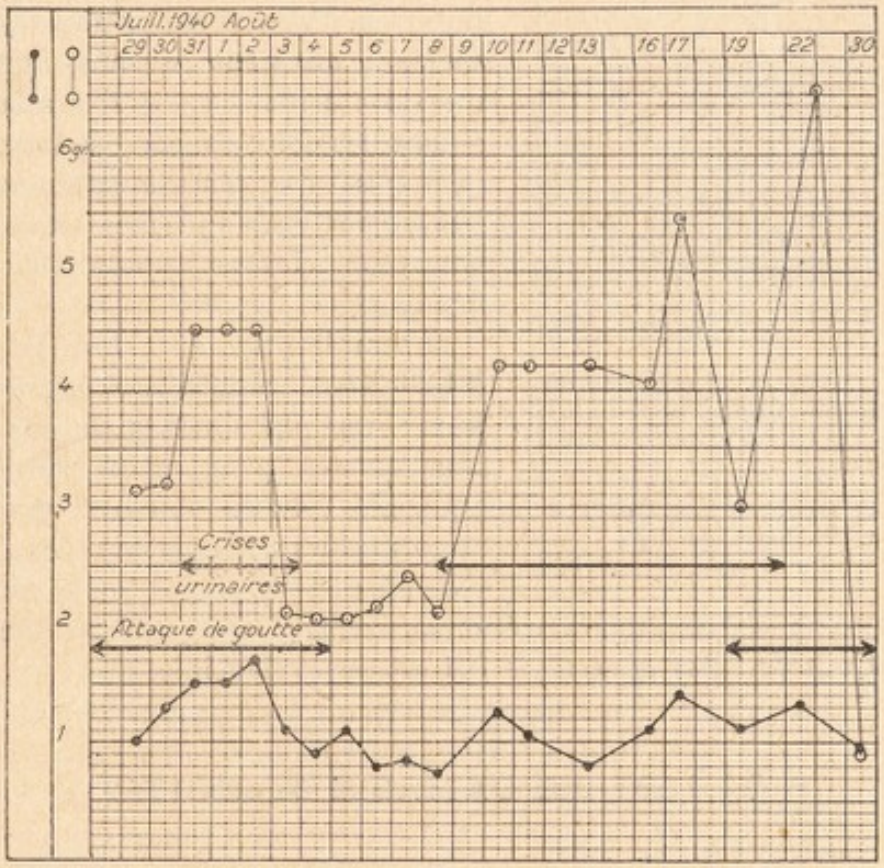


Fig. 165. — Goutte aiguë. Courbes comparées de l'uricurie et de la puricurie.

●——Acide urique par vingt-quatre heures.
○——Bases puriques totales par vingt-quatre heures.
La graduation de l'acide urique est la moitié de celle des bases puriques (début 0,50).
Remarquer l'évolution irrégulière de la courbe et les décharge des bases puriques au moment des crises urinaires.

puricurie totale, par rapport à l'uricurie, nous constatons deux phénomènes assez différents. Au moment de sa première crise urinaire, ce malade présente, du fait de l'augmentation considérable de l'élimination d'eau, et ceci malgré le peu de modifications de la concentration des bases puriques totales et de l'acide urique dans les urines, une véritable crise des bases puriques totales et une crise beaucoup plus réduite de l'acide urique (v. fig. 165).

Dates.	Diurèse.	Bases puriques totales par litre.	Acide urique par litre.
—	—	—	—
29 juillet 1940	2 litres.	1,55	0,25
2 août 1940	3 —	1,51	0,45
12 août 1940	4 —	1,52	0,14

Lorsque le malade est équilibré, les deux courbes s'abaissent, pour s'élever à nouveau à l'occasion d'une crise urinaire, soit au moment de certaines crises douloureuses, soit au moment de certaines périodes d'amélioration. Dans le deuxième séjour du malade, où nous voyons apparaître une crise urinaire après une attaque de goutte, les deux courbes de bases puriques totales et d'acide urique sont relativement très proches et oscillent autour de chiffres approximativement normaux (v. fig. 166).

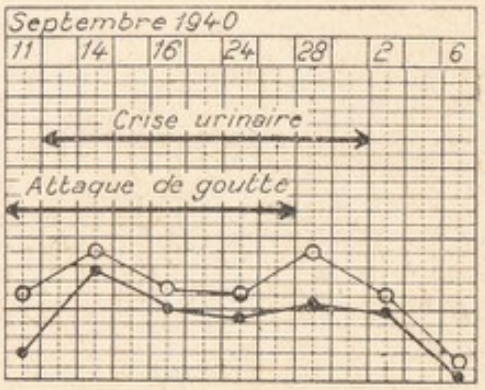


Fig. 166. — Courbes comparées des bases puriques totales et de l'acide urique urinaire au cours de l'accès de goutte.

○—— Bases puriques totales par litre.
●—— Acide urique par litre

Il semble donc que, dans la goutte, il faille tenir compte de deux ordres de faits : des phénomènes de concentration et des phénomènes de diurèse aqueuse, celle-ci pouvant provoquer de véritables crises d'élimination portant plus sur les bases puriques totales que sur l'acide urique. Que cette élimination par crises puisse entraîner des modifications de l'état général, le fait est assez plausible.

A QUOI EST DUE L'ATTAQUE DE GOUTTE?

Quoi qu'il en soit, si, en présence de ces différents renseignements apportés par la chimie contemporaine, nous cherchons, maintenant, à expliquer l'attaque de goutte, nous devons reconnaître la difficulté du problème. Ce n'est, d'ailleurs, pas faute d'interprétations.

La conception la plus ancienne est celle de Garrod, qui fait intervenir la rétention rénale. Elle a pour elle certains arguments : la diminution d'élimination d'acide urique urinaire, mais celle-ci est inconstante.

Bouchard attribue, pour sa part, l'accès de goutte à un excès de formation d'acide urique; mais il ne s'appuie, pour l'affirmer, que sur l'élévation de l'uricémie, qui ne se modifie pas le plus souvent d'une façon suffisamment objective dans l'attaque de goutte.

Pour Minkovski, l'attaque de goutte serait due à un défaut de solubilisation de l'acide urique.

A ces conceptions, je préfère, pour ma part, celle de Schittenhelm, qui

attribue l'attaque de goutte à une insuffisance de transformation des corps puriques. Les analyses que nous avons rapportées semblent bien confirmer cette manière de voir : dans l'attaque de goutte, les corps puriques ne sont pas métabolisés jusqu'à l'acide urique, et il est vraisemblable que, dans l'articulation goutteuse, peut-être sous l'effet d'une *anaphylaxie locale*, sur laquelle ont insisté autrefois Widal, Abrami et leurs élèves, se déposent des substances puriques qui déterminent le phénomène fluxionnaire. Ultérieurement se produira une précipitation locale, et c'est alors que nous verrons intervenir la conception de la *diathèse précipitante* de Loeper.

Quoi qu'il en soit, nous devons considérer l'attaque de goutte comme une manifestation importante due au désordre chimique apporté chez le goutteux par une anomalie dans le métabolisme des corps puriques, et non pas seulement dans le métabolisme de l'acide urique, dont nous verrons, ultérieurement, la situation exacte comme substance anormale de la goutte.

LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic clinique, que nous avons déjà abordé à l'occasion des faits cliniques rapportés antérieurement, peut être parfois des plus délicats et doit toujours faire intervenir la notion de la localisation articulaire, tant dans les antécédents du malade qu'au moment où nous l'examinons. Terrain spécial, âge des sujets, antécédents, tout cet ensemble constitue le véritable climat de la goutte.

Le *rhumatisme articulaire aigu* a, pour le différencier, son angine au début, puis la mobilité plus grande des fluxions articulaires, le fait qu'elles effleurent plus légèrement les articulations et que la teinte des fluxions est plus rosée. La douleur est moins vive, mais surtout le rhumatisme articulaire aigu réagit rapidement à l'administration du salicylate de soude, à la condition, cependant, que ce médicament soit réparti dans les vingt-quatre heures.

Certains caractères pourraient rapprocher la goutte du *rhumatisme blennorrhagique* : la fixité, la fièvre rapide, la tuméfaction, l'extrême douleur. Mais, dans la blennorrhagie, les sujets sont plus jeunes, les antécédents sont indemnes, l'épreuve thérapeutique de la colchique reste négative. Enfin, n'oublions pas l'argument positif : l'existence de la gonococcie ou la gono-réaction positive.

Le *rhumatisme infectieux scarlatin* se localise plutôt sur les petites articulations des poignets. Certes, on peut toujours envisager la possibilité d'une scarlatine passée inaperçue ; mais son évolution est tout à fait spéciale et n'a pas le caractère fluxionnaire aigu, violent, que l'on observe au cours de la goutte.

Enfin, signalons un diagnostic auquel il faut penser dans les formes anormales : l'*arthrite suppurée*. Dans ce cas, la tuméfaction est peut-être

moins rouge, mais elle est aussi douloureuse, les accidents infectieux sont très marqués, le pouls rapide et les adénopathies locales importantes. Le diagnostic est fait par la ponction articulaire, qui retire du pus.

L'*arthropathie hémophilique* débute, comme la goutte, d'une façon brutale ; elle détermine une tuméfaction très dure du genou, avec chaleur, mais sans rougeur. Diagnostic facile, d'ailleurs, grâce à la notion des hémorragies antérieures et aux renseignements fournis par les troubles apportés à la coagulation du sang.

Signalons, enfin, en terminant, un dernier diagnostic à envisager, celui de *goutte oxalique*, affection sur laquelle a particulièrement insisté le professeur Loeper. Cette goutte oxalique, qui intéresse les grosses ou les petites articulations, s'accompagne d'un gonflement passager, éphémère et d'une asthénie générale, particulièrement marquée.

Dans tous ces cas, il ne faut pas compter sur la radiographie pour faire le diagnostic, car les altérations radiographiques des os et des articulations ne se produisent que beaucoup plus tard au cours de l'évolution, lorsque la goutte est devenue chronique. Mais nous possédons, pour nous orienter, une aide efficace dans l'épreuve du traitement.

L'ÉPREUVE DU TRAITEMENT

En abordant le traitement de la goutte, rappelons-nous l'axiome de Cullen : « Le traitement de la goutte, c'est patience et flanelle », et l'épigramme de Meade : « La goutte est le seul remède de la goutte. » On ne peut mieux recommander, en peu de mots, de différer, autant que possible, le traitement au cours de l'évolution de la maladie.

La médication de choix est apportée par la teinture de semence de colchique. L'épreuve thérapeutique doit obéir à ce double principe : pas trop tôt, pas trop tard :

Pas trop tôt : c'est-à-dire laissons se développer la fluxion goutteuse pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures, et ne donnons le médicament que lorsque l'extension de la fluxion atteint le dos du pied ;

Pas trop tard : ne laissons pas évoluer trop longtemps la fluxion goutteuse sans la traiter.

Le traitement s'applique avec le rythme suivant :

1er jour : XX gouttes, une fois par jour, pour tâter la susceptibilité du malade ;
2e jour : deux ou trois fois XX gouttes ;
3e jour : deux fois XX gouttes ;
4e, 5e et 6e jour : une fois XX gouttes.

Sous l'effet du traitement, la fluxion goutteuse cesse d'être douloureuse, puis disparaît rapidement, et l'articulation reprend un aspect normal : le sujet goutteux est guéri.

Mais il faut savoir que, lorsque le traitement est pratiqué trop tôt,

il est possible d'observer des rechutes, et que ces rechutes sont d'autant plus fréquentes, d'autant plus étendues, que la thérapeutique a été prescrite plus rapidement.

L'emploi de la colchique n'est, d'ailleurs, pas sans entraîner certains dangers, dont les plus importants sont des dangers d'intolérance : gastro-entérite aiguë, douleurs épigastriques violentes, vomissements, céphalée opiniâtre, avec prostration et dilatation pupillaire. Le pouls peut être petit, et parfois, dans les cas graves, il est possible d'observer des troubles respiratoires, avec cyanose et asphyxie.

L'épreuve thérapeutique de la colchique apporte, en somme, la signature goutteuse de la fluxion articulaire : resterait à en expliquer l'action. La colchique a été employée, autrefois, d'une façon uniquement empirique : à la lumière des recherches contemporaines, son action semble des plus complexes. On sait qu'expérimentalement la colchicine a la propriété de multiplier les noyaux cellulaires en bloquant les kinèses au stade de stathmocinèse. Cette connection de la colchique avec les noyaux cellulaires ne permet-elle pas d'envisager une action possible sur les nucléoprotéides, d'origine nucléaire? Il semblerait que la colchique ait la propriété d'activer la fonction nucléaire et par là, peut-être, de consommer ou de fixer les substances dérivées des nucléines. D'autre part, les belles recherches expérimentales des Américains R.-C. Neale et H.-C. Winther nous ont appris qu'au cours des intoxications des animaux par le tétrachlorure de carbone l'administration de xanthine protégeait le parenchyme hépatique contre les lésions dégénératives. J'ai montré, d'ailleurs, avec Jacques Loeper, qu'il s'agissait moins d'une protection que d'une action réparatrice, la xanthine ayant la faculté de provoquer des karyokinèses.

Ces deux constatations expérimentales, que viennent appuyer l'action si particulière de la colchique et l'action de la xanthine (corps purique), révèlent la connexion intime qui unit ces substances au métabolisme nucléaire. Mais là s'arrêtent nos investigations, nous ne pouvons rien dire de plus. Nous ignorons encore les raisons des troubles métaboliques de l'attaque de goutte : tout ce que nous croyons pouvoir affirmer, c'est que l'attaque de goutte semble se rattacher plutôt à un trouble des bases puriques qu'à un trouble réel de l'acide urique lui-même.

Nous verrons, d'ailleurs, ultérieurement, en étudiant la goutte chronique, combien ces notions s'éclaireront lorsque nous étudierons l'articulation goutteuse après de nombreuses manifestations aiguës, au moment où elles se transforment en manifestations chroniques.

LA GOUTTE CHRONIQUE [1]

La goutte chronique, bien que, le plus souvent, l'aboutissant de la goutte aiguë, peut, cependant, dans certaines formes frustes, s'installer lentement, progressivement, sans que la signale aucun des symptômes habituels de l'attaque aiguë de goutte.

Ces manifestations chroniques de la goutte comprennent, surtout, le rhumatisme goutteux et le tophus goutteux.

LE RHUMATISME GOUTTEUX

OBSERVATION I — Ce malade de cinquante-trois ans, voyageur de commerce, entre le 17 août 1942 dans le service pour des manifestation articulaires qui prédominent surtout aux articulations des mains et des pieds. Il s'agit d'un engorgement des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes de la main gauche, auquel correspond une légère déformation des doigts en griffe. A la mobilisation, ces articulations font percevoir des craquements et quelquefois, même, opposent à la mobilisation une certaine résistance due à une ankylose partielle. Les doigts, boudinés, présentent de gros gonflements articulaires, mous, douloureux, qui s'étendent sur l'os avoisinant et déterminent une demi-flexion ou une légère ankylose de l'articulation. Au niveau du coude siège la même arthrite partiellement ankylosante, avec tuméfactions ; de même, au niveau des autres articulations du membre inférieur, qui portent les traces de lésions analogues. Au niveau des pieds et de la tibio-tarsienne, les altérations, quoique moins marquées à droite qu'à gauche, consistent en une augmentation de volume de l'articulation, une légère immobilisation articulaire et une déformation de la médio-tarsienne ; mais nulle part on ne voit de tophus.

Nous procédons à un **examen radiologique** qui nous permet d'étudier en détail les lésions articulaires : à la main droite, et surtout au voisinage des articulations phalangiennes, nous constatons une tuméfaction des épiphyses osseuses, qui paraissent boursouflées et irrégulières, et la disparition plus ou moins complète de l'interligne articulaire ; il s'agit, en somme, de lésions typiques d'une arthrite dégénérative. Ces mêmes lésions se retrouvent à la main gauche, un peu plus accentuées au niveau de l'index, mais avec les mêmes caractères : déformation par prolifération, disparition des interlignes et tendance destructrice (voir fig. 167).

Au niveau des pieds, les lésions sont moins marquées ; cependant, les modifications des articulations phalangiennes restent importantes. Le dos du pied, vu de profil, présente quelques saillies osseuses au voisinage des interlignes, dont le dessin reproduit assez bien ce que Weissenbach, F. Françon, Truchet et Robert (1) ont décrit sous le

(1) Leçon du 10 avril 1943.

(1) R.-J. Weissenbach, F. Françon, P. Truchet et P. Robert, Le pied « hérissé » de la goutte (*Congrès de la goutte et de l'acide urique*, Vittel, 14, 15 et 16 septembre 1935).

nom de *pied hérissé de la goutte...*, c'est-à-dire l'apparition, au voisinage des articulations, de petites saillies osseuses, correspondant à des ostéophytes (v. fig. 168).

Ces lésions articulaires ne sont pas, d'ailleurs le seul intérêt du malade, et son histoire

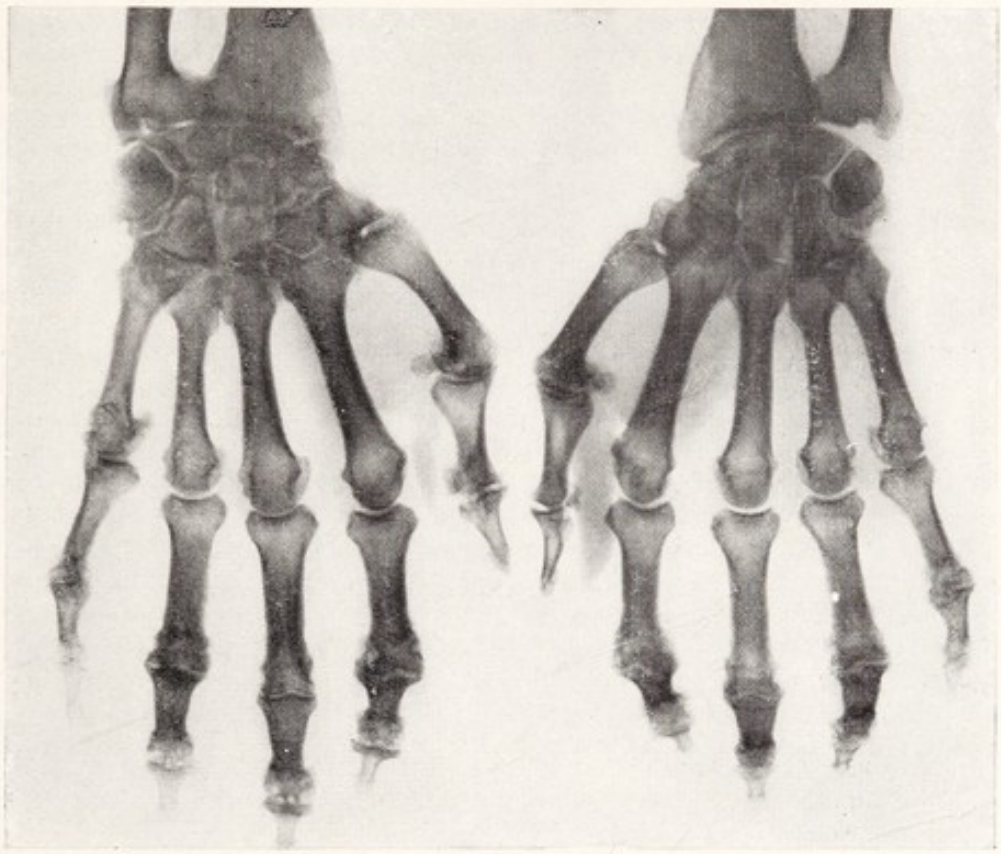


Fig. 167. — Goutte chronique. Observation I. Radiographie des deux mains montrant les altérations osseuses.

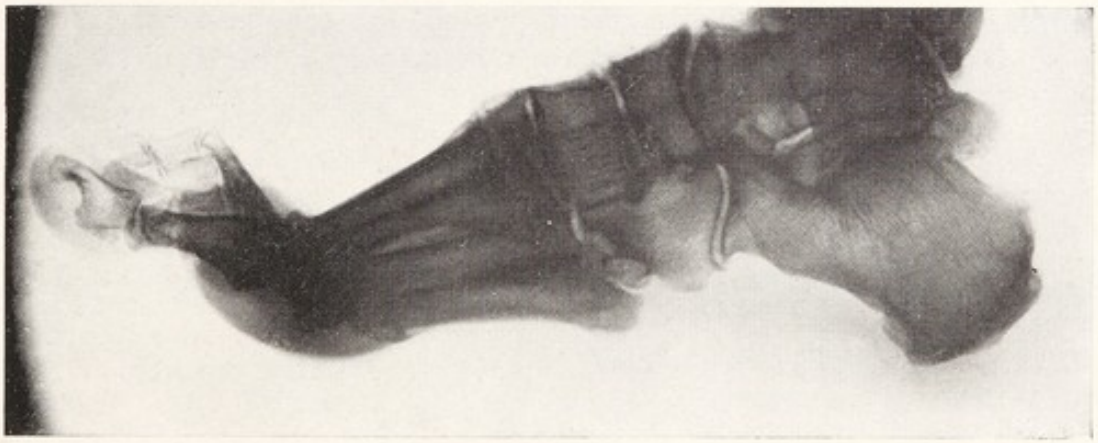


Fig. 168. — Goutte chronique. Radiographie de profil du pied. Observation I. Pied hérissé. On voit sur le bord supérieur la saillie des ostéophytes para-articulaires.

qui apporte une solution étiologique au problème de ces arthropathies, mérite de retenir l'attention.

Notre malade est un bon vivant, gros mangeur, grand buveur. En 1931, pendant l'Exposition coloniale, il est pris subitement d'une douleur atroce au niveau du gros

orteil gauche ; vingt-quatre heures d'immobilisation en gouttière ouatée, et l'incident est terminé, tout a disparu, et le sujet reprend ses tournées de voyageur de commerce.

En 1932, nouvelle crise, atroce, « à crier », nous dit-il. Celle-ci débute encore au niveau du gros orteil gauche, puis se libère pour atteindre la médio-tarsienne, la tibio-tarsienne et le genou gauche, qui augmente de volume et devient énorme ; ultérieurement, c'est le genou droit, puis l'articulation du gros orteil droit qui sont envahis. Ce cycle poly-articulaire dure dix jours. Chaque articulation, à son tour, devient volumineuse, atrocement douloureuse, et le malade se sent incapable de faire le môindre mouvement. Il s'agit incontestablement d'une forme poly-articulaire de goutte.

En 1933, nouvelle crise au niveau du genou gauche et de la tibio-tarsienne gauche. Puis, de 1934 à 1938, les crises se succèdent, espacées d'abord de huit, puis de six et enfin trois mois, souvent frustes et localisées.

En 1937, accès localisé aux membres supérieurs, au niveau des doigts et des coudes, et particulièrement douloureux.

Remarquons que, pendant cette longue évolution, le malade absorbe à chaque crise des doses importantes de colchicine qui le soulagent rapidement, mais il se garde bien de restreindre, si peu soit-il, son alimentation : il fréquente journellement les meilleurs restaurants de province, s'abreuve largement de bourgogne et ne néglige ni la fine, ni le calvados : ceci jusqu'en 1938. Il pousse même le paradoxe, souvent justifié, jusqu'à prétendre que ces crises sont moins fortes lorsqu'il vient de faire une série de bons repas, et qu'elles ne manquent pas de se produire, au contraire, lorsqu'il restreint tant soit peu son alimentation. Son scepticisme, tant à l'égard des conseils de régime que de l'efficacité de la thérapeutique, est bien établi.

Déjà cette histoire est typique d'une arthropathie goutteuse ; les arguments, fournis par les MOYENS D'INVESTIGATION, viennent encore en confirmer la nature :

Bordet-Wassermann à l'extrait cholestérolé négatif, réaction de Kahn négative ;

Cholestérol : 1,20 ;

Azotémie : 0gr,25 ;

Uricémie : 0gr,104, donc nettement anormale et entièrement en faveur d'une origine goutteuse.

Je n'insisterai donc pas sur le diagnostic de cette affection, qui se déduit de lui-même de l'ensemble de l'observation : des antécédents, comme des moyens d'investigation, comme des manifestations articulaires où la localisation métatarso-phalangienne vient apporter chaque fois son argument décisif.

OBSERVATION II

Mais il arrive que la signature goutteuse n'ait pas cette évidence. En voici, comme exemple, l'observation d'un malade, âgé de cinquante-trois ans, qui entre dans le service, le 23 février 1943, envoyé par le Dr Lamotte, mon chef de clinique, pour une fatigue générale, une céphalée tenace et des crises de rhumatisme goutteux.

Ces crises ont débuté il y a quatre ans. En général, elles se produisent en janvier ou en février et durent un mois à un mois et demi. C'est toujours le même début : rapidement, le sujet constate que ses pieds se déforment, qu'ils sont très gonflés, le matin, lorsqu'il veut enfiler ses chaussures ; puis, dans les jours qui suivent, les symptômes s'accentuent : les pieds deviennent de plus en plus œdémateux, très rouges, particulièrement au niveau de leur extrémité, d'une couleur cuivrée ; la pression du doigt y laisse persister un godet. Les manifestations douloureuses sont peu marquées, sauf à la pression.

Le malade est obligé de quitter son travail, et il vit chez lui, en chaussons, toute la fin de l'hiver. Puis la crise cède au repos et à l'ingestion de colchique.

Lorsque nous examinons ce sujet, nous remarquons, au niveau des pieds, des tuméfactions articulaires qui siègent surtout sur la métatarso-phalangienne et les arti-

culations tibio-tarsiennes ; mais nous ne constatons pas de déformations importantes et notamment, aux rayons, pas ces lésions destructrices si accusées chez le malade précédent.

Le cœur est normal ; la tension artérielle, élevée, atteint 24-12.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

Le reste de l'examen, sans grand intérêt, n'apporte pas d'explication à l'hypertension constatée.

Dans les antécédents du malade, un fait frappe spécialement notre attention : la persistance, depuis quinze ans environ, d'une céphalée frontale, bilatérale, tenace, qui cède aux antinévralgiques et s'accompagne, au début, de troubles digestifs à type de diarrhée et de vomissements ; ces troubles digestifs ont d'ailleurs disparu, il y a dix ans, ne laissant persister que la céphalée.

Enregistrons, en outre, en 1914, deux pleurésies, la première à la fin d'une fièvre typhoïde, et un ictère catarrhal sans suite ; en 1915, un chancre à la verge, traité pendant quinze jours, et dont il ne reste plus trace, comme en témoignent trois Wassermann faits depuis et restés négatifs.

La sœur du malade accuse des migraines fréquentes ; son arrière-grand-père était asthmatique.

En résumé : chez un sujet qui ne présente pas de tophus, nous voyons se développer des manifestations articulaires frustes, peu nettes dans leur évolution aiguë, qui tendent lentement à entraîner une arthropathie prédominant au niveau des pieds, arthropathie infiltrante d'un type assez spécial.

Les examens pratiqués chez ce malade ne sont pas sans intérêt, par le fait qu'il s'agit d'un hypertendu dont le métabolisme rénal demande à être exploré :

L'azotémie est à $0^{gr},35$;

Les urines ne contiennent ni albumine, ni sucre ; pas de sédiment, ni cellules épithéliales, ni hématies ; l'azoturie est normale à $14^{gr},50$;

La constante d'Ambard à 0,08 ;

La cholestérolémie à $1^{gr},85$.

La réaction des dilutions de Volhard nous donne une élimination d'épreuve de $1^{l},825$, avec une concentration minima de 1 003, tandis que la concentration, pour une élimination de vingt-quatre heures de $1^{l},390$, atteint le taux de densité maxima de 1 030.

Le rose bengale se montre normal, au taux de 1 milligramme par litre, témoignant d'un état fonctionnel normal du foie.

Le Wassermann est négatif.

L'uricémie est relativement peu élevée et ne dépasse pas 0,88.

CARACTÈRES DU RHUMATISME GOUTTEUX. — Le rhumatisme goutteux fait le sujet de discussions nombreuses, et certains auteurs lui refusent une personnalité clinique. C'est que depuis le début, depuis les leçons de Trousseau, on a eu tendance à confondre rhumatisme articulaire aigu, rhumatisme subaigu et goutte. Cependant, nous avons vu combien les antécédents de nos malades, leur longue évolution, leurs manifestations articulaires étaient en faveur d'une origine goutteuse.

Ces rhumatismes goutteux apparaissent suivant deux modes bien différents :

Ou bien ils ne sont que l'aboutissant de poussées aiguës : et c'est ainsi que, dans une observation personnelle de M. P.-Weil, nous voyons, après une poussée poly-articulaire aiguë, s'installer l'arthrite métatarso-phalangienne, signature de la nature goutteuse.

Ou bien il s'agit, d'emblée, d'un rhumatisme chronique ou subaigu. Celui-ci se traduit, tout d'abord, par une tuméfaction œdémateuse : les articulations présentent une augmentation de volume, molle à la palpation, qui s'étend dans tout le voisinage de l'articulation et se montre légèrement douloureuse à la pression. Cet engorgement articulaire, qui siège au niveau des pieds, de la tibio-tarsienne, des poignets ou des coudes, peut s'accentuer et l'articulation se tuméfier d'une façon anormale : la peau devient lisse, et l'aspect général rappelle, alors, assez bien la tumeur blanche, comme l'avait déjà signalé autrefois Sydenham.

Ultérieurement, l'articulation entre en dégénérescence pour prendre, finalement, l'aspect de ces arthrites sèches dégénératives que nous ont révélées les examens radiologiques de notre premier malade. L'interstice articulaire disparaît, les lésions épiphysaires des os avoisinants se traduisent par des proliférations, en même temps que s'installe l'ankylose articulaire et que se produisent des déformations fréquentes : c'est d'abord le « genou en flexion » ; c'est, au niveau des doigts, la déviation des phalanges qui se trouvent reportées latéralement ; c'est, aux pieds, un aspect spécial, connu sous le nom de pied tassé, ou de pied bot goutteux, qu'avait déjà décrit Trousseau.

Lorsqu'on reprend avec soin les observations publiées, l'existence de ce rhumatisme goutteux apparaît incontestable : aussi n'est-ce pas sur l'existence même du rhumatisme goutteux qu'ont porté les discussions, mais bien sur sa personnalité isolée : s'agit-il d'une coexistence de rhumatisme chronique avec la goutte, ou s'agit-il vraiment d'un rhumatisme goutteux ?

M. P.-Weil, dans plusieurs publications, se montre catégorique et résume son point de vue en ces quelques mots : le rhumatisme gouteux est le rhumatisme dont la goutte est la cause.

La désintégration articulaire, que nous avons observée à l'examen radiographique de notre malade, l'ostéite destructrice des extrémités, la disparition des interlignes, la prolifération des épiphyses, toute cette dégénérescence articulaire n'est véritablement pas caractéristique puisqu'elle peut s'observer dans d'autres rhumatismes chroniques. Comme signature certaine de la goutte, il est, cependant, deux ordres de lésions : les *taches claires* qui traduisent l'existence de tophi osseux et intéressent particulièrement les extrémités osseuses, surtout au niveau des phalanges, et cette lésion décrite par M. P.-Weil sous le nom d'*os en hallebarde*, où la tache claire s'étend sur le côté de la phalange.

Les *signes associés* sont nombreux et variables. Le goutteux, par lui-même, présente des manifestations très polymorphes, mais il est certain que la *migraine* y occupe une place prépondérante. Je ne vous en apporterai comme exemple que ce passage bien connu d'une leçon de Trousseau, qui se rapporte à l'histoire d'un major anglais :

« J'étais lié d'intime amitié avec un major anglais depuis longtemps, sujet à des migraines revenant avec une telle périodicité, de deux mer-

credi l'un, qu'il savait, à une heure près, quand il allait avoir ses accès. Ceux-ci étaient si réguliers, dans leur marche et dans leur durée, que, chose plus extraordinaire encore, il pouvait dire quand ils finiraient. Ils duraient, en effet, quelques heures et laissaient le malade dans un état de parfaite santé. Il en avait éprouvé les premières atteintes pendant son séjour aux Antilles ; depuis cette époque, les attaques n'avaient jamais manqué de revenir à des jours précis, et les choses en étaient là quand je fis sa connaissance à Paris. Comme il était très fatigué de ses souffrances, il me demanda de l'en délivrer à tout prix. C'était en 1825, je commençais à peine l'exercice de la médecine, et j'ignorais ce qu'était la migraine. Prenant avis de quelques-uns de mes confrères, je mis le malade à l'usage des pilules écossaises à haute dose. Sous l'influence de ces purgatifs répétés, les attaques perdirent de leur périodicité, en s'éloignant les unes des autres ; ce ne fut pas au bénéfice de la santé générale. Auparavant, aux accès passés succédait un état de bien-être contrastant singulièrement avec le malaise qui en annonçait le retour. Il arrivait d'ailleurs ici ce qui arrive chez tous ceux qui sont sous l'empire d'une diathèse à manifestations périodiques, aux goutteux, aux hémorrhoïdaires, que leurs crises, souvent précédées d'un état de malaise indéfinissable, soulagent au point de paraître, en vérité, des maux nécessaires.

» Mon major s'était installé pour la belle saison à Fontainebleau, où il m'avait engagé à venir le voir et à passer avec lui quelques jours de temps en temps. Un matin, il me fit réveiller pour me montrer son pied, dont il souffrait cruellement. Une tuméfaction avec rougeur considérable des parties me disait assez que j'étais en présence d'un accès de goutte aiguë bien franc. Je ne me doutais pas alors de ce qu'était la goutte régulière, j'ignorais combien ses manifestations demandent à être respectées ; je ne savais pas davantage que la goutte et la migraine sont sœurs. Malgré les principes que j'avais reçus dans ma première éducation médicale, je subissais, comme beaucoup d'autres, l'influence des doctrines de Broussais, alors en pleine vigueur, et je vis là l'indication d'intervenir avec la médication antiphlogistique pour éteindre cette violente inflammation ; des sangsues furent en conséquence appliquées sur la partie affectée, qui fut ensuite recouverte de cataplasmes arrosés de laudanum. L'inflammation céda, à la grande joie du malade, à la grande satisfaction du médecin. Je n'eus bientôt que trop à me repentir de mon imprudente intervention. A partir de ce moment, mon malheureux ami perdit sa belle santé d'autrefois. Une seconde attaque fut une attaque de goutte chronique, irrégulière, molle et atonique. Non seulement la santé générale était altérée, mais encore il y eut sur le moral, sur l'intelligence, un déplorable retentissement. Le major perdit sa vivacité d'esprit, sa gaieté habituelle ; il devint lourd, maussade, ennuyeux. Enfin, il eut une première attaque d'apoplexie, et deux ans après il fut emporté dans une seconde attaque. »

Parfois, les malades se plaignent de *vertiges* ; parfois, ce sont des crises d'*épilepsie* mal expliquées, des poussées d'*angine de poitrine* qui appa-

raissent à la place ou au moment des manifestations articulaires ; parfois, il s'agit de crises d'*asthme*, de *vomissements spasmodiques*, de poussées d'*eczéma*, dont nous avons eu un exemple au cours de la leçon précédente : toutes ces manifestations, quoique n'étant pas goutteuses, surviennent chez le goutteux comme de véritables équivalences, pouvant se substituer à l'attaque de goutte, ou évoluer en balancement avec elle.

Enfin, signalons les manifestations de terrain goutteux à caractère fluxionnaire : crises d'hyperchlorhydrie qui peuvent apparaître, souvent violentes, pendant quelques jours et s'accompagner d'intolérance gastrique ; crises de cystalgie passagères, avec pollakyurie nocturne, douleurs intenses à la miction et urines claires ; enfin, crises d'otalgie, avec douleurs localisées au niveau du pavillon de l'oreille, douleurs exquises qui s'accompagnent à peine de congestion de l'oreille pendant une demi-heure à une heure, mais provoquent, parfois, un état particulièrement désagréable.

Dans tous ces cas, nous disposons, pour faire le diagnostic, des *signatures du goutteux :*

Signatures cliniques : ce sont les poussées articulaires aiguës antérieures, et surtout leur siège au niveau de la métatarso-phalangienne ;

Signatures biologiques : c'est, presque toujours, d'une façon à peu près constante, l'augmentation de l'uricémie.

A ce propos, je tiens à vous signaler l'inconstance possible de la *cholestérolémie* chez le goutteux, celle-ci étant, souvent, plus la conséquence du régime et de l'alimentation que la conséquence de l'évolution de la goutte.

LE TOPHUS GOUTTEUX

OBSERVATION III — Le malade que nous voyons arriver dans le service, le 27 avril 1942, est un homme de cinquante-huit ans, qui nous est envoyé dans un état pitoyable : ses deux genoux sont ankylosés, en demi-flexion, et un grand nombre de ses articulations sont déformées :

Au niveau de la main droite, les doigts sont déviés en dehors, « en coup de vent », par rapport à l'axe de la main ; l'annulaire est le siège d'une incurvation à concavité dorsale, tandis qu'au niveau de l'articulation phalango-phalangienne existe, au contraire, une convexité dorsale ; l'index et le médius présentent un élargissement au niveau de la première phalange, mais sans incurvation. La peau est lisse, blanchâtre, se laissant difficilement pincer ; au niveau du pouce, nous constatons l'existence de deux tophi qui siègent à la face dorsale de l'articulation phalango-phalangienne, sous forme de masses arrondies, légèrement résistantes, d'une teinte beurre frais des plus caractéristiques. Les mouvements des doigts sont très compromis : seuls les mouvements de flexion et d'extension sont possibles au niveau des articulations phalangiennes. Les doigts sont raides et se fléchissent en bloc, le malade ne pouvant mobiliser ses articulations phalangiennes.

Signalons qu'en 1916 il s'est fait une fracture du médius, qui a intéressé l'articulation phalango-phalangienne, et dont il est resté une ankylose complète.

Sur la face dorsale de la main droite se détachent des masses volumineuses, dont l'une, particulièrement importante, siège à la base de l'index : c'est une masse irrégulière,

légèrement ramollie en son centre, du volume d'une noix environ, et un peu mobile sur les plans profonds. Il s'agit d'un tophus.

D'autres tophi se retrouvent, d'ailleurs, au niveau du tiers antérieur de la face dorsale de la main, sur le quatrième métacarpien, mais beaucoup moin volumineux que le précédent.

Au niveau du poignet droit, l'articulation se montre à peu près complètement ankylosée ; les mouvements de flexion et d'extension n'ont que très peu d'amplitude.

Au coude droit, les mouvements sont normaux, mais l'olécrâne est le siège d'un gros tophus irrégulier, ramolli en son centre. Au niveau de ce tophus, la peau est violacée, et nous remarquons, à son sommet, l'existence d'une petite cicatrice un peu déprimée

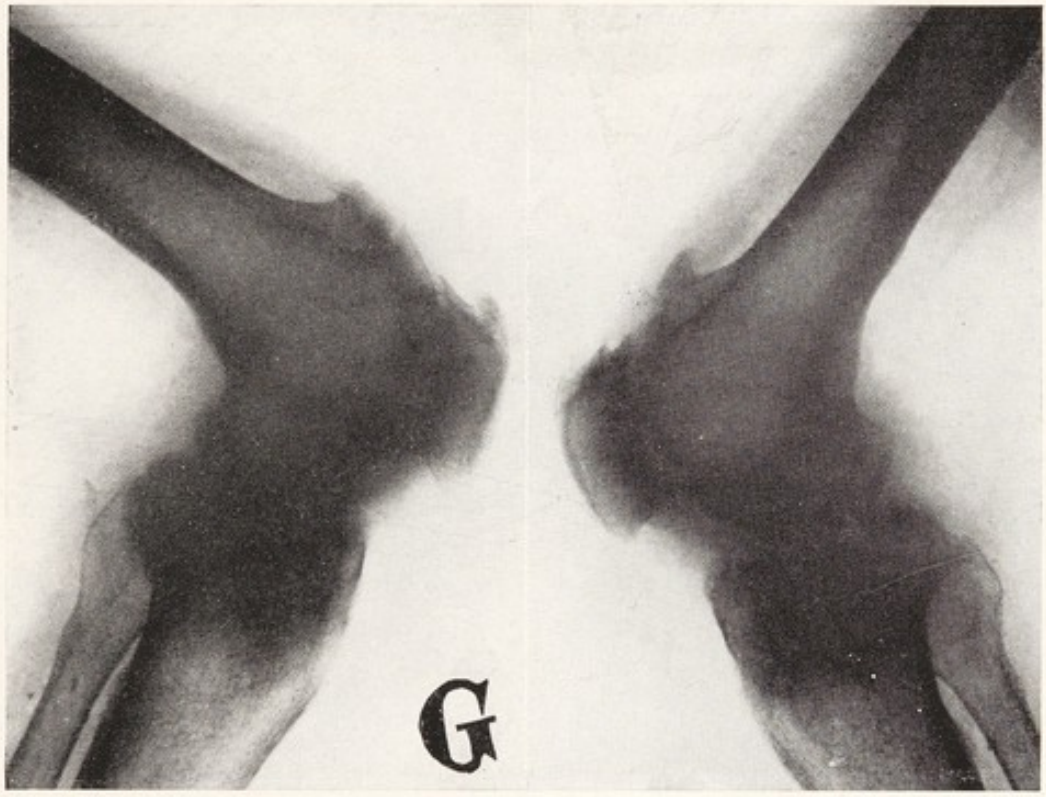


Fig. 169. — Goutte chronique. Radiographie des deux genoux montrant les exostoses et la symphyse articulaire (obs. III).

d'ulcération par où s'est produite, il y a un an et demi, l'évacuation de ce tophus, sous forme d'un liquide crayeux.

La main gauche présente des déformations encore plus marquées que celles de la main droite. Les doigts sont nettement déviés en dehors. L'auriculaire est tuméfié, violacé ; sa peau est tendue, lisse, ne se laissant pas pincer. Sur le bord externe persiste la cicatrice de l'ouverture d'un tophus qui s'est évacué il y a trois semaines. A l'auriculaire, comme à l'annulaire d'ailleurs, les mouvements de flexion et d'extension sont très limités. L'articulation métacarpo-phalangienne de l'index est épaissie, irrégulière, mais il n'existe pas à ce niveau de tophus.

Au poignet gauche, les mouvements de flexion et d'extension sont limités.

Le coude gauche possède une mobilité normale, mais, dans la région de l'olécrâne, nous retrouvons encore une tuméfaction violacée, arrondie, de la grosseur d'une petite mandarine, de surface irrégulière, de consistance inégale, mais non mobile sur l'olécrâne : il s'agit encore d'un tophus.

Aux membres inférieurs, les deux genoux sont en flexion permanente, sans que le malade ne puisse parvenir à les étendre davantage. Lorsque nous tentons de réduire

cette attitude, notre manœuvre réveille, à cet endroit, de vives douleurs. La déformation des genoux est très marquée, sensiblement symétrique, et porte principalement sur la partie inférieure du condyle interne et du plateau tibial interne, tous deux très augmentés de volume et irréguliers. Au niveau de l'articulation tibio-tarsienne, les mouvements de flexion et d'extension sont possibles. Au niveau des malléoles internes existe un épaississement plus marqué. Enfin, les gros orteils sont déviés en halux valgus, et les autres chevauchent les uns sur les autres.

Par ailleurs, l'état général du malade n'est pas mauvais :

L'examen neurologique reste négatif ;

L'examen pulmonaire ne révèle rien d'anormal, et l'appareil cardio-vasculaire se montre, en somme, normal : le pouls est à 70, la tension artérielle à 14-9.

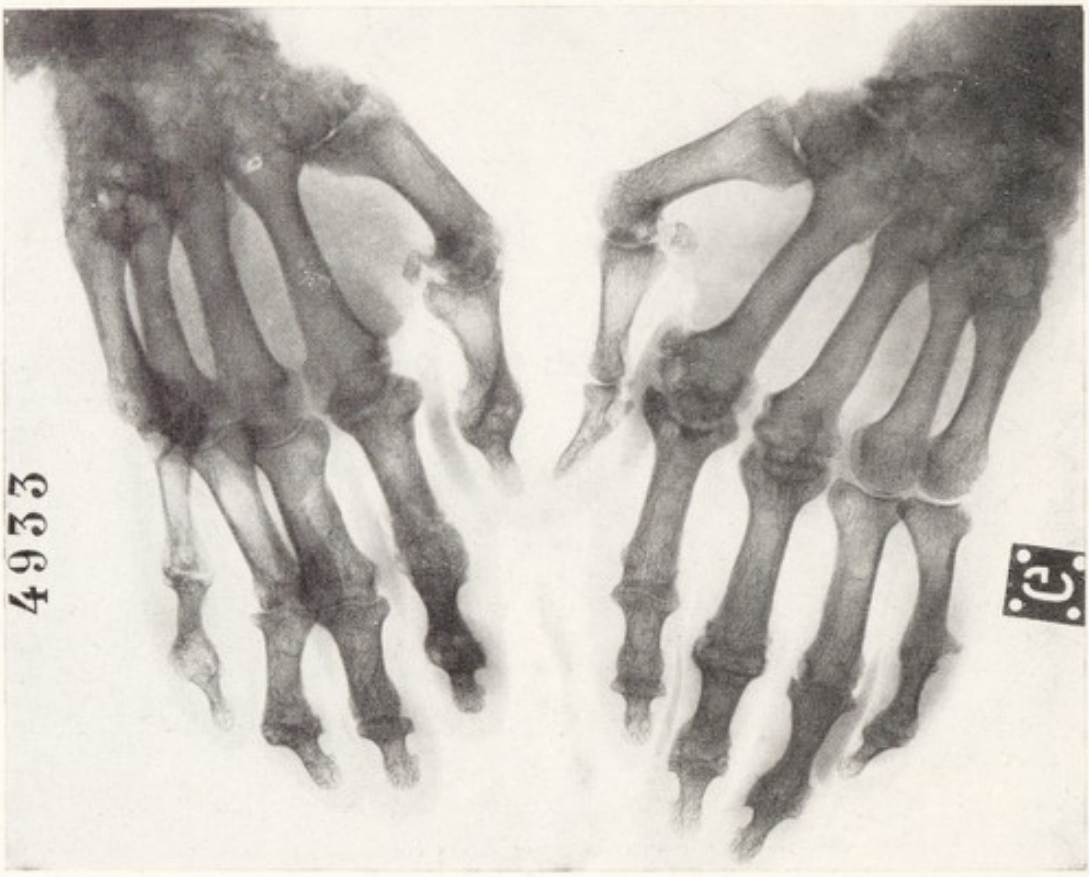


Fig. 170. — Goutte chronique. Radiographie des deux mains montrant les exostoses, les boursouflements osseux, les ankyloses et les zones de raréfaction (obs. III).

Le foie n'est pas accessible à la palpation, la rate non percutable.

L'examen des urines ne révèle ni sucre, ni albumine.

Ces lésions articulaires sont l'aboutissant d'une histoire de goutteux des plus évidentes et des plus intéressantes :

C'est en 1925 que survient la première crise : la veille, le malade était tout à fait bien, lorsque, dans la nuit, vers une heure du matin, il se réveille en sursaut, en proie à de violentes douleurs qui siègent au niveau du gros orteil droit : tout son orteil le fait souffrir, avec une légère prédominance au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne ; il est rouge et très augmenté de volume. La douleur dure une dizaine de jours ; elle gêne considérablement la marche, sans obliger, cependant, le séjour au lit. Dix à douze jours plus tard, la douleur disparaît, et le malade se trouve entièrement guéri.

A partir de 1935, le malade voit lentement ses articulations se prendre les unes après les autres : elles se déforment, les doigts s'ankylosent progressivement, surtout au niveau

de la main droite ; puis c'est une douleur qui apparaît au niveau du talon, qui devient très rouge et augmente de volume : il s'ouvre bientôt, laissant s'écouler un liquide épais, crémeux, blanchâtre et granuleux, comme du sable.

Le même phénomène se produit une ou deux fois au niveau du coude, à l'annulaire et à l'auriculaire de la main gauche. Le malade liquéfie, évacue, en somme, ces tophi, et ceci sans aucune manifestation infectieuse.

Vers 1938-1939, il remarque une certaine gêne fonctionnelle à la marche ; cependant, il continue de circuler et d'assurer son travail. Bientôt, les crises s'espacent, disparaissent, mais la gêne s'accentue ; depuis un mois environ, le malade doit rester chez lui, se traînant de son lit à un fauteuil : ses genoux, très douloureux, se déforment et s'ankylosent progressivement, rendant toute marche impossible. C'est devant cette aggravation persistante, devant l'inefficacité de toute thérapeutique que son médecin l'envoie à l'hôpital.

Il s'agit, en somme, d'une *histoire de goutteux typique*, que signent suffisamment les manifestations douloureuses de la métatarso-phalangienne.

Dans un cas pareil, les EXAMENS DE LABORATOIRE n'ont plus guère d'intérêt pour le diagnostic ; rappelons-les seulement brièvement :

L'azotémie est à 0^{gr},70 ;

L'uricémie à 0^{gr},13 ;

La calcémie au-dessous du taux normal, à 86 milligrammes ;

Le phosphore à 40 milligrammes p. 1 000.

L'*examen radiologique* des articulations révèle l'importance des lésions dégénératives osseuses, siégeant au niveau des extrémités des mains et des orteils ; sur certaines de ces phalanges, se détachent nettement des taches claires, plus ou moins marquées, au niveau des épiphyses, et même, au niveau d'un os, une déformation typique en hallebarde. Les interlignes articulaires ont complètement disparu ; la rotule présente des végétations ostéophytiques, de même que les extrémités des fémurs. La lésion de désintégration articulaire, ou d'ostéite dégénérative, est donc très accusée (v. fig. 169-170).

DIAGNOSTIC. — Le *diagnostic* d'un malade de cet ordre ne saurait être discuté lorsqu'on ne possède pas tous les renseignements que nous avions à notre disposition.

Au premier abord, on pourrait, en effet, envisager un certain nombre de diagnostics :

Un *rhumatisme déformant de Charcot*, par exemple : mais, dans cette affection, si les lésions articulaires sont beaucoup plus atrophiques, pourrait-on dire, les articulations sont beaucoup moins tuméfiées. (La main se dévie en coup de vent.) Il n'y a surtout pas, dans les antécédents, ces poussées si caractéristiques des goutteux, leur intensité, leur horaire, leur siège, leur évolution.

L'aspect des *nodosités d'Heberden* est assez particulier pour ne pas prêter à confusion : ces nodosités siègent, sous la forme de deux saillies, à la base de la dernière phalange des doigts ; ces petites tumeurs, dures, symétriques, sont à l'origine d'une déformation des doigts très spéciale.

Les *nodosités de Bouchard* ont leur siège plus haut : sur l'articulation phalangienne ; elles se traduisent par une double tuméfaction latérale, dure, et, d'après leur auteur, en rapport avec des troubles dyspeptiques.

Tenons compte du fait, aussi, que les *xanthomes* peuvent déterminer dans certains cas une transparence de la peau, beurre frais, très semblable à celle qui apparaît au niveau de certains tophi. Mais les xanthomes sont

des plaques d'infiltration dermique, des coudes, de l'angle interne des paupières (xanthélasma). Rarement la xanthome est tumoral comme le tophus.

Enfin, il existe des *concrétions calcaires sous-cutanées*, véritables tumeurs, dures, multiples, du tissu cellulaire sous-cutané, attribuables à une calcose et connues sous le nom de goutte calcaire. Ces tumeurs rappellent parfois étrangement l'aspect du tophus, peuvent s'ulcérer et se cicatriser comme lui, et contiennent un liquide laiteux, surtout composé de chaux. Leurs sièges sont généralement les extrémités distales, doigts et face inférieure des jambes. Lorsqu'elles sont isolées, nous avons le type décrit par Cornil-Milian ; lorsqu'elles sont associées à de la sclérodermie, c'est le syndrome de Thibierge-Weissenbach. Enfin, Garcin a signalé leur association possible avec un syndrome de Raynaud. Dans tous ces cas, d'ailleurs, les concrétions calcaires sous-cutanées gardent une consistance dure et n'offrent pas cette sensation de mollesse et de liquéfaction centrale si particulière aux tophi.

DESCRIPTION DU TOPHUS. — Le tophus est une complication de la goutte, dont la fréquence serait de 45 cas pour 500 goutteux, d'après Scudamore, et de 20 p. 1 000 si l'on en croit Lecorché.

Son *évolution* marque généralement deux étapes bien distinctes :

Il s'agit, d'abord, d'une tuméfaction locale, rouge, fluctuante, dont la ponction retire un liquide blanc, légèrement crémeux, contenant des leucocytes polynucléaires et des lymphocytes. Puis la tuméfaction se décongestionne, se concrétise et, en six ou huit semaines, prend un aspect dur et consistant : c'est alors le véritable tophus. Celui-ci n'apparaît donc que lentement, par densification de la lésion primitive.

Ses *sièges* : ce sont généralement la face dorsale du carpe, les doigts, les gaines tendineuses de l'olécrâne et du bord libre de l'oreille.

Suivant ces localisations, le *type* du tophus diffère :

1° *Le petit tophus.* A l'oreille, plus exactement au niveau de l'hellix, ce sont de très petits nodules sous-cutanés, de la grosseur d'un pois, d'une teinte beurre frais, uniques ou multiples, mobiles, non douloureux, d'évacuation facile.

2° *Le gros tophus.* C'est celui qui se développe à la face dorsale de la main, ou au niveau de l'olécrâne : la masse, alors, est beaucoup plus considérable et va du volume d'un noyau de cerise jusqu'à atteindre le volume d'une noix. Elle est plus ou moins molle, quelquefois un peu fluctuante, surtout dans le cas de tophus de l'olécrâne ; l'ouverture en est fréquente, elle aboutit à l'évacuation d'une substance crémeuse, contenant du calcium et de l'acide urique, puis est suivie d'une guérison qui se fait le plus souvent, comme l'avait signalé Chauffard, sans qu'il se produise de suppuration.

3° *Les tophi multiples.* Au niveau des doigts, les tophi se multiplient, parfois, à tel point qu'ils déterminent une déformation typique de la

goutte, connue sous le nom de *main en botte de panais* de Garrod, quoique la comparaison ne soit pas rigoureusement exacte, la botte de panais n'offrant jamais les irrégularités globuleuses aux doigts soufflés de la goutte à tophus. L'association des tophi et des déformations articulaires de rhumatisme goutteux donne à la main un aspect bien caractéristique. Est-il utile de rappeler, à ce propos, l'observation classique de ce lord anglais qui, jouant aux cartes, rayait le tapis de jeu avec les tophi de ses doigts ? Ou de cet autre joueur qui extrayait de ses doigts des masses crayeuses qui lui servaient à inscrire ses gains ?... Ces comparaisons vous font souvenir que ces tophi peuvent s'ulcérer et découvrir leur masse crayeuse.

4° A ces tophi ostéo-articulaires s'oppose le *tophus para-articulaire* : tophus tendineux du tendon d'Achille, si bien décrit par Paillard (de Vittel), qui envahit la région du tendon, pris, alors, en masse, et entraîne des troubles importants de la marche : gêne de la marche ordinaire, gêne de la marche sur la pointe des pieds, gêne localisée dans le port des chaussures.

5° Les *tophi diffus* se présentent sous deux formes différentes : soit sous la forme de dépôts en plaques à la face palmaire des doigts, ou à la paume et à la plante du pied, soit de *cellulite goutteuse*, formée de poussières de tophi ou lithopexie en miniature de Paillard, qui intéresse, d'une façon prédominante, certaines régions.

La signature de la nature goutteuse des lésions est apportée par l'**examen radiologique.** La lésion caractéristique consiste dans ces taches claires des extrémités des orteils dont nous avons déjà parlé, qui, lorsqu'elles sont latérales, entraînent la déformation en hallebarde. En général, en plus, les os présentent une raréfaction osseuse avoisinante.

Il faut savoir, d'ailleurs, que ces taches ne sont pas tout à fait caractéristiques de la goutte. On peut les observer, quoique sous une forme plus discrète, dans le rhumatisme chronique, plus diffuse, au contraire, comme dans la maladie de Recklinghausen, et plus objective, sans lésions articulaires, dans les sarcoïdes de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann.

Procédons à l'**examen chimique** de ce tophus :

Nous y retrouvons à la fois de l'acide urique, du cholestérol et de la chaux : pour Minkovski, 49,7 p. 100 d'acide urique, 11 p. 100 de chaux ; pour Chauffard et Grigaut, 63 d'acide urique et 10 de cholestérol. En réalité, la proportion d'acide urique se montre assez variable, mais le taux de cholestérol reste, d'après ces auteurs, constant.

La *constitution histologique* du tophus a été particulièrement bien étudiée par Chauffard et ses élèves, Wolf, Troisier et Grigaut. Le centre du tophus est formé d'une masse dans laquelle se retrouve du cholestérol, entouré d'une bordure d'aiguilles uratiques ; autour de ce centre se dispose une enveloppe à grandes réactions giganto-cellulaires ; enfin, extérieurement, c'est la limite conjonctive, formée encore d'aiguilles uratiques

et d'une réaction lymphoconjonctive et réticulaire. Chauffard insistait sur l'absence de réaction inflammatoire et l'absence de nécrose.

DÉTERMINISME DU TOPHUS. — Dans ces temps derniers, on a longuement discuté le *délerminisme* de ces tophi. Deux théories principales se partagent les suffrages des auteurs :

1° La *théorie du dépôt*, défendue par Chauffard et ses élèves, se base sur la présence, dans le milieu circulant des goutteux, d'une quantité anormalement élevée d'acide urique et de cholestérol. Le tophus ne serait, alors, qu'une localisation, qu'un dépôt local de ces différents éléments du milieu humoral. Mais, à cette théorie, beaucoup d'auteurs répondent par l'inconstance de l'hypercholestérolémie, et l'inconstance du cholestérol dans le tophus lui-même [M. Favre, J.-F. Martin, P.-P. Ravault, Rathery et Conte (1)].

2° Aussi a-t-on tendance, actuellement, à admettre une seconde interprétation, reprise de l'ancienne théorie de la nécrose fibrinoïde d'Ebstein, avec lésion exsudative périphérique, qui expliquerait le tophus par l'apparition d'une véritable dégénérescence centrale fibrinoïde, autour de laquelle se ferait lentement la précipitation uratique dans un processus exsudatif périphérique.

Cette interprétation, défendue par M. P.-Weill, Delarue et Brisset, par Coste, Saenz et Bolgert, par Rathery et Conte, admet, en somme, la précipitation secondaire, autour d'un noyau de nécrose, de substance dont la nature varie suivant les cas, calcaire lorsqu'il s'agit de dépôts crétacés, uratique dans les cas de tophi complets.

La *cause* de cette précipitation locale est encore discutée.

Certes, on peut invoquer, avec Rœssle, un processus d'anaphylaxie ; Widal, Abrami et Joltrain, dans cet ordre d'idées, ont insisté justement sur le fait que les goutteux étaient sensibilisés à l'égard de certains antigènes, qu'il était possible d'obtenir, ainsi, chez eux, une réaction positive à l'égard de certains vins de Bourgogne, auxquels leur goutte est sensible.

D'autre part, certains arguments cliniques plaident en faveur d'une allergie articulaire, à la défense de laquelle s'attachent Coste et Grigaut (2) : nature fluxionnaire de l'attaque de goutte, observation curieuse de Bezançon, M. P.-Weill et de Gennes, où la ponction, puis réinjection de l'épanchement pleural au cours d'une pleurésie se sont comportées comme la cause déterminante d'une poussée articulaire goutteuse.

Dans ces cas, l'organisme semblerait, en somme, sensibilisé à l'égard de certaines substances qui joueraient le rôle de substances déchaînantes de l'attaque de goutte.

Quelle place prend l'acide urique dans l'évolution de l'attaque de goutte,

(1) F. Rathery et Conte, Le tophus goutteux (*La Presse médicale*, 4 septembre 1935, n° 71, p. 1377).

(2) F. Coste et A. Grigaut, Goutte, allergie, uricémie (*La Presse médicale*, 6 novembre 1935, n° 89, p. 1724).

en particulier, et dans la goutte en général ? Au début, à l'époque où Garrod énonçait son interprétation, la rétention rénale d'acide urique semblait prouvée par les faits : diminution de l'uricurie, augmentation de l'uricémie dans l'attaque de goutte ; mais nous avons vu que de nombreuses observations n'ont, depuis, enregistré aucune rétention urique durant l'attaque de goutte.

Gudzent se demande si l'acide urique n'aurait pas une affinité pour les tissus (urato-histéchie), et si la rétention apparente ne serait pas, en réalité, une fixation. Quoi qu'il en soit de ces phénomènes, la raison de la précipitation peut être attribuable à un processus général, la diathèse précipitante de Loeper.

Laissez-moi donc reprendre des idées déjà anciennes que j'exposais dans mon livre des *Traversées*, en 1934, à propos de la fixation allergique des purines : nous savons que, chez le goutteux, la transformation des corps puriques en acide uratique n'est pas toujours parfaite, et que le processus d'oxydation (comme l'avait appelé Schittenhelm) est, en somme, déficient. D'après nous, il se produirait donc, au niveau de l'articulation goutteuse, un dépôt de purines, puis interviendraient les leucocytes, toujours très abondants dans le liquide synovial de cette arthropathie, qui agiraient comme porteurs d'une xanthinoxydase. De leur action résulterait la *cristallisation lente* du tophus, bien tard après l'apparition de la poussée aiguë congestive et de l'attaque de goutte. Dans cette conception, l'acide urique ne se précipite plus que tardivement et n'agit plus comme cause de la goutte. « On pourrait conclure que la goutte est une maladie floculante d'instabilité chimique des purines, et que l'acide urique n'est, en somme, que le déchet terminal de transformation. L'acide urique, c'est le produit « mort » de l'attaque de goutte (1). »

Cette interprétation, que je soutenais en 1934, a été, en partie, acceptée par Coste et Grigaut, qui montrent que non seulement l'hyperuricémie ne joue aucun rôle causal dans le déclenchement de l'accès, mais encore que les accès peuvent être marqués par une baisse de l'hyperuricémie. Cette baisse pourrait traduire le fléchissement de l'effort défensif de l'organisme contre l'encombrement qu'apportent les purines et témoigner indirectement du fait que les purines sont bien les éléments déterminants de la goutte. Ainsi l'acide urique apparaît, en somme, comme l'aboutissement lointain des manifestations goutteuses, son métabolisme constitue en quelque sorte la « voie de garage » du métabolisme des purines.

DIRECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Au point de vue général, de ces notions découlent quelques directives thérapeutiques qui s'inspireront de la nocivité des corps puriques.

(1) N. Fiessinger, *Physio-pathologie des traversées chimiques et bactériennes*, Masson, édit., 1934, p. 75.

Et d'abord, à l'égard des *purines endogènes* : éviter les fatigues, les diètes sévères, les régimes mal établis, qui, en débilitant les malades, peuvent multiplier les attaques de goutte, au lieu de les espacer.

A l'égard des *purines exogènes* : proscription des intérieurs, des abats, du ris de veau, de la gélatine, des cervelles, du thé, du café, du cacao, des lentilles, des petits pois.

Ces premières mesures prises, il sera indispensable d'activer l'*alcalinisation* générale, grâce à des régimes méthodiques ou à des cures hydrominérales, et de *faciliter la diurèse* par les cures de lavage.

Enfin, n'oublions pas que, dans la goutte, il *faut activer* les combustions tissulaires par une vie musculaire, de la marche, de la gymnastique, de l'aération, et même, s'il est utile, en recourant à l'oxygénothérapie.

La médication de l'état goutteux se base, donc, sur ces notions générales : éviter la production des purines et leur accumulation au niveau des articulations, ne pas s'attacher particulièrement à l'acide urique lui-même, qui, dans la goutte, n'est qu'un élément terminal, sans réelle importance dans la pathogénie ni des manifestations aiguës, ni des manifestations chroniques.

LA GOUTTE PAUVRE [1]

A la goutte riche, celle des excès alimentaires et de la fortune, nous opposerons la goutte pauvre de la clientèle hospitalière, beaucoup plus rare d'ailleurs, mais d'autant plus intéressante à étudier que les moyens d'investigation y occupent une place primordiale du fait de l'absence des antécédents si spéciaux que nous avons signalés à propos de la goutte riche.

Parmi ces gouttes pauvres, il faut distinguer deux grands types : la goutte hétéro-toxique et la goutte auto-toxique.

LA GOUTTE HÉTÉRO-TOXIQUE
LA GOUTTE SATURNINE

Quoique devenue très rare de nos jours, en raison des mesures d'hygiène prises à l'égard de l'emploi des sels de plomb dans la peinture, la *goutte saturnine* reste encore la plus importante et la plus typique des gouttes hétéro-toxiques.

Décrite pour la première fois par W. Musgrave, puis par Barlow et Tood, la goutte saturnine fut fort bien étudiée par Garrod, qui, après en avoir donné en 1854 une description aujourd'hui classique, signale, en 1870, que, sur 100 goutteux soignés à l'hôpital, 33 sont empoisonnés par le plomb. Dans son *Traité de la Goulle*, publié en 1890, où il rapporte les observations de 136 cas de goutte suivis à l'hôpital, Dyce Duckworth (2) évalue à 18 p. 100 le nombre des sujets intoxiqués par le plomb. En France, des constatations similaires ont été rapportées par Charcot en 1868, puis par Lancereaux et d'autres auteurs. Mais les observations françaises n'atteignent jamais l'importance numérique des observations anglaises, et Nobécourt, en 1897, ne parvient à en enregistrer que 17 cas. En Allemagne, la goutte saturnine est tout aussi exceptionnelle qu'en France.

Cette affection frappe surtout les peintres en bâtiment, plus rarement les plombiers et les imprimeurs, vers l'âge de trente à trente-cinq ans. Elle apparaît généralement après une période d'intoxication saturnine qui peut s'être accompagnée de coliques de plomb, mais presque toujours de l'apparition d'un liséré de Burton. Les sujets sont déjà anémiés, fati-

(1) Leçon du 17 avril 1943.
(2) Sir Dyce DUCKWORTH, *A Trealise on Goul*, 1890.

gués, lorsque brusquement ils font une attaque de goutte typique, localisée à l'articulation métatarso-phalangienne. Cependant, dès le début de son évolution, cette goutte saturnine a, pour se distinguer, quelques caractères spéciaux :

La répétition fréquente des accès ;

La généralisation rapide des arthrites ;

La fréquence de la néphrite chronique ;

Le passage facile à la chronicité, et enfin la rareté des tophi.

L'uricémie y est fréquente, comme le signalait déjà Garrod.

Cette goutte saturnine a été attribuée par Garrod à la rétention d'acide urique, par Murchison à un mauvais fonctionnement du foie, par Bouchard, en France, à un ralentissement de la nutrition. Tout ce que l'on peut affirmer, c'est qu'il est exceptionnel que l'intoxication saturnine intervienne seule à l'origine de la goutte : des *conditions spéciales de terrain*, où peuvent intervenir l'hérédité d'une part, l'alimentation de l'autre, doivent être réunies. Ch. Fiessinger signalait déjà, il y a longtemps, dans une étude sur le saturnisme des lapidaires du haut Jura, que ces sujets, dont l'alimentation était, alors, particulièrement réduite en viande, ne présentaient jamais de goutte saturnine, contrairement aux peintres en bâtiment de la région parisienne. L'alimentation joue donc un rôle certain dans le déterminisme de cette goutte, en apparence pauvre, et les deux observations que nous allons rapporter maintenant viennent confirmer cette manière de voir.

OBSERVATION I Dans notre première observation, il s'agit d'un homme de soixante-quinze ans, ancien peintre en bâtiment, retraité depuis seize ans, et qui, d'ailleurs, n'accuse, au cours de sa vie professionnelle, que de rares manifestations toxiques.

En 1939, à l'occasion d'un séjour à l'hôpital motivé par des vertiges et des étourdissements, on découvre, chez lui, des signes importants d'hypertension artérielle, l'existence d'un bruit de galop et d'un souffle diastolique de la base, témoignages incontestables d'une lésion artérielle.

Puis, le 15 novembre 1941, il fait une appendicite, pour laquelle il est opéré d'urgence à la maison de retraite d'Auteuil. A la suite de cette intervention, s'établit une constipation rebelle, accompagnée de prurit anal, qui amène le sujet à venir consulter à l'Hôtel-Dieu.

Lorsque nous le voyons, le 20 janvier 1942, c'est un sujet fatigué, qui se plaint de constipation, de prurit et d'insomnie. Sa tension artérielle est à 21-10. Il présente un souffle systolique et un souffle diastolique au niveau de la base du cœur. Pas d'albumine dans les urines.

Symptomatologie assez classique du vieillard scléreux avec constipation hypotonique, en somme, et qui n'a, par elle-même, aucun caractère spécial, quand, quelques jours plus tard, brusquement, ce sujet présente, au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne, une tuméfaction rouge-pivoine douloureuse qui nous paraît rentrer indiscutablement dans le cadre des manifestations goutteuses. Une légère température accompagne cette première poussée articulaire, bientôt suivie par d'autres plus légères, localisées au niveau du cou-de pied et qu'efface rapidement un traitement par la teinture de colchique.

Un certain nombre d'examens de laboratoire, faits à cette époque, viennent confir-

mer le diagnostic de goutte. C'est d'abord l'uricémie à 105 milligrammes ; l'azotémie est normale à 0gr,35 ; le Wassermann est négatif.

En somme, il s'agit d'un artérioscléreux atteint de lésions cardiaques complexes qui, à l'occasion d'une constipation accidentelle, a présenté, pour la première fois, et seize ans après la cessation de son métier de peintre en bâtiment, une attaque de goutte. Cette attaque de goutte, rien ne peut l'expliquer : aucun écart de régime, aucun surmenage digestif antérieur : nous devons donc la considérer comme une attaque saturnine, mais de retentissement très lointain, puisque, si nous cherchons, à l'examen de ce malade, les symptômes coexistants, nous ne constatons ni liséré de Burton, ni anémie prononcée, ni présence d'érythrocytes ponctués. L'uricémie est le seul symptôme en faveur de la nature goutteuse, et le diagnostic reste, de ce fait, encore légèrement douteux.

OBSERVATION II Notre deuxième observation se rapporte encore à un peintre en bâtiment, âgé de cinquante-deux ans, qui entre dans le service, le 28 octobre 1940, pour une hématémèse de moyenne importance.

En interrogeant ses antécédents, nous y découvrons deux syndromes principaux : un syndrome digestif et un syndrome goutteux.

Le *syndrome digestif*, qui remonte à près de vingt ans, s'est manifesté dès le début par des douleurs à type de brûlures, apparaissant trois à quatre heures après les repas, et par des symptômes dont l'ensemble répond assez bien à des manifestations ulcéreuses gastriques : poussées aiguës, suivies de périodes d'accalmie assez longues, puis rechutes nouvelles, jusqu'au jour où, brusquement, se produit une gastrorragie.

Le *syndrome goutteux* est très net. Notre malade est un gros mangeur, dont le père a été atteint de goutte, et qui, dès l'âge de dix-huit ans, au début de son apprentissage de peintre en bâtiment, présente des symptômes douloureux articulaires, dont le siège, au niveau du gros orteil gauche, autorise un diagnostic de goutte. Depuis cette époque, et assez régulièrement tous les trois ou quatre ans, surviennent des poussées articulaires douloureuses, toujours localisées à leur début aux gros orteils, mais qui gagnent rapidement le cou-de-pied, le genou et enfin toutes les articulations du membre inférieur. Cette attaque présente tous les caractères que nous avons signalés à propos des gouttes poly-articulaires.

A l'heure actuelle, nous n'avons à signaler aucune manifestation goutteuse en évolution. Cependant, le malade présente une disparition des méplats du genou et une perte de souplesse des articulations. A la palpation, nous constatons une très légère hydarthrose au niveau du genou gauche.

Mis en alerte par la symptomatologie gastrique du sujet, nous demandons, le 2 novembre 1940, un examen radiographique : il révèle une lésion ulcéreuse incontestable de la région du bulbe.

Les autres arguments que nous possédons alors sont les suivants :

Cholestérol, 1gr,50 ; azote aminé libre, 37 milligrammes ; azote polypeptidique, 67 milligrammes, donc normal.

L'examen du sang affirme une légère anémie :

Globules rouges, 3 210 000 ; globules blancs, 7 520 ; hémoglobine, 74 p. 100 ; valeur globulaire, 1,1.

Polynucléaires neutrophiles, 85 ; éosinophiles, 3 ; basophiles, 0 ; lymphocytes, 2 ; grands lymphocytes, 4 ; monocytes, 6.

Le 4 novembre 1940, un autre examen de sang permet d'enregistrer une azotémie à 0gr,72 — qui subit, d'ailleurs, une poussée passagère le 12 novembre 1940, à 1gr,05 — et une uricémie à 0gr,118. Cette azotémie passagère sans albuminurie semble bien la conséquence de l'importance de la gastrorragie, car elle disparaît le 16 novembre. Le 28 novembre, l'azotémie est à 0gr,60 ; l'uricémie est à 170 milligrammes.

Le 30 novembre 1940, le sujet est opéré d'un ulcus cicatriciel dans la partie antérieure du bulbe ; l'intervention consiste en une gastrectomie.

Le 9 décembre, l'azotémie est à 0gr,61. Mais, le 19 décembre, le malade présente brusquement une *attaque de goutte*, localisée aux deux gros orteils et au genou gauche ; la symptomatologie est des plus évidentes ; le genou est globuleux, les méplats sont effacés, des reliefs surajoutés apparaissent au niveau des culs-de-sac supérieurs ; la peau est blanche ; les veines ne sont pas distendues ; la température locale est légèrement plus élevée qu'au genou droit. L'acide urique dans le liquide articulaire ne dépasse pas, le 17 décembre 1940, le taux de 105, puis une uricémie de 0,185 le 19 décembre 1940.

Le 3 janvier 1941, l'articulation du genou est redevenue complètement indolore, et le malade va mieux ; le 15 janvier, il est en voie de guérison.

Il a donc fait incontestablement une attaque de goutte, que traduit, le 19 décembre, une uricémie à 0gr,185 ; à cette même date, l'azotémie est à 0gr,90.

Le 16 janvier 1942, un dosage d'acide urique dans le liquide retiré du genou par ponction apporte le chiffre de 0gr,10.

Signalons que, le 3 janvier, le cholestérol était à 1gr,50, l'azotémie à 0gr,70, l'uricémie à 118 milligrammes. Les globules rouges atteignaient 3 210 000 ; les leucocytes, 7 520 ; la valeur globulaire était égale à 1. L'acide urique articulaire est donc, le 16 janvier, nettement inférieur de 18 milligrammes à l'uricémie, comme, le 17 décembre, il était inférieur de 80 milligrammes.

En somme, ce sujet a présenté une légère poussée azotémique à la suite d'hémorragie, puis de son intervention chirurgicale ; par contre, son uricémie est restée toujours au même taux, et cependant il a fait, entre temps, une poussée très nette de goutte qui a été déterminée, en quelque sorte, par l'intervention chirurgicale : fait qui n'est pas rare et que nous avions déjà signalé au cours de la goutte riche. Le liquide articulaire du genou, examiné à deux reprises, a toujours été inférieur au taux d'acide urique sanguin.

Ce second malade ne présente pas plus que le premier des symptômes qui permettent d'affirmer nettement que, quoique peintre en bâtiment, il ait fait une goutte saturnine : d'une part, il est en chômage depuis longtemps et n'a pu être intoxiqué récemment par les sels de plomb, n'utilisant depuis longtemps que des blancs de zinc ; d'autre part, son anémie, quoique indéniable, n'a pas un caractère assez prononcé pour qu'on puisse parler d'anémie hypochrome saturnine. L'examen du sang ne révèle pas, par ailleurs, la présence d'érythrocytes ponctués. Le seul symptôme de goutte réside dans l'uricémie ; le seul symptôme de saturnisme, dans la profession ancienne du malade.

De ces deux observations, nous devons donc conclure qu'il est possible d'observer, sous l'effet de la profession, une prédisposition nette aux manifestations goutteuses, déterminées, d'autre part, par une disposition acquise ou héréditaire. Ces faits confirment entièrement les constatations des médecins anglais.

Nous venons ainsi de voir que, dans la goutte saturnine, le terrain, l'alimentation et l'hérédité jouaient un rôle important dans le déterminisme de la maladie. Dans les autres goutte, il va en être de la même façon.

LA GOUTTE AUTO-TOXIQUE, LA GOUTTE PAUVRE DES AFFECTIONS SANGUINES

1° **ICTÈRE HÉMOLYTIQUE FAMILIAL.** — J'ai eu l'occasion, en 1941, de rapporter avec mon chef de clinique, M. Roux (1), deux observations de goutte au cours de l'ictère hémolytique, type Minkowski-Chauffard.

Le bouleversement qu'apportent à l'équilibre hématique les stigmates de l'hémolyse, qu'ils soient précurseurs comme la microsphérocytose et la fragilité globulaire, consécutifs comme l'anémie, la réticulocytose, l'ictère bilirubinique et les troubles du développement osseux, ou trophiques comme les ulcères de jambe, constitue la caractéristique des ictères hémolytiques familiaux ou maladie de Minkowski-Chauffard. Nous avons signalé, en plus de ces faits connus, la notion certaine chez ces malades d'un trouble du métabolisme urique.

Avant que l'ictère chronique familial ne fût classé comme un ictère d'origine hémolytique, bien avant que les techniques chimiques aient permis de doser l'uricémie, on avait rapporté des faits de goutte au cours des ictères chroniques acholuriques. En 1900, A. Gilbert, J. Castaigne et P. Lereboullet signalent dans l'ictère familial des douleurs arthralgiques. En 1903, A. Gilbert et Lereboullet rapportent un cas de goutte typique au cours d'un ictère splénomégalique et un autre au cours d'un ictère familial ; en 1904, Lortat-Jacob et Sabareanu décrivent une goutte polyarticulaire dans un ictère chronique acholurique splénomégalique remontant à la naissance. Et, en 1907, sous l'inspiration de P. Lereboullet, Georges Vaury réunit dans sa thèse ces différentes observations de goutte, qu'il joint à trois observations de Moxon rapportées par Murchison. Il n'est pas douteux que, de ces faits, la plupart rentrent dans le cadre des ictères, que plus tard Minkowski d'abord, au point de vue clinique, et Chauffard ensuite, au point de vue hématologique, classèrent sous le terme générique d'ictères hémolytiques familiaux.

Grâce aux critères hématiques, une classification est facile actuellement, et on découvre que, sans que l'on puisse invoquer une raison héréditaire ou acquise, l'adulte atteint d'ictère hémolytique familial peut présenter des attaques de goutte. Nous en avons réuni récemment deux observations :

M. Mat..., âgé de cinquante-sept ans, imprimeur, présente depuis son enfance un ictère hémolytique typique avec splénomégalie et ulcérations rebelles et récidivantes des membres inférieurs.

Son syndrome sanguin consiste en :

Une anémie : globules rouges, 3 140 000 ; hémoglobine, 50 p. 100 ; valeur globulaire, 0,7 ; microsphérocytose ; globules blancs, 8 800 avec 75 p. 100 de polynucléaires neutrophiles ; 2 p. 100 de polynucléaires basophiles ; 7 p. 100 de lymphocytes ; 9 p. 100

(1) N. Fiessinger et M. Roux, La goutte et l'uricémie des ictères hémolytiques familiaux (*Bull. de l'Acad. de médecine*, séance du 24 juin 1941, **124**, n° 23, p. 659).

de grands lymphocytes ; 4 p. 100 de monocytes ; 3 p. 100 de métamyélocytes ; hématies nucléées, 3 p. 100 ; réticulocytes, 28 p. 100 ; résistance globulaire, $H^1 > 70$; H^2, 70 ; H^3, 53.

Un ictère : bilirubinémie directe, 34 milligrammes ; indirecte, 40 milligrammes ; urobilinurie sans bilirubinurie et sans cholalurie.

Une hypocholestérolémie à 0gr,93.

Un myélogramme fait observer une moelle érythroblastique.

Ce syndrome hépatique réunit tous les caractères de l'ictère hémolytique familial : 1° l'anémie hypochrome ; 2° la microsphérocytose ; 3° la réticulocytose ; 4° la fragilité globulaire ; 5° la bilirubinémie indirecte et l'hypocholestérolémie.

Depuis trois ans, ce malade se plaint d'accès de goutte apparaissant aux deux pieds, au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil. Ces accès sont très douloureux, typiques dans leur chronologie et s'accompagnent d'une tuméfaction rouge de l'article. Ils durent cinq à huit jours et surviennent chaque année, entre les mois de mars et de mai.

Entré dans notre service le 31 mars 1941 pour une poussée d'insuffisance ventriculaire gauche au cours d'une néphrite congestive, notre malade, en pleine période d'amélioration de son état cardiaque, fait, le 3 avril, une attaque de goutte typique au niveau de la première articulation métatarso-phalangienne du pied gauche. Localement, la région est rouge, lisse, tendue. La douleur y est très vive, prédomine la nuit pour diminuer au lever du jour. Il n'existe de tophi goutteux en aucune région. L'accès disparaît lentement après cinq à six jours sans aucune séquelle.

L'uricémie est de 0gr,130 par litre.

Voilà donc un malade atteint d'ictère hémolytique familial qui fait, sans autre raison que sa maladie, des attaques de goutte. Il ne s'agit ni d'un gros mangeur, ni d'un buveur. Personne n'a de goutte dans sa famille et, bien qu'il soit imprimeur, il ne présente ni coliques de plomb, ni aucun signe clinique ou hématologique de saturnisme. Ce goutteux a une uricémie de 130 milligrammes, donc particulièrement élevée, et, contrairement à un goutteux banal, sa cholestérolémie reste abaissée à 0gr,93, comme c'est habituel dans l'ictère hémolytique familial.

Un autre de nos malades atteint d'ictère hémolytique familial a aussi présenté des attaques de goutte. Il s'agit d'un employé de commerce de cinquante-cinq ans, dont l'observation a été publiée par mes élèves R. Dupuy et M. Engel. L'ictère hémolytique a été découvert chez lui à l'âge de treize ans, et il a présenté des coliques hépatiques qui ont débuté à l'âge de trente ans, puis ont disparu pendant vingt-cinq ans, pour reparaître en 1935.

Cet ictère pâle, splénomégalique, sans décoloration des matières, s'accompagne comme le précédent :

D'une anémie : globules rouges, 2 525 000 ; hémoglobine, 42 p. 100 ; valeur globulaire, 0,90 ; globules blancs, 6 500 avec 76 p. 100 de polynucléaires neutrophiles ; 2 p. 100 de polynucléaires éosinophiles ; 1 p. 100 de lymphocytes ; 17 p. 100 de grands lymphocytes ; 1 p. 100 de monocytes ; 1 p. 100 de myélocytes neutrophiles ; réticulocytes, 20 p. 100 ; résistance globulaire, H^1, 52 ; H^2, 46 ; H^3, 36 ;

D'un ictère : bilirubinémie indirecte à 22mgr,8 ; directe à 8mgr,4 ; urobilinurie sans cholalurie ;

D'une cholestérolémie normale, 1gr,80 par litre.

Depuis quinze ans, il souffre de manifestations articulaires goutteuses généralisées, ayant d'abord siégé au gros orteil gauche, survenant par crises très douloureuses. Il existe, quand nous l'examinons, des déformations articulaires : aux pieds, avec léger

aplatissement de la voûte et élargissement de l'articulation tibio-tarsienne ; aux genoux, avec un élargissement des condyles internes et des plateaux tibiaux ; aux mains, avec déformations des doigts en radis et nodosités d'Heberden. Quelques tophi aux pavillons des oreilles et à la face dorsale des mains et des doigts présentent le caractère typique « beurre frais ».

L'uricémie est de 0^{gr},042 par litre.

Dans cette observation, l'adjonction d'un ictère hépatique, survenu après une colique hépatique, constitue vraisemblablement la raison de la cholestérolémie normale et du taux normal de l'uricémie.

Ainsi, dans une maladie aussi spéciale que l'ictère hémolytique familial, dans laquelle c'est plus un syndrome de déficit qu'un syndrome de pléthore qui se manifeste au point de vue hématologique en général, il est donc possible d'observer un syndrome uricémique avec traductions goutteuses typiques. Certes, il ne s'agit pas de cette goutte floride à importantes séquelles articulaires ou péri-articulaires que constitue la goutte classique. C'est une goutte « pauvre », apparaissant sur un fond anémique. Mais, malgré sa pauvreté, cette goutte peut engendrer, comme chez notre deuxième malade, des tophi typiques.

2° **LEUCÉMIES CHRONIQUES.** — La goutte peut s'observer aux cours des leucémies. On en connaît des exemples au cours des leucémies myéloïdes (Ceconi ; Garcin, chez un leucémique de cinquante ans, après cinq séances de rayons X) ; j'en ai rapporté un exemple avec Fauvet ; leucémies lymphoïdes (Pribram, Gluckmann, Muller, Parker) ; myéloses subleucémiques (Hagedorn, Brunner), et même au cours de lymphomatoses aiguës aleucémiques (Schultz).

Mais Abrami et Lichtwitz, étudiant une vingtaine de ces observations, estiment qu' « il s'agit le plus souvent de sujets âgés, de souche goutteuse, chez lesquels l'hyperuricémie leucémique a précipité une crise que le terrain rendait inévitable ». Cependant, une telle pathogénie n'est pas applicable à tous les cas et, en particulier, elle ne peut pas être envisagée chez le malade que j'ai observé avec Fauvet.

Cette observation peut se résumer en quelques lignes : il s'agit d'une malade de quarante-neuf ans qui entre à l'Hôtel-Dieu le 17 décembre 1940. Elle maigrit depuis quelques mois, se sent fatiguée, mais ce n'est que l'apparition d'un œdème transitoire des membres inférieurs, puis d'un volumineux hématome spontané de la fesse, qui la décide à se faire hospitaliser.

A l'examen, on trouve une hépatomégalie (17 centimètres sur la ligne mamelonnaire) et une splénomégalie importante. Il n'y a d'adénopathies perceptibles dans aucun territoire ganglionnaire. Une numération montre :

Globules rouges	2 040 000	
Globules blancs	520 000	
Polynucléaires neutrophiles	5	p. 100
Lymphocytes	2	—
Myélocytes neutrophiles	90	—
Myélocytes éosinophiles	3	—

Le temps de saignement, le temps de coagulation sont normaux. Il s'agit donc incontestablement d'une leucémie myéloïde, remarquable par le chiffre élevé des globules blancs et par la monotonie de l'étalement du sang, où il y a 93 p. 100 de myélocytes.

L'hématome de la fesse est volumineux et profond : une ponction ramène du sang non coagulé. *Enfin, au pied gauche existe un empâtement léger mais très douloureux, au niveau de la partie moyenne du tarse et à la base du gros orteil.* Cette localisation pourrait faire penser à une crise de goutte un peu atypique, d'autant que l'*uricémie est très élevée à 0gr,22*, l'uricurie à 1gr,98 par litre.

Ces malades ne sont ni grands buveurs, ni grands mangeurs, et leur hérédité est exempte de toute tare goutteuse. Nous soulignons enfin que, chez nos deux hémolytiques (en particulier chez le deuxième, qui présente des tophi typiques), il s'agit bien de goutte vraie et non pas de ces arthrites fluxionnaires sporadiques, de ces arthroses de la racine du gros orteil Costes) qui peuvent être une cause d'erreur avec la goutte. Certes, chez notre premier malade, étant donné que l'accès goutteux coïncide avec une poussée de néphrite congestive avec œdèmes et albuminurie, on peut se demander si l'accès de goutte a pu être déclenché par la néphrite et si, en particulier, se surajoute à l'hyperuricémie de production une hyperuricémie par rétention. Il est difficile d'admettre une semblable interprétation ; notre deuxième observation en est la preuve, de même que la découverte de l'hyperuricémie au cours des autres ictères hémolytiques familiaux.

LES INVESTIGATIONS DANS LA GOUTTE PAUVRE DES AFFECTIONS SANGUINES. — 1° ***L'uricémie de l'ictère hémolytique familial.*** — Après ces constatations, il s'imposait à nous de rechercher dans l'ictère hémolytique familial l'évolution de l'uricémie. Nous résumons les faits de la famille de notre premier malade, avec les degrés de parenté :

Sur ces sept sujets, six s'inscrivent avec des hyperuricémies hautes de 105 à 134 milligrammes par litre : ce sont tous des anémiques avec ictère hémolytique splénomégalique, la résistance globulaire est diminuée, la réticulocytose presque toujours élevée et la sphérocytose plus ou moins marquée. Le septième sujet a une uricémie un peu plus élevée que la normale (66 milligrammes), mais il ne présente aucun signe clinique, aucun stigmate hématologique d'ictère hémolytique.

Or, parmi ces six sujets, *un seul* présente des manifestations goutteuses. Dans l'ictère hémolytique familial, l'uricémie n'est donc pas forcément accompagnée de goutte. La goutte est même exceptionnelle si on la confronte avec la fréquence de l'uricémie.

L'uricurie dans l'ictère hémolytique familial. — Si nous examinons les charges uriques des urines de ces malades, nous les voyons à peu près normales pour tous. On peut donc admettre que, dans l'équilibre où nous les avons observés, ces sujets ne présentaient pas d'hyperuricurie. Le fait n'est cependant pas constant, car Eppinger rapporte deux cas d'ictère

hémolytique familial où l'hyperuricurie fut manifeste, de 1gr,23 à 1gr,70 dans un cas, 1,606 à 1,701 dans le deuxième.

	M. Mor... 57 ans.	Mme Leb... sœur, 65 ans.	F... (Odette), nièce, 23 ans.	M... (Georges), neveu, 27 ans.	L... (Jean), neveu, 18 ans.	M... (Gaston), fils, 34 ans.	M... (Louis), fils, 32 ans.
Ictère	++	++	+	+	++	+	0
Anémie	++	++	+	+	+	++	0
Splénomégalie	++	++	+	+	++	+	0
Bilirubinémie directe	34 mgr.	51 mgr.					
Bilirubinémie indirecte	40 —	32 —	21 mgr 25	40 mgr.	80 mgr.	64 mgr.	2 mgr.
Résistance globulaire :							
H1	> 70	66	56	62	54	52	44
H2	70	64	50	58	44	48	40
H3	53	54	40	44	40	40	34
Cholestérol	0gr,93	0gr,80	1gr,30	0gr,65	0gr,96	1gr,12	1gr,85
Globules rouges	3 140 000	1 740 000	3 581 000	3 280 000	3 710 000	3 681 000	4 110 000
Globules blancs	8 800	12 480	4 900	4 000	7 000	7 400	5 200
Réticulocytes (p. 100)	28	4,2	1,4	4,5	11,5	13,2	0
Sphérocytose	++	++	+	+	+	++	0
Uricémie (milligramme p. 1 000)	130	105	134	110	127	120	66
Uricurie p. 1 000	»	0,46	0,33	0,28	0,96	0,27	0,22
Uricurie par 24 heures	»	0,76					

Influence de la splénectomie sur le mélabolisme urique. — a. *Sur l'uricurie.* — Dans ces deux mêmes cas, Eppinger étudie l'influence de la splénectomie sur l'uricurie.

Cas I.

Dates.	*Quantité d'urine.*	*Acide urique.*
—	—	—
18 mars	780	1,45
19 —	930	1,70
20 —	1 100	1,23
Splénectomie.		
15 mai	1 100	0,07
16 —	980	0,045
17 —	830	0,042
18 —	650	0,026

Cas II.

Dates.	*Quantité d'urine.*	*Acide urique.*
—	—	—
26 mars	855	1,606
27 —	1 020	1,701
28 —	870	1,679
Splénectomie.		
17 mai	340	0,245
18 —	790	0,240
19 —	720	0,255

Dans ces observations, nous voyons la transformation qu'apporte la splénectomie à l'hyperuricurie, qui tombe rapidement à un taux normal.

b. *Sur l'uricémie.* — Cette constatation d'Eppinger nous incita à rechercher le taux de l'uricémie chez un ancien ictère hémolytique familial, Jean Bar..., qui fut splénectomisé le 26 janvier 1935. Ce sujet, qui présente actuellement une santé parfaite et un teint absolument normal, accuse

une légère anémie à 3 801 000 globules rouges, et surtout conserve une diminution de la résistance globulaire à 56, 50, 42 et de la microsphérocytose ; son uricémie est encore élevée et atteint 0gr,100 par litre, et ceci six ans après sa splénectomie.

Il faut donc admettre que cette uricémie des ictères hémolytiques familiaux peut persister après la splénectomie et, par conséquent, n'est pas uniquement en rapport avec le processus d'hémolyse splénique qui apparaît à l'origine de l'ictère.

On peut, tout d'abord, éliminer l'hypothèse qui consisterait à invoquer à l'origine de cette hyperuricémie une simple circonstance fortuite. Sa constance régulière chez tous les membres de cette famille qui présentent le syndrome hémolytique et son absence chez le seul membre indemne suffisent pour en établir la valeur réelle. Et puis reste toujours la possibilité d'observer chez ces malades des manifestations de goutte urique.

Il est donc vraisemblable d'attribuer aux *conditions de l'ictère hémolytique la raison de l'hyperuricémie.* En n'envisageant que l'hyperuricurie, Eppinger invoque l'association au processus d'hémolyse rouge d'un processus d'hémolyse blanche, les globules blancs, avec la fonte de leurs noyaux, apportant les bases puriques nécessaires. Au premier abord, c'est la seule façon d'expliquer le phénomène.

2° ***L'uricémie des leucémies.*** — Or cette hémolyse blanche s'observe au cours des *leucémies.* En effet, chez les myélo-leucémiques, l'hyperuricémie est un fait connu, et Ch. Aubertin a pu observer les chiffres de 0gr,063, 0gr,077, 0gr,086 p. 1 000. Avec J. Fauvet, j'ai même observé un s de leucémie myéloïde au cours duquel l'uricémie s'élevait à 0gr,220 par litre. Par ailleurs, au cours de ces mêmes affections, l'uricurie s'élève couramment au-dessus de 1gr,50 p. 1 000, peut atteindre 3 grammes et même 13gr,31 dans un cas d'Ebstein. Dans la leucémie lymphoïde, l'uricémie est moins fréquente; cependant, avec J. Fauvet, j'ai observé récemment, au cours d'une leucémie lymphoïde avec spléno-adénomégalie en période de réduction radiologique de sa leucocytose, le taux d'uricémie de 0gr,156.

Mais il est à noter qu'il n'y a pas de rapport direct entre l'élimination d'acide urique et le taux des leucocytes au cours de la leucémie. En effet, la quantité d'acide urique est en rapport non avec le nombre des leucocytes en circulation, mais avec le nombre des leucocytes détruits, en fonction même de la destruction des nucléines (Beaujard, Rosenberger). Aussi, une hyperuricémie est-elle souvent rencontrée au cours des leucémies traitées par *radiothérapie* (Béclère, Laubry, Abrami et Lichtwitz), et son absence dans ce cas fait même soupçonner une forme grave radiorésistante (Jugenburg et Tschotschia). Dans le même ordre d'idées, nous avons, dans un cas d'aleucie hémorragique par les sulfamides, trouvé 0mgr,112 d'uricémie.

D'ailleurs, cette goutte « pauvre » a des caractères biologiques spéciaux :

la *cholestérolémie est abaissée* à 0gr,93 par litre chez notre premier malade hémolytique, ce qui est la règle au cours des ictères hémolytiques congénitaux, mais ce qui contraste particulièrement chez ce malade goutteux, dont l'uricémie s'élève à 0gr,130 p. 1 000, puisque, en général, l'hypercholestérolémie est un reflet fidèle de la goutte.

Si, chez notre deuxième malade hémolytique atteint de goutte au cours d'un ictère hémolytique familial, la cholestérolémie et l'uricémie furent normales, c'est que l'adjonction à l'ictère hémolytique d'un ictère hépatique « additionné » avait à la fois élevé le cholestérol et abaissé l'acide urique. En effet, chez les sujets atteints d'ictère dû à la rétention biliaire, l'uricémie est habituellement normale ou diminuée (Chauffard, Brodin et Grigaud ; Alexandresco-Dersca).

3° ***L'uricémie des processus hémolytiques et des anémies.*** — Pour situer la valeur de l'hyperuricémie des ictères hémolytiques familiaux, il est nécessaire de signaler son existence dans certains autres *processus hémolytiques.*

Ainsi, nous l'avons observée au cours d'une septicémie *post partum* à *Perfringens* qui entraîna un ictère hémolytique léger avec anémie durable, sans splénomégalie, et une fragilité globulaire discrète (H^1, 48 ; H^2, 44 ; H^3, 32) ; dans ce cas, l'hyperuricémie s'élevait à 0gr,100 p. 1 000.

On peut encore observer des hyperuricémies au cours des anémies pernicieuses, mais l'hépatothérapie avec son régime riche en purine en constitue la raison principale (Spence ; Davidson et Gulland ; Scars) ; au cours de certaines maladies infectieuses, comme la pneumonie ; au cours des asystolies (Jeanbrau) ; et aussi au cours de certaines tumeurs malignes : nous avons récemment constaté, chez une jeune femme de vingt-huit ans, présentant un cancer de l'estomac, une hyperuricémie considérable à 0gr,274 par litre.

Ainsi, dans certaines de ces maladies, comme dans les leucémies, il est relativement aisé de remonter à l'origine de la désintégration des nucléoprotéines de production endogène ; dans la pneumonie, on conçoit que la protéolyse des exsudats alvéolaires et la leucocytolyse produisent une surcharge en purines ; et, après rœntgenthérapie des leucémies, on sait qu'il y a toujours augmentation de la leucocytolyse.

LES RAISONS DE L'HYPÉRURICÉMIE DE LA GOUTTE PAUVRE

Nous pouvons confondre dans un même groupe le saturnisme, parce que processus toxique entraînant une hémolyse lente avec anémie, et les ictères hémolytiques, leucémies et anémies. Je me suis particulièrement attaché au problème des ictères hémolytiques, mais l'interprétation que j'en ai donnée s'adapte parfaitement aux autres circonstances.

Comment expliquer l'hyperuricémie de l'ictère hémolytique familial ?

D'où vient cet excès de bases puriques ? De quelle destruction cellulaire proviennent les acides nucléiques qui sont à l'origine de l'acide urique ?

Eppinger invoque dans l'ictère hémolytique familial l'association au processus certain d'hémolyse rouge d'un processus hypothétique d'hémolyse blanche. C'est aussi la théorie de Kucharski, qui rapporte le seul cas d'hyperuricémie au cours d'ictère hémolytique congénital que nous ayons retrouvé dans la littérature. Cet auteur suppose, lui aussi, qu'à côté de l'hémolyse existe un processus leucolytique qui libère des purines en excès.

Mais, si l'on adopte une telle manière de voir, c'est admettre que la rate, siège principal de l'hémolyse, est l'organe générateur de ces hyperuricémies. Or l'état actuel de notre malade, splénectomisé et guéri, prouve que, dans l'ictère hémolytique familial, l'uricémie, qui persiste chez lui à 0gr,100, n'est pas en rapport avec l'hémolyse splénique. Comme nous l'avons dit, ce sujet, en effet, malgré l'ablation de sa rate, conserve un sang anormal : fragilité globulaire et sphérocytose persistent, ainsi qu'un certain degré d'hémolyse, comme le prouve l'anémie. Chauffard avait déjà insisté sur le fait que la splénectomie supprime la destruction globulaire, processus splénique, alors qu'elle n'attaque que secondairement et d'une façon très tardive la fragilité globulaire, processus médullaire.

Si l'hyperuricémie n'est pas en rapport avec l'hémolyse splénique, elle peut, du moins, dériver uniquement de la fragilité globulaire qui, elle-même, est le plus souvent d'origine médullaire. Vraisemblablement, l'hyperuricémie correspond donc à l'hyperactivité de la moelle osseuse et à l'instabilité sanguine qui en résulte. Les myélogrammes que nous avons pratiqués au cours de trois ictères hémolytiques familiaux, comme ceux de Debré et leurs collaborateurs, montrent d'ailleurs une hyperactivité médullaire avec réaction érythroblastique. En outre, un travail expérimental de Krafka Jr apporte un fait précis qui éclaire la relation qui unit cette réaction érythroblastique avec l'uricémie : chez un dogue de Dalmatie, cet auteur, provoquant une hémolyse massive par la phénylhydrazine, constate, immédiatement après, que le sang de cet animal contient trois fois plus de réticulocytes et que, dans les urines prélevées les jours suivants, la quantité d'acide urique est deux fois supérieure à celle éliminée avant toute action hémolysante. L'acide urique endogène en excès proviendrait, pour cet auteur, des noyaux expulsés par les normoblastes au moment de la maturation des érythrocytes.

D'après les remarques de R. Debré et M. Lamy, la réaction érythropoïétique destinée à compenser l'hémolyse ne serait pas limitée à la moelle osseuse : des foyers d'érythropoïèse extra-médullaires ont été découverts à l'autopsie ; parfois même des adénomégalies ont été observées au cours de déglobulisation intense : « Véritables métaplasies transformant le tissu lymphoïde des ganglions en tissu myéloïde. » Il est vraisemblable que ces foyers d'érythropoïèse et de leucopoïèse en activité anormale créent des déchets uricogénétiques, de même que — comme l'a

montré P. Merklen — tout travail cellulaire et toute activité glandulaire déterminent des phénomènes de rénovation cellulaire, c'est-à-dire de désintégration et de destruction, en même temps que de reconstitution et de synthèse.

Ainsi, l'hyperuricémie de la maladie de Minkowski-Chauffard et des affections sanguines en général traduit un état d'instabilité sanguine d'origine médullaire et ne reflète qu'accessoirement l'importance de l'hémolyse splénique.

LES ENSEIGNEMENTS QUI DÉCOULENT DE L'ÉTUDE DE LA GOUTTE PAUVRE POUR L'INTERPRÉTATION DE LA GOUTTE RICHE

De la comparaison de ces faits de goutte pauvre hétéro- et auto-toxique, découlent toute une série de notions qui éclairent certains côtés de la goutte riche.

1° *La goutte pauvre, en général, est plus rare, plus discrète, moins violente.* Il y a aussi pauvreté fluxionnaire.

2° *Rarement, cette goutte pauvre entraîne les déformations articulaires aussi prononcées et aussi étendues que la goutte riche.*

3° *Les tophi sont exceptionnels dans la goutte pauvre.*

4° *Si l'uricémie est fréquente, la cholestérolémie est absente le plus souvent. Il y a donc une dissociation nette entre ces deux troubles humoraux.*

5° Si la goutte riche traduit une intoxication purinique d'origine exogène, le plus souvent la goutte pauvre est la conséquence d'une instabilité sanguine d'origine médullaire, hétéro-toxique ou auto-toxique. *La goutte riche fait sa goutte avec sa vie, la goutte pauvre la forge avec sa maladie.*

Mais, si toutes ces nuances opposent les deux gouttes, il en est qui les rapprochent, et ce sont celles qui découlent du terrain héréditaire, d'une part, et de l'alimentation, de l'autre. La goutte pauvre, nous venons de le voir, ne s'observe que chez l'homme, et ceci ne résulte pas seulement de la profession du malade, pour le saturnisme par exemple, mais aussi d'une prédisposition très nette du sexe masculin pour les ictères hémolytiques en particulier. Nous avons vu, dans notre dernière observation de peintre en bâtiment, un malade dont le père avait été goutteux. Il y a donc prédisposition héréditaire certaine. Il faut aussi invoquer l'alimentation. Nous avons vu qu'autrefois, quand les lapidaires du haut Jura vivaient avec un régime pauvre en viande, le saturnisme ne s'accompagnait jamais de goutte. Nos goutteux pauvres étaient des mangeurs de viande. Il y a certes loin de leur alimentation réduite à l'alimentation copieuse et variée des goutteux riches.

La pauvreté de la goutte est donc toute relative. Les mêmes conditions jouent dans les gouttes, qu'elles soient riches ou pauvres. Mais leurs proportions ne s'établissent pas sur les mêmes rapports. C'est bien la même maladie, mais avec des climats notablement distincts.

La goutte pauvre est exceptionnelle, comparée à la fréquence de l'uricémie. Il semble que le plus souvent, chez ces sujets, le métabolisme urique se fait d'une façon parfaite sans phase purinique, d'où rareté des manifestations goutteuses, et ce métabolisme les oppose aux gouttes riches, dont l'uricémie ne traduit qu'un métabolisme partiellement satisfait et où le stade purinique permet, sous l'effet sensibilisé articulaire, une purinopexie, origine éloignée des tophi d'une part, de l'uricémie de l'autre.

GOUTTE
ET INSUFFISANCE HÉPATIQUE [1]

Il est communément admis que la goutte résulte d'une insuffisance hépatique. Peut-être à l'origine de cette opinion retrouve-t-on une ancienne notion chimique erronée, à savoir que l'acide urique représente un produit de l'imperfection uréogénique. Il n'en est rien, du moins dans la généralité des circonstances, car l'urée dérive des amino-acides et l'acide urique des amino-purines dont l'origine se trouve non dans les protides, mais dans les nucléo-protéides. Au demeurant, cette notion chimique étant corrigée, certains arguments semblent plaider en faveur d'une participation hépatique dans la pathogénie de la goutte : des arguments cliniques d'abord, le goutteux a souvent un gros foie, le subictère n'est pas rare, et la notion d'un surmenage digestif constant, des arguments étiologiques, hérédité hépatique, antécédents de lithiase, et enfin des notions biologiques, le foie, dans un schéma classique, assure toute une série de transformations de substances « indésirables », en employant ce terme dans sa signification physiologique. Il arrête, il transforme l'acide urique. Une déficience chronique survenant dans cette fonction, l'acide urique passe dans la circulation générale, et c'est l'uricémie qui apparaît avec, par son excès, la goutte. Problème simple, s'il en fut. Là encore, comme dans bien des chapitres de la pathologie, l'insuffisance hépatique, éternelle « bonne à tout faire » de la pathologie métabolique, est invoquée pour expliquer le réel et le probable. Pas de preuve importante. Quelques vagues expériences sur l'animal. On transpose à l'homme avec d'autant plus d'insistance que l'expérience s'est entourée de difficultés, mais sans voir plus loin.

Pour résoudre ce problème, j'ai repris, en 1935, au Congrès de Vittel (2), les différents arguments sur lesquels on avait établi cette manière de voir. Le foie goutteux ne peut être compris qu'à travers le métabolisme des nucléosides, des amino et des oxypurines, et c'est justement autour de ce métabolisme que règne une profonde obscurité et que se dessinent des imprécisions gênantes.

Les arguments découlent de deux milieux d'observation :

Les animaux ;

L'homme.

(1) Leçon du 8 mai 1943.

(2) N. FIESSINGER, Le foie des goutteux (*Congrès de Vittel*, 1935).

1° DONNÉES EXPÉRIMENTALES ET COMPARÉES FOURNIES PAR L'ÉTUDE DES ANIMAUX

Pour tirer de l'expérimentation tout l'enseignement nécessaire pour comprendre le métabolisme de l'acide urique, il faut savoir comment et pourquoi le métabolisme des animaux diffère de celui de l'espèce humaine. En effet, chez les animaux, une distinction s'impose entre les Oiseaux et les Mammifères.

a. **MÉTABOLISME DE L'ACIDE URIQUE.** — *Chez les Oiseaux*, le foie forme l'acide urique, et Minkowski observe qu'après l'extirpation du foie les Oiseaux sécrètent une urine acide qui ne se trouble plus et qui ne contient plus ou très peu d'acide urique.

Chez les Mammifères, par contre, le foie semble arrêter et transformer l'acide urique. Il est classique de signaler, après la fistule d'Eck, l'augmentation de l'acide urique urinaire chez le chien. Mais, pour comprendre ce qui se passe chez cet animal, il faut savoir que le foie du chien élabore une diastase qui a la propriété de transformer l'acide urique en allantoïne, et par conséquent il faut confronter au taux d'acide urique le taux d'allantoïne. Comparons, avec Abderhalden, London et Schittenhelm, l'élimination urinaire du chien normal à celle du chien porteur de fistule d'Eck après alimentation en purines :

	Chien normal.	*Chien à fistule d'Eck.*
Bases puriques.....	1 p. 100	1 p. 100
Acide urique	2 —	12 —
Allantoïne	97 —	87 —

Perroncito et Fr. Fischler, chez les mêmes animaux fistulisés, observent aussi une élimination considérable d'acide urique. Ces résultats s'expliquent par le fait que la fistule d'Eck, en dérivant le sang porte, réduit considérablement l'action du ferment uricolytique. Par contre, comme le montre Fischler, dans la fistule d'Eck renversée, où le sang cave est dérivé dans le système porte, on observe le phénomène inverse, sous forme d'abaissement de l'acide urique.

Chez les chiens hépatectomisés, Mann et Magath signalent de la même façon une augmentation de l'uricurie, en même temps qu'une élévation de l'uricémie. Le foie apparaît ainsi chez le chien comme l'organe de destruction de l'acide urique. Folin, Berglund et Derick constatent que l'acide urique injecté par voie veineuse au chien est détruit au taux de 70 p. 100 dans les dix premières minutes qui suivent l'injection. Or l'excrétion rénale ne joue qu'un rôle minime dans cette destruction de l'acide urique, comme le prouvent les contre-épreuves des injections portales ou des fistules d'Eck. Si le foie est altéré dans sa fonction par un sérum hépato-

toxique, comme dans l'expérience de Jackson et Pearce, le taux de l'acide urique et des bases puriques s'élève dans les urines. Il en est de même de l'uricémie chez les animaux chloroformés ou phosphorés (Williamson et Mann).

Si, comme l'ont fait Bolman, Mann et Magath, on pratique, en même temps que l'hépatectomie, la néphrectomie double, on voit le taux de l'uricémie s'élever, à la condition de se mettre à l'abri des causes d'erreur que constituent les injections abondantes de sérum glycosé. De leurs expériences, les auteurs américains concluent que « la destruction de l'acide urique, chez le chien, dépend du foie ».

Chauffard et Grigaut montrent, en comparant le taux d'uricémie portale et sus-hépatique du chien, que, pour un régime sans nucléo-protéides, le foie arrête de 20 à 53 p. 100 d'acide urique, tandis que, pour un régime riche en nucléo-protéides, la quantité retenue est de 47 à 53 p. 100. On arriverait à cette conclusion que le foie retient d'autant plus d'acide urique que l'alimentation en apporte plus par la circulation porte.

Dans nos expériences de perfusion de foie, avec H. Bénard, nous n'avons, par contre, observé aucune diminution du taux de l'acide urique du sang total; mais, comme l'organe perfusé associe les réactions de la vitalité restante aux troubles de sa mort progressive, cette dernière peut empêcher la constatation d'une uricopexie en créant le phénomène inverse.

Mais toutes les recherches expérimentales se rapportent au chien, et nous avons vu combien, par son uricase, cet animal se distinguait de l'homme. L'homme, ne possédant pas d'uricase, ne transforme pas son acide urique en allantoïne. Dans mon livre sur les « traversées », je rappelais à ce sujet les recherches de Hunter et Givens, qui comparent les éliminations urinaires de l'homme et du chien :

	Bases puriques.	*Acide urique.*	*Allantoïne.*
Homme	8 p. 100	90 p. 100	2 p. 100
Chien	1 —	2 —	97 —

Cette opposition complète entre la fonction hépatique du chien et de l'homme n'est pas faite pour faciliter l'étude du métabolisme de l'acide urique.

Le chien étant un sujet d'expérience insuffisant pour comprendre le rôle pathogénique du foie dans la goutte, puisque après tout il ne présente jamais de pathologie goutteuse, il était logique de puiser un enseignement dans l'étude des animaux qui peuvent présenter une pathologie goutteuse et dans l'analyse de leur fonction hépatique.

Presque tous les Mammifères se comportent comme le chien et sont producteurs d'allantoïne, on les dit allantoïnotéliques.

b. **LA GOUTTE DES ANIMAUX.** — *Les Oiseaux font de la goutte.* Si on lie les uretères des poules et des dindes, on observe des dépôts d'urates.

Ebstein injecte 2 centigrammes de chromate de potassium neutre et obtient de la goutte typique. Kionka soumet des poules à un régime de 150 grammes de viande de cheval et obtient des dépôts uratiques dans les articulations et dans les reins. Le foie apparaît augmenté de volume, avec une légère infiltration conjonctive. Pour obtenir cette goutte, J.-F. Gray et W. Kearney ont insisté sur la nécessité d'associer à l'alimentation protidique une certaine immobilité en limitant l'étendue des cages. C'est ce que l'on savait au sujet de la goutte des oiseaux carnivores, comme les aigles, qui ne font de la goutte qu'en captivité. Cette goutte des oiseaux donne, comme celle de l'homme, des dépôts, au voisinage des articulations, composés d'acide urique, d'urate d'ammoniaque et d'urate de chaux. Les tophi peuvent s'ouvrir, et Frohner et Zwick signalent qu'il s'en écoule une masse lardacée grisâtre avec des grumeaux. Mais ce qui est important à signaler, c'est que dans cette goutte des oiseaux le foie joue un rôle important. C'est dans le foie que *l'acide urique se forme par voie synthétique aux dépens des amino-acides et des sels ammoniacaux*, comme les Mammifères le font par un processus oxydatif aux dépens des purines.

Chrometzka et Gottlebe en apportent une preuve par le blocage à l'encre de Chine de chapon castré; celui-ci diminue l'acide urique, tandis que les azotes aminé et ammoniacal augmentent. Les Oiseaux ne font pas leur acide urique aux dépens des bases puriques, de même l'urée n'intervient pas dans ce métabolisme; chez les chapons témoins ou bloqués, l'urée n'augmente pas et reste éliminée en quantité minime. Il résulte de ces faits que, si le foie joue chez les Oiseaux un rôle important dans l'uricogenèse, et par là dans la goutte urique de ces animaux, il ne peut être établi aucune analogie avec la goutte humaine.

La goutte des alligators, pour les mêmes raisons, ne sera pas plus instructive.

Mais, chez les Mammifères, nous en possédons, comme le *porc*, qui font de la goutte. Virchow en avait eu notion tout à fait par hasard en découvrant des dépôts cristallins dans un jambon qu'on lui avait envoyé. Ces animaux, quand ils sont goutteux, ont toujours un foie énorme, avec des grains durs et jaunes qu'on considère comme caractéristiques. Ces constatations de Virchow remontant à 1866 ouvraient une voie expérimentale qui fut malheureusement peu suivie.

Mais W. Schuler pouvait isoler du foie du porc une urico-oxydase qui, comme chez le chien, désintègre l'acide urique en allantoïne quand la réaction se fait en milieu alcalin.

Chez les singes anthropoïdes et chez l'homme, il n'existe pas d'uricase.

Ces faits montrent *combien pauvres sont les renseignements apportés par la pathologie comparée pour éclairer le métabolisme de la goutte.*

Le chien, animal d'expérience par excellence, ne fait pas de goutte et possède une uricase hépatique.

Les Oiseaux font de la goutte, mais leur métabolisme uralique est tout différent des Mammifères.

Le porc fait de la goutte, mais métabolise l'acide urique, comme le chien, au niveau de son foie.

2° DONNÉES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES APPORTÉES PAR L'OBSERVATION DE L'HOMME

Il faut donc recourir à la pathologie humaine pour chercher à fixer la part du foie dans l'arrêt et la transformation de l'acide urique, car, à l'opposé des autres Mammifères, l'homme est dit *uricolélique*.

Le foie de l'homme peut intervenir de deux façons :

Par uricolyse ;

Par uricogenèse.

Dans les deux cas, l'insuffisance hépatique peut engendrer un trouble du métabolisme hépatique : dans le premier cas, il y a hyperuricémie; dans le deuxième, il y pourrait se produire hyperpurinémie. En réalité, le problème est beaucoup plus complexe.

a. **URICOLYSE.** — On a admis pendant longtemps que le foie était le seul organe chargé de désintégrer les nucléines. Mais, comme le remarque Thannhauser, on a décelé des nucléophosphatases et des nucléosidases dans presque tous les organes. Dans l'organisme humain, les fonctions organiques se suppléent et se remplacent. Mais, aussi, il faut admettre que l'arrêt de l'acide urique puisse se produire dans l'organisme en dehors du foie. C'est ce qui explique que, dans l'ictère grave, le taux de l'uricémie puisse se trouver normal. D'autre part, on peut observer des taux d'uricurie élevés dans de nombreuses circonstances où le foie n'est aucunement atteint, ni dans un sens, ni dans l'autre, dans sa fonction; exemple : la fatigue musculaire, la pneumonie, les leucémies, les séances de radiothérapie.

Il serait, à notre avis, *prématuré d'attribuer la goutte à un trouble métabolique de l'uricolyse hépatique*, car chez l'homme le rôle du foie dans le métabolisme de l'acide urique est, autant qu'on peut l'affirmer, un rôle complexe.

b. **URICOPOIÈSE.** — Si dans une certaine mesure le foie arrête l'acide urique préformé, il métabolise autant les mononucléotides, par une phosphatase, que des amino-purine-nucléosides par une désamidase, des oxypurines-glucosides par une nucléosidase et des oxypurines par une xanthinoxydase. Pour ce test uricopoïétique, Buding décèle ainsi dans le foie de lapin des ferments désaminant l'acide thymonucléinique et en analyse l'action avec soin. Tous ces ferments peuvent intervenir au niveau du foie pour, en fin de compte, aboutir à de l'uricogenèse.

La goutte n'est pas une maladie où une de ces deux fonctions hépatiques, uricolyse ou uricogenèse, soit spécifiquement déficiente. Comme

je considère la goutte comme une maladie floculante d'instabilité chimique des purines, et l'acide urique comme le déchet terminal de transformation, le produit « mort » de l'attaque de goutte, la *déficience purinolytique peut venir de tous les organes et pas seulement du foie.* On se trouve donc dans l'impossibilité d'apporter une solution spécifiquement hépatique à ce problème.

Tout ce que l'on sait, c'est que l'on n'a pas le droit de conclure du chien à l'homme, pas plus que l'on n'a eu le droit de conclure des oiseaux au chien. Mais on pourrait se demander s'il n'y a pas certaines analogies entre le foie des oiseaux et celui de l'homme. Nous avons vu que le foie des oiseaux assurait l'uricogenèse, et nous venons de voir que le foie de l'homme pouvait être considéré comme doué des ferments nécessaires à cette fonction. Or, dans un travail récent, Golyantsky établit une comparaison entre la goutte des poules et des jeunes poulets et celle de l'homme. Nous avons vu que, le métabolisme étant différent au niveau du foie chez les oiseaux et chez l'homme, la goutte ne peut être mise en parallèle.

LE FOIE DES GOUTTEUX. — Avant d'étudier la pathologie réelle du foie des goutteux, il est nécessaire de se poser la question du mode fonctionnel du foie chez les goutteux. Mais encore faut-il s'entendre sur ce que l'on nomme goutteux. Je crois nécessaire de comprendre sous ce terme trois groupes de sujets :

1° Le *grand goutteux*, à attaques de goutte et à tophi ;

2° *Le graveleux*, à coliques néphrétiques ;

3° Les sujets que je propose de dénommer les *petits goutteux*, arthritiques constitutionnels, à manifestations névralgiques ou articulaires, avec toute la pathologie générale, viscérale et métabolique, avec l'uricémie, sans les attaques de goutte et sans les tophi.

Or, chez tous ces sujets, le syndrome fonctionnel hépatique est le même.

L'*augmentation de volume du foie*, nettement accessible au-dessous du rebord hépatique, mesurant de 13 à 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire, est un signe constant. Ce gros foie est le plus souvent mou, en dehors des circonstances où un éthylisme adjacent apporte l'appoint de la sclérose, il est parfois douloureux. Cette augmentation de volume du foie est classiquement attribuée à une congestion du parenchyme. Il me semble que cette conception doit être corrigée en face des faits anatomo-cliniques ; les influences adjacentes, persistance de ce gros foie malgré les saignées, les tonicardiaques et les médicaments influençant la circulation du cœur droit se montrent sans effet sur son volume. Par contre, l'influence des régimes de réduction calorique portant sur une restriction des hydrates de carbone et des lipides prouve, à notre avis, que ce gros foie des goutteux rentre dans ce que j'ai décrit à Québec sous le nom de *gros foie de surcharge.*

Mais ce gros foie peut présenter toutes les nuances entre le gros foie de surcharge et le gros foie scléreux, parce que le goutteux n'est pas tou-

jours un jeune et que son foie inscrit, sous forme de tissu scléreux, les nombreuses atteintes dégénératives d'une vie de bon mangeur et souvent de bon buveur. C'est dire que l'on sait vaguement où commence le foie du goutteux, mais il est impossible de savoir où il se termine. Dans ce premier chapitre, nous ne tiendrons compte que du foie des jeunes goutteux.

Les signes d'exploration fonctionnelle du foie chez le goutteux. — Nous avons eu l'occasion d'en explorer plusieurs exemples. En règle générale, ils nous ont paru relativement indemnes. C'est bien le fait pour les malades dont je vous ai résumé l'histoire.

La *cholémie* est le plus souvent minime et, jugée à l'aide de la réaction diazoïque, elle dépasse rarement le taux de 10 à 15 milligrammes par litre en utilisant la technique de dosage au photomètre après dilution appropriée que nous avons mise au point avec Gadjos, Lefebvre et Garon.

L'exploration de la *fonction chromagogue* avec le rose bengale nous apporte des signes presque normaux, aux environs de 1 milligramme par litre de rétention de rose bengale après quarante-cinq minutes. C'est bien ce qui se passe dans les différents cas dont nous avons rapporté l'histoire.

Après l'ingestion de 50 grammes de glucose, ou après injection sous-cutanée de 1 milligramme d'adrénaline, la *courbe glycémique* se trouve notablement élevée et étalée. La flèche monte souvent à 1,50, 1,60 en soixante minutes, pour ne tomber au chiffre de début qu'à la troisième heure. La surface du triangle glycémique, suivant le calcul de Marcel Labbé et Nepveux, se trouve donc augmentée. C'est exactement ce que l'on voit chez l'obèse. Nous y voyons une déficience de la glycopexie d'une part et une surcharge glycogénique de l'autre. Il résulte de cet état que la glycosurie alimentaire provoquée ou post-prandiale est possible pendant les deux heures qui suivent le repas.

La *galactosurie*, appréciée dans les concentrations fractionnées, suivant la variante que j'ai apportée avec François Thiébaut à la technique de Richard Bauer, fait souvent observer une élimination globale des vingt-quatre heures entre 2 grammes et 2^{gr},50, avec une concentration des deux premières heures supérieure aux 6 grammes pour 1 000 de l'état normal, mais ne dépassant que rarement 10 à 15 p. 1 000.

L'*urobilinurie* est fréquemment observée dans les urines concentrées de la nuit, mais disparaît pendant la polyurie post-prandiale.

La *cholestérolémie* est toujours élevée et dépasse souvent 2 grammes, même quand on n'observe aucun signe permettant d'affirmer l'évolution d'une néphrite (A. Chauffard, P. Brodin et A. Grigaut). Certain de mes malades, grand goutteux à attaques typiques et nombreux tophi, voit de 1927 à 1934 son cholestérol sanguin osciller entre 4 grammes et 5 grammes par litre. Il est vrai d'ajouter que sa goutte s'accompagne de xanthomes cutanés. Chez ce sujet, nous n'avons observé, en sept ans, aucun signe important d'insuffisance hépatique, et son coefficient de Maillard reste à 6,3. D'autres observations enregistrent des augmentations du cholestérol sanguin. Les esters du cholestérol ne sont pas sensiblemen

modifiés. Loin de moi l'idée de considérer que cette cholestérolémie, possède la moindre signification hépatique. Elle se montre chez le goutteux comme chez l'obèse et le diabétique et, à mon avis, elle traduit plus un phénomène réactionnel qu'une véritable manifestation morbide. Elle n'est d'ailleurs pas constante, et nous ne l'avons pas retrouvée au cours des gouttes pauvres.

Le *métabolisme des protides* est souvent anormal. J'ai observé après l'ingestion de miel une élévation normale du coefficient ammoniacal corrigé en fonction du *p*H, suivant la formule que j'ai étudiée avec Ch.-O. Guillaumin :

$$\frac{\frac{\text{N. formol}}{\text{N. hypobromite}}\ (p\text{H} - 4{,}2)}{1{,}6}.$$

Mais les rapports sanguins ne sont pas influencés, ni le rapport azotémique de M. Labbé et Nepveux, ni le coefficient d'imperfection de clivage que je formule, avec H.-R. Olivier et M. Herbain :

$$\frac{\text{N. polypeptidique}}{\text{N. total non protéique}}.$$

Quant à l'*uricémie*, elle se montre élevée, aussi bien chez les goutteux que les graveleux et les petits goutteux. Seulement, on ne peut en aucune façon considérer cette hyperuricémie comme la traduction d'un trouble hépatique. J'ai fait doser chez de nombreux sujets atteints de véritable insuffisance hépatique, cirrhose, ictères graves, hépatites toxiques, le taux d'acide urique sans jamais en observer la moindre élévation en dehors de toute manifestation rénale.

Je crois que, si chez les goutteux il peut exister une anomalie chimique qui puisse traduire dans le sérum une anomalie fonctionnelle du foie, c'est l'élévation du taux des amino-purines ou des oxy-purines puisque le foie est chargé en désamidase et en xanthynoxydase.

L'exploration de la fonction purinolytique du foie ne pourrait être évaluée que si on pouvait confronter sans erreur le taux des purines par rapport au taux de l'acide urique, avant et après la traversée du foie. Or, si on peut dans les globules et dans le sang total doser à la fois l'acide urique combiné et l'acide urique libre par la précipitation par l'argent, malgré la notion que la défécation par acide métaphosphorique laisse passer le plus de corps puriques, on ne possède pour le plasma aucune méthode qui permette de doser d'une façon certaine les aminopurines et les aminoxanthines du plasma sanguin.

Certains faits prouvent, en tout cas, que la fonction purinolytique du foie peut se montrer déficiente, dans des conditions spéciales de terrain, au cours des anémies traitées par le foie de veau cru. L'opothérapie massive que représente le foie de veau ne suffit pas à maintenir toujours l'organe dans une fonction suffisante pour assurer la transformation des

purines ainsi apportées. J'ai eu en observation près de douze ans une anémie splénique que j'ai maintenue en équilibre grâce à l'administration quotidienne de 200 à 250 grammes de foie de veau cru, sans avoir jamais observé ni défaillance fonctionnelle de son foie, ni uricémie particulièrement élevée.

Mais certains auteurs observent des attaques de goutte. Spence (1927), sur 20 observations de maladie de Biermer, enregistre trois attaques de goutte. Davidson et Gulland mentionnent la même possibilité de goutte. Scars (1933), chez un blessé de guerre de quarante-neuf ans, atteint d'anémie de Biermer typique, en cinquante jours de traitement par ingestion quotidienne de 250 grammes de foie, observe une attaque de goutte typique au gros orteil qui dure trois jours, avec une uricémie de 0,050 par litre. Il est curieux d'observer que les auteurs qui signalent la goutte dans ces circonstances sont Anglo-Saxons et observent des malades particulièrement prédisposés à la goutte. Nous avons vu que, à l'occasion des gouttes pauvres, par suite des leucocytoses intenses que présentent les leucémiques spontanément ou, encore mieux, après les séances de radiothérapie, on observe des uraturies importantes, avec ou sans uricémie, mais les attaques de goutte sont rares, pour ne pas dire exceptionnelles. A. Schultz et W. Schmidt, Garcin, Abrami ont cependant observé des manifestations goutteuses au cours des leucémies, mais il s'agit de manifestations exceptionnelles.

L'INFLUENCE DES CONGESTIONS HÉPATIQUES ET DES CIRRHOSES SUR LA GOUTTE

J'ai déjà signalé l'augmentation de volume du foie des goutteux, sous l'effet de ce que l'on peut considérer comme une surcharge fonctionnelle. Mais on peut aussi observer des véritables congestions aiguës. Rendu rapporte autrefois l'observation suivante : « Une dame, dit-il, que nous suivons depuis quatre ans, est fille et petite-fille de goutteux. Son père, atteint de tophus, a le foie gros et douloureux ; elle-même est prise périodiquement, surtout sous l'influence d'impressions morales, de douleurs subites dans l'hypocondre droit avec sensation de pesanteur, de tension épigastrique, d'endolorissement général du ventre. » On pense à des coliques hépatiques, mais Rendu observe lui-même : « Du jour au lendemain, même quand la douleur est médiocre, le foie augmente de volume au point d'avoir 20 à 22 centimètres de diamètre vertical sur la ligne mammaire... J'incline à croire que ces accidents paroxystiques de congestion du foie sont une manifestation d'origine goutteuse. »

D'ailleurs, ne savons-nous pas que, dans l'accès de goutte articulaire, le foie augmente de volume, et souvent cette congestion s'associe à du subictère des conjonctives avec une cholurie orthopigmentaire discrète et parfois par une légère glycosurie ou par une légère albuminurie ? Cer.

tains auteurs ont même fait jouer un rôle à la fonction hépatique dans le déterminisme de l'albuminurie des goutteux (J. Teissier, de Grandmaison).

Mais il existe aussi chez le goutteux des gros foies durs qui se rapprochent par leur dureté des cirrhoses hypertrophiques. Murchison note chez les goutteux la fréquence de la cirrhose. L'alcoolisme peut ne pas être en cause. Trousseau y fait allusion. Norman Moore, sur 23 cas de cirrhose où il recherche les dépôts uratiques articulaires, les trouve dans 3 cas chez des hommes de quarante et un, quarante-trois et soixante ans. Ebstein observe de la même façon dans la goutte des cirrhoses hypertrophiques sans hypertension portale. Dyce Duckworth signale les mêmes faits d'association de dépôts goutteux articulaires et d'arthrites dégénératives avec une cirrhose à gros foie. L'alcoolisme est fréquent, mais non constant. Mais on n'observe pas toujours dans ces cas les troubles métaboliques de la goutte.

Dans la riche documentation internationale que j'ai dû consulter pour mon rapport sur la clinique de la cirrhose à la Ire Conférence internationale de pathologie géographique à Genève, en 1931, je n'ai jamais vu signaler la goutte comme cause de cirrhose. Il est possible que ce sont les conditions alimentaires qui créent lentement la cirrhose des goutteux. Je ne crois pas, pour mon compte, qu'il existe une cirrhose des goutteux, mais je pense qu'il s'agit d'une *cirrhose chez les goutteux*, tout en signalant que, *lorsque la cirrhose se développe, la goutte dans ses manifestations articulaires se réduit et même disparaît.* Je l'ai encore vu récemment chez un goutteux de soixante-deux ans, dont la goutte héréditaire débuta vers l'âge de dix ans, détermina régulièrement des attaques printanières typiques jusqu'à l'âge de cinquante-huit ans, où se montrèrent des signes d'insuffisance hépatique. J'ai vu ce malade avec le Dr Cazès en janvier 1935 ; il présentait une cirrhose typique avec ascite. Une attaque de goutte se montra en février au genou, mais ne dura que vingt-quatre heures. La goutte s'est en somme effacée depuis que le malade est en évolution cirrhotique.

J'ai intentionnellement laissé de côté l'ictère des goutteux. Il serait fréquent pour Murchison, mais, comme le remarquent A. Florand et M. François, les ictères observés sont des ictères bénins de nature banale. « Aucune de ces observations ne démontre d'une façon certaine l'existence d'un ictère véritablement diathésique. » Quant au subictère des faibles cholémiques, il est à ce point si peu caractéristique qu'on ne peut lui attribuer la moindre importance.

On a pendant longtemps attribué à l'insuffisance hépatique des goutteux les vomissements périodiques et cycliques de l'enfance. Signalés par Snow et Withney, ils sont liés, d'après Comby, directement à l'intoxication acide. Richardière et Lesage les rattachent plutôt à une légère insuffisance hépatique. Il n'est pas douteux qu'après les vomissements on observe souvent un gros foie et du subictère ; il n'est pas douteux non plus que ces enfants appartiennent à des familles arthritiques. Mais, de

là à rattacher ces manifestations à un état du foie chez les goutteux, il y a cependant l'éloignement qui sépare le fait de l'hypothèse. Il n'est aucunement certain que les troubles hépatiques constatés soient la cause des vomissements cycliques, ils peuvent en être seulement la conséquence. Et l'état constitutionnel peut n'intervenir que pour orienter sous une forme toujours la même le processus réactionnel.

De ces constatations, nous sommes en droit de conclure que, lorsque, chez un goutteux, le foie subit une atteinte lésionnelle importante, il n'en résulte pas une augmentation, ni de fréquence, ni d'intensité, des manifestations goutteuses ; au contraire, la goutte s'améliore à mesure que s'accentue l'insuffisance hépatique.

Ainsi, chez le goutteux :

1° Il n'existe aucun signe certain d'insuffisance hépatique ;

2° Lorsque apparaît, pour une autre raison, une insuffisance hépatique, les manifestations goutteuses diminuent d'importance.

COMMENT SE RÉALISE L'ÉTAT GOUTTEUX

S'il n'existe pas de rapport entre la goutte et ce que, communément, on appelle insuffisance hépatique, il est une notion qui, peut-être, mériterait d'être reconsidérée : c'est la notion du terrain sensibilisé allergique, ou mieux hyperergique, héréditaire ou acquis du goutteux. A l'origine de ces états réactionnels d'hyperergie, j'ai montré qu'il était possible de voir se dégager un syndrome fruste d'insuffisance hépatique, ce que j'ai appelé une *insuffisance hépatique de seuil* (1). En serait-il de même dans la goutte ? Pure hypothèse difficilement contrôlable. En somme, il est possible que l'état hyperergique du goutteux puisse être déterminé par un trouble fonctionnel hépatique, « petite insuffisance hépatique, qui peut favoriser les sensibilisations d'origine alimentaire » (F. Coste et Grigaut) [2], et c'est tout. Pour ce qui est du métabolisme purique et de son arrêt au stade purine, « métabolisme purique partiellement satisfait », comme je l'ai appelé, ce n'est pas seulement le foie qui peut être en cause, mais l'organisme tout entier. La part du foie dans la goutte apparaît donc à la façon d'une part de seconde importance. On ne peut l'invoquer que comme facteur de mordançage de terrain et non comme facteur de trouble métabolique des purines.

Le foie ne peut donc pas plus être considéré comme l'organe uricolytique chez l'homme qu'il ne peut être considéré comme la raison de la cholestérolémie en dehors de l'ictère par rétention. *Le foie, chez l'homme, est surtout un organe uricopoïétique.* C'est lui qui, dans une forte proportion, assure la métabolisation des purines et des xanthines. Dans la goutte, si l'acide

(1) N. Fiessinger, *Syndromes et Maladies*, Masson, 1942, p. 30.

(2) F. Coste et A. Grigaut, Goutte, allergie, uricémie (*La Presse médicale*, 6 novembre 1935, n° 89, p. 1724).

urique en était la raison, le foie se signalerait par une intensification de son métabolisme. Nous avons vu qu'il n'en est rien. Le foie n'accuse en général ni du trop, ni du pas assez dans son mode fonctionnel, et c'est pourquoi le foie des goutteux est en quelque sorte si peu caractéristique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES. — La goutte, sous la forme de sa phlegmasie articulaire, n'a, nous l'avons vu, au début, rien de caractéristique d'autre qu'une arthrite toxique. Je rappelle qu'il n'y a pas d'acide urique sous forme cristalline, pas plus que de cholestérol sous forme cristalline. On ne trouve dans l'articulation qu'une exsudation chargée en globules rouges et en leucocytes. C'est lentement après le refroidissement de l'arthropathie, que se précipitent « à froid » les tophi, aussi bien uratiques qu'uratocholestéroliques. C'est quand tout va bien que le tophus se dépose, et c'est ce qui m'a fait penser que dans ce processus il fallait faire jouer un rôle aux exsudats leucocytaires et aux ferments oxydasiques qu'ils contiennent. Nous avions, dans notre livre sur *Les Ferments des leucocytes*, en 1923, montré tout le parti qu'on pouvait en tirer pour expliquer les phénomènes cliniques : « La cristallisation uratique se fait en quelque sorte d'une façon tardive ; ce n'est pas elle qui, à notre avis, crée l'attaque de goutte : elle n'en est qu'une conséquence. »

Ce qui revient à dire que l'acide urique, que nous dénommons un produit « mort », n'est aucunement le témoin de l'activité de la goutte. La goutte reste la maladie d'une métabolisation imparfaite des xanthines et des purines, l'uricémie est son but et non son trouble. Hypothèse, peut-on me dire ! C'est exact, car le dosage de la xanthinémie reste encore bien incertain au point de vue technique. Mais bien des arguments militent en faveur de cette manière de voir, en particulier le métabolisme opposé de la goutte active et de la goutte éteinte.

On peut en dire presque autant du cholestérol. A mesure que les analyses chimiques se multiplient, on s'aperçoit que l'hypercholestérolémie est un phénomène réactionnel banal. On l'observe dans le diabète, dans les néphrites, dans les néphroses, dans l'obésité, sans que forcément on signale des dépôts locaux de cholestérol. L'hypercholestérolémie dans la goutte elle-même n'est aucunement en rapport avec la coexistence de coliques hépatiques, ni même de lithiase biliaire. C'est un symptôme ; la précipitation cholestérolique des voies biliaires en est un autre. *La lithiase biliaire ne se lie pas plus dans la goutte à l'hypercholestérolémie que le tophus goutteux ne se lie à l'hyperuricémie.*

On pourrait même supposer que l'analyse sanguine, en montrant l'hypercholestérolémie comme l'hyperuricémie, n'apporte la constatation que de phénomènes terminaux, cholestérol antitoxique à un trouble humoral et acide urique, produit terminal du métabolisme antitoxique. Cholestérolémie et uricémie sont des phénomènes secondaires. Le toxique de la goutte serait le groupe des xanthines que transforme mal le foie, autant mais avant eux que les tissus. Schittenhelm n'a-t-il pas montré que

chez les goutteux le coefficient d'oxydation purique, qui est normalement de 70 p. 100, ne dépasse pas les taux de 32 à 51 p. 100 ?

L'ACIDE URIQUE N'EST PAS LA CAUSE DE LA GOUTTE. — Ces quelques idées, qui montrent que le renversement du raisonnement est possible, dans ce que nous savons de la goutte, nous font saisir l'*inconnue chimique* de la goutte, c'est le *métabolisme des purines*. Toute l'incertitude actuelle vient de ce qu'on n'a expérimenté que sur le chien pour analyser un processus, comme la goutte, qu'il ne peut présenter puisque son métabolisme uricolytique n'est qu'une étape de la formation de l'allantoïne. Chez le chien, c'est l'allantoïne qui est son produit mort. Ce qui fait la goutte, chez l'homme, c'est une anomalie du métabolisme des purines et la nécessité de réaction tissulaire et viscérale pour assurer par décharges cataclysmiques des uricogenèses. Le foie joue certes un rôle dans la purinolyse, mais il n'est pas seul ; si la goutte traduit une insuffisance purinolytique du foie, elle traduit aussi une insuffisance purinolytique de tout l'organisme. Et c'est ainsi que le foie des goutteux peut très bien synthétiser l'ensemble des inconnues qui entourent encore le problème de la goutte.

LE TÉTANOS " POST ABORTUM " (1)

Si l'on en juge d'après les discussions récentes des sociétés savantes, et, en particulier, de l'Académie de chirurgie, le tétanos *post abortum* augmente nettement de fréquence. Ce n'est pas seulement sous l'effet des circonstances actuelles apportant à la vie du foyer des complications de plus en plus insurmontables, mais surtout sous l'effet de techniques d'avortement nouvelles particulièrement dangereuses, je veux parler des avortements provoqués par l'introduction de crayons thérapeutiques dans la cavité utérine. Après l'avortement, la cavité utérine présente une plaie facilement infectée, la présence des débris placentaires ou cruoriques, le milieu particulièrement favorable à l'anaérobiose, la fréquence d'une flore associée aéro- ou anaérobie créent pour la spore tétanique apportée à ce niveau par les manœuvres abortives ou par les instruments de ces manœuvres un milieu particulièrement favorable à son développement, à sa pullulation et à la mise en liberté de la toxine tétanique suffisante pour engendrer un tétanos d'une particulière gravité.

Nous venons d'en observer, dans une salle de la Clinique médicale, un exemple que nous eûmes le bonheur de voir guérir.

OBSERVATION — Cette malade, que je vous présente guérie, a trente ans. Son mari est bûcheron. Elle a trois enfants, âgés de cinq, trois et deux ans et demi, et déjà trois fausses couches provoquées. Elle a toujours joui d'une parfaite santé, et, si elle fut à deux doigts de la mort, ce fut bien de sa faute. Ses dernières règles remontant au 28 octobre, elle avait pensé, à juste titre, être enceinte, et l'anxiété qui en résulta fut la cause de ses malheurs. Elle vient à Paris dans le but nettement déterminé de faire interrompre sa grossesse. Ce fut une de ses amies qu'elle chargea de cette opération. Celle-ci la pratique le 15 décembre, à midi, sous forme de l'introduction dans la cavité utérine de cinq crayons Chaumel.

Les premières hémorragies apparaissent le même jour dans la soirée. Elles persistent dans la journée du 16 et le 17, nécessitant le même jour l'hospitalisation à la Maternité de l'Hôtel-Dieu.

Le 18 décembre, l'accoucheur trouve un col béant avec issue de caillots et fait un curage digital qui ramène des débris placentaires. On pratique une injection iodée et on laisse en place une mèche de septoplix. Une légère réaction fébrile se montre le 19, avec une température de 38°,2. Elle reçoit des sulfamides sous forme de thiazomide. Cette température tombe le 20 à 37°,2 pour remonter le soir à 37°,8. C'est ce même jour, le 20, cinq jours après l'introduction des crayons, deux jours après le curage, que se manifestent les premiers signes du tétanos sous forme de difficulté de la déglutition

(1) Leçon du 29 janvier 1944.

et gêne à l'ouverture de la bouche, qui est empêchée par une crampe douloureuse dans le masséter droit.

Le lendemain, le 21 décembre, l'ouverture de la bouche est entièrement impossible, le trismus est complet. On nous la passe dans le service, où mon interne, M. Bastin, l'examine à 14 heures et enregistre les symptômes suivants :

Un trismus intense qui empêche toute ouverture de la bouche ; les masséters sont tendus, mais non douloureux ;

Une dysphagie intense avec spasme pharyngé et hydrophobie ;

Une légère raideur de la nuque, sans véritable opisthotonos ;

Le ventre est souple et n'apparaît ni dur, ni rétracté en bateau.

Les réflexes tendineux sont normaux. Le rythme respiratoire est normal à 18 par minute. Le pouls est régulier à 84, et la température ne dépasse pas 37°,5.

Le traitement, institué d'urgence par mon interne Bastin, a, du coup, toute l'énergie nécessaire. La malade ayant reçu huit ans auparavant une injection de sérum antitétanique, on commence à 16 h. 30 par une injection de 2 centimètres cubes de sérum antitétanique suivant la méthode de Besredka, puis, à 17 h. 15, une injection de 20 centimètres cubes, soit 20 000 unités antitoxiques de sérum antitétanique par voie rachidienne.

Puis on injecte 90 000 unités antitoxiques par voie sous-cutanée et 40 000 unités antitoxiques par voie intramusculaire.

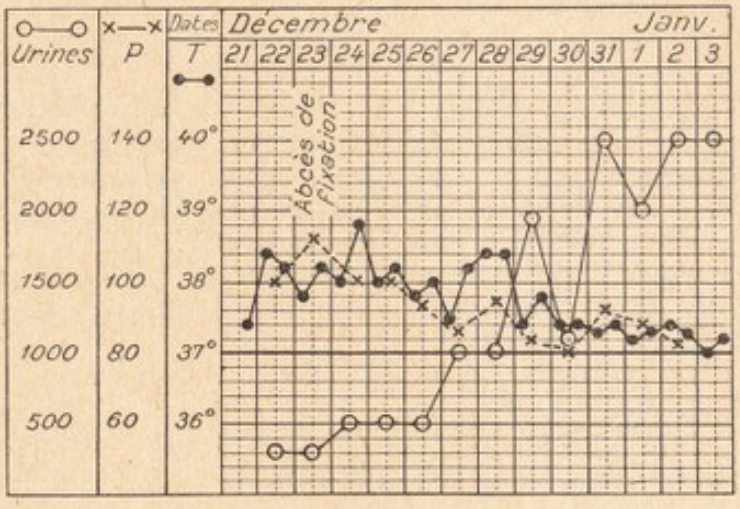


Fig. 171. — Tracé thermique de tétanos *post abortum*.

Ces injections accumulant 150 000 unités ne répondent certes pas aux doses de 350 000 unités introduites d'emblée conseillées par Denoix et H. Lenormant, mais elles correspondent cependant à un traitement d'attaque énergique. Il avait, d'ailleurs, été précédé par l'injection sous-cutanée de 1 centimètre cube d'anatoxine tétanique.

Après lavement évacuateur, on donne par voie rectale 4gr,5 de Rectanol. Malgré cette dose de Rectanol, la malade continue à souffrir de ses spasmes, elle est couverte de sueurs abondantes, le pouls est à 100 ; on pratique une inhalation de chloroforme pendant dix minutes.

Je la vois le lendemain, 22 décembre, dans un état pitoyable de tétanos supérieur. Le trismus est à ce point marqué que la malade devant nous se mord la langue et, pendant quelques minutes, a une peine infinie à en empêcher la section. Il est impossible d'écarter les mâchoires. Les traits sont contractés, avec l'expression classique du rire sardonique. La tête est enfoncée dans l'oreiller, par une contracture en corde des muscles de la nuque. Le tronc est raide, mais il n'existe ni opisthotonos, ni contracture des muscles de l'abdomen, ni contracture des membres inférieurs. La respiration se fait librement. Le pouls est à 100, la température à 38°,4. Mais, comme le trismus et la dysphagie empêchent toute déglutition, la quantité d'urines émises ne dépasse pas 400 centimètres cubes ; comme le tétanos *post abortum* se montre le plus souvent d'un pronostic grave, nous faisons les plus grandes réserves sur son évolution.

On a cherché sans succès, dans les pertes, la présence du bacille de Nicolaïer ; le 22 et le 24 décembre, la flore observée était banale.

Le traitement a été poursuivi avec énergie :

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE : pendant les neuf jours suivants, du 22 au 31 décembre injection quotidienne de 50 000 unités de sérum antitoxique jusqu'à une dose globale de 600 000 unités ;

Le 26 décembre, 2 centimètres cubes d'anatoxine ;

Le 31 décembre, 4 centimètres cubes d'anatoxine ;

Le 5 janvier, 6 centimètres cubes d'anatoxine.

TRAITEMENT SÉDATIF : du 21 au 30 décembre, deux fois par jour, un lavement de 4gr,5 de Rectanol, plus 1 centigramme de chlorhydrate de morphine ; puis, après la cessation du sérum, trois fois 4gr,50 de Rectanol par jour. On continue ensuite trois jours à deux Rectanol, puis un Rectanol.

TRAITEMENT HYDRATANT : en raison de la difficulté de la déglutition, on fit, du 21 décembre au 2 janvier, une injection sous-cutanée de 2 litres de sérum isotonique salé, et du 26 décembre au 2 janvier en plus, par goutte-à-goutte rectal, de 500 centimètres cubes de sérum glycosé isotonique.

On fit, en plus, un abcès de fixation le 23 décembre, qui se fistulisa spontanément le 31 décembre.

Au point de vue clinique, du 22 au 31 décembre, l'état du trismus et du spasme pharyngé se maintient sans grand changement. La malade, en raison de ses paroxysmes douloureux, est maintenue dans l'obscurité et dans le silence le plus complet. Ses contractions tétaniques ne s'étendent pas. La température ne s'élève pas au delà de 38°,9, le lendemain d'un abcès de fixation.

A partir du 2 janvier, la nuque est moins raide, les mouvements de latéralité de la tête commencent à être possibles. Après le 3, on peut reprendre l'alimentation liquide, La malade peut s'asseoir.

Le 14 janvier, elle est en complète voie de guérison, le trismus a presque disparu ; l'alimentation est possible normalement.

Le 17 janvier, l'état général est excellent. La bouche s'entr'ouvre de 2 centimètres. La malade entre en convalescence.

Telle est l'histoire d'un cas de tétanos *post abortum* que l'on a pu conduire à la guérison. Certes, la précocité du curage digital au troisième jour après l'introduction des crayons, le début du trismus seulement au cinquième jour, deux jours après le curage digital, constituaient des éléments de pronostic favorable. Cependant, l'importance du trismus et de la dysphagie, empêchant toute déglutition, devait faire faire des réserves au sujet de ce pronostic, d'autant que le tétanos *post abortum* constitue le plus souvent une affection grave.

Le 7 mars 1943, nous avions déjà eu l'occasion de soigner, chez une femme de vingt-cinq ans, un tétanos de même nature, mais consécutif à l'introduction intra-utérine d'une tige métallique. Tétanos généralisé avec prise de la nuque, opisthotonos, ventre de bois, trismus et dysphagie. La température se maintint quarante-huit heures entre 37° et 38° pour ne s'élever à 38°,5 que le troisième jour; la mort survint à la fin de ce troisième jour.

L'autopsie faite par le professeur Leroux décela dans la cavité utérine un champignon gris rougeâtre inséré sur la face postérieure et sur le fond, que l'examen histologique montra formé d'une masse fibrino-purulente. L'ovaire gauche présentait un corps jaune en évolution.

Nous avions discuté l'opportunité d'une hystérectomie dans notre premier cas, mais la précocité du curage, autant que la crainte du choc

opératoire, nous en avait fait refuser la pratique. Ce sont les raisons qui nous avaient engagés à intensifier le traitement anatoxi-sérothérapique et le traitement sédatif.

Entre temps, nous avons recherché, en vain, le bacille tétanique dans les pertes de cette malade.

LE TÉTANOS « POST ABORTUM »

Je voudrais, à l'occasion de cette observation, mettre au point ce sujet si dramatique que peut constituer le tétanos *post abortum*.

1° **SA CAUSE.** — Toute fausse couche provoquée expose à un tétanos. La spore tétanique se montre particulièrement résistante. En vase clos, en milieu humide, elle supporte sans inconvénient quatre à cinq minutes d'ébullition et résiste à une température de 80° prolongée durant six heures. A l'abri de l'air et de la lumière, sa vitalité peut s'étendre à plusieurs années. Enfin, M. Chauffard insistait sur la possibilité de la trouver dans la gélatine et, pour cette raison, proscrivait l'emploi des injections de sérum gélatiné dans les hémorragies, à moins que ce sérum ne soit stérilisé à 115° pendant trente minutes.

On comprend, dès lors, qu'une sonde ou une tige métallique stérilisée par simple ébullition puissent constituer des agents d'ensemencement. Mais, depuis quelques années, à Paris, un nouveau facteur d'avortement est intervenu sous forme des crayons médicamenteux Chaumel. En voici des preuves apportées à l'Académie de chirurgie :

Lenormant : 5 observations, 26 novembre 1941 ;
Sylvain Blondin, 2 observations, 26 novembre 1941 ;
Henry Bellanger : 1 observation, 7 juillet 1943 ;
Chigot et Carillo : 1 observation, 7 juillet 1943 ;
Petit-Dutaillis et Quénu : 2 observations, 7 juillet 1943 ;
Jacques Hepp : 2 observations, 7 juillet 1943 ;
Soupault : 2 observations, 7 juillet 1943 ;
Lantuéjoul et Salinesi : 1 observation, *Société médico-légale*, 10 mai 1943.

Et bien d'autres observations sont restées inconnues. La technique employée consiste à prendre le crayon avec une pince et à l'introduire ainsi dans la cavité utérine. Les techniciennes de ces manœuvres en introduisent plusieurs à la suite ou répètent à plusieurs reprises cette opération. Le crayon en cause, d'après la formule déclarée, contient :

Farine de seigle	0,061
Glycérine	0,175
Acide borique	0,611
Gomme arabique	0,081
Eau	0,072

Toutes ces substances, théoriquement, sont exemptes de spores tétaniques, il n'y aurait de possibilité de contamination que si la gélatine était ajoutée à la gomme arabique. Car la gélatine, par suite de son extraction animale, est souvent contaminée par des spores tétaniques. M. Morel, chef de laboratoire de chimie biologique de l'Hôtel-Dieu, a recherché dans un crayon Chaumel de la gélatine par l'hydrolyse acide de la réaction du biuret dans l'hydrolysat neutralisé pour la recherche des liaisons peptidiques. Cette recherche est restée négative. On ne peut donc invoquer la gélatine. Nous étant renseignés auprès des Établissements Fumouze, qui préparent ces crayons Chaumel, nous avons appris que dans leur fabrication, avant juin 1943, entrait un bain de gélatine qui a été supprimé depuis. D'ailleurs, cette gélatine cultivée par le Dr Costil n'a pas donné de culture anaérobie. Les crayons eux-mêmes, à la culture aérobie et anaérobie, ne donnent que des bacilles *mycoïdes* et pas de bacille tétanique. Les garanties techniques sont observées dans leur préparation.

Nous avons, par ailleurs, eu recours à l'injection à la souris par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale de huitième de crayon fondu dans de l'eau au 1/100. Pour opérer sur la spore pure, nous avions porté cette eau à l'ébullition courte de quelques secondes et, pour opérer sur la spore associée à des microbes aérobies, nous avions injecté l'eau pure sans ébullition. Aucune des souris injectées n'a présenté de tétanos. Une souris a reçu sans plus de succès une injection péritonéale de liquide péritonéal d'une autre souris ayant reçu par voie péritonéale la même dissolution d'un huitième de crayon. Et, enfin, une autre souris reçut directement sous la peau un huitième de crayon à l'état solide sans présenter à la suite aucun tétanos.

Il faut donc admettre que la spore tétanique ne vient pas du crayon, mais soit des mains des opérateurs, soit des instruments, soit aussi du col utérin de la femme opérée. L'analogie de ces tétanos avec ceux qui accompagnent les fausses couches provoquées par l'introduction de sondes en gomme ou de tiges métalliques apporte une confirmation à cette manière de voir. La spore tétanique est donc le fait d'une contamination technique, et la fréquence du tétanos dans ces avortements provoqués résulte en grande partie de l'excellent milieu que constitue, pour la spore, l'utérus rempli de caillots et de débris ovulaires. C'est la raison qui explique que l'introduction de crayon dans les métrites ne provoque pas de tétanos.

2° **SES SYMPTOMES.** — Comme le tétanos traumatique, le tétanos *post abortum* présente une *incubation*. H. Mondor (1), dans son livre sur les *Avortements criminels*, signale une incubation qui varie de un, deux, trois jours dans les cas prompts, de huit, dix, douze jours dans les cas plus ralentis. Le plus souvent, c'est au quatrième et cinquième jour qu'apparaissent les accidents, comme chez notre malade.

(1) H. Mondor, *Les Avortements criminels*, Masson, édit., 1936.

Au premier abord, rien ne distingue ce tétanos, le plus souvent, du tétanos traumatique. C'est le plus souvent ce que l'on nomme classiquement le *tétanos bulbaire généralisé et descendant*, et que l'on oppose au *tétanos médullaire, local ou ascendant* des plaies des membres ou des inoculations expérimentales.

La gêne de la mastication constitue le premier symptôme, et rapidement les deux mâchoires se serrent, les arcades dentaires s'emboîtent avec force, maintenues par un spasme continu des masséters. Certes, si toute notion étiologique manque, si le silence et le mensonge dont s'entoure l'acte clandestin cause de cette infection empêchent tout soupçon, le médecin le plus averti peut se trouver embarrassé. Nous voyons couramment ce trismus dans les angines phlegmoneuses. Or cette malade se plaint, en même temps, de dysphagie ; j'ai vu commettre à deux reprises cette erreur.

Mais elle ne peut être que passagère, car rapidement le tableau s'éclaire ; tandis que le trismus de l'angine est simplement continu, celui du tétanos est aussi continu, mais avec des paroxysmes d'une particulière violence. Alors, les traits se figent dans une attitude crispée qui tient plus de la grimace que du rire, et que l'on a comparée à certains masques japonais. C'est le classique rire sardonique. Notre malade l'avait d'une façon particulière, et ceux qui l'ont vue alors se souviendront du supplice atroce et pitoyable de cette malade.

Quand se produisent ces paroxysmes, la malade, à travers ses dents serrées, pousse parfois un cri rauque et, de la main, montre son cou, qu'elle sent écrasé dans un étau. Toute déglutition devient difficile, non seulement à cause du trismus, mais à cause du paroxysme de contractures que provoque le passage de la moindre goutte de liquide, d'où le phénomène d'*hydrophobie*, qui fut si net chez notre malade.

La nuque est fortement contracturée, la tête s'enfonce profondément dans l'oreiller, tout mouvement de flexion ou même de latéralité devient impossible. Cette raideur, qui dépasse de beaucoup celle que l'on peut observer dans les états méningés et qui fixe la tête comme celle d'une statue de pierre, est des plus caractéristiques.

Elle s'étend au niveau des gouttières vertébrales et des muscles du dos, qui saillent sous la main qui les palpe, moins souvent au niveau des muscles des membres, plus souvent des muscles postérieurs des membres inférieurs que des muscles antérieurs des membres supérieurs. Dans ce cas du tétanos généralisé, au moment des paroxysmes, tout le corps se raidit, et la tête, se renversant en arrière, réalise l'attitude de l'opisthotonos. Il est classique de parler d'arc de cercle, de dire que le malade n'appuie plus sur le lit que par la tête et les talons, mais ce sont des attitudes schématiques et relativement rares dans le tétanos d'origine utérine.

Comme contraction spéciale, qui manquait chez notre première malade, il faut insister sur la contracture des muscles antérieurs de la paroi abdominale, qui crée la sensation de ventre de marbre.

Le tétanos splanchnique. — Plus spécialement, dans le tétanos *post abortum*, il convient d'insister sur le *télanos dit splanchnique*. Dans celui-ci, les contractures des masséters et de la nuque passent au deuxième plan. La dysphagie domine, avec des crises de dyspnée avec cyanose. Ces crises peuvent conduire à la mort par asphyxie sans que le thermomètre ne signale une température anormalement élevée. Dans ces cas, J.-A. Sicard a insisté sur un petit signe précoce sous forme d'une paresthésie linguale avec sensations spéciales dans la langue (fourmillements, saveur de poivre et de sel).

Récemment, A. Ameline et Jean Bernard (1), dans un tétanos *post abortum* provoqué avec une sonde en gomme, avec apparition du trismus au huitième jour, compliqué bientôt de dysphagie et de rire sardonique, virent apparaître au quatorzième jour des « accidents paroxystiques très alarmants : ce sont des crises de dyspnée expiratoire, entre lesquelles la malade reste oppressée, gênée ; elle indique que sa poitrine lui paraît bloquée, qu'elle n'arrive ni à respirer, ni à tousser, ni à émettre l'expectoration qui, croit-elle, l'encombre. Les paroxysmes sont fréquents, un par heure en moyenne, et chaque fois la mort paraît imminente. L'auscultation révèle des sibilants diffus, mais pas de foyer ». Ce syndrome si spécial, qui intéresse l'innervation vago-sympathique, est plus fréquent dans le tétanos d'origine utérine que dans le tétanos traumatique.

Nous avons vu, d'ailleurs, que le tétanos *post abortum* est plus dysphagique et moins diffus des membres que le tétanos traumatique. La raison de cette forme splanchnique peut, en partie, résulter de la diffusion nerveuse de la toxine, par les voies splanchniques. Il est incontestable que, dans le tétanos expérimental de l'animal, la contracture tétanique se localise longtemps et parfois seulement au niveau du membre inoculé. La toxine tend, dans ces formes, à donner au début un tétanos local. En 1940, j'ai été appelé dans la haute Côte d'Ivoire à observer, sur des recrues Mossi qui avaient reçu dans l'épaule une inoculation de vaccin antiméningococcique, 38 cas de tétanos issus d'une seule ampoule de vaccin. Or ces tétaniques, pendant deux à trois jours, avant de diffuser leur tétanos, faisaient, comme le cobaye inoculé, une contracture du membre supérieur du côté inoculé qui se portait à la fois en adduction et en flexion forcée. Il y a donc dans l'origine du tétanos une raison certaine de localisation des contractures, du moins au début de leur évolution, avec cette notion cependant que, dans l'espèce humaine, la diffusion des contractures se réalise d'une façon plus rapide, plus constante et plus généralisée que chez l'animal de laboratoire.

Le tétanos *post abortum*, par son origine viscérale profonde, semble bien prédisposer à une extension nerveuse splanchnique. Pour l'utérus, l'atteinte splanchnique serait comparable à la contracture locale dans les

(1) A. Ameline et Jean Bernard, Guérison d'un tétanos puerpéral. Influence favorable de l'anesthésie du ganglion cervical supérieur (*Mém. de l'Acad. de chirurgie*. t. LXIX, 23, 7 juillet 1943, p. 448).

tétanos d'inoculation humaine ou animale. Mais ce tétanos, comme toujours chez l'homme, s'accompagne de contractures supérieures, masséters et muscles de la nuque, qui témoignent en même temps de la diffusion dans le système spinal supérieur.

Dans le tétanos traumatique, la fièvre monte progressivement et rapidement, et le pouls s'accélère de la même façon. On a pu considérer la rapidité du pouls et la hauteur de l'élévation thermique comme des signes de pronostic. Dans le tétanos *post abortum*, ces règles ne sont pas aussi absolues. Notre deuxième cas, qui se termine par la mort en trois jours, conserva jusqu'à son agonie une température entre 37 et 38° et un pouls qui ne dépassait pas 100. Cette constatation semblerait prouver que la règle observée dans le tétanos traumatique n'a pas la même valeur dans le tétanos *post abortum*. Mondor signale, dans son observation, comme dans celle de Scherb, de Bonnet, une température invariablement normale. Parfois, elle ne s'élève qu'aux approches de la mort. Dans certains cas, cependant, elle se maintient en plateau ou peut atteindre d'emblée des chiffres particulièrement élevés. La tachycardie suit la température, donc la grande tachycardie à 120 peut manquer et n'a donc pas la signification pronostique qu'on lui attribuait. Le deuxième cas mortel de D. Petit-Dutaillis et Guénin (1) a 37°,5 et un pouls à 100, tandis que le troisième cas, aussi mortel, atteint 39° avec un pouls à 135.

Le premier cas mortel de Mondor, L. Léger et C. Olivier (2) a 37°,4 et un pouls à 88. Le deuxième cas mortel, une température à 38° et un pouls à 110. Le troisième cas mortel, une température à 37° et un pouls à 80. Ces quelques constatations, prises parmi les plus récentes, font bien saisir cette notion que dans notre observation, malgré la température peu élevée et le pouls peu accéléré, nous étions autorisé, le 22, à formuler un pronostic des plus réservés.

Les formes cliniques. — Les formes cliniques de ce tétanos sont les mêmes que celles du tétanos traumatique. Elles ont été, pour ce dernier, admirablement étudiées par Lemierre (3). Avec cette nuance, cependant, que le tétanos *post abortum* est toujours diffusé et du type bulbaire généralisé et descendant. Les formes sont moins variées que pour le tétanos traumatique parce qu'il manque les tétanos localisés. Les formes sont surtout basées sur des différences évolutives.

On observe tout, depuis le *tétanos suraigu* jusqu'au *tétanos prolongé de plus de vingt jours*. Il semble même que le tétanos prolongé soit plus fréquemment observé dans les tétanos utérins. Mondor signale une *forme cardio-vasculaire* de Janbon, Ratie et Vedel, la *forme intermittente* observée

(1) D. Petit-Dutaillis et Guénin, A propos de trois cas de tétanos *post abortum* (*Mém. de l'Acad. de chirurgie*, t. LXIX, 23, 7 juillet 1943, p. 451).

(2) H. Mondor, L. Léger et C. Olivier, Trois nouvelles observations de tétanos *post abortum* (*Mém. de l'Acad. de chirurgie*, t. LXIX, 23, 7 juillet 1943, p. 452).

(3) A. Lemierre, *Maladies infectieuses*, Masson, édit., 1935.

par Pagniez et Rivoire, mais insiste sur la *forme hydrophobique*, où, comme dans notre observation, domine le trismus et la dysphagie, avec absence de contracture des membres et du tronc. Dans le cas rapporté par Mondor et Worms, comme dans le tétanos splanchnique, on observe des crises dysphagiques « avec douleur atroce, sensation d'étranglement. Toute déglutition deviendra dès lors impossible, l'absorption de la moindre goutte de liquide provoquant l'apparition de crises semblables », et des accès de dyspnée avec cyanose, arythmie et perte de connaissance, symptômes respiratoires analogues à ceux rapportés dans l'observation d'Ameline et Jean Bernard. Ainsi envisagée, la forme hydrophobique se rapproche du tétanos splanchnique.

3° LE PRONOSTIC. — Le pronostic du tétanos *post abortum* est des plus sombres. Les statistiques réunies par H. Mondor oscillent entre 75 à 93 p. 100 de mortalité. A ces observations déjà anciennes, — le livre de Mondor est de 1936, — je joindrai à titre de comparaison quelques faits rapportés à l'Académie de chirurgie depuis janvier 1942 :

Poilleux	1 mort.	1 guérison.
Lenormant	5 —	
Pierre Brocq	1 —	
Sylvain Blondin	2 —	
Desmarets	2 —	
Mondor, Olivier, Maschas et Jurain		1 —
Bellanger		1 —
Ameline et Bernard		1 —
Chigot et Carillo		1 —
Petit-Dutaillis et Guénin	2 —	1 —
Mondor, L. Léger et C. Olivier	3 —	
Jean Quénu	3 —	
Jacques Hepp	3 —	
Soupault	1 —	1 —
Desbonnets	2 —	
Lantuéjoul et Salinési	1 —	
	26 morts.	7 guérisons.

Dans ces faits, il faut tenir compte de l'amélioration obtenue par les traitements modernes sérothérapiques et par l'hystérectomie. Cependant, cela fait encore 26 morts sur 32 cas, soit 81 p. 100. Dans ses grandes lignes, la gravité du tétanos *post abortum* n'a pas changé et reste considérable en comparaison du tétanos traumatique. V. de Lavergne, dans une communication à l'Académie de médecine, le 9 février 1943, signale, en effet, sur une statistique hospitalière de 294 cas de tétanos, une mortalité de 50 p. 100 par la méthode de la sérothérapie simple et de 40 p. 100 par la méthode de sérothérapie associée au chloroforme ou au Rectanol. Entre 81 p. 100 et 40 p. 100, il y a une différence du double. Le tétanos *post abortum* est donc deux fois plus grave que le tétanos traumatique.

La mort survient dans le coma avec hyperthermie, ou en pleine asphyxie à l'occasion d'une crise paroxystique.

4° **CONSTATATIONS BACTÉRIOLOGIQUES ET ANATOMIQUES.** — On a pu retrouver dans certains cas, dans les écoulements utérins ou dans les débris placentaires recueillis par curettage ou dans la paroi utérine, du bacille de Nicolaïer. L'inoculation sous-cutanée au cobaye ou à la souris entraîne la mort de l'animal dans des crises tétaniques. Mais il arrive aussi, dans de nombreuses observations, comme dans la nôtre, que l'examen bactériologique reste négatif, le bacille de Nicolaïer se trouvant perdu au milieu de la flore très abondante et très variée qui accompagne cette infection utérine.

Les *examens anatomiques* sont sans intérêt. La paroi utérine présente souvent des « saillies dont la surface est le siège de vastes foyers hémorragiques limités par places par un tissu en partie mortifié, infiltré de nombreux leucocytes où les polynucléaires dominent. Au-dessus de cette région, on trouve des restes de membrane déciduale qui viennent se confondre dans la muqueuse utérine non touchée. Le myomètre sous-jacent est par places infiltré par des cellules assez volumineuses d'origine placentaire, munies d'un noyau fortement chromatophile, parfois très irrégulier, mal limité ; ces plasmodes réunis ou isolés infiltrent les faisceaux musculaires et la gangue conjonctive interstitielle. En dehors de ces régions infiltrées, le myomètre ne présente rien de particulier. Les cornes utérines sont saines. Le col légèrement irrité. » [Henry Bellanger (1).]

Dans notre deuxième observation, nous avons trouvé dans la cavité utérine un champignon gris rougeâtre, formé d'une masse fibrino-purulente. Ce qu'il faut savoir, c'est que la germination du bacille tétanique ne provoque pas de lésion spéciale, ni caractéristique; en particulier, on ne trouve aucune ulcération sphacélique. Le bacille tétanique s'est simplement greffé sur la plaie utérine et, s'y développant sans aucun sphacèle, libère sa toxine qui, seule, suivant la conception classique, va se diffuser et engendrer le tétanos.

CONCEPTIONS ACTUELLES TOUCHANT LE TÉTANOS

C'est la toxine tétanique qui est l'agent déterminant de tout le syndrome tétanique. Il s'agit d'une exotoxine dont les caractères principaux sont de pouvoir être extraite par simple filtration des cultures en milieu liquide, d'agir à dose très faible en reproduisant les symptômes de la maladie, d'être labile et douée d'un pouvoir antigénique élevé. Cette toxine n'est ni un glycide, ni un lipide, mais rentre dans la série des substances azotées,

(1) Henry BELLANGER, Tétanos *post abortum*. Guérison. Rapport de Rudler (*Mém. de l'Acad. de chirurgie*, t. LXIX, 23, 7 juillet 1943, p. 443).

avec une forte charge en protéoses et en peptones. L'incubation, après son inoculation à l'animal, est environ de huit à douze heures pour la souris, de treize à dix-huit pour le cobaye, de dix-huit à trente-six pour le lapin, de trente-six à quarante-huit pour le chien. Il faut, pour tuer un cobaye de 350 grammes en quatre jours, la dose de 1/20 000 de centimètre cube environ. Le pouvoir toxique est donc formidable.

Injectée localement par voie sous-cutanée, elle provoque un *tétanos local*, qui débute dans les muscles voisins de la région inoculée. Ce tétanos local peut se généraliser par mode ascendant. Cet aspect si spécial du tétanos expérimental, que l'on retrouve dans le tétanos véritablement expérimental de l'homme, que j'ai observé chez les Mossis d'Ouagadougou, après injection septique, se retrouve rarement chez l'homme, où la forme la plus fréquente est la *forme généralisée*.

On a longuement étudié le *mode de propagation* de la toxine. D'après les expériences de Morax et A. Marie, la toxine remonte le long des trajets nerveux : après inoculation à une patte, la section des nerfs sciatiques, si les vaisseaux sont intacts, empêche la diffusion de la toxine, et le nerf au-dessous de la section contient de la toxine décelable par inoculation. Par contre, les expériences d'Abel, Evans, Hampil et Lee ont nettement démontré que la diffusion de la toxine se fait aussi par voie sanguine. Pour eux, la contracture localisée serait due à des troubles périphériques neuro-musculaires, tandis que la contracture généralisée serait en rapport avec une atteinte prédominante des centres médullaires.

Quel que soit son mode de propagation, celle-ci se fait avec une remarquable rapidité. Mon ancien interne Henri Lenormant (1), dans un travail expérimental d'une particulière valeur, a montré, en étudiant l'état fonctionnel du muscle tétanique, que l'action de la toxine produit, d'abord, « un état d'hyperexcitabilité et de tendance à l'autorythmicité du muscle, puis une dégénérescence marquée par une hypo-excitabilité de plus en plus grande. La première action s'observe surtout au niveau de la moelle, qui ne serait que difficilement atteinte par la toxine. La seconde, au contraire, apparaît très vite dans les nerfs, qui sont plus directement en contact avec le poison ». C'est au niveau des plaques motrices des nerfs à myéline que se fixe la toxine, d'après Harvey. Pour H. Lenormant, ces troubles périphériques ne jouent qu'un rôle secondaire dans l'entretien de la contracture, et le plus souvent l'évolution des troubles de la chronaxie en apporte la preuve, l'atteinte centrale précède l'atteinte périphérique. Quoi qu'il en soit, au début de cette fixation, avant l'apparition de la contracture, le sérum antitoxique possède, d'après les expériences américaines d'Abel et ses élèves, une action active sur la toxine, même fixée. Enfin, les expériences des bactériologistes ont démontré que les anesthésiques peuvent posséder une action détachante de la toxine fixée sur les centres nerveux.

(1) Henri LENORMANT, Physio-pathologie de la contracture tétanique (*Thèse de Paris*, 1943).

Ces expériences nous apportent toute une série de constatations dont nous pouvons tirer un enseignement pour le traitement :

1° La rapidité de la diffusion toxique et la petitesse de la quantité nécesaires ;

2° Sa diffusion nerveuse dominante et sanguine accessoire ;

3° La possibilité de neutraliser la toxine fixée, mais seulement au début, par l'antitoxine ;

4° Le rôle des anesthésiques dans la libération de la toxine fixée.

LES DIRECTIVES DU TRAITEMENT

En raison de la fréquence du tétanos *post abortum*, il faut systématiquement pratiquer un traitement préventif.

1° ***Traitement préventif.*** — Toute fausse couche provoquée, et, en particulier, celles qui ont été obtenues par l'introduction utérine de crayons Chaumel, doit subir une injection préventive de sérum antitétanique. Gatellier conseille, en outre, la vaccination antitétanique par l'anatoxine. Ces mesures préventives paraissent actuellement parfaitement justifiées.

2° ***Traitement local.*** — Enlever le foyer tétanigène. Nous avons vu que le bacille tétanique reste au niveau de la plaie contaminée. D'ailleurs, celle-ci est le plus souvent contaminée seulement par la spore tétanique. Celle-ci est incapable par elle-même d'engendrer un tétanos ; son inoculation à l'animal est, en effet, inoffensive si elle ne trouve pas localement, par suite des conditions anaérobies et protidiques de culture, ou par suite d'une association avec des microbes aérobies variés et polymorphes, un milieu favorable au développement du bacille, qui, seul, possède la faculté de sécréter la toxine tétanique.

Il faut enlever la source infectieuse. Mais encore faut-il le faire à temps, comme le prouve cette observation dont nous avons suivi l'évolution à Saint-Quentin, dans le service du Dr Bachy, durant la dernière guerre. Il s'agit d'un soldat dont le doigt avait été écrasé sur une enclume de forge. La plaie pansée, une injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique avait été faite. Le surlendemain, sous anesthésie, en raison de l'étendue des lésions, on fait une amputation de la phalange. Le sixième jour après, le trismus apparaît. On désarticule complètement le doigt. Le traitement sérothérapique a été massif, à la fois rachidien et sous-cutané, avec anesthésie générale. Malgré ce traitement, la mort est survenue en trois jours. Les frottis de la plaie de ce malade avaient montré en abondance du bacille de Nicolaïer.

Comme témoignage de la résistance de la spore tétanique, se produisit, à la suite, chez un opéré de hernie, un tétanos chirurgical. Récemment, mon ami René Toupet me rapportait un fait analogue de son service de

Bicêtre. Après hystérectomie, pour un tétanos *post abortum* après introduction de crayons Chaumel, qui se termina par la mort, est survenu un tétanos chirurgical, heureusement bénin chez un opéré pour hernie. Ce tétanos chirurgical prouve la résistance de la spore tétanique et apporte la nécessité de multiplier les stérilisations du matériel chirurgical et le rejet systématique des gants ayant servi à l'opération tétanique.

Quoi qu'il en soit, l'ablation de la plaie tétanigène, si elle est pratiquée après quarante-huit heures, n'empêche pas le tétanos, en raison de la diffusion rapide de la toxine tétanique.

En ce qu'il est du tétanos *post abortum*, ce traitement local consiste, d'abord, dans le *curage digital ou curellage*, et ensuite dans l'hystérectomie. Notre malade a été traitée par un curage digital, avant l'apparition de son tétanos. Le curettage a été souvent pour ne pas dire presque toujours pratiqué sans changer notablement le pronostic du tétanos.

L'opération la plus indiquée est l'*hystérectomie*. Mondor en a fait un éloquent plaidoyer à l'Académie de chirurgie, le 3 décembre 1941. Cette opération, d'après Denoix et H. Lenormant, possède une valeur « théoriquement absolue ». Rudler, dans son rapport de l'observation de Bellanger, étudie 12 hystérectomies, 6 abdominales, 6 vaginales : 3 guérirent (2 abdominales et 1 vaginale). C'est un pourcentage bien minime, car cela fait, somme toute, 75 p. 100 de mortalité. En ne prenant que les observations d'hystérectomie rapportées à l'Académie de chirurgie le 7 juillet 1943, nous voyons la mortalité s'élever à 70 p. 100. C'est encore un chiffre considérable. C'est que l'opération arrive le plus souvent trop tard.

D'ailleurs, les faits sont difficilement comparables, et il faut, avec Rudler, tenir compte de trois éléments de pronostic :

La durée de l'incubation du tétanos ;

La durée de son évolution avant l'opération ;

L'intensité des signes cliniques.

Le temps d'incubation joue un rôle important. Dans six cas de mort opératoire de Rudler, elle a été de trois à dix jours; dans trois cas curables, de dix à dix-huit jours. Elle a été de cinq jours dans notre observation. Mais il faut reconnaître que, dans ces tétanos utérins, en général, l'incubation est souvent plus courte que dans le tétanos traumatique. Les formes à incubation au-dessus de huit jours sont rares et nettement plus bénignes.

Pour le temps de l'intervention, plus il est court, mieux cela vaut pour l'évolution, mais encore faut-il tenir compte des formes aiguës, plus graves que les formes subaiguës. « On peut admettre qu'à partir du début du troisième jour d'un tétanos à forme typique l'hystérectomie a peu de chances d'être supportée. » La raison qui nous a fait hésiter dans notre observation résidait dans le temps qui nous séparait de la fausse couche, sixième jour, et du curage digital, troisième jour. D'ailleurs, revoyons quelques faits récents hystérectomisés :

Auteurs.	*Temps d'incubation.*	*Temps tétanique de l'hystérectomie.*	*Résultat.*
—	—	—	—
Bellanger	10 jours.	12 heures.	Guérison.
Ameline et J. Bernard	8 —	1 jour.	—
P.-L. Chigot et L. Carillo	12 —	5 —	—
D. Petit-Dutaillis et Guénin	8 —	6 —	—
	4 —	2 —	Mort.
	5 —	4 —	—
Mondor, Léger et Olivier.....	15 —	1 —	—
	8 —	1 —	—
	4 —	1 —	—
Jean Quénu.....	4 —	1 —	—
	6 —	1 —	—
	4 —	7 —	—

La confrontation de ces faits nous prouve que les règles établies si fermement dans le tétanos traumatique sur la longueur du temps d'incubation d'une part et sur le temps de l'opération de l'autre, comme facteurs de pronostic, ne sont pas applicables au tétanos *post abortum*. Celui-ci, malgré l'hystérectomie pratiquée même avec une incubation de quatre jours et sans perte de temps, n'améliore que très légèrement le pourcentage de curabilité. Les chirurgiens restent cependant fidèles à l'hystérectomie, à la condition qu'elle soit pratiquée, le plus tôt possible. Cependant, certains se montrent hésitants, et Jean Quénu écrit : « Je me demande si cette opération, toute logique qu'elle soit, ne peut pas, chez des malades aussi infectées, aussi fragiles, précipiter le dénouement fatal. Après cette triste série, je suis pour ma part peu enclin à continuer dans cette voie, malgré les quelques succès publiés. »

J'ai voulu vous rapporter en détail ces discussions pour vous faire saisir la complexité du problème. Dans l'hystérectomie, il faut arriver à temps, mais ce que n'apportent pas ces constatations récentes, c'est cette notion du temps nécessaire, Rudler nous dit avant le troisième jour du trismus. Le tableau précédent montre que cinq fois l'opération fut pratiquée au premier jour, et que la mort survint quand même. On a le droit d'hésiter, d'autant que l'opération, par elle-même, constitue une épreuve difficile, à laquelle l'organisme si profondément atteint peut ne pas résister.

3° ***Traitement général.*** — *a.* La libération de la toxine. — Marie et Tiffeneau ont montré que la toxine fixée sur le système nerveux pouvait être libérée par l'alcool et l'éther. L'expérience de Leclerc et Reilly, en 1929, avait la clarté d'un schéma : en ajoutant un gramme de cerveau broyé dans un centimètre cube d'eau physiologique à dix doses mortelles de toxine tétanique, ce mélange est dépourvu de toxicité. Si on ajoute six gouttes d'éther pendant un quart d'heure, on libère une dose mortelle de toxine.

Dans cet esprit, Dufour associe l'anesthésie chloroformique à la séro-

thérapie rachidienne. Mais la méthode est plus ancienne, puisque Mondor rappelle que c'est en 1847 qu'Eschallier, interne de Velpeau, utilisa la chloroformisation répétée dans le tétanos avec succès.

Les travaux d'Abel et ses élèves ont démontré, cependant, que l'antitoxine pouvait neutraliser la toxine sans nécessiter l'action d'un hypnotique. Les anesthésiques n'auraient aucune influence sur la libération de la toxine tétanique, mais n'agiraient que sur la contracture. Quoi qu'il en soit, leur action est éminemment utile et, dans notre cas particulier, s'est montrée particulièrement favorable. Après le chloroforme, Labbé et Escalier, Guillain et de Sèze ont employé les injections de somnifène. R. Damade et Mouliès injectent, avec succès, par voie musculaire, de 4 à 6 centimètres cubes de somnifène par jour. C'est dans le même esprit que nous avons employé chez notre malade au début le chloroforme, puis le Rectanol (deux lavements par jour de 4gr,50) et la morphine. Ce traitement sédatif se montre non seulement utile, mais nécessaire. C'est le vieil adage qui persiste : « Soulager un tétanos, c'est en partie le guérir. »

On a voulu faire plus par les infiltrations du splanchnique; en soulageant les crises spasmodiques viscérales, on espérait couper la route à la toxine. R. Simon et Patey infiltrent le sympathique lombaire à l'aide de la novocaïne chez un blessé du membre inférieur, le ganglion stellaire chez un blessé du membre supérieur. A. Ameline et Jean Bernard, dans ce tétanos à respiration bloquée dont nous avons parlé dans les formes splanchniques, pratiquent une anesthésie du ganglion cervical supérieur de chaque côté, avec de la novocaïne à 1 p. 200, et observent immédiatement une amélioration de la respiration et la disparition des accès de suffocation. Trois fois ce traitement a été institué avec le même succès et a permis de réaliser ainsi un cas de tétanos splanchnique à évolution prolongée et curable.

b. La neutralisation de la toxine. — Cette neutralisation est possible, autant pour la toxine libre que pour la toxine fixée (Abel). Cette neutralisation s'obtient par la séro-vaccination à l'aide de l'anatoxine de Ramon et par la sérothérapie.

On pratique, comme nous l'avons fait, la première injection d'*anatoxine télanique* de 1 centimètre cube quelques instants avant l'injection de sérum antitoxique. Puis, cinq jours après, 2 ou 4 centimètres cubes d'antitoxine et, cinq jours plus tard, 4 ou 6 autres centimètres cubes. Dans notre cas, nous avons rapproché nos injections de quatre à cinq jours, et injecté successivement 1, 2, 4 et 6 centimètres cubes d'anatoxine. C'est la technique courante admise actuellement.

Le *sérum curatif purifié* de l'Institut Pasteur, que nous avons employé, est titré à 1 000 unités antitoxiques par centimètre cube, soit 10 000 par 10 centimètres cubes. Il faut, dès le début, injecter des doses massives. Dès le début, mon interne Bastin injecte 20 000 unités antitoxiques par

voie musculaire. Denoix et H. Lenormant demandent que cette dose d'attaque soit de 350 000 unités antitoxiques. Il faut ensuite continuer chaque jour des injections sous-cutanées ou intramusculaires de 50 à 100 000 unités. Notre malade a reçu en tout 600 000 unités antitoxiques.

La *voie intraveineuse* employée par Morax en 1893 a l'inconvénient de souvent s'accompagner de choc. Un malade de Carnot a ainsi présenté, après une injection veineuse, un choc grave, qui, heureusement, fut suivi d'une amélioration, prélude d'une guérison. On peut facilement obtenir aussi bien et sans ce risque la guérison avec la voie intramusculaire.

Il en est de même de la *voie sous-arachnoïdienne* continuée au delà des premières heures. Le professeur Guillain constate qu'elle ne donne pas de meilleurs résultats que les injections sous-cutanées.

c. Les éliminations toxiques. — Le tétanos s'accompagne de troubles humoraux constants. Vaccarezze signale 32 fois sur 37 de l'azotémie. Warembourg et Driessens (1), dans un tétanos post-abortif, signalent l'élévation du taux de polypeptidémie, qu'ils attribuent à une hépato-néphrite. Cette manière de voir est vraisemblable. Nous avons vu, dans notre observation, malgré des injections massives de sérum salé, se maintenir l'oligurie jusqu'au cinquième jour. La crise urinaire, survenue à partir du huitième jour, apporte le témoignage que le tétanos se comporte à la façon de toutes les maladies infectieuses et, comme celles-ci, il peut présenter la même rétention azotée en période fébrile. Nous n'avons pas pu, en raison de difficultés techniques, rechercher chez notre malade le taux des polypeptides sanguins; leur présence en circulation sanguine est certainement très probable, autant à cause de la désintégration musculaire qu'à cause des lésions hépato-rénales si souvent retrouvées à l'autopsie des tétaniques. En tout cas, cette notion entraîne, comme corollaire, la nécessité de faire d'abondantes injections de sérum salé par voie sous-cutanée et, comme nous l'avons pratiqué, des injections veineuses de sérum glucosé isotonique. Seulement, ces injections ne permettront les éliminations toxiques qu'après la guérison, c'est-à-dire à la période de la crise urinaire terminale.

Il est difficile de dire, à l'occasion de notre observation, que la guérison a été obtenue par le traitement institué. En fait de tétanos, plus qu'en fait de toute autre maladie, il convient de se méfier : « *Post hoc, ergo propter hoc.* » Notre malade a été traitée par un curage digital très tôt, au troisième jour, et c'est seulement deux jours après que se montre le trismus. Le tétanos reste supérieur, avec du trismus, du rire sardonique, de la contracture des muscles de la nuque, de la dysphagie et de l'hydrophobie, mais ni contracture du tronc, des bras, des jambes, ni des muscles de l'abdomen. Je veux bien que ce tétanos supérieur hydrophobique soit fré-

(1) Warembourg et Driessens, *Presse médicale*, 16 octobre 1935, p. 1601.

quent parmi les tétanos *post abortum*, mais il reste, cependant, très grave, malgré cette localisation et l'absence de généralisation du tétanos. Néanmoins, il nous a semblé intéressant de confronter cette observation avec les nombreuses observations récemment rapportées par les membres de l'Académie de chirurgie. Notre malade n'a pas été hystérectomisée et, à ce point de vue, elle a aussi un intérêt particulier.

SUPPURATIONS MÉTASTATIQUES DANS LA PNEUMONIE [1]

La pneumonie est une maladie régulière, cyclique, à atteinte monoviscérale ; ce n'est que très rarement qu'elle s'accompagne de diffusion infectieuse et, par là, d'abcès métastatiques. Nous venons, cependant, d'observer dans le service deux formes de pneumonie compliquées de suppurations métastatiques, et c'est ce qui m'amène aujourd'hui à aborder ces manifestations assez particulières de la pneumonie.

Si nous interrogeons un dictionnaire de termes médicaux, nous voyons que le mot métastase vient du grec μεταστασ ς, de μεθιστημι, « je change de place ». D'après les classiques, ce terme signifie le transport de la matière morbifique de l'organe où elle s'est d'abord fixée sur des régions plus ou moins éloignées. Lorsqu'il s'agit de suppurations, ce transport se trouve être un transport bactérien.

La définition même du mot « métastase » suffit à opposer les suppurations à distance, qui restent nettement métastatiques, aux suppurations de voisinage, fréquemment attribuables à une propagation infectieuse. C'est ainsi qu'en ce qui concerne la pneumonie il faut éliminer d'emblée les pleurésies suppurées et les péricardites, qui rentrent dans le cadre des infections de propagation.

Le terme de suppuration métastatique sous-entend constamment celui de septicémie : l'élément bactérien se diffuse dans tout l'organisme d'abord, pour se localiser finalement dans une région nettement déterminée. Cette diffusion bactérienne, cette septicémie évolutive peut passer entièrement inaperçue et la suppuration en constituer la première manifestation.

LE TEMPS DE LA SEPTICÉMIE PNEUMOCOCCIQUE

Au cours de la pneumonie, la septicémie peut se produire avant l'apparition de la localisation pulmonaire, comme au cours de cette localisation ; dans le premier cas, il s'agit d'une septicémie prépneumonique ; dans le deuxième cas, d'une septicémie parapneumonique.

(1) Leçon du 15 mai 1943.

La *septicémie prépneumonique* surviendrait dans les heures qui précèdent la manifestation fonctionnelle et physique de l'atteinte pulmonaire ; Lemierre, Abrami et Joltrain, qui ont particulièrement mis en relief cette forme de septicémie, considèrent l'hépatisation pneumonique comme une localisation déjà secondaire à une septicémie généralisée.

Mais, généralement, la septicémie reste *parapneumonique*. Sinon rare, elle est du moins rarement dépistée et passe facilement inaperçue au cours de l'évolution des pneumonies lobaires aiguës franches de l'adulte ; pour qu'elle s'affirme nettement, il faut des cas de pneumonies graves :

Graves par leur évolution : apparition d'une hépatisation grise après le sixième et le septième jour par exemple, et alors la septicémie se montre et se maintient jusqu'à la terminaison mortelle ;

Graves par suite d'une complication : c'est le cas de ces septicémies pneumococciques au cours de l'endocardite pneumococcique évolutive.

DEUX OBSERVATIONS

De ces abcès métastatiques au cours de la pneumonie, voici deux observations prises dans le service. La première s'est terminée par la mort du sujet, la deuxième par la guérison : nous verrons que ce n'est pas le seul caractère qui les oppose.

Forme mortelle

OBSERVATION I — Il s'agit d'un sujet de soixante-cinq ans qui entre dans le service au huitième jour d'une pneumopathie qui s'est installée brutalement par un point de côté thoracique gauche et une dyspnée importante avec asthénie profonde qui oblige rapidement le malade à s'aliter.

Dès le début apparaissent des signes de subocclusion intestinale, et l'arrêt des matières se montre complet pendant les cinq premiers jours de l'évolution. Tels sont les symptômes qui déterminent, au huitième jour, l'hospitalisation du malade dans le service.

Lorsque nous le voyons, en ce même jour, nous pouvons distinguer trois ordres de manifestations :

Un foyer pneumonique de la base gauche, qui se traduit par une matité importante avec diminution considérable du murmure vésiculaire et présence d'un foyer de râles crépitants ; durant les quintes de toux, s'affirme nettement un souffle, dont les caractères rappellent ceux d'un souffle tubaire éloigné, mais la matité est tellement importante, l'abolition des vibrations si nette, que nous pensons à l'adjonction à une pneumonie d'une complication pleurale ; ce sujet présente d'ailleurs une légère cyanose et une dyspnée manifeste.

Le météorisme abdominal constitue la seconde manifestation : l'abdomen est douloureux dans son ensemble, sans que l'on puisse y discerner une zone particulièrement sensible. La palpation en est, de ce fait, très difficile ; nous constatons toutefois que le foie et la rate ne sont pas perceptibles. Le malade est encore constipé et se plaint de cette gêne intestinale comme d'un symptôme dominant.

Troisième manifestation : c'est l'installation soudaine, brutale, d'arthropathies,

l'une au niveau du genou droit, l'autre au niveau de l'épaule droite. L'apparition de ces arthropathies remonte au huitième jour de la maladie, mais elles se sont surtout accentuées après l'entrée du malade à l'hôpital, à tel point qu'au dixième jour elles présentaient déjà les caractères que nous allons décrire.

Le genou droit, très augmenté de volume, est, à ce moment, le siège d'une élévation de la température locale et de douleurs extrêmement intenses qu'exacerbe la palpation et qui entraînent de l'insomnie et une impotence fonctionnelle complète. La mobilisation passive, la palpation même douce sont particulièrement pénibles pour le malade, car aux phénomènes douloureux se joint une hyperesthésie cutanée. Le point où la douleur se montre la plus violente siège au niveau du condyle interne du fémur.

Au niveau du bord interne de la rotule, nous constatons l'existence d'une zone nettement fluctuante, sans rougeur de la peau, sans choc rotulien, mais bien localisée, assez caractéristique d'un épanchement liquide. Une ponction pratiquée au niveau de cette zone fluctuante ramène quelques centimètres cubes de pus dans lequel un examen bactériologique, fait dans les vingt-quatre heures, décèle, avec de nombreux polynucléaires, des pneumocoques visibles sur les lames et nettement isolés par les cultures.

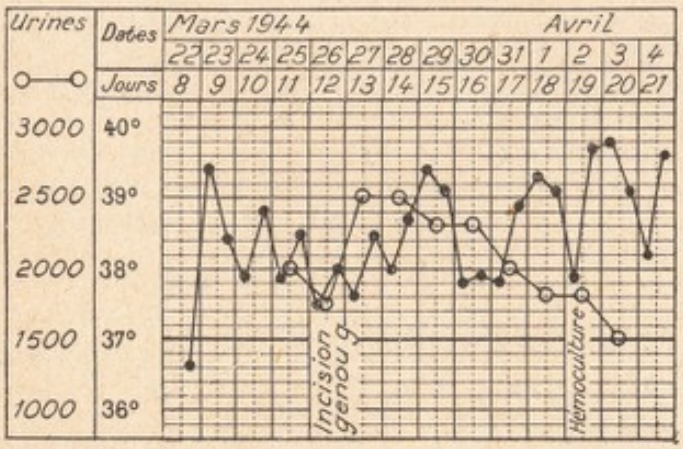


Fig. 172. — Courbe thermique de l'observation I.

L'état général du malade est assez touché : il est dyspnéique, abattu, il répond avec lassitude aux questions qu'on lui pose. La température oscille entre 38° et 39°. La tension artérielle est basse entre 10 et 5,5.

Les bruits du cœur sont sourds et irréguliers.

Les urines, rares, ne contiennent pas d'albumine.

La langue est cependant humide.

A ces symptômes, déjà très impressionnants, où nous trouvions coexister une manifestation pleuro-pulmonaire et des arthrites périphériques, dont l'une était nettement suppurée, l'interrogatoire et l'examen devaient surajouter un épisode encore inexpliqué : il s'agit d'une adénopathie carotidienne droite, apparue en juin 1942, et dont il ne reste plus actuellement que des cicatrices. Il semble bien, rétrospectivement, qu'il faille y voir une adénopathie tuberculeuse banale ; cependant, à l'époque, on a voulu en faire, à la lecture incertaine de biopsies, une métastase néoplasique d'abord, une maladie de Hodgkin ensuite : l'évolution devait suffire à écarter ces diagnostics erronés.

Mais revenons à la marche de la pneumonie. Le 26 mars, — le malade est entré dans mon service le 22 mars, — la fluctuation du genou droit s'est encore accentuée ; mon interne en pratique l'incision superficielle de façon à en faire écouler le pus.

Le 29 mars, la matité de la base gauche s'est accrue ; nous pratiquons une ponction exploratrice qui ramène du liquide purulent, dans lequel le laboratoire décèle des polynucléaires en abondance et du pneumocoque.

Durant toute cette évolution, le sujet est mis aux sulfamidés (23 grammes de thiazomide au total) sans que la température ne marque le moindre indice favorable.

Le 31 mars, donc au dix-septième jour de la maladie, nous procédons à une ponction évacuatrice de la base du poumon gauche et nous retirons 900 centimètres cubes de pus, nettement infecté, contenant du pneumocoque. Mais l'état général s'altère rapidement, et le malade tombe bientôt dans un état de prostration avec langue sèche. Toutefois, le genou droit s'améliore nettement, et l'ouverture est en voie de comblement.

Le 2 avril, nous pratiquons une hémoculture qui reste négative, comme une autre faite antérieurement d'ailleurs. Nous reprenons les sulfamidés, mais le malade meurt dans la nuit du 5 avril.

L'*autopsie*, pratiquée par le professeur Leroux, ne révèle aucune anomalie importante, sinon la présence curieuse d'un rein médian réunissant le rein droit au rein gauche, anomalie congénitale.

Au niveau de l'estomac, la muqueuse gastrique est atrophique et congestive.

Le cœur, volumineux, mou, présente des signes incontestables de myocardite infectieuse. Rien au niveau de l'aorte que des signes d'aortite chronique.

Au niveau du poumon gauche, nous constatons l'existence d'une pleurésie suppurée avec, sinon une hépatisation, du moins une splénisation pulmonaire résiduelle de la pneumonie, dont l'issue mortelle fut causée par l'intervention d'une septicémie en quelque sorte tardive. Je dis bien « septicémie », quoique les examens de laboratoire n'aient pas révélé dans la circulation la présence du moindre pneumocoque ; mais les preuves, apportées par l'examen du liquide du genou, suffisent à affirmer la septicémie à pneumocoques, survenue peut-être durant l'évolution de la pneumonie, en raison de son apparition au huitième jour de son évolution, mais cause indéniable de la mort par les altérations viscérales qu'elle devait entraîner.

Forme curable

OBSERVATION II

Très différente est notre deuxième observation. Il s'agit d'un sujet de cinquante-cinq ans, tonnelier, qui entre dans le service le 28 décembre 1942.

L'observation de mon externe Oger est particulièrement explicite sur l'évolution des symptômes. Le 24 décembre, vaquant à ses occupations par la pluie, le sujet prend froid et, vers le soir, il est pris brutalement d'un violent point de côté gauche qui s'accompagne rapidement de tremblements répétés. La température est, dès ce moment, à 40° et s'y maintient les quelques jours suivants ; elle s'accompagne rapidement de délire.

Au cours de ce délire, le malade sort de chez lui dans la simple tenue des bourgeois de Calais et erre ainsi dans les rues jusqu'à ce que les agents mettent fin à ses pérégrinations, en le conduisant à l'infirmerie spéciale de la Préfecture, où il répond aux questions avec autant d'invraisemblance que d'assurance.

A ce moment, il a une température à 39°, un pouls à 112 ; la langue est sèche. On trouve une matité de l'hémithorax gauche et, d'emblée, le diagnostic de pneumonie est porté. On lui fait une piqûre d'huile camphrée, puis c'est l'admission à l'Hôtel-Dieu où, sur la foi du diagnostic porté à l'infirmerie spéciale, on administre au sujet 3 grammes de thiazomide par jour.

A son entrée, le 28 décembre, au cinquième jour de la maladie, l'agitation domine encore le tableau clinique ; les épisodes délirants sont suivis d'une torpeur profonde qui traduit la fatigue physique et psychique du sujet. Pourtant, par bribes, on éclaire peu à peu le passé du malade : beau passé d'éthylique, où seul se détache du paludisme contracté en A. O. F. en 1916 et qui lui donne des crises à de longs intervalles. En 1935; une crise plus violente détermine une agitation telle que le malade doit être interné dans un asile d'aliénés ; c'est après cet épisode, nous dit-il que, spécialisé jusque-là dans la fabrication des tonneaux à vin, il s'oriente vers la fabrication des tonneaux à vinaigre, diminuant d'autant son intoxication alcoolique. De fait, entre 1935 et 1942, il s'est porté parfaitement bien.

Le 29 décembre, au sixième jour de la maladie, nous profitons d'une amélioration de l'état général pour examiner complètement ce malade.

La température reste aux environs de 39°, malgré le traitement sulfamidé. Le pouls est régulier, à 100.

Quelques éléments herpétiques sont apparus sur les lèvres. La langue est sèche et saburrale.

La respiration est assez difficile. Signalons une toux rare, mais quinteuse, ramenant des crachats rouillés, abondants, adhérant au crachoir.

La percussion met en évidence une matité franche remontant à l'épine de l'omoplate et localisée à l'hémithorax gauche. A son niveau, nous constatons l'abolition totale du murmure vésiculaire, remplacé par un souffle pleurétique net, presque trop intense, et qui s'entend sur tout le champ de la matité. S'y adjoignent quelques petits râles secs, plus sous-crépitants que crépitants. Enfin, il y a bronchophonie, égophonie, pectoriloquie aphone et arrêt des vibrations vocales.

En somme, il s'agit d'un syndrome pleurétique net qui justifierait une ponction exploratrice. Cette ponction, faite successivement par l'interne et par l'externe, reste entièrement blanche : il s'agit donc d'une pneumonie massive ou d'une spléno-pneumonie,

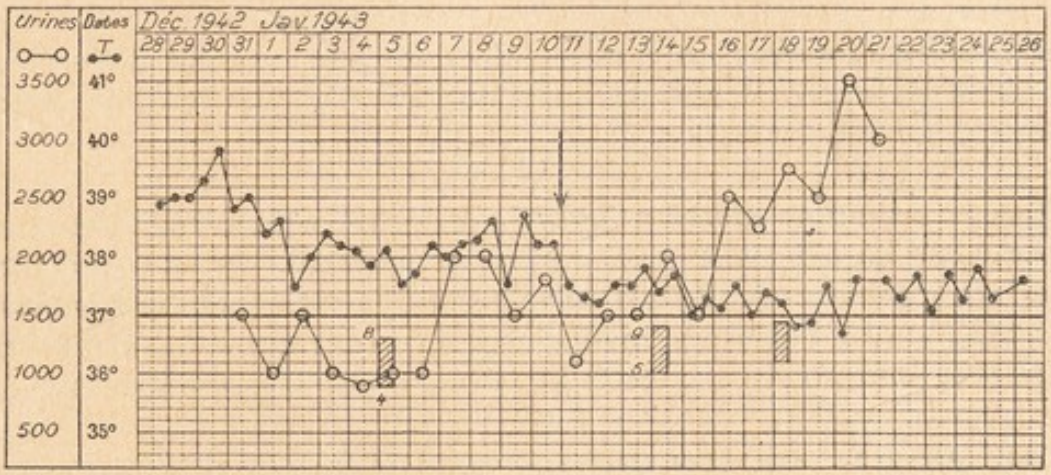


Fig. 173. — Courbe thermique de l'observation II.

chez laquelle les symptômes pleuraux observés ne traduisent aucunement l'existence d'un épanchement pleural. Le reste de l'examen est sans grand intérêt : les réflexes sont normaux, les urines foncées contiennent un peu d'albumine, le foie déborde de 2 centimètres environ le rebord costal et paraît un peu dur, mais insensible. Les bruits du cœur sont faibles, mais réguliers ; la tension artérielle est à 8-4.

Ce n'est que tout à fait à la fin de cet examen que nous devions découvrir à la face postérieure du coude gauche une tuméfaction indolore, rouge, ovoïde, à grand axe parallèle au membre, que nous identifiâmes tout d'abord à un hématome traumatique en voie de résorption ; à la partie supérieure du genou droit se retrouvait une tuméfaction semblable.

Notre diagnostic restait, alors, en suspens : devions-nous encore poser le diagnostic de pneumonie devant des symptômes qui rappelaient à tel point le tableau d'une pleurésie ? Le malade est donc encore reponctionné, — et ceci à cinq reprises, — chaque fois la ponction reste blanche. Le doute n'est pas permis : il s'agit d'une pneumonie massive de Grancher ou d'une spléno-pneumonie.

Le 3 janvier, un examen plus minutieux nous permet d'affirmer que les deux collections du coude gauche et du coude droit sont nettement fluctuantes et ne peuvent rentrer, comme nous l'avions cru un moment, dans le cadre d'un hématome. Il s'agit incontestablement d'un foyer suppuré. Nous ponctionnons ces deux collections et nous retirons un pus franc dans lequel le laboratoire isole, en plus de nombreux polynucléaires, des diplocoques encapsulés, donc des pneumocoques, qui peuvent être cultivés

et qui, inoculés à la souris, la tuent en vingt-quatre heures. Ainsi, le malade présente deux abcès métastatiques au cours d'un syndrome de pneumonie massive. Des hémocultures répétées n'apportent aucun renseignement précis sur l'existence d'une septicémie.

Rapidement, l'état général du malade s'améliore et, si la température se maintient, les signes pleuro-pulmonaires s'effacent. Nous attendons le 10 janvier pour inciser les deux foyers suppurés, d'où sort un pus abondant, crémeux et blanchâtre. A partir de ce moment, la fièvre tombe, les urines deviennent plus abondantes, la tension artérielle remonte ; le malade ne tousse, ni ne crache, reprend du poids : c'est la guérison. Cependant, le 20 janvier, les symptômes physiques n'ont pas entièrement disparu, et le malade conserve un souffle pseudo-pleurétique, encore net le jour de sa sortie d'hôpital, le 26 janvier.

En somme, ce malade a présenté une spléno-pneumonie du type Grancher avec septicémie pneumococcique inapparente, s'étant traduite secondairement par deux abcès métastatiques, qui tous deux contenaient des pneumocoques et ont évolué d'une façon très favorable.

De ces deux observations, il résulte donc qu'il est possible d'observer, au cours de la pneumonie, des manifestations suppuratives qui apparaissent à des temps variables.

Temps des abcès métastatiques. — Ces abcès sont souvent précoces, apparaissant au sixième, au dixième jour, mais ils peuvent être aussi bien tardifs et apparaître du dixième au vingtième jour. Ils traduisent *toujours* l'existence d'une septicémie, mais d'une septicémie qui passe facilement inaperçue, comme nous venons de le voir dans nos deux observations.

Leur gravité. — Ces septicémies doivent être classées en deux groupes : soit *septicémies favorables*, et facilement curables, soit *septicémies graves et mortelles*. Les premières traduisent surtout la résistance de l'état général et l'évolution normale d'une pneumonie ; les secondes, l'existence d'un état général compromis, anergique, et l'existence de complications adjacentes à la pneumonie : c'est bien ce que nous avons constaté dans notre première observation, où à la pneumonie se surajoutait une pleurésie suppurée. Dans d'autres circonstances, nous aurons affaire à des endocardites.

En somme, dans ces deux cas, le pronostic doit être basé sur le climat dans lequel se développe la pneumonie. Dans *Syndromes et Maladies*, je rapporte, à l'occasion de la pneumonie du sommet, trois observations qu'il n'est pas sans intérêt de rappeler ici, étant donnée leur parenté avec les faits que nous étudions :

Dans l'observation IV, il s'agit, au cours d'une pneumonie du sommet, d'une parotidite précritique curable (fait curieux, car, généralement, la parotidite, au cours de la pneumonie, est la traduction d'une évolution grave) ;

Dans l'observation VI, c'est une pneumonie avec ictère qui se complique, en fin d'évolution, d'une oblitération artérielle des membres inférieurs et d'une endocardite ulcéreuse à pneumocoques ;

Enfin, dans notre dernière observation, particulièrement intéressante, nous voyons, à l'époque de la résorption d'un foyer pneumonique, survenir une ophtalmie suppurée avec hypopyon, arthrite de l'épaule droite, puis méningite suppurée, toutes ces complications étant la conséquence d'une endocardite latente, végétante, à pneumocoques, vérifiée à l'autopsie.

Ces observations si diverses montrent combien le pronostic d'une pneumonie à complications suppurées métastatiques est chose difficile à établir et quelle prudence il demande.

LE DIAGNOSTIC. — Le *diagnostic* est, en général, facile. Dans notre deuxième observation, étant donné le délire de notre malade, nous avons pu, au début, penser à des hématomes traumatiques, mais rapidement l'apparition de la fluctuation nous a permis d'affirmer l'abcès en évolution. Certes, on peut, en constatant, comme chez notre premier malade, l'apparition d'une arthrite au niveau d'une articulation, penser à l'évolution adjacente d'un rhumatisme articulaire aigu, mais la pneumonie évolue et apporte sa note dominante, rendant le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu bien improbable, d'autant que l'arthrite est fixe et n'a pas la mobilité des manifestations fluxionnaires du rhumatisme. Il faut envisager, cependant, le diagnostic d'abcès de piqûre infectée, toujours possible au cours d'une pneumonie, mais, dans ce cas, l'abcès est localisé au voisinage de régions de piqûres, en particulier au niveau de la cuisse.

Dans la pneumonie, le pronostic est donc fait sur les éléments suivants : état général, lésions viscérales antérieures, caractères de la pneumonie, temps d'évolution de ces manifestations, complications adjacentes, endocardite ou pleurésie suppurée ; tous ces éléments, par leur amplitude, par leur gravité, par leur association, expliquent comment la septicémie, par les métastases qu'elle entraîne, puisse être d'une extrême gravité.

COMPARAISON AVEC D'AUTRES SUPPURATIONS MÉTASTATIQUES

Il est profondément instructif de comparer les suppurations métastatiques de la pneumonie aux autres suppurations métastatiques.

1° A streptocoques.

Récemment, nous avons soigné dans le service un homme de soixante-deux ans entré le 25 décembre 1942, qui a présenté une suppuration métastatique à streptocoques et dont voici l'histoire en quelques mots : installation d'un érysipèle dans la région cervico-faciale droite, à la suite duquel apparaît un œdème considérable du membre supérieur droit avec dilatation veineuse périphérique que l'on attribue à une phlébite. Au cours de l'évolution de cette phlébite, apparition d'un énorme abcès au voisinage de

la face dorsale du bras droit, abcès à fluctuation facile, dans lequel les examens de laboratoire mettent en évidence la présence de streptocoques hémolytiques. Il s'agit, en somme, d'une suppuration survenue au cours d'une infection générale à streptocoques.

Ultérieurement, ce malade devait présenter une cachexie, une torpeur progressive et succomber. L'autopsie révéla des lésions dégénératives importantes au niveau des surrénales, un œdème cardiaque avec signes de myocardite, une calcification à la partie inférieure de l'aorte, et une néphrite chronique scléreuse.

Il est incontestable qu'un sujet aussi fatigué, aussi usé que l'était celui-ci, peut facilement, pour un érysipèle, présenter des complications métastatiques streptococciques. Mais les faits n'atteignent pas toujours cette gravité. C'est ainsi qu'en 1921 j'ai rapporté, avec A. Florand (1), l'histoire d'une septicémie bénigne à streptocoques, avec endopéricardite à streptocoques, survenue à la suite d'une rubéole : il s'agissait d'un soldat de vingt-huit ans que nous hospitalisons le 1er avril 1918 pour une rubéole typique. Six jours après, sa température s'élève à 38°, puis à 40° ; le 10 avril, il présente de la dyspnée, un frottement péricardique et une conjonctivite droite ; le 12 avril, assourdissement du premier bruit du cœur, crachats hémoptoïques d'infarctus et traces d'albumine dans les urines. Les 14 et 20 avril, nous faisons des hémocultures qui nous permettent d'isoler un streptocoque hémolytique dont la très grande virulence est mise en évidence par Nicolle et Cotoni à l'Institut Pasteur. Après ces deux hémocultures, prouvant l'existence d'une septicémie à streptocoques, apparurent des abcès au niveau de la tibio-tarsienne droite, du creux poplité gauche et de la face postérieure du bras gauche, tous abcès à peine douloureux, à peine rouges, présentant une fluctuation localisée et avec des caractères évidents d'abcès froid. Par ponction, on en retira un pus franc, bien lié, contenant de nombreux streptocoques, identiques à ceux retrouvés dans les hémocultures. Après un mois d'évolution, le malade guérit sans autre complication.

Cette observation prouve que les abcès métastatiques, dans la streptococcie comme dans la pneumococcie, ne relèvent pas toujours d'un pronostic grave et que la guérison en est possible.

Nous en dirons autant des complications dues à d'autres éléments microbiens.

2° A staphylocoques.

Dans les *Diagnostics difficiles*, j'ai rapporté l'histoire de plusieurs phlegmons périnéphrétiques survenus à la suite de manifestations de staphylococcie cutanée.

Dans l'observation I, il s'agit d'un panaris apparu en novembre 1940 et suivi, en février 1941, d'un phlegmon périnéphrétique.

Dans l'observation II, c'est un anthrax du coude gauche apparu le 28 juin, qui détermine, le 1er juillet, l'apparition d'un phlegmon périnéphrétique à forme postéro-antérieure.

Chaque fois, la suppuration périnéphrétique à staphylocoques s'est terminée par la guérison et fut l'unique manifestation métastatique d'une septicémie staphylococcique.

(1) A. Florand et N. Fiessinger. Septicémie bénigne à streptocoques. Endopéricardite à streptocoques à la suite d'une rubéole (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, s. du 11 nov. 1921).

Mais il n'est pas rare d'observer des faits beaucoup plus graves. C'est ainsi que nous soignons actuellement dans le service un sujet de vingt-trois ans qui, à la suite d'un anthrax de la face postérieure du coude gauche, a présenté une température très élevée, avec état général grave. L'apparition de cette température remonte au 2 mai : ce jour-là, le sujet fait un long trajet en chemin de fer, debout sur le marchepied du wagon ; à l'arrivée, il se sent très courbaturé, très fatigué : c'est cette fatigue importante qui fut l'origine de son infection sanguine.

Il nous arrive dans un état excessivement grave : le teint terreux, les traits tirés, les lèvres légèrement cyanosées, le pouls très accéléré et hypotendu, dans un état vraiment inquiétant. A la palpation, il se plaint de douleurs dans la région costo-lombaire gauche, qui nous font craindre, au début, l'apparition d'un phlegmon périnéphrétique. Au niveau du coude droit, existe une tuméfaction rouge, chaude, très douloureuse, qui atteste l'existence d'une arthrite du coude, avec foyer légèrement fluctuant à la région moyenne. A la face externe de la cuisse droite, sans grandes douleurs, sans tuméfaction considérable, nous délimitons une zone nettement allongée dans le sens de la cuisse, qui présente une fluctuation des plus nettes ; une ponction en retire quelques gouttes de pus dans lequel l'examen isole du staphylocoque doré. L'hémoculture, faite à deux reprises, révèle du staphylocoque doré, staphylocoque que nous devions retrouver dans les urines à l'état pur. Il s'agissait donc, dans ce cas, d'une septicémie staphylococcique, mais d'une septicémie grave, ayant déjà donné deux abcès métastatiques, l'un au niveau du coude, l'autre au niveau de la cuisse, et en voie d'en déterminer vraisemblablement un troisième dont le siège semble devoir être la région costo-lombaire. C'est dire que, pour le staphylocoque comme pour les autres microbes, les formes graves sont toujours à craindre, et qu'une septicémie appelle, dès le début, un pronostic sévère.

3° A BACILLE D'EBERTH.

Au cours d'une fièvre typhoïde, il est possible de constater l'apparition de suppurations métastatiques qui, par opposition aux précédentes, sont toujours très tardives ; elles surviennent durant la convalescence, après la défervescence thermique, lorsque l'état général est en voie d'amélioration. Ce sont des foyers suppurés qu'il faut chercher avec beaucoup de soin, car ils ne sont jamais chauds, ni rouges, ni très douloureux. Ils siègent au voisinage des côtes ou des régions osseuses, sous la forme de périostite suppurée dont les caractères répondent généralement à ceux des suppurations froides.

Je m'arrête dans cette énumération qui serait trop longue si nous la voulions complète, car il existe des suppurations métastatiques dans toutes les infections ; il nous paraît plus utile d'en mettre en relief les caractères généraux.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX. — Ces suppurations métastatiques se déclarent généralement au cours et non pas au début de la septicémie ; souvent même, elles n'apparaissent qu'à la fin de l'évolution de la maladie : c'est bien ce que nous avons signalé à propos de la fièvre typhoïde, c'est ce que nous avons vu dans notre observation de rubéole, c'est ce que l'on peut observer dans certaines suppurations pneumoniques.

Ces suppurations métastatiques se présentent sous deux formes : chaudes ou froides.

Lorsqu'il y a suppuration chaude, le malade se plaint, soit au voisinage d'une articulation, soit sur le plein d'un membre, soit dans une région quelconque, d'une douleur vive, spontanée, accompagnée de manifestations pulsatiles et souvent d'une hyperesthésie cutanée. La palpation provoque, à ce niveau, une douleur très nettement localisée. La peau est chaude et rouge. Au niveau de la douleur, une tuméfaction et une résistance localisée sont nettement perceptibles. C'est généralement vers le deuxième ou le troisième jour, mais souvent plus tard, que l'on peut, dans cette tuméfaction où l'œdème, au début, semblait dominer, déceler une fluctuation manifeste. Cette fluctuation s'accentue, s'étend, les signes inflammatoires s'effacent lentement et arrive un moment où l'on peut, par la ponction d'abord, par l'incision ensuite, retirer de cet abcès du pus dont l'examen révèle les éléments pathogènes de la maladie dominante.

Par contre, lorsqu'il s'agit de *suppuration froide*, les manifestations physiques manquent complètement : douleur peu marquée, pas d'hyperesthésie cutanée, pas de rougeur, pas de chaleur, pas de grosses tuméfactions, si bien qu'il faut, pour découvrir ces abcès métastatiques, une palpation très minutieuse. Ces fluctuations froides siègent généralement sur le thorax, au voisinage d'une côte, ou au voisinage de la face externe des cuisses, ou des bras, dans un point nettement déterminé. A la sensation de fluctuation, elles joignent une sensation d'amincissement de la peau, symptôme infiniment précieux pour le diagnostic.

Chaude ou froide, la collection suppurée contient le même pus : bien lié, jaune, avec de nombreux polynucléaires et de nombreux éléments microbiens qui gardent leur virulence, même après la guérison de l'infection primitive. Ces éléments microbiens montrent même parfois une virulence aucunement proportionnée au syndrome réactionnel : c'est ainsi que, dans le cas de rubéole dont nous parlions plus haut, l'absence complète de signes locaux s'opposait à la virulence extraordinairement anormale du streptocoque qui fut retiré des abcès. Il semble donc que la pathogénéité de l'élément microbien ne soit pas forcément en rapport avec la manifestation locale. C'est pour cette raison que le professeur Delbet avait admis qu'au cours de ces abcès métastatiques se produisait une vaccination de l'organisme contre l'élément pathogène, celui-ci conservant sa vitalité normale ; la suppuration froide était, alors, la traduction d'une vaccination lente de l'organisme contre le microbe. Quoi qu'il en soit, qu'il s'agisse de suppuration froide ou chaude, l'élément pathogène est toujours en activité, toujours en pleine vitalité.

Dans toutes les observations étudiées, la septicémie passe complètement inaperçue avant l'apparition des abcès métastatiques. L'abcès métastatique constitue donc, parfois, le seul symptôme de la septicémie, et c'est le fait, en particulier, pour la pneumonie.

PRONOSTIC. — Nous avons vu que le *pronostic* de ces abcès métastatiques variait suivant les cas. L'*évolution favorable*, la suppuration curable,

s'observe surtout chez les sujets jeunes ; ce sont des suppurations généralement tardives, éloignées dans le cours de l'infection. Il semble même que, dans certains cas, l'apparition de l'infection métastatique constitue un élément favorable à l'évolution d'une septicémie.

Par contre, lorsque les suppurations métastatiques apparaissent tôt, chez des sujets à résistance diminuée, âgés, présentant des altérations viscérales importantes, la septicémie se montre plus importante, plus dense, pourrait-on dire, et le malade peut succomber. L'abcès métastatique n'est plus alors qu'un témoin évolutif et ne permet pas d'affirmer la possibilité d'une guérison.

SIÈGE. — Le *siège* de ces abcès métastatiques est infiniment varié, et nous ne ferons qu'en énumérer les principaux :

Dans les séreuses, ce sont les épanchements pleuraux, les péritonites suppurées, la méningite, la péricardite ;

Dans les viscères, ce sont les abcès du poumon, les abcès du foie, les abcès des reins ;

Dans le système nerveux, ce sont les abcès du cerveau, les suppurations de la moelle ;

Dans les organes des sens, ce sont les ophtalmies suppurées avec leur gravité spéciale.

Enfin, fréquemment, les manifestations siègent au niveau du périoste ou des os (périostite aiguë métastatique, ostéite plus ou moins étendue métastatique), ou encore au niveau des muscles (myosite suppurative), à moins que ce ne soit au niveau du tissu cellulaire, tissu cellulaire superficiel sur toute l'étendue du corps, ou tissu superficiel profond, dans les phlegmons périnéphrétiques.

CAUSE. — La *cause* de ces abcès métastatiques ?... Ce sont toutes les septicémies : qu'elles apparaissent à la suite d'une lésion localisée d'un viscère, qu'elles apparaissent sans lésion localisée, d'emblée septicémie diffuse. Et nous observerons les abcès à toutes les périodes de ces septicémies : en période d'extension, dans les cas graves ; en période de limitation, dans les formes curables. Je vous rappelle enfin que, dans les endocardites infectieuses malignes, au cours des infections généralisées, les abcès métastatiques sont fréquents et d'une très grande gravité.

Si nous abordons les circonstances favorisantes, nous trouvons toutes les lésions localisées : les contusions, comme dans le cas d'un de nos malades atteints de pneumonie, ou certaines piqûres, non septiques, mais irritantes, qui provoquent la localisation des éléments pathogènes et la suppuration.

INTERPRÉTATION DES ABCÈS MÉTASTATIQUES

Comment devons-nous interpréter ces abcès métastatiques ?

Dans un travail déjà ancien, paru en 1930, j'étudiais le comportement de l'organisme au cours des septicémies et je distinguais deux temps dans l'évolution : le temps de la bactériopexie circulante et le temps de la bactériopexie fixée. Le sang circulant contient, pour la bactérie mobile, deux pivots de fixation : le globulin et le leucocyte (1).

1° BACTÉRIOPEXIE CIRCULANTE. — C'est à Delrez et Govaerts, et surtout à Govaerts, que l'on doit la connaissance du rôle des plaquettes. Il se fait une agglutination des microbes au voisinage des plaquettes. De cette façon, la densité bactérienne libre diminue rapidement. Le processus ne se produit pas dans les septicémies à bactéries virulentes. Peut-être ce processus serait-il sous la dépendance du sérum, car *in vitro* le vieillissement ou le chauffage à 56° du sérum empêche la fixation bactérienne par les plaquettes.

Mais, comme le fait très bien remarquer Roskam, cette fixation ne se produit pas seulement au niveau des plaquettes ; l'injection, au lapin, de sérum antiplaquettes n'empêche pas la diminution de densité bactérienne (Govaerts, Bull et Mackee) ; l'injection de peptone, qui empêche l'accolement aux globulins, ne se montre pas plus active (Delcourt-Bernard).

C'est que les leucocytes jouent aussi un rôle important et même beaucoup plus important. Est-ce spontanément, par un processus physico-chimique encore inconnu ? Est-ce sous l'effet d'influences plasmatiques spéciales acquises au cours de la maladie ? Il est impossible de répondre sans anticiper sur l'état actuel des connaissances. Mais le fait est incontestable. J'ai montré, avec Roger Cattan (2), qu'en ensemençant dans les septicémies non le sang total, mais seulement le tapis leucocytaire obtenu par centrifugation citratée, on obtient aussi et plus facilement des cultures bactériennes, malgré que le prélèvement se fasse sur une quantité infime de produit, c'est ce que nous avons dénommé la microleucocytoculture. Notre but n'est pas de revenir ici sur les précieux renseignements que nous a apportés cette méthode, et nous renvoyons à notre article d'ensemble. Cette notion du siège des bactéries vivantes au contact des leucocytes était pour le moins surprenante pour qui s'était pénétré de la notion classique que le leucocyte est l'agent de défense principal contre les septicémies. Et, cependant, elle venait confirmer certaines connaissances acquises.

(1) Noël Fiessinger, La bactériopexie de défense dans les septicémies (*La Presse médicale*, n° 57, 16 juillet 1930).

(2) Noël Fiessinger et Roger Cattan, La microleucocytoculture (*Le Sang*, t. III, n° 3, 1929, p. 241-256).

P. Rouss et F.-S. Jones avaient montré que le sérum d'un lapin doué de pouvoir bactéricide ne détruisait plus les bactéries en présence de leucocytes qui les *protégeaient* par phagocytose.

Ch. Nicolle, au cours du typhus exanthématique, avait constaté « que le sérum non filtré des malades ou des animaux infectés est virulent pour le singe, de façon constante lorsqu'il provient de la centrifugation du sang défibriné. Il ne l'est qu'exceptionnellement lorsqu'il est obtenu par coagulation pure et simple ». Or le plasma contient des leucocytes que ne contient pas le sérum.

Paul Govaerts, dans un très intéressant travail sur les septicémies chirurgicales, soulève ce problème du transport de microbes intraleucocytaires pour expliquer les septicémies secondaires. « Chez le chien, après l'injection de staphylocoques, la phagocytose est intense et rapide ; en même temps, les leucocytes disparaissent du sang circulant pour y pénétrer à nouveau environ une demi-heure plus tard. Or ce moment du retour des leucocytes est toujours accompagné d'un crochet ascendant dans la courbe de l'infection sanguine, à ce moment décroissante. » Paul Govaerts a décelé au moment de cette poussée septicémique la présence de staphylocoques intraleucocytaires.

Notre microleucocytoculture ne fait donc qu'objectiver un phénomène général : dans ce sang circulant, les bactéries ont une tendance manifeste à être accolées par les leucocytes sans pour cela être détruites.

Certes, dans ce processus de la bactériopexie circulante, intervient un double facteur empêchant : la densité et la virulence bactériennes. Quand il s'agit de septicémie brutale, la quantité des bactéries mobiles atteint une telle importance que le phénomène de bactériopexie passe entièrement au second plan. De même quand l'espèce microbienne est d'une virulence exceptionnelle ; des notions expliquent les résultats décevants de certaines septicémies expérimentales quand on emploie des doses massives sur des animaux particulièrement sensibles.

2° **LA BACTÉRIOPEXIE FIXÉE.** — L'accolement bactérien peut se faire au niveau de certaines cellules de l'organisme.

Au premier rang de celles-ci, il faut ranger les cellules du *système réticulo-endothélial*. Ces cellules ont été groupées par leur propriété de fixer des colloïdes-suspensoïdes, en l'espèce le carmin lithiné et de l'encre de Chine, colloïdes à signes électro-négatifs. Dans ce système, on peut distinguer avec Serban Bratiano et Antoine Lombart « un système réticulo-endothélial *général* morphologiquement défini (éléments réticulo-endothéliaux de la rate, du foie, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques) et des systèmes réticulo-endothéliaux locaux, dont certains sont de même morphologiquement définis (poumons, plexus choroïdes), tandis que d'autres sont créés par des nécessités physiologiques ou pathologiques de certains territoires (territoires dermo-sous-cutanés limités) ». Or, ce que ce système fait pour la particule inerte, il le fait pour la bactérie. P. Gastinel et

J. Reilly exposent parfaitement le sujet et, dans deux expériences personnelles, montrent que, tandis que chez l'animal témoin (lapin) le colibacille injecté disparaît en 2 min. 45 de la circulation, la même dose bactérienne après blocage du système réticulo-endothélial par l'encre de Chine laisse persister au même temps environ 140 bactéries par centimètre cube.

De toutes les expériences publiées, il résulte que le blocage du système réticulo-endothélial augmente la durée et la gravité d'une septicémie. On ne peut s'empêcher, en relisant les protocoles, en expérimentant soi-même sur le blocage, de penser combien l'évolution médicale s'agrémente de surprises. Pendant longtemps, on a employé pour le traitement des septicémies les injections d'argent colloïdal dans un but antiseptique, or l'argent colloïdal ou collargol bloque parfaitement le système réticulo-endothélial. Heureusement, les doses n'ont jamais été assez massives, sans quoi on n'aurait pas manqué d'observer de sérieuses aggravations, et peut-être les petites doses employées ont-elles non pas bloqué, mais activé le système.

Le système réticulo-endothélial placé sur la barrière sanguine complète donc l'action du leucocyte, et probablement à cause des mêmes propriétés physico-chimiques. Que va maintenant devenir la bactérie fixée ? Elle sort ou elle reste. Elle sort vers les émonctoires ou elle se fixe dans les tissus ou les organes.

L'EXODE AUX ÉMONCTOIRES. — L'*exode bactérien aux émonctoires* est le phénomène physiologique constant et régulier, l'exode biliaire observé par Lemierre et Abrami, exode urinaire, pancréatique, salivaire. Nous nous attacherons plus spécialement à l'exode biliaire en raison de sa complexité apparente. Entre le capillaire sanguin et le canalicule biliaire intercellulaire se groupent deux cellules : la cellule étoilée de Kupffer qui tapisse le capillaire et la cellule hépatique qui borde le canalicule. La bactérie doit traverser ces deux cellules, comme les substances colorantes fortement halogénées, comme le rose bengale. Dans une étude expérimentale sur ce sujet, j'ai montré, avec H.-R. Olivier et R. Castéran, que la cellule de Kupffer s'adjuge la fonction chromapexique et la cellule hépatique la fonction chromagogue. Pour les bactéries, le phénomène est le même ; on voit, au cours des septicémies expérimentales, la cellule de Kupffer se remplir de bactéries ; ces bactéries passent dans le corps cytoplasmique de la cellule hépatique et de là tombent dans la lumière du canalicule en conservant cependant leur vitalité et leur virulence. Cet exode se produit sans retard et on pourrait dire sans fatigue, si bien que, dans les septicémies, la bile est constamment septique. Ce qui se passe pour le foie se produit de la même façon pour le pancréas, les glandes parotides et les reins. Il est superflu d'insister sur ces notions et sur la vitalité des bactéries éliminées. Elles sont si vivantes qu'elles peuvent être la cause de suppuration au moment des décharges bactériennes encore plus abondantes à la défervescence : cholécystites suppurées, pyélonéphrites suppurées, paro-

tidites critiques. Elles sont si virulentes qu'elles peuvent être l'origine de réinfection générale comme dans l'observation que j'ai rapportée avec Roger Cattan où une cholécystite aiguë avec fièvre, apparue au décours d'une fièvre typhoïde à Eberth, fut la cause, en cinq mois, de trois rechutes septicémiques qu'arrêtèrent les tubages duodénaux.

LA FIXATION. — *La fixation bactérienne se produit dans tous les tissus et dans tous les organes.* — Une des fixations les plus curieuses est la fixation endoveineuse. Au cours d'une septicémie sans localisation on observe souvent, au moment de la formation d'une phlébite, une amélioration des symptômes généraux et une défervescence thermique, comme si les bactéries circulantes se trouvaient brusquement fixées dans le caillot phlébitique. La phlébite ainsi apparue devient un élément de pronostic favorable. Le fait est en soi assez difficile à comprendre. On ne peut admettre que dans le segment veineux oblitéré se produise une « décantation » bactérienne. Peut-être la coagulation sanguine traduit-elle plutôt un processus réactionnel qui par ailleurs crée de façon différente la bactériopexie circulante. Certains arguments plaident en faveur de cette manière : augmentation de la leucocytose polynucléaire au début, diminution rapide au moment où se complète la phlébite. J'observe en même temps deux phlébites, compliquant n'est pas le mot, mais terminant des septicémies diffuses sérieuses à streptocoques, dont une consécutive à une angine phlegmoneuse. Dans les deux cas, la défervescence thermique se produisit avec l'apparition de la phlébite. Certes, ce n'est pas dire que la phlébite soit constamment le témoignage d'un processus favorable ; il existe des phlébites dans certaines septicémies graves persistantes ; celles-ci ne nous intéressent pas, car elles n'apportent pas la preuve d'une bactériopexie suffisante.

Passons aux inflammations localisées. Celles-ci, comme les phlébites, ne traduisent pas toujours une fixation définitive ; le tout dépend de la charge septicémique et de la résistance organique. P. Gastinel et J. Reilly, dans leur remarquable rapport, montrent la variété et aussi la gravité fréquente de ces localisations qu'un excellent terme qualifie de métastatiques. Mais n'oublions pas que certaines de ces localisations mettent un terme à la septicémie, abcès périosté de la fièvre typhoïde, pleurésies suppurées à pneumocoques ou à bacille d'Eberth, abcès sous-cutané ou profond, etc. Combien de faits rentrent dans ce groupe ? Ils sont légion, tant le fait est commun. Ces abcès terminaux ont souvent un caractère curieux, ils ont une symptomatologie froide, atoxique, comme la qualifie le professeur P. Delbet. Et cependant leurs bactéries sont virulentes. Il faut admettre avec le professeur Delbet que l'organisme s'est en partie vacciné contre cette infection et qu'il devient en quelque sorte indifférent. Mais il est une autre façon peut-être d'expliquer le phénomène : la phlegmasie locale traduit le conflit organisme-bactérie ; dans la circonstance il n'y a pas conflit, et je me demande si on ne pourrait admettre que ces abcès sont

formés du dépôt simultané des polynucléaires chargés de leurs bactéries, en somme que l'abcès est un amas de leucocytes en charge bactérienne, déposé là sans inflammation locale. Cette hypothèse montre que l'abcès pyohémique des anciens auteurs n'est en tout cas pas invraisemblable, et que nos recherches sur la bactériopexie leucocytaire permettent d'en envisager la possibilité.

Ces différentes explications nous permettent de donner aux suppurations métastatiques, suivant les cas, les circonstances, le terrain, deux significations : suppurations — conséquence sans aucune signification que celle de prouver l'existence d'une septicémie grave — ; ou localisation de fixation qui, par elle-même, semble prouver que l'évolution de la septicémie se fait vers la guérison. Or les éléments de ce pronostic ne peuvent être fixés que par l'étude minutieuse des conditions cliniques qui s'adjoignent à la suppuration métastatique, aussi bien au voisinage du viscère primitivement atteint qu'au niveau des différents organes dont l'état traduit la réaction de l'organisme.

LE TRAITEMENT. — *Le traitement* des suppurations métastatiques doit obéir aux directives fixées par ces différentes interprétations.

Une suppuration métastatique ne doit pas être drainée trop tôt : il faut attendre qu'elle se collecte. Le drainage sera aussi limité que possible, consistant dans des boutonnières petites et des drainages courts, car la guérison, si la résistance générale est bonne, se produira rapidement sans qu'il soit nécessaire de recourir à de grands délabrements.

CHAPITRE VI

MALGRÉ CLINIQUE ET INVESTIGATIONS, L'ERREUR EST POSSIBLE

AU SUJET D'UNE ANURIE FÉBRILE [1]

A lire les classiques, rien n'est plus facile que de faire le diagnostic d'une anurie. Est-elle secondaire ? Toxique ou infectieuse, la cause s'impose, car elle a précédé dans ses manifestations cliniques l'apparition de l'anurie. Est-elle primitive ? Elle est généralement calculeuse et son début est douloureux. Les anuries d'obstruction, le plus souvent attribuables à un cancer, ont pour elles les signes du cancer utérin, et aussi le caractère irrémédiable de l'anurie. Or le fait dont nous allons rapporter l'histoire fut douloureux à son début, comme une anurie calculeuse, fébrile comme une anurie infectieuse, et l'anurie disparut, et cependant il s'agissait d'un cancer.

OBSERVATION

Première phase : ***L'anurie.***

Notre malade, âgée de cinquante-six ans, mariée, sans enfant, nous est envoyée, le 7 janvier 1944, pour une anurie remontant à huit jours, par le Dr Léonetti.

Cette anurie a débuté brusquement le 1er janvier au matin, à la suite d'une crise douloureuse dans la région lombaire droite. Ce n'était pas la première fois que cette malade souffrait dans cette région. En effet, depuis une date imprécise, mais que l'on peut vaguement fixer à juillet 1943, elle se plaignait fréquemment, surtout à l'occasion de fatigues, de douleurs dans le flanc et la région lombaire droite : douleurs vagues, sourdes, peu intenses, cédant facilement au repos.

Ne conservant pas ses urines, notre malade ne peut nous fixer sur l'existence ou non dans ses urines de sable ou de petits calculs.

Toute différente est la crise du 1er janvier. C'est à 6 heures du matin qu'apparaît la douleur. Elle est du premier coup intense, forçant la malade à rester au lit. Son siège est le même que celui des douleurs antérieures. Elle ne présente pas d'irradiations, ni dans l'aine, ni dans le périnée, ne s'accompagne pas de fièvre, ni de pollakiurie. En quinze minutes, elle cède aussi brusquement qu'elle est apparue. Malgré que cette douleur ne se soit accompagnée ni des irradiations, ni des signes urinaires d'une colique néphrétique, le Dr Léonetti pense, cependant, à ce diagnostic et maintient notre malade au repos.

Dans la journée qui suit, notre malade, fatiguée, ne souffre plus que d'une façon vague et imprécise, mais elle est surprise de ne plus uriner.

Au cours des jours suivants, la situation reste la même. Pas de céphalée, ni vertiges ni cryesthésie. Notre malade se lève, vaque à ses occupations, sans gêne, mange et boit avec modération, mais reste surprise de ne pas uriner. Le 8 janvier, le Dr Léonetti

(1) Cf. du 26 février 1944.

s'inquiète de la persistance de cette anurie, voit, depuis vingt-quatre heures, cette malade entrer dans une somnolence invincible, prend la décision de la faire transporter à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Son opinion, nous la devinons, nous la partageons, après l'interrogatoire de cette malade, son début douloureux est évident, aucune cause toxique ou infectieuse ne peut être dépistée, il s'agit d'une anurie calculeuse, puisque, en somme, elle a fait suite à une crise douloureuse qui a pu donner le change pour une colique néphrétique.

Notre malade, à son arrivée, est fatiguée, pâle, mais ne donne nullement l'impression d'une urémique. Elle est calme, parfaitement consciente et répond sans retard aux questions que nous lui posons. Les pupilles sont égales, il n'y a pas de myosis. Le rythme respiratoire n'a rien d'un Cheyne-Stokes, mais s'accompagne de pauses de dix à quinze secondes toutes les deux ou trois inspirations. *La langue est sèche*, avec enduit saburral sur les bords. L'haleine n'a pas d'odeur ammoniacale. La température se maintient au-dessous de 37°. En somme, sauf les pauses respiratoires, rien ne ferait penser à une urémie, si nous n'enregistrions deux symptômes précieux :

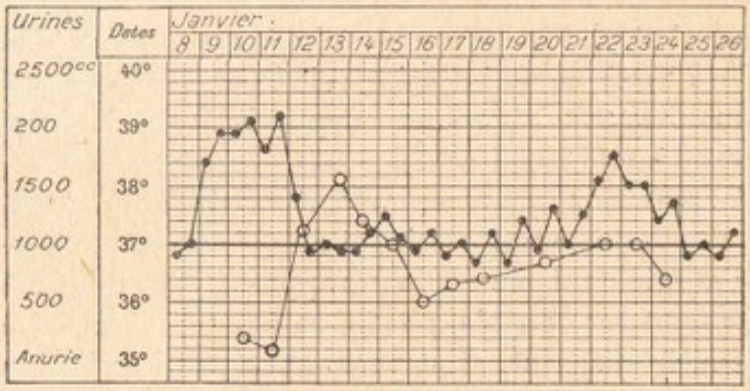


Fig. 174. — Courbe thermique de l'anurie fébrile.

Des *soubresauts musculaires* qui, au niveau des membres supérieurs, les animent de secousses brusques ;

Un *prurit* dont nous trouvons la traduction au niveau de la région thoracique sous forme de lésions de grattage.

L'examen viscéral reste pauvre en symptômes. Le cœur est normal et la pointe ne paraît ni abaissée, ni déviée. Le léger retentissement du deuxième bruit n'a rien d'anormal à l'âge de notre malade. Seulement, le pouls est petit et rapide. Il bat à 120. Sa tension artérielle est à 16-8,5.

Aux poumons, rien à signaler, que quelques râles fins à la base droite.

Le foie et la rate sont normaux.

Comme signe d'insuffisance rénale, rien ou presque rien. Une somnolence légère et un léger œdème des grandes lèvres et de la face interne des cuisses. Et, cependant, notre malade est anurique depuis huit jours.

Nous lui faisons un sondage vésical qui ne ramène que quelques centimètres cubes d'urine. Elles sont troubles et contiennent un dépôt purulent avec de très nombreux polynucléaires et de rares hématies. On ne trouve aucun cylindre granuleux et granulo-graisseux.

Les examens du sang signalent :

Un abaissement de la réserve alcaline à 30 volumes ;

Une azotémie à 3 grammes ;

Une hypochlorémie plasmatique à 2,98 ;

Une légère hyperchlorémie globulaire à 1,70.

Le 9 janvier, cette anurie persiste sans changement. La somnolence s'accuse.

Diagnostic de début. — Que notre malade soit anurique, rien ne permet d'en douter, elle n'urine plus, et le sondage vésical, fait à plusieurs reprises, ne ramène que quelques centimètres cubes d'urine.

Mais, ce qu'il faut fixer, c'est l'origine de cette anurie. Les détails de cette histoire nous en ont déjà fourni les éléments, nous allons les revoir. *A priori* et sans difficulté, on peut éliminer une cause toxique parce que celle-ci fait entièrement défaut, elle ne peut être incriminée ni par ingestion, ni par injection, ni par voie transcutanée.

Plus importante pourrait être une *cause infectieuse*. Le 9, la température est, d'une part, à 38°,5, et les deux jours suivants elle se maintient aux environs de 39°. Les urines, d'autre part, sont peu abondantes, mais nettement suppurées. Mais une anurie infectieuse résulte d'une néphrite aiguë, et celle-ci possède une traduction constante sous forme de cylindres granuleux et granulo-graisseux. Or ceux-ci manquent totalement. Et puis, pour être cause d'une anurie, le processus infectieux, avec sa fièvre d'accompagnement, précède l'anurie. Ici, la fièvre suit nettement l'anurie, puisque, pendant les huit jours passés chez elle, en pleine anurie, notre malade n'a pas présenté de fièvre. C'est donc que vraisemblablement cette fièvre traduit une infection qui apparaît comme une conséquence non de l'anurie elle-même, mais de sa cause.

Mais cette anurie pourrait bien résulter d'une *cause mécanique*. Ce fut l'opinion de mon interne, M. Bastin. C'est que notre malade a subi une hystérectomie en octobre 1942. Elle présenta, à cette époque, d'abondantes métrorrhagies. Le diagnostic lésionnel, après opération, fut, dit-elle, celui de fibrome. L'examen histologique a-t-il été fait ? Le renseignement fourni par la malade est-il exact ? On aurait pu lui cacher la nature exacte de la lésion. Le toucher vaginal ne fait rien sentir d'anormal, et la palpation de l'abdomen ne montre rien. Cependant, il pourrait bien s'agir d'un *cancer utérin* qui, actuellement, entraînerait une anurie par compression bilatérale des deux uretères. Si ce diagnostic s'avère exact, l'anurie doit être définitive. L'évolution clinique nous renseignera à ce sujet. Ce diagnostic de compression mécanique par un cancer reste donc des plus incertains, c'est une pure hypothèse, à l'appui de laquelle rien de précis et de positif ne vient plaider.

Et c'est bien pourquoi nous nous rabattons sur le diagnostic d'*anurie calculeuse*. Les douleurs du début ont beau être très courtes, sans irradiations inférieures, sans pollakiurie, elles n'en constituent pas moins un argument impressionnant. Le Dr Léonetti, qui observe cette malade dans les premières heures, parle de colique néphrétique. La poussée de température du 9 trouve une explication facile dans une infection urinaire consécutive, accompagnant une migration calculeuse. Auparavant, l'interrogatoire nous révèle des accidents douloureux de mêmes caractères et probablement de même nature. Ces raisons nous paraissent si lourdes qu'elles font pencher le plateau de la balance vers ce diagnostic d'anurie calculeuse.

EN QUOI CONSISTE L'ANURIE CALCULEUSE? — Le tableau clinique de notre malade constitue bien, sauf la fièvre qui est surajoutée, le tableau

de l'anurie calculeuse. Revoyons, en quelques lignes, sa symptomatologie.

Un début soit insidieux, soit *précédé de phénomènes douloureux* qui peuvent être une colique néphrétique franche, ou encore une douleur vague avec pesanteur lombaire, avec ou sans irradiations, avec ou sans exacerbation. Ces manifestations douloureuses durent deux ou trois jours.

Puis apparaît l'*anurie*. Le malade ne souffre plus, mais n'urine plus. Il continue à vaquer à ses occupations dans un état d'euphorie parfaite, seule, comme chez notre malade, ne l'inquiète que la suppression persistante des urines. Cette période asymptomatique dure de cinq à six jours. C'est la *période silencieuse de la maladie*. Cette période correspond, dans notre observation, à la période d'observation en ville.

A partir du cinquième ou sixième jour, dans la période que l'on a appelée, depuis Donnadieu, la *période intermédiaire*, apparaît de la lassitude, avec agitation légère, inquiétude et insomnie. L'appétit diminue et la langue se couvre d'un enduit saburral épais. Divers troubles digestifs apparaissent, dégoût de la viande, constipation, douleur épigastrique.

Enfin, la *phase toxique* apparaît lentement à partir du huitième jour. Des symptômes urémiques manquent, et c'est ce qui donne à ce tableau sa signification particulière :

Pas de crises convulsives ;

Pas d'œdèmes ;

Pas d'hypertension artérielle.

Tout se borne à :

Des troubles digestifs : intolérance absolue, vomissements faciles, constipation opiniâtre, rarement diarrhée, langue sèche ;

Des symptômes nerveux : céphalée constante et lourdeur de tête. L'intelligence est éteinte et la somnolence fréquente. Mais une question précise tire souvent le malade de sa torpeur.

Il est possible d'observer de l'agitation, un subdélire hallucinatoire et, durant la nuit, il arrive de trouver ces malades debout, errant dans l'obscurité.

Deux symptômes méritent une place à part :

Un myosis bilatéral, punctiforme ;

Des soubresauts musculaires des extrémités, véritables secousses sans but et sur lesquelles la volonté n'a pas prise ;

Des troubles respiratoires enfin, sous forme d'une sensation de constriction thoracique avec une respiration lente ou soupirs profonds, et se transformant durant les dernières heures en rythme de Cheyne-Stokes ;

Une hypothermie constante. En somme, il s'agit d'une urémie très spéciale, très fruste, sans le grand tableau de l'urémie des néphrites. Quoique somnolent, le malade conserve sa connaissance jusqu'au bout. Souvent, la mort survient brusquement au dixième ou onzième jour de la maladie. Bien entendu, on observe des formes anormales avec coma terminal ou accès dyspnéique, mais ce sont des faits exceptionnels.

L'*azotémie s'élève* dès le début et monte lentement à 4, 6 grammes. D'après un tableau d'Ambard, l'azotémie s'élèverait environ de 0,60 par vingt-quatre heures. L'examen du sang révèle aussi une hypochlorémie plasmatique et une baisse de la réserve alcaline.

Deuxième phase : *Cessation de l'anurie.*

Si, dès lors, nous suivons l'observation de cette malade, nous assistons à l'apparition de deux phénomènes qui inclinent vers ce diagnostic.

1° ***L'évolution thermique.*** — Après trois jours de fièvre, aux environs de 39°, sans autre manifestation clinique permettant d'en découvrir une cause quelconque, nous voyons se faire une défervescence à 37°, comme si un foyer infectieux s'était ouvert.

2° ***La fin de l'anurie.*** — Or, en même temps que cette température tombait, on voyait l'anurie disparaître assez brusquement, puisqu'en vingt-quatre heures, le 12, elle passe de 100 centimètres cubes environ à 1 100 centimètres cubes, pour atteindre 1 600 centimètres cubes le 13.

Une reprise si rapide de la diurèse coïncidant avec la chute thermique constituait un symptôme particulier important en faveur du diagnostic d'anurie calculeuse. Il était impossible théoriquement d'invoquer le diagnostic de cancer comprimant les voies biliaires en raison du caractère fugace de l'anurie.

Nous avons pensé, dès lors, avoir atteint la fin de ce syndrome morbide. La température était tombée, notre malade urinait. L'infection urinaire s'effaçait puisqu'une analyse du 19 ne montrait plus dans les urines que quelques leucocytes, toujours sans cylindres, et des traces légères d'albuminurie. L'évolution paraissait très favorable. La somnolence avait disparu. La langue était humide, la peau avait aussi perdu sa sécheresse. Notre malade s'asseyait toute seule dans son lit. C'est alors qu'à titre d'étude nous avons essayé, par une analyse minutieuse chimique urinaire et sanguine, de comprendre le bouleversement du métabolisme apporté par la reprise urinaire. Cette durée d'analyse porte surtout du 12 au 21 janvier.

Étude métabolique de la reprise urinaire du 12 au 21 janvier. — La crise urinaire-quantité, du 12 au 21 janvier, s'est maintenue sans défaillance, mais aussi sans ces belles décharges que l'on observe dans les crises terminales des anuries. Elle oscille entre 1 000 et 1 500 centimètres cubes par vingt-quatre heures, sauf 500 centimètres cubes le 16, 750 le 17, et 750 le 21.

A aucun moment le *taux de l'élimination du chlorure de sodium* par litre n'a dépassé 2^{gr},10, et par vingt-quatre heures, cette élimination oscille

entre 0,90 et 2,57. Cette absence d'élimination de chlorure de sodium et cette impossibilité de concentration saline s'observent bien au début des polyuries de libération des anuries, mais ne se maintiennent pas. La diurèse est quantitative avant d'être qualitative, c'est-à-dire assure avant tout l'élimination de l'eau avant de concentrer les substances constitutives habituelles de l'urée. Normalement, on élimine, au régime déchloruré, 4 grammes de sel dans les vingt-quatre heures, et au régime lacto-végétarien, même réduit, que suit notre malade, le taux d'élimination des vingt-quatre heures atteint 6 à 8 grammes de sel. C'est dire que notre malade retient encore du sel, ce qui explique le léger œdème périnéal et de la face interne des cuisses qu'elle présente.

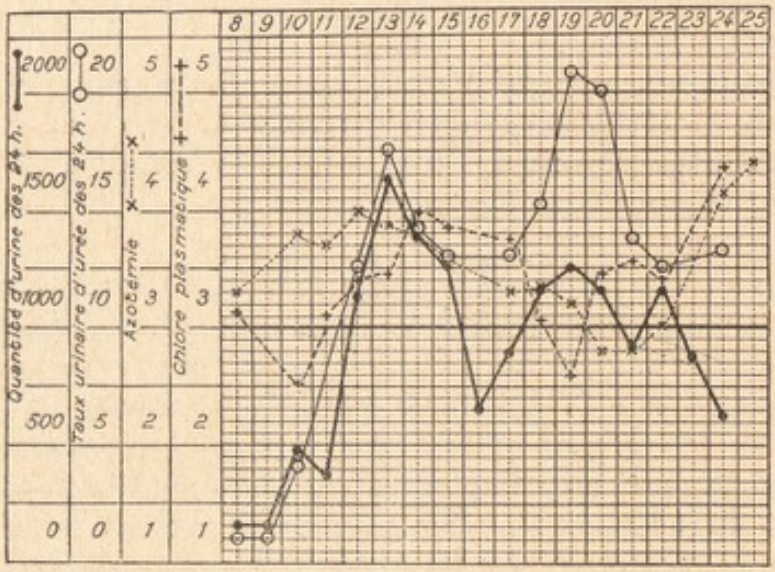


Fig. 175. — Étude de la reprise urinaire.

Cette rétention se montre avant tout au niveau des espaces lacunaires, car, dans le milieu circulant, le *chlore plasmatique*, de 3,40 le 12, oscille autour de ce chiffre avec l'extrême hypochlorémie de 2,76 le 18 et de 2,34 le 19; un seul jour, le 14, le chiffre du chlorure de sodium est de 3,76, dépassant le chiffre normal de 3,60. C'est donc que, dans cette urémie, comme dans beaucoup d'autres azotémies de néphrite, il n'y a pas hyperchlorémie, mais hypochlorémie. Le chlorure de sodium passe dans les espaces lacunaires, où il crée ainsi la rétention hypochlorurée qui se traduit par les œdèmes et les augmentations de poids.

Plus intéressante est l'*élimination de l'urée*. Au départ, c'est-à-dire au début de la diurèse, notre malade présente une azotémie de 3,80, et cependant à cette époque la réserve alcaline s'est déjà relevée de 30 à 43 volumes. La concentration urinaire uréique se fait immédiatement d'une façon satisfaisante puisqu'elle oscille entre les chiffres de 10 à 19 grammes par litre. Je vous avais annoncé que lentement le rein améliorerait sa concentration uréique. Dans notre cas, le 20, il atteint 19 de concentration par litre, or la normale est environ de 45 p. 1 000. Donc, fonctionnellement, les reins se montrent insuffisants en sécrétion uréique. Mais calculons le taux d'élimination uréique : du 12 au 21, en comptant 6 grammes pour le 16 en raison de la diurèse minime de 500 centimètres cubes, l'élimination uréique est de 133,8. Comme le régime prescrit, hypo-azoté, n'assure qu'une élimination quotidienne de 10 grammes environ, cela ne

ferait une élimination globale que de 90 grammes. Il y a donc un dépassement de 43,8 grammes. Or l'azotémie ne baisse que de 1gr,30, ce qui ferait, si on compte 5 litres de sang, 6gr,5 d'urée enlevés au milieu circulant. On doit donc admettre que, dans l'urée rejetée, il y a 43,8 — 6,5 = 37gr,3 d'urée empruntés au système lacunaire. Je vous avais fait prévoir que l'azotémie, dans ces cas d'anurie, peut même s'élever après l'établissement de la diurèse, mais qu'en tout son abaissement ne se produit que très lentement en raison du maintien de l'azotémie par le déplacement de l'urée d'infiltration du système lacunaire. C'est bien ce que nous avons vu. Notre malade est restée azotémique malgré la reprise de sa diurèse. *Ce maintien passagèrement de l'azotémie, malgré la diurèse, est de règle à la suite des anuries, comme des néphrites azotémiques.* Il faut, pour que la diurèse diminue l'azotémie, que les réserves tissulaires soient épuisées. Nous avons donc assisté à un phénomène normal, seulement exagéré chez notre malade sous l'effet des conditions très spéciales de cette azotémie. Après l'anurie calculeuse, on peut cependant observer des diurèses magistrales. Heitz-Boyer et Ambard rapportent un cas où, dès le premier jour, s'installa une diurèse de 4 litres, avec une décharge azoturique de 350 grammes d'urée en quatre jours. Mais de tels faits sont exceptionnels.

Durant cette période d'azotémie régressive, lentement, l'amélioration de notre malade est manifeste, mais on n'observe pas cette transformation rapide de l'état général qu'il est de règle d'observer à la suite de la reprise diurétique des anuries. Notre malade conservait certains symptômes sur lesquels vous m'avez vu insister, dont une certaine fixité du regard et une certaine agitation s'exprimant par un désir, sans cesse renouvelé, de quitter l'hôpital. C'est alors qu'assez brusquement le tableau va se compliquer.

Troisième phase : ***La phlébite droite avec fièvre.***

C'est le 21 janvier que commence à se manifester un léger œdème de la jambe gauche. Le 22, la température est montée à 38° le matin, 38°,4 le soir. La phlébite est évidente à gauche, avec un œdème mou, violacé, prenant le godet, mais nettement douloureux à la pression. Cet œdème s'étend à toute l'étendue du membre inférieur, les veines superficielles sont nettement visibles, et le réseau veineux paraît anormalement serré et distendu. Il s'agit pertinemment d'une *phlegmatia cœrulea dolens*. Cette poussée infectieuse ne se maintient pas ; en quarante-huit heures, elle cède et tombe à une température normale, la jambe est fixée dans le lit pour éviter un détachement embolique. Mais, sous l'effet de cette complication inattendue, que nous expliquons par l'infection urinaire de la période anurique, le tableau général change et l'urémie s'accuse.

Quatrième phase : ***L'urémie terminale sans anurie.***

Sans que la quantité d'urine ne baisse au-dessous de 500, nous voyons l'azotémie passer, de 2,65 le 22, à 3,90 le 24, et 4,10 le 25, malgré que la

DATES	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Urines :																		
Quantité d'urine en 24 h.	0	0	350	350	1 000	1 500	1 250	1 100	500	750	1 000	1 100	1 000	750	1 000	750	500	»
Concentration d'urée :																		
par litre	»	»	12,5	»	11	11,5	10	10,5	»	14	14	18	19	16,5	10,5	»	12	»
par 24 heures.....	»	»	3,5	»	11	16	12,5	11,5	»	11,5	14	19,8	19	12,5	10,5	»	»	»
Concentration de NaCl :																		
par litre.....	»	»	2,6	»	2,10	1,70	1,70	1,64	»	1,17	1,28	1,28	1,87	1,17	1,17	»	5,15	»
par 24 heures.....	»	»	0,7	»	2,10	2,5	2,1	1,75	»	0,90	1,28	1,38	1,87	0,97	1,17	»	2,57	»
Sang :																		
Réserve alcaline.....	30	»	»	»	43	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Urée par litre	3	»	3,5	3,45	3,80	3,75	3,65	3,35	»	3	3	2,95	2,55	2,50	2,65	»	3,90	4,10
Chlore plasmatique	2,98	»	2,13	2,91	3,40	3,58	3,76	3,55	»	3,40	2,76	2,34	3,44	3,46	3,55	»	4,55	»
Chlore globulaire.....	1,70	»	1,84	1,42	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»

concentration uréique des urines se maintienne à 12 grammes par litre, la concentration chlorurée à 5,15, tandis que le taux de la chlorémie s'élève à 4,55. Il y a donc, dans cette aggravation terminale, le paradoxe que la fonction rénale se maintient et même tend à s'améliorer. C'est donc qu'il s'agit d'une décharge subite de l'urée interstitielle, sous l'effet du processus infectieux. En tout cas, le tableau clinique change. Notre malade présente une agitation insolite, prononce des sons inarticulés. Son désir de quitter l'hôpital s'exprime d'une façon violente et vindicative. La peau se sèche et devient écailleuse. La langue est râpeuse et des rhagades apparaissent aux commissures. Le regard devient fixe et vague. Les yeux largement ouverts expriment une sensation de terreur. Les muscles des bras sont animés de soubresauts brusques qui aboutissent à des flexions subites et partielles des doigts ou de la main. L'agitation devient telle et l'aspect de cette malade est si pitoyable que nous devons recourir pour obtenir le calme à des injections de chlorhydrate de morphine, malgré que nous en sentions le danger dans cette circonstance, où les seuls espoirs que nous puissions avoir résident dans la reprise d'une fonction rénale normale.

En vingt-quatre heures, la torpeur s'accuse, la malade perd lentement contact avec le monde extérieur, puis tombe dans un coma très court, pour mourir dans la nuit du 26 au 27 janvier.

Au début de cette phase toxi-infectieuse terminale, nous avions fait faire deux analyses de l'azote uréique :

1° Dans le sang, le 21, avant la poussée infectieuse, qui nous donne un azote résiduel normal à 104 milligrammes :

Urée xanthydrol	2,456
Azote urée	1,145
Azote total non protéique	1,249
Azote résiduel	0,104

Il n'y a pas encore d'intoxication azotée non uréique, si tant est que cette méthode de dosage permette, dans la différence de l'azote total non protéique dosé au micro-Kjeldahl et de l'azote de l'urée xanthydrol, de juger de la richesse en azote toxique du sang.

2° Dans le liquide céphalo-rachidien, le 22, en pleine poussée infectieuse :

Albumine	0,40
Urée	2gr,40
Polypeptides	0,034

Or, normalement, le liquide céphalo-rachidien, comme je l'ai montré avec M. Herbain et L. Michaux, ne contient que 1 à 2 milligrammes de polypeptides. Il y a donc dans ce cas une polypeptidorachie importante comme on en observe à la phase terminale des urémies, ou au cours des

grandes insuffisances hépatiques (1). Cette polypeptidorachie était donc l'expression de la grande intoxication d'origine rénale engendrée chez notre malade. Dès lors, on peut ainsi relier les phénomènes terminaux : notre malade, mal épurée par sa diurèse imparfaite, reste encore azotémique. Une recrudescence infectieuse, dont la phlébite est la conséquence, se produit. C'est la goutte qui fait déborder le vase, l'intoxication par l'urée s'accuse, mais ce qui aggrave tout, ce qui constitue l'élément toxique supplémentaire et qui déterminera la mort, c'est la charge du liquide céphalo-rachidien en polypeptides, ces éléments dérivés du métabolisme peptidique et n'ayant pas subi la désamination hépatique.

Si, maintenant, nous repassons les éléments de notre diagnostic clinique, ils nous semblent à la fois logiques et cohérents :

Établissement subit d'une anurie dont le début douloureux et les antécédents assurent la nature calculeuse ;

Infection urinaire rétentionnelle adjacente ;

Crise urinaire imparfaite, dégagement trop lent de l'azotémie sous l'effet d'une mauvaise concentration urinaire ;

Puis reprise infectieuse avec phlébite et perte subite de l'équilibre épurateur, apparition d'une polypeptidorachie qui conduit cette malade, dont l'azotémie terminale ne dépasse cependant pas 4,10, à la mort.

AUTOPSIE

Quand nous sommes allés assister à l'autopsie que faisait l'assistant du professeur R. Leroux, M. Mignot, nous étions tous convaincus de la solidité de notre diagnostic. Nous ne pensions plus à la possibilité d'une compression cancéreuse après la reprise de la diurèse. Certes, cette phlébite était aussi inexpliquée que possible. Elle se détachait curieusement dans cette histoire et aurait dû nous inciter à la prudence dans l'affirmation trop catégorique qu'appuyaient, à la fois, le raisonnement le plus intangible et l'expérience soutenue des faits antérieurs.

Malgré tous nos arguments, malgré nos discussions et nos réflexions, *l'erreur était flagrante et complète.*

La cause de cette anurie est nettement cancéreuse. Tout d'abord, au niveau du cul-de-sac de Douglas, on découvre des masses indurées nettement néoplasiques qui témoignent de la nature cancéreuse de la lésion utérine ayant nécessité l'hystérectomie. D'ailleurs, l'aorte abdominale est engainée dans une masse ganglionnaire cancéreuse importante qui s'étend jusqu'au niveau du hile des reins. Cette propagation lymphatique témoigne nettement de l'origine inférieure du cancer primitif.

Aucune métastase n'est retrouvée au niveau du foie, ni au niveau de la rate, ni du pancréas. Aucune néoplasie primitive au niveau du tube

(1) Voir *Syndromes et Maladies*, p. 107.

digestif, pas plus au niveau de l'estomac que du côlon et du rectum. Le cœur, outre une légère surcharge graisseuse, est de petites dimensions et d'aspect normal. Les deux poumons ne présentent qu'un léger œdème des bases.

Restait à interroger l'appareil urinaire pour découvrir la cause de l'anurie, d'une part, et de l'infection urinaire, de l'autre.

La vessie est congestive et la muqueuse présente une teinte violacée. Mais, au niveau du trigone, on découvre des granulations blanchâtres indurées en profondeur et de contours irréguliers qui paraissent correspondre à des noyaux métastatiques sous-muqueux.

Au-dessus de cette vessie, les uretères apparaissent dilatés, mais leur muqueuse ne semble aucunement congestive. La sténose est donc inférieure, mais, si la muqueuse vésicale paraît nettement infectée, celle des uretères et des bassinets n'est pas rouge, ni congestive, ni le siège d'une infection aiguë.

Au niveau des reins, on découvre un parenchyme presque normal, avec seulement une légère diminution de la substance corticale, mais la capsule n'est pas épaissie et ne détache pas de parcelles de parenchyme. Il n'existe aucune lésion macroscopique de néphrite évolutive, ni néphrite aiguë, ni néphrite ascendante, ni néphrite chronique scléreuse ou parenchymateuse. Par contre, *les deux bassinets apparaissent nettement dilatés, surtout à gauche*, où, au niveau du hile, autour du bassinet, on découvre une masse blanchâtre qui correspond à une métastase lymphatique. C'est probablement à cette dilatation brusque des bassinets que l'on doit attribuer les douleurs lombaires de cette malade.

On peut donc conclure :

1° Que l'infection urinaire s'est bornée à la vessie;

2° Qu'il existe des métastases vésicales et que les uretères se sont trouvés comprimés dans leur parcours inférieur, au niveau de ces îlots métastatiques ;

3° Que la dilatation des bassinets constitue le vestige d'une stase urinaire aseptique qui n'existe plus au moment de l'autopsie.

Il s'agit donc incontestablement d'une anurie cancéreuse avec stase passagère, associée à une cystite infectieuse banale sans aucune pyélonéphrite.

Ces lésions macroscopiques nous expliquent donc, d'une part, la fièvre du neuvième jour et le caractère suppuré des quelques urines émises ; de l'autre, le début douloureux apyrétique, qui semble correspondre à la brusque dilatation des bassinets au début. Mais il est un phénomène que nous ne comprenons pas, c'est la disparition de l'anurie au douzième jour. Un obstacle cancéreux est absolu et définitif. Il faut donc admettre que l'obstacle avait subi une congestion adjacente, et c'est peut-être le rôle qu'a joué la cystite d'infection banale.

La phlébite terminale s'explique d'autant plus facilement qu'on la sait fréquente à la phase terminale des cancers. La signification pronos-

tique de la phlegmatia dans le cancer de l'estomac, si justement mise en relief par Trousseau, en apporte la preuve : recrudescence d'infection vésicale, puis phlébite banale favorisée par l'anémie et l'irritation cancéreuse, l'explication est facile, trop facile pour porter à discussion.

Nous comprenons maintenant les raisons de notre fausse route. Mais la raison dominante résidait dans l'ignorance absolue où nous nous trouvions de la nature exacte de la lésion utérine enlevée chirurgicalement.

Les *coupes histologiques*, que les professeurs Leroux et Mignot ont bien voulu étudier, affirment bien la nature cancéreuse des ganglions préaortiques et des indurations du cul-de-sac de Douglas. Il s'agit d'un *épithélioma stratifié à cellules très atypiques* et à noyaux irréguliers et volumineux. Cette notion d'un épithélioma paramalpighien convient très bien à la possibilité d'une origine utérine. Nous avons retrouvé de cet épithélioma métastatique au voisinage du bassinet et au niveau d'une surrénale qu'il avait envahie dans sa zone corticale. Dans de nombreuses coupes, on assiste à l'invasion des capillaires lymphatiques par des cellules épithéliales. Dans la région péri-aortique, certains nerfs et ganglions sympathiques sont envahis par ces néoformations.

Au niveau de la vessie, la paroi congestionnée a perdu son épithélium, mais la paroi présente quelques noyaux métastatiques cancéreux, dont un remplit partiellement la lumière de l'uretère, expliquant ainsi la nature première de l'anurie.

La nature cancéreuse des métastases se montre donc indiscutable, et l'on saisit, au niveau d'un uretère, la preuve absolument cancéreuse de l'anurie originelle.

Les lésions rénales prouvent qu'il existait une néphrite tubulaire dégénérative. Dans les deux reins, les lésions sont du même type : intégrité absolue des glomérules de Malpighi, légère réaction scléreuse interstitielle, avec amas lymphoconjonctifs localisés, prédominant sur un des reins, mais surtout dégénérescence marquée des tubes contournés avec désintégration complète de l'épithélium des tubes contournés, dont les noyaux ont perdu toutes affinités colorantes pour un rein, tandis que l'autre, moins atteint, présente cette même dégénérescence, mais beaucoup moins accusée, avec une distension anormale des tubes par un liquide faiblement albumineux et, en certains endroits, contrastant avec les lésions dégénératives; l'épithélium des tubes conserve encore sa bordure en brosse et ses bâtonnets. Si on accepte l'ancienne conception de Castaigne et Rathery, un des deux reins, portant encore trace de la stagnation urinaire, a pu retentir sur le rein opposé par des néphrotoxines, sous l'influence desquelles la dégénérescence tubulaire du rein opposé s'est manifestée. Il est vrai de rappeler que la distension bilatérale des bassinets témoignait de la bilatéralité de la stase. En tout cas, la néphrite constatée explique les mauvaises concentrations en urée et en chlorure des urines, et la persistance de l'azotémie et des troubles toxiques.

Les lésions de la rate, congestion intense avec hémorragie de la pulpe,

ne prouvent rien d'autre que l'importance des accidents toxi-infectieux de la période terminale.

LA PART DU TRAITEMENT DANS L'AMÉLIORATION DE CETTE ANURIE EST DIFFICILE A FIXER

Si nous n'avions pas fait l'étude anatomique de cette observation, nous aurions pu attribuer la guérison de cette anurie au traitement que nous avions institué. Or il n'avait consisté qu'en saignées locales lombaires et qu'en injections sous-cutanées d'un litre de sérum glucosé isotonique et d'un litre de sérum bicarbonaté. Nous n'avions intentionnellement pas eu recours aux injections veineuses de sérum glycosé hypertonique. Nous n'avons pas traité intentionnellement l'hypochlorémie, l'expérience nous ayant appris que, le plus souvent, la rechloruration des azotémiques rénaux ne corrige pas l'hypochlorémie, mais augmente les œdèmes. Le chlorure de sodium traverse le milieu sanguin pour filer dans les espaces lacunaires sans élever l'hypochlorémie.

La découverte des compressions et invasions cancéreuses urétérales nous apporte la preuve que la cessation de cette anurie est d'ordre topographique. Il est vraisemblable d'admettre que les métastases cancéreuses ont comprimé les uretères sous l'effet d'une congestion passagère et que la disparition de cette congestion passagère a suffi pour rendre libre le cours de l'urine retenue dans les bassinets. Seulement, le parenchyme rénal détruit par la stase bilatérale n'a pu retrouver à temps son état fonctionnel normal, la concentration uréique n'a pu se faire avec une intensité suffisante pour permettre d'obtenir l'abaissement rapide de l'azotémie. La surinfection terminale, dont la phlébite fut un témoin, a brusquement accusé le déséquilibre fonctionnel. Les reins n'ont plus suffi pour assurer l'épuration terminale et d'une façon rapide; sans que le traitement diurétique ait pu donner le moindre effet, la mort s'ensuivit.

Complexité mordide, interférences pathologiques, cette malade a tout accumulé pour conduire à l'erreur et à l'échec de toute influence thérapeutique. Dans le développement de cette anurie, les moyens d'investigation ne nous ont permis que de soupçonner le caractère incomplet et imparfait de la crise, et que de maintenir les réserves nécessaires du pronostic, mais en aucune façon ils ne nous ont dirigés dans le diagnostic réel de cette anurie.

HISTOIRE CURIEUSE D'UN CANCER URÉTHRO-PROSTATIQUE

Quand une affection se présente habillée d'une symptomatologie d'emprunt, sans aucun des signes qui en permettent de dépister la présence ; quand, par ailleurs, les moyens d'investigation manquent, tant par leur réalité que par leur fidélité ; quand, en somme, tout participe à réaliser une forme fruste d'une maladie, le médecin, qui cherche à s'orienter dans le dédale des diagnostics, prend par la force des choses une démarche incertaine, titubante en quelque sorte, et s'engage dans les voies les plus inattendues et les plus broussailleuses.

Ce fut bien le fait pour le malade qui fait le sujet de cette leçon :

L'étape observée par le professeur agrégé Garcin.

Tout d'abord, une orientation surprenante. Ce malade va consulter un spécialiste neurologique. Il nous est, en effet, présenté le 19 janvier 1944 par mon collègue et ami le professeur agrégé Garcin. Et voici ce qu'il nous raconte :

Au début de novembre 1943, ce tanneur, âgé de trente-neuf ans, ressent pour la première fois des douleurs bilatérales de type intercostal, en ceinture, surtout intenses au niveau des 9e, 10e et 11e côtes.

Au bout de deux jours, inquiet de la ténacité de ces douleurs thoraciques, et se sentant particulièrement fatigué, il prend sa température, celle-ci s'élève à 38°-38°,5. Très rapidement, trois jours plus tard, il commence à souffrir de ses membres inférieurs. Au début, il s'agit d'une sensation de broiement au niveau du mollet, avec des paroxysmes de quelques minutes, pendant lesquelles le malade a la sensation qu'on lui « arrache les chairs ». De plus en plus fortes, les jours suivants, ces douleurs évoluent par paroxysmes sur un fond de douleur continue maxima, tantôt sur un membre, tantôt sur l'autre, mais toujours avec un siège bilatéral. A l'origine de ces paroxysmes, on trouve l'effort, ou un simple examen médical. Ils apparaissent peu nombreux, une à deux fois par jour, leur fréquence n'augmente pas, mais leur intensité s'est nettement accrue. Le siège de ces douleurs est diffus sur tout le membre inférieur, sans que l'on puisse noter de points douloureux au niveau d'une articulation, d'un os, ou d'un territoire radiculaire.

Une fois, le malade décrit à cette douleur le territoire sciatique, de la

région lombaire à la face postérieure de la cuisse, puis au creux poplité et au genou.

Signalons, enfin, la constance de douleur bilatérale dans la région sacro-iliaque.

Le 15 décembre 1943, apparaît un trouble important de la vision ; on découvre une paralysie du droit externe gauche, qui persiste ultérieurement.

Enfin, dernier épisode, entre le 20 et le 24 décembre, apparaissent, dans la région inguinale droite, de gros ganglions non douloureux.

C'est alors, le 4 janvier 1944, qu'il entre dans le service du professeur agrégé Garcin. Intrigué par ces douleurs multiples, aussi extraordinaires, avec une localisation le plus souvent bilatérale, par l'apparition de la paralysie de la VIe paire gauche, par l'oscillation d'une température entre 38 et 39°, mon collègue pense tout d'abord à une névraxite. Certes, plus d'un argument milite en faveur de ce diagnostic, mais il reste des symptômes troublants. Ce ne sont, certes, pas ces vésicules d'herpès qui apparaissent le 7 janvier, sur les tempes droite et gauche, la région malaire gauche et la queue du sourcil, car cette ectodermose peut s'observer au cours d'une névraxite. L'examen du liquide des vésicules montre des polynucléaires altérés, de grands mononucléaires, des diplocoques extracellulaires d'infection adjacente. Ce sont d'autres symptômes inquiétants.

Traduisant l'atteinte profonde de l'état général, apparaît une épistaxis le 15 janvier ; des sueurs abondantes se produisent ; la température, sans aucune rémission, continue à osciller entre 38 et 39°.

L'ORIENTATION VERS UNE MYÉLOPATHIE OSSEUSE. — Mais, surtout, le Dr Garcin est, à juste titre, frappé par la progression rapide de l'anémie et tout un ensemble de symptômes d'origine hématique, dont, en particulier, trois analyses de sang qu'il nous présente :

Hémogrammes (Service du professeur agrégé Garcin) :

	8 janvier 1944.	*13 janvier 1944.*	*14 janvier 1944*
Hématies	2 665 000	2 092 000	2 272 000
Leucocytes	17 300	28 600	16 500
Hémoglobine	80	60	
Polynucléaires neutrophiles	52	43	46
Polynucléaires éosinophiles	2	1	3
Monocytes	19	16	12
Lymphocytes	4	11	12
Lymphoblastes		2	
Promyélocytes		4	
Métamyélocytes	16	3	5
Myélocytes neutrophiles	17	15	22
Cellules indifférenciées		1	
Hématies nucléées	2	9	7
Anisocytose. Poïkilocytose	0		

Certes, ces hémogrammes sont bien anormaux. L'anémie rouge est profonde et, cependant, comme dans les anémies graves, elle est hyperchrome. Il existe une leucocytose de 16 à 28 600. La formule sanguine est très anormale, dominée par une myélocytose avec érythroblastose. C'est une formule de myélose ou de myélome. En tout cas, ce tableau hématique ne confirme pas le premier diagnostic de névraxite. Et c'est bien pourquoi le Dr Garcin vient-il nous présenter ce malade pour nous demander notre avis.

Il nous signale en outre que quatre hémocultures, faites les 5, 8, 11, 17 janvier 1944, sont restées négatives. Il ne s'agit pas d'une septicémie banale.

Devant une semblable symptomatologie, je demande au Dr Garcin de me confier ce malade pour que nous puissions l'étudier. *A priori*, je n'ai pas d'opinion ferme, je parle de myélose en songeant, à cause de la paralysie du moteur oculaire externe, à une chloro-myélose, mais un tel diagnostic demande une enquête plus complète.

Que vous dire de plus de l'enquête poursuivie dans le service du Dr Garcin :

Une azotémie normale à 0,45 ; un Bordet-Wassermann négatif ; un temps de saignement de quatre minutes ; un temps de coagulation de onze minutes et demie.

On a pratiqué à ce malade trois transfusions sanguines de 60, 100 et 150 centimètres cubes. Il a reçu des injections d'extrait hépatique.

Reprise de l'enquête.

Le 21 janvier 1944, nous reprenons à la base tous les renseignements si obligeamment fournis par le Dr Garcin.

Tout d'abord, des antécédents sans grand intérêt, sinon des poussées d'herpès récidivant à chaque printemps depuis 1937, qui pourraient bien nous expliquer l'éruption curieuse du 7 janvier 1944. Notre malade est marié et père de deux enfants bien portants.

Ce qui nous frappe, au premier abord, c'est sa pâleur terreuse. Sa fatigue est extrême, au point de l'empêcher de se retourner seul dans son lit. Il répond avec peine aux questions. Sur le flanc droit et à la racine de la cuisse droite, on découvre une vingtaine de petites pétéchies de 1 à 2 millimètres de diamètre.

A part la paralysie du moteur externe gauche, les symptômes neurologiques sont réduits au minimum.

Le réflexe rotulien droit paraît un peu plus faible que le gauche, de même que tous les réflexes tendineux du côté gauche. Les réflexes cutanés sont normaux. Pas d'hypotonie, ni de diminution de la force musculaire segmentaire.

Comme trouble sensitif, on découvre un point douloureux très précis dans la région sacrée, à 4 centimètres de la ligne épineuse, de chaque côté de la ligne médiane. Aucune modification de la sensibilité au tact et à la piqûre. Pas de trouble de la sensibilité profonde. Il n'y a pas de raideur de la nuque, mais un signe de Lasègue bilatéral.

L'examen oculaire montre une paralysie du moteur externe gauche, avec une kératite neuro-paralytique, avec infiltration et desquamation de la moitié supérieure de la cornée. La cornée est, d'ailleurs, insensible. Le réflexe cornéen est également aboli du côté droit.

Aucun trouble sensitif péri-orbitaire. Pas de diminution du champ visuel.

Il existe une inégalité pupillaire, mais les deux pupilles réagissent à la lumière.

La muqueuse buccale est décolorée, extrêmement pâle, de même que la langue, qui est sèche, mais non dépapillée. Quelques petites taches purpuriques au niveau de la muqueuse du voile du palais.

L'examen viscéral est normal.

Le foie déborde à peine de 2 centimètres le rebord costal. Il mesure 12 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

La rate n'est pas palpable, mais on la percute sur 8 centimètres.

Aux poumons, rien d'anormal.

Au cœur, aucun souffle organique. Tension artérielle : 11-7. Pouls : 92.

Temps de saignement : quatre minutes. Temps de coagulation : onze minutes et demie. Lacet +.

Dans les urines : pas d'albuminurie, pas de réaction de Bence-Jones.

En somme, rien d'important à signaler à l'examen viscéral.

La surprise : les ganglions inguinaux.

Le Dr Garcin nous avait signalé l'apparition récente, dans la région inguinale droite, de quatre à cinq ganglions atteignant la taille d'une noix. Trois sont accolés, mais l'ensemble reste mobile sous les doigts. Ils sont légèrement sensibles, et leur consistance est ferme. A gauche, on trouve aussi trois ganglions plus petits, à peine perceptibles et très durs. On cherche au niveau du membre inférieur une cause à ces ganglions. Rien non plus au niveau des organes génitaux.

On fait un toucher rectal, on sent une prostate dure, mais, semble-t-il, moyennement volumineuse. Et comme il n'existe aucun signe urinaire, ni pollakiurie, ni rétention d'urine, ni même pyurie, cette grosse prostate dure est mise sur le compte d'une hypertrophie prostatique banale.

Et puis, il existait des adénopathies anormales dans d'autres régions, deux petits ganglions par groupe, axillaire droit, sous-claviculaire gauche ; un gros ganglion est apparu dans la région carotidienne droite depuis deux ans et subit des alternatives d'augmentation et de diminution. Certes,

ces adénopathies sont anciennes et nettement plus anciennes que les adénopathies inguinales.

L'enquête cardiologique reste négative.

En raison de l'association du syndrome anémique avec ces douleurs si marquées au niveau des membres, Garcin avait, à juste titre, pensé à un myélome et avait demandé des radiographies du crâne et des membres.

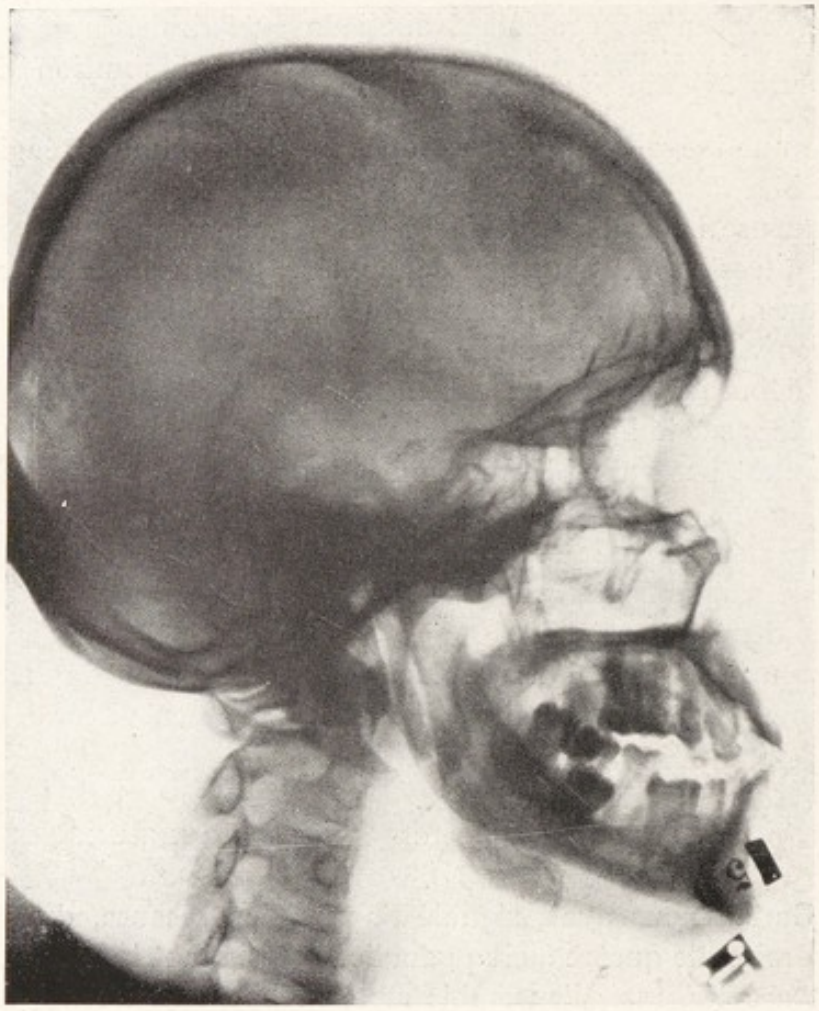


Fig. 176. — Radiographie montrant l'intégrité du crâne.

Aucune anomalie n'est visible, pas de lacunes, pas d'épaississement, rien ne permet de penser à un myélome avec lacune osseuse, et de la même façon à des métastases osseuses. Nous faisons répéter plus tard ces observations sans plus de renseignements.

L'étude hématique dit myélose. — Un *hémogramme*, fait dans le service de la Clinique, le 25 janvier 1944, donne :

Globules rouges, 1 050 000 ; globules blancs, 14 000 ; hémoglobine au-dessous de 25 p. 100.

Il s'agit donc d'une anémie profonde qui devient hypochrome et s'accompagne d'une légère leucocytose.

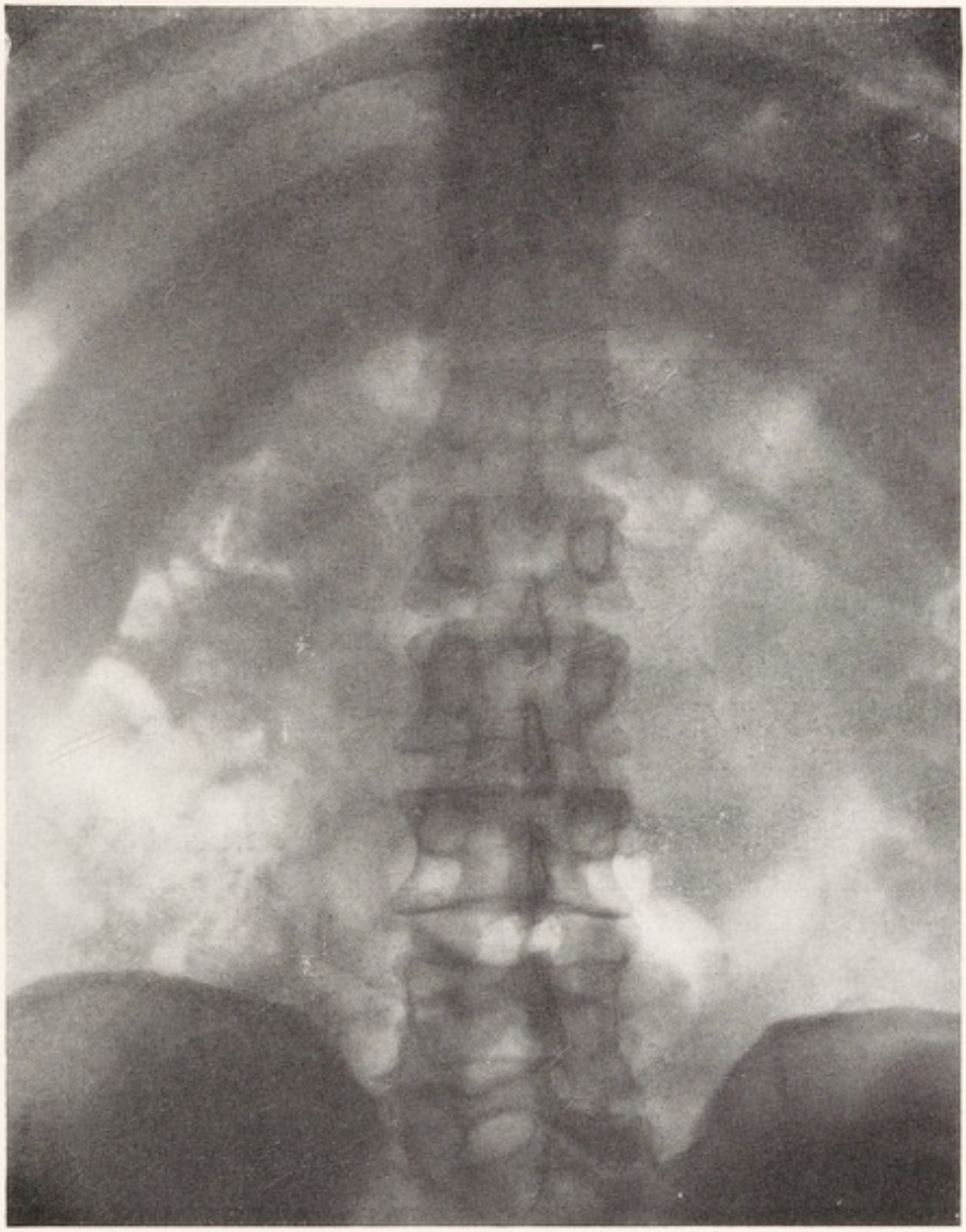


Fig. 177. — Radiographie montrant l'intégrité rachidienne.

L'équilibre leucocytaire fait observer un bouleversement complet de la formule :

Poly-neutro, 66 ; éosino, 1 ; monocytes, 0 : grands lymphos, 10 ; petits lymphos, 5 ; myélo-neutro, 19 ; métamyélo, 6 ; indifférenciées, 3.

Formule nettement myélocytaire, traduisant donc l'évolution d'un processus de myélose grave.

D'ailleurs, la série rouge est aussi touchée, puisqu'il y a, pour 100 leucocytes, 22 normoblastes et 1 orthochromatophile.

Le *myélogramme* du 10 janvier 1944 signale à un moindre degré, cependant cette réaction myélo- et normoblastique.

Série blanche : poly-neutro, 56 ; petits lymphos, 5 ; souches indifférenciées, 13 ; promyélocytes, 4 ; myélo-neutro, 10 ; métamyélo, 12.

Série rouge pour 100 globules blancs : proérythroblastes, 41 ; proérythroblastes basophiles, 22 ; orthochrom., 17 p. 100 ; normoblastes, 1.

Au total, malgré trois transfusions, la formule sanguine traduit toujours l'évolution d'une anémie progressive avec légère leucocytose à myélocytes et une érythroblastose légère d'accompagnement.

Tous ces symptômes hématiques associés à l'anémie et aux douleurs

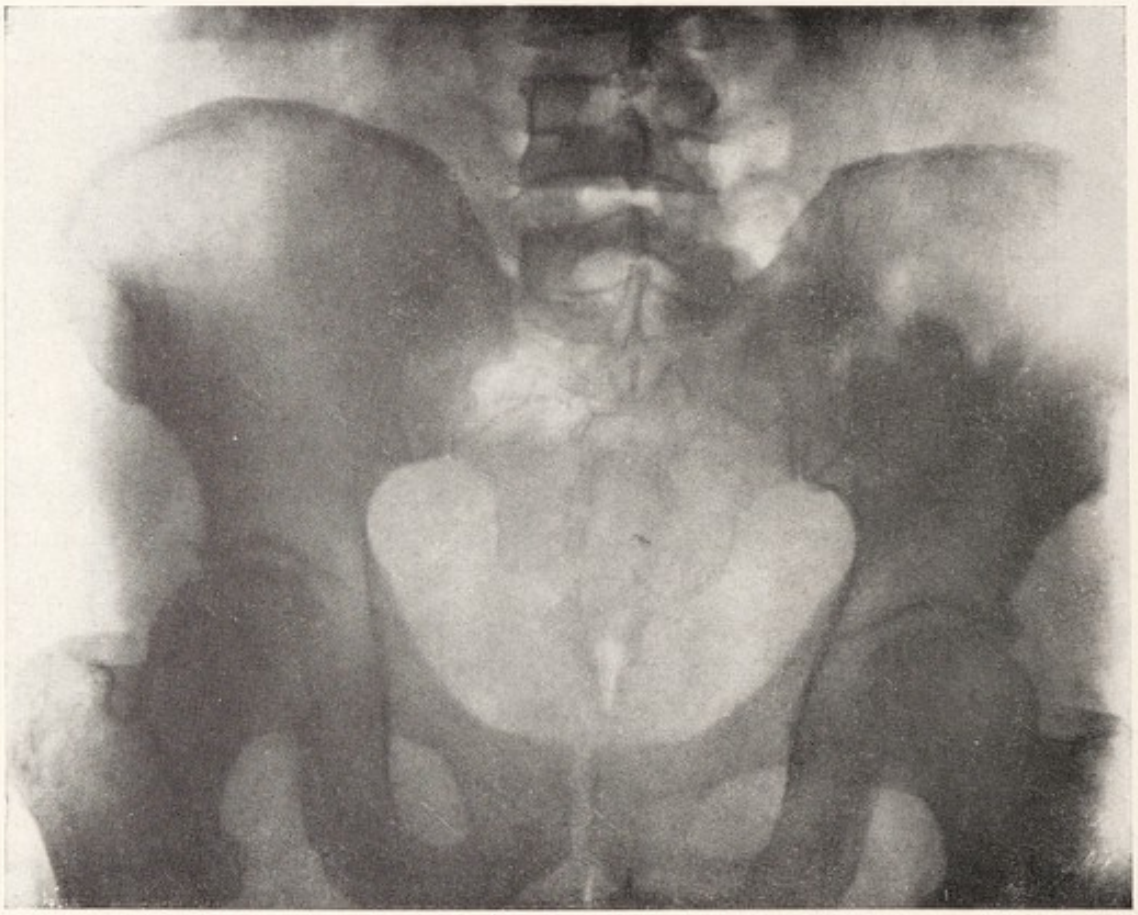


Fig. 178. — Radiographie montrant l'intégrité du bassin.

nous font soupçonner un *myélome* ou une *myélose*. Ce fut l'opinion du Dr R. Garcin, et nous confirmons cette opinion en pensant, en raison de la paralysie du VI, à une myélose avec tumeur périostée profonde et nettement localisée, chlorome ou, mieux, chloro-myélose, ou cancer vert d'Aran. Des arguments sérieux plaident en faveur de ce diagnostic : *l'évolution maligne, l'anémie, le purpura, la myélocytose et même l'érythroblastose.*

On pouvait plus facilement éliminer le diagnostic du *myélome multiple des os ou maladie de Kahler* :

Non pas par les douleurs variables et persistantes ;

Non pas par la fièvre qui est constante ;

Non pas par l'anémie qui est aussi fréquente ;

Non pas par les lacunes osseuses qui peuvent manquer dans les formes décalcifiantes diffuses ;

Mais par l'absence sur les myélogrammes des grands plasmocytes caractéristiques de cette maladie.

Quant aux *métastases osseuses de cancer viscéral*, leur existence est le plus souvent prouvée par les lacunes osseuses.

Récemment, avec mon chef de clinique Nick, j'ai eu l'occasion d'observer un fait semblable. Il s'agit d'un ingénieur de cinquante-neuf ans, que

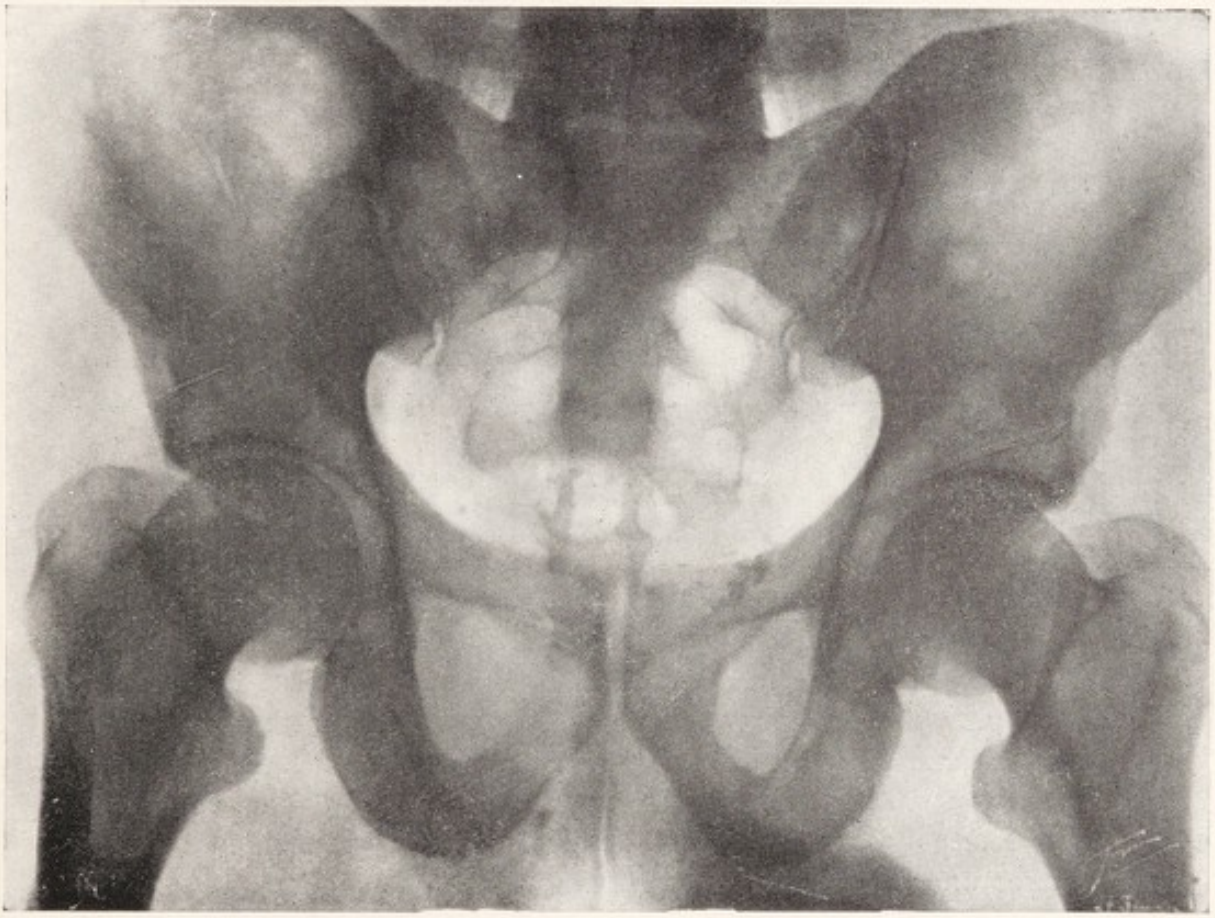


Fig. 179. — Radiographie de métastases cancéreuses du cancer pulmonaire.

je vois dans mon cabinet le 20 janvier 1944, se plaignant de douleurs multiples dans les membres inférieurs et dans le côté droit. Je suis frappé tout d'abord de son teint pâle et fatigué. Mais, sauf le teint, rien ne ferait penser à l'évolution d'une maladie sérieuse. Il aurait présenté dans les derniers jours de 1943 une congestion pulmonaire de la base droite. Je ne trouve plus aucune trace de cette congestion pulmonaire, mais je suis frappé de l'intensité des douleurs, elles sont si violentes qu'un effort de toux arrache un cri à ce malade, qui montre comme siège à ce moment la

région sacrée. L'imprécision de ces symptômes coïncidant avec cette anémie me fait demander à ce malade un hémogramme et un myélogramme.

L'hémogramme, sauf une anémie notable, ne montre ni leucocytose, ni bouleversement de l'équilibre leucocytaire.

Le myélogramme, contrairement à ce que je pensais est normal et ne ramène pas les plasmocytes caractéristiques du myélome multiple.

L'examen radiographique du thorax et des os fait découvrir :

1° Dans la région parahilaire droite, une opacité à limite imprécise, mais qui se continue en traînées irrégulières à l'intérieur du parenchyme ;

2° Des lacunes osseuses typiques, une qui siège au niveau de la branche ischio-pubienne droite et une autre dans l'aile iliaque. Il s'agit indiscutablement de métastases cancéreuses (v. fig. 179).

Il s'agit donc d'un néoplasme primitif à marche rapide du poumon droit ayant donné le change au début avec une congestion pulmonaire, avec métastases osseuses multiples qui expliquent la diffusion et l'importance des douleurs.

Par la suite, les douleurs s'accusent, des crises asthmatiformes apparaissent au moindre changement de position.

Le 13 février apparaît une hémiplégie droite avec aphasie et hémianesthésie. L'état général s'altère de plus en plus. La température s'élève au début de mars, le foyer pulmonaire se superficialise et devient mat et soufflant, et, après trois jours de stupeur marastique, la mort survient le 9 mars.

Le diagnostic, dans cette observation, n'a été possible que par la radiographie. C'est grâce à celle-ci que nous avons pu formuler un pronostic d'une extrême sévérité.

Seulement, une constatation s'opposait à ce diagnostic, celle des *adénopalhies inguinales*. Que viennent faire dans cette histoire ces adénopathies ? Certes, le Dr Garcin avait senti une rate émergente, que nous ne percevons plus. Serait-il pour cette raison logique de penser à une granulomatose maligne ? Peu vraisemblable ; il y a bien la température, mais les adénopathies sont bien localisées, bien réduites, et il n'existe ni prurit, ni leucocytose polynucléaire à éosinophiles. Et puis, vraiment, l'évolution se fait avec une marche trop foudroyante.

Les analyses complémentaires sont négatives. — Nous multiplions les analyses :

Une *ponction lombaire* retire un liquide clair avec une tension de 22, répondant bien à la manœuvre de Q. S.

La leucocytose y est normale : 0,4 élément blanc.
Réaction de benjoin légèrement anormale : 0002222210000000.

Tubage gastrique et épreuve à l'histamine : faible sécrétion, mais acidité libre marquée : 30′ : AL, 4,818 ; AT, 5,110 ; 50′ : AL, 3,86 ; AT, 4,088.

Examen de l'œil, 25 janvier 1944 :

O. G. : ulcération de la cornée ;

O. D. : hémorragies rétiniennes avec thrombose de la veine nasale supérieure.

Urines : réaction de Bence-Jones toujours négative.

Sédiment urinaire : présence de leucocytes, quelques débris de cylindres granuleux, pas d'hématies.

Urée du sang : 0,45.

Le coup de tonnerre de la biopsie. — Mais, si ces renseignements sont presque tous négatifs, il en est un particulièrement instructif, c'est l'examen histologique d'un ganglion inguinal droit recueilli par biopsie le 1er février 1944. Cet examen montre des cellules incontestablement tumorales, à protoplasma clair, situées sur des axes conjonctifs grêles, certaines cellules sont multinucléées. Et le professeur Leroux, qui examine

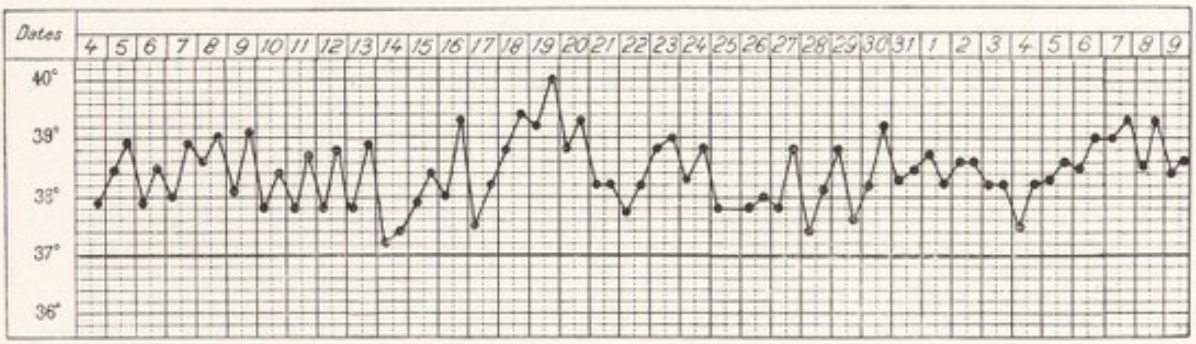


Fig. 180. — Courbe thermique.

ce ganglion, conclut : épithélioma à cellules claires atypiques, rappelant les cellules d'une tumeur rénale à cellules claires ou d'un séminome du testicule. Cependant, il n'y a rien aux reins, rien aux testicules.

Ce résultat était si inattendu que j'ai demandé à voir cette coupe. C'était évident. Aucun doute n'était possible, il s'agit d'un épithélioma à cellules claires. Dès lors, tout notre diagnostic s'effondre, il n'y a pas de chloromyélose, et, s'il y a myélome, c'est une métastase d'épithélioma, et cependant aucune image lacunaire n'est visible sur les radiographies osseuses.

Nous savions finalement qu'il s'agissait d'un épithélioma. Mais, alors, l'anémie, la réaction hématique myélocytaire et érythroblastique, quelle place prenaient-elles ? Nous pensâmes à des métastases médullaires et, de même, la paralysie du moteur oculaire externe pouvait provenir d'une métastase centrale ou périphérique.

Mon interne Carlotti, découvrant le 31 janvier un léger Babinski à droite, pense à une métastase centrale. En raison d'une légère exophtalmie de l'œil gauche et des troubles cornéens, je défends l'opinion qui rattache ces troubles à une métastase périphérique orbitaire ou cranienne.

Mais toutes ces discussions assises sur des nuances de l'examen nous semblent pour le moins oiseuses. Il y a un cancer, et l'origine de ce cancer, les raisons de ce tableau si anormal, tout nous échappe encore.

Rapidement, le tableau s'aggrave, et ceci malgré huit transfusions sanguines en tout et l'administration, chaque jour, d'extrait hépatique Roussel. La température est toujours élevée, entre 38 et 39° ; des épistaxis apparaissent et se répètent. La torpeur s'accentue.

Le 9 février 1944, la respiration s'embarrasse, le malade est dans le coma et succombe à 14 heures.

Curieuse histoire, que l'on peut schématiser ainsi :

Phase douloureuse dominante à siège bilatéral au niveau des membres inférieurs ;

Phase anémique et fébrile avec formule hématique myélocytaire et normoblastique ;

Les deux phases se pénétrant et, pour couronner le tout, la découverte, par une biopsie d'un ganglion inguinal, d'un épithélioma de nature et de siège indéterminés.

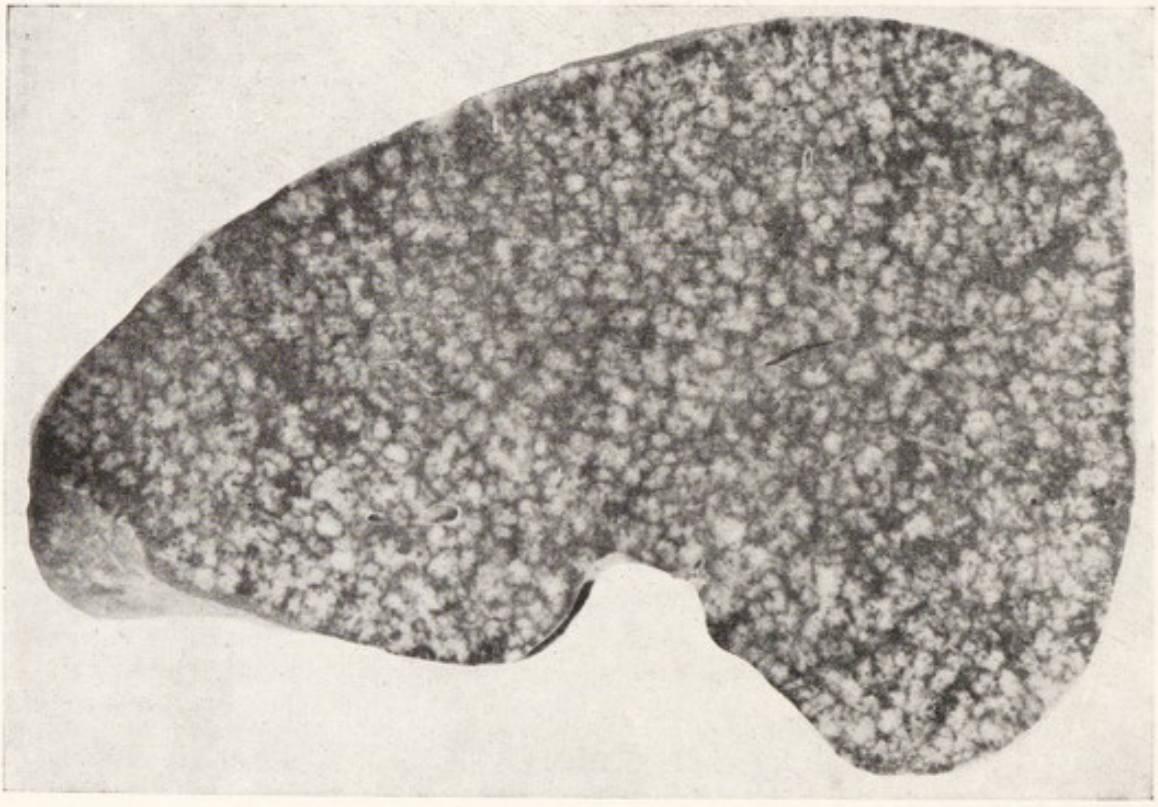


Fig. 181. — L'infiltration de la rate par de nombreuses métastases cancéreuses.

L'autopsie découvre les raisons de cette complexité. — L'autopsie est pratiquée par le professeur Leroux, le 12 février 1944.

Il existe, dans la cavité pelvienne, une masse néoplasique ayant nettement pour origine une prostate qui est infiltrée d'un épithélioma. Des adénopathies nombreuses entourent cette masse primitive et infiltrent le

petit bassin. Mais le caractère dominant de ce cancer, c'est sa diffusion et la multiplicité de ses métastases.

Si le foie en paraît exempt, on peut dire que tous les viscères sont intéressés :

Dans le rein droit, plaques métastatiques sous-capsulaires ;

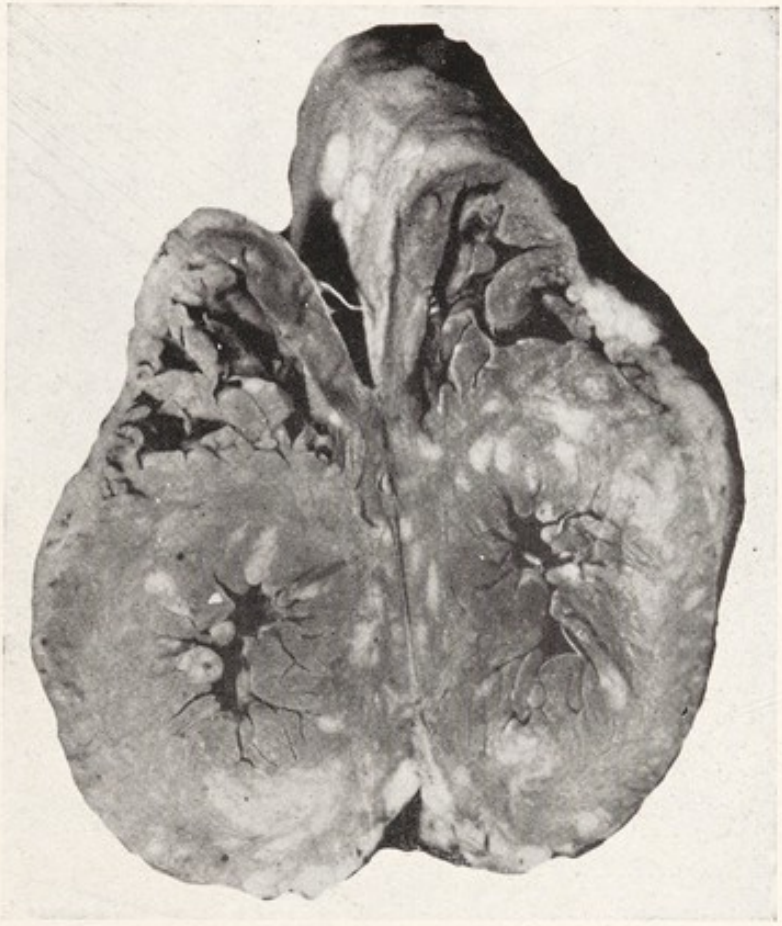


Fig. 182. — Métastases cancéreuses dans la paroi du ventricule gauche.

Dans le pancréas, nodules métastatiques lui donnant une induration nodulaire très spéciale ;

Dans la rate, qui, volumineuse, pesant 600 grammes, revêt sur les coupes l'aspect d'un saucisson de luxe ou de mortadelle. Il apparaît moucheté de nombreuses taches blanchâtres (v. fig. 181) ;

Dans le cœur, qui se montre infiltré, dans toute l'épaisseur de ses ventricules, de nombreuses taches blanchâtres qui sont des métastases cancéreuses (v. fig. 182).

De plus, la séreuse péritonéale est envahie, sous forme de nodules cancéreux, surtout sur le péritoine vésical.

Quelques nodules de même nature au niveau des plèvres et du péricarde, où il existe un épanchement hémorragique (v. fig. 183).

L'importance des gangues néoplasiques qui entourent les racines lom-

baires explique le syndrome douloureux du début. Mais il est un fait surprenant, c'est le silence de la symptomatologie cardiaque, avec ce cancer qui n'épargne aucune région. Nous n'avions, en effet, observé aucune arythmie, aucun souffle, aucun signe d'insuffisance fonctionnelle.

En raison des troubles nerveux, notre attention a été attirée au niveau des centres corticaux et mésocéphaliques. Il n'existe à ce niveau aucune

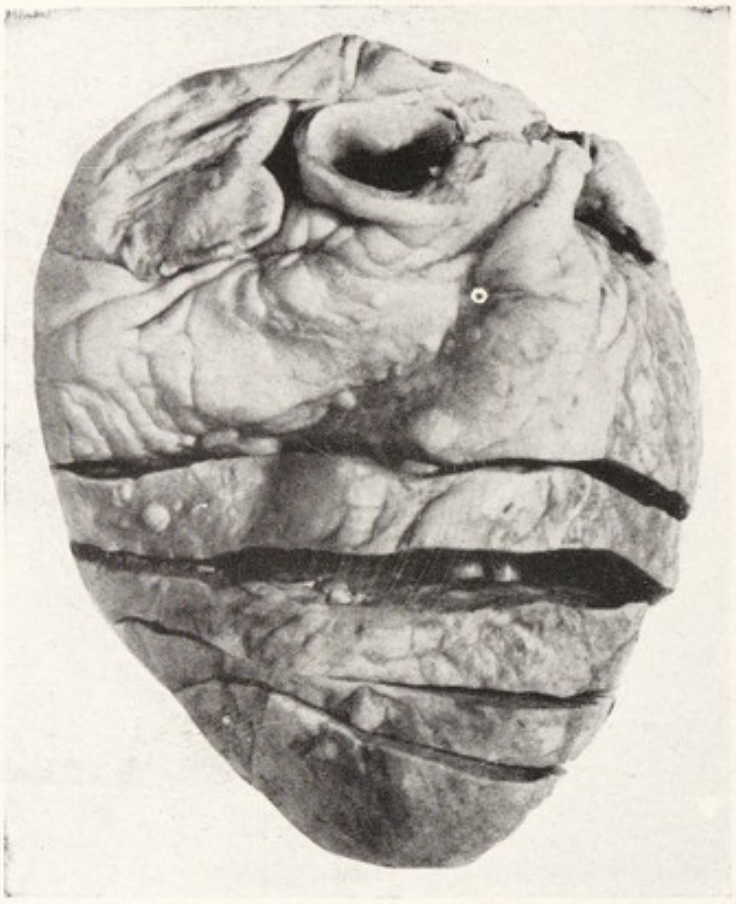


Fig. 183. — Noyaux métastatiques péricardiques et myocardiques.

métastase décelable. Le système nerveux central est indemne. Restait à chercher une cause sur le trajet du moteur oculaire externe. Dans ce but, le professeur Leroux a prélevé et fixé en totalité la selle turcique pour en étudier histologiquement l'état sur le trajet de ce nerf.

L'étude histologique devait particulièrement éclairer cette observation. — En voici les comptes rendus du professeur Leroux :

L'infiltration métastatique de ce cancer est particulièrement diffuse. Voyons tout d'abord le foyer d'origine : la région uréthro-prostatique :

1° La région uréthro-prostatique. — Le fragment prélevé horizontalement intéresse l'uretère et les deux lobes prostatiques. On note dans ces derniers, suivant les régions :

a. Quelques groupes glandulaires subnormaux ;

b. Des plages adénomateuses avec multiplication, dilatation des culs-de-sac et quelques végétations arborescentes intracavitaires ;

c. Des plages avec culs-de-sac glandulaires en hyperplasie végétante manifeste, dont les végétations sont tapissées de deux ou plusieurs couches

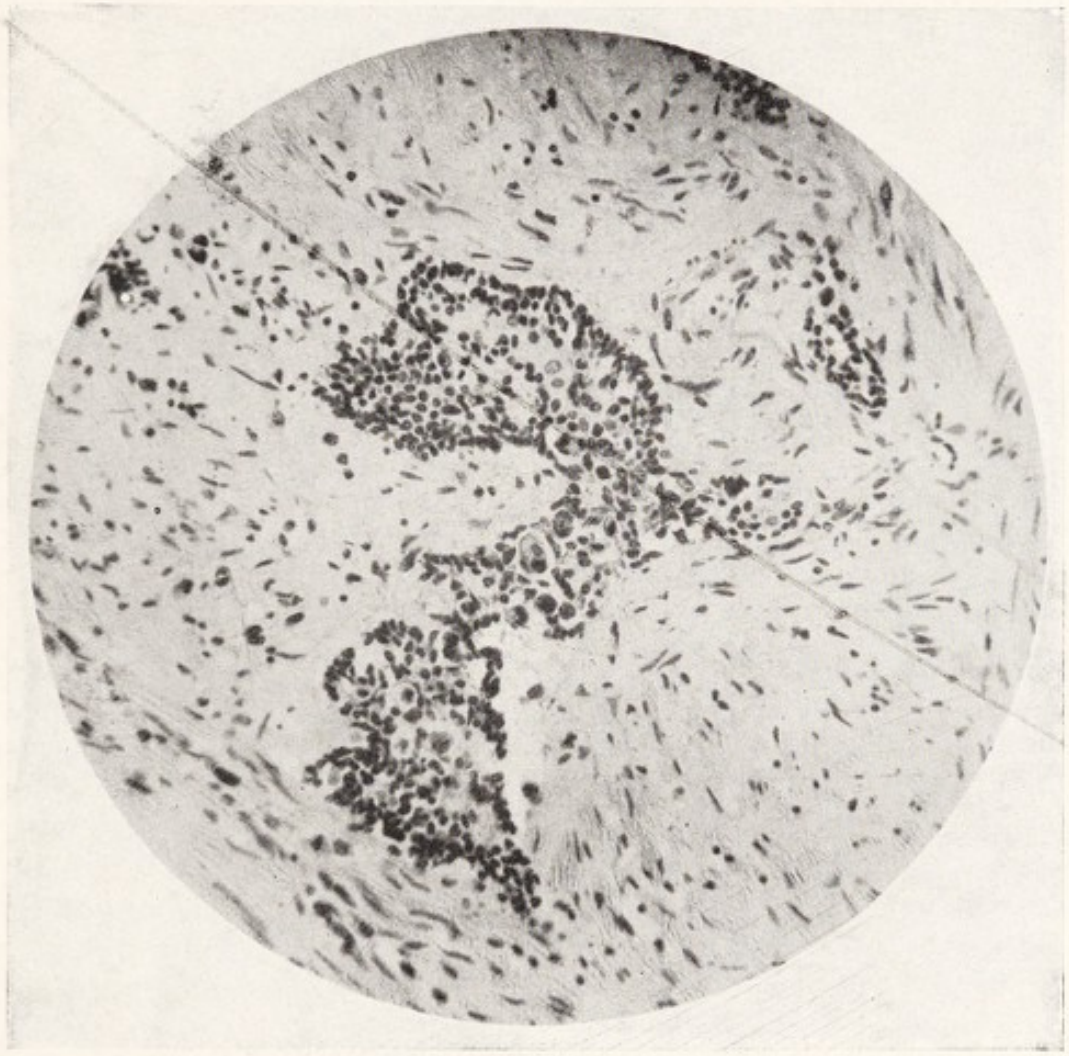


Fig. 184. — Prostate. (Gross. 180.) Groupe glandulaire ayant subi une prolifération épithéliale avec anomalies cellulaires et nucléaires.

de cellules indifférenciées cubiques ou même arrondies à noyaux hyperchromatiques ;

d. Quelques groupes glandulaires montrant une dégénérescence érythrophile de leurs cellules épithéliales ;

e. Une infiltration néoplasique atypique dissociant les faisceaux conjonctifs musculaires (v. fig. 184).

Ce néoplasme semble nettement d'origine uréthrale. L'urèthre présente, en effet, un épithélium d'architecture nettement végétante où l'on retrouve encore par plans la morphologie de l'épithélium urinaire, mais, sur la plus grande partie de la surface, les franges hyperplasiques sont tapis-

sées de cellules épithéliales indifférenciées disposées sur plusieurs assises, aspect qui rappelle les épithéliomas végétants de la vessie (v. fig. 185).

On peut donc conclure à l'origine uréthrale de ce cancer.

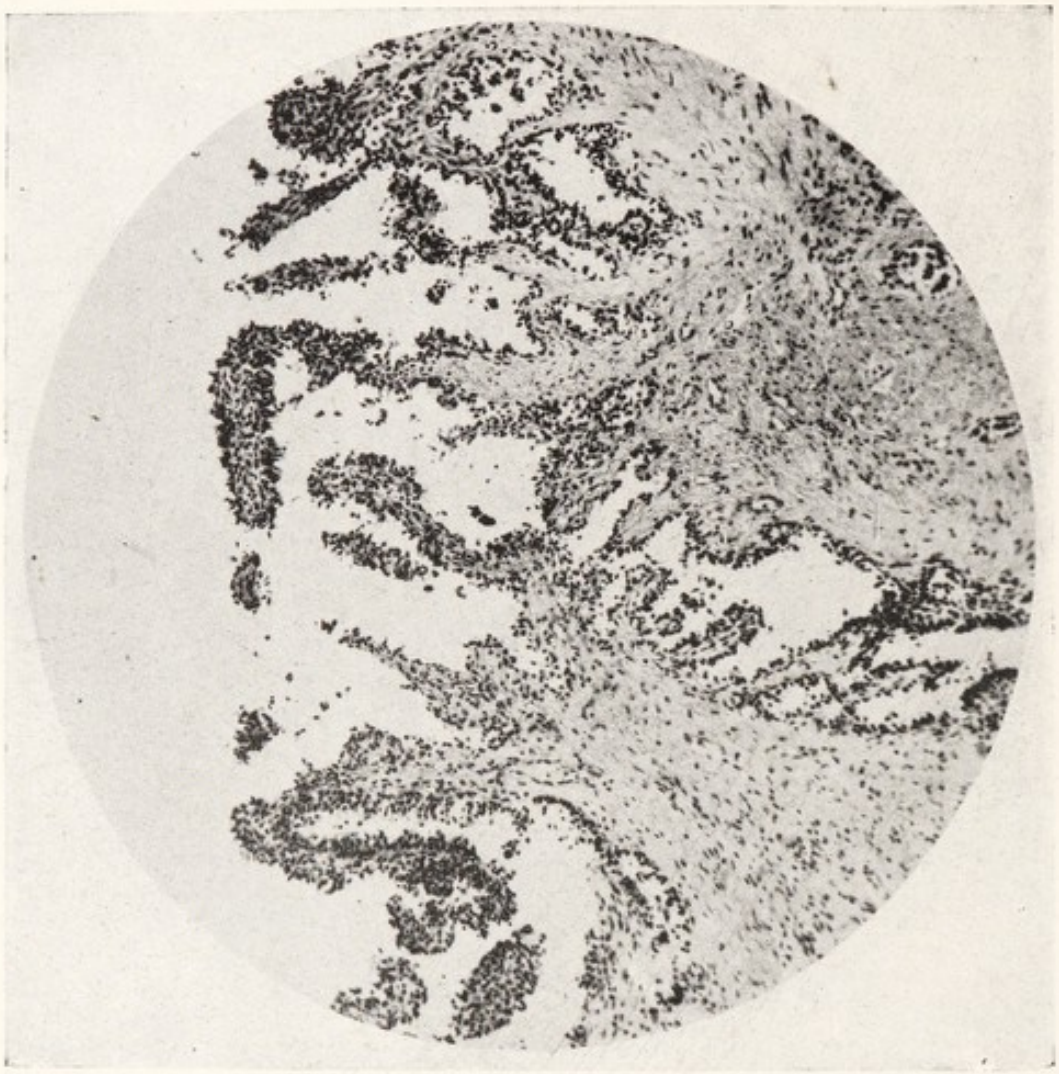


Fig. 185. — Urèthre. (Gross. 90.) Hyperplasie végétante tapissée de plusieurs couches de cellules indifférenciées.

2° Les métastases viscérales. — Au niveau du *foie*, l'étude macroscopique ne nous avait rien montré. Par contre, l'étude histologique, en plus d'une stase sanguine centro-lobulaire, fait découvrir, au niveau des espaces portes, une infiltration néoplasique encombrant toutes les fentes lymphatiques et débordant en traînées de cellules atypiques dans les espaces intertrabéculaires. La morphologie des cellules néoplasiques est imprécise et montre quelques cellules rondes à noyaux hyperchromatiques, à côté de cellules lancéolées et polygonales. Aucune architecture n'y est reconnaissable (v. fig. 186).

Ces lésions sont entièrement différentes des noyaux métastatiques des cancers dans le parenchyme. Ces noyaux se disposent, le plus souvent, en

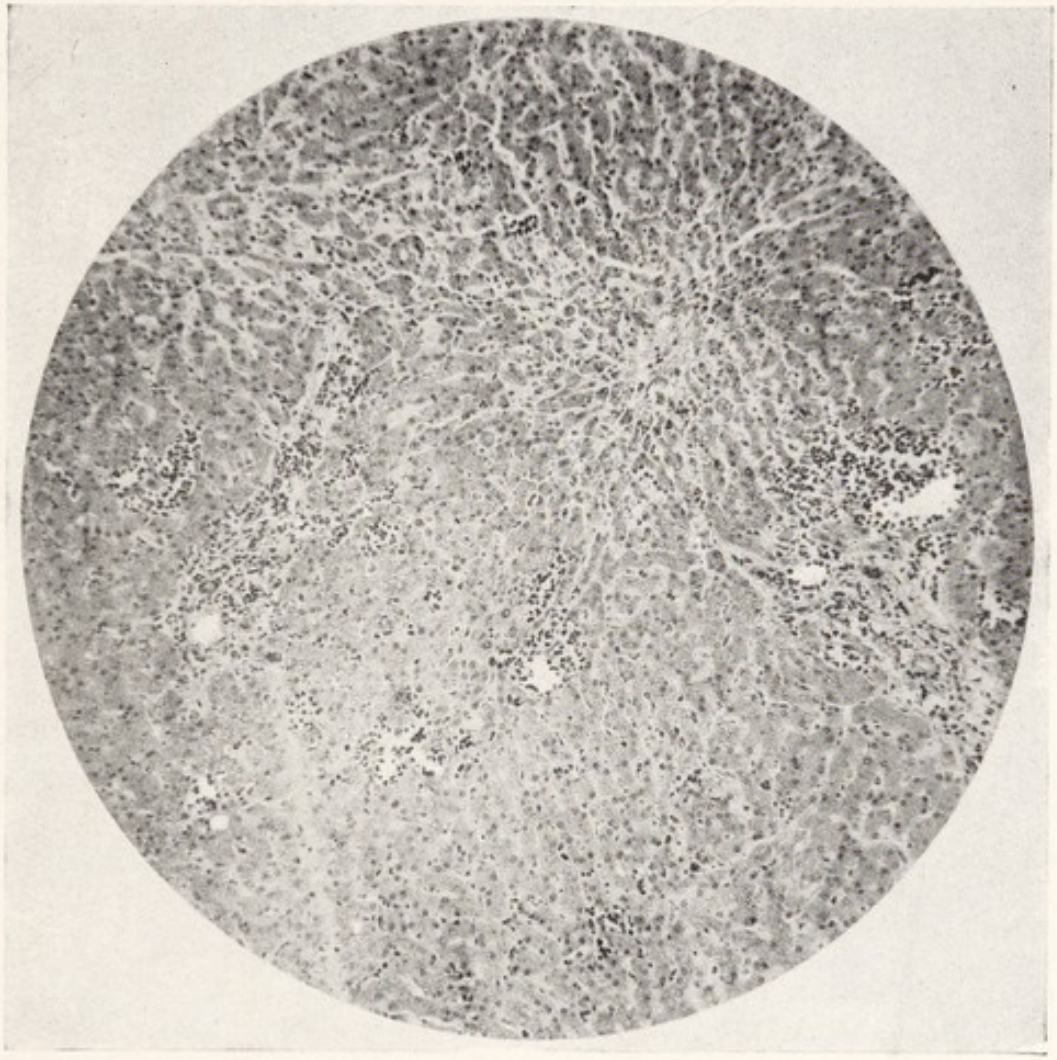


Fig. 186. — Foie. (Gross. 90.) Infiltration néoplasique des espaces portes. Stase sanguine centro-lobulaire.

plein dans le lobule. Ici, la métastase se fait par des cellules isolées essaimées dans la charpente fibreuse de l'espace porte, tous les espaces portes sont ainsi envahis et d'une façon discrète et nullement nodulaire.

Au niveau de la *rate*, on observe une disparition totale du tissu lymphoïde et la charpente réticulaire. Dans un tissu fibroblastique et collagène, apparaissent des alvéoles remplies de cellules néoplasiques sans

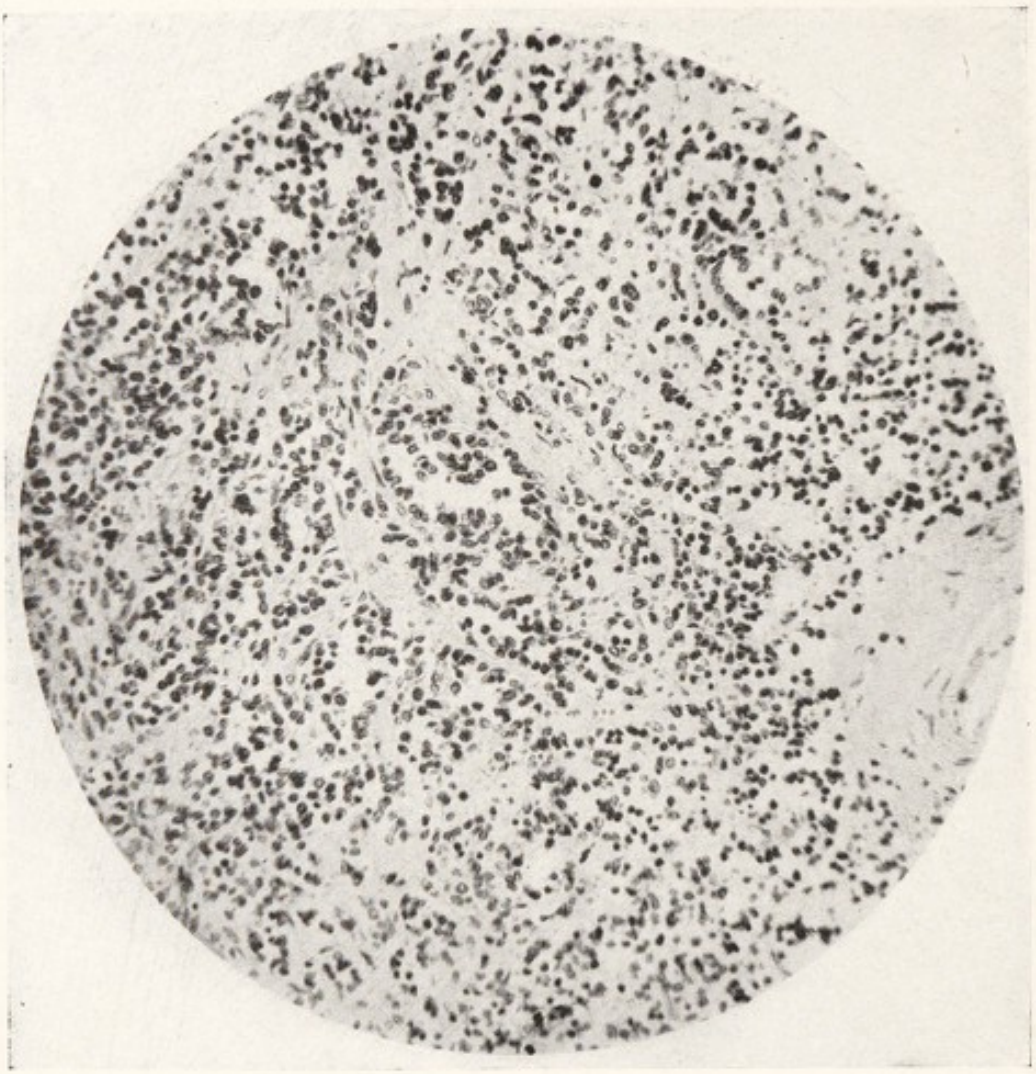


Fig. 187. — Rate. (Gross. 180.) Alvéoles remplies de cellules néoplasiques avec souvent tapissement en bordure et tendance à la prolifération.

morphologie précise et dont la seule caractéristique est d'être rangées parfois en bordure des cavités qu'elles occupent et de dessiner en quelques points un aspect végétant (v. fig. 187).

Au niveau du *cœur*, l'infiltration néoplasique est massive, soit en larges placards, soit en traînées atypiques diffuses, dissociant les faisceaux musculaires. Au niveau de l'endocarde, sur les piliers musculaires en particulier, on note que l'infiltration cancéreuse occupe non seulement le tissu sous-endocardique, mais qu'en plusieurs points elle envahit ce feuillet endo-

cardique et vient constituer des bourgeons néoplasiques saillants à nu dans la lumière cardiaque (v. fig. 188-189).

Dans un *corps thyroïde* subnormal par ailleurs, on découvre la présence d'un adénome vésiculaire bénin, comportant quelques kystes colloïdes et des hémorragies interstitielles récentes ou anciennes. Dans cet adénome

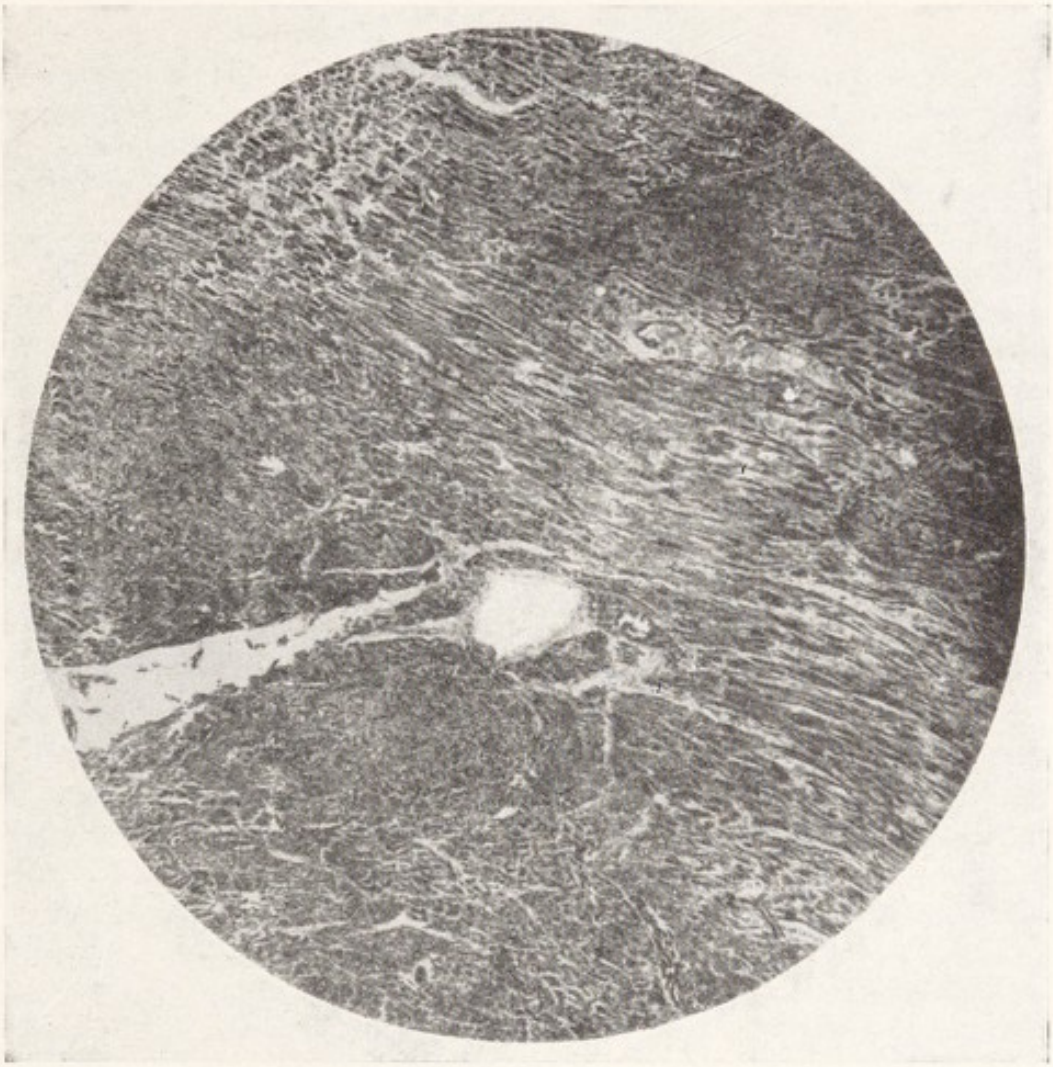


Fig. 188. — Cœur. (Gross. 36.) Extension considérable des foyers métastatiques (en foncé).

est compris un nodule néoplasique du type décrit dans les autres organes. Ce nodule néoplasique contient lui-même un noyau sidéro-calcaire avec sclérose et pigment ocre (v. fig. 190).

3° Les métastases osseuses. — Un fragment de *côte* présente une infiltration épithéliomateuse atypique massive intra- et extra-osseuse avec infiltration des muscles voisins. Dans l'intervalle des masses néoplasiques apparaissent à la fois une raréfaction des lamelles osseuses et une fibrose médullaire. Dans l'un des fragments prélevés, les cellules néoplasiques

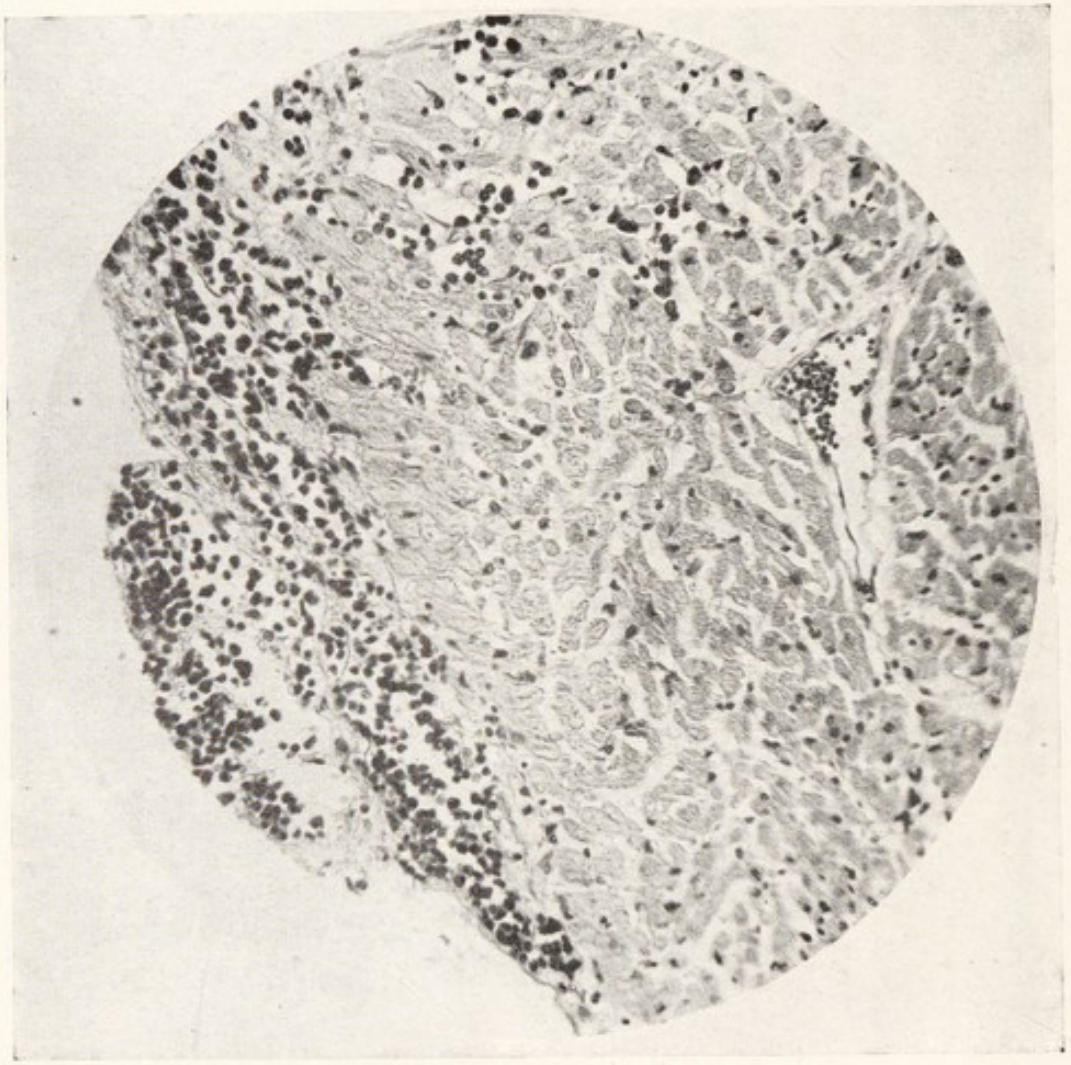


Fig. 189. — Cœur. (Gross. 140.) Noyau métastatique sous-endocardique.

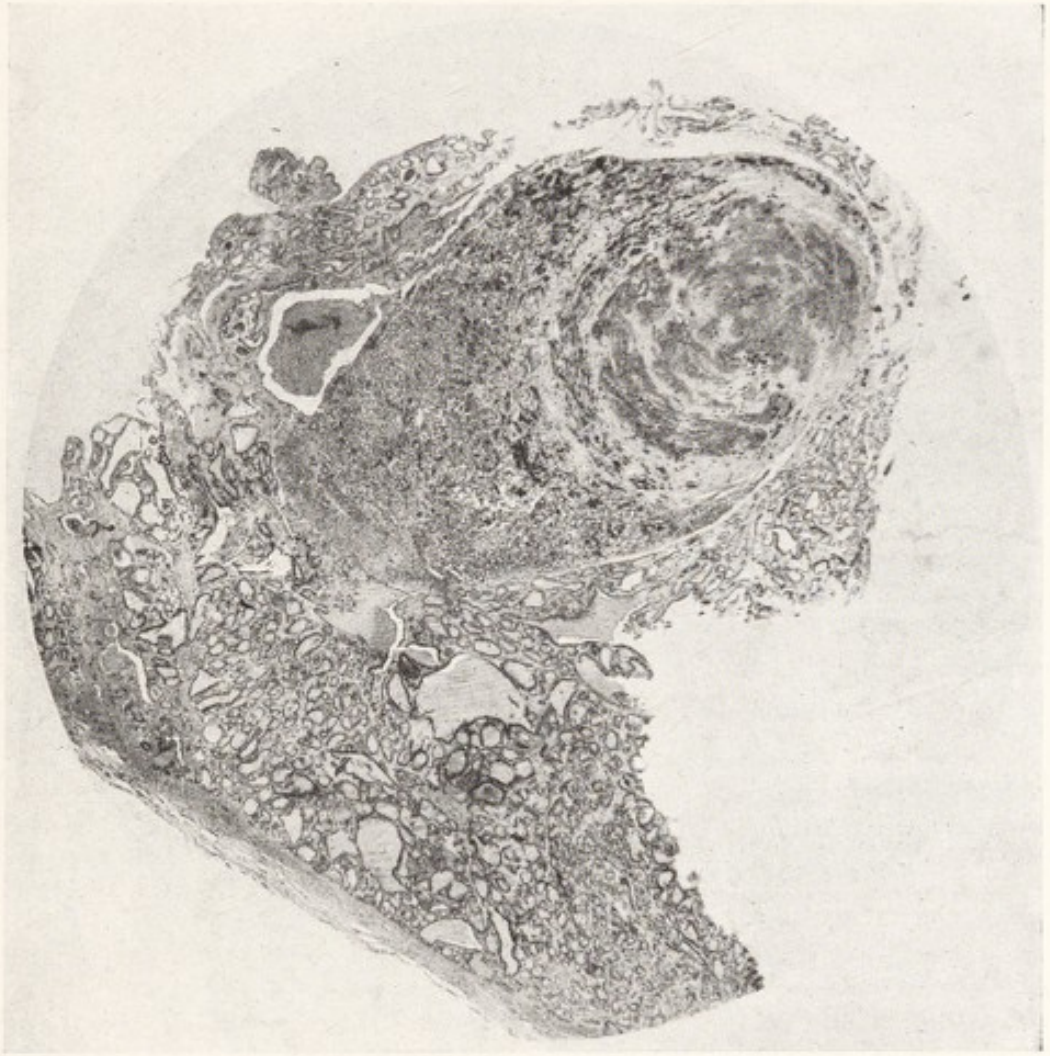


Fig. 190. — Corps thyroïde. (Gross. 36.) Adénome thyroïdien centré par un nodule néoplasique et par un noyau sidéro-calcaire.

s'ordonnent en végétations très découpées rappelant le type végétant de la région uréthrale (v. fig. 191).

La *selle turcique* a été recueillie en même temps que l'hypophyse. On observe une infiltration épithéliomateuse intéressant toute la partie médullaire osseuse. Il en résulte une raréfaction des lamelles osseuses dans

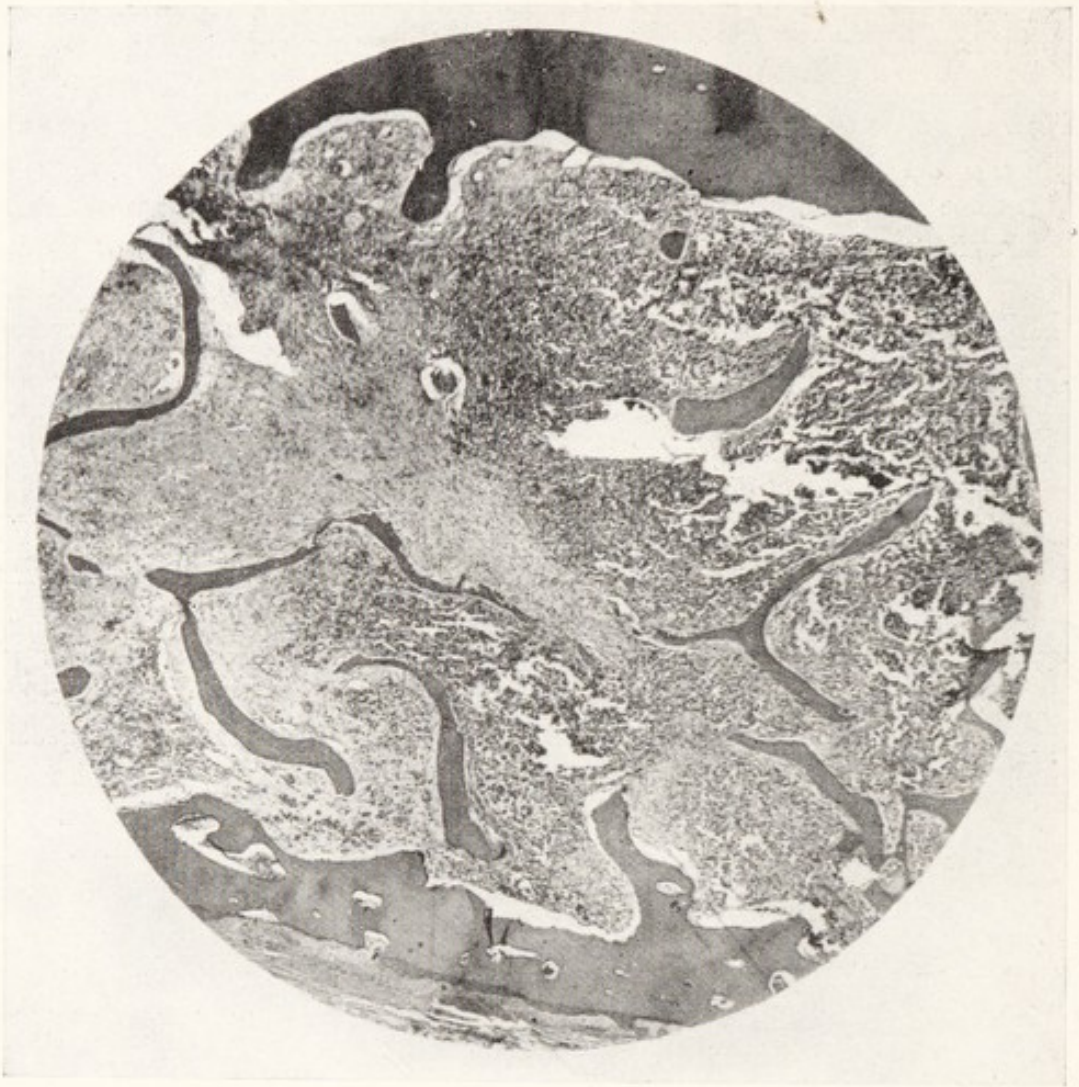


Fig. 191. — Côtes. (Gross. 25.) Raréfaction osseuse et infiltration néoplasique.

le corps de l'os et la disparition totale de toute la substance médullaire graisseuse. Cette infiltration cancéreuse se diffuse sous la dure-mère et envahit la coque de la *pars nervosa* de l'hypophyse (v. fig. 192).

L'importance de cette infiltration cancéreuse de la selle turcique explique la paralysie de la sixième paire, qui a certainement été comprimée dans son trajet osseux.

Cette diffusion métastatique considérable de cette tumeur uréthro-prostatique en explique entièrement la symptomatologie : non seulement l'importance et la valeur séméiologique des adénopathies inguinales,

mais surtout la cause de l'anémie et du syndrome hématique de myélose que nous avons observé. On connaît ces syndromes au cours des métastases médullaires, seulement le plus souvent la radiographie en permet le diagnostic en faisant découvrir des lacunes osseuses. Dans ce fait, aucune



Fig. 192. — Selle turcique. Diffusion cancéreuse dans le tissu osseux. Extension du néoplasme dans la *pars nervosa* de l'hypophyse.

lacune osseuse n'est décelable sur les radiographies. Rien ne pouvait nous diriger, et c'est bien la raison qui nous fit plutôt soupçonner une myélose.

LES FAUTES QUE NOUS AVONS COMMISES

Il est facile de trouver dans l'analyse de cette observation les fautes que nous aurions dû ne pas commettre.

1° *Nous n'aurions pas dû nous laisser dévier par les signes hématiques*, anémies, examens du sang et de la moelle osseuse. Les ganglions inguinaux, si localisés, si durs, ne pouvaient être expliqués par une myélose. Quand une myélose, par exemple une leucémie myéloïde chronique, s'accompagne d'adénomégalie, les gros ganglions se répartissent d'une façon diffuse et s'associent constamment avec une grosse rate. Dans notre cas, ces adénopathies inguinales auraient dû nous faire *a priori* rejeter le diagnostic de myélose et nous faire suspecter un syndrome hématique

secondaire à une affection donnant à distance des adénopathies, donc à un cancer métastatique.

2° *Le toucher rectal n'a pas pris l'importance que lui donnaient ces adénopathies inguinales.* Nous aurions dû, malgré l'absence de tout signe urinaire, le répéter avec plus de soin et explorer plus complètement la région pelvienne avoisinant la prostate. Si le toucher rectal n'avait pas *a priori* été classé comme un examen accessoire en raison du syndrome hématique, si, alerté par la constatation de cette grosse prostate, nous avions demandé l'avis d'un urologiste, il est très vraisemblable d'admettre que nous n'aurions pas passé à côté de ce cancer.

3° *L'absence de lacunes osseuses décelables à la radiographie nous a incité à faire trop bon marché des mélaslases cancéreuses* des os, invisibles à la radiographie.

En somme, il faut bien le reconnaître, ce sont, d'une part, le tableau hématique et, de l'autre, l'absence de lacunes osseuses qui nous ont désaxé. Il est trop facile rétrospectivement de nous accuser de négligence. En refaisant le chemin à rebours, il paraît simple de trouver le carrefour où l'écart s'est produit. Mais j'insiste bien sur la force de l'orientation hématique, sur le caractère brutal de cette anémie, sur son accompagnement fébrile, et, qui plus est, sur cette paralysie du moteur oculaire externe, avec absence de lacunes osseuses, arguments qui, groupés, nous éloignaient autant que possible d'une néoplasie pelvienne à métastases osseuses.

Et puis ces urines claires, sans albumine, ni sucre, paraissaient bien contradictoires avec une lésion uréthro-prostatique compliquée d'une fièvre aussi importante.

LE CANCER PROSTATIQUE EST CEPENDANT COUTUMIER DE CES DIFFICULTÉS

En effet, ce qui domine l'histoire de ce cancer, c'est sa faculté métastatique. Comme le cancer du sein, comme le cancer du corps thyroïde, il a une prédilection particulière pour le système osseux. Dans la circonstance, cette localisation osseuse, nous le répétons, ne s'est accompagnée d'aucune lacune radiologique. Elle ne pouvait s'extérioriser que par le bouleversement de l'hématopoïèse médullaire.

Mais l'autopsie nous a montré le véritable essaimage de ce cancer infiltrant le foie de ses cellules, la rate de ses petits nodules, et bourrant le myocarde. Rarement la diffusion métastatique d'un cancer atteint semblable importance. Les os, eux-mêmes, en ce qu'il est de la côte et de la selle turcique, que nous avons examinées, sont véritablement saupoudrés de cancer.

Certaines constatations, cependant, dans cette observation, méritent de nous arrêter par leur latence clinique :

1° L'absence de symptomatologie cardiaque, malgré l'extension considérable des métastases myocardiques et endocardiques ;

2° L'absence de symptomatologie hépatique, malgré cette infiltration diffuse de tous les espaces portes ;

3° Le peu d'augmentation de volume de la rate à l'examen clinique ;

4° L'absence d'ascite malgré les métastases séreuses pelviennes.

Hormis les douleurs des membres inférieurs, attribuables aux adénopathies pelviennes, cette cancérisation diffuse ne s'est traduite que par ses *manifestations les plus éloignées* ;

Les métastases osseuses, non par des lacunes radiologiques, mais par un syndrome hématique de myélose ;

Et la paralysie de la VIe paire par compression de celle-ci durant sa traversée osseuse cranienne.

Quoique ce comportement de ces cancers soit classique, il n'en apporte pas moins au diagnostic clinique de telles difficultés que, malgré la multiplication des investigations, l'erreur est non seulement possible, mais certaine. Si la lecture de cette observation en apporte la preuve, il ne faudrait pas en tirer un enseignement empreint de scepticisme en concluant, par exemple, qu'entre une myélose et un cancer métastatique le diagnostic est impossible, car le plus souvent le cancer à métastases osseuses possède une symptomatologie viscérale objective, et ses métastases, avant de donner un syndrome hématique, se traduisent par des douleurs diffuses, et aux rayons par des lacunes évidentes. Or tous ces critères nous manquèrent, à savoir :

Les signes du cancer primitif ;

Les douleurs diffuses ;

Les lacunes radiologiques.

Si nous soulignons notre erreur, c'est aussi dans l'intention formelle de nous accorder les circonstances atténuantes que nous partageons avec tous ceux qui, durant la vie de ce malade, ont été consultés pour donner leur avis.

LES VÉSICULES INHABITÉES [1]

A côté des vésicules calculeuses, à côté des vésicules qui ont expulsé leurs calculs, « vésicules déshabitées », il faut en clinique accorder une place à part à des « vésicules inhabitées » qui n'ont, ni au présent, ni au passé, jamais eu de calculs, et cependant leur symptomatologie reproduit en tous points la symptomatologie des vésicules calculeuses. Intentionnellement, nous ne disons pas cholécystite non calculeuse, car les vésicules dont il est question ne présentent aucune altération inflammatoire. Ét. Chabrol entrevoit la réalité de ces faits quand il écrit, dans l'introduction de *Réactions vésiculaires et cholécystites* (2), la phrase suivante : « Une vésicule douloureuse n'est pas nécessairement une vésicule enflammée. » Ces vésicules rentrent dans le groupe des vésicules fonctionnelles, parmi lesquelles se sont dégagés les syndromes de dyskinésie de l'École allemande, de distension de l'École anglo-américaine, et que Chiray et Pavel ont parfaitement isolés sous le terme de cholécystatonie (3).

Quelques exemples situeront rapidement la position de ces vésicules, que, pour éviter toute interprétation étiologique, nous avons, autrefois, nommées les vésicules inhabitées.

OBSERVATIONS

Voici une malade de trente-neuf ans, qui exerce la profession de caissière dans un cinéma. Elle entre, le 3 octobre 1942, dans mon service pour une histoire de coliques hépatiques avec fièvre. Sa première colique, accompagnée de fièvre, remonte au mois d'août 1939. A cette époque, elle est soignée à l'hôpital Lariboisière et, devant la négativité d'une radiographie hépatique, on lui fait sans plus de succès une cystoscopie. Elle est envoyée à l'hôpital Necker, où on lui prescrit un régime en lui disant qu'elle a une vésicule malade. La douleur vésiculaire persiste jusqu'en juin 1940, et on lui parle de cholécystite chronique. Puis tout s'arrange, et elle se porte bien jusqu'en août 1942. A cette époque apparaît une crise nettement douloureuse dans le côté droit, avec quelques jours de fièvre. Elle est alors soignée dans la même salle où elle se trouve à nouveau.

Elle recommence à travailler, mais, le 26 août 1942, les mêmes douleurs reparaissent, violentes, constrictives; elle doit quitter sa caisse et monte ses cinq étages pliée en

(1) Leçon du 29 avril 1944.

(2) Ét. Chabrol, *Réactions vésiculaires et cholécystites*, J.-B. Baillière, 1934.

(3) M. Chiray, I. Pavel et A. Lomon, *La Vésicule biliaire et ses voies d'excrétion*, 2e édition, Masson, 1936.

deux, tant cette douleur est intense. On lui fait divers traitements qui la soulagent. Mais, dès qu'elle reprend son travail, les douleurs reparaissent, toujours aussi insupportables.

Et c'est la raison qui nous l'amène, le 3 octobre. Elle décrit à merveille sa douleur, c'est une griffe constrictive, déchirante, qui apparaît nettement au niveau de sa vésicule biliaire et qui irradie dans le dos et dans l'épaule droite. Elle peut s'accompagner de vomissements et de fièvre, qui se maintient quatre à huit jours aux environs de 38°.

Elle nous arrive justement en pleine crise douloureuse. Nous localisons nettement sa douleur au niveau de la vésicule biliaire, au niveau de l'insertion du grand droit, à son bord externe. Toute la région hépatique est d'ailleurs douloureuse. Il existe un point épigastrique. Dans l'inspiration, la palpation sous-hépatique réveillant brusquement la douleur, l'inspiration se trouve bloquée, c'est ce que l'on appelle classiquement le signe de Gilbert-Murphy. On ne décèle cependant pas de point pancréatico-cholédocien. Il n'existe d'ailleurs rien d'autre à l'examen. Le cœur, les poumons, sauf une légère diminution de la respiration à la base droite, tout semble normal. Il n'existe rien d'anormal dans les urines. La température se maintient entre 37° et 38° ; la tension artérielle oscille entre 18 et 9.

Dès le début de cette histoire, le diagnostic est orienté vers celui de coliques hépatiques d'origine lithiasique.

Le 12 octobre, on lui fait une *cholécystographie*. La vésicule est à peine injectée par le tétraiode et à peine visible, mais, en tout cas, on ne découvre sur les clichés aucune image calculeuse.

Par ailleurs, cette épreuve n'est pas sans retentir sur l'état de notre malade. Le lendemain, 13 octobre, des douleurs vésiculaires violentes apparaissent, et elle fait sous nos yeux une véritable colique hépatique, et sa température monte le soir à 38°. La douleur siège incontestablement au niveau de la vésicule biliaire et irradie vers l'épaule. Elle diminue le 14, et la fièvre tombe à 37°,2.

Une nouvelle crise douloureuse se montre le 16 octobre, et encore une fois le thermomètre monte à 38°,3. Puis les douleurs s'atténuent les jours suivants, et la fièvre tombe.

Ces rechutes douloureuses constamment accompagnées de fièvre, avec leurs localisations sous-costales droites, font penser à des poussées de cholécystite calculeuse, et, comme leur répétition empêche cette malade de travailler et de subvenir à ses besoins, comme sa vie devient insupportable, nous préconisons une intervention chirurgicale et, le 23 octobre 1942, nous la faisons passer dans le service de la Clinique chirurgicale.

Les examens de laboratoire n'apportent aucun renseignement spécial.

Azotémie, 0,25.

Hémogramme du 5 août 1943 : globules rouges, 3 760 000 ; globules blancs, 6 080.

Poly-neutro, 62,3 ; éosino, 2,3 ; lymphos, 9,8 ; grands lymphos, 19,8 ; monocytes, 5,8.

Hémogramme du 15 octobre 1943 : globules rouges, 3 205 000 ; globules blancs, 6 600.

Poly-neutro, 62 ; lymphos, 6 ; grands lymphos, 24 ; monocytes, 4 ; myélo-neutro, 1 ; métamyélo, 1.

Les urines ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni hématies, ni cylindres, ni urobiline, ni pigment biliaire.

Ces différents examens ne montrent aucune leucocytose, aucune polynucléose qui puisse témoigner d'une suppuration vésiculaire. Mais je vous ai souvent montré que, dans les cholécystites aiguës, la leucocytose est un signe des plus infidèles. Il arrive qu'elle ne s'élève pas même avec des suppurations incontestables. La leucocytose polynucléaire n'a de valeur que lorsqu'elle est positive. Son absence ne permet jamais de nier l'existence d'une suppuration profonde vésiculaire, et c'est bien la raison qui m'a incité à conseiller l'intervention chirurgicale dans cette circonstance.

Notre malade arrive donc en chirurgie le 23 octobre. Elle ne souffre pas pendant huit

jours. Puis, le 29 octobre, à 4 heuresdu matin, une nouvelle crise douloureuse apparaît, aussi violente que les précédentes. Puis tout s'arrange. On projette de l'opérer le 6 novembre, seulement, le 3 et le 4, la température remonte à nouveau, et malencontreusement notre malade tombe et se fait une fracture de l'extrémité inférieure du radius. Finalement, c'est le 7 novembre 1942 que le professeur Brocq l'opère. Il pratique une cholécystectomie en raison d'une péricholécystite légère.

Les *suites opératoires* sont des plus simples, et notre malade guérit sans difficulté. Elle quitte le service de chirurgie le 20 novembre 1943, donc quatorze jours après son opération.

Nous la revoyons le 21 novembre, elle n'a pas de fièvre et se sent bien. Elle n'a plus de coliques importantes avec fièvre; seulement, comme elle présente une toux légère, elle se plaint de douleurs vagues dans la région hépatique.

Examen de la vésicule biliaire. Nous avons, avec beaucoup de soin, examiné cette vésicule. Elle ne contenait aucun calcul.

La bile en était normale, sans calculins, ni boue biliaire.

Au point de vue anatomique, aucune anomalie, aucune ulcération, aucune végétation. La paroi elle-même n'était pas épaissie, ni scléreuse.

L'*examen bactériologique*, aérobie et anaérobie, était négatif. Cette bile était aseptique, rien ne la distinguait d'une bile normale.

L'*examen histologique* de cette vésicule ne montra aucune lésion. La muqueuse est normale et ne contient aucune surcharge graisseuse. Le chorion, la musculeuse et la sous-séreuse ne présentent aucun foyer d'inflammation aiguë ou chronique, aucune fibre scléreuse anormale, aucun amas lymphoconjonctif. Il n'existait aucune trace histologique de cholécystite chronique et encore moins de péricholécystite. Notre malade avait une vésicule normale.

Et, cependant, tous ses symptômes douloureux, que soulignaient si bien ces poussées de température, tout cet ensemble symptomatique, faisaient penser à une cholécystite infectée.

J'ai pris cette observation entre plusieurs, parce qu'elle fut étudiée au point de vue bactériologique et histologique avec une grande minutie pour chercher une infection et une lésion que l'on ne trouva pas.

En voici une autre plus récente :

Il s'agit d'une Arménienne de trente ans qui entre dans le service le 4 février 1944, pour une série de troubles qui remontent au mois de juillet 1942. A cette époque surviennent des crises qui, presque toujours, présentent les mêmes caractères. La première fut précédée d'urticaire et de prurit.

Elles surviennent environ deux heures après le repas du soir, sous la forme d'une douleur violente comparable à une morsure ou à un arrachement dans la région épigastrique et sur le rebord hépatique, avec irradiations dans le dos donnant à cette douleur un caractère tout spécial d'une douleur transfixiante. Cette douleur n'irradie pas cependant au niveau de l'épaule droite. Souvent, avec cette douleur, apparaît un état nauséeux et parfois des vomissements. Puis, lentement, on voit s'effacer la douleur et tous les symptômes qui l'accompagnent. Le lendemain de ces crises, les yeux sont nettement jaunes et les urines sont fortement teintées.

Depuis juillet 1943 jusqu'en décembre 1943, surviennent quatre crises toujours semblables à elles-mêmes et apparaissant toujours dans les mêmes conditions. Seulement, l'espacement de ces crises les rend relativement supportables.

C'est seulement en décembre 1943 que, sans aucune raison apparente, les crises deviennent plus fréquentes, prenant le rythme d'une crise par semaine et souvent plus. Elles se rapprochent et en même temps s'allongent. Survenant toujours le soir, après le dîner, elles ont une intensité anormale qui nécessite l'usage de la morphine.

Mais cette injection, si elle soulage cette douleur, « ne la coupe pas », car celle-ci peut durer jusqu'à trois jours, laissant après elle un état saburral des voies digestives, un léger subictère, des matières décolorées et des urines foncées. Signalons, cependant, qu'il n'y a jamais eu de fièvre.

La fréquence de ces coliques entrave notablement l'alimentation et, en un mois et demi, notre malade maigrit de 7 kilogrammes.

Telle se présente cette malade. Elle n'a jamais été malade antérieurement. Elle a eu deux enfants qui sont en bonne santé.

Quand nous la voyons, elle a un léger subictère et se plaint surtout de sa région vésiculaire. Le foie mesure 12 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Il semble qu'au-dessous de son rebord on sente une petite masse ovoïde légèrement douloureuse que l'on prend pour une vésicule. Il existe un point cystique sans signe de Murphy et un point épigastrique. Les urines contiennent des sels et des pigments biliaires.

Rien aux poumons. Au cœur, un petit souffle systolique anémique qui n'irradie pas dans l'aisselle.

Le 14 février 1944, cette malade passe dans le service du professeur Brocq pour être opérée.

Une *cholécystographie* a été faite en ville qui n'a montré qu'une vésicule peu perméable au tétraiode, sans calculs visibles.

Les *examens de laboratoire* sont sans signification spéciale :

Cholestérolémie : 1,90.

Hémogramme du 7 février 1944 : globules rouges, 3 575 000 ; globules blancs, 5 100.

Poly-neutro, 56 ; éosino, 2 ; monocytes, 8 ; grands lymphos, 8 ; petits lymphos, 2 ; myélo-neutro, 3 ; métamyélo, 1.

L'opération est pratiquée le 17 février 1944 par le professeur Brocq. La vésicule est trouvée strictement normale comme forme et dimensions. On ne trouve aucune anomalie au niveau des voies principales, au niveau du pancréas, de l'estomac et du duodénum. On pratique une cholécystostomie. Elle quitte l'hôpital le 13 mars 1944, sa fistule étant complètement fermée.

Dans ces observations l'intervention, en faisant découvrir une vésicule normale et vide, constitue une véritable surprise. Nous venons, il y a trois jours encore, le 26 avril, de faire une constatation de même ordre :

Mme D... était entrée dans une de nos salles le 17 avril 1944, se plaignant de crises douloureuses dans l'hypocondre droit qui sont survenues depuis le mois de décembre. Il s'agit de véritables douleurs de coliques hépatiques, avec des paroxysmes violents ; quoique sans ictère et sans fièvre. Un traitement antispasmodique et alcalino-terreux reste sans effet. Quand nous l'examinons, la douleur sous-costale est si pénible que la palpation de la région en est impossible si l'on ne recourt pas à la palpation à la main savonneuse. On croit de cette façon sentir une petite masse arrondie au-dessous du foie, que l'on prend pour une vésicule. La radiographie simple ne montre rien. Les douleurs sont si marquées que l'on renonce à une cholécystographie.

Le professeur Brocq intervient sur notre demande le 26 avril 1944 et trouve une vésicule assez grosse, mais sa paroi est souple et d'aspect normal. On la vide sans difficulté, il n'existe pas de lithiase, ni aucune altération décelable des grandes voies. On pratique une cholécystostomie.

La bile retirée pendant l'opération est aseptique aussi bien au point de vue aérobie qu'anaérobie.

On rencontre assez souvent des observations du même ordre, et, dans mes documents personnels, j'en possède certainement une dizaine environ. La symptomatologie fonctionnelle et physique fait penser à une

lithiase biliaire. Souvent, même, les colique s'accompagnent de fièvre, comme dans notre première observation, ou de subictère, comme dans notre deuxième. La cholécystographie montre une vésicule peu injectable, sans calculs visibles. Comme, souvent, les calculs restent inapparents à la radiographie, on conclut à une lithiase biliaire et, devant la répétition des coliques, on conseille une intervention chirurgicale. Cette dernière ne découvre ni lithiase, ni même cholécystite, seulement des lésions minimes auxquelles on accorde un crédit trop facile. Après l'opération, cholécystectomie ou cholécystostomie, les coliques reparaissent. Tout le monde s'accorde pour considérer les suites opératoires comme plus mauvaises après ces histoires non calculeuses qu'après une belle lithiase vésiculaire. Et c'est pourquoi, m'étant trompé, ayant vu mes collègues se tromper comme moi, je voudrais repasser les nuances du diagnostic de ces vésicules inhabitées.

DIAGNOSTIC AVEC DES AFFECTIONS EXTRA-VÉSICULAIRES

L'ULCÈRE DE LA RÉGION DUODÉNO-PYLORIQUE peut constituer une cause importante d'erreur. Bien entendu, l'horaire tardif des douleurs, leur rapport régulier avec les repas sont théoriquement des arguments en faveur des ulcères, de même que l'image radiologique. Seulement, dans certains ulcères, la violence des douleurs nocturnes peut rappeler celle des coliques vésiculaires, et le tableau se complique quand l'ulcère peut s'accompagner de subictère après les crises. On peut hésiter. Dans ce cas, il faut une analyse soigneuse et prolongée des différents symptômes, la recherche des hémorragies occultes, l'étude des efficacités thérapeutiques. Mais la confusion va encore plus loin quand on observe, comme je l'ai vu à deux reprises, l'association du syndrome vésiculaire certain avec un ulcère non moins certain du duodénum ou de la petite courbure.

L'APPENDICITE HAUT SITUÉE a pour elle une plus grande continuité douloureuse et une symptomatologie moins violente. Mais l'erreur est possible, elle est même facile, et pour mon compte je l'ai commise. Je ne vois pas dans ces cas de meilleur moyen de résoudre le problème que d'opérer et de découvrir la cause. Dans ces cas, chirurgiens ou médecins ne doivent avoir de fausse honte à reconnaître leur erreur.

DIAGNOSTIC AVEC LA LITHIASE DES VÉSICULES HABITÉES

C'est lui qui centre le véritable diagnostic : la vésicule est-elle habitée ? Nous allons repasser les arguments pour et les arguments contre, mais *a priori* je considère ce diagnostic comme très difficile, peut-être parce que je me suis souvent trompé, mais je ne suis pas seul, et sans aucune méchanceté je puis dire que je suis en excellente compagnie.

La valeur des signes fonctionnels et physiques. — Ils n'en possèdent aucune, parce que, somme toute, ils sont les mêmes. Mêmes coliques, même périodicité, même violence, même subictère possible et même fièvre dans certains cas. Pour les signes physiques, mêmes points douloureux. « Cliniquement, conclut Pierre Taveau (1), il est impossible de faire la différence. »

La valeur des examens de sang. — L'hypercholestérolémie n'a pas une valeur absolue en faveur d'une lithiase biliaire, car elle peut manquer dans celle-ci et exister dans les vésicules sans lithiase. Nous avons vu que la formule de l'hémogramme ne possède pas plus de valeur et que la leucocytose polynucléaire peut manquer dans les suppurations.

La valeur de la radiographie. — Celle-ci, étant faite avec le secours de l'épreuve au tétraiode, va nous permettre de posséder deux ordres de renseignements : les uns positifs, les autres négatifs.

Signes positifs. — *La découverte sur les radiographies de calculs opaques* ou de calculs en négatif dans une vésicule opaque est un des signes les plus solides en faveur de la lithiase, mais avec, comme contre-partie, la notion que l'absence de calculs visibles n'exclut pas leur existence. Ils peuvent être invisibles parce que peu denses en calcium ou peu chargés en cholestérol.

L'*aspect de la vésicule, ses dimensions, son retard d'évacuation* constituent, d'autre part, les signes en faveur de la cholécystatonie de Chiray et Pavel. Normalement, après l'absorption de tétraiode-phénolphtaléine, qu'il s'agisse d'injection ou ingestion, la vésicule apparaît douze heures plus tard fortement ombrée sur les clichés radiographiques. Elle apparaît dans sa forme de réplétion, ou large ou étroite. On fait prendre alors un repas normal, fortement chargé en graisse, et un nouveau cliché fait six heures après montre ou ne montre pas d'ombre vésiculaire, cette ombre est large ou bien plus réduite. Dans la stagnation, deux signes : l'image vésiculaire s'étale, s'élargit et même descend assez bas dans l'abdomen; l'évacuation après repas gras est toujours incomplète et très insuffisante. En réalité, cette observation n'a pas non plus une valeur décisive. J'ai fait avec Paul Aimé de nombreuses cholécystographies. Elles m'ont appris que le deuxième cliché n'est pas toujours en rapport avec la faculté d'évacuation vésiculaire, certaines vésicules très injectées à la première épreuve semblent plus lentes à s'évacuer. En réalité, il faut tenir compte de la densité du tétraiode dans la bile vésiculaire. S'il y a peu de tétraiode, une simple contraction vésiculaire suffira pour le rendre ensuite inappréciable; s'il y en a beaucoup, une forte contraction peut en laisser suffi-

(1) Pierre Taveau, Contribution à l'étude des cholécystites chroniques non lithiasiques (*Thèse de Paris*, n° 14, 1942).

samment pour que six heures après il soit encore décelable. Or cette densité du tétraiode dans la bile vésiculaire dépend au moins de deux facteurs : facilité d'absorption intestinale, d'une part, facilité d'élimination hépatique, de l'autre.

La *plicature* peut être un aspect de ces vésicules inhabitées. Il s'agit de vésicules qui apparaissent en quelque sorte bilobées, leur plicature provient d'un tassement dans leur grand axe avec coudure. J'ai dans deux cas vu de ces vésicules plicaturées sans aucune autre raison organique déterminer un syndrome douloureux de coliques à répétition que l'on avait attribué à une torsion vraisemblable de cette vésicule. Cependant, la cholécystectomie ne soulagea qu'une de ces malades, l'autre continua ses coliques et ainsi apporta it la preuve, comme dans d'autres vésicules inhabitées, de la participation d'un autre processus dans le déterminisme des crises douloureuses.

Signes négatifs. — *L'absence d'imprégnation de la vésicule* permet-elle d'affirmer une gêne de traversée cystique et par là un calcul du cystique ? Certainement non. Pour que la vésicule soit visible, il faut, nous venons de le dire, l'association parfaite de deux actes : l'absorption digestive et l'élimination hépatique. Or, à ces deux étages, on peut voir s'établir un obstacle, et c'est ce qui explique souvent que les vésicules inhabitées donnent une cholécystographie analogue à celle des calculs du cystique. Une épreuve de cholécystographie a donc de valeur que lorsque le cliché fait observer nettement une injection vésiculaire, à moins que l'on ne possède des preuves solides d'une absorption digestive d'abord, absence de vomissements, absence de capsules glutinisées, absence de résidu intestinal, d'une élimination hépatique ensuite, jeune âge, absence de dureté du foie, absence d'ictère ; dans ces conditions, l'obstacle cystique est des plus vraisemblables. On voit ainsi la délicatesse du jugement que nécessite la constatation d'une cholécystographie négative.

Enfin, il est un symptôme qui, par lui-même, ne possède aucune valeur diagnostique en faveur d'une lithiase biliaire : l'*exacerbation des crises après la cholécystographie*. Celle-ci, en effet, si elle est fréquente dans la lithiase, peut aussi s'observer, comme dans notre première observation, sans aucun calcul, ni aucune trace de cholécystite.

La valeur du tubage duodénal. — Dans la lithiase, le tubage duodénal après épreuve de Meltzer-Lyon ne donne souvent pas de bile B, et dans les vésicules inhabitées on peut retirer une bile B abondante. Dans le tubage duodénal, l'afflux de la bile foncée après l'injection de la solution sulfate de magnésie peut certes apporter un précieux renseignement. Les travaux physiologiques modernes nous ont, en effet, appris que, dans la vésicule biliaire, la bile subit une concentration progressive. Cette concentration progressive est la raison de la couleur plus foncée de la bile vésiculaire qui, au cours du tubage, est nommée la bile B. On pourrait sur

cette notion aboutir à la conclusion suivante : si la bile stagne anormalement dans la vésicule, la bile vésiculaire doit être plus foncée et prendre une concentration anormale. En réalité, le fait est vrai dans de nombreux cas, mais il n'est pas constant. Il arrive même, comme chez une de nos malades, que la bile B ait une densité bilirubinique anormale à deux reprises, tandis que, dans un tubage intermédiaire, elle a une densité normale. C'est qu'à notre avis le tubage n'est pas une méthode à l'abri des causes d'erreur. Tout technicien habitué à sa pratique sait qu'à deux tubages différents on peut retirer une bile B de constatation notablement différente. La raison nous semble résider dans l'étape du passage gastrique de la sonde ; à cette étape, surtout chez les malades pusillanimes, il peut se faire que, sous un effort de nausées, la vésicule subisse une contraction prématurée ; cette primo-contraction, au sujet de l'existence de laquelle, d'ailleurs, nous ne pouvons apporter aucune constatation décisive et que nous supposons vraisemblable par analogie physiologique, cette primo-contraction, en vidant la bile de stagnation avant l'arrivée de l'olive dans le duodénum, trouble entièrement le renseignement cherché. C'est pourquoi l'existence d'une bile B anormalement foncée n'a qu'une valeur positive. Certaines femmes présentent ainsi cette curieuse propriété d'avoir une bile vésiculaire très foncée, fortement chargée en bilirubine, et ceci même en dehors de tout processus anémique ou hémolytique. Ce fait vu par M. Chiray est entièrement exact.

De plus, l'existence de bile B chez certaines cholécystectomisées prouve que la vésicule peut être exclue malgré une bile B normale. Il résulte de ces constatations que la présence d'une bile B normale ne prouve pas forcément le caractère inhabité de la vésicule biliaire.

Peut-être en faveur de la lithiase peut-on tirer l'argument de la présence dans la bile de calculins, mais cet argument mérite aussi une certaine prudence dans son utilisation.

LA VALEUR COMPARATIVE DES SIGNES DU DIAGNOSTIC DES VÉSICULES INHABITÉES

Dans un travail récent, René Madou (1), inspiré par le professeur Meersseman, compare les renseignements fournis par la réaction de Meltzer-Lyon et la radiographie chez 83 sujets de ces syndromes fonctionnels.

On a observé une anomalie seulement 54 fois, soit dans un peu plus des trois quarts des cas.

Le Meltzer-Lyon est anormal 40 fois sur 49, donc dans les quatre cinquièmes des cas.

(1) René Madou, Les syndromes douloureux vésiculaires d'origine fonctionnelle (*Thèse de Lyon*, 1938).

L'examen radiologique est anormal 36 fois sur 39 donc dans les quatre cinquièmes des cas.

D'autre part, un tubage anormal est confirmé par un examen radiologique anormal dans les deux tiers des cas. Quand les deux épreuves sont anormales, elles ont fourni des renseignements contradictoires sur l'état fonctionnel du cholécyste dans un peu plus d'un tiers des cas. C'est dire l'infidélité possible de ces techniques pour apprécier l'inhabitation d'une vésicule.

Tout compte fait, la radiographie seule, en faisant constater dans la vésicule la présence de calculs, constitue l'argument le plus décisif en faveur de la lithiase biliaire.

Il en existe cependant un autre, d'ailleurs rare, sous la forme du rejet par les matières de calculs à facettes ou arrondis, durs à la pression et contenant le plus souvent du cholestérol.

DIAGNOSTIC AVEC LES VÉSICULES DÉSHABITÉES

Quénu et Longuet ont distingué ces vésicules des vésicules calculeuses. Mais ils décrivent surtout une cholécystite chronique. Le mot doit être réservé à des vésicules qui ont entièrement vidé leurs calculs par les voies naturelles. Ce sont des faits rares, et Chauffard insistait toujours sur le fait que, lorsqu'il y avait expulsion de calculs, il en restait toujours dans la vésicule. J'ai parlé dans *Syndromes et Maladies* (p. 201) d'une malade qui, après expulsion de plusieurs calculs, avait été opérée sur ma demande par Bergeret, qui avait trouvé une vésicule entièrement déshabitée, sans calcul, mais atteinte de cholécystite chronique et un cholédoque libre, mais dilaté par ces passages successifs de calculs. Ces vésicules déshabitées sont exceptionnelles et, en raison de leurs lésions, relèvent de l'opération chirurgicale, elles s'opposent donc entièrement aux vésicules inhabitées.

On voit par cette étude critique combien le doute peut persister sur l'inhabitation d'une vésicule. Il en résulte une attitude nécessaire qui serait celle de n'opérer les vésicules que lorsqu'on est certain soit de la présence de calculs, soit de l'existence d'une cholécystite. Cette attitude paralyserait souvent toute décision, même quand il s'agit d'une vésicule calculeuse, car bien de ces vésicules n'apportent jamais de preuve absolue en faveur de ces deux hypothèses. Il en résulte forcément des fausses routes, des décisions illégitimes, en somme des erreurs. Or celles-ci sont les tributs inévitables de ces syndromes, et je crains que, tout en étant prévenu, le médecin ne puisse aussi commettre ces mêmes erreurs dont les observations que nous venons de rapporter sont des exemples.

PARMI LES VÉSICULES INHABITÉES, UNE PLACE A PART DOIT ÊTRE RÉSERVÉE AUX ATONIES VÉSICULAIRES

Le syndrome de Chiray et Pavel, de *cholécystatonie* sans coliques, en effet, avec sa symptomatologie de gêne douloureuse, d'accidents dyspeptiques, de lassitude, d'amaigrissement, de migraines et de vomissements bilieux, n'invoque pas l'opportunité d'une intervention chirurgicale et, comme je l'ai montré (1), le diagnostic soulève des problèmes tout différents : dans ce tableau se mêlent des signes incontestables d'insuffisance hépatique légère ; c'est si net, c'est si constant qu'il est difficile de faire la part du syndrome biliaire ou du syndrome d'insuffisance hépatique. A notre avis, l'inappétence, la lourdeur de la tête, le teint terreux, l'urobilinurie sont beaucoup plus des signes de très légère insuffisance hépatique. Il est impossible qu'il en soit autrement ; la dystonie gastrique, la stase colique sont génératrices d'insuffisance hépatique. Les syndromes se compliquent, et il est difficile de dire qui a précédé l'autre, de la stagnation vésiculaire et de l'insuffisance hépatique. Cette insuffisance hépatique a d'ailleurs un corollaire physique sous forme d'une augmentation de volume du foie, qui déborde de 2 à 3 centimètres et se montre douloureux à la palpation.

Il est cependant facile d'apporter une preuve de l'importance clinique de la stagnation vésiculaire, il suffit de voir sous quelle influence ces symptômes disparaissent. Tous les malades l'ont expérimentée. Sous une influence généralement minime, pilule drastique, infusion de boldo, petite dose de sulfate de soude, il se produit une brusque diarrhée bilieuse fortement colorée en vert foncé : c'est la diarrhée libératrice, et pour quelques jours les signes disparaissent. Vomissements bilieux, diarrhée libératrice témoignent nettement de la part vésiculaire dans ce syndrome clinique.

Les phénomènes de stagnation biliaire vésiculaire ont par eux-mêmes une *évolution paroxystique*. Il est rare d'observer une évolution continue et durable. Pendant dix à quinze jours, les symptômes persistent, puis s'effacent ensuite pour quelques semaines.

Il faut joindre à ces symptômes un phénomène inconstant d'ailleurs : la *migraine biliaire*. C'est encore à Chiray que l'on doit la description de cette migraine, qu'il avait rattachée à la stagnation biliaire vésiculaire. Rien, *a priori*, ne la distingue des autres migraines, sinon qu'elle disparaît par la médication cholagogue. Cependant, Chiray et Triboulet signalent comme signes distinctifs plus nettement hépatiques : le malaise habituel de l'hypocondre droit, le teint subictérique des yeux et les vomissements bilieux isolés, abondants, quelquefois électifs.

Comme le professeur A. Chauffard, comme Pasteur Vallery-Radot,

(1) Noël Fiessinger, La stagnation biliaire intravésiculaire (*Journal des praticiens*, 10 mars 1928, p. 146).

nous avons observé de semblables migraines. Elles sont cependant moins fréquentes qu'on a pu le penser au premier abord. J'ai vu des migraines rapidement influencées au début par la thérapeutique biliaire qui ont rechuté et qui, dès lors, n'ont plus réagi à ce même traitement. Il est constant, en dehors des migraines constitutionnelles et goutteuses, d'observer une amélioration par le traitement, mais il est imprudent d'en annoncer la guérison. C'est qu'à notre avis la migraine a une origine plus complexe et que souvent, à la stagnation biliaire intravésiculaire, s'associe l'insuffisance fonctionnelle du foie.

Au demeurant, avec cette symptomatologie des atonies, nous sommes loin du syndrome douloureux des hypertonies douloureuses, et jamais ne se présentent de raisons de discuter un acte opératoire.

LES DIFFÉRENTS CLIMATS DE VÉSICULES INHABITÉES

Dans ce cas, que Chabrol (1) appelle les cholécystites abusives, il propose la classification suivante :

1° Les réactions vésiculaires des bilieux cholémiques et des hépatiques

2° Les réactions vésiculaires des dyspeptiques intestinaux ;

3° Les réactions vésiculaires de stase sans calcul ;

4° Les réactions vésiculaires d'origine neuro-végétative.

La multiplication des circonstances de ces réactions crée pour chacune un climat différent et témoigne de la complexité de ces réactions symptomatiques, mais ce serait une erreur de penser qu'il s'agit de maladies différentes, car, en aucune façon, le climat morbide ne suffit, dans ces cas, pour établir la personnalité de la maladie. C'est toujours le même syndrome : ou bien troubles digestifs divers, avec une douleur vésiculaire permanente, avec poussées paroxystiques, ou bien coliques hépatiques franches, avec parfois subictère ou fièvre légère plus ou moins durable. La vésicule est toujours douloureuse à la palpation, parfois elle peut être accessible sous forme d'une tuméfaction arrondie plus ou moins nette, pouvant réaliser la tension douloureuse et intermittente de la vésicule, comme dans l'hydropisie intermittente de la vésicule décrite dans la lithiase du cystique par Villard et Cotte. Chabrol, à ce sujet, rappelle un fait très démonstratif chez une femme de soixante-sept ans :

« Cette malade, très amaigrie, souffrait depuis quelques mois de crises passagères si violentes que l'un de nos collègues, appelé en consultation, s'était cru en présence d'un cancer du corps du pancréas. Cependant, le médecin de famille affirmait qu'à l'apogée des accidents douloureux il percevait à droite du rachis, au-dessous du foie, une tumeur globuleuse, ovoïde, dont l'affaissement coïncidait avec le soulagement de la malade. La guérison a été obtenue par une intervention chirurgicale. Il s'agissait

(1) Ét. Chabrol, *Pathologie du foie et des voies biliaires*, Masson, édit., 1941.

d'une vésicule ptosée, sans calculs, munie d'un large méso flottant qui la rattachait au foie sur toute sa longueur et qui coudait le canal cystique en se prolongeant jusqu'au confluent du canal hépato-cholédoque. »

LES RAISONS DU SYNDROME DOULOUREUX DES VÉSICULES INHABITÉES

Les différents climats qui entourent l'histoire des vésicules inhabitées font prévoir que leur pathogénie ne peut être univoque. On peut invoquer :

1° Une anomalie du contenu ;

2° Une lésion du contenant ;

3° Un spasme du contenant, et celui-ci sous l'effet de causes variables, digestives ou endocriniennes, qui agissent par l'intermédiaire du système nerveux organo-végétatif.

1° ***Une anomalie du contenu.*** — Il est possible que, sous l'effet de la stase vésiculaire, il se produise une densification anormale de la bile vésiculaire. L'expulsion de cette bile épaisse ou de cette boue biliaire peut être l'origine d'une véritable colique. Chabrol et Busson (1) l'expriment en ces termes : « Ils sécrètent trop de bile et, qui plus est, la drainent mal », et ils rapprochent la cholécystatonie de la cholémie de Gilbert : « vue sous l'angle nouveau du tubage et de la radio ».

Il est d'ailleurs possible que, sous l'effet d'une anomalie fonctionnelle du foie, la bile soit à l'origine anormale. On en a la preuve dans la bile noire des ictères hémolytiques, qui, si facilement, peut engendrer des coliques hépatiques où à l'ictère hémolytique on voit *s'additionner* un ictère hépatique. Dans la cholémie de Gilbert, ce processus serait possible par simple hyperhépatie sans point de départ hémolytique.

2° ***Une lésion du contenant.*** — La bile peut être normale, mais la vésicule peut être le siège d'une cholécystite. C'est cette cholécystite qui apparaît comme la cause de tout le syndrome. C'est l'interprétation classique de l'École lyonnaise pour expliquer la colique hépatique avec ou sans lithiase.

3° ***Un spasme du contenant.*** — Nous avons vu que, macroscopiquement comme microscopiquement, la lésion de cholécystite manquait le plus souvent ; nous avons vu aussi que la bile pouvait être normale. On a maintenant la preuve de ces coliques spasmodiques par l'étude radiologique. Arnal, dans une thèse de Lyon, inspirée en 1932 par Bérard et Mallet-Guy, d'une part, Chiray, de l'autre, établit nettement la réalité

(1) Ét. Chabrol et A. Busson, Les réactions vésiculaires (*La Presse médicale*, 8 janvier 1938, n° 3, p. 41).

de cette contractibilité douloureuse de la vésicule. Loeper parle aussi de tension vésiculaire douloureuse. Mais il y a plus, si, par un orifice de cholécystostomie, on distend avec du lipiodol une vésicule, on fait survenir cette douleur. Douleur de contraction, douleur de distension, mais somme toute la même chose, c'est la tension vésiculaire qui devient l'élément déterminant de la douleur, et ceci quel que soit le contenu de celle-là.

Récemment, Pierre Brocq, Guy Albot, Félix Poilleux et Henry Libaude (1) font, à l'occasion d'une observation de vésicule inhabitée, une étude radiomanométrique biliaire et démontrent ainsi la réalité de l'hypertonie biliaire :

Il s'agit d'une jeune fille de dix-sept ans qui, après avoir présenté pendant dix ans des douleurs quotidiennes de la fosse iliaque droite, fut d'abord appendicectomisée sans résultat en 1935. En 1942, on pose le diagnostic de stase intestinale et colite droite avec dyspepsie gastrique réflexe.

En décembre 1942, apparaissent des douleurs violentes avec irradiations ascendantes vers l'épaule droite. Le diagnostic de cholécystite catarrhale est posé. Sur sa demande, elle est opérée le 19 janvier 1943 par le professeur Brocq : on ne trouve aucune anomalie au niveau de la vésicule, et on se contente de pratiquer une cholécystostomie.

C'est donc l'histoire banale d'une vésicule inhabitée, et l'observation se superpose avec celles que nous venons de rapporter. Avant de résumer les expériences de ces auteurs, voyons la suite de l'observation. Le 9 février 1943, la sonde est supprimée. Le 14 février 1943, nouvelle crise douloureuse violente sous-costale droite avec un clocher thermique à 38°,5. Le 19 février, nouvelle crise douloureuse sans fièvre; les nausées et les vomissements après les repas reparaissent. Le 9 mars 1943, sensibilité vive à la palpation de tout le côlon droit. Amélioration par un traitement belladone et gluconate de calcium intraveineux. Pendant un an, aucun trouble, engraissement de plusieurs kilogrammes, puis reparaissent à deux reprises des nausées, des vomissements et une douleur cæcale provoquée comme traduction d'une typhlite récente.

Cette observation, par ailleurs banale, tire surtout son intérêt d'une épreuve de radiomanométrie biliaire pratiquée le 3 février 1943, en poussant, sous pression mesurée, dans la vésicule, par l'intermédiaire de la sonde vésiculaire, du ténébryl B et en jugeant son passage sur des clichés de radiographie. Cette exploration a permis de juger l'importance et le siège au niveau du col cystique du phénomène d'hypertonie. Tandis que normalement la résistance du sphincter vésiculaire est vaincue avec une pression de 25 centimètres d'eau, elle n'a pu l'être dans cette observation, même après une injection sous-cutanée d'atropine, par la pression considérable de 50 centimètres d'eau. Celle-ci détermina de violentes douleurs et des nausées que la malade, spontanément, dit ressembler exactement aux douleurs qui l'ont amenée à consulter. Le nitrite d'amyle fit cesser le spasme pendant un quart d'heure et, à une pression de 15 centimètres, l'injection des voies biliaires les montra anatomiquement normales,

(1) Pierre Brocq, Guy Albot, Félix Poilleux et Henry Libaude, L'hypertonie biliaire réflexe (*La Presse médicale*, n° 7, 8 avril 1944, p. 97).

puis la contracture reparut. Les voies biliaires principales se vidèrent alors rapidement dans le duodénum, ce qui semble exclure la possibilité d'une contracture du sphincter d'Oddi.

Or cette hypertonie biliaire, suivant les sujets, apparaît dans des circonstances variables :

Cause émotive, ennui, discussion, colère, peur, etc ;

Cause digestive, ingestion de graisses, d'œufs, de chocolat, qui agirait, d'après Savy, Étienne Martin et Receveur, à la façon d'une réaction allergique, ou par simple action répercutée par un système neuro-végétatif particulièrement alerté ;

Cause endocrinienne, apparition des crises douloureuses avant ou après les règles, avant ou après la ménopause, influence déterminante de l'hormone postérieure hypophysaire, de la folliculine ou de la testostérone. Ces différentes causes activent le système neuro-végétatif. Il faut donc la cause hormonale et la sensibilité du système autonome; l'association de ces deux facteurs explique les conditions si spéciales de ces syndromes morbides. Tous les auteurs, Chiray, Pende, Castellino, Chabrol, ont insisté sur l'importance de cette sensibilité du transmetteur nerveux : « La colique hépatique, sans calculs, dit Bufano, est d'origine *vagale*. »

La participation du système autonome est indiscutable dans le syndrome d'hypertonie biliaire. Mallet-Guy et Guillet ont montré que l'hypersympathicotonie engendre l'atonie biliaire avec stase vésiculaire, tandis que l'hypervagotonie détermine l'hypertonie avec accélération du transit biliaire. Chez la malade de Brocq, Albot, Poilleux et Libaude, cependant, l'exploration du système régulateur neuro-végétatif n'a mis en évidence qu'une légère hypervagotonie vagale, bien voisine de la normale, et qui ne peut expliquer des accidents semblables :

Réflexe oculo-cardiaque (fort) : avant, 80 ; après, 50.

Réflexe solaire (subnormal) : avant, 80 ; après, 108.

Épreuve de Danielopolu (normale) ; suppression du réflexe orthostatique avec $1^{mgr},5$ de sulfate d'atropine; tonus sympathique, 124; tonus vagal, $124 - 80 = 44$.

Pour cette raison, ces auteurs admettent l'hypothèse d'une mise en jeu des centres périphériques plutôt qu'une hypertonie parasympathique et envisagent ce syndrome comme l'expression de dystonies biliaires réflexes.

Nous venons de revoir, le 17 avril 1944, les deux malades qui font le sujet de cette leçon.

La première a eu, depuis son intervention, encore trois coliques hépatiques franches, avec, pour la dernière qui dura deux jours, un fébricule à 37°,8 qui a cessé après l'apparition des règles. La région vésiculaire est encore très douloureuse et présente, en même temps, de l'hyperesthésie cutanée. Cinq mois et dix jours se sont écoulés depuis la cholécystectomie.

La seconde a présenté après le 15 mars 1944, date de la fermeture de sa fistule, deux grandes crises douloureuses analogues à celles qu'elle présentait avant l'opération. Mais elle va bien maintenant, ne se plaignant que d'un prurit généralisé. Il est intéressant de

voir apparaître ces deux crises douloureuses au moment de la fermeture de la fistule, donc à la première distension vésiculaire, car elle a conservé sa vésicule.

Ainsi, la symptomatologie douloureuse des vésicules inhabitées s'explique par la tension vésiculaire sous l'effet d'une transmission nerveuse anormale. C'est un spasme analogue au spasme intestinal dans la simple colique. Point n'est besoin de corps étranger à son origine, la cause n'est pas endogène, mais exogène par rapport à la cavité vésiculaire.

LES SUITES OPÉRATOIRES

« Lorsque le tétraiode, écrit Chabrol, démontre qu'une vésicule a conservé sa perméabilité, son pouvoir de concentration et son élasticité, il n'est pas sans inconvénient d'extirper cet organe. » Ce fut aussi la conclusion des rapports du Congrès de la lithiase biliaire à Vichy, en 1932, de Gosset et Petit-Dutaillis, et des discussions qui suivirent. Dans ces cas, il vaut mieux procéder à une cholécystostomie plutôt qu'à une cholécystectomie. En effet, la cholécystectomie n'empêche pas la reproduction des mêmes crises douloureuses dans de nombreux cas. Dans mes observations, nombreux sont les cas, beaucoup plus nombreux que pour les vésicules lithiasiques, où les mêmes accidents douloureux se sont maintenus après l'opération. En 1938, avec M. Aussannaire et G. Hutet (1) :

Mme G..., quarante ans. A dix ans, une fièvre typhoïde dont elle a gardé des vomissements alimentaires et bilieux toutes les semaines. A seize ans, crise d'appendicite non opérée. A trente-deux ans, coliques hépatiques suivies d'un peu de subictère. A trente-cinq ans, opérée d'appendicectomie et d'un kyste à l'ovaire droit. Les crises vont en se rapprochant. Gros amaigrissement.

On fait la *cholécystectomie* en mai 1924. Il n'y avait pas de calculs dans la vésicule.

Les douleurs recommencent aussitôt, elles sont très violentes en novembre. Cure à Vichy en 1925, amélioration. Recommence à souffrir en 1926. Vichy de nouveau. Crises depuis.

En janvier 1932, entre dans le service. On fait un carré anesthésique à la novocaïne sans résultat, mais la malade est soulagée par les tubages duodénaux et les cholagogues légers.

Récemment, le 30 mars 1944, mon ancien élève et ami le Dr Bidegaray m'envoyait de même une malade de trente-cinq ans, qui avait été cholécystectomisée. La vésicule ne présentait que de la boue biliaire et quelques calculs de petite dimension. Des coliques hépatiques sont survenues régulièrement depuis cette époque, que ne soulagent ni les opiacées ni la belladone. La diathermie ne donne que des améliorations fugaces. Cette malade

(1) N. Fiessinger, M. Aussannaire et G. Hutet, Les reprises de coliques hépatiques après cholécystectomie (*Journal des praticiens*, 14 mai 1938, p. 323).

a été opérée d'une appendicite il y a huit ans et d'une grossesse extra-utérine il y a quinze ans.

A quoi sont dues ces reprises douloureuses ?

Si l'explication est facile à donner quand l'opération a consisté en une cholécystostomie, elle se comprend difficilement si le chirurgien a enlevé la vésicule. Or nous venons de voir que c'est le cas le plus fréquent. La raison de ces reprises varie d'ailleurs suivant les circonstances.

Il peut s'être développé un calcul dans les grandes voies. J'ai ainsi observé autrefois une malade qui fut cholécystectomisée pour des coliques hépatiques, sa vésicule était saine et ne contenait aucun calcul. Quelques années plus tard, à la suite de coliques hépatiques nouvelles, elle expulsait un calcul biliaire. Certes, dans une pareille occurrence, on peut penser à un calcul qui fut inaperçu à la première opération, mais il est aussi possible qu'il puisse se produire dans les grandes voies, le chirurgien nous assurant qu'à l'opération il n'existait aucun calcul dans les voies biliaires.

Plus souvent invoquée est la migration dans les voies principales d'une bile épaisse plus ou moins compacte. On apporte, à l'appui de cette manière de voir, l'argument de la teinte foncée de la bile duodénale et la possibilité d'observer des signes d'obstruction passagère des grandes voies sous forme d'un ictère fugace avec décoloration des matières.

Reste enfin la possibilité d'observer du côté du cholédoque un spasme à vide de même nature, de même origine que celui qui se produisait au niveau de la vésicule avant l'opération. Alors intervient de la même façon la répercussion parasympathique d'une excitation à point de départ psychique, digestif ou hormonal. Point n'est besoin d'une épine irritative formée par une lésion, l'orage apparaît sans appel sur la zone sensible.

Au demeurant, il faut tenir compte d'une simulation morbide provenant, comme le montre Mériel (1), de différentes associations : une colite droite (10 p. 100), une appendicite chronique, un dolichocôlon (18 p. 100 d'après Chiray), un calcul du rein droit ou un ulcère du duodénum (9 p. 100).

En faveur de la colite droite, on aura l'extension de la douleur sur le côlon et sur le cæcum ; de l'appendicite chronique, la localisation douloureuse sous contrôle radiologique ; du dolichocôlon, l'association, d'après Chiray et Wahl, des trois symptômes : crises douloureuses, météorisme et constipation ; du calcul rénal, les irradiations douloureuses urinaires, les petites hématuries et les signes radiologiques après injection de ténébryl ; de l'ulcère du duodénum, la répétition périodique des douleurs et les images radiologiques.

(1) E. MÉRIEL (de Toulouse), Les lendemains douloureux de la cholécystectomie (*Gaz. des hôpitaux*, n° 24, 10 décembre 1943, p. 373).

CONCLUSIONS PRATIQUES

La conclusion pratique qui découle de ces faits est donc d'éviter l'intervention chirurgicale quand la radiographie ne décèle aucun calcul et signale une vésicule perméable après l'ingestion de tétraiode, et, si le chirurgien découvre une vésicule normale et vide, il est préférable qu'il recoure à une cholécystostomie plutôt qu'à une cholécystectomie. « Cet appel à la discrétion opératoire, ajoute Mériel, est à retenir, car les suites sont souvent mauvaises lorsqu'on enlève une vésicule macroscopiquement saine. Les poussées hépatiques douloureuses surviennent alors à une opération qui, parfois, aurait pu être évitée. Il faut donc toujours, avant d'opérer, avoir présent à l'esprit que des lésions de voisinage plus ou moins éloignées peuvent simuler une lithiase vésiculaire et entraîner ainsi à faire une opération inopportune ou tout au moins incomplète. »

La règle qui me paraît la plus opportune consiste à mettre ces malades, où tout plaide en faveur d'une inhabitation de la vésicule, en observation pour juger pendant plusieurs mois de l'efficacité d'un traitement médical : belladone avant les repas, poudres alcalino-terreuses après, par série de cinq jours sur sept ou de dix jours sur quinze, emploi très discret des cholagogues quels qu'ils soient, séries d'injections veineuses de gluconate de calcium (Chiray), régime sans graisse, ni fritures, mais avec du beurre, des œufs, seulement en entremets, sans charcuterie, triperie ou gibiers, oie, canard, dinde, pot-au-feu et bœuf à la mode, sans fromages fermentés ni chocolat.

Le *tubage duodénal* avec injection de 30 centimètres cubes de solution de sulfate de magnésie à 30 p. 100 sera réservé aux formes peu douloureuses, car il peut dans certains cas provoquer des coliques hépatiques. On le pratiquera tous les trois ou six jours, et à six ou huit reprises si possible. Mais il convient de se méfier de certaines malades pusillanimes qui ne supportent pas le tubage. Dans ces cas, il ne faut pas insister, car j'ai vu la peur du tubage provoquer des crises de coliques hépatiques.

Et, pour terminer, des cures alcalino-sodiques, comme Vichy, ou diurétiques simples, comme Évian, Vittel, Contrexéville ; accessoirement, pour les constipés peu douloureux, Châtelguyon. Si, après des tentatives sérieuses et prolongées de ce traitement médical, le syndrome douloureux persiste, on sera alors seulement autorisé à conseiller le traitement chirurgical. Dans les vésicules inhabitées, celui-ci constitue toujours un pis-aller.

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION LIBRARY
2 APR 1947

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE..... 5

GÉNÉRALITÉS..... 7

Les écueils et les ressources du laboratoire en clinique médicale..... 7

Les raisons des erreurs, 8. — La correction des erreurs, 11. — Le médecin doit posséder un esprit biologique, 13. — Pluralité et répétition, 14. — Orientation, 15. — La perspective dans l'appréciation des valeurs, 17. — Les ondes évolutives morbides, 18. — Il n'y a pas de prépondérance, 19.

Les découvertes techniques de laboratoire et la clinique..... 20

L'élaboration de la découverte technique, 20. — L'exagération des tendances, 24. — La limitation des significations, 25. — La place définitive, 30. — Les tendances d'époque, 31.

Division de l'ouvrage..... 33

CHAPITRE PREMIER

L'investigation fait tout.

LA REPRISE GLOBULAIRE THÉRAPEUTIQUE DANS L'ANÉMIE PERNICIEUSE..... 37

Le complexe clinique de l'anémie pernicieuse..... 37

L'anémie, 37. — Mégalocytose, 38. — Mégaloblastose, 39. — Glossite dépapillante et atrophie gastrique, 40.

La découverte du traitement..... 43

Comment se fait la reprise globulaire..... 44

La crise réticulocytaire, 44. — Évolution de la crise réticulocytaire sous l'effet de la cure de Whipple, 48. — Crise réticulocytaire de nos malades, 51. — Les autres retentissements sanguins, 53. — La résistance des signes digestifs, 53.

La relation des phénomènes..... 54

L'hémolyse est non la cause, mais la conséquence, 54. — Le syndrome digestif est la cause de la maladie, 54.

LES ANÉMIES ÉRYTHRO-PLASMATIQUES..... 57

Anémies globulaires et anémies plasmatiques, 56. — Le cadre des anémies érythro-plasmatiques, 57. — Les observations, 58. — Caractères communs, 62.

L'étude de la pathogénie de l'œdème..... 62

Le mouvement de l'eau, 63. — Le mouvement de chlorure de sodium. 64. — Expérimentation sur l'homme, 67.

Comment guérir l'anémie érythro-plasmatique..... 68

Quelle est la relation qui unit la baisse des protides et celle des globules rouges ?, 71. — Données expérimentales, 71. — Étude clinique, 72. — Les deux déficits, 72. — Conséquences pratiques, 73.

LES LEUCÉMIES LYMPHATIQUES CHRONIQUES 75

Notions générales 75

Les foyers du système lymphatique 75
La série lymphatique des leucocytes 75

Les lymphocytes, 75. — Les monocytes, 76.

Observations d'une leucémie lymphatique à lymphocytes 77
Diagnostic à travers l'éruption 80
Effet du traitement 81
Diagnostic du complexe spléno-adénomégalique 82

La grosse rate, 82. — Les adénomégalies, 83. — Les leucémies chroniques avec adénomégalies, 84.

Les leucémies à monocytes 85
Manifestations cutanées de la leucémie lymphoïde chronique 86

Observations de manifestations cutanéo-muqueuses, 88. — Lymphomes symétriques 88, — Lymphome du larynx chez un chanteur, 89.

La forme thrombosante de la leucémie subaiguë à lymphoblastes 91
L'avenir des leucémies lymphoïdes 92

Grossesse, 92. — Évolution prolongée, 92.

Le traitement radiothérapique 93

Un signe grave : l'apparition des corpusculins, 94. — L'aleucie hémorragique post-radiothérapique, 95.

Conclusion 96

SUR UN CAS DE CHLOROMYÉLOSE OU CANCER VERT D'ARAN 98

Sa fréquence, 98. — Ses signes, 98. — Diagnostic hématologique, 100.

Étude hématologique 102
Étude anatomique 104
Étude histologique 106
Discussion générale 109

ÉRYTHROBLASTOSE DÉCALCIFIANTE 113

La cause des douleurs 114
Les signes hématologiques 115
Diagnostic hématologique 119
Syndrome douloureux 121
Peut-on trouver une raison à la décalcification 124
Comment s'établit la corrélation entre l'érythroblastose et l'ostéoporose. 126

LYMPHOSARCOMATOSE GÉNÉRALISÉE A GANGLIONS MOUS 129

Classification des adénopathies par leur consistance 129
Diagnostic clinique et hématologique 134
La surprise de l'examen histologique de la biopsie 137
Action de la radiothérapie 140

AU SUJET DES MAUX PERFORANTS PLANTAIRES 142

Diagnostic 146
Le spina-bifida 150
S'agit-il d'un spina-bifida occulta ? 160
Le traitement chirurgical 162

LES GRANULIES PULMONAIRES ACTUELLES 164

La fréquence actuelle de la granulie 164
Les symptômes cardinaux classiques de la granulie 165

Forme sans dyspnée, sans cyanose, sans tachycardie avec fièvre, 166. — Forme à température réduite, granulie tiède, 172. — Les formes latentes, découvertes d'autopsie, 176.

Les éléments du diagnostic 178
Diagnostic radiologique 179
Les causes actuelles de la granulie 182

LE MÉGA-ŒSOPHAGE 184

Diagnostic clinique, 185. — Signes fournis par la radiologie et par l'œsophagoscopie, 186.

Ce qu'est le méga-œsophage 188

Examen radiologique, 190. — L'œsophagoscopie et le cathétérisme, 191.

Le problème pathogénique 191
Les deux traitements 193
Effet de ces traitements sur notre malade et conclusions 194

LE COMA HYPOGLYCÉMIQUE DE CARENCE 201

Évolution clinique 201

Les lésions 207
Les facteurs de l'hypoglycémie 210
Rapport entre l'hypoglycémie et le syndrome clinique 214
La prépondérance est-elle hépatique ou hypophysaire ? 214
Le traitement 216

CHAPITRE II

L'investigation dirige.

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DES CIRRHOSES 221

Caractères cliniques 221
Les raisons lésionnelles 223
Deux observations de cirrhoses décompensées 224
Deux observations de cirrhoses compensées 225

Constante évolutive 227

L'exploration de la fonction chromagogue par le rose bengale, 227. — Les ondes évolutives, 232. — Investigations chez nos malades, 223.

La variante évolutive 235

Fonctions spontanées, 236. — Fonctions provoquées, 244.

A PROPOS DE DEUX NÉPHRITES AIGUES 251

Néphrite aiguë hématurique. Gale infectée. Guérison 250

Diagnostic, 253. — Les arguments rénaux, 254. — Diagnostic causal, 255. — Évolution, 255. — Sidérinurie, 256.

Néphrite aiguë légèrement hématurique. Gale infectée. Mort en pleine crise 258

La cause de cette mort, 260. — L'étude anatomique, 260. — La crise cérébrale des œdèmes, 263. — Investigations chimiques, 267. — L'inconnu de la crise urinaire, 268.

NÉPHRITES CHRONIQUES 270

Les critères fonctionnels et lésionnels d'un rein atteint de néphrite chronique 270

Critères extra-rénaux, 270. — Critères rénaux, 271. — Les azotémies extra-rénales, 274. — Les rapports hémato-urinaires, 275.

Études des observations 278

Investigations, 279. — Opposition de deux observations, 284.

AUTRES NÉPHRITES CHRONIQUES ET LA CLASSIFICATION DES NÉPHRITES CHRONIQUES..... 285

Investigations, 286. — Évolution, 287.

Classification des néphrites chroniques..... 291

Classification anatomique, 292. — Classification fonctionnelle, 292.

Les difficultés d'une classification clinique ou physio-pathologique ou anatomique..... 301

ULCÈRES DE LA PETITE COURBURE..... 303

Curieuse histoire d'un ulcère latent décelé par une intoxication..... 303

Les niches géantes non cancéreuses..... 309

Niche géante opérée, 310. — Niches géantes à régression médicale, 311.

Étude générale..... 313

L'antériorité d'un ulcère du pylore, 313. — L'action des corps étrangers, 315. — Les symptômes, 317. — Moyens d'investigation, 318. — L'évolution, 320. — Radiographie, 320. — Le diagnostic, 321. — Le test évolutif, 323.

DIAGNOSTIC DE LA PLEURÉSIE SÉRO-FIBRINEUSE PRIMITIVE..... 325

Les caractères dominants..... 325

Quelques diagnostics récents..... 326

La pneumonie massive de Grancher, 326. — La pleurésie parapneumique, 327. — La pleurésie suppurée, 331. — Pleurésie hémorragique, 331. — Pleurésie cancéreuse, 331. — Les hydrothorax, 333.

Les arguments cliniques en faveur de la nature bacillaire de la pleurésie..... 333

Pleuro-tuberculose secondaire, 333. — Pleuro-tuberculose primitive, 334.

Valeur des signes apportés par l'examen du liquide..... 336

Examen chimique, 336. — Examen cytologique, 338. — La bactériologie, 340.

Les arguments pronostiques..... 341

LE DIABÈTE DES CIRRHOSES EN DEHORS DU DIABÈTE BRONZÉ..... 344

Le diabète des cirrhoses..... 344

Investigations, 345. — Évolution, 346.

Les différents types de diabète chez les cirrhotiques..... 348

Le petit diabète, 348. — Le grand diabète sans consomption, 349. — Le grand diabète consomptif, 353.

Les complications des diabètes des cirrhoses..... 353

Les nuances du diagnostic..... 354

Les raisons du diabète au cours des cirrhoses..... 355

Le rôle du foie est certain, 355. — Le rôle du pancréas est prépondérant, 355. — Le rôle de la rate est vraisemblable, 357.

Les directives thérapeutiques..... 357

Le régime doit être souple, 357. — L'insuline est indispensable, 358. — L'opothérapie hépatique peut être utile, 358.

LE DIABÈTE BRONZÉ..... 359

Histoire du diabète bronzé..... 359

Les caractères cliniques du diabète bronzé..... 362

Diagnostic du diabète bronzé..... 364

L'apport des investigations..... 365

Pour dépister la cirrhose, 365. — Pour explorer le diabète, 366.

Les raisons du diabète dans la maladie bronzée de Hanot et Chauffard..... 369

Les directives thérapeutiques du diabète bronzé..... 371

CHAPITRE III

L'investigation aide.

INFECTIONS, ICTÈRE CATARRHAL BÉNIN ET HÉPATITE ÉPIDÉMIQUE 375

L'évolution de l'ictère catarrhal bénin 377

Cuti-réactions tuberculiniques, 378. — Investigations, 379.

Observations d'ictères à début infectieux et hépatite épidémique 381

Hépatite épidémique, 383. — Forme à rechute, 384. — Étude bactériologique, 385.

Pathogénie générale des ictères bénins 386

LA CIRRHOSE DE MOSSÉ-MARCHAND-MALLORY, OU ICTÈRE CIRRHOGÈNE 394

Forme mortelle 394

Confusion d'appellations, 394. — Les premiers faits, 395. — La confusion ultérieure, 395.

Le diagnostic clinique 401

Diagnostic à l'époque de l'ictère seul, 401. — Diagnostic à l'époque de l'ascite et des œdèmes, 401.

Étude anatomique 404

L'atrophie considérable du foie, 404. — Les gros nodules de la surface, 405.

Étude histologique 406

Forme curable 412

Aperçu général de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory 418

Fréquence, 418. — Circonstances étiologiques, 418. — Évolution-clinique, 419. — Lésions anatomiques, 420.

Délimitation de cette cirrhose 421
Pronostic 423
Traitement 424

LES CIRRHOSES INFANTILES 427

Discussion du diagnostic 429
Examens de laboratoire 430
Les cirrhoses infantiles et les problèmes qu'elles posent 434

Pourcentage relativement à la totalité des cirrhoses, 435. — Les causes connues, 435. — La forme familiale, 437.

Description clinique 438

Cirrhose anascitique, anictérique avec splénomégalie, 438. —Cirrhose ascitique, 439. — Cirrhose ictérique, 440. — Dégénérescence hépato-lenticulaire, 440.

Les lésions 442
Pronostic 447
Traitement 447

KYSTE HYDATIQUE ET LITHIASE BILIAIRE 449

L'étude anatomique 458

La pleurésie droite suppurée, 458. — La tuberculose ganglionnaire, 459. — Le kyste hydatique, 459.

Les coliques hépatiques 460

LA BILITHIASE 464

Les deux lithiases 464
Ce qu'est la bilithiase 465
Observations personnelles 467
Considérations générales 472

Le mode de cristallisation des calculs biliaires, 474. — Le lien qui unit ces deux lithiases, 475. — Rôle des circonstances extérieures, 476. — Le traitement de la bilithiase doit être médical, 476.

AMYLOSE RÉNALE ET NÉPHRITE THÉRAPEUTIQUE 478

La distinction entre les deux processus 478
Communauté des deux processus 480
Différence évolutive 480
Amylose rénale 481
Néphrite sans amylose 486
Diagnostic 488

LA MALADIE DE VAQUEZ 490

Diagnostic 492
La maladie de Vaquez 493

Symptômes, 494. — Complications, 495. — Évolution, 495.

L'apport du laboratoire 498

Polyglobulie rouge, 498. — Myélogramme et splénogramme, 499. — Analyses chimiques, 499. — Les stigmates d'hémolyse, 500. — Les explorations hépato-rénales, 500. — Les formes hématologiques de la maladie de Vaquez, 501.

Interprétation 502
Orientation thérapeutique 504

L'INFARCTUS DU MYOCARDE 507

La lésion 507
Sa traduction 509

Infarctus maladie, 509. — Syndrome majeur, 509. — Forme angineuse, 513. — Ictus myocardique, 517. — Douleur abdominale pseudo-occlusive, 519. — Diagnostic, 519.

Infarctus lésion, 522. — Insuffisance ventriculaire gauche, 522. — Asystolie, 524. — Vertiges avec dyspnée, 528. — Néphrite chronique avec œdème, 528. — Pleurésie, 529.

Sa cause 529
Pronostic 530
Son traitement 531

CHAPITRE IV

L'investigation déroute.

LE DIABÈTE RÉNAL 535

Diagnostic 536
Interprétation pathogénique 543
Le pronostic est bénin 544
Il n'y a pas de traitement du diabète rénal 545

L'ALBUMINURIE ORTHOSTATIQUE 546

Le fait clinique 546
Diagnostic 548
Quels sont donc les symptômes de cette albuminurie orthostatique ? 549

L'évolution est bénigne 551
Formes cliniques 552
Comment peut-on expliquer l'influence de l'orthostatisme sur la fonction rénale pour déterminer une albuminurie ? 554
Le pronostic est bénin 557
Le traitement est nul 557

LA PETITE AZOTÉMIE HÉPATIQUE 559

Il ne s'agit pas d'une azotémie rénale 563
La personnalité spéciale de la petite azotémie hépatique 565
Rapport de la petite azotémie hépatique avec les autres azotémies extra-rénales 567
Les fonctions rénales dans la petite azotémie hépatique 568
La preuve de la guérison 569

LA DYSTONIE GASTRIQUE 570

La notion du terrain 570
La journée du dystonique gastrique 571
Les signes physiques 572
L'influence du départ 573
L'évolution à reprises 573
Complications 574
Pourquoi nous disons : non atonie, mais dystonie gastrique 574
Les conséquences de cette mauvaise contraction gastrique 575
Diagnostic de la dystonie gastrique 576
Les raisons psychiques de la dystonie gastrique 577
Comment en instituer le traitement 578

CHAPITRE V

La clinique suffit.

A PROPOS DE DEUX GROSSES VÉSICULES 583

Grosse vésicule douloureuse 583
Le diagnostic, 586. — L'inutilité de la radiographie, 586. — Le danger des perforations vésiculaires, 587. — Indication chirurgicale absolue, 588.
Grosse vésicule dure 588
Le diagnostic, 590. — La surprise de la ponction, 591. — Les vésicules à bile blanche, 591. — La découverte opératoire, 592. — Critique des signes d'investigation, 593. — La priorité clinique dans les deux observations, 594.

LE CANCER DE LA TÊTE DU PANCRÉAS 596

Description du prototype 596
Dix observations 598
La période d'état 601
Signes radiologiques 603
Évolution après le drainage 606
Investigations de laboratoire 608
Études anatomiques 611

CANCER DE LA TÊTE DU PANCRÉAS A TUMEUR PANCRÉATIQUE ACCESSIBLE 614

La pauvreté des moyens d'investigation 616
La valeur diagnostique des symptômes cliniques 517
Histoire d'une tumeur accessible du pancréas qui ne fut pas un cancer 620
Évolution normale 624
Intervention chirurgicale 624

LES XANTHOMES DES ICTÈRES 626

Les xanthomes dans les ictères 627

Xanthomes dans les ictères chroniques, 627. — Xanthomes dans les cirrhoses chroniques ictérigènes, 632.

Comment se relient l'ictère, les xanthomes et la cholestérolémie 638

La xanthomatose existe en dehors des ictères, 638. — L'ictère chronique ne provoque pas toujours des xanthomes, 639. — L'hypercholestérolémie peut exister sans xanthomes, 639.

Directives thérapeutiques 642

CALCUL DU CHOLÉDOQUE A FORME FÉBRILE 645

Observation 646

L'histoire antérieure, 646. — Le début, 646. — La tétrade symptomatique, 647. — Les signes physiques, 648. — Les points douloureux, 649. — La valeur du gros foie, 650. — Les autres signes sont négatifs, 650. — Les épreuves d'investigation, 650.

Le diagnostic différentiel 652
Évolution 657
Les calculs du cholédoque 659
L'infidélité des moyens d'investigations de laboratoire 662

L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL PERFORÉ BOUCHÉ 663

Diagnostic 665
Les moyens d'investigation 668
L'opération 669
L'examen macroscopique et microscopique de l'ulcère 670
La conduite à tenir 672

LA GOUTTE AIGUE 674

Le malade 675
L'attaque de goutte 675

Les conditions, 675. — Signes prémonitoires, 675. — L'attaque, 676.

Formes anormales 678

La goutte à paroxysmes successifs, 679. — Forme poly-articulaire, 682. Forme pseudo-phlegmoneuse, 682. — Forme atténuée, 682. — Forme pseudo-tuberculeuse, 682. — Forme hydartrodiale, 682. — Formes extra-articulaires, 683.

Biologie générale de la goutte aiguë 683

Métabolisme de l'acide urique, 683. — La constante biologique du goutteux, 684. — Dans l'attaque de goutte, 686.

A quoi est due l'attaque de goutte ? 688
Le diagnostic 689
L'épreuve du traitement 690

LA GOUTTE CHRONIQUE 692

Le rhumatisme goutteux 692
Le tophus goutteux 698
Directives thérapeutiques 705

LA GOUTTE PAUVRE 707

La goutte hétéro-toxique. La goutte saturnine 707
La goutte auto-toxique, la goutte pauvre des affections sanguines 711
Les raisons de l'hyperuricémie de la goutte pauvre 717
Les enseignements qui découlent de l'étude de la goutte pauvre pour l'interprétation de la goutte riche 719

GOUTTE ET INSUFFISANCE HÉPATIQUE 721

Données expérimentales et comparées fournies par l'étude des animaux.... 722
Données expérimentales et cliniques apportées par l'observation de l'homme. 725
L'influence des congestions hépatiques et des cirrhoses sur la goutte..... 729
Comment se réalise l'état goutteux..... 731

LE TÉTANOS « POST ABORTUM »..... 734

Sa cause, 737. — Ses symptômes, 738. — Le pronostic, 742. — Constatations bactériologiques et anatomiques, 743.

Conceptions actuelles touchant le tétanos..... 743
Les directives du traitement..... 745

SUPPURATIONS MÉTASTATIQUES DANS LA PNEUMONIE..... 751

Le temps de la septicémie pneumococcique..... 751
Comparaison avec d'autres suppurations métastatiques..... 757

A streptocoques, 757. — A staphylocoques, 758. — A bacille d'Eberth, 759.

Interprétation des abcès métastatiques..... 762

CHAPITRE VI

Malgré clinique et investigations, l'erreur est possible.

AU SUJET D'UNE ANURIE FÉBRILE..... 769

Première phrase : *l'anurie*, 769. — Deuxième phase : *cessation de l'anurie*, 773. — Troisième phase : *la phlébite droite avec fièvre*, 775. — Quatrième phase : *l'urémie terminale sans anurie*, 775.

Autopsie..... 778
La part du traitement dans l'amélioration de cette anurie est difficile à fixer. 782

HISTOIRE CURIEUSE D'UN CANCER URÉTHRO-PROSTATIQUE..... 782

Étape observée par le professeur agrégé Garcin..... 782
Reprise de l'enquête..... 784
La surprise, les ganglions inguinaux..... 785

L'étude hématique, 786. — Les analyses complémentaires sont négatives, 791. — Le coup de tonnerre de la biopsie, 791. — L'autopsie découvre les raisons de cette complexité, 792. — L'étude histologique devait particulièrement éclairer cette observation, 794.

Les fautes que nous avons commises..... 802
Le cancer prostatique est cependant coutumier de ces difficultés..... 804

LES VÉSICULES INHABITÉES..... 806

Diagnostic avec des affections extra-vésiculaires..... 810
Diagnostic avec la lithiase des vésicules habitées..... 810
La valeur comparative des signes du diagnostic des vésicules inhabitées. 813
Diagnostic avec les vésicules déshabitées..... 814
Les différents climats de vésicules inhabitées..... 816
Les raisons du syndrome douloureux des vésicules inhabitées..... 817
Les suites opératoires..... 820
Conclusions pratiques..... 822

TABLE DES MATIÈRES..... 823

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

MASSON & Cie Éditeurs
Paris
Dépôt légal : 1er trim. 1946
N° 269

Imprimé
en France

CRÉTÉ Imprimeur
Corbeil, (S.-&-O.)
C. O. L. 31-1631
2387-2-46

58.H RéF