

Les courbes de concentration du bleu de méthylène et de l'azorubine éliminés dans la bile a la suite de leur administration simultanée par voie endoveineuse chez l'homme

L. Gondard et Ph. Servièrè (*)

RESUMEN

Los autores estudian las curvas de concentración en la bilis, en individuos normales y con hepatitis, de ciertos colorantes (azul de metileno, azorrubina S) que son eliminados específicamente por el parénquima hepático. Se presta particular atención a los fenómenos de competencia que se establecen cuando los colorantes son administrados simultáneamente. Se insinúa el posible valor diagnóstico e incluso terapéutico de estos fenómenos de competición.

L'un de nous a mis au point un procédé de détection chimique du bleu de méthylène et de l'azorubine (1) dans la bile permettant d'y doser de très petites quantités de colorant, 5 μ g pour le bleu et 1 μ g pour l'azorubine (1). Ont déjà été mesurées les vitesses de passage de ces deux colorants dans la bile prélevée par intubation duodénale chez des sujets normaux et des hépatiques (2), et les taux de l'azorubine excrétée au cours de tubages minutés (3). Il a été démontré par la construction de courbes jumelées des débits de la bile et de l'azorubine que les dosages biliaires minutés de l'azorubine constituaient un procédé d'explora-

tion fonctionnelle hépatique extrêmement sensible (3). Nous présentons de nouveaux résultats sur l'élimination des deux colorants après leur injection simultanée à propos de sept expériences chez l'homme.

Le même protocole est observé dans tous nos contrôles. Nous nous astreignons à suivre le passage des colorants, uniquement dans la bile C, hépatique. Une fois la sonde duodénale en place nous déclenchons l'excrétion vésiculaire, en instillant 60 cm.³ de sulfate de magnésie à 26 p. 100. Après récolte de la bile B et d'une certaine quantité de bile C, nous procédons à une seconde instillation avec seulement 30 cm.³ de sulfate de magnésie. Cette excitation, plus fai-

(*) Montpellier.

ble, assurera un débit de bile hépatique suffisant pour l'épreuve, sans déclencher de nouveaux passages de bile vésiculaire qui seraient gênants.

Les colorants sont injectés dans les veines, à la fin de la dernière excitation magnésienne, parfois peu après celle-ci. Si on les injecte simultanément, nous opérons sur deux veines symétriques. Des échantillons biliaries sont prélevés toutes les 2 à 5 mn. Le bleu de méthylène est injecté juste avant l'azorubine. Nous administrons 40 mg. d'azorubine et, généralement, 40 mg. de bleu, en solution à 1 p. 100. Les volumes minutés de bile chiffrés en $\text{cm}^3 \times 1 \text{ mn.}$, les concentrations correspondantes de colorant chiffrées en μg sont portés sur un axe de coordonnées, en fonction du temps et en courbes totalisatrices séparées.

A. Les courbes chromocholoscopiques après injections séparées de bleu de méthylène et d'azorubine.

1.^o) Sujets normaux.

Chez les sujets à foie fonctionnellement normal les courbes de la concentration de l'azorubine et du débit biliaire sont rapprochées et plus ou moins parallèles. Après injection de bleu la courbe de concentration a la même allure (figure 1).

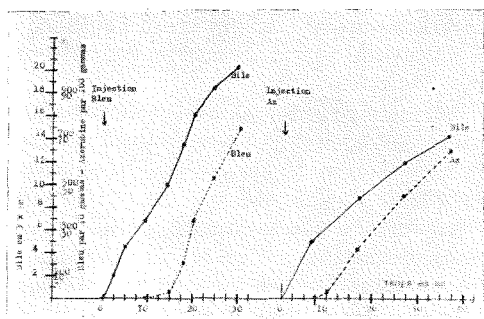


Fig. 1.—Courbes totalisatrices des débits biliaries en $\text{cm}^3 \times 1 \text{ mn}$ et courbes totalisatrices des concentrations de bleu et d'azorubine. Sujets normaux

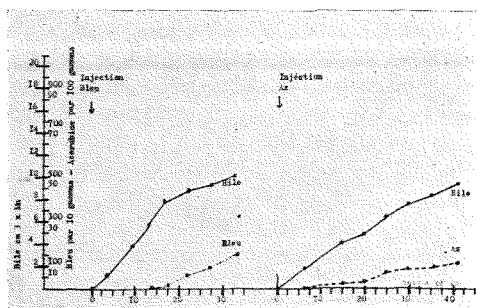


Fig. 2.—Courbes totalisatrices des débits biliaries en $\text{cm}^3 \times 1 \text{ mn}$ et courbes totalisatrices des concentrations de bleu et d'azorubine. Malade présentant une hépatite alcoolique. Malade cirrhotique

On distingue deux pentes sur les courbes. Pendant une première phase la concentration est faible et varie peu en fonction du temps (première pente); pendant une seconde phase la concentration varie de façon importante et s'élève fortement (seconde pente). Nous rappelons que dans l'épreuve d'exploration chromocholoscopique proposée par l'un de nous on doit chiffrer les concentrations moyennes de l'azorubine pour chacune des deux pentes (3).

Le bleu de méthylène qui n'est pas éliminé par le foie aussi préférentiellement que l'azorubine, affecte dans la bile des concentrations de 6 à 10 fois plus basses que l'azorubine. Aussi pour faciliter la lecture comparative des courbes de nos schémas y agrandirons-nous de 10 fois celle du bleu de méthylène.

2.^o) Hépatiques.

Chez les malades à foie insuffisant fonctionnellement la courbe de concentration du bleu, celle de l'azorubine s'écartent franchement de celle du débit biliaire et se rapprochent des abscisses (figure 2). L'écrasement des courbes est d'autant plus marqué que le déficit hépatique est plus grand, la seconde pente tendant finalement à se fondre avec la première pente (3).

B.—Les courbes chomocholoscopiques après injections simultanées de bleu de méthylène et d'azorubine.

1.^o) Sujets normaux.

Lorsque l'on injecte à la fois du bleu et de l'azorubine à un sujet normal la courbe de la concentration du bleu n'est pas affectée, celle de l'azorubine s'abaisse franchement (figure 3).

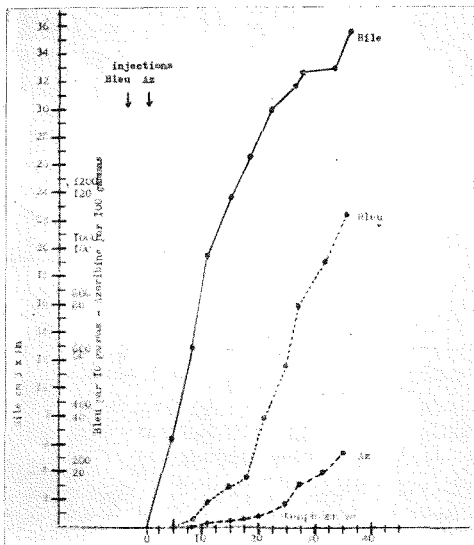


Fig. 3.—Courbes totalisatrices des débits biliaires en $\text{cm}^3 \times 1 \text{ mn}$ chez un sujet normal ayant reçu simultanément du bleu et de l'azorubine par voie veineuse

Entre ces deux substances moléculaires à clarence parenchymateuse s'est établi un phénomène de «compétition» au profit du bleu de méthylène dont l'excretion seule n'est pas modifiée tandis que la clarence de l'azorubine s'abaisse comme après son injection isolée à un hépatique. Les mécanismes qui jouent dans les deux circonstances ne sont pas superposables cependant. Lorsqu'un sujet normal doit excréter deux colorants moléculaires le siège de la «compétition» paraît se trouver au niveau des canalicu-

les. Lorsqu'un hépatique doit éliminer un seul colorant, bleu ou azorubine, l'abaissement de la clarence se produit au pôle cellulaire, ou du moins électivement à son niveau.

2.^o) Hépatiques.

L'injection simultanée des deux colorants à un hépatique est suivie d'un abaissement des deux courbes de leur concentration dans la bile (figure 4).

L'atteinte de la cellule hépatique en déprimant la clarence du bleu à son niveau, ne lui donne plus la possibilité d'une «compétition» préférentielle.

Il ne semble pas que la courbe de la concentration de l'azorubine s'abaisse davantage ici qu'après injection jumelée des deux colorants à un sujet normal. On pourrait se demander si dans ce dernier cas le phénomène de «compétition» n'avait pas abaissé au maximum la concentration de l'azorubine, si bien qu'une atteinte cellulaire ne la déprimerait pas davantage. Nous disposons de trop peu de courbes pour prendre parti. Il aurait fallu, d'autre part, expérimenter avec des malades présentant de très gros déficits hépatiques.

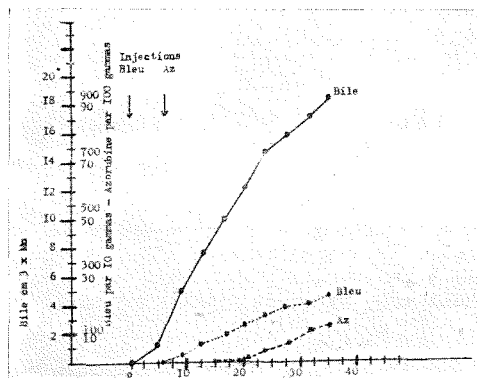


Fig. 4.—Courbes totalisatrices des débits biliaires en $\text{cm}^3 \times 1 \text{ mn}$ chez un cirrhotique ayant reçu simultanément du bleu et de l'azorubine par voie veineuse

C.—Les courbes chromocholoscopiques du bleu et de l'azorubine après leur injection simultanée en présence d'un troisième colorant.

Nous n'avons réalisé ce contrôle que sur un seul sujet à foie fonctionnellement normal. Il avait ingéré en plusieurs jours, avant l'expérience, 1,50 gr. de Mépacrine et présentait un pseudo ictère acridinique. Son foie devait être fortement imprégné par celle-ci, indiscutablement.

Les courbes de concentration du bleu et de l'azorubine dans la bile sont abais-

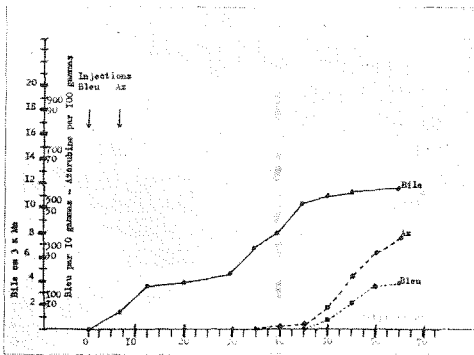


Fig. 5.—Courbes totalisatrices des débits biliaries en $\text{cm}^3 \times 1 \text{ mn}$ et courbes totalisatrices des débits de bleu et de l'azorubine chez un sujet normal, imprégné préalablement par de la Mépacrine donnée par voie orale

sées, mais celle de l'azorubine moins que celle du bleu (figure 5). Cet abaissement de la concentration du bleu est certainement la conséquence d'une «compétition» avec la Mépacrine. La courbe de l'azorubine est peut-être moins basse parce que le bleu, du fait de la dépression de sa clareance, n'a pu utiliser en totalité ou en partie le pouvoir de «compétition» préférentielle qu'il détenait contre elle. De toute façon la présence de Mépacrine est intervenue pour diminuer la concentration biliare de l'azorubine.

On relève sur ces courbes un retard net d'apparition des deux colorants dans la bile, retard ne s'observant pas sur les courbes de la figure 3. Nous avons vérifié aussi pour l'azorubine et le bleu au cours de certaines hépatites dans l'ictère obstructif (2) (3).

Au cours de cet exposé nous avons discuté certains de nos résultats sur le plan physiopathologique. Ce n'est pas le seul domaine qui puisse bénéficier de l'étude de la «compétition» s'exerçant au niveau du foie entre substances moléculaires à clareance parenchymateuse. Cette étude, ainsi que le montrent certains travaux modernes, peut être intéressante encore, non seulement pour l'exploration hépato-biliaire mais aussi sur le plan de la thérapeutique.

SUMMARY

The curves of biliary elimination of methyleneblue and azorubin after their simultaneous intravenous administration in the human

The Authors have studied, in normal and hepatic subjects, the curves of biliary concentration of methylene blue and azorubin S which are specifically eliminated by liver epithelial cells. Particular attention has been paid

to the competitive phenomena established when both substances were administered simultaneously. It is suggested the possibility that this competitive behaviour have a value as a diagnostic and therapeutic aid.

BIBLIOGRAPHIE

1. GONDARD, L. *C. R. Soc. Biol.* 149: 1631, 1955.
2. GONDARD, L. *Arch. m. app. digest.* 47: 524, 1958.
3. GONDARD, L. *Arch. m. app. digest.* 48: 672, 1959.