

Quant aux phénomènes moteurs, ils consistent dans une parésie plus ou moins accusée des membres, accompagnée ou non d'ataxie et d'autres signes, tels que contractions fibrillaires, tremblement des extrémités, trépidation épileptoïde, mouvements choréiformes et même convulsions, perte ou exaltation des réflexes. Ces symptômes se groupent différemment, rappelant soit le tabes, soit la paraplégie flasque, soit la paraplégie spasmodique.

Deux malades de Lichtheim avaient de la faiblesse et de l'ataxie des membres inférieurs avec diminution des réflexes patellaires; le troisième souffrait de douleurs fulgurantes et les réflexes étaient abolis, comme dans le tabes confirmé. A l'autopsie des deux premiers, on trouva une dégénérescence presque complète des cordons de Goll, avec des foyers semblables, mais plus petits, dans les faisceaux pyramidaux et les faisceaux antérieurs.

Dans l'observation publiée par Van Noorden, les symptômes prédominants étaient l'anémie, la paresthésie des mains et des pieds, l'hyperesthésie des jambes et les secousses musculaires. Vers la fin de la maladie, il y avait impossibilité de marcher et abolition des réflexes patellaires. A l'autopsie, on constata une dégénérescence complète des cordons latéraux et des cordons postérieurs, sauf dans une région voisine des racines correspondantes, qui étaient restées intactes.

Des exemples analogues ont été rapportés par Minnick, Taylor, Nonne, Karl Petren, Feichmüller, Lloys, Putnam et par M. Lenoble, qui a fait une excellente étude des lésions médullaires dans l'anémie pernicieuse progressive (1897).

M. Hayem a attiré l'attention sur l'état de la *température*.

La maladie reste apyrétique, dit-il, pendant la plus grande partie de son évolution. Puis, lorsque l'anémie est extrême, la fièvre s'allume et présente un type irrégulier, sub-continu, analogue à celui de la chlorose fébrile, s'élevant le soir à 38 ou 39°, rarement au-dessus, s'abaissant, le matin seulement, d'un degré.

Cependant, pas plus que de cette maladie, la fièvre n'est une conséquence nécessaire de l'état du sang. On a observé assez souvent des températures normales pendant tout le cours de la maladie, et dans quelques cas même, au lieu de fièvre terminale, on a noté de remarquables abaissements thermiques, 34,°7 (Lépine); 24,°8 (Müller).

**HÉMATOLOGIE. — Caractères physiques.** — Quincke, qui a cherché à évaluer la quantité totale du sang, l'a trouvée dans un cas, égale à 5, dans un autre égale à 4,34 p. 100 du poids du corps, au lieu du chiffre normal 8 p. 100.

Le sang obtenu par la piqûre du doigt et recueilli dans une éprouvette, est rose pâle, rarement de teinte foncée (Gusserow); sa fluidité est extrême et son écoulement très rapide. Après la coagulation, apparaît un phénomène capital qui, pour M. Hayem, serait dû à la pauvreté du sang en hémato blasts : dans l'anémie pernicieuse

*protopathique, le caillot n'est pas rétractile.* Ce signe permettrait à lui seul d'écarter l'idée d'une anémie symptomatique.

Dans les anémies pernicieuses *symptomatiques*, au contraire, le début de la transsudation est presque immédiat (10, 20, 30, 60 minutes); elle exige au plus trois heures pour être achevée. Le *sérum*, souvent très abondant, remplit la presque totalité de l'éprouvette, même à l'exclusion du caillot. En dehors de la présence des pigments étrangers, sa coloration est très pâle et sa transparence parfaite, son analogie avec l'eau claire est presque absolue. L'examen spectroscopique est négatif, à moins que le sérum ne contienne de l'urobiline ou des pigments biliaires normaux ou modifiés. Le *caillot* présente une coloration analogue à de la gelée de groseille pâle. Il forme un mince et court cylindre flottant à la surface du liquide, très ferme et très élastique. Ce contraste entre l'extrême réduction du caillot et la grande abondance du liquide est caractéristique de l'intensité des troubles hémato poïétiques et pathogénomiques des anémies du quatrième degré [Lenoble (1)].

**Numération.** — Le nombre des *globules rouges* est toujours considérablement diminué. Il descend au-dessous d'un million, à 500 000, 378 000 (Lépine), 143 000 (Quincke) par millimètre cube. — Celui des *hémato blasts* est toujours inférieur à la normale; il peut tomber à 25 000 au lieu de 200 000. Ce fait est d'une importance capitale au point de vue de la genèse de la maladie (Hayem). — Le chiffre des *globules blancs*, loin d'être augmenté, est le plus souvent diminué. Litten a cependant vu deux fois une leucocytose intense, mais passagère, dans le cours de l'anémie pernicieuse progressive.

**Examen du sang pur.** — Les globules rouges ne forment pas de piles de monnaie, ou celles-ci ne sont formées que de deux, trois éléments, vingt au maximum. La plupart sont isolés, déformés, inégaux (Voy. fig. 55, p. 819).

Les globules blancs sont rares. Le réticulum fibrineux est absent ou à peine visible.

Dans les mers plasmatiques, les hémato blasts clairsemés ne forment que de petits amas d'où partent des filaments de fibrine rares et ténus, ne dessinant jamais un réseau complet. Il n'y a donc pas d'augmentation de fibrine et il est possible que la faible proportion des hémato blasts soit la principale cause de la diminution de la coagulabilité du sang au niveau des petites plaies vasculaires (Hayem).

Enfin des globules nains acquièrent la propriété de se mouvoir dans la préparation et présentent des phénomènes de contractilité (Hayem). La morphologie variable de ces éléments (pseudo-parasites) a permis de décrire quatre types différents (Voy. fig. 40, p. 775).

(1) LENOBLE, Contribution à l'étude clinique du sang. Caractères sémiologiques du caillot et du sérum. Th. de Paris, 1898.

**Examen du sang sec.** — Les déformations globulaires (forme elliptique, en massue, en raquette, etc.) sont toujours notables. Quincke les a désignées sous le nom de *poikilocytose*. Comme le fait remarquer M. Hayem, elles ne sauraient en aucune façon caractériser l'état du sang de l'anémie pernicieuse progressive. Elles s'observent en effet dans la chlorose et dans les anémies chroniques symptomatiques avancées, dans le cancer de l'estomac, et parfois elles sont plus prononcées dans les cas de moyenne intensité (deuxième et troisième degrés) que dans l'anémie extrême.

L'inégalité de diamètre des hématies est également très accusée.

Eichhorst a signalé la présence de globules rouges d'une petitesse inaccoutumée, mesurant 3 à 4  $\mu$ . de diamètre (*microcytes* de Masius et Van Lair). Il en décrit deux formes différentes, des microcytes biconcaves et sphériques. Les derniers présentent une couleur rouge intense remarquable et un éclat particulier. On verrait également dans quelques cas des corpuscules d'un rouge brillant, analogues à des gouttes d'huile et n'ayant qu'un  $\mu$ . de diamètre. Mais n'y a-t-il pas toujours dans l'anémie chronique des éléments arrêtés dans leur évolution et subissant facilement les altérations artificielles décrites par M. Hayem ?

Par contre, bon nombre de globules sont supérieurs à la normale. Quelques-uns méritent le nom de *globules géants*, et atteignent jusqu'à 15  $\mu$ . Mais ces derniers éléments ne sont jamais très nombreux, et l'élévation du diamètre moyen des hématies est due principalement à l'accumulation des éléments ne dépassant pas 10  $\mu$ . Cette hypertrophie des hématies, décrite pour la première fois par M. Hayem en 1876, n'est pas, quoi qu'en dise Laache, particulière à l'anémie progressive pernicieuse ; elle existe dans les aglobulies intenses.

Certains globules blancs peuvent contenir une petite proportion d'hémoglobine, mise en évidence par l'éosine.

M. Hayem a également observé des *hématoblastes de grande taille*.

Après coloration par l'hématoxyline ou par l'eau iodo-iodurée, on observe dans la majorité des cas, vers la fin de la maladie et parfois plus tôt, des *globules rouges à noyau*. Ces éléments doivent être considérés comme le réveil d'un processus embryonnaire ayant pour siège les cellules rouges nucléées des organes hématopoiétiques (moelle osseuse et pulpe splénique), pour compenser l'insuffisance du processus normal de sanguification. Ils se retrouvent dans toutes les anémies extrêmes, quelle qu'en soit l'origine (Hayem).

D'après Ehrlich, les globules rouges nucléés de l'anémie pernicieuse progressive appartiennent à la variété des *mégalo blastes*.

Cet auteur distingue, en effet, trois variétés d'érythroblastes : 1° les *normoblastes* qu'on trouve dans presque toutes les anémies graves

secondaires ; 2° les *mégalo blastes*, qu'on rencontre parfois dans la leucémie et presque sans exception dans l'anémie pernicieuse progressive ; 3° les *microblastes*, extrêmement rares, qu'on observe, par exemple, dans les anémies traumatiques.

En général, les mégalo blastes se différencient facilement des normoblastes par leur morphologie.

Les *normoblastes*, du volume des globules rouges, ont un protoplasma chargé d'hémoglobine. Leur noyau, unique ou multiple (2-4), bien délimité, occupe la plus grande partie de la cellule et se colore avec une intensité surprenante par les matières colorantes nucléaires ; à ce point de vue, ni les noyaux des leucocytes, ni aucun autre noyau connu ne peuvent lui être comparés.

Les *mégalo blastes*, au contraire, sont deux à quatre fois plus grands que les hématies et même davantage (*gigantoblastes*). Leur hémoglobine, qui de beaucoup constitue la masse principale du corps cellulaire, est très souvent dégénérée (anémique) à un degré plus ou moins marqué. Leur noyau est plus grand que celui des normoblastes, tout en n'occupant pas relativement une aussi grande étendue dans les cellules. Son contour est moins nettement dessiné, son apparence plus vague. Avant tout, il se distingue du noyau des normoblastes par une affinité beaucoup moins grande pour les colorants nucléaires, si bien que des observateurs peu exercés ne découvrent généralement aucun noyau. Ces éléments sont d'ailleurs clairsemés et exigent une recherche attentive.

Tandis que les normoblastes deviennent des *normocytes* par l'expulsion ou l'émigration de leur noyau, les mégalo blastes deviennent des *mégalo cytes* par la résorption de leur noyau à l'intérieur de la cellule (Ehrlich).

Certains globules présentent des dépôts punctiformes ou des granulations colorables en bleu, lorsqu'on laisse les préparations en contact pendant vingt-quatre heures avec une solution d'éosine et de bleu de méthylène. Ces granulations représentent vraisemblablement des débris nucléaires de mégalo blastes en voie de se transformer en mégalo cytes (Askanazy, Lazarus, Ehrlich).

« L'identité entre les normoblastes et les mégalo blastes ne peut être soutenue, dit Ehrlich, en présence de ce fait clinique indiscutable, que le sang de l'anémie pernicieuse est un sang mégalo cytique. »

**Hémoglobine et Chromométrie.** — L'augmentation de la valeur globulaire, c'est-à-dire de la matière colorante dans les globules considérés individuellement, est une conséquence de leur hypertrophie. Mais pas plus que celle-ci, elle ne constitue un signe pathognomonique ; la valeur globulaire peut être inférieure à la normale, lorsque les petits éléments sont très abondants, ou bien lorsque tous les éléments sont faiblement colorés (*chlorocytes*).

Le chiffre le plus élevé qui ait été signalé est de 1,70 (Hayem).

Quoi qu'il en soit, la richesse totale du sang en hémoglobine peut tomber jusqu'à un dixième de la quantité normale, et un douzième de la quantité maximum.

**Caractères chimiques.** — L'examen du sang a été pratiqué par

H. Fränkel. Cet auteur a trouvé, quatre jours avant la mort, dans 100 parties de sang, 11,57 éléments solides, dont 1,81 d'azote.

Il y a donc une forte diminution des matériaux solides et de l'azote du sang, puisqu'à l'état normal le sang contient, pour 100 parties, 20,20 de matériaux solides, 3,27 p. 100 d'azote.

Quinquaud a signalé la diminution considérable de l'hémoglobine qui, de 120 à 125 grammes pour 100, tombe à 78 grammes dès le début, à 62,57 à la période d'état, à 46 grammes et au-dessous s'il se produit des pertes sanguines, enfin à 26 grammes, si l'anémie doit être mortelle.

Comme le fait remarquer M. Hayem, il existe une altération plus ou moins prononcée du plasma; mais jusqu'à présent on ne possède aucun renseignement précis. Sørensen s'est assuré que le sérum n'exerce aucune action dissolvante sur les globules sains.

**Examen microbiologique.** — Certains auteurs ont signalé la présence de micro-organismes dans le sang. Bernheim (1879) a trouvé dans le sang du cadavre de longs bâtonnets appartenant au genre bactérium de Davaine (Feltz et Engel).

Frankenhäuser (1883) a constaté dans le sang de femmes enceintes et une fois dans le sang de la mère et du nouveau-né, de petits corps arrondis, très mobiles, munis d'un flagellum et atteignant le dixième du diamètre d'un globule rouge, et d'autres corps plus longs, dépourvus de flagellum. A l'autopsie, on les retrouva dans le sang du foie et dans les cellules hépatiques.

L'année suivante, Petrone retrouva dans un cas des micrococci identiques à ceux de Frankenhäuser qu'il inocula à des lapins. Ces animaux furent malades et tués le vingtième jour par section du bulbe. Le foie et le sang contenaient de nombreux micrococci.

Chez trois malades observés à la clinique de Zurich, Eichhorst a remarqué ces mêmes éléments, sans avoir pu déterminer plus exactement leur valeur et leur nature.

En 1886, Henrot a vu dans le plasma et dans les globules rouges des granulations qu'il croit parasitaires.

Depuis lors, rien n'est venu confirmer ces recherches et on conviendra qu'elles sont insuffisantes pour attribuer à l'anémie pernicieuse une origine infectieuse.

Suivant toute vraisemblance, les prétendus parasites de Frankenhäuser sont des globules nains, déformés et agités de mouvements (Hayem, *Du Sang*, p. 809) (1).

**MARCHE. — DURÉE. — TERMINAISON.** — Il n'est pas facile de se faire une idée exacte de l'évolution de l'anémie pernicieuse, car elle se déclare d'une manière lente et insidieuse, et les phénomènes

(1) G. HAYEM, Sur la forme anémique du cancer de l'estomac. Clinique médicale de l'hôpital Saint-Antoine (*Voy. Presse méd.*, n° 71, 1898).

si importants du début ne sont connus que par les renseignements anamnétiques relevés par le médecin, à une époque où la maladie est souvent très avancée (troubles digestifs, faiblesse, anémie).

Une fois nettement déclarée, la maladie tend à faire des progrès assez rapides. Addison, Biermer et les premiers observateurs l'ont décrite comme ayant une marche *régulièrement progressive*.

D'après Botkine, il y a quelquefois des *rémissions* très marquées, avec atténuation notable de tous les symptômes. Le plus souvent ces améliorations inespérées ne sont que temporaires; bientôt une rechute survient et se termine par la mort. Ce type discontinu serait considéré par Rumberg comme caractéristique.

Chacune de ces périodes d'amélioration est de deux à trois mois au plus, et la maladie tout entière parcourt habituellement son cycle dans l'espace de moins d'une année. Les cas d'évolution plus longue paraissent se rapporter à l'histoire des anémies symptomatiques (Hayem).

La *durée* varie de deux à huit mois. La mort peut arriver brusquement à la suite d'une complication ultime; mais le plus souvent le malade s'éteint peu à peu, tombe dans la somnolence et meurt par « impuissance de vivre ». Quelques heures ou quelques jours avant la mort, on note une élévation de température ou une véritable hypothermie (25°,8, Müller).

La guérison est-elle possible? Pour Addison et Immermann, la forme dite essentielle serait caractérisée à la fois par son origine spontanée et par son issue funeste. Cependant Quincke, Hansen, Laache et quelques autres ont publié des cas de guérison qui semblent se rapporter sans conteste à la même maladie (Hayem).

L'anémie pernicieuse progressive peut-elle se transformer en d'autres maladies? Litten et Waldstein l'ont vue précéder une leucémie myélogène, Grawitz la sarcomatose des os, Eichhorst la dégénérescence lymphosarcomateuse des ganglions mésentériques rétro-péritonéaux, dans un cas, et le cancer du pylore, dans un autre. Le même fait aurait été observé par Klebs. Comme l'anémie datait d'une année et que le carcinome était tout à fait à son début, regarder l'anémie comme secondaire au cancer eût été forcer la conclusion, ajoute Eichhorst. Sans doute, au cours de l'anémie une affection incidente peut apparaître; mais on ne peut s'empêcher de remarquer que ce sont justement les affections précédentes qui réalisent le mieux le tableau de l'anémie progressive secondaire.

**Anémie pernicieuse progressive des femmes enceintes.** — Cette variété (1) trouve bien souvent dans une chlorose ancienne ou une anémie chronique du deuxième ou du troisième degré, consécutives à des infections antérieures, à des troubles digestifs, à des hémorragies, à la fatigue, aux privations, des conditions favorables

(1) PLICOT, Contribution à l'étude de la pathogénie et du diagnostic de l'anémie pernicieuse progressive des femmes enceintes. Th. de Paris, 1895.

à son développement. Les accouchements répétés, les vomissements incoercibles, les hémorragies puerpérales, l'allaitement, de nouvelles conditions physiques et morales finissent par provoquer l'anémie pernicieuse, qui est alors attendue comme un syndrome terminal presque fatal.

Fréquemment l'accouchement est prématuré : l'accouchement a lieu au plus tôt à six mois et demi, au plus tard à huit mois et demi. Deux enfants sont nés vivants et bien portants, à huit mois et demi et à neuf mois. Quant à la mort du fœtus, elle se produit tantôt avant l'expulsion (douze jours), tantôt à la naissance, tantôt enfin dans les jours suivants. Une seule fois la femme mourut sans être entrée en travail (Plicot).

L'accouchement est ordinairement normal; et, malgré l'absence habituelle d'hémorragie, il semble le plus souvent donner un coup de fouet à l'affection. Ne sait-on pas, en effet, que la femme perd en moyenne un million de globules du fait de son accouchement, proportion énorme pour un organisme si profondément débilité (Tarnier). Chiara a pourtant obtenu une guérison en provoquant l'accouchement à sept mois et demi; mais ce fait exceptionnel ne saurait faire oublier l'observation de Gusserow (accouchement provoqué à sept mois : mort deux jours après) et les deux observations de Tarnier (avortement provoqué à quatre mois : mort; accouchement provoqué à sept mois et demi : mort le lendemain).

La guérison n'est signalée que trois fois. La mort survient tantôt peu après l'accouchement (quelquefois le jour même), tantôt de un à cinq mois après la délivrance.

La durée moyenne de la maladie est de trois à huit mois; elle est au minimum d'un mois et demi (Burger).

A titre de complication, on a signalé la phlegmatia alba dolens (Hayem) et la broncho-pneumonie (Lépine).

**PRONOSTIC.** — Quels sont les éléments du pronostic de l'anémie pernicieuse progressive?

Pour Sørensen, la terminaison funeste est inévitable, quand le chiffre des globules rouges atteint un demi-million. On a vu cependant l'amélioration survenir après une chute des hématies à 360 000 (Laache), et même la guérison à la suite d'une transfusion, alors que leur nombre ne dépassait pas 143 000 (Quincke).

D'après M. Hayem, il faut distinguer les cas d'anémie extrême protopathique des cas secondaires.

Dans les *anémies secondaires*, l'état des malades doit être considéré comme très grave lorsque le nombre des globules est inférieur à un million, quelle que soit la valeur globulaire. En général, il ne descend guère au-dessous de 700 000. La diminution du nombre absolu des hématoblastes, non d'une manière passagère, mais d'une manière

habituelle, rend le pronostic immédiatement très grave. Enfin l'apparition des globules rouges à noyau est un signe de mort prochaine.

Dans les cas d'*anémie extrême, protopathique*, la diminution dans le nombre des hématoblastes et la présence de quelques rares globules rouges à noyau, peuvent s'observer bien avant que le chiffre des hématies soit inférieur à un million. L'affaiblissement du processus de sanguification par les hématoblastes a donc une grande valeur au point de vue du diagnostic, sans comporter un pronostic aussi sombre que dans les anémies secondaires. Si l'on voit, sous l'influence du traitement, les globules rouges à noyau disparaître et en même temps les hématoblastes se relever, on pourra porter un pronostic favorable, quand bien même le chiffre des hématies paraîtrait extrêmement faible. Par contre la maladie s'est terminée par la mort dans tous les cas où le caillot était non rétractile (Hayem).

D'autre part, si l'on accepte les cas de guérison, le pronostic est plus grave chez les femmes en couches, car c'est surtout chez l'homme et chez la femme, en dehors de la puerpéralité, qu'on a signalé le retour à la santé.

**ANATOMIE PATHOLOGIQUE.** — De petites hémorragies disséminées à la surface ou dans la profondeur des organes, des signes de dégénérescence graisseuse viscérale, telles sont les lésions le plus communément observées à l'autopsie.

Le cadavre est d'une pâleur intense, sans taches livides, sans marbrures au niveau des parties déclivées. Amaigri quelquefois, plus souvent ayant conservé son pannicule adipeux, le corps présente des traces d'œdème aux paupières et aux malléoles. Dès qu'on l'ouvre, on est frappé par la décoloration générale des tissus et des organes qui paraissent absolument lavés.

Le cœur, petit ou dilaté, plus rarement hypertrophié, est flasque, mou, d'un jaune pâle. Les muscles papillaires, du ventricule gauche surtout, les parois, le septum, montrent un piqueté jaune ou ont un aspect marbré, avec de petits points hémorragiques dans leur épaisseur. Au microscope, les fibres musculaires sont troubles, sans striation nette, chargées de granulations. Certaines d'entre elles, de nature graisseuse, sont localisées autour du noyau; elles peuvent envahir l'élément tout entier.

On a parfois constaté les lésions de l'endocardite chronique ou de l'athérome, ou, ce qui est plus intéressant, une hypoplasie cardiovasculaire manifeste : l'aorte ne mesurait à son origine que 5 ou 4 centimètres de circonférence.

Le cœur et les veines ne contiennent qu'une infime quantité de sang pâle, très fluide.

Les poumons ne présentent que des altérations sans intérêt et survenues à titre de complications : emphysème, œdème, congestion hy-