

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-

postatique, tubercules créacés, noyaux de bronchopneumonie.

Les séreuses, la plèvre et le péricarde, sont semées à leur surface de petits points ecchymotiques; elles renferment un peu de sérosité.

Le mésentère et l'épiploon sont encore riches en graisse.

L'estomac est ordinairement altéré, comme le prouve l'examen microscopique. On a signalé la dégénérescence graisseuse (Biermer, Schumann), l'amincissement de la muqueuse avec raréfaction des glandes (Quincke), l'atrophie avec destruction des tubes sécréteurs de la plus grande partie de l'organe (Fenwick, Henry et Osler, Brabazon, Nolen). Nothnagel décrit trois sortes de lésions: 1° l'atrophie glandulaire simple; 2° la cirrhose interstitielle sans altérations glandulaires graves; 3° la cirrhose de la paroi combinée à l'atrophie des glandes. M. Hayem a constaté tantôt une gastrite mixte, tantôt une transformation muqueuse de l'épithélium glandulaire, avec ou sans atrophie de la muqueuse de l'estomac.

L'intestin peut présenter des altérations identiques: atrophie, dégénérescence graisseuse ou muqueuse des glandes de Lieberkühn et même atrophie du plexus nerveux d'Auerbach et de Meissner (Sasaki, Jürgens et Blasko), sur la valeur de laquelle on n'est pas fixé.

Les ganglions lymphatiques sont ordinairement normaux. On a cependant remarqué la tuméfaction d'un certain nombre d'entre eux, ceux du mésentère en particulier (Weigert).

Les reins, d'une grande pâleur, présentent quelquefois au microscope une légère infiltration graisseuse ou même des lésions banales de néphrite diffuse ou interstitielle. Dans un cas de Hanot et Legry, il existait un certain degré de tuméfaction de l'épithélium glomérulaire, de petits exsudats intertubulaires et une légère artérite.

L'utérus et les annexes ont toujours été trouvés sains.

Il en est de même des capsules surrénales et du pancréas. Dans une observation de MM. Cornil et Lépine, il y avait bien une atrophie graisseuse du pancréas; mais M. Lépine se demande s'il s'agissait réellement d'une anémie pernicieuse.

Le foie, pâle comme tous les organes, garde son volume et s'infiltré de graisse. Hanot et Legry ont trouvé dans les lobules hépatiques des îlots plus ou moins étendus de cellules ayant à peine le tiers ou le quart du volume normal, mais présentant la même constitution protoplasmique que les autres éléments du foie. Le noyau de ces cellules résiste presque toujours à l'action des réactifs colorants. D'après Quincke, les cellules de la périphérie du lobule contiendraient du fer.

Grohé, Ströhlen, après avoir traité les coupes microscopiques par le sulfocyanure d'ammonium et le ferrocyanure de potassium, a trouvé également un dépôt de fer dans le foie, la rate, souvent même dans les reins et quelquefois dans la moelle des os.

L'examen chimique du foie a du reste permis de constater l'aug-

mentation de la quantité de fer du foie, soit 2,1 p. 100 et 0,6 de fer p. 100 de substances sèches (Quincke), 0,52 p. 100 (Rosenstein), 0,693 (Ewald), 0,713 (Hunter), alors que normalement le foie ne contient que 0,078 p. 100 de fer. On a noté également la présence de la leucine et la tyrosine (Lebert).

La rate est assez souvent molle, hypertrophiée.

La moelle des os présente des altérations intéressantes. Très évidemment, d'après M. Hayem, plusieurs de ces faits se rattachent à l'histoire de la pseudo-leucémie (Fede, Pepper, Cohnheim).

Elle peut être décolorée, gélatineuse, rouge grisâtre, semée d'hémorragies. Après exposition à l'air, il s'y dépose des cristaux de Charcot-Neumann. Au microscope, la lésion est essentiellement caractérisée par: 1° la rareté ou l'absence des cellules adipeuses; 2° la diminution progressive des globules blancs (sauf les cellules éosinophiles ordinairement) et des cellules à noyaux bourgeonnants (mégakaryocytes); 3° l'atrophie consécutive du réticulum; 4° les modifications de forme, de volume, de composition chimique des globules rouges; 5° la multiplication des érythroblastes, et surtout des mégaloblastes de Ehrlich; 6° la présence de granulations et de boules hyalines safranophiles (Cohnheim, Rindfleisch, Van der Stricht).

Van der Stricht, qui a eu récemment l'occasion d'étudier la moelle osseuse dans deux cas d'anémie pernicieuse progressive, attache une très grande importance aux cellules à noyaux bourgeonnants. Elles augmentent en effet dans les organes hématopoiétiques chaque fois que se produit chez un animal un processus de régénération du sang. Étant donnée leur rareté dans la moelle de l'anémie pernicieuse, on doit admettre que les altérations de la moelle dans cette maladie ne sont pas de nature régénérative.

D'autre part, l'absence presque totale de ces cellules, dont la fonction glandulaire est la même que celle des globules blancs, d'où elles dérivent, entraînerait un défaut de nutrition des cellules sanguines et des modifications chimiques importantes du sang; de là aussi dériverait l'atrophie du réticulum adénoïdien (Académie royale de Belgique, 1895).

Pour Ehrlich, l'apparition de mégaloblastes et de mégalocytes dans le sang est la preuve que la régénération du sang dans la moelle des os ne se fait plus d'une manière normale, mais suivant un type se rapprochant du type embryonnaire. Les cas extrêmes, comme celui de Rindfleisch, dans lequel la moelle des os tout entière fut trouvée remplie de mégaloblastes, sont naturellement rares; pour admettre le caractère pernicieux, il suffit d'ailleurs que « sinon la moelle osseuse tout entière, au moins une partie considérable subisse la dégénération mégaloblastique. »

Le système nerveux est presque toujours intéressé à quelque degré.

A la surface de la dure-mère on trouve assez souvent de petites extravasations sanguines. A la coupe du cerveau, on voit quelquefois

un piqueté hémorragique. L'examen microscopique montre une altération graisseuse assez accusée des capillaires.

Depuis le premier travail de Lichtheim (1887), nombre d'auteurs ont insisté sur la fréquence des lésions médullaires au cours de cette maladie. Minnich, Van Noorden, Eisenlohr, Bowmann décrivent à la fois les symptômes et les altérations anatomiques correspondantes. Nonne, qui dans une série de mémoires n'a pas étudié moins de 21 cas, a vu 13 fois la moelle profondément atteinte. La thèse de Petren, les examens de Feichmüller, l'observation de Lloys, une bonne étude de M. Lenoble (1897) complètent l'ensemble des travaux parus sur cette question.

Des deux moelles examinées par M. Lenoble, l'une était saine ; l'autre présentait de fort nombreuses hémorragies punctiformes. Les faisceaux blancs ne présentaient aucune solution de continuité ni aucune raréfaction ; les cellules de la substance grise avaient conservé une intégrité à peu près parfaite. C'est là sans doute l'initium des lésions médullaires. L'apparition tardive des accidents nerveux dans ce cas a permis de surprendre, pour ainsi dire, sur le fait le début d'une lésion dont on n'avait guère signalé jusqu'alors que la phase terminale.

D'après Nonne, les altérations médullaires apparaissent d'ordinaire dans la région cervicale et se localisent de préférence dans les zones radiculaires moyennes des cordons postérieurs ; elles peuvent siéger aussi dans les cordons antérieurs ou latéraux. Elles sont d'origine vasculaire, partant non systématiques.

On a observé des foyers d'hémorragies capillaires avec sclérose miliaire probablement consécutive (Bulloch, Feichmüller, Baumler) ; une sclérose plus étendue, disposée en foyers ; exceptionnellement des altérations de la substance grise (Minnich, Petren, Feichmüller, Nonne).

Quant au grand sympathique, qu'on a trouvé altéré dans de si nombreuses maladies, Brigidi a signalé l'atrophie scléreuse et graisseuse de ses ganglions coeliaque et semi-lunaire ; mais cette lésion est fort incertaine et sa valeur plus que douteuse (Lubimoff).

Les nerfs périphériques ont toujours été trouvés intacts.

Sur la rétine, on remarque des hémorragies, des taches jaunes, des ectasies vasculaires ampullaires ou fusiformes, quelquefois aussi de l'œdème et du gonflement de la papille.

Si les hémorragies sont récentes, elles sont constituées par l'ex-travasation plus ou moins considérable des globules rouges à travers les diverses couches de la rétine. Peu à peu, le foyer sanguin subit la désintégration granuleuse, et, plus tard, sa place n'est plus marquée que par une pigmentation plus intense, jaunâtre, dont l'ophtalmo-scope peut rendre compte pendant la vie. Les taches blanchâtres, beaucoup plus rares, sont dues à la diapédèse de globules blancs. Enfin, il peut arriver que, malgré la rupture de la paroi propre du

vaisseau, la tunique lymphatique reste intacte : le sang s'épanche alors dans l'espace lymphatique.

NATURE DE LA MALADIE. — PATHOGÉNIE. — Les lésions trouvées à l'autopsie des sujets ayant succombé à l'anémie pernicieuse sont loin d'être caractéristiques. C'est là une des raisons qui expliquent la diversité des théories pathogéniques. On peut dire, en effet, qu'à chaque lésion rencontrée avec quelque fréquence correspond une théorie nouvelle (1).

Théories anatomiques. — On a voulu voir dans la dégénérescence du cœur, le *primum movens* de cette maladie (Ponfick) (2).

Or, non seulement cette lésion n'est pas constante, mais encore les expériences de Perl et Tolmatocheff (3) démontrent que le cœur devient gras secondairement à l'anémie (saignées répétées et stéase cardiaque consécutive).

La fréquence des troubles *gastro-intestinaux* et des lésions trouvées dans le tube digestif a amené différents observateurs (Quincke, Fenwick, Nolen, Nothnagel, Henry et Osler, Brabazon, Schumann, S. Meyer, Trechsel) à rechercher si ces lésions n'étaient pas la cause de l'anémie pernicieuse progressive. Malheureusement pour la théorie, ces altérations sont loin d'exister dans tous les cas. Elles peuvent d'ailleurs être secondaires ou simplement simultanées. Elles jouent le rôle de cause adjuvante ou aggravante, mais rien de plus.

Dégénération mégaloblastique. — Pepper (4), Cohnheim (5), Osler (6) ont prétendu que la maladie de Biermer était due à l'altération des *organes hématopoiétiques*, et qu'elle constituait une forme de pseudo-leucémie myélogène. Ehrlich et Van der Stricht ont émis une opinion analogue. Les modifications de la moelle osseuse seraient non pas de nature régénérative, mais de nature dégénérative ; primitives, elles entraîneraient des modifications morphologiques et chimiques du sang. D'après M. Hayem, la teinte rosée qu'il a constatée sur la moitié supérieure du fémur, n'est pas comparable à la couleur rouge vif de la totalité du fémur, observée dans les cas de pseudo-leucémie myélogène. Les lésions, toutes secondaires, seraient simplement la résultante de l'effort vicariant de l'organisme cherchant à jeter dans la circulation des globules rouges à noyau, pour compenser l'insuffisance du processus normal de sanguification.

(1) PLICOT, *loc. cit.*

(2) PONFICK, Ueber Fetterherz (*Berlin. klin. Woch.*, nos 1 et 2, 1873).

(3) PERL et TOLMATOCHEFF, cités par Litten. *Berlin. klin. Woch.*, 1879.

(4) PEPPER, Progress pern. Anæmie or anæmatosis (*Americ. Journ. of the Med.*, t. LX, octobre 1875, p. 213).

(5) COHNHEIM, Erkrankung. d. Knochenmarks (*Virchow's Arch.*, t. LXVIII, 1876, p. 209).

(6) OSLER, Ueber d. Entwickel. v. Blutkörper. (*Centralblatt für med. Wiss.*, 1878, n° 26).