

effort; elles se produisent sous la forme d'accès pendant lesquels le cœur bat violemment. La matité cardiaque, chez quelques malades, est accrue et attribuée à une dilatation des deux ventricules ou du seul ventricule droit. Par l'auscultation on reconnaît tantôt l'existence d'un seul bruit de souffle prédominant à la pointe ou à la base et tellement intense parfois que l'on est porté à croire à une affection valvulaire, et tantôt plusieurs bruits de souffle de la pointe et de la base. D'une manière générale, les signes stéthoscopiques cardio-vasculaires sont moins constants que dans la chlorose, surtout lorsque l'affection est parvenue à son plus haut degré; la masse totale du sang est alors certainement amoindrie et l'une des conditions nécessaires à la réalisation des souffles anémiques, à savoir une tension sanguine suffisante, supprimée (Hayem).

Avec les accès de palpitations coïncident ou alternent des accès dyspnéiques; en dehors de ceux-ci, les mouvements respiratoires sont légèrement accélérés. L'auscultation des poumons est négative.

L'intelligence demeure intacte pendant la plus grande partie de l'évolution morbide. Vers la fin cependant elle devient généralement paresseuse et quelquefois elle sombre entièrement. L'insomnie, fréquente et rebelle, fait place, aux approches de la mort, à une somnolence continue et au coma. Les bourdonnements d'oreilles, les éblouissements, les vertiges, les nausées, les défaillances apparaissent dès que la position horizontale est abandonnée pour la station assise. L'odorat et le goût se perdent quelquefois et la cécité peut se produire subitement.

Les téguments des membres inférieurs, plus rarement ceux des membres supérieurs peuvent devenir le siège d'anesthésie, d'hyperesthésie, de paresthésie, ainsi que d'élançements douloureux, en même temps que se manifestent des sensations de constriction thoracique.

On peut constater l'existence d'une paraplégie souvent incomplète accompagnée d'une ataxie des mouvements, peu marquée. Les réflexes rotuliens se suppriment ou au contraire s'exaltent et la trépidation épileptoïde se montre.

Ces troubles qui sont en rapport avec les lésions spinales que Lichtheim le premier a fait connaître, apparaissent dans le cours de l'anémie pernicieuse ou dès son début, exceptionnellement ils semblent la devancer. Leur évolution est subaiguë et capable de rétrocession.

Tantôt ils simulent la paraplégie flasque ou la paraplégie spasmodique, tantôt le tabes. Mais les traits distinctifs du *pseudo-tabes de l'anémie pernicieuse* et du vrai tabes sont nombreux; ici l'ataxie est peu marquée et la paralysie prépondérante, l'anesthésie et les douleurs fulgurantes ne sont qu'ébauchées, le réflexe patellaire ne fait pas toujours défaut, les troubles oculaires manquent et il en est souvent de même des troubles vésicaux, enfin l'évolution des phénomènes est subaiguë et capable de rétrocession (Nonne); la confusion peut donc être évitée.

Les troubles dyspeptiques existent le plus souvent: tantôt l'inappétence est absolue surtout pour la viande, tantôt et notamment au début de l'affection existent de la polyphagie et de la polydipsie. L'ingestion des aliments est suivie de ballonnement du ventre, de renvois, de brûlures, souvent de vomissements ou de diarrhée; celle-ci devient assez fréquemment incessante et tenace. L'estomac peut être dilaté, sensible au palper. Cahn et von Mering dans un cas, M. Luzet et M. Pineau, élèves de M. Hayem, dans d'autres, ont constaté une hypopepsie notable.

Le foie et la rate sont de dimensions normales ou augmentés de volume. Le chimisme hépatique n'a guère été étudié: l'urée serait tantôt diminuée, tantôt accrue; dans certains cas existerait une indicanurie qu'il faudrait considérer comme un symptôme très précoce d'insuffisance hépatique (Gilbert et Weil)<sup>(1)</sup> et une urobilinurie qui aurait la même signification (Hayem).

L'urine est assez abondante, fortement colorée dans un grand nombre de cas. Sa densité et sa réaction sont normales. L'acide urique est éliminé en excès. La proportion de chlorure de sodium est amoindrie; celle de l'acide phosphorique est variable, soit accrue, soit diminuée. Aux principes normaux de l'urine s'ajoutent quelquefois du sang, de l'albumine, des peptones (Laache), de l'acide lactique (Hoffmann), de la leucine, de la tyrosine et de l'urohématine.

En présence du tableau de l'anémie pernicieuse progressive, l'étude du sang s'impose comme une absolue nécessité.

L'on constate tout d'abord que le liquide qui s'écoule de la piqûre pratiquée avec une lancette à la pulpe du doigt est d'une grande pâleur et d'une extrême fluidité. Il est peu coagulable; aussi la petite plaie saigne-t-elle abondamment.

Le caillot auquel il donne naissance n'est pas rétractile et cette particularité offrirait une haute valeur sémiologique, le sang des anémies extrêmes symptomatiques ne la présentant pas (Hayem).

Vraisemblablement, la partie liquide du sang, le plasma présente des modifications chimiques; mais elles sont jusqu'ici indéterminées. Sørensen toutefois a fait cette importante remarque que le sérum n'exerce pas d'action dissolvante sur les hématies normales.

Les éléments figurés offrent des altérations considérables.

Les globules rouges sont modifiés dans leur nombre, leurs dimensions, leur forme, leur résistance, leur teneur en hémoglobine.

Leur chiffre descend rapidement au voisinage d'un million, et se réduit même à quelques centaines de mille; Laache l'a vu tomber à 560 000 et à 145 000. Dans les préparations de sang frais, ils se dispersent ou se groupent en courtes piles (fig. 14).

Leur lésion principale consiste dans l'accroissement de leur diamètre. Sans doute, le sang renferme un certain nombre d'éléments de moyenne taille, de petite taille et d'éléments nains, c'est-à-dire des hématies dont le diamètre moyen est de 7 $\mu$ ,5, de 6 $\mu$ ,5 et oscille entre 5 $\mu$ ,5 et 6 $\mu$ , mais le nombre des éléments de grande taille, c'est-à-dire des hématies d'un diamètre moyen de 8 $\mu$ ,5 s'accroît notablement, et de plus on voit apparaître dans le sang des éléments

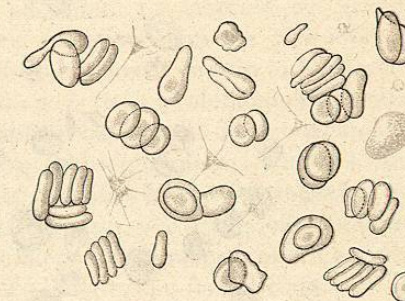


FIG. 14. — Préparation de sang frais dans l'anémie pernicieuse progressive (d'après M. Hayem).

Les hématies se groupent en courtes piles ou se montrent dispersées dans la mer plasmatique (comparer cette figure avec la figure 5). Les hématies ne diffèrent pas seulement des hématies normales par leur mode de groupement; elles se font encore remarquer par leurs déformations, l'inégalité de leur taille et les dimensions géantes d'un certain nombre d'entre elles. Dans la mer plasmatique, outre les hématies isolées et les petits flots hématiques, on distingue un leucocyte, quelques amas hémato-blastiques et de fines fibrilles fibrineuses.

(1) GILBERT et VEIL. De l'indicanurie, symptôme d'insuffisance hépatique. *Bull. Soc. Bib.*, 1898.

anormaux, des hématies géantes dont le diamètre va de 9 à 16  $\mu$  (fig. 15). Dans certains cas, les hématies géantes arrivent à représenter le huitième du chiffre total (Hayem).

Le nombre élevé des hématies de grande taille et l'apparition des globules géants conduisent à l'augmentation de la valeur globulaire (Hayem, Lépine, Laache). On sait le moyen de déterminer cette valeur G; il suffit, le nombre des hématies, N, étant fixé par l'hématimétrie, la richesse globulaire, R, c'est-à-dire la richesse en hémoglobine d'un millimètre cube de sang étant déterminée par la chromométrie, de diviser le premier chiffre par le second pour obtenir le résultat cherché,  $\frac{R}{N} = G$ . A l'état normal, R étant exprimé par le chiffre fictif 5 000 000,  $G = 1$ . Dans la chlorose et la plupart des anémies, le taux de l'hémoglobine

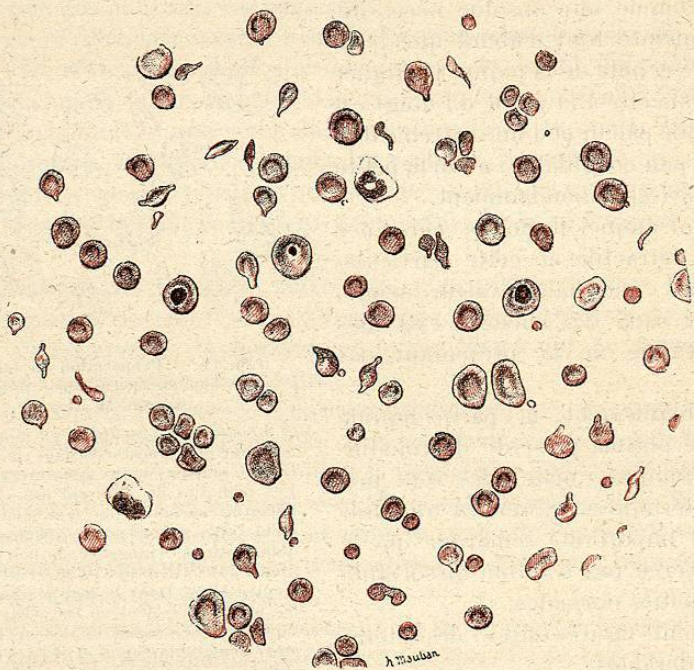


FIG. 15. — Préparation de sang sec dans l'anémie pernicieuse. (Cette figure doit être comparée à la figure 13.)

s'abaissant plus que le chiffre des hématies, la valeur globulaire tombe au-dessous de l'unité  $G < 1$ . Dans l'anémie pernicieuse le nombre des hématies s'abaisse plus que le taux de l'hémoglobine et il en résulte que  $G > 1$ . Bien que assez souvent les hématies soient plus pâles qu'à l'état physiologique, en raison de leurs grandes dimensions, elles sont plus riches, prises individuellement, que les hématies saines en hémoglobine. M. Hayem a vu dans un cas la valeur globulaire égale 1,70, en d'autres termes, chaque hématie contenir presque la quantité d'hémoglobine que renferment deux hématies saines. Laache considère cette augmentation de la valeur globulaire comme un caractère essentiel de l'anémie pernicieuse progressive; M. Lépine lui attribue de même une importance considérable, car il ne l'a pas vu manquer dans un seul des faits

qu'il a étudiés; mais dans une observation de M. Hayem elle faisait défaut.

La forme des hématies ou plutôt d'un certain nombre d'hématies est modifiée: elles restent biconcaves, mais perdent leur forme régulière pour prendre la figure de raquettes, de fuseaux, de cornues, etc. (fig. 15). Ces déformations (poikilocytose) ne diffèrent point de celles qui existent dans la chlorose (voir fig. 15) et dans les diverses anémies symptomatiques. Elles n'ont donc pas l'importance qu'a voulu leur attribuer Quinke.

C'est à une contractilité morbide du protoplasma hématique que l'on tend actuellement à rattacher les changements de forme subis par les hématies des anémiques. Cette contractilité peut encore se manifester par la mobilité des hématies. Mais alors que les déformations apparaissent à tous les degrés de l'anémie, la mobilité n'appartient qu'aux anémies extrêmes ou du quatrième degré, quelles que soient d'ailleurs les conditions étiologiques de celles-ci, qu'il s'agisse d'anémie extrême pernicieuse progressive, d'anémie extrême symptomatique d'un cancer ou de toute autre affection. La mobilité des hématies s'offre sous quatre apparences différentes. Certains éléments possèdent une contractilité amiboïde obscure et se déforment avec lenteur à la façon des globules blancs; d'autres se munissent d'un à trois prolongements tentaculaires colorés par l'hémoglobine, immobiles ou doués de mouvements et capables d'amener des oscillations dans le corps globulaire; d'autres encore se balancent constamment sur place; enfin, certaines hématies prennent l'apparence de bâtonnets noueux, étroits, d'une longueur de 5 à 12  $\mu$  et acquièrent la propriété de se déplacer avec activité dans le champ du microscope. La mobilité de ces *pseudo-parasites* persiste pendant 2 à 5 heures au bout desquelles ils se transforment en éléments rigides. On peut alors reconnaître qu'ils sont composés par des globules nains déformés, dont le disque, très exigü, porte un ou deux prolongements en doigt de gant (Hayem).

La résistance des hématies est affaiblie: elles laissent dissoudre leur hémoglobine dans les liquides qui n'attaquent pas les hématies saines; sur des préparations sèches elles se creusent aisément de fentes, de vacuoles ou donnent naissance à des cristaux. Dans les préparations fraîches elles se transforment aisément en boules sphériques, très colorées, en microcytes, formes artificielles qui ont retenu à tort l'attention d'Eichhorst.

Les hémato blasts sont remarquables par leur petit nombre. De 200 000, leur chiffre peut tomber au-dessous de 25 000. Cette lésion est habituelle et parfois progressive (Hayem).

Presque toujours les leucocytes sont moins nombreux qu'à l'état sain; Litten, cependant, dans deux cas, a noté une leucocytose intense, mais passagère. Comme dans toutes les anémies les leucocytes sont le siège d'altérations qualitatives: on a particulièrement noté leur hypertrophie, leur vacuolisation et leur surcharge en hémoglobine. Dans un cas que j'ai observé avec MM. Launois et Weil il y avait à la fois leucopénie (diminution du nombre des leucocytes), réduction du chiffre des polynucléaires et augmentation de celui des mononucléaires, surcharge en hémoglobine des polynucléaires et des mononucléaires, altération des noyaux des polynucléaires et des éosinophiles, apparition de leucocytes anormaux. Ces modifications des leucocytes étaient comparables à celles qui ont été signalées dans la chlorose, mais beaucoup plus marquées<sup>(1)</sup>.

(1) A. GILBERT et E. WEIL, *loc. cit.*, en note, p. 76, et *Thèse de GRILLON*, Paris, 1899.

Sur les préparations de sang sec colorées par l'eau iodo-iodurée on peut mettre en évidence, dans la majorité des cas, des globules rouges à noyaux de la petite (normoblaste) ou de la grande variété (mégalo-blaste). Ceux-ci proviennent de la moelle osseuse et leur apparition dans le sang résulte de l'effort que font les organes hématopoiétiques pour compenser l'insuffisance de l'hématopoïèse normale par les hémato-blastes.

L'anémie pernicieuse a d'ordinaire une *marche* régulièrement progressive et elle conduit à la mort en quelques mois ou en une année.

Cependant, parfois elle s'arrête ou même rétro-cède; l'amélioration est alors tantôt temporaire et suivie bientôt d'une *rechute* mortelle, tantôt définitive et couronnée par la guérison.

Quincke et divers auteurs ont relaté des faits qui établissent la possibilité d'une terminaison heureuse. Bien qu'exceptionnels, ils suffisent, en présence d'une maladie généralement regardée comme inéluctablement fatale, à maintenir une porte entr'ouverte à l'espérance.

#### DIAGNOSTIC

La constatation d'une anémie extrême, s'accroissant d'une façon progressive, permettant la conservation de l'embonpoint et amenant la production d'hémorragies rétinienues, a une haute signification diagnostique.

Mais, d'une part, l'anémie pernicieuse n'est pas inévitablement progressive, elle entraîne assez souvent l'émaciation et ne provoque point toujours l'apparition d'hémorragies rétinienues; d'autre part, l'anémie extrême et progressive n'est pas le fait de la seule maladie de Biermer et les hémorragies rétinienues elles-mêmes ne lui appartiennent pas en propre.

Parmi les affections susceptibles de produire une anémie cliniquement comparable à l'anémie pernicieuse progressive se rangent la *chlorose*, le *cancer de l'estomac*, le *cancer massif du foie*<sup>(1)</sup>, peut-être la *lymphadénie ganglionnaire*, la *tuberculose*, l'*impaludisme*, la *dysenterie*, la *diarrhée de Cochinchine*. Les *hémorragies répétées* peuvent avoir les mêmes conséquences, et il en est ainsi encore de certains parasites intestinaux, le *botriocephalus latus* et l'*ankylostome duodénal*.

La désignation d'anémie pernicieuse a été donnée par Reyher, Runeberg et Lichtheim aux accidents causés par le *botriocephalus latus*. Elle pourrait encore être appliquée à une partie des accidents occasionnés par l'*ankylostome duodénal*, habituellement connus sous les dénominations d'*anémie des mineurs*, des *tunnels*, du *Saint-Gothard*, des *briquetiers* et des *tropiques*.

Il serait important de savoir si aux symptômes comparables ou supposables de ces états morbides différents correspondent des lésions identiques du sang. Mais nous ne possédons que des renseignements insuffisants sur l'état du sang dans les anémies dites pernicieuses subordonnées au *botriocephalus latus*<sup>(2)</sup>. En

(1) V. HANOT et A. GILBERT, *loc. cit.*, p. 125.

(2) J'ai tenu à publier dans la deuxième édition de cet ouvrage le chapitre DIAGNOSTIC de l'anémie pernicieuse tel que je l'avais écrit pour la première; mais j'y ai joint une note, placée au bas de la page suivante, où se trouvent relatées les principales acquisitions nouvelles sur l'anémie botriocéphalienne.

ce qui concerne l'anémie occasionnée par l'*ankylostome duodénal*, Bozzolo et Toma ont compté chez le plus atteint de leurs malades 1 465 000 globules rouges, chiffre qui dénote une anémie intense, non une anémie extrême.

Au point de vue hématologique, l'anémie de la maladie de Biermer ne se borne pas à être intense, c'est-à-dire à atteindre le troisième degré, elle devient extrême et atteint ainsi le quatrième et dernier degré. Le chiffre des hématies tombe au-dessous de 800 000; les formes grandes ou géantes prédominent et ainsi la valeur globulaire est communément accrue; le nombre des hémato-blastes se réduit considérablement et apparaissent les globules rouges nucléés.

Parmi les affections qui cliniquement sont capables d'en imposer pour l'anémie pernicieuse progressive, quelques-unes sont connues qui, hématologiquement, peuvent s'identifier à elles, c'est-à-dire réaliser l'anémie extrême ou du quatrième degré. Il en est ainsi de la *chlorose*, comme l'établit une observation de M. Hayem, des *hémorragies répétées*, de la *tuberculose*, du *cancer gastrique* ainsi que le montrent les recherches du même savant et enfin du *cancer massif du foie*, comme en témoigne un fait qui nous a été communiqué par M. Hartmann.

Un seul caractère hématologique distinguerait l'anémie extrême de la maladie de Biermer des anémies extrêmes d'autres origines, à savoir dans la première la réalisation précoce des lésions du quatrième degré et dans les autres leur production tardive et pour ainsi dire ultime.

Lorsqu'une anémie extrême soupçonnée par le clinicien est affirmée par l'hématologue, le champ du diagnostic est très restreint, puisque nous ne connaissons actuellement que la maladie de Biermer, la *chlorose*, les *hémorragies*, la *tuberculose*, le *cancer gastrique* et *hépatique* qui soient capables de lui donner naissance.

La *chlorose* sera aisément écartée en raison de l'âge et du sexe des malades ainsi que de l'évolution générale de l'affection. Le rôle étiologique des *hémorragies* sera facilement établi sur la connaissance des commémoratifs. Enfin, d'ordinaire l'examen complet des malades ne permettra pas d'ignorer le *cancer* ou la *tuberculose*. Cependant il n'en est pas toujours ainsi et notamment le *cancer* de l'estomac peut demeurer latent et l'anémie extrême qui s'y rattache en imposer pour une anémie pernicieuse progressive. Le syndrome hématologique du *cancer stomacal* est d'ailleurs tout différent: prédominance des globules petits ou décolorés; faible valeur globulaire en hémoglobine; leucocytose; diminution légère des hémato-blastes; rétractilité du caillot, qui est petit; rareté des globules rouges à noyau; pseudo-parasites dans les anémies extrêmes (Hayem).

Il n'est pas prouvé, nous l'avons indiqué, que le *botriocephalus latus* et l'*ankylostome duodénal* puissent amener une anémie extrême, au sens hématologique du mot. Cette éventualité n'est cependant pas impossible et elle devra être présente à l'esprit<sup>(1)</sup>. Les œufs de l'*ankylostome*, les œufs et les proglottis

(1) Depuis que ces lignes ont été écrites (en 1894), divers travaux ont été publiés sur les anémies causées par le botriocéphale et l'ankylostome. Je citerai notamment le travail considérable de Schaumann (*Zur Kenntniss der sogenannten Botriocephalus Anæmie*, Helsingfors, 1894). Les recherches hématologiques poursuivies par ce dernier auteur établissent que, sous l'action du botriocéphale, le chiffre des hématies peut tomber au-dessous de 1 million et même de 500 000, et ainsi se trouvent justifiées les réserves que j'ai formulées il y a 8 ans.

D'autre part, Schaumann et Tallqvist ont essayé de reproduire expérimentalement l'anémie

du botriocéphale devront donc être recherchés dans les selles; un antihelminthique en cas de doute jugerait la question. Dans les anémies dues aux vers intestinaux, on trouve souvent une éosinophilie assez notable. Pour l'anquilostome, Rieder et Müller ont noté 8 à 9 pour 100 d'éosinophiles, Lichtheim 72 pour 100 (1).

Il serait de la plus haute importance de pouvoir reconnaître l'anémie pernicieuse progressive avant qu'elle n'ait atteint le degré extrême. Mais il est certain que plus on envisage la maladie dans ses étapes initiales, plus le diagnostic est entouré de difficultés. L'anémie pernicieuse progressive n'est pas une affection assez commune pour que les premiers désordres qu'elle cause lui soient généralement rapportés. Rapidement l'anémie devient intense sans être encore extrême: déjà alors, selon Laache, le sang se fait remarquer par le nombre élevé des grandes hématies et par l'augmentation de la valeur globulaire; ces altérations ont une grande valeur sans être pathognomoniques, car elles peuvent faire défaut, d'une part et, de l'autre, exister dans divers états morbides tels que la *maladie d'Addison* (Hayem). Enfin, la maladie aboutit à l'extrême anémie: soupçonnée, elle est maintenant reconnue, sans que cependant un diagnostic puisse être tenu pour certain, qui n'a pas été vérifié par l'autopsie.

#### TRAITEMENT

Les prescriptions alimentaires et hygiéniques qui conviennent au traitement de la chlorose conviennent également à celui de l'anémie pernicieuse progressive.

La nourriture des malades se composera essentiellement de lait, d'œufs crus ou peu cuits, de viandes rôties ou grillées bien cuites, de poissons, de légumes en purée, de fromage, de fruits cuits et confits. Le pain sera pris en petite quantité. La boisson sera formée soit de lait, soit de bière légère, soit d'eau additionnée d'une petite quantité de vin blanc ou de quelques gouttes de cognac.

La ville sera abandonnée pour la campagne et de préférence pour un pays de montagne, si l'état des forces permet le voyage. L'air des chambres sera fréquemment renouvelé et l'on aura recours aux inhalations d'oxygène.

Lorsque la maladie n'est pas encore très avancée dans son évolution, le fer devra être ordonné comme dans la chlorose; M. Hayem lui a dû deux succès. Mais à la phase extrême il se montre d'une inefficacité qui est compréhensible. Il ne s'agit plus alors, en effet, comme dans la chlorose, de fournir aux héma-

causée par le botriocéphale. Ils ont produit chez le chien des diminutions globulaires de 1 000 000 à 1 500 000 par millimètre cube, par injections de 10 à 20 grammes d'extrait de ténia; mais cet effet *hématolytique* dure peu. Ils ont tué un animal en 15 jours avec ces injections, et ses hématies étaient tombées de 7 200 000 à 5 400 000; le chien présentait des symptômes cliniques et les lésions anatomiques d'une anémie intense. *In vitro*, quelques gouttes d'extrait de botriocéphale dans 20 c.c. de sérum physiologique détruisaient rapidement les globules rouges du chien; elles restèrent sans effet au contraire sur ceux du lapin. Le chien semble donc se comporter comme l'homme. On ne comprend d'ailleurs pas bien pourquoi la présence du botriocéphale engendre le syndrome de l'anémie pernicieuse chez certains gens, tandis que la majeure partie des sujets qui en sont porteurs ne deviennent pas anémiques. (Schaumann et Tallqvist. *Berl. klin. Woch.*, 19 mai 1898.)

(1) In EHRLICH. *Die Anämie*.

toblastes un principe qui facilite leur transformation en hématies et qui assure la viabilité de celles-ci, il faut susciter la genèse des hémato blasts.

Le phosphore, la strychnine, le sulfate de quinine ont été essayés sans succès.

Il n'en est pas de même de l'arsenic. Les observations actuellement connues établissent que de tous les agents médicamenteux, c'est celui qui a donné les résultats les plus satisfaisants. D'après une statistique dressée par Padley, sur 22 cas où l'arsenic fut employé, 16 se terminèrent par la guérison, 2 furent suivis d'amélioration, 4 de mort, alors que sur 48 malades soumis à d'autres traitements un seul guérit, 42 moururent et 5 eurent un destin indéterminé. D'après une autre statistique de Warfvinge, sur 21 malades traités par l'arsenic, 14 guérirent et 7 succombèrent. Si les faits qui se sont terminés par la guérison appartenaient réellement à l'anémie pernicieuse, l'arsenic pourrait sans exagération notable être considéré avec Conti comme le spécifique de cette affection. L'arsenic devra de préférence être administré par la bouche sous la forme de liqueur de Fowler à la dose quotidienne de X à XX gouttes. S'il est mal supporté par le tube digestif on aura recours à l'injection hypodermique quotidienne d'un demi à un centimètre cube de liqueur de Fowler modifiée par la substitution d'eau de laurier-cerise à l'eau de mélisse (Hayem).

Dans ces derniers temps l'opothérapie a été tentée: on s'est servi d'extraits de rate et de moelle osseuse; ces essais auraient donné quelques succès entre les mains de Fraser.

Lorsque la mort est menaçante l'on est naturellement porté à songer à la transfusion de sang humain. Théoriquement cette opération est parfaitement indiquée depuis que M. Hayem a montré qu'elle excite d'une manière remarquable la production des hémato blasts. Mais en fait les résultats qu'elle a donnés sont décourageants. Cela tient sans doute à ce qu'elle est regardée comme une ressource ultime et pratiquée à un moment où tout effort est devenu impossible à l'organisme épuisé.