

beaucoup moins nombreuses dans le tronc porte, en raison de la dilution du sang splénique par le sang venu de l'intestin, et qui font défaut dans le sang sus-hépatique. La rate, infectée par l'hématozoaire de Laveran, devient ainsi infectante pour le parenchyme hépatique.

L'histoire clinique des cirrhoses paludéennes est assez banale. Chez de vieux paludéens, parfois déjà cachectiques, s'installent peu à peu des troubles dyspeptiques avec douleurs sourdes dans l'hypocondre droit, et parfois des poussées congestives subaiguës.

En même temps que le malade maigrit et perd ses forces, survient de l'ascite avec dilatation des veines sous-cutanées abdominales, ascite qui, même après plusieurs ponctions, peut rétrocéder et disparaître. Le foie est un peu gros et dépasse légèrement les fausses côtes; la rate est toujours très volumineuse, dure, rendue douloureuse par des poussées de péri-splénite. Le teint est terreux, plombé, ou comme bronzé, et porte l'empreinte de la cachexie paludéenne.

Les urines présentent tous les caractères des urines de la cirrhose atrophique algair, avec urobilinurie et hypoazoturie (Kelsch). L'ictère fait le plus souvent défaut, ou ne se montre qu'à la fin de la maladie.

La mort est la terminaison habituelle, au moins dans les formes graves du paludisme viscéral: elle survient par faiblesse progressive et marasme, ou par le fait d'une complication intercurrente, péritonite, érysipèle infectieux, cachexie amyloïde, etc....

La nature et le degré des lésions hépatiques méritent donc une large place dans le paludisme invétéré et arrivé à la période viscérale, pourrait-on dire. Le paludéen peut mourir par le foie; on ne doit jamais l'oublier, ni négliger les indications prophylactiques ou thérapeutiques qui découlent de cette notion.

III

Chez certains sujets atteints de diabète grave, et en général rapidement consomptif, on note parfois une coloration spéciale des téguments, brunnâtre, enfumée, uniformément diffuse ou prédominant à la face, et ressemblant assez à la teinte bronzée de la maladie d'Addison, sauf que les grains plus sombres et comme tatoués de la peau, dans cette dernière affection, font défaut, et qu'il n'y a pas, au moins dans les cas déjà publiés, de pigmentation des muqueuses.

Chez ces mêmes malades, on constate en même temps que le foie est hypertrophié et dépasse notablement les fausses côtes, que de plus il est induré; il peut y avoir de l'ascite, de l'œdème des membres inférieurs; si bien que trois grands syndromes cliniques coexistent associés, l'hypertrophie scléreuse du foie, la mélanodermie, le diabète sucré.

Le premier fait clinique de ce genre semble avoir été signalé par Trousseau (1); il note chez un diabétique la coloration presque bronzée du visage et la couleur noirâtre du pénis; à l'autopsie, intégrité des capsules surrénales,

(1) TROUSSEAU. Clin. méd., 2^e édit., t. II, p. 672.

foie scléreux, au moins doublé de volume, granuleux et d'un gris jaunâtre uniforme.

Deux autres faits isolés, et non interprétés, avaient été publiés par Troisier (1), en 1871, et par Beyer (2), en 1880.

En 1882, Hanot et Chauffard (3) publient deux faits du même genre, insistent « sur la valeur diagnostique et pronostique qu'acquiert le faisceau de ces trois éléments morbides, hypertrophie du foie, mélanodermie et diabète », et décrivent en même temps la lésion hépatique sous le nom de *cirrhose hypertrophique pigmentaire du diabète sucré*, dénomination qui lui a été conservée depuis. Hanot et Chauffard proposaient de plus une interprétation pathogénique du processus sur laquelle nous aurons à revenir.

A ces premières observations d'autres sont venues s'ajouter depuis, qui confirment nettement l'existence de ce qu'on appela le *diabète bronzé*; les faits de Letulle, de Hanot et Schachmann, de Brault et Galliard, de Barth, de Rendu et de Massary; les études d'ensemble de P. Marie, de Acard, de Dutournier, de Jeanselme, de Anschütz (4) constituent les principaux documents à cet égard.

Le type clinique semble donc aujourd'hui avoir bien conquis son droit de cité; les descriptions anatomo-pathologiques sont également assez concordantes, ainsi que nous allons le voir; l'interprétation pathogénique du processus, les rapports réciproques de la cirrhose et de la pigmentation hépatique, restent encore très discutables, à cause des nombreuses lacunes que présentent les observations publiées jusqu'à ce jour.

L'anatomie pathologique de ces foies diabétiques pigmentés a donné, dans la plupart des observations, des résultats très comparables.

Ce sont de gros foies, dont le poids varie entre les chiffres limites de 1720 et de 5200 grammes, et atteint en moyenne de 2000 à 2500 grammes. Dans un seul cas, dû à Lucas-Championnière, il est dit que le foie était « un type de cirrhose atrophique », sans que le poids soit précisé.

La consistance du parenchyme hépatique est ferme, nettement scléreuse. La coloration est d'un brun roux foncé, couleur de rouille; sous la capsule d'enveloppe épaissie se montrent souvent des placards noirâtres, ou gris ardoisé.

A la coupe, le foie est finement granuleux, parfois presque lisse. Son état scléreux aussi bien que son hypertrophie semblent uniformes, bien que, d'après Glénard, l'hypertrophie du foie diabétique porte surtout sur le lobe droit.

Les voies biliaires sont libres et perméables. La bile vésiculaire est filante et d'aspect normal, ou incolore (Letulle). Il y aurait lieu, dans les autopsies ultérieures, d'en rechercher les caractères chimiques et spectroscopiques.

Les autres organes peuvent, eux aussi, être pigmentés; c'est ainsi qu'on a noté des taches brunâtres sur les coupes du myocarde, une teinte brune de l'endocarde, des reins colorés de même et piquetés de points noirs plus foncés à

(1) TROISIER. Bull. de la Soc. anat., 1871, p. 251.

(2) QUINCKE. Deutsches Archiv f. klin. Med., 1880.

(3) V. HANOT et A. CHAUFFARD. Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. Revue de méd., 1882, p. 585.

(4) ANSCHÜTZ. Ueber den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1899, t. XXII, p. 411. Table analytique de 24 cas.

la base des pyramides, ou présentant l'aspect de pierre à fusil ; de la pigmentation ardoisée, bleu noir, de l'estomac, du duodénum, de la plus grande partie de l'intestin grêle ; dans un cas, cette coloration se voyait par transparence au-dessous de la séreuse viscérale et formait de larges plaques de dimensions inégales, mais pouvant atteindre jusqu'à 1 m. 50 de long sur l'iléon et le cæcum (Hanot et Chauffard). La muqueuse reste saine, et le pigment semble être directement sous-péritonéal. Sous le péritoine pariétal lui-même peuvent aussi se dessiner de larges plaques ardoisées. L'examen des ganglions thoraciques et abdominaux n'a pas, en général, été pratiqué. Les capsules surrénales sont normales.

Quant au pancréas, sain en apparence dans quelque cas, il présente souvent un aspect très particulier ; il est de volume normal ou un peu augmenté ; sa consistance est ferme, ou même nettement fibreuse : sa couleur est d'un rouge brun, analogue à de la chair musculaire, ou couleur rouille, ou même d'un noir bleuâtre (Letulle).

La rate est normale, un peu augmentée de volume, très variable dans son aspect comme dans sa consistance : tantôt on l'a trouvée molle et pulpeuse, tantôt indurée, très souvent surchargée du pigment ferrugineux, mais moins cependant que le foie ; on a pu trouver jusqu'à 10 et 12 grammes de rubigine par kilo de foie, contre 2 à 4 grammes par kilo de rate, et jusqu'à 18,5 pour 1000 dans les ganglions lymphatiques (Lapicque).

L'examen histologique du foie montre deux ordres de lésions associées, les unes cellulaires, les autres cirrhotiques.

A. Les cellules hépatiques, examinées par dissociations franches ou sur des coupes, se montrent infiltrées de granulations pigmentaires jaune brun ou noirâtres, accumulées autour du noyau, ou éparses dans le protoplasma : ces grains sont inégaux, fins comme de la poussière de pigment, ou formant de véritables blocs irréguliers. Les noyaux sont masqués, difficilement colorables ; il semble y avoir parfois une véritable *nécrobiose pigmentaire* de la cellule.

Chaque cellule, prise individuellement, semble atteinte d'une atrophie proportionnelle à sa surcharge en pigment et devient grêle, limitée par des contours rectilignes et anguleux.

En certains points des lobules, ainsi uniformément pigmentés, se détachent de gros blocs noirs, opaques et à contours irréguliers, qui, à un fort grossissement, paraissent formés par des cellules hépatiques plus chargées encore de pigment que leurs voisines et presque fusionnées, confondues en une masse unique. La disposition trabéculaire est à peu près conservée, tout en ayant perdu de sa régularité. Au centre des îlots de parenchyme existent des cellules en dégénérescence graisseuse.

B. Le tissu conjonctif scléreux montre, par sa répartition topographique, qu'il s'agit d'une cirrhose bi-veineuse, annulaire et en général à fines granulations ; c'est dire que dans les bandes fibreuses inégales, larges ou déliées, anastomosées en festons ou en anneaux, se trouvent compris tous les espaces porto-biliaires et toutes les veines sus-hépatiques ; souvent même c'est la phlébite et périphlébite sus-hépatique qui est l'élément anatomique prédominant, et c'est peut-être là une des caractéristiques des cirrhoses diabétiques du foie (Hanot).

Le lobule biliaire est ainsi attaqué à la fois par son centre et par sa péri-

phérie, et aucun des îlots de parenchyme persistants ne correspond plus à un lobule hépatique.

L'examen analytique des plaques et anneaux de cirrhose y montre des lésions accessoires multiples. Dans les espaces porto-biliaires, on a observé des endartérites énormes et presque oblitérantes (Hanot et Chauffard), de la phlébite porte avec dilatation en forme de sinus des rameaux veineux ; la gaine fibreuse des gros canaux biliaires peut être plus que doublée d'épaisseur et est formée d'un tissu conjonctif stratifié et lamellaire, qui tranche par sa coloration rose moins vif sur le tissu de sclérose ambiant, l'épithélium de revêtement paraissant du reste normal.

En bien des points, on distingue en outre dans les travées cirrhotiques, et surtout aux foyers nodaux, un réseau très riche de pseudo-canalicules biliaires anastomosés entre eux, constitués par de petites cellules cubiques disposées bout à bout, et souvent sans lumière centrale. La continuité de ces pseudo-canalicules avec les trabécules hépatiques est nettement constatable ; les cellules qui se transforment ainsi sont moins altérées que celles qui restent à l'état de blocs pigmentaires, leurs noyaux ont persisté, et, au niveau des néo-canalicules biliaires, ils se détachent nettement colorés par le carmin et entourés d'une légère couche de protoplasma (Hanot et Schachmann).

Enfin, tout le tissu fibreux de sclérose est infiltré de masses pigmentaires noirâtres. Celles-ci proviennent manifestement de cellules hépatiques englobées et comme étouffées dans le stroma cirrhotique, et finissent par disparaître pour ne laisser qu'un petit amas pigmentaire comme trace de leur existence antérieure.

Tous les intermédiaires se retrouvent entre la cellule surchargée de pigment et le simple amas persistant de granulations noirâtres.

Tantôt ces amas pigmentaires sont irrégulièrement dispersés, et tantôt on les voit dessiner de riches réseaux anastomotiques et plexiformes, presque noirs à un faible grossissement, brun foncé avec un objectif plus puissant. Ces réseaux, par leur siège, par leurs dimensions, par leur configuration générale, ressemblent assez aux réseaux de pseudo-canalicules biliaires auxquels ils sont intimement associés et résultent comme eux manifestement d'une autre déviation de la nutrition cellulaire, d'une atrophie pigmentaire de l'épithélium hépatique (Hanot et Chauffard).

Les lésions des autres organes, dans les cas où elles ont été recherchées, sont du même ordre.

Dans le pancréas, Hanot et Chauffard ont constaté une sclérose considérable, à la fois péri-lobulaire et surtout péri-acineuse. Chaque masse glandulaire était dissociée par une série de tractus fibreux en nodules arrondis et réguliers. Même pigmentation abondante, infiltrée dans ces bandes conjonctives. Quant à l'épithélium glandulaire, son altération cadavérique n'a pas permis d'en apprécier nettement l'état.

Le rein a paru sain dans quelques cas (Brault et Galliard) ; Hanot et Chauffard ont constaté une pigmentation diffuse et très fine de l'épithélium des tubuli, donnant au protoplasma cellulaire une teinte brune uniforme.

Au niveau des plaques ardoisées de l'intestin, le pigment semble siéger, sous forme de très petites granulations, au-dessous de la tunique péritonéale.

La rate, dans un cas de Letulle, a présenté une dégénérescence athéroma-

teuse avancée de la plupart des rameaux artériels, un épaissement notable des travées fibreuses péri-artérielles et capsulaires; des dépôts de masses pigmentaires dans la pulpe splénique, de préférence autour des travées fibreuses, et aussi dans l'épaisseur même des tractus fibreux, corticaux ou artériels. La quantité de pigment hématique accumulée dans le tissu splénique était beaucoup trop considérable pour être regardée comme normale (Letulle).

Le cœur a présenté dans un cas une dégénérescence pigmentaire extrême de ses segments musculaires, au point que, sur les coupes transversales, les cellules myocardiques semblaient transformées aux trois quarts en grains pigmentaires réfringents et d'un jaune brunâtre. Les cellules musculaires peuvent même se rompre et laisser leur contenu pigmentaire se répandre en petits amas dans les espaces conjonctifs interfasciculaires (Letulle).

Le même auteur a pu retrouver également dans le poumon, et jusque dans les parois alvéolaires elles-mêmes, des blocs pigmentaires jaune brunâtre, pouvant atteindre de 5 à 6 et 8 μ de diamètre. En certains points existaient très nettement des *embolies pigmentaires capillaires*, dont le passage à travers les capillaires du poumon était facile, car les amas se décomposaient en masses pulvérulentes de 2 à 4 μ , que l'on pouvait suivre parfois jusque dans la cavité des veinules pulmonaires. Ainsi se trouve démontré, ajoute Letulle, le processus embolique, admis théoriquement par Hanot et Chauffard, des pigments partis du foie. Même constatation a été faite depuis dans un cas de Rabé (1).

La pigmentation peut envahir presque toutes les glandes de l'économie : les sous-maxillaires, le testicule, surtout au niveau de son réseau lymphatique (Jeanselme), les surrénales, le corps thyroïde, les glandes sudoripares (Rendu et de Massary, Jeanselme), bien que l'élimination sudorale du pigment n'ait jamais été contestée. Dans les gencives, Jeanselme a constaté la présence de la rubigine, tandis que, dans la peau, les couches profondes du réseau de Malpighi semblent infiltrées d'un autre pigment sépia, de nature non ferrugineuse (2).

Cliniquement, les diabètes bronzés sont toujours des diabètes *graves*, rapidement cachectisants et consomptifs, et ne survenant guère qu'entre 40 et 60 ans. Le plus souvent, c'est au cours d'un grand diabète confirmé que la peau prend peu à peu la coloration enfumée, sépia sale, ou cendrée, qui, jointe à la constatation d'un gros foie dur, permet de poser le diagnostic. Plus rarement, diabète et mélanodermie s'installent simultanément et marchent de pair; c'était le cas pour les deux malades de Jeanselme, et chez l'un d'eux l'origine de la maladie était nettement traumatique, et la mort survenait au bout de cinq mois.

Celle-ci est la règle absolue et résulte soit d'accidents comateux, soit de cachexie profonde, avec une émaciation que masquent en partie des œdèmes.

L'examen du sang, fait très complètement par Parmentier chez les malades de Jeanselme, n'a montré qu'une anémie assez faible, du 1^{er} degré, avec teneur en hémoglobine voisine de la normale; pas de leucocytose, ni de modifications de la coagulabilité ou du caillot. Pas de mélanémie constatable.

L'examen des urines n'a montré que le syndrome urologique des diabètes

(1) RABÉ. Voies d'élimination du pigment dans le diabète bronzé. *Presse médicale*, 15 juillet 1901, p. 18.

(2) E. JEANSELME. Hématologie et pathogénie du diabète bronzé. *Soc. méd. des hôp.*, 5 février 1897, p. 179.

graves; l'albuminurie peut manquer ou rester minime, la mélanurie n'a pas été constatée.

Si donc, au point de vue histologique pur, on a pu parler de voies d'élimination de la rubigine (Rabé), cliniquement cette élimination n'a encore été constatée ni dans la sueur, ni dans les crachats, ni dans les urines.

La pathogénie du diabète bronzé n'est encore qu'incertaine.

Certains auteurs, comme P. Marie (1), croient qu'il s'agit là d'un diabète spécial, tout différent du diabète vulgaire, et comparable au diabète pancréatique; hypothèse qu'aucune preuve ne vient étayer.

Pour d'autres, comme E. Opie (2), le diabète n'est que secondaire à l'hémochromatose de Recklinghausen, subordonné à l'adulteration scléro-pigmentaire du pancréas; théorie certainement inexacte, puisque, le plus souvent, le début clinique du diabète et de la mélanodermie est contemporain.

On ne peut, en revanche, considérer comme négligeable l'influence de l'alcoolisme. Tous les malades à peu près sont des hommes, et pour la plupart des alcooliques, et nous savons, en outre, que l'alcoolisme seul suffit à engendrer des cirrhoses hypertrophiques pigmentaires. Mais celles-ci sont rares, tandis que l'association du diabète sucré est si fréquente (plus de 50 cas actuellement) qu'elle ne peut être considérée comme fortuite.

C'est donc bien, suivant l'affirmation initiale de Hanot et Chauffard, de *cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré* qu'il s'agit. Mais la nature intime du processus nous reste encore inconnue.

Si l'on ne peut plus se contenter de la première formule de Hanot et Chauffard, *l'hypergénèse pigmentaire*, si même la *dysgénèse pigmentaire* admise en 1895 par Chauffard paraît trop vague, les théories *hémolytiques*, si satisfaisantes, nous l'avons vu, pour expliquer la sidérose, le sont beaucoup moins pour la cirrhose pigmentaire des diabétiques. Car l'hématolyse exagérée ne ressort nullement des examens de sang publiés et n'est pas, en outre, un des attributs habituels du diabète sucré. Celui-ci n'est, dans la règle, ni destructeur des hématies, ni producteur de cirrhose hépatique; et là est bien une des difficultés majeures de l'interprétation pathogénique.

Donc, influence pathogène directe du diabète sucré, ou tout au moins association intime et non fortuite des deux processus; prédominance et parfois localisation presque unique de la rubigine dans le foie; origine splénique possible, dans certains cas, du processus, voilà tout ce que l'on peut, à l'heure actuelle, constater ou présumer. Tout le reste n'est qu'hypothèse douteuse, théories passibles de nombreuses objections de faits. Le diabète bronzé est une réalité clinique incontestable; mais son équation chimique et pathogénique reste à trouver.

(1) P. MARIE. *Leçons de clin. méd.*, 1896, p. 125.

(2) E. L. OPIE. The relation of hæmochromatosis to bronzed diabetes. *The Journ. of exper. Sc.*, 1899, vol. IV, nos 5 et 4.