

Ils indiquent tous que l'excès d'hémoglobine passe par les reins, mais que pour cela il faut que le sérum contienne l'hémoglobine en solution suffisamment concentrée. D'ailleurs, par la simple injection d'hémoglobine dans le sang on peut observer une accumulation d'hémoglobine à l'état de coagulum dans les canalicules de la substance médullaire (Litten). Dans toutes les circonstances où l'hémoglobinurie est confirmée, à la suite de l'intoxication par l'iode, la glycérine, le chlorate de potasse, l'hydrogène arsénié, on trouve des lésions rénales d'autant plus accentuées que l'hémoglobinhémie est plus intense.

En définitive, dit Hénocque, les lésions rénales sont évidemment la conséquence de l'élimination de l'hémoglobine et non la cause de la séparation de l'hémoglobine, ainsi qu'on l'a supposé. Autre fait important et qu'il est utile de rappeler, c'est que la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine a été observée dans le sang à la suite de l'empoisonnement par le chlorate de potasse et l'acide pyrogallique (Marchand). Il en est de même dans les intoxications par les nitrites, les vapeurs nitreuses et l'hydrogène arsénié. La méthémoglobine trouvée dans l'urine par Hoppe-Seyler et Mac-Munn préexiste donc souvent dans le sang et ne résulte pas d'une simple décomposition *in vitro*.

#### D. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGÉNIE

Si nous rapprochons les résultats obtenus dans l'hémoglobinurie expérimentale des faits que Kelsch et Kiener et beaucoup de médecins de marine ont observés dans l'impaludisme, nous voyons des analogies nombreuses aussi bien dans les altérations du sang, du rein, et les modifications des urines que dans l'ensemble des phénomènes cliniques. Tous concluent avec Ponfick que dans les atteintes légères l'hémoglobinurie fait défaut et qu'elle ne survient que si les lésions du sang ont été profondes. Pour Kelsch et Kiener l'hémoglobinurie est toujours le signe d'une rapide et abondante dissolution des globules rouges correspondant, comme le dit Ponfick, au moins *au sixième* de la masse totale des hématies. Pour que l'hémoglobinurie ait lieu, la destruction globulaire doit donc être non seulement abondante, *mais rapide*.

L'hémoglobinurie est un phénomène de courte durée, elle atteint son maximum en quelques heures ou même en quelques instants; elle dure rarement plus de vingt-quatre heures, à moins de rechutes. Mais, fait d'une importance majeure, une destruction d'un à deux millions de globules équivalente au cinquième ou même au tiers de la masse totale des hématies n'est pas suivie d'hémoglobinurie, lorsqu'elle s'accomplit dans l'espace de quelques jours, comme cela s'observe fréquemment dans les fièvres rémittentes graves.

Une fois l'hémoglobinurie constituée et suivant l'importance de la destruction globulaire, la fonction du rein peut être plus ou moins compromise. Dès la première débâcle pigmentaire, le rein, comme l'a parfaitement observé Ponfick dans ses expériences, *peut être complètement obstrué*; c'est à ces graves lésions que correspond la *forme anurique ou sidérante* de la fièvre paludéenne hémoglobinurique; dans la troisième forme, dite *urémique*, l'ischurie et l'anurie s'établissent progressivement après une série de décharges pigmentaires.

La figure 21 représente assez exactement l'aspect des tubes contournés dans l'hémoglobinurie symptomatique ou expérimentale. Les renseignements qu'elle

nous donne sont absolument conformes aux descriptions de Ponfick et de Kelsch et Kiener.

Le pigment n'occupe que les épithéliums sombres des tubes contournés et des branches ascendantes de l'anse de Henle; il manque par contre au niveau des épithéliums clairs, de la branche descendante, des tubes droits et des tubes collecteurs. Hayem et Ghika<sup>(1)</sup> ont signalé sur ces dernières parties des lésions légères.

Les glomérules sont aussi privés de pigment<sup>(2)</sup>. La localisation très nette des lésions dans les tubes sécréteurs indique que le rein joue un rôle actif dans l'élimination des débris pigmentaires.

Dans les formes les plus graves de l'hémoglobinurie l'infiltration par le pigment peut être assez prononcée pour que les séparations des cellules ne

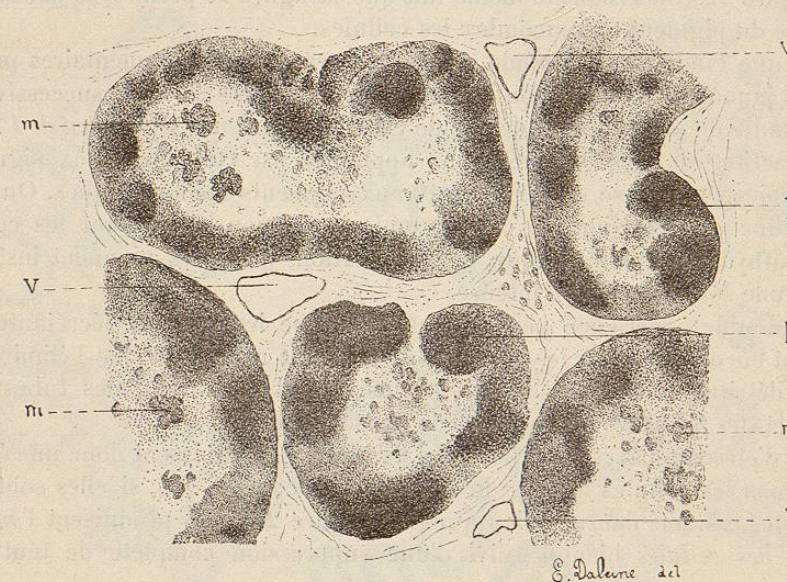


FIG. 21. — m, m, masses pigmentaires jaunâtres d'apparence cristalline; p, p, amas de pigment amorphe déposé dans l'intérieur des cellules à l'état de poussière très fine; V, V, capillaires intertubulaires

soient plus visibles et que les noyaux semblent complètement masqués par des amas grenus d'une teinte jaune rouge, sépia foncé, presque noire en certains endroits (p, p). Au degré le plus élevé, on ne retrouve aucun des détails de la structure normale des tubes contournés, l'inondation pigmentaire est telle que les tubes ne paraissent contenir que des débris de globules rouges et les dérivés des substances colorantes du sang à l'état amorphe ou cristallin. La lésion est tellement grossière qu'elle pourrait être appelée traumatique, l'encombrement des cellules est si accentué que la fonction des épithéliums a dû être presque instantanément suspendue. La figure 21 représente un fait de ce genre. Suivant la gravité des lésions, on voit se dérouler la forme anurique

<sup>(1)</sup> HAYEM et GHIKA. *Soc. méd. des hôp.*, 1897.

<sup>(2)</sup> Dans une observation de Dalché (Empoisonnement par l'acide pyrogallique. *Soc. méd. des hôp.*, 1896), il semblait y avoir du pigment ferrugineux au niveau des glomérules, mais, après examen microscopique des reins, nous ne pouvons affirmer qu'ils aient été recueillis et conservés dans des conditions favorables aux recherches.



et sidérante, ou les phases de la forme urémique simple d'une durée beaucoup plus longue.

Tous les faits examinés jusqu'à ce jour sont concordants et démontrent l'importance du rein comme émonctoire et la gravité du pronostic quand le travail d'élaboration qu'il doit remplir est au-dessus de son énergie fonctionnelle.

Dans les hémoglobinuries paludéennes et expérimentales on avait déjà signalé la *teinte jaune chamois* de la substance corticale et l'apparition de taches café au lait ou bistre, alors que la pyramide était intacte. Dans l'observation de Dieulafoy et Vidal, appartenant au groupe des hémoglobinuries paroxystiques, toute la région des tubes contournés avait cette apparence; nous avons retrouvé la même disposition sur des reins d'animaux morts d'hémoglobinurie. La localisation du pigment était identique.

La figure 22 concernant le même fait que la figure 21 permet de déterminer la nature du pigment qui encombre les cellules.

Ainsi que l'indique la légende, toutes les granulations pigmentaires préalablement jaunâtres, ocreuses ou brunes, ont pris, après l'action successive du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique, une *teinte bleu de Prusse*. Cette réaction est celle des sels de fer appliquée par Quincke<sup>(1)</sup> aux pigments de l'anémie pernicieuse et par Perls<sup>(2)</sup> aux pigments hémorragiques. On peut obtenir une confirmation de cette première réaction en traitant les coupes par le sulfhydrate d'ammoniaque, les granulations jaunâtres prennent instantanément une *coloration noire* intense.

Cette double expérience permet d'affirmer que les cellules sécrétantes du rein sont encombrées par les déchets des globules rouges, et que l'élimination de ces débris globulaires se fait exclusivement au niveau des tubes contournés et des branches ascendantes de l'anse de Henle.

Avant d'être expulsées au dehors, les granulations subissent donc une élaboration dans les cellules actives du rein, et l'on conçoit que, si elles sont trop abondantes, comme dans le fait représenté figure 22, elles produisent l'*engorgement des cellules* bientôt suivi d'une suppression complète de tout acte physiologique.

C'est, nous le savons, à des faits de ce genre que correspondent la forme *sidérante et anurique* ainsi que la *forme urémique* de l'hémoglobinurie d'origine palustre décrites par Kelsch et Kiener. Une des planches annexées à leur ouvrage représente le pigment en place dans les cellules du rein ayant complètement viré au noir après action du sulfhydrate d'ammoniaque.

Ponfick a réalisé les mêmes altérations par l'*hématolyse expérimentale*. Quand la destruction globulaire dépasse un certain degré, le danger pour lui, comme pour les auteurs précédents, provient de l'oblitération de nombreux canalicules par des masses demi-solides brunes ou verdâtres, d'où l'*anurie* et la mort.

La réaction caractéristique de ces pigments est donc celle des *pigments ferrugineux*. Les pigments de l'hémoglobinurie sont toujours, d'après nous<sup>(3)</sup>, des *pigments de destruction* sanguine, tandis que les pigments élaborés par les

(1) QUINCKE. Ueber Siderosis. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1880.

(2) PERLS. Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten. *Virchow's Arch.*, 1867.

(3) A. BRAULT. Sur les pigmentations pathologiques. *Soc. anat.*, 1895. — G. MAROTTE. Contribution à l'étude des pigmentations pathologiques. Thèse de Paris, 1896. — PH. CARAMANOS. Des cachexies pigmentaires et en particulier des cachexies pigmentaires diabétique et alcoolique. Thèse de Paris, 1897.

cellules physiologiquement pigmentées (cellules nerveuses, chromoblastes de la partie profonde ou superficielle du derme, cellules des sarcomes mélaniques, cellules addisoniennes, etc.) sont des *pigments de formation* qui ne se modifient jamais en présence du ferrocyanure de potassium ou du sulfhydrate d'ammoniaque.

Les *pigments de destruction globulaire* se distinguent encore par les réactions suivantes : ils sont insolubles dans l'ammoniaque de même que dans une solution concentrée de potasse. Il en résulte que, si l'on introduit dans un tube à expérience contenant une solution de potasse un fragment d'organe infiltré de pigment ferrugineux, la trame organique sera détruite par la potasse et les grains pigmentaires, mis en liberté, se déposeront à la partie inférieure du tube à l'état de poussière plus ou moins fine sans avoir subi la moindre modification.

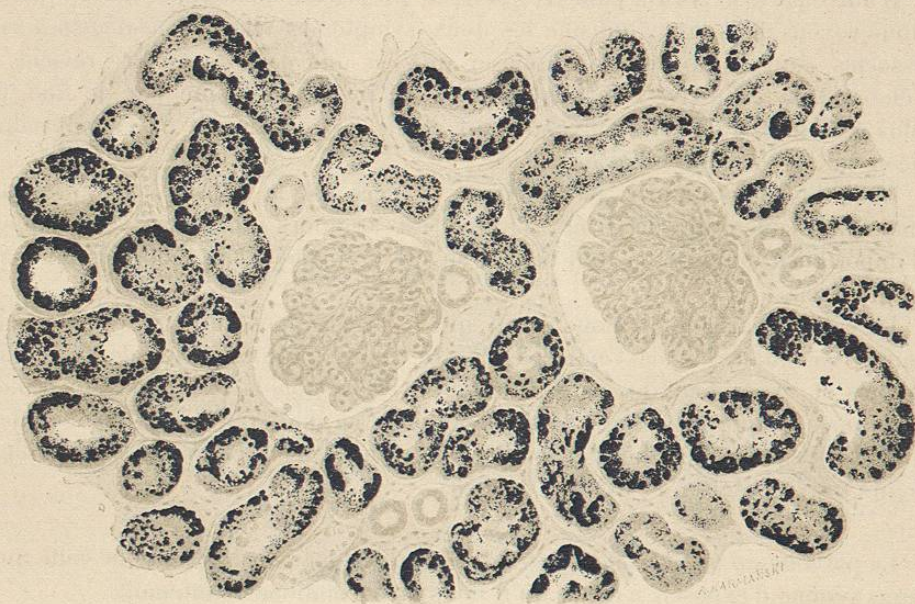


Fig. 22. — Grossissement: 115 diamètres. — Coupe d'un rein présentant les lésions d'hémoglobinurie paroxystique. Cette coupe a été soumise successivement à l'action du ferrocyanure de potassium en solution aqueuse et de l'acide chlorhydrique étendu.

La préparation présente dans son ensemble une coloration *bleu de Prusse*, mais la réaction ne se produit qu'au niveau des tubes contournés. Jamais on ne l'observe dans les glomérules ou les tubes à cellules claires.

Avant la double réaction (ferrocyanure de potassium et acide chlorhydrique), tous les grains pigmentaires avaient une coloration jaune, ocre ou brunâtre plus ou moins franche.

Les *pigments normaux, pigments physiologiques ou de formation*, se désagrègent au contraire partiellement dans une solution ammoniacale, totalement dans une solution de potasse concentrée, si bien que, la trame organique étant dissoute elle-même, le liquide prendra une coloration uniforme plus ou moins foncée mais qui restera absolument limpide, quelle que soit l'intensité de la coloration (sarcomes mélaniques).

Les réactions des *pigments par destruction* se retrouvent identiques dans les infiltrations pigmentaires des cachexies diabétique, paludéenne, alcoolique, tuberculeuse, etc.

En résumé, ce qui ne manque jamais dans les destructions globulaires



étendues, qu'elles soient paludéennes, expérimentales ou dépendantes de l'hémoglobinurie *a frigore*, c'est d'une part l'hémoglobinhémie et, de l'autre, les altérations du rein. Un phénomène qui paraît au contraire secondaire et contingent, c'est l'ictère.

Pour discuter la valeur de ce symptôme, les auteurs nous paraissent avoir choisi de mauvais termes de comparaison. De ce que, dans ses expériences sur l'intoxication par la toluylendiamine, il survenait toujours un ictère prononcé, Afanassiew en a conclu que, dans l'élaboration de l'hémoglobine détruite, le foie entrait en action à l'égal de la rate; mais il est certain que ce poison avant d'être une substance destructrice des globules, *cythémolitique* comme le dit Ponfick, est un *poison à localisation hépatique*, ne produisant de sérieuses altérations des globules sanguins qu'à doses considérables.

D'autre part, le poison palustre jouit de propriétés analogues; aussi, quand nous voyons dans l'impaludisme les deux symptômes *ictère et hémoglobinurie* associés, faut-il sans doute supposer que, si une part de l'ictère revient à l'élaboration excessive d'hémoglobine et de méthémoglobine par le foie, la plus grande part de cette polycholie est due à l'action directe de l'agent paludéen sur la sécrétion biliaire.

Dans l'hémoglobinurie paroxystique, l'accès est la conséquence presque immédiate du coup de froid, l'ictère est toujours faiblement développé, d'importance moindre en tout cas; il en est de même dans l'intoxication par la glycérine.

De cette discussion, il nous paraît que le rôle supposé du foie est d'importance secondaire, mais voici, par contre, deux grandes séries de faits cliniques et expérimentaux démontrant que l'hémoglobinhémie précède l'hémoglobinurie et que le passage de l'hémoglobine en masse à travers les cellules actives des tubes à épithélium sombre, engendre des lésions rénales de la plus haute gravité (Kelsch et Kiener, Ponfick).

La pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique est-elle différente de celle que nous venons d'exposer, c'est ce qu'il nous faut examiner maintenant.

Contre la théorie de l'hémoglobinhémie primitive on a objecté que la coloration du sérum sanguin ne présentait aucun changement; dans quelques observations, en effet, il est expressément signalé que le sérum était clair, légèrement jaunâtre et citrin. Certains auteurs ne semblent pas avoir attaché une grande importance au changement de couleur du sérum, en revanche, Lépine, Rodet et Salle, après Erlich, ont retrouvé l'aspect *rouge cerise et laqué* du sérum dans certains faits d'hémoglobinurie paroxystique.

L'expérience, si souvent citée d'Erlich précédé par Murri qui n'en a pas tiré les mêmes conclusions, présente une valeur incontestable: en dehors d'un accès, il lie un doigt à sa racine pour interrompre momentanément toute circulation, et l'immerge dans l'eau froide. Par ce procédé il réussit à déterminer une *hémoglobinhémie locale*, partielle, limitée au réseau sanguin du doigt soumis à l'action de cette basse température. Le sérum prend l'aspect laqué, le sang des autres doigts restant normal. Chwosteck affirme que l'action du froid est inutile et que les troubles circulatoires consécutifs à la ligature du doigt sont suffisants pour expliquer le phénomène.

Erlich attribuait le phénomène à la sécrétion par la paroi des capillaires et sous l'influence du froid d'une substance dissolvante des globules rouges.

Mais, Mannaberg et Donath<sup>(1)</sup>, qui ont ainsi que d'autres constaté une fragilité anormale des globules rouges, considèrent que l'existence d'un ferment hémolytique sécrété par la paroi des vaisseaux est invraisemblable.

Hayem dans deux observations n'a pas retrouvé les caractères signalés par Erlich et pense que la destruction des globules rouges se fait *in vitro*. D'ailleurs, dit-il, si l'hémoglobinhémie précédait l'hémoglobinurie, la coloration du sérum devrait toujours être plus accusée au moment des accès que dans leur intervalle, c'est ce qui n'a pas toujours lieu; il y a plus, dans plusieurs examens le sérum s'est montré plus coloré en dehors de la crise.

Quand d'autre part, dit Hayem, on abandonne à lui-même du sang pris au cours d'un accès et qu'on le laisse quelques heures dans une éprouvette, on s'aperçoit que le sérum présente une coloration d'autant plus claire qu'on examine une couche plus éloignée du caillot. A son contact même le sérum acquiert une coloration rouge cerise, plus loin de lui, au voisinage des parois du tube, la teinte se rapproche assez sensiblement de la normale. Lorsqu'on agite le tube quatre heures après y avoir versé le sang, le caillot central se redissout en totalité, ce qui ne s'observe, dit-il, dans aucune maladie, et le mélange prend une teinte rouge uniforme.

Ce phénomène si curieux de la *redissolution du caillot*, s'il n'a aucune signification sur la production de l'hémoglobinhémie, démontre que le sang est altéré et que la modification se fait surtout sentir sur les matières albuminoïdes qui concourent à la formation de la fibrine. Le plasma recueilli dans l'intervalle des accès jouit encore de la propriété de dissoudre les globules *in vitro*, mais à un degré beaucoup moindre qu'au moment de leur production. Cette dissolution ne se fait pas, suivant Hayem, dans le sang circulant, mais au niveau du rein. L'hémoglobinhémie n'est donc qu'apparente.

Nous croyons que pour tout esprit non prévenu les expériences si instructives d'Hayem démontrent au premier chef que, chez les malades atteints d'hémoglobinurie paroxystique, il y a une altération profonde du sang et le phénomène de la *redissolution du caillot* prend pour nous une valeur considérable, rapproché qu'il est de l'état *laqué rouge cerise* découvert par Erlich.

A la théorie de l'hémoglobinhémie, Murri oppose une *théorie nerveuse et vasomotrice*.

La condition essentielle de la maladie consisterait, d'après l'auteur, dans une *infériorité de résistance des organes hématopoiétiques* vis-à-vis du froid et peut-être aussi de l'acide carbonique en excès. Il y faudrait joindre comme facteur indispensable une *irritabilité particulière des centres nerveux vaso-moteurs*. Ces deux conditions seraient *congénitales*.

Sous l'influence du froid les vaisseaux se dilateraient, le sang ralenti dans sa marche deviendrait plus riche en acide carbonique, d'où la destruction des globules les moins résistants. Ces deux actes morbides ne marcheraient pas toujours parallèlement, puisque le ralentissement circulatoire pourrait être très marqué sans entraîner nécessairement la fragmentation des globules, tandis que dans d'autres circonstances, avec un ralentissement faible, l'hématolyse serait prédominante.

L'hémoglobinurie paroxystique dépendrait uniquement des troubles nerveux

(1) MANNABERG ET DONATH. Sur l'hémoglobinurie paroxystique. *Arch. f. klin. Med.*, 1899, p. 65.