

pelle toujours la teinte brun grisâtre. Cet aspect est tellement spécial que déjà Frerichs le considérait comme pathognomonique de la mélanémie. La pigmentation chez les paludéens est uniformément répandue sur tout le corps et non disposée en plaques, elle n'envahit jamais les muqueuses (Charcot). S'il restait le moindre doute, il faudrait extraire un peu de sang par piqûre et rechercher les granulations pigmentaires, ou même l'un des stades des hématozoaires de Laveran.

Le diagnostic de la *mélanodermie phtiriasique*, *maladie pseudo-bronzée*, *maladie des vagabonds*, qui se confondent avec elle, présente un certain intérêt, bien qu'elle soit presque toujours facilement reconnue. Cette coloration, parfois très foncée, est plus intense sur le tronc, l'abdomen et les membres inférieurs, que sur les parties découvertes, tête, mains, cou, le plus souvent exempts de pigmentation.

Dans la maladie d'Addison, au contraire, la localisation du pigment est toute différente, occupant les régions exposées à l'air et les membres au niveau des jointures du côté de la flexion. Dans la *mélanodermie phtiriasique*, la peau est souvent rugueuse, épaissie, jamais lisse ni souple; elle porte des traces de grattage avec éruptions diverses; le pigment peut être enlevé par l'ongle. Enfin, la *mélanodermie parasitaire* est curable et peut disparaître entièrement. Dans la *maladie bronzée*, le pigment siège dans le corps muqueux de Malpighi et non dans l'épiderme, il ne cède ni aux lavages, ni au grattage, ni aux soins hygiéniques.

Peut-être pourrait-on confondre la *mélanodermie phtiriasique* avec la *maladie bronzée* lorsqu'il s'y joint la faiblesse et la cachexie de misère si fréquente chez les gens d'un certain âge, mais il est possible de constater que dans la *mélanodermie parasitaire* les démangeaisons sont incessantes.

On donnait autrefois comme caractère distinctif de premier ordre dans la phtiriasie la non-pigmentation des muqueuses. Deux observations de Thibierge⁽¹⁾ démontrent que les taches pigmentées de la bouche s'observent dans la *mélanodermie phtiriasique*; des faits du même genre ont été signalés par Besnier et Chauffard; certaines des observations de Greenhow appartiennent à cette catégorie. Malgré tout, l'étude attentive des lésions cutanées permet d'établir le diagnostic.

On peut avoir à se prononcer sur le diagnostic de *pellagre* caractérisée du côté de la peau par une coloration noire, marquée surtout au niveau des parties exposées aux rayons solaires, s'accompagnant de vertiges, de douleurs vagues, de céphalalgie, de douleurs abdominales. Bientôt, survient un épuisement progressif avec amaigrissement, abattement moral et tendance au suicide. La *pellagre* procède par poussées au printemps, elle est endémique dans certains pays. La *mélanodermie* qui l'accompagne est précédée de rougeur de la peau avec gonflement, cuisson et démangeaison très intenses, puis l'épiderme durcit, prend un aspect rugueux, une teinte gris sale ou brunâtre, se fendille en petites lamelles, s'exfolie lentement en laissant à la surface une apparence lisse unie et une coloration rouge qui persiste (Fabre). Ce sont là les signes de l'érythème pellagréux. La bouche, la langue et le pharynx ne sont nullement pigmentés, tout au contraire d'une pâleur livide, quelquefois d'un rouge vif.

(1) THIBIERGE. Deux cas de *mélanodermie* avec pigmentation de la muqueuse buccale. *Soc. méd. des hôp.*, 1891.

même excoriés. La maladie s'accompagne presque toujours de diarrhée et de boulimie, tandis que dans la *mélanodermie addisonienne* la constipation est la règle et l'anorexie souvent absolue.

Des études récentes nous ont fait connaître une variété nouvelle de *mélanodermie* qui a beaucoup d'analogies avec la coloration bronzée de la maladie d'Addison, en rapport avec la *cirrhose hypertrophique pigmentaire* du diabète sucré décrite par Hanot et Chauffard, Letulle, Brault et Galliard, Hanot et Schachmann, Barth, Saundby et depuis par bien d'autres. D'ailleurs nous savons aujourd'hui que l'histoire clinique des cirrhoses pigmentaires s'est notablement étendue puisqu'elles ont été signalées, en dehors du diabète, dans l'alcoolisme (Letulle), que le foie soit hypertrophié ou atrophié (Brault).

La pigmentation du foie s'observe également avec ou sans cirrhose dans un grand nombre d'états cachectiques (tuberculose, cancer, etc.).

Le pigment trouvé en pareille circonstance est un pigment ferrugineux et diffère, par conséquent, de celui trouvé dans la maladie d'Addison.

Dans le diabète bronzé on n'a pas signalé la pigmentation des muqueuses ni les taches plus sombres formant un piqueté irrégulier comme on le voit au cours de la cachexie surrénale.

On n'éprouve aucune difficulté à diagnostiquer les syphilides pigmentaires, les ictères plus ou moins noirs, les pseudo-mélanodermies produites par l'absorption de sels d'argent ou de sels d'aniline, les pigmentations arsenicales et tant d'autres modifications du tégument qui ont été bien à tort rapprochées de la maladie d'Addison. Toutes ces affections se présentent avec un cortège de symptômes tels, qu'il est impossible de rester dans le doute.

Il suffit de signaler également les taches brunes de la sclérodémie et les formes maculeuses de la lèpre.

Anatomie pathologique. — Les premiers travaux d'ensemble consacrés à la maladie d'Addison enregistrent des lésions nombreuses et variées dans les glandes surrénales (Martineau, Jaccoud, Ball). A cette époque, on ne savait pas encore reconnaître, sous ses aspects multiples, l'influence prépondérante de la tuberculose. Cependant il est certain que, dans la très grande majorité des cas, les altérations trouvées dans les capsules ressortissaient à cette maladie. Les dépôts scrofuleux, les collections puriformes, les transformations graisseuses et calcaires, les atrophies, avec induration, les hypertrophies, les inflammations chroniques isolées ou réunies aux altérations précédentes sont en effet, sous des formes variées, l'expression du processus tuberculeux.

Habituellement, les capsules surrénales sont augmentées de volume et de poids, irrégulièrement bosselées sur leurs faces et leurs bords, adhérentes aux parties voisines par des tractus fibreux ou par un tissu rempli de granulations. De couleur gris jaune uniforme, elles sont souvent marbrées de blanc et de jaune franc. Cette disposition est plus apparente lorsque les tubercules font saillie à la surface de l'organe.

Sur les sections longitudinales, les tubercules apparaissent aux différents degrés de leur évolution, tantôt confluents, jaunâtres au centre et secs à la coupe, quelquefois ramollis. Certaines parties de glande peuvent être respectées, mais souvent la transformation est totale. Dans ce cas, la périphérie des capsules est encadrée par la membrane d'enveloppe épaissie, l'organe est

occupé dans toute sa masse par deux ou trois blocs jaune soufre, de la grosseur d'une noisette à une petite noix, c'est l'état caséux sec si fréquemment observé dans les ganglions. On y rencontre aussi, au lieu de gros tubercules massifs, des cavités remplies d'un pus bien lié, homogène, sans odeur. Les parois de ces petites poches sont dures, et forment à la collection purulente une véritable coque d'enkystement.

Les différents états d'inflammation ou d'induration chronique des glandes surrénales représentent quelquefois les seules lésions appréciables. C'est qu'en effet, les tubercules subissent ici, comme dans les autres organes, une résorption partielle ou complète, laissant à la place qu'ils occupaient une zone épaissie de tissu fibreux incrustée ou non de sels calcaires. Pour reconnaître la

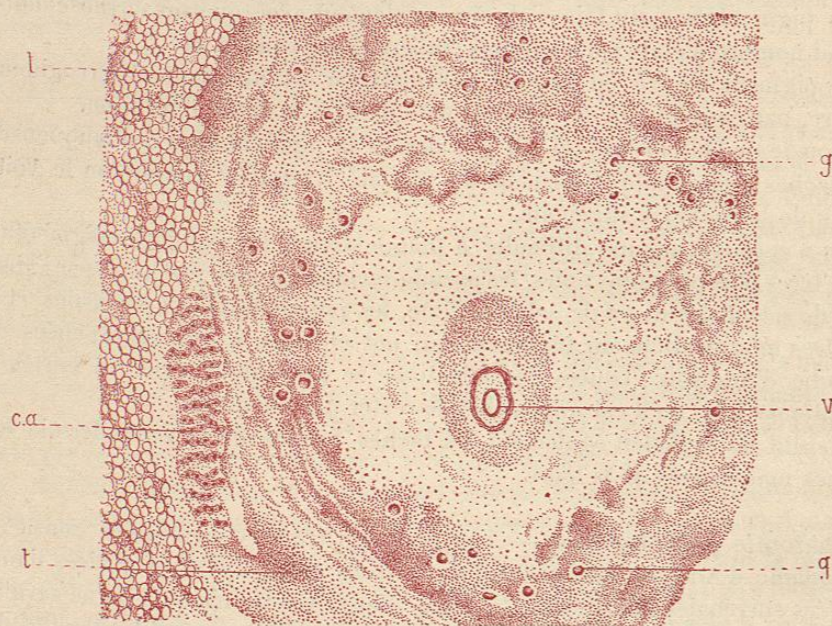


FIG. 69. — Coupe d'une capsule surrénale tuberculeuse (d'après un dessin de Letulle).

La figure représente un gros tubercule congloméré complètement caséifié au centre où se trouve une veine V. A la périphérie, l'infiltration tuberculeuse t, t contient un très grand nombre de cellules géantes g, g disséminées assez régulièrement dans toute la masse.

Sur le côté gauche, on retrouve un vestige de la capsule surrénale c.a et le tissu adipeux contigu. Cette figure montre que, contrairement à ce qui a été avancé par certains auteurs, la constitution du tubercule est ici la même que dans tous les organes et que les cellules géantes n'y sont pas exceptionnelles.

nature tuberculeuse de ces altérations, l'examen microscopique est indispensable; on ne peut donc s'étonner que sous le nom d'*induration*, d'*inflammation chronique* et d'*atrophie* ces modifications profondes de la glande aient été longtemps distraites de la tuberculisation surrénale. Cornil et Ranvier, précédés par Rokitansky et suivis dans ces derniers temps par Alezais et Arnaud, ont accepté cette manière de voir.

Quand les tubercules sont nombreux et confluent, ou que la glande se trouve complètement transformée, la structure des capsules n'est plus reconnaissable; mais, si les granulations sont peu nombreuses, on distingue facilement encore les deux substances inégalement atteintes, la tuberculose prédominant tantôt dans l'écorce, tantôt vers le hile de l'organe.

Certains auteurs, Sanderson, Dickinson, Wilks avaient indiqué une *dégénérescence spéciale*, *demi-transparente*, distincte des lésions tuberculeuses. Au contact de l'air les parties qui en sont atteintes changeraient de coloration: de grises et semi-transparentes elles deviendraient plus vives et même rosées.

Or, ces modifications d'aspect et de couleur s'observent dans toutes les infiltrations tuberculeuses récentes, comme on peut le constater dans la plupart des organes, en particulier dans les ganglions tuberculeux. Il est cependant difficile de reconnaître au premier abord certains états translucides de la substance capsulaire d'avec la dégénérescence amyloïde associée à la tuberculose de l'organe, ou évoluant en dehors d'elle. On sait, d'après Virchow, que la transformation amyloïde des capsules surrénales est une des dégénérescences les plus fréquemment observées au déclin des tuberculoses, des suppurations prolongées et de certaines cachexies. Mais, les réactions chimiques qui lui sont propres permettront de la différencier immédiatement.

Par cette relation sommaire, on peut juger que la tuberculisation des capsules surrénales offre toute la gamme des lésions provoquées par le tubercule dans la plupart des autres appareils, que par conséquent, au point de vue histologique, il n'y a pas lieu de s'y appesantir, les granulations disséminées, la caséification, la suppuration et l'infiltration calcaire s'y montrant tour à tour. Il serait plus important d'établir la proportion des faits dans lesquels la destruction tuberculeuse des capsules surrénales est complète, et la série inverse des observations où une partie notable de ces glandes a été respectée. Nous verrons bientôt l'importance de cette remarque.

En même temps que l'infiltration tuberculeuse circonscrite ou diffuse des capsules surrénales, on observe assez fréquemment des lésions de voisinage. L'organe hypertrophié adhère aux parties les plus proches par un tissu d'inflammation chronique et de tubercules plus ou moins confluent. Ces lésions sont plus marquées du côté droit, par suite des rapports de la capsule avec la face inférieure du foie.

Les *filets nerveux* qui unissent la glande surrénale aux ganglions semi-lunaires, les *ganglions* eux-mêmes et les principales branches du sympathique abdominal peuvent être altérés. Martineau, partisan déclaré de la théorie nerveuse, avait en vain cherché dans les 88 observations qu'il cite, la confirmation de ses vues; un seul fait dû à Monro (obs. XXXIX) contient l'indication d'une hypertrophie des filets sympathiques et du petit splanchnique. Jaccoud et Ball réunissent plusieurs cas d'atrophie des ganglions semi-lunaires, du plexus solaire et des nerfs qui en dépendent, puis d'autres faits d'hypertrophie des ganglions avec vascularisation notable des nerfs.

De pareils documents sont d'un bien faible poids, si l'on met en regard 7 observations où les lésions nerveuses furent recherchées avec le plus grand soin, mais sans résultat: faits de Thomson, Child, Chatin, Martineau, Habershon, Hayem, Guérmonprez.

Beaucoup plus près de nous et se fondant sur l'examen attentif de 49 observations, Alezais et Arnaud (1) montrent que, dans 12 d'entre elles, les nerfs et les ganglions sympathiques ont été reconnus sains; dans les 37 autres, on devait rester sur la réserve, d'autant que l'examen microscopique n'avait pas

(1) H. ALEZAIS et F. ARNAUD. Étude sur la tuberculose des capsules surrénales et ses rapports avec la maladie d'Addison. *Revue de méd.*, 1891.

été fait. Ce relevé comprend les observations anciennes d'Addison, de Schmidt, de Van Andel, celles plus récentes contenues dans l'important mémoire de Greenhow et les intéressants travaux de v. Kahlden et de Lancereaux.

Néanmoins, le gonflement des troncs nerveux avec forte hyperémie de leur gaine, l'adhérence des ganglions semi-lunaires aux capsules surrénales par l'intermédiaire d'un tissu d'inflammation chronique, l'induration parfois constatée de ces ganglions, indiquent que la partie la plus importante du sympathique abdominal peut être envahie par les mêmes lésions qui ont détruit les capsules.

Presque toujours, ces altérations du système nerveux coexistent avec la transformation fibro-caséuse des glandes surrénales, il est exceptionnel de les voir isolées : cependant plusieurs observations de Jurgens démontrent qu'il peut en être ainsi. Sur 21 autopsies de maladie d'Addison, l'auteur aurait toujours trouvé une dégénération grise des nerfs splanchniques, mais parfois les capsules étaient intactes. Dans trois autres faits, l'un de Semmola, le deuxième de Raymond (1), le dernier qui nous est personnel (2), l'intégrité des capsules paraissait absolue et les altérations principales portaient sur l'un des ganglions semi-lunaires. Déjà, peu de temps après Addison, on avait publié des observations de mélanodermie en dehors de toute lésion capsulaire, mais sans chercher à vérifier l'état des filets sympathiques et des ganglions. Certaines observations de Greenhow appartiennent à cette dernière catégorie.

On voit, d'après ce qui précède, que, dans la maladie d'Addison, aucune lésion n'est constante, ni du côté des glandes, ni du côté du système nerveux. Si, dans presque tous les cas de mélanodermie, les capsules surrénales sont atteintes de tuberculose, la réciproque est loin d'être vraie. En effet, d'après Alezais et Arnaud, dans la moitié des cas de tuberculose capsulaire, la teinte bronzée fait défaut, et, comme d'autre part les lésions des ganglions semi-lunaires et des filets sympathiques sont souvent négligeables, on doit, suivant eux, chercher une autre explication des phénomènes observés.

D'un autre côté, lorsque la maladie d'Addison se complète par l'apparition de la mélanodermie, il arrive que les lésions ne sont ni bilatérales, ni symétriques. Greenhow a relevé 6 observations où une seule des capsules était atteinte : Lancereaux a publié un fait semblable. Dans le mémoire d'Alezais et Arnaud se trouve une observation non moins importante et très explicite dans laquelle le syndrome clinique de la maladie d'Addison existait avec une lésion très limitée d'une seule capsule, sans altérations importantes du plexus solaire, ni des gros ganglions sympathiques. La tuberculisation était limitée au tiers postérieur de la capsule droite, au tissu vasculo-nerveux qui entoure la capsule en ce point et aux ganglions péricapsulaires assez nombreux dans cette région.

C'est à cette dernière modification du système nerveux que les auteurs précités attribuent la plus grande part dans la production de la maladie d'Addison. Il paraît en effet démontré que la destruction plus ou moins avancée des capsules surrénales ne saurait seule rendre compte de l'apparition de la mélano-

(1) F. RAYMOND. Un cas de maladie d'Addison avec intégrité des capsules surrénales et altérations scléreuses de l'un des ganglions cœliaques. *Soc. méd. des hôp.*, 1892.

(2) A. BRAULT et E. PERRUCHET. Maladie d'Addison sans lésions apparentes des capsules surrénales; tubercule accolé au ganglion semi-lunaire droit. *Sem. méd.*, 1892.

dermie. Si par contre la périphérie des capsules est atteinte, la coloration spéciale de la peau ne tarde pas à se montrer. La condition organique suffisante pour provoquer l'apparition et la succession des symptômes cardinaux de la maladie, serait l'altération des ganglions nerveux sympathiques compris dans l'enveloppe fibreuse des glandes ou accolés à leur face externe. L'altération des ganglions nerveux péricapsulaires étant indispensable à la production de la maladie bronzée, on comprend que les capsules surrénales puissent être complètement infiltrées de matière tuberculeuse sans qu'il en résulte aucun trouble du côté de la peau.

Pigmentation. — Si l'on pratique des coupes histologiques au niveau des



Fig. 70. — Coupe pratiquée au niveau d'une plaque buccale après durcissement par l'alcool et montée directement dans la glycérine sans coloration (grossissement de 80 diamètres).

ep, épiderme dont la couche profonde est nettement pigmentée. Dans certains points on pourrait croire qu'il existe plusieurs assises de cellules contenant du pigment, mais cette disposition n'est due qu'à l'obliquité de la coupe.

t, tissu conjonctif incolore de la partie superficielle du derme.

c, c, chromoblastes chargés de pigment, très nombreux au voisinage de l'épiderme.

plaques pigmentaires du cou, du thorax ou des taches plus rares observées sur les muqueuses, les résultats obtenus sont identiques.

Soit par exemple, pour faciliter la description, une plaque buccale représentée fig. 70.

La répartition du pigment s'y trouve inscrite avec la plus grande netteté. Les cellules profondes du corps muqueux de Malpighi sont presque toutes chargées de granulations noires. La ligne formée par les granulations dessine au-dessus du derme un feston très nettement découpé. On voit que le pigment n'occupe pas les cellules des assises supérieures.

On observe de plus dans la partie du derme sous-jacente un très grand nombre de cellules pigmentées. Vues à un fort grossissement, ces chromoblastes ne se distinguent guère par leur forme des cellules du tissu conjonctif ambiant.

Nous avons toujours trouvé qu'il y avait un rapport constant entre le nombre des chromoblastes et le degré de pigmentation de la partie profonde du corps muqueux de Malpighi. Faut-il en conclure que le pigment est apporté aux cellules malpighiennes par les chromoblastes et que ces cellules sont inca-

pables d'élaborer la matière pigmentaire? Nous ne saurions l'affirmer bien qu'il y ait quelque apparence pour qu'il en soit ainsi.

Bornons-nous à dire que le pigment des chromoblastes ainsi que celui de l'épithélium sus-jacent ont les mêmes réactions chimiques étant formé de mélanine, c'est-à-dire ne présentant pas la réaction ferrugineuse. Si l'on fait agir sur les coupes le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique dilué même en répétant plusieurs fois l'expérience, le pigment se montre réfractaire.

La coupe représentée (fig. 70) a été soumise à cette double réaction. Elle a conservé sa coloration naturelle comme avant l'essai des réactions chimiques et se trouve maintenue dans la glycérine avec sa teinte normale sans addition d'aucune matière colorante. Les mêmes réactions chimiques se retrouvent sur toutes les productions pigmentaires addisoniennes.

Le pigment de la maladie d'Addison se présente donc à nous avec les propriétés histo-chimiques des pigments dits de formation ou d'élaboration cellulaire pour les opposer aux pigments de destruction (pigments ferrugineux) que nous avons étudiés à propos de l'hémoglobinurie. (Voir chap. IX, fig. 22.)

En somme, la lésion représentée dans la figure 70 n'est que l'exagération d'une disposition normale, il y a simplement hyperpigmentation comme dans la peau du nègre, comme autour du mamelon, de la marge de l'anus, du scrotum et des follicules pileux des poils très foncés. Dans toutes ces régions on trouve en même temps que la pigmentation épidermique un nombre important de chromoblastes dans la partie la plus superficielle du derme.

Cet ensemble de faits nous permet de dire que le pigment addisonien est un pigment d'élaboration protoplasmique beaucoup plus abondant qu'à l'état normal, mais n'ayant aucun rapport avec les pigments d'infiltration consécutifs à la destruction des globules sanguins. Ehrmann⁽¹⁾ a présenté récemment des arguments presque identiques. Nous dirons encore, à l'appui de cette théorie, que, lorsque des nodules de sarcome mélanique avoisinent la peau, on observe du côté de l'épiderme des modifications analogues à celles qui caractérisent l'hyperpigmentation addisonienne.

Quant au mécanisme régulateur de cette hypergenèse pigmentaire, nous y avons déjà fait allusion et nous savons que jusqu'à présent aucune explication satisfaisante n'en a été fournie.

Pathogénie. — Malgré l'intérêt de ces dernières recherches, nous ne sommes guère en mesure de trancher la question toujours pendante au sujet de la pathogénie de la maladie d'Addison : est-elle la conséquence d'une destruction des capsules surrénales, théorie de l'insuffisance capsulaire, ou la manifestation d'un trouble profond du système nerveux sympathique? Il est utile de résumer les arguments favorables ou contraires à chacune des deux théories.

Dès son premier mémoire, Addison faisait quelques réserves sur la lésion des capsules. « Toutes les fois, dit-il, qu'il existe avec l'ensemble de symptômes que nous avons énumérés, la coloration spéciale de la peau, il y a plus que présomption d'une maladie et surtout d'une affection maligne et incurable des capsules. » Mais il reconnaît bientôt qu'il existe des faits où les capsules sont altérées sans que les symptômes caractéristiques de la maladie aient existé. A

⁽¹⁾ EHRMANN. Les lésions histologiques de la peau dans la maladie d'Addison. *Soc. de méd. de Vienne*, 1901.

ce moment, il considère la lésion organique des glandes surrénales comme un élément de la maladie et la place au même rang que la tuméfaction de la rate dans l'impaludisme et l'engorgement des plaques de Peyer dans la fièvre typhoïde.

Trois ans après, Addison modifie sensiblement sa manière de voir : « Tout en pensant que, dans certains cas, il est impossible de ne pas considérer les altérations de couleur subies par le malade comme le résultat de la lésion des capsules, et probablement de cette lésion seulement, nous savons toutefois que ces organes sont très voisins du plexus solaire et des ganglions semi-lunaires, et sont même en contact avec ces parties qui leur envoient un grand nombre de nerfs; qui peut dire quelle influence le contact de ces organes malades peut avoir sur ces grands centres nerveux, et quelle part ces effets secondaires peuvent prendre dans la production des troubles de la santé générale et des autres symptômes observés? »

Dès ce moment, le problème est posé, et c'est autour de ces deux hypothèses que gravitent les opinions émises jusque dans ces derniers temps.

La théorie de l'insuffisance capsulaire contemporaine des premières observations d'Addison fut affirmée d'une façon exclusive par Hutchinson et acceptée en France par Trouseau, Lasègue, Féréol, Laguille. Elle parut recevoir une éclatante confirmation par les expériences de Brown-Séguard. D'après cet auteur, les capsules surrénales sont indispensables à la vie, leur ablation est toujours suivie de la mort des animaux dans un assez bref délai.

Gratiolet, Philippeaux contestèrent la validité de ces expériences, attribuant la mort à la péritonite et à l'hépatite consécutives à l'opération. Gourfein⁽¹⁾ a montré depuis que les objections de Gratiolet, Philippeaux n'ont pas grande valeur, car en traumatisant le péritoine, ainsi que les viscères éloignés de la capsule et les filets nerveux, mais laissant les capsules intactes, on ne reproduit aucun des accidents signalés par Brown-Séguard. Harley pensait que les accidents devaient être rapportés à l'ébranlement produit sur les ganglions semi-lunaires au moment de l'extirpation des glandes.

Dans un travail postérieur, Brown-Séguard maintint ses conclusions; l'issue fatale est d'autant plus rapide que l'ablation a été complète, d'ailleurs la suppression graduelle de la glande est toujours suivie de mort. Une des propriétés principales de ces organes consisterait donc à détruire une substance douée de la faculté de se transformer en pigment; les capsules supprimées, cette transformation s'effectuerait assez vite, et la matière pigmentaire s'accumulerait dans le sang.

A la suite d'expériences contradictoires, Martin-Magron, Berruti, Chatelain, M. Schiff acceptèrent les conclusions de Gratiolet, de Philippeaux et de Harley, touchant le mécanisme de la mort (complications opératoires); d'ailleurs, à la suite de l'ablation des capsules les animaux ont pu survivre pendant des mois (Martin-Magron et Chatelain).

Cette question semblait tomber dans l'oubli lorsque des travaux récents sont venus lui rendre un véritable intérêt. Dans une série d'expériences, Abelous et Langlois⁽²⁾ ont cherché à établir que les capsules surrénales sont indispensables

⁽¹⁾ *Revue de la Suisse romande*, 1896.

⁽²⁾ E. ABELOUS et P. LANGLOIS. Recherches expérimentales sur les fonctions des capsules surrénales de la grenouille. In *Arch. de phys.*, 1892.