



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

ANNÉE SCOLAIRE
1922-1923

THÈSE

N° 20

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 11 Mai 1923, à 5 heures

PAR

MANIEZ (Maurice-Fidèle-Joseph)

Né le 28 Mars 1897, à BEUVRY (Pas-de-Calais)

L'Anémie pernicieuse

dans la

tuberculose des organes hématopoiétiques

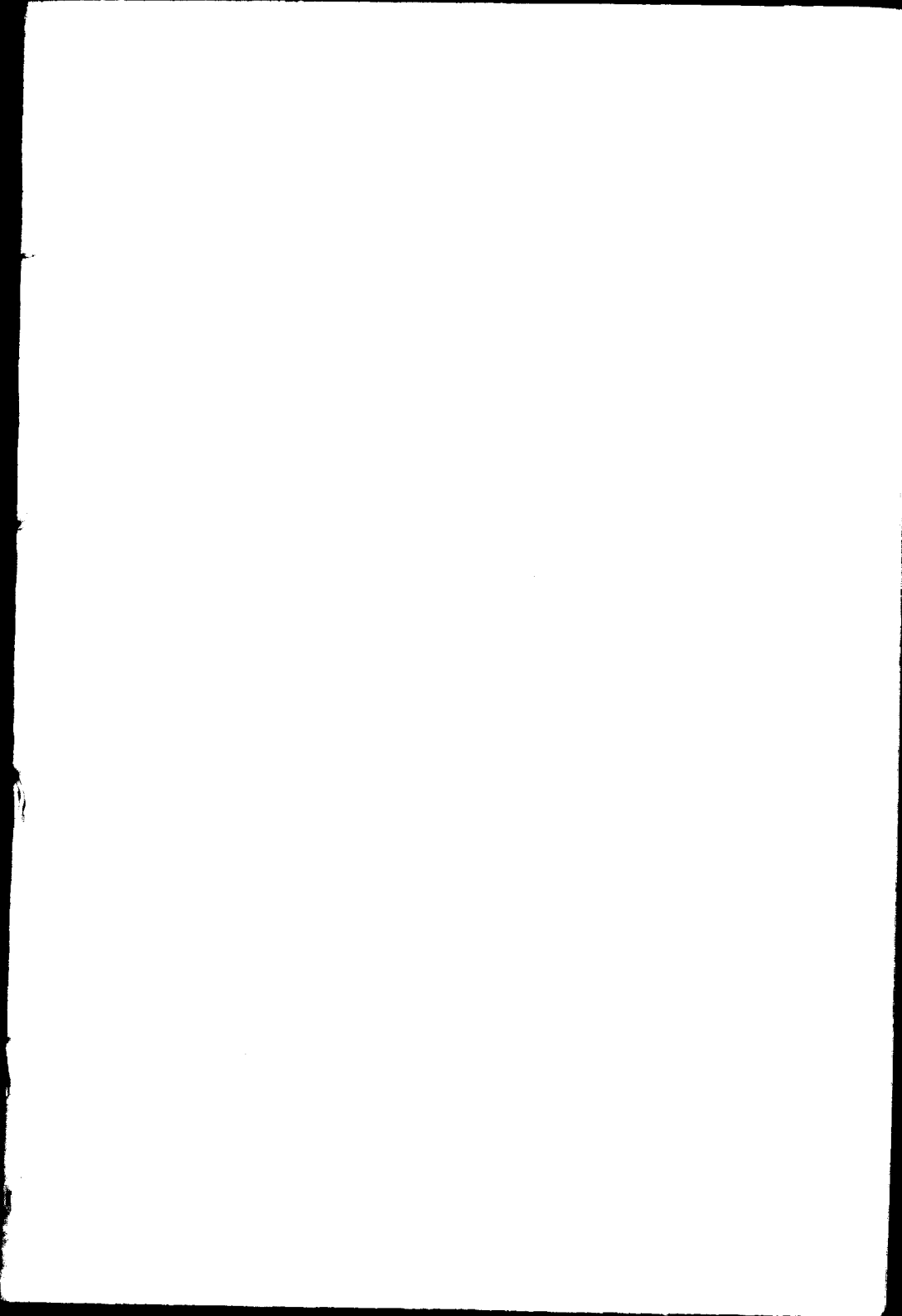
*Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées
sur les différentes parties de l'enseignement médical*

Président de la thèse : M. COMBEMALE

Suffragants : { MM. BRETON
MINET
DUHOT

imp. LEBLANC & DURANT
204, rue Solférino
LILLE





ANNÉE SCOLAIRE
1922-1923

THÈSE

N° 20

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 11 Mai 1923, à 5 heures

PAR

MANIEZ (Maurice-Fidèle-Joseph)

Né le 28 Mars 1897, à BEUVRY (Pas-de-Calais)

L'Anémie pernicieuse

dans la

tuberculose des organes hématopoiétiques

*Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées
sur les différentes parties de l'enseignement médical*

Président de la thèse : M. COMBEMALE

Suffragants : MM. BRETON
 MINET
 DUHOT

IMP. LEBLANC & DURANT
104, rue Solférino
LILLE



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. P. CHARMEIL (*, I. §). — **Assesseur :** M. GÉRARD E. (*, I. §)

Clinique médicale MM. LEMOINE (*, I. §), professeur
COMBEMALE (O. *, I. §, M), id.
GAUDIER (*, I. §), id.
LAMBRET (O. *, I. §), id.
CHARMEIL (*, I. §), id.
BUE (*, I. §), id.

Clinique chirurgicale
Clinique des mal. cutanées et syphilit.
Clinique obstétricale
Pathologie interne et expérimentale et
Clinique des maladies de l'appareil
digestif

SURMONT (*, I. §), id.

Pathologie externe et Clinique des
maladies des voies urinaires

POTEL (*, I. §), id.

Anatomie pathol. et Pathol. générale.

CURTIS (*, I. §), id.

Hygiène et Bactériologie.

BRETON (*, I. §), id.

Physiologie

DUPOIS (I. §), id.

Anatomie

DEBIERRE (*, I. §), id.

Histologie.

LAGUESSE (*, I. §), id.

Chimie minérale et Toxicologie

VALLÉE (I. §), id.

Chimie organique

LAMBLING (*, I. §), id.

Physique médicale

DOUMER (*, I. §), id.

Matière médicale et Botanique

FOCKEU (*, I. §, I. §, I. §), id.

Pharmacie et Pharmacologie

GÉRARD (Ernest), (*, I. §), id.

Zoologie médicale et pharmaceutiq }

VERDUN (*, I. §, I. §), id.

Accouchements et Hygiène de la pre-
mière enfance

PAUCOT (A. §), Professeur
professeur

Clinique chirurgicale infantile et or-
thopédie.

LE FORT (O. *, I. §, O. *), id.

Clinique psychiatrique

RAVIART (*, I. §), id.

Clinique médicale infantile

CARRIÈRE (*, I. §), id.

Thérapeutique

MINET (I. §), id.

Médecine opératoire.

VANVERTS (*, I. §), id.

Professeurs titulaires non pourvus de chaire

MM. BÉDART (O. *, I. §, I. §), GÉRARD (Georges), (I. §, I. §), INGELRANS (I. §),

Cours complémentaires

Clinique ophtalmologique MM. GÉRARD (G.), (I. §, I. §) Chargé du Cours

Clinique des maladies du syst. nerv. INGELRANS (I. §), id.

Clinique oto-rhino-laryngologique DEBETRE (M.), (*, I. §, A. §), id.

Crénothérapie & Climatothérapie. PIENRET René (A. §), id.

Médecine légale LECLERCQ (*, I. §), id.

Chimie analytique POLONOWSKI, (*, A. §), id.

Physique pharmaceutique SONNEVILLE (A. §), id.

Parasitologie. DUHOT, id.

Déontologie BERTON (*, I. §), id.

Doyens honoraires MM. DE LAPERSONNE (*, I. §), COMBEMALE (O. *, I. §, M).

Professeurs honoraires : MM. MONTEZ (O. *, I. §), MORELIE (I. §), CALMETTE

(C. *), LESCŒUR (I. §), BAUDRY (*, I. §, I. §), DUBAR (O. *, I. §),

Agrégés en exercice

MM. DESCOMPS (I. §), DEBEYRE (*, I. §, A. §), PIERRET (A. §), LECLERCQ (*, I. §)

I. §, DESOIL (*, I. §), PELLISSIER (A. §), PAUCOT (A. §), DUHOT, GÉRARD M.

(I. §, A. §), MORVILLEZ, POLONOWSKI (*, A. §).

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui
seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs
et qu'elle n'entend y attacher aucune approbation ni improbation. (Décision de
la Faculté en date du 23 février 1878.)

A MON PERE
LE DOCTEUR E. MANIEZ

Médecin légiste
Juge de paix suppléant

A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A MA SŒUR & A MON BEAU-FRÈRE

A MADAME MAHÉE
& A MONSIEUR LE DOCTEUR A. MAHÉE

A LA MÉMOIRE
DE MES CAMARADES DE LA 72^e D. I.
Morts pour la patrie

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMBRET
(Externat juillet-décembre 1919).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRETON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MINET

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GÉRARD

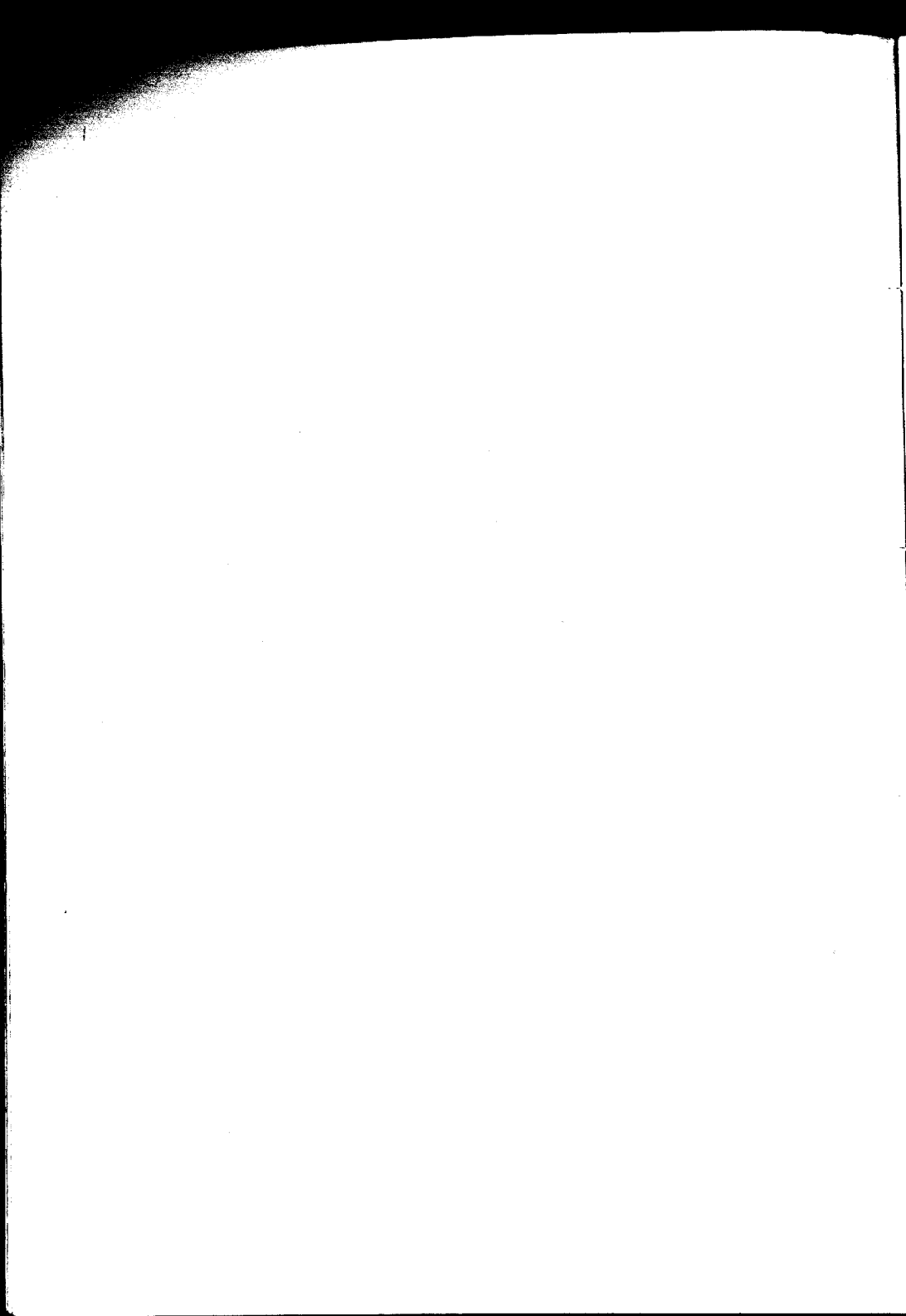
A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ DEBEYRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ M. GÉRARD

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ DUHOT

A MON MAITRE & PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR COMBEMALE

(La Charité, janvier-juillet 1920).



AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études médicales, il nous est une obligation très douce à remplir : celle d'exprimer toute notre reconnaissance aux maîtres dévoués qui, par leurs conseils, leurs exemples, leurs leçons et leur expérience nous ont aidé à suivre fidèlement le chemin que nous nous étions tracé et en ont aplani les difficultés.

Nous remercions tout particulièrement notre maître, M. le Professeur Combemale qui nous fait le grand honneur de présider cette thèse. C'est avec la plus grande amabilité qu'il nous a reçus dans son service de la Charité, où, au pavillon des typhiques, nous avons pu profiter de son enseignement clair et précis ; ses leçons au lit du malade ont puissamment contribué à notre formation médicale.

Nous adressons le témoignage de notre profonde gratitude à M. le Professeur Lambret qui nous a toujours accueilli avec une très grande bonté et sera toujours pour nous un maître admiré. Tout le temps que nous avons été externe dans son service, nous avons pu retirer de son enseignement un profit considérable.

A M. le Professeur Agrégé Duhot vont tous nos remerciements. Non seulement il a bien voulu, d'accord avec M. le Professeur Combemale, nous suggérer le thème de cette thèse, mais encore nous a-t-il aidé à l'élaborer par ses conseils éclairés.

Nous ne voulons pas quitter la Faculté sans remercier le Docteur Paul Crampon, médecin des hôpitaux, qui

fut pour nous un ami et dont pour cette thèse, nous n'avons eu qu'à nous féliciter de sa précieuse collaboration.

INTRODUCTION

Dans le service de M. le Professeur Combemale à la Charité, nous avons eu l'occasion de voir un malade qui fut l'objet d'une communication très documentée de M. le Professeur Agrégé Duhot, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 30 décembre 1921. Ce malade fut rapidement enlevé, au cours de l'évolution d'une tuberculose des organes hématopoïétiques et il nous a paru intéressant de faire une étude de la question. Tel est le but de notre thèse.

La tuberculose des organes hématopoïétiques en tant que lésion prédominante, sinon primitive, est rare ; on n'en relate que très peu de cas et elle ne fut jusqu'ici qu'une découverte d'autopsie ; aussi est-elle restée méconnue au cours de la pratique courante.

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il nous a semblé bon de rapporter quelques généralités sur l'anémie pernicieuse et d'en rappeler les étiologies admises jusqu'à ce jour. Nous envisagerons ensuite l'anémie pernicieuse dans la tuberculose en général et les hypothèses faites pour expliquer son apparition ; à leur appui nous avons résumé quelques-unes des observations les plus instructives, glanées parmi celles qui ont rapport à la question. Enfin, nous aborderons l'objet même de notre thèse.

Ce travail comprendra donc trois chapitres :

PREMIER CHAPITRE

Généralités sur l'anémie pernicieuse et son étiologie.

DEUXIÈME CHAPITRE

L'anémie pernicieuse dans la tuberculose en général.

TROISIÈME CHAPITRE

*L'anémie pernicieuse dans la tuberculose des oranges
hématopoïétiques*



CHAPITRE PREMIER

Généralités sur l'anémie pernicieuse et son étiologie

Depuis 1868, alors que Biermer, précédé en cela par les essais d'Andral, Trousseau, Addison, Lebert, venait de décrire comme une entité morbide, la forme d'anémie qui porte son nom, on a toujours considéré l'anémie pernicieuse comme un syndrome essentiellement caractérisé par une déglobulisation extrême, qui se produit en général d'une façon lente, progressive et continue. Toutefois, cette déglobulisation peut avoir des phases de rémissions, régresser même complètement et guérir. Nous insistons particulièrement sur ce point que, dans l'anémie pernicieuse, la déglobulisation est progressive et continue ; du fait que le nombre de globules est inférieur à 2.500.000, il ne faut pas en déduire aussitôt que l'on se trouve en présence d'une anémie pernicieuse. En effet, qu'un malade, au cours d'un ulcère stomacal, fasse une hématomèse, on pourra voir le nombre des globules rouges tomber à 1.500.000, sans que pour cela on dise qu'il est atteint d'anémie pernicieuse ; par contre, si au cours d'un ictère hémolytique, on voit progressivement baisser le nombre des hématies à 3.000.000, 2.500.000, 2.000.000 et même moins, on pourra, avec raison, diagnostiquer une anémie pernicieuse par ictère hémolytique.

Après les recherches de M. Hayem, de Malassez, les

travaux de Neumann, de Ehrlich, de Domici sur le rôle des organes hématopoïétiques, ceux de Pappenheim, Jolly, Vaquez et Aubertin sur la signification des altérations globulaires, l'étude des processus hémolytiques a nettement dominé. Actuellement, les travaux de Chauffard, de Widal et de leurs élèves ont démontré les modifications de la résistance globulaire et établi les rapports indiscutables qui existent entre l'hémolyse et certains ictères.

Rieux, dans son « Précis d'Hématologie et de Cytologie », lorsqu'il envisage la classification des anémies pernicieuses, constate qu'elles se présentent à l'analyse sous différents aspects, soit pathogéniques, soit anatomopathologiques, qui peuvent servir de base à leur classification. Toutefois, nous rangeant à sa méthode, nous envisagerons les anémies pernicieuses suivant la classification anatomique d'Ehrlich et dans chacune des formes entrevues, nous étudierons les modifications du sang et des organes hématopoïétiques et surtout les étiologies diverses des formes étudiées :

1° Dans les anémies pernicieuses, les cas orthoplastiques sont les cas les plus nombreux et ils ne sont, en somme, qu'une variété d'anémie simple exagérée en gravité. Un individu est victime d'un traumatisme (coup de couteau atteignant un vaisseau important, écrasement d'un membre) entraînant une hémorragie aiguë, une perte de sang d'un litre par exemple, la moelle osseuse est mise en demeure de fournir des éléments nouveaux en nombre excessif, et suivant l'expression de Rieux, elle est l'objet d'une « commande érythroblastique » trop forte. Elle produit donc des éléments normaux avec une telle hâte que ces normoblastes, au lieu de parcourir le cycle habituel, sortent de la moelle osseuse et passent dans le sang circulant. C'est à ce moment que la formule sanguine est anormale bien que le mode de réaction soit resté tout à fait normal. On

a appelé ce type d'anémie pernicieuse orthoplastique (Vaquez et Aubertin), ou normoblastique (Engel) ; c'est à cette variété que se rattachent les anémies hyporégénératives ou arégénératives de Pappenheim.

La diminution du nombre des hématies varie avec la cause de l'état anémique et la rapidité de la réparation ; toutefois, on voit rarement un chiffre inférieur à 1.000.000 d'hématies par millimètre cube. Les éléments globulaires sont déformés et de dimensions inégales ; il y a une accentuation marquée de la polychromatophilie, de l'anisocytose et surtout de la poïkilocytose. Les normoblastes sont en nombre généralement faible et vont de 0,5 à 7 % leucocytes. C'est exceptionnellement que l'on peut observer des mégalo blastes. La valeur globulaire est généralement égale à 1 du fait que la richesse globulaire en hémoglobine est diminuée en proportion de l'hypoglobulie elle-même. On observe une leucocytose polynucléaire et, dans certains cas, une réaction myéloïde (0,25 à 0,50 % leucocytes). La densité du plasma sanguin est diminuée, mais sa coagulation reste normale ainsi que la rétractibilité du caillot.

Parmi les organes hématopoïétiques, le seul qui présente des altérations est la moelle osseuse ; ces altérations ne sont ni fixes ni constantes. Si la moelle osseuse est totalement active, la moelle diaphysaire redevient rouge, quelquefois diffluente. Microscopiquement, on note la diminution et parfois même la disparition des vésicules adipeuses, l'augmentation du nombre des mégacaryocytes, la prolifération de tous les types cellulaires, mais surtout des cellules nucléées de la série hémoglobique. Il peut se produire aussi que la moelle osseuse ne soit pas complètement active, la réaction hématopoïétique n'est pas constatée dans la totalité du tissu médullaire ; elle reste confinée aux os plats et manque dans la moelle diaphyso-épiphysaire des os longs, dans laquelle on observe un tissu aplastique, où toute formation cellulaire

a disparu, à l'exception de quelques petits groupes d'hématies, de quelques rares normoblastes et de lymphocytes.

Les anémies pernicieuses orthoplastiques ne sont jamais primitives ! Elles reconnaissent toujours des causes apparentes dont les principales sont par ordre de fréquence : *les hémorragies, le cancer, la néphrite chronique*, on peut également rencontrer *toutes les infections microbiennes, la tuberculose, la syphilis et le paludisme*, mais c'est exceptionnel. Les hémorragies agissent du moment qu'elles sont abondantes et quelle qu'en soit la cause : épistaxis et hémoptysies à répétition, hémorragies de la délivrance, saignée par traumatisme, ulcère de l'estomac, ulcérations au niveau des plaques de Peyer au cours de la fièvre typhoïde, les altérations sanguines au cours des cirrhoses de l'ictère grave, l'accès de fièvre bilieuse hémoglobulinurique. Dans le cancer comme dans la néphrite chronique, les anémies sont généralement simples, parfois « orthoplastiques ». Toutefois, certains auteurs ont décrit une forme métaplastique de l'anémie cancéreuse, se basant sur la présence de mégalo blastes dans le sang de cancéreux très anémiés. Or, un seul signe comme la réaction mégalo blastique ne suffit pas à caractériser une anémie métaplastique, si tous les autres signes hématologiques sont ceux des anémies orthoplastiques.

Cliniquement, les anémies pernicieuses à forme orthoplastique peuvent évoluer favorablement, réserve faite de l'affection causale. C'est la réaction normoblastique qui en donne la signification pronostique, et celle-ci est d'autant plus rassurante que cette réaction est modérée (0,5 à 2, 5% leucocytes). Le pronostic s'assombrit beaucoup si elle est excessive (5 à 7% leucocytes).

2° Les anémies pernicieuses à forme métaplastique ou à réaction mégalo blastique sont moins fréquentes que les précédentes mais plus graves.

Cliniquement, Biermer les décrit sous le nom d'« anémie pernicieuse progressive idiopathique ». On trouve une aggravation des signes du type précédent et l'apparition d'éléments nouveaux et anormaux :

Le nombre des globules rouges est très diminué, le plus souvent inférieur à un million ; il est commun d'observer des chiffres de 600.000 et 500.000. En rapport avec cette hypoglobulie, on trouve une diminution de l'hémoglobine, cependant un peu inférieure, de sorte que la valeur globulaire est supérieure à l'unité. Les hématies sont pâles, leurs dimensions varient de 4 microns à 11 microns et même 15 microns. La poikilocytose est très considérable (hématies en raquette, en virgule, en navette). Les normoblastes sont en nombre assez grand mais moins considérable que dans le type ortho-plastique.

Les mégablastes généralement moins nombreux que les normoblastes, prennent cependant ici une prépondérance remarquable, car c'est surtout dans cette forme qu'on les observe. Les microblastes sont peu nombreux et, d'après Hayem, les hématoblastes seraient toujours diminués de volume. On trouve assez souvent de la leucopénie-lymphocytose, ce qui, d'ailleurs, aggrave le pronostic : pas d'éosinophiles et peu de myélocytes.

Le sérum sanguin conserve habituellement ses caractères normaux, mais le sang total a une densité diminuée (1040-1030). Il y a retard dans la coagulation du sang et le caillot est irrtractile, mais on ne peut donner à ce signe une valeur absolue, car Rieux a constaté la rétractilité du caillot, même aux dernières heures de la vie chez des malades atteints de maladie de Biermer.

Parmi les organes hématopoïétiques, c'est dans la moelle osseuse surtout que l'on trouve la représentation des modifications décrites ci-dessus. Elle est rouge sombre parfois diffluente. Les vésicules graisseuses ont disparu. On observe une néoformation cellulaire, où prédominent, à côté des normocytes et des normoblastes,

les grandes formes, c'est-à-dire les mégaloocytes et les mégaloblastes. A côté de ces cellules, la moelle osseuse renferme, mais en nombre inférieur, des leucocytes de la série myéloïde normale, mégacaryocytes, myélocytes, cellules d'aspect macro-lymphocytaire, cellules à noyau lobé, polynucléaires neutrophiles. Les éosinophiles sont très rares.

La rate reproduirait, dans certains cas, la même réaction normo-mégaloblastique, mais en général, elle se borne au rôle macrophage. De même que la rate, les ganglions lymphatiques et tout le système lymphatique restent en dehors des troubles hématopoïétiques.

L'étiologie de l'anémie métaplastique est assez obscure ; elle est l'apanage de l'âge adulte et de la vieillesse, plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Cependant on l'a rencontrée, fort rarement il est vrai, chez l'enfant de 10 ans, et plus rarement encore chez le nouveau-né et chez l'enfant âgé de moins de 10 ans. Les facteurs étiologiques nettement reconnus de l'anémie pernicieuse métaplastique sont : a) les grossesses fréquentes, rapprochées, aggravées par l'allaitement et le surmenage ; b) les hémorragies, métrorragies, épistaxis à répétition ; c) le paludisme laissé à lui-même ; d) l'ankylostome duodénal, le ténia, le botriocéphale ; e) la syphilis, le saturnisme, l'ictère ; f) le cancer de l'estomac, au cours duquel, ainsi que nous l'avons dit plus haut, certains auteurs et Lubarsch en particulier ont réuni des cas de syndrome métaplastique.

Très souvent, la cause directe de l'anémie pernicieuse métaplastique échappe aux investigations et l'on incrimine : a) la dégénérescence du système cardio-vasculaire ; b) la sclérose rénale, quoique à elle seule, elle paraisse insuffisante pour expliquer un tel désordre hématopoïétique ; c) des lésions du foie ; d) des lésions des centres nerveux ; e) des modifications organiques et fonctionnelles du tube digestif. La misère, le surmenage chronique et les privations sont des facteurs adjuvants de grande impor-

tance. Nous verrons aussi, dans les chapitres suivants, les rapports intéressants qui existent entre la tuberculose et l'anémie pernicieuse métaplastique.

Ce qui caractérise cette anémie, c'est son début généralement insidieux. Progressivement, les symptômes d'avord bénins s'aggravent et, lorsque l'anémie est devenue par trop excessive et que les malades se sentent au médecin, on peut observer : la pâleur cireuse de la peau et des muqueuses, l'œdème des extrémités, la faiblesse, la dyspnée, les vertiges, les troubles gastro-intestinaux, les souffles veineux du cou, les hémorragies des conjonctives et surtout de la rétine. Le pronostic est malheureusement toujours grave ; dans les cas où la cause déterminante avait été nettement et précocement diagnostiquée, on a pu obtenir des guérisons, mais la terminaison est de beaucoup plus souvent fatale. Même dans les cas de guérison, on doit faire toutes réserves pour l'avenir, car le malade conserve une grande fragilité globulaire et la rechute est funeste.

3^o L'anémie pernicieuse dite « aplastique », sans réaction hématopoïétique est fort rare. Selon l'expression d'Aubertin, elle ne présente « aucun des symptômes qu'on a attribués à l'anémie pernicieuse » et sa gravité est d'autant plus considérable que la moelle osseuse a cessé tout travail réparateur.

Le nombre des globules rouges est diminué dans une très forte proportion (500.000, 213.000 dans un cas cité par Ehrlich). Ni poikilocytose, ni polychromatophilie. Le diamètre globulaire moyen est un peu augmenté ; quant à la valeur globulaire, elle est tantôt inférieure, tantôt supérieure à l'unité. Mais ce qui constitue le fait intéressant et probant, c'est l'absence constante de globules rouges nucléés. Diminution du nombre des hématoblastes. Le caillot est irrtractile. Le chiffre des leucocytes tombe à 7.000 ou 8.000.

Les altérations dont est atteinte la moelle osseuse sont assez diverses : ou bien la moelle osseuse est jaune à

cause de la prédominance du tissu cellulo adipeux ; en effet, microscopiquement, on s'aperçoit que ce tissu a presque tout envahi, ne laissant entrevoir que quelques rares îlots de globules rouges adultes et de lymphocytes. Ceci constitue tout particulièrement la forme aplastique. Ou bien la moelle osseuse est rouge, mais à la coupe on ne voit que des lymphocytes de toutes tailles ; on est en quelque sorte revenu au tout premier temps de l'hématopoïèse. Ou bien encore, on s'aperçoit que la moelle osseuse est envahie par des formations néoplasiques.

Les conditions étiologiques et pathogéniques de l'anémie aplastique sont difficiles à établir et elle est loin de présenter la même autonomie qu'elle présente anatomiquement. On a constaté des anémies aplastiques consécutives à un état hémorragique manifeste, de nature vraisemblablement toxique ou toxi-infectieux : l'infection et l'intoxication agissent directement sur les organes hématopoïétiques et sont à la fois cause de la destruction globulaire et de l'arégénération sanguine. Ainsi que le dit Rieux, l'aplasie est la conséquence d'un double processus « hémophtisique » et « myéloptisique ». Observé surtout chez l'adulte, cet état anémique peut survenir aussi chez l'enfant. D'autres cas d'anémie aplastique sont caractérisés par l'hyperplasie lymphoïde dont la moelle osseuse est le siège. Enfin on peut aussi reconnaître une pathogénie semblable à celle des anémies métaplastiques ; nous n'y reviendrons pas puisque nous en avons donné la dénomination au paragraphe précédent.

De par son nom même, l'anémie aplastique est synonyme d'évolution mortelle. Une destruction globulaire qui ne se répare pas ne peut que conduire fatalement à l'exitus.

CHAPITRE II

L'anémie pernicieuse dans la tuberculose en général

Point n'est ici question de l'anémie tuberculeuse simple qui accompagne presque invariablement cette infection et qui s'en trouve être la conséquence presque absolue. Ce que nous allons entreprendre maintenant, c'est une étude rapide de l'anémie pernicieuse dans les états tuberculeux et nous nous efforcerons de réunir dans ce chapitre toutes les hypothèses faites pour expliquer son apparition. Afin de mieux illustrer nos dires, parmi les nombreuses observations parues à ce sujet, nous en avons retenu six dont nous donnons ci-dessous le résumé :

OBSERVATION A (résumée)

Anémie grave du type pernicieux chez un tuberculeux, par M. Léon TIXIER (*Revue de la Tuberculose*, juin 1909).

Charles G..., 42 ans, souffrit à 20 ans de dysenterie et de paludisme.

Depuis dix ans se considère comme débarrassé de fièvres intermittentes.

Depuis ce temps, plusieurs fois par mois, diarrhée très abondante (dix selles par jour striées de sang). Depuis dix-huit mois, signes de tuberculose pulmonaire chronique.

Examen du malade. — Mauvais état général, pouls 110, température 38°5 ; traces d'albumine dans les urines.

Signes de broncho-pneumonie tuberculeuse du côté droit. Signes de tuberculose du sommet gauche (2° degré) (bacilles de Koch dans les crachats). Foie et rate un peu augmentés de volume. Diarrhée ocre jaune. Faiblesse extrême ; le malade meurt épuisé sans amaigrissement squelettique du tuberculeux banal.

Autopsie 23 heures après la mort. Symphyse pleurale bilatérale. Nombreuses cavernes dans tout le poumon droit. Infiltration tuberculeuse diffuse dans tout le poumon gauche. Foie : 1.790 gr., grasseux à la coupe. Rate : 290 gr. Diamètres des deux intestins réduits. Moelle osseuse fémorale pas uniformément rouge, îlots de moelle active tranchant sur fond jaunâtre de graisse.

Examen microscopique des pièces.

I. — Intestin : Prolifération manifeste du tissu lymphoïde dans les couches profondes de la muqueuse. Substitution par places du tissu conjonctif aux culs-de-sac glandulaires. A l'immersion, accumulation très importante de cellules entre la muscularis mucosæ et les assises glandulaires (plasmazelles et polynucléaires éosinophiles dominant, petit nombre de mononucléaires à noyau incurvé du type des macrophages. Par places, petits abcès miliaires à centre occupé par macrophages bourrés de débris cellulaires et dont la périphérie est occupée par des plasmazelles). Cavités vasculaires manifestement dilatées.

II. — Estomac : Léger degré de sclérose de la sous-muqueuse.

Modification des organes hématopoïétiques.

a) Rate. — Faible grossissement : épaissement de la capsule, augmentation du tissu fibreux péri artériel, diminution dans le nombre et dans le volume des corpuscules de Malpighi. A l'immersion, endartérite et périartérite de l'artère centrale du corpuscule. Substitution de plasmazellen et de mastzellen du tissu conjonctif aux cellules claires du centre germinatif du corpuscule. Epaissement des cordons de Billroth avec atrophie importante des sinus veineux. Congestion, sans hémorragies véritables, au niveau de la pulpe ; macrophages assez nombreux contenant des débris d'hématies et du pigment ocre ; quelques rares hématies nucléées, quelques polynucléaires, on note çà et là quelques cellules fixes du tissu conjonctif en dégénérescence érythrofile.

b) Moelle osseuse fémorale. — Prolifération assez abondante mais inégale des éléments cellulaires de la moelle fœtale ; beaucoup d'hématies nucléées, de myélocytes à protoplasme basophile indifférencié, quelques myélocytes éosinophiles ; peu de myélocytes neutrophiles. Beaucoup de cellules uninucléées, non granuleuses, ont pris le type des plasmazelles. Quelques cellules sont en dégénérescence érythrofile, certaines hématies nucléées sont altérées et présentent des formes vieillies. Dans la moelle osseuse fémorale, les myélocytes neutrophiles sont incomparablement moins nombreux.

c) Ganglions lymphatiques. Endartérite et périartérite. Centre clair des follicules corticaux moins accusé que normalement. Sinus bourrés de macrophages contenant du pigment ocre. Modifications des autres organes.

Foie. — Dilatation des capillaires sanguins dans la zone centro-lobulaire, sclérose assez accusée au niveau des espaces porte. Dégénérescence graisseuse et altérations de cellules de la zone centro-lobulaire.

Reins. — Endartérite et périartérite.

Au niveau des autres organes, lésions artérielles disséminées ou parcellaires.

EXAMEN DU SANG

	C. R.	C. B.	a/o Hémoglobine	Polynucléo- phiques	Grands mono- nucléaires	Moyens mono- nucléaires	Lympho- cytes
10-12-1905	1.740.000	6.000	30	84	4	8	2
31-12-1905	830.000	12.000	10	80	3	6	1
2- 1-1906	1.015.000	6.000	10	87	4	6	2
6- 1-1906	860.000	2.500	10	86	2	8	1
8- 1-1906	755.000	8.000	10	85	2	3	9
10-12-1905	1.740.000	6.000	30	84	4	8	2
31-12-1905	830.000	12.000	10	80	3	6	1
2- 1-1906	1.015.000	6.000	10	87	4	6	2
6- 1-1906	860.000	2.500	10	86	2	8	1
8- 1-1906	755.000	8.000	10	85	2	3	9

Ni hématies nucléées, ni myélocytes.

OBSERVATION B (résumée)

Anémie et ictère hémolytique tuberculeux chez un phthisique pulmonaire, par le professeur L. LANDOUZY en collaboration avec MM. GOUGEROT et SALIN (*Presse Médicale*, 12 octobre 1910).

X..., 38 ans, atteint de phthisie pulmonaire à la période de ramollissement. Attention attirée au premier examen :

1° Par pâleur subictérique très prononcée des téguments.

2° Par un léger subictère conjonctival et par la teinte foncée acajou des urines qui faisaient penser à un ictère hémaphérique. Le foie débordait de deux travers de doigts, la rate était grosse.

Immédiatement le diagnostic d'anémie et subictère urobilurique, par fragilité globulaire, vint à l'esprit. Les recherches hématologiques confirmèrent l'impression clinique ; elles montrèrent une diminution de la résistance globulaire (H 1 : 0,54) et de nombreuses hématies granuleuses (25 %) réaction myéloïde intense (35 % d'hématies nucléées). Absence d'hémolysine et d'autolysine. L'anémie était au maximum :

Globules rouges, 1.500.000.

Hémoglobine, 10 %, l'ictère au minimum.

Après une période d'aggravation de la tuberculose et du syndrome anémique, on vit, sous l'influence du traitement, en particulier du protoxalate de fer, les signes généraux de la toxi-infec-

tion bacillaire et l'anémie subictérique régresser parallèlement. En même temps, la fragilité globulaire disparaissait, les lésions pulmonaires semblaient vouloir s'immobiliser. Est-ce une disparition de l'état hémolytique ? ou n'est-ce qu'une rémission ? l'état hémolytique récidivera-t-il lorsque la bacillo-tuberculose redeviendra active ?

Cette évolution parallèle du syndrome hémolytique et de la toxoinfection bacillaire, l'absence de toute autre cause nous incitent à penser (sans pouvoir toutefois en donner la démonstration absolue), que ce syndrome hématurique est dû à la tuberculose qui, depuis de longues années, infecte le malade.

Si l'on admet l'hypothèse de la nature bacillaire de cette fragilité globulaire déterminant l'hémolyse et, partant, l'anémie, le subictère et l'urobilinurie, notre observation prend un double intérêt.

Tout d'abord elle est intéressante au point de vue de la pathogénie des anémies des tuberculeux.

On sait combien ces anémies peuvent être variées dans leurs expressions cliniques, depuis les anémies d'aspect le plus banal jusque la chlorose, depuis l'anémie la plus légère jusqu'à l'anémie pernicieuse la plus grave. Leur pathogénie restait assez hypothétique. Il faut compter avec des anémies par fragilité globulaire, le mécanisme de la bacillo-tuberculose hémolysante restant d'ailleurs très obscur.

Ensuite, cette observation est intéressante au point de vue de l'étiologie des ictères hémolytiques, dont, si souvent, la cause échappe. On sait que l'ictère hémolytique acquis ne représente qu'un syndrome, ressortant de causes multiples inconnues ou déterminées : paludisme, syphilis, cancer. Cette observation soulève l'hypothèse de l'origine bacillaire de certains syndromes hémolytiques.

OBSERVATION C (résumée)

Un cas d'anémie pernicieuse symptomatique au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, par H. PATER et L. RIVET (*Tribune Médicale*, 22 avril 1905).

Mme Lep..., 41 ans, lingère. Antécédents héréditaires nuls. Antécédents personnels : il y a cinq ans, maladie fébrile avec délire qui dura trois mois. Toujours bien réglée, jamais de grossesse. Il y a six mois se met à tousser et tombe rapidement dans un état d'affaiblissement extrême.

Etat actuel : amaigrissement considérable, pâleur extrême de la malade. Tumeur blanche fistuleuse du coude droit. L'examen des poumons révèle des lésions bilatérales de tuberculose avancée.

Dyspnée intense. Pouls petit, régulier. Anorexie complète mais non élective. Jamais de vomissements, ni d'hématémèses ou de mœlena. Selles diarrhéiques. Le foie déborde de deux travers de doigts. Rate pas appréciable. Urines rares et foncées ; traces d'albumine, température : 39°.

Les jours suivants, l'état général devient de plus en plus mauvais, la fièvre oscille entre 38° et 39°5 ; la malade succombe le 7 février 1905, neuf jours après son entrée à l'hôpital.

Examen du sang au 1^{er} février :

Globules rouges	488,250
Valeur globulaire	0,84
Globules blancs	8,060
Polynucléaires neutrophiles	69,1
Polynucléaires éosinophiles	0,12
Mononucléaires clairs (grands et moyens)	6,9
Mononucléaires opaques (lymphocytes)	17,9
Formes de transition	3,7
Hématies nucléées	1,37
Myélocytes neutrophiles	0,25

L'autopsie pratiquée le 11 février 1905 a montré les lésions suivantes :

Lésions diffuses de ramollissement dans le poumon gauche.
Caverne au sommet du poumon droit ; lésions de splénisation

à la base.

Foie d'aspect grasseux, d'un blanc jaunâtre uniforme.

Rate atrophiee et scléreuse.

Reins d'aspect général pâle et jaunâtre partout.

Examen histologique :

Coupes du foie. — Dégénérescence grasseuse des cellules hépatiques très accentuée ; sclérose péri-vasculaire assez accentuée des espaces porte ; aucun tubercule hépatique.

Le pancréas est le siège d'une sclérose accentuée, entourant les lobules glandulaires de la périphérie desquels elle pénètre même entre les acini. Sclérose analogue du rein ; graisse dans les glomérules. L'épithélium tubulaire par endroits très altéré et desquamé, circonscrit une lumière obstruée par une sorte de masse d'aspect granuleux ou réticulé.

Pas de tubercules ni de dégénérescence amyloïde dans la rate ; présence d'ailleurs rare d'hématies nucléées du type normoblastique ; les polynucléaires sont exceptionnels.

La moelle des os présentait macroscopiquement deux aspects distincts : par places elle était nettement grasseuse, jaune et relativement ferme ; en d'autres points, rosée ou rouge franc. Les coupes pratiquées en ces divers endroits nous ont permis de déceler

les lésions décrites dans la thèse de Josué :

1° Dans les points d'aspect graisseux, persistance des caractères généraux de la moelle adulte normale, aréoles graisseuses nombreuses et très rares éléments cellulaires, mais par contre, sclérose d'intensité variable et par place extrêmement accentuée ;

2° Dans les points d'aspect rouge, congestionné, on trouve les modifications signalées par Josué dans ce qu'il appelle la réaction à distance de la moelle chez les tuberculeux ; les aréoles graisseuses sont rares, isolées et la réaction cellulaire intense ; quelques sinus irréguliers sont entourés de nombreuses cellules, et celles-ci arrivent à occuper complètement le champ microscopique, serrées les unes contre les autres, au point de ne plus laisser place entre elles pour le tissu graisseux. Ni tubercules, ni dégénérescence amyloïde. Globules rouges nucléés dans la proportion de 5 %. D'assez nombreux myéloplaxes, quelques-uns même fort beaux et de grande taille. En aucun point, il n'existe d'hémorragies.

OBSERVATION D (résumée)

Anémie pernicieuse et tuberculose, par MM. Marcel LABBE et AGASSE-LAFONT (*Société Médicale des Hôpitaux*, 19 juin 1908).

M^{me} J..., 36 ans, mécanicienne. A eu dans son enfance la coqueluche, des bronchites, la fièvre typhoïde ; n'a jamais présenté dans son adolescence de signes d'anémie ou de chlorose.

Il y a deux ans, elle a commencé à s'anémier, à perdre ses forces peu à peu. Migraines et vomissements. Pas d'hématémèses ou de mœlena. Diarrhée, perte de l'appétit, augmentation progressive de symptômes.

Malade extrêmement affaiblie, téguments très pâles, muqueuses complètement décolorées. Œdème généralisé, plus marqué aux membres inférieurs.

Foie gros, déborde de deux à trois travers de doigts les fausses côtes, peu douloureux. Rate paraît normale : zone de submatité à peine perceptible.

Dyspnée, respiration soufflante aux deux sommets, râles de bronchite, toux fréquente, crachats abondants, plutôt blanchâtres et spumeux. Mais il n'y a pas de signes cliniques suffisants pour affirmer la tuberculose et l'examen des crachats ne montre pas de bacilles de Koch. Température élevée (38°5 à 39°5) toujours plus marquée le soir.

Albuminurie légère.

Examens du sang :

Le 1^{er} mai, G. R. 380.000 ; oxyhémoglobine, 2,5 ; valeur globulaire, 1,85.

Le 2 mai, G. R. 480.000 ; G. B. 3.600.

Le 4 mai, G. R. 440.000 ; G. B. 2.500.

Globules rouges inégaux ; beaucoup de globules géants. Poikilocytose et polychromatophilie très marquées. Beaucoup d'hématies basophiles et quelques hématies granuleuses ; deux à quatre globules rouges nucléés pour 100 globules blancs ; ce sont surtout des normoblastes à un ou deux noyaux centraux ou excentriques ; mégalo blastes plus rares.

Résistance globulaire très nettement augmentée. Par précède de Vaquez et Ribierre, l'hémolyse commence à 0,32 et finit à 0,34.

Hématoblastes peu nombreux.

Polynucléaires neutrophiles	60
Polynucléaires éosinophiles	1
Formes de passage	2
Grands mononucléaires	10
Moyens mononucléaires	8
Lymphocytes	9
Myélocytes neutrophiles	5
Noyaux isolés, grands, ovales mal colorés	5

Les myélocytes éosinophiles et les matzellen sont rares.

Malgré un traitement énergique dirigé contre l'anémie, la malade meurt le 26 mai 1908, un mois après son entrée à l'hôpital.

Autopsie. — Tous les organes sont décolorés et les muscles striés eux-mêmes sont pâles.

Poumons. — Bronches renfermant du pus. Sommet du poumon gauche congestionné et grisâtre à certains points. Tubercule caséux dans le poumon droit. Ganglions trachéo-bronchiques forment une masse volumineuse ; plusieurs sont indurés et caséux. La recherche du bacille de Koch des poumons et ganglions est négative.

Le grand épiploon présente de petites granulations demi-transparentes d'origine tuberculeuse. Intestin sans lésions.

Foie (1.750 gr.) jaune verdâtre avec périhépatite en certains points ; dégénérescence graisseuse.

Rate molle rouge ; deux tubercules de la grosseur d'un pois.

Moelle osseuse rouge dans les côtes et les clavicules, rouge et jaune par points dans la diaphyse fémorale.

OBSERVATION E (résumée)

La forme anémique de la granulie, par MM. Noël FIESSINGER et MOREAU (*Société Médicale des Hôpitaux*, 8 novembre 1912).

G. A., 44 ans, entre à l'hôpital pour son état anémique avec asthénie remontant à plusieurs mois et pour des douleurs abdominales ayant débuté les jours qui précèdent son entrée.

Au mois de juin 1912, le malade ressentit des malaises accentués

depuis : céphalée, vertiges, asthénie, courbature. Au mois de juillet, la malade entra une première fois dans le service. Elle présentait alors un teint très pâle, un léger œdème des membres inférieurs qui disparut après deux jours de repos au lit.

Elle se plaignait de tousser fréquemment, d'être courbaturée, d'avoir des sueurs nocturnes ; elle avait, disait-elle, sensiblement maigri depuis deux mois. Au bout de huit jours, la malade légèrement améliorée quitta spontanément le service pour y rentrer dix semaines plus tard, son état s'étant aggravé.

A son entrée dans le service, la malade présente une anémie très marquée avec asthénie et température entre 38° et 39°. Tachycardie et hypotension. Vertiges, douleurs sourdes dans les membres ; douleurs abdominales très vives ; céphalée très intense.

La malade nettement amaigrie a un œdème malléolaire blanc et mou, non douloureux.

Abdomen légèrement ballonné, douloureux à la palpation dans la région de l'hypocondre droit et dans la région épigastrique ; météorisme périombilical. Foie augmenté de volume, déborde de deux travers de doigts le rebord costal, son bord est moussu ; sa surface, accessible à la palpation, d'ailleurs assez douloureuse, est lisse, régulière, à consistance molle.

Rate augmentée de volume non accessible à la palpation.

Quelques sous-crépitations à la base pulmonaire droite ; respiration rugueuse dans le poumon gauche avec râles à la base.

7 septembre : examen du sang : Hémoglobine, 30 tallqvist., G. R. 2.120.000, G. B. 7.200.

Formule hématologique :

Polynucléaires neutrophiles	72
Polynucléaires éosinophiles.	0,2
Lymphocytes	16,2
Grands mononucléaires	6,6
Moyens	1

Pas de myélocytes, pas d'hématies nucléées. Hématies granuleuses : 2 % Le 12 septembre, l'état de la malade s'est fort aggravé ; le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigts ; leucocytes, 5.200 ; hématies, 1.750.000. Mort le 14 septembre dans un état d'anémie intense.

Autopsie 36 heures après la mort. Le poumon droit présente à son sommet un noyau induré, gros comme une mandarine, de consistance uniforme, dur, à surface irrégulière. » A la coupe, grisâtre, homogène, sans ramollissement. Lobes moyen et inférieur congestionnés et infiltrés de granulations grises. A la partie interne du lobe inférieur, quelques tubercules en voie de ramollissement. Le poumon gauche présente une petite caverne bien

délimitée. Les lobes supérieur et inférieur sont le siège d'une infiltration tuberculeuse diffuse uniforme.

La cavité péritonéale contient 4 à 5 litres d'un liquide séro-fibrineux, citrin. Le péritoine pariétal et les mésentères présentent de nombreuses granulations grises. Celles-ci sont cohérentes au niveau du péritoine diaphragmatique, surtout au niveau du lobe gauche du foie.

Foie volumineux, consistance molle, couleur jaune chamois. Face convexe, présente deux à trois petits tubercules blancs. Face inférieure du lobe gauche offre, en une étendue de quelques centimètres, de nombreuses granulations entourant un tubercule central gros comme une lentille sans aucun relief.

Petit épiploon couvert de granulations.

Quelques tubercules saillant dans la pulpe splénique.

Rein droit volumineux, pâle, est le siège d'une infiltration embryonnaire diffuse. Au niveau des pyramides, granulations gris jaune, mal limitées. Dans le pôle supérieur, un tubercule ramolli forme une caverne.

Examen histologique :

Foie. — « 1^o Région ne présentant pas de tubercules macroscopiques. Surcharge grasseuse uniformément répartie et étendue à tous les lobules hépatiques ; les lésions sont aussi marquées au centre qu'à la périphérie du lobule. Dans son ensemble, le parenchyme hépatique a un aspect aréolaire. Développement du tissu conjonctif au niveau des espaces porte et infiltration embryonnaire diffuse très nette et très constante ; en certains points, disposition folliculaire de cette infiltration. Pas d'infiltration embryonnaire, pas de follicule au centre du lobule.

2^o Pièce présentant des tubercules macroscopiques. Couche épaisse de tissu fibreux infiltré par endroits de groupements nodulaires de cellules lymphoïdes. Dans la partie profonde de cette couche fibreuse, on voit de nombreux follicules tuberculeux avec leur structure classique et centrés par une cellule géante.

Rate. — Aucune trace d'une transformation myéloïde, pas de myélocytes ni d'hématis nucléées. Amas tuberculeux nombreux. Infiltration embryonnaire périphérique très marquée. Cellules géantes isolées, sans couronne épithélioïde.

La moelle osseuse sternale et costale est nettement rouge. Peu de graisse, beaucoup de sang. Moelle en pleine reviviscence : globules rouges jeunes et abondants.

OBSERVATION F (résumée)

Sur l'anémie pernicieuse tuberculeuse, par MM. Paul COURMONT et André DUFOURT (*Gazette des Hôpitaux*, 8 février 1912).

Br., Marie, 56 ans, ménagère, entre à l'hôpital le 21 septembre 1909 ; elle se plaint d'être très lasse, de mal digérer et de ne pouvoir faire aucun travail. Son affection remonte à un an et aurait débuté par une grippe assez suspecte au cours de laquelle elle dit avoir craché du sang. Elle a toussé beaucoup à cette époque et ne s'est pas remise depuis, en effet, si la toux a disparu dans la suite, elle a vu survenir des phénomènes d'anémie croissante avec prédominance de troubles digestifs.

Teint très pâle, muqueuses décolorées, grande faiblesse avec vertiges, lourdeur de tête, céphalée, mouches volantes, nausées. Digestions pénibles suivies de coliques deux heures après les repas. Aliments liquides seuls bien digérés ; dégoût pour les solides. Wéber négatif.

Dans la région cervicale gauche, assez volumineux paquet de ganglions gros chacun comme une petite noix. Il y en a aussi dans le creux sus-claviculaire. Aux poumons il n'y a rien de net. Souffle anémique, intense dans les veines cervicales des deux côtés ; le sang est très pâle. Foie normal, rate non perceptible. Température, 37°9, 38°.

Cet état demeure à peu près stationnaire pendant tout 1910. Suppuration des ganglions du cou et fistulisation pendant six mois.

A partir de janvier 1911, les symptômes vont en s'accroissant. Une seule fois, dans les selles, le Wéber fut faiblement positif. Anorexie et diarrhée. Au cœur : souffle systolique dans toute la région précordiale, presque rauque à la base, doux et mésosystolique à la pointe. Aux poumons, la base gauche sonne et respire moins bien ; au sommet gauche, la respiration est saccadée ; un peu de submatité et de bronchophonie.

Foie normal ; la rate donne trois travers de doigts de matité et son pôle inférieur est perçu. Mort le 13 mai 1911.

Examens du sang : 1° Quantitatifs.

22 octobre 1909 :

G. R. 1.863.000

G. B. 8.200

24 février 1909 :

G. R. 1.333.000

Valeur globulaire. 1.85

31 décembre 1910 :

G. R. 2.015.000

Valeur globulaire. 1.090

2 février 1911 :

G. R. 1.550.000

G. B. 6.880

	Valeur globulaire.	1.41
16 mars 1911 :		
	G. R.	1.147.000
	G. B.	4.420
	Valeur globulaire.	1.74
3 mai 1911 :		
	G. R.	806.000
	Valeur globulaire.	1.06
	Hémoglobine. . . .	14 %
12 mai 1911 :		
	G. R.	434.000
	Valeur globulaire.	1.2
	Hémoglobine. . . .	9 %
2° Qualitatifs :		
3 mars 1911 :		
	Polynucléaires neutrophiles	46 %
	Polynucléaires éosinophiles. . . .	3
	Grands mononucléaires	3
	Moyens mononucléaires	9
	Grands lymphocytes	7
	Petits lymphocytes.	30
	Myélocytes	2
	Globules nucléés	0
3 mai 1911 :		
	Polynucléaires neutrophiles	39 %
	Polynucléaires éosinophiles	0
	Grands mononucléaires	3
	Grands lymphocytes	12
	Petits lymphocytes.	47
	Myélocytes.	0
	Globules nucléés	0
12 mai 1911 :		
	Polynucléaires neutrophiles	40 %
	Polynucléaires éosinophiles. . . .	0
	Grands mononucléaires	0
	Grands lymphocytes	18
	Petits lymphocytes.	42
	Myélocytes	0
	Globules nucléés	0

Ainsi on n'a jamais trouvé de globules rouges à noyau. La valeur globulaire fut constamment supérieure à la normale. La quantité d'hémoglobine était très abaissée. Le sang présentait de la poikilocytose, une anisocytose assez marquée et un peu de polychromatophilie.

Autopsie. — Persistance d'un épais panicule adipeux.

Plèvres : à droite, adhérences anciennes du sommet, à gauche, symphyse pleurale totale.

Poumons : pâles, à la pression il sort un peu de liquide spumeux ; à chaque sommet, cicatrices à noyaux indurés anciens.

Reins : pâles, atrophie de la substance corticale et kystes superficiels.

Rate : (110 gr.) assez consistante, couleur lie de vin, pas de péricapnité.

Foie : (1.380 gr.), couleur normale, friable sans lésions extérieures apparentes.

Péricarde : couvert de suffusions hémorragiques.

Cœur (380 gr.), gros, très gras, jaune pâle. Myocarde jaune très épais. Athérome de la crosse aortique et des sigmoïdes sans insuffisance. Bords des valvules mitrales et tricuspides un peu sclérosés.

Ganglions du cou : au nombre de deux, l'un gros comme une amande, l'autre plus petit, tous deux caséux, tuberculisent des cobayes.

Moelle osseuse : rouge au fémur et au sternum.

Examen histologique :

Ganglions du cou : nombreux follicules tuberculeux avec cellules géantes. Moelle osseuse : réaction myéloïde nette ; nombreux globules nucléés, myélocytes granuleux et agranuleux, lymphocytes nombreux et mononucléaires, quelques polynucléaires.

Foie : surcharge graisseuse des cellules, peu de cirrhose.

Rate : ni cirrhose, ni tuberculose, mais hypertrophie du tissu lymphoïde, nombreux lymphocytes et mononucléaires, quelques polynucléaires.

Examen de frottis de moelle osseuse :

Moelle en état de réaction suivant tous ses modes érythro et leuco-formateurs. Parfaitement rouge au fémur et au sternum. Grande quantité de globules rouges dont un sur huit est nucléé. Forte proportion de mégalo-blastes. Noyaux nets ; quelques-uns sont bilobés ou trilobés ou ont un aspect cérébriforme. Toutes transitions entre le grand lymphocyte ou myélocyte embryonnaire et les myélocytes adultes. Entre les lymphocytes types, on voit en effet des éléments plus grands, à gros noyaux ovoïdes, à protoplasma basophile. Puis ces éléments semblent se charger de granulations dans leur protoplasma qui s'agrandit. Dans certains éléments, elles sont encore rares et occupent la périphérie. Enfin elles finissent par occuper tout le protoplasma (myélocytes adultes) Parmi ceux-ci, un sur dix présente des granulations éosinophiles. Les autres sont des myélocytes neutrophiles.

Quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

L'anémie tuberculeuse peut donner au complet le syndrome de l'anémie pernicieuse, et, en général, ce syndrome emprunte la forme clinique de Biermer ; non pas idiopathique puisqu'ici on connaît la cause.

Nous avons dit au chapitre précédent que, rarement il est vrai, l'on pouvait rencontrer cette anémie chez les enfants âgés de moins de 10 ans : Ribadeau-Dumas en a observé un cas chez un enfant atteint de granulie, et ce même auteur ajoute qu'il n'est pas exceptionnel, d'ailleurs, de rencontrer la formule de l'anémie pernicieuse chez de petits tuberculeux infectés de bonne heure, qui meurent de granulie ou de phthisie.

Toutefois, si cette forme d'anémie pernicieuse est la plus souvent observée, les autres peuvent se rencontrer également: M. Labbe, dans son traité d'hématologie, dit : « Rien n'est plus variable que la formule hémoleucocytaire chez les tuberculeux. Le chiffre des leucocytes du sang et l'équilibre leucocytaire sont différents, non seulement dans les nombreuses modalités de la tuberculose, mais encore pour une même localisation tuberculeuse, chez les divers individus observés. Il est par suite impossible d'établir une formule générale de l'infection. C'est qu'en effet de nombreuses conditions accessoires s'ajoutent à l'infection primordiale par le bacille de Koch, pour modifier la formule leucocytaire ».

Comment expliquer l'apparition de l'anémie pernicieuse au cours de la tuberculose ? Nous en sommes encore à l'ère des hypothèses et parmi celles-ci, la première qui vient à l'esprit est la suivante : la tuberculose est une infection et, comme toutes les infections, provoque une réaction leucocytaire plus ou moins abondante, et de nombreux auteurs (Nasse, Samuel, Reinert) ont signalé une hyperleucocytose chez les tuberculeux ; on a même voulu en faire un moyen de diagnostic, ceci à tort d'ailleurs, car cette hyperleucocytose est loin d'être

constante. La moelle osseuse concentre donc son activité sur les globules blancs, au détriment des globules rouges ; il y a en quelque sorte anarchie dans l'hématopoïèse. Dans l'observation A, par exemple, il est assez intéressant de noter que l'examen du sang donnait :

Le 10-12-1905. . 1.740.000 G. R. pour 6.000 G. B.

Le 31-12-1905. . 830.000 G. R. pour 12.000 G. B.

Le 2- 1-1906. . 1.015.000 G. R. pour 6.000 G. B.

Dans l'observation C, le nombre des globules rouges est de 488.250 alors que le nombre des globules blancs est de 8.060.

L'hypothèse que nous venons de donner est sujette à controverse puisqu'il est des cas où l'on rencontre à la fois hypoglobulie et hypoleucocytose ; nous la donnons donc pour ce qu'elle vaut, tout au moins a-t-elle une certaine logique.

On peut songer aussi à une action directe des toxines du bacille tuberculeux sur le sang et les organes hématopoïétiques, soit par intoxication à distance, soit par passage direct du bacille de Koch dans le sang. La forme tuberculeuse devient alors une véritable bacillémie.

Enfin, on doit penser à une action indirecte sur le sang, par l'intermédiaire de lésions de différents organes, tels que le foie, le tube digestif, le rein qui engendreraient alors des hémolysines. Nous allons insister particulièrement sur les rapports qui semblent exister entre les anémies pernicieuses tuberculeuses et les ictères hémolytiques, l'un pouvant être la complication de l'autre et inversement. Toutefois, M. Brule fait remarquer que, lorsque c'est l'ictère hémolytique qui vient compliquer la tuberculose, celui-ci est en général léger.

L'observation B, va nous fournir à cet égard un point de comparaison tout à fait typique ; parue en 1910, elle se terminait par cette phrase de leurs auteurs : « C'est, croyons-nous, la première observation où l'on ait vu évoluer l'état hémolytique au cours d'une tuberculose ;

elle soulève l'hypothèse de l'origine bacillaire de certains syndromes hémolytiques ».

Le syndrome hématologique de l'ictère hémolytique est essentiellement caractérisé par deux éléments : l'anémie et la fragilité globulaire. Les crises de déglobulisation sont en rapport direct avec l'augmentation de la splénomégalie et de la jaunisse. Si l'on se trouve à une période aiguë de l'affection, le nombre des hématies peut tomber au-dessous de 1.000.000, la valeur globulaire restant égale ou supérieure à l'unité ; de nombreuses hématies nucléées apparaissent dans la circulation et la polychromatophilie, la poikilocytose, l'anisocytose sont très prononcées. La leucocytose est de règle. Dans les périodes d'amélioration, le nombre des hématies remonte considérablement alors que les symptômes de réparation sanguine restent toujours aussi importants. Widal, Abrami et Brule ont montré la grande abondance des hématies granuleuses dans le sang des ictères hémolytiques acquis. Or, dans l'observation B, on remarque de nombreuses hématies granuleuses (25 %), une réaction myéloïde intense (35 % d'hématies nucléées), 1.050.000 globules rouges seulement. Puis « après une période d'aggravation de la tuberculose et du syndrome anémique voit, sous l'influence du traitement, les signes généraux de la toxi-infection bacillaire et l'anémie subictérique régresser parallèlement ». Ceci est intéressant et vient étayer puissamment l'hypothèse de l'ictère hémolytique, étiologie de l'anémie pernicieuse dans la tuberculose.

Pour l'observation A, outre ce que nous avons dit au sujet de la théorie hyperleucocytaire, il est à noter qu'elle peut, en certains points, rentrer dans la catégorie des anémies tuberculeuses qui reconnaîtraient pour origine des lésions organiques. En effet, à l'autopsie on a trouvé à l'intestin une prolifération de tissu lymphoïde et une prolifération conjonctive, des plasmazelles et des polynucléaires éosinophiles (ce qui fait penser à l'hémolyse), des macrophages. Il y a des lésions de péri-artérite et

d'endartérite dans la rate et les reins, et en plus des lésions de sclérose dans le foie.

Nous ne savons pas si chez la malade qui fait le sujet de l'observation C, l'hémo-diagnostic de la tuberculose eût été positif, mais c'est fort probable. La fièvre continue et élevée (39°), la déglobulisation extrême (488.250) font penser à la présence du bacille de Koch dans le sang.

Il en est de même pour ce qui concerne la malade de l'observation E. Fièvre continue et élevée (entre 38° et 39°); les globules rouges vont tomber au chiffre de 1.750.000. La polynucléose que l'on remarque généralement lorsque l'hémo-diagnostic est positif est ici fort accentuée (72 %), il y a aussi une éosinophilie légère (0,2 %).

CHAPITRE III

L'ANÉMIE PERNICIEUSE

dans la

Tuberculose des Organes Hématopoiétiques

Après avoir passé en revue l'anémie pernicieuse dans la tuberculose en général, étudions maintenant un autre cas particulier : celui de l'anémie pernicieuse dans la tuberculose des organes hématopoiétiques.

Pour bâtir ce chapitre, nous nous sommes basés sur les quatre observations que nous avons pu recueillir et qui présentent des rapports étroits avec la question ; étant donné leur importance et la rareté des faits, nous les avons reproduites ici en entier :

OBSERVATION I

RIBADEAU-DUMAS et POISOT in : Les anémies graves au cours des maladies infectieuses aiguës (*Presse Médicale*, 18 mai 1907).

Un enfant de 11 ans, malade depuis quinze jours, est amené à l'hôpital dans un état de faiblesse extrême. On est frappé de la pâleur des téguments et du teint jaune cireux de la face. T. : 39°. Le poumon paraît normal, le foie et la rate légèrement tuméfiés ; mais, du côté du cœur dont la pointe bat avec force dans le sixième espace intercostal, la main perçoit un frémissement cataire systolique et on entend un souffle systolique rude, intense, étalé sur toute la région précordiale, dont le maximum est assez difficilement localisé à la base.

Traces d'albumine dans les urines.

L'examen du sang montre une forte leucopénie avec diminution du nombre et des globules rouges.

Globules rouges. . . .	1.800.000.
Globules blancs. . . .	2.200
Gowers	12,5 p. % d'hémoglobine.

Comme formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	48
Grands mononucléaires	30,5
Moyens.	10,5
Lymphocytes	10
Normoblastes	1

Anisocytose et chromophilie. Leucocytes dégénérés en nombre appréciable. L'enfant, au dire de la mère, n'ayant jamais été malade, l'hypothèse d'endocardite aiguë est mise en avant et les injections intra-veineuses de collargol sont pratiquées à plusieurs reprises ; la séro-réaction, la culture du sang quatre fois recherchées restent toujours négatives.

De nouveaux examens du sang donnent les résultats suivants :

Le 1^{er} février

G. R.	1.500.000
G. B.	2.000
Gowers.	12 %
Polynucléaires	40,5
Grands mononucléaires	46,5
Lymphocytes.	13
Hématies nucléées	2

Le 15 février :

G. R.	1.950.000
G. B.	6.400
Gowers.	10 p. 100
Polynucléaires neutrophiles. . .	40
Grands mononucléaires. . . .	32
Mononucléaires basophiles . . .	2
Lymphocytes.	6
Leucocytes dégénérés	20
Hématies nucléées.	0

Le 23 février :

G. R.	1.400.000
G. B.	3.200
Gowers.	10 p. 100
Polynucléaires neutrophiles. . .	40
Grands mononucléaires. . . .	27
Mononucléaires basophiles. . . .	0
Lymphocytes	19
Leucocytes dégénérés	16
Hématies nucléées	3

Les hématies à noyaux sont du type normoblastique.

La température qui, jusqu'au 9 février, s'était maintenue après une période de grandes oscillations, entre 37° et 38°, prend une marche ascendante. La pâleur et l'abattement persistent ; l'enfant

se meurt avec la plus grande peine dans son lit. Le pôle inférieur de la rate déprime sensiblement le rebord des fausses côtes ; un œdème blanc, mou, non douloureux envahit progressivement les membres inférieurs ; puis, survient une diarrhée dysentérique, la température atteint 40° et l'enfant meurt le 26 février, six semaines après le début de la maladie.

A l'autopsie : granulie et rétrécissement aortique d'ancienne date. Le rétrécissement siège à la fois au niveau des sigmoïdes et dans le canal aortique où s'est formée une bride fibreuse très résistante, de consistance cartilagineuse. L'aorte elle-même est diminuée de calibre sur toute son étendue. Les viscères sont atteints d'une granulie, discrète aux reins et aux poumons, intense au foie et à la rate. Les gangliens du médiastin présentent de grosses lésions d'infiltration tuberculeuse. La rate, qui pèse 170 grammes est farcie de granulations et de tubercules. Enfin, la moelle osseuse, étudiée au niveau du tibia, apparaît uniformément rouge, avec un fin semis de très petites granulations grises.

L'inspection microscopique met en évidence un caractère important de ces altérations tuberculeuses : c'est leur nature essentiellement nécrosante. Le parenchyme splénique a presque entièrement disparu ; sur la coupe, on ne voit guère que des lacs sanguins avec des placards plus ou moins étendus d'une substance caséuse ou vitreuse. Même remarque pour les lésions granuliques du foie et de la moelle osseuse ; on y trouve des bacilles de Koch en nombre il est vrai assez restreint.

La moelle est en pleine réaction. A côté des éléments habituels et de nombreux lymphocytes, on y voit un très grand nombre d'hématophages dont la présence donne à la moelle un aspect un peu particulier, s'expliquant, à notre avis par un rôle de suppléance que jouerait cet organe vis-à-vis de la rate en grande partie détruite.

OBSERVATION II

Anémie pernicieuse et tuberculose ganglionnaire, par MM. A. PISSAVY, R. ROBINE et M. SAXE (*Société Médicale des Hôpitaux, de Paris*, 30 décembre 1921).

G..., 32 ans, imprimeur, entré à Cochin, le 22 novembre 1919-décédé le 24 février 1920. Pas d'antécédents héréditaires. Antécédents personnels : fièvre typhoïde en 1912, bronchite en 1916, et la même année, une adénite cervicale qui fut traitée par les rayons X, mais ne disparut pas complètement.

La maladie qui l'amène à l'hôpital paraît avoir débuté en mars 1919 ; c'est depuis cette époque qu'il se plaint d'asthénie, d'amaigrissement et de toux persistante avec expectoration d'ailleurs modérée.

Ce qui frappe dès qu'on l'examine, c'est l'état d'anémie très marquée dans laquelle il se trouve : la paleur des téguments, la décoloration des muqueuses, l'intensité des souffles vasculaires témoignent d'une déglobulisation déjà importante que confirme l'examen du sang. On ne trouve en effet que 3.800.000 hématies dont les caractères sont d'ailleurs parfaitement normaux : égales entre elles, elles ne sont aucunement déformées et il n'y a pas d'hématies nucléées. Le chiffre des leucocytes est légèrement augmenté : il y en a 10.000 comprenant 75 % de polynucléaires, 18 % de grands mononucléaires, 6 % de lymphocytes et 1 % d'éosinophiles. Les myélocytes font complètement défaut.

L'examen des poumons ne révèle que quelques râles sous-crépitants disséminés dans le champ pulmonaire gauche sans localisation spéciale. Les crachats examinés à l'entrée ne contiennent pas de bacilles. Un nouvel examen, fait le 1^{er} décembre, en décèle quelques-uns. Les examens ultérieurs restent invariablement négatifs. Le foie et la rate sont légèrement hypertrophiés. Les urines d'abondance normale ne contiennent pas d'albumine. Les fonctions digestives s'accomplissent régulièrement. On note dans la région cervicale et axillaire droite la présence de quelques ganglions hypertrophiés.

Enfin la température oscille autour de 39° et une tension de 14/9 au Vaquez.

Un nouvel examen de sang, pratiqué le 3 décembre, montre que l'anémie s'est sensiblement aggravée. Le nombre de globules rouges est tombé à 1.900.000, et cependant on ne constate pas de formes anormales. Celui des leucocytes est de 8.800 avec une formule sensiblement comparable à celle du premier examen.

Devant l'aggravation indiquée par le nouvel examen hémato-logique, nous prescrivons des lavements quotidiens de 20 cc. de sérum de cheval. Mais cinq jours après cette médication apparaît une albuminurie de 5 grammes par litre qui nous force à abandonner le traitement. Œdème assez étendu des membres inférieurs. Huit jours de régime lacté le font disparaître et réduisent l'albuminurie à quelques centigrammes. Néanmoins, cet accident fortement déprimé le malade. Sa déglobulisation progresse sans arrêt, et le 9 janvier 1920, on ne trouve plus que 900.000 globules rouges. Pour la première fois apparaissent dans la circulation des hématies nucléées, des hématies déformées et quelques myélocytes.

Le 17 janvier, après deux jours de diarrhée abondante, survient un ictère qui s'accroît les jours suivants sans prendre une très grande intensité puis disparaît vers le 25 janvier. Cet ictère est accompagné de décoloration des matières, de sels et de pigments biliaires dans l'urine, d'une augmentation notable de la tumé-

faction hépatique constatée dès le début. La résistance globulaire reste normale.

La courbe thermique qui, jusqu'à la fin de décembre s'était maintenue aux environs de 39°, s'est peu à peu rapprochée de la normale. Du 20 janvier à la mort : 37°.

Dans les derniers jours apparaissent, sans recrudescence d'albumine, des œdèmes, de l'ascite, de la péricardite sèche.

Autopsie. — Abdomen. — Epanchement ascitique moyen, libre, sans réaction péritonéale.

En avant de la colonne vertébrale et notamment au voisinage du pancréas, siègent des masses ganglionnaires volumineuses qui, pour la plupart, sont presque complètement transformées en matière caséuse.

Le foie est gros (2.400 gr.), lisse, de coloration brun verdâtre à la coupe et de consistance normale.

La rate, également hypertrophiée (430 gr.) présente de la périsplénite discrète. A la coupe, sa consistance et sa couleur sont normales. Les reins sont pâles, sans lésions macroscopiques appréciables. Les capsules surrénales paraissent saines. Rien à noter du côté du tractus digestif.

Cavité thoracique. — Le péricarde contient une petite quantité de liquide citrin et présente quelques plaques de péricardite sèche.

Le cœur est pâle, de dimensions normales sans lésions valvulaires. Dans les poumons, modérément œdématisés, on trouve quelques rares nodules tuberculeux disséminés, dont les plus gros ont tout au plus 4 à 5 millimètres de diamètre. Les plèvres sont saines. Au niveau du médiastin comme dans l'abdomen, on constate la présence de ganglions très hypertrophiés et caséifiés.

Examen histologique. — Au niveau du foie, on remarque une dégénérescence graisseuse partielle, un léger degré de dégénérescence amyloïde et la présence de quelques nodules caséifiés.

Dans les poumons, en dehors des lésions d'emphysème très inégalement réparties, on trouve quelques nodules tuberculeux dont quelques-uns avec cellule géante.

Pas de nodules tuberculeux dans la rate ; les corpuscules de Malpighi paraissent moins nombreux et plus clairs.

Les ganglions présentent deux ordres de lésions : des foyers étendus de dégénérescence caséuse et de la dégénérescence amyloïde.

Les frottis de moelle osseuse montrent, à côté d'hématies normales nombreuses, quelques hématies nucléées et une grande quantité de myélocytes granuleux.

Par suite d'une erreur, l'examen histologique des reins n'a pas été pratiqué.

OBSERVATION III

Lorsque l'observation précédente fut communiquée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, au cours de la discussion, M. Paul Carnot prit la parole et ce qu'il a dit fera l'objet de la troisième observation :

« Avec Paul Jacquet, nous avons fait, ces jours derniers, l'autopsie d'un cas d'anémie pernicieuse d'origine tuberculeuse qui se rapproche du cas signalé par M. Pissavy. Il s'agissait d'une femme de 60 ans, malade depuis trois mois et qui n'entra dans notre service que quelques jours avant sa mort. Elle était extrêmement anémiée, la face bouffie et décolorée, les muqueuses exsangues et saignant facilement. Son sang ne contenait que 1.200.000 hématies par millimètre cube avec 1.200 leucocytes. Elle présentait de l'anisocytose très marquée avec poïkilocytose, polychromatophilie ; pas de myélocytes mais quatre hématies nucléées pour cent leucocytes.

Foie et rate légèrement augmentés de volume ; pas d'adénopathies. Température entre 38° et 39° ; rien de net à l'auscultation du poudon.

Il s'agissait cependant d'une anémie pernicieuse de nature tuberculeuse, car l'autopsie montra aux deux sommets, en surface des plèvres, l'éclosion assez récente d'un grand nombre de tubercules gris, brillants, un peu scléreux coexistant avec un œdème du poudon récent et avec des lésions tuberculeuses cicatricielles anciennes des deux sommets. Reins un peu scléreux sans granulations. Foie et rate présentent aussi quelques granulations tuberculeuses, à tendance fibreuse, sans zone de caséification. La moelle costale ne présentait pas de réaction vive et n'a montré aucun tubercule.

A cette tuberculose ancienne, torpide et discrète, peuvent être rattachés chez notre malade, des cicatrices anciennes d'adénites inguinales et un rhumatisme déformant datant de plus de vingt ans, ayant provoqué une déformation des doigts en coup de vent et une ankylose du coude.

La terminaison par anémie pernicieuse d'une tuberculose très atténuée et à allure fibreuse mérite d'être signalée ; peut-être y a-t-il lieu d'expliquer par une commune origine tuberculeuse certaines anémies pernicieuses survenues comme la nôtre, au cours d'un rhumatisme chronique déformant, les lésions bacillaires se fixant électivement sur l'os et la moelle osseuse.

OBSERVATION IV

Ictère hémolytique ? Anémie pernicieuse ? Cirrhose pigmentaire ? Tuberculose hépato-spléno-ganglionnaire, par M. E. DUNOT

(*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 30 décembre 1921).

Gheffi... (Ferdinand), 58 ans, entre à la clinique médicale de la Charité (1), le 3 avril 1921, parce que depuis quelques mois il a perdu ses forces et a vu apparaître une coloration anormale de la peau.

Antécédents. — Le père est mort à 73 ans, probablement de néoplasme gastrique, la mère à 61 ans, d'affection inconnue ; douze frères et sœurs, tous morts en bas-âge ; le malade a eu d'un premier mariage deux enfants, dont l'un est mort à six mois, l'autre à 3 ans de méningite ; d'un deuxième mariage, une fille âgée de 15 ans bien portante. Aucun antécédent pathologique intéressant, jamais d'ictère antérieur. Il est à noter que cet homme, qui a exercé la profession de cuisinier à bord des paquebots, avoue des excès éthyliques, surtout depuis quatre ans.

Examen à l'entrée : le malade présente une teinte jaune verdâtre accentuée des téguments, qui sont colorés uniformément, un peu plus cependant au niveau des plis de flexion et des organes génitaux externes, quelques cicatrices à la main ne sont pas colorées ; les conjonctives oculaires présentent une teinte ictérique très nette ; d'autre part, l'examen des muqueuses dénote un certain degré d'anémie. Cet ictère se serait installé depuis quatre mois et demi, de façon progressive et continue.

Depuis cette date, amaigrissement marqué que le malade évalue à quinze kilogrammes (poids actuel, 57 kils), accompagné d'une asthénie considérable l'ayant obligé à cesser tout travail.

L'appétit est médiocre avec dégoût pour les viandes et les graisses. Le foie déborde de un travers de doigt le rebord des fausses côtes ; il est un peu douloureux, sans modification de sa consistance ni de son bord antéro-inférieur ; on ne sent pas la vésicule biliaire ; la rate n'est pas perceptible à la palpation ni à la percussion ; pas de circulation collatérale, ni d'ascite, ni d'œdème. Les selles sont mousseuses, peu colorées (café au lait) avec stéarrhée ; les urines sont fortement colorées sans albumine ni sucre.

A l'auscultation des poumons, rien de particulier. Les bruits du cœur sont normaux : le pouls est bien frappé, un peu lent : 60 pulsations à la minute ; la tension artérielle à l'oscillomètre, de Pachon à un brassard est de maxima 15, minima 6.

Pas d'hypertrophie des divers groupes ganglionnaires, notamment pas de ganglion de Troisier ni de Parise.

Système nerveux normal, sauf un état d'asthénie qui fait que le malade ne se lève que difficilement.

Examens de laboratoire. — Le 5 avril, urines des vingt-quatre heures : volume 1.200 cc. ; densité : 1.012 à 13° C. Urobiligène et urobiline en très grande quantité ; réaction de Grimbert légère-

(1) Service de Monsieur le Professeur Combernale, avec la collaboration de MM. P. Crampon, chef de clinique, Gernez et Morel Interne, E. Gaudier, préparateur d'anatomie pathologique.

ment positive ; réaction de Hay négative ; tension superficielle 835. Réaction de Meyer négative.

Sérum sanguin : pigments biliaires, d'après la gamme colorimétrique de Fouchet 1/25.000. Dosage d'urée (hypobromite) 0,12. Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Le 7 avril. — Urines de vingt-quatre heures : volume, 1.700 cc. ; densité : 1.006 ; urobiligène absent, urobiline en faible quantité. Grimbert positif à V gouttes ; tension superficielle, 880.

Selles : stercobiline en très grande quantité, graisse en abondance ; réaction de Meyer négative.

Le 9 avril. — Urines des vingt-quatre heures : volume, 1.200 cc. ; densité : 1.003. Urée par litre : 6 gr. 25. Urobiligène absent, urobiline en quantité marquée. Grimbert négatif ; tension superficielle, 880.

Selles peu colorées, stercobiline en très grande quantité, graisses moins abondantes.

Le 11 avril. — Urines des vingt-quatre heures : volume, 1.800 cc. ; densité : 1.005. Urobiligène présent, urobiline en petite quantité ; Grimbert négatif ; tension superficielle, 889.

Le 13 avril. — Urines des vingt-quatre heures : volume, 1.900 cc. ; densité : 1.007. Urobiligène et urobiline absents, Grimbert négatif ; tension superficielle, 845. Selles stercobiline nettement positive.

Le 15 avril. — Urines des vingt-quatre heures : volume 1.600 cc. ; densité, 1.007 ; pas d'urobiligène, urobiline en assez forte quantité ; Grimbert négatif ; tension superficielle, 870.

Pendant cette période de la maladie, l'aspect du malade était celui d'un ictère par rétention tant la coloration jaune était marquée au niveau des téguments et des muqueuses, avec absence de splénomégalie, amaigrissement, asthénie : on aurait pu penser à un ictère par cancer de la tête du pancréas. Mais les examens de laboratoire venaient formellement contredire cette conception : sans doute la réaction de Grimbert est au début apparue faiblement positive, mais elle a rapidement disparu d'une façon définitive, tandis que la présence d'urobiligène et d'urobiline en quantité plus ou moins considérable, mais généralement très grande, était constatée ; d'autre part, l'étude de la tension superficielle des urines démontrait l'absence d'élimination de sels biliaires. De par la suite les mêmes résultats ont continué à être obtenus.

Evolution. — Le malade va toujours se cachectisant de plus en plus bien que son poids ait augmenté de trois kilos en quinze jours sans oedème périphérique apparent ; l'asthénie est de plus en plus marquée, le pouls est petit, un peu plus rapide, la tension artérielle a baissé, maxima tombant à 11 et minima étant toujours à 6 ; la teinte des téguments se modifie : au lieu d'être jaunâtre, elle tire

de plus en plus sur le brun pour en arriver à une coloration bistrée telle que l'aspect est analogue à celui d'une maladie d'Addison, ou d'une cirrhose bronzée ; il y faut joindre une décoloration progressive et très marquée des muqueuses. Le malade en arrive à ne plus pouvoir se remuer qu'avec peine dans son lit. Cependant le foie présente les mêmes caractères qu'à l'entrée, la rate n'est pas perceptible. Il n'existe aucun autre signe ni aucune douleur, jamais d'hémorragies ni d'élévation thermique ; un léger œdème apparaît aux membres inférieurs. Le teint se fonce le 14 mai, comme s'il y avait une nouvelle poussée d'ictère. Une numération globulaire faite le 17 mai à l'hématimètre de Hayem ne permet de compter que 558.000 globules rouges par mmc.

Examen du sang. — Le 19 mai : Hématimètre de Malassez : 400.000 globules rouges par mmc., hémoglobine (Talquist), 30 ; valeur globulaire 3,75.

Polychromatophilie très marquée, poikilocytose très forte en même temps que l'anisocytose : certains globules ont 10 à 12 microns tandis que d'autres ont seulement 3 à 4 microns.

Présence d'hématies granuleuses nombreuses (au moins 10 %) et d'hématies nucléées (6 % globules blancs).

Pas d'augmentation du nombre des globules blancs. Formule leucocytaire :

Lymphocytes	p. 100
Mononucléaires moyens et grands	12
Polynucléaires neutrophiles	70

La recherche de l'auto-agglutination et de l'iso-agglutination 3.2 H³ est négative.

La résistance globulaire (hématies déplasmatisées) est plutôt un peu supérieure à la normale 4,8 H⁰ ; 4,4 — 6 H microns (jaune léger) ; 4,2 — 4 H¹ (jaune franc) ; 3,8 — 3,6 — 3, 4 H² (rouge) ; hémolyse totale.

La recherche des autohémolysines et des isohémolysines est négative. Le malade s'éteint le 22 mai 1921.

La thérapeutique avait consisté en essai de traitement spécifique, puis extrait surrénal, hémostyl et protoxalate de fer.

Autopsie (24 heures après la mort). — Les tissus sont infiltrés de graisse en assez grande quantité. Il existe du liquide dans les plèvres des deux côtés, adhérences au bord postérieur du poumon droit avec la plèvre diaphragmatique. A la coupe, poumons normaux. Liquide dans le péricarde, cœur avec surcharge et dégénérescence grasseuse, mou, s'étalant sur la table. Estomac normal avec pylore perméable, rien de particulier au duodénum ni dans le reste du tube digestif. Pancréas normal.

Foie légèrement chagriné, rouge brun, sans anomalies au point de vue macroscopique, poids : 1.530 grammes, vésicule biliaire

normale, non distendue, aucune compression au niveau des voies biliaires qui sont perméables.

Rate normale, rougeâtre, poids : 240 grammes.

Reins normaux facilement décortiquables; rien de particulier du côté des capsules surrénales.

Ganglions mésentériques normaux, aorte abdominale normale.

Examens post-mortem. — Le liquide épanché dans les plèvres donne au Grimbert la réaction des pigments biliaires normaux, avec 1, 15.000-1, 20.000 à l'échelle colorimétrique de Fouchet. La recherche de l'urobiline dans ce liquide et dans le liquide hydropéricardique suivant la technique de recherche de l'urobiline dans le sang donne un résultat positif.

La bile extraite de la vésicule biliaire renferme des pigments biliaires normaux. Elle renferme également des sels biliaires : X gouttes de bile dans 10 cc. de sérum physiologique donnent un abaissement de la tension superficielle de 1.007 à 760.

Examen histologique. — Foie. Ce qui frappe à première vue, c'est que, dans toute l'étendue du foie, les espaces porte paraissent élargis et s'étendent plus loin que normalement entre les lobules : il existe en somme une sclérose péri-porte débutante. Au niveau de ces espaces porte et surtout sur les traînées fibreuses qui les prolongent entre les lobules, on rencontre des nodules tout à fait caractéristiques, les uns formés d'une simple infiltration lymphoïde, les autres par un véritable follicule tuberculeux à cellule géante centrale et cellules épithélioïdes périphériques. On trouve ainsi tous les degrés de formation tuberculeuse depuis les cellules lymphoïdes jusqu'aux tubercules nécrotiques. Il s'agit incontestablement d'un foie tuberculeux.

Le parenchyme hépatique présente un léger remaniement de la structure lobulaire par suite de l'extension produite par la sclérose péri-porte et les nodules tuberculeux disséminés. Une ectasie évidente des capillaires donne à l'organe l'aspect du foie cardiaque au début.

Enfin presque toutes les cellules hépatiques sont bourrées de petits grains de coloration brunâtre qui prennent une teinte noire par le sulfhydrate d'ammoniaque, et bleue par le ferrocyanure de potassium acide. La réaction est particulièrement nette sur les préparations colorées au rouge d'acrydine et ferrocyanure chlorhydrique ; la coloration bleue est faite en premier, la surcoloration est consécutive. Dans ces conditions, on obtient des préparations dans lesquelles toutes les cellules se montrent teintées en rouge clair, le noyau en rouge foncé ; les granulations en bleu de Prusse tranchent nettement sur le fond. On peut se rendre compte que le dépôt de granulations est très abondant, et dans certains cas même cache le noyau.

En un mot, foie tuberculeux à tuberculose juxta porte : léger degré d'extasie capillaire, sidérose généralisée.

Rate. — Elle montre une atrophie de follicules qui sont réduits à de petits îlots autour des artériolles spléniques. Ils ne sont plus nettement limités à la périphérie vers la pulpe proprement dite. La pulpe rouge est représentée par les cordes de Billroth ayant subi une sclérose déjà avancée, épaissement et condensation de réticulum. Les sinus sont remplis de lymphocytes ; les cordons de Billroth aussi, ainsi que les grandes cellules à gros noyaux, macrophages spléniques, de telle sorte qu'il est difficile de distinguer les sinus des cordons. Les cellules du réseau elles-mêmes paraissent proliférées.

Tous ces éléments et particulièrement les cellules à gros noyaux sont remplis de granulations qui donnent la réaction du fer : donc sidérose splénique.

On trouve en plus, au milieu du tissu, de larges nodules complètement nécrotiques représentant les tubercules au stade caséeux.

Ganglions mésentériques. — Dans les ganglions les masses folliculaires sont réduites de volume, les sinus lymphatiques sont au contraire très développés, cloisonnés par un système de grandes cellules anastomosées (cellules du *reticulum*) qui se montrent toutes bourrées de grains qui, déjà sur la coupe avant toute préparation, offrent une coloration noire (réaction du fer au contact des gaz intestinaux). Toute la coupe paraît ainsi parsemée de traînées et d'îlots tellement surchargés de grains noirs que le corps cellulaire et les noyaux sont presque complètement masqués. On trouve également de petits tubercules nécrotiques.

Rein. — Le rein ne présente que peu de lésions, contrairement aux autres organes : on ne rencontre pas ici de sidérose. Aucun des réactifs appropriés ne décèle la présence des grains de fer. Tout ce qu'on peut dire c'est qu'il existe une légère sclérose du labyrinthe et une altération de l'épithélium des tubes contournés. La principale modification est la plasmolyse avec apparition de vacuoles intra-épithéliales et boursoufflement de la cellule. Il n'y a ni nécrose épithéliale, ni transformation granuleuse des cellules : lésions en somme assez superficielles.

Avec tous les renseignements que ces observations nous ont donnés sur l'anémie pernicieuse dans la tuberculose des organes hématopoïétiques, nous allons maintenant envisager la question dans son étiologie et sa pathogénie et les symptômes qui lui sont particuliers. Nous en étudierons aussi l'hématologie, l'anatomie pathologique et l'évolution. Brièvement ensuite, nous

parlerons du diagnostic et du pronostic et nous dirons enfin quelques mots du traitement.

Etiologie. Pathogénie. — Cette affection peut survenir à tous les âges de la vie ; chez les malades qui font l'objet des observations précédentes, l'un avait 11 ans, un autre 32 ans, et les derniers 58 ans et 60 ans passés ; on trouve donc un écart d'un demi-siècle entre le plus jeune et la plus âgée. Le nombre des observations est par trop restreint pour que l'on puisse énoncer si cette affection manifeste une prédilection pour l'un ou l'autre sexe ou si elle a une affinité pour certaines régions. Nous ne pouvons pas non plus faire entrer en ligne de compte la question de l'hérédité.

Tout de suite une question d'intérêt manifeste se pose : la tuberculose des organes hématopoïétiques est-elle primitive ou secondaire ?

La tuberculose primitive des ganglions est loin d'être rare. Après pénétration du virus tuberculeux par la voie cutanée-muqueuse respiratoire ou digestive, le rôle de filtre joué par les ganglions explique la facilité avec laquelle ils sont envahis par la tuberculose avant tout autre organe, l'infection se propageant d'un ganglion à l'autre par voie lymphatique. D'après Jolly, dans la tuberculose primitive des ganglions, « les follicules tuberculeux sont en général noyés au milieu de lésions étendues de nécrose caséuse qui les masquent souvent et peuvent subir la transformation calcaire » ; dans certains cas, « on ne trouve pas de follicules, mais une hyperplasie simple du tissu lymphoïde ». Or, dans l'observation IV, on note que les masses folliculaires sont réduites de volume et qu'il y a de petits tubercules nécrotiques.

Il nous semble bien que la voie de propagation de la tuberculose à la moelle osseuse soit surtout la voie sanguine. De ce fait, cette dernière ne peut-elle être infectée que secondairement ?

Si nous consultons l'ouvrage de M. A. Calmette sur

l'infection bacillaire, au chapitre « Bacillémie tuberculeuse », nous pouvons y constater, à la suite des nombreuses expériences de MM. Liebermester, Kenashige-Labrazès, Léon Bernard, Baron, Lœper, Bezançon, Bergeron, Jousset..., que dans toutes les formes de tuberculose, la bacillémie est fréquente. Bien plus, tous les faits rapportés ont une importance considérable, car ils tendent à nous fournir la preuve *que l'infection tuberculeuse est, dès le début, une bacillémie, antérieure à toute lésion locale*. D'autre part, comme le virus tuberculeux pénètre fréquemment dans l'organisme par les voies lymphatiques et du même coup, assigne à la circulation sanguine un rôle capital dans la dissémination et la localisation des bacilles, comment ne se pourrait-il pas que la localisation primitive se fasse sur la moelle osseuse ?

Nous empruntons à Jolly la description des désordres causés par le bacille de Koch dans la moelle osseuse : « A la réaction hyperplasique du tissu médullaire s'ajoutent des lésions inflammatoires chroniques banales, caractérisées surtout par l'apparition de foyers de plasmazelles formés probablement sur place aux dépens des lymphocytes. La structure des tubercules et leur histogénèse n'est pas différente ici de ce qu'elle est dans d'autres organes ; mais comme la moelle contient des lymphocytes, les phénomènes de diapédèse ont donc probablement encore moins de part qu'ailleurs à la formation du tubercule.

Ces tubercules sont en général entourés d'une zone de moelle hyperplasiée. Il s'y ajoute des lésions de nécrose, des foyers de dégénérescence, de caséification, de sclérose, des hémorragies, des phénomènes de résorption de pigment sanguin, etc. « On verra, par la suite aux paragraphes « Hématologie » et « Anatomie pathologique » que les analyses sanguines et les découvertes nécropsiques se rapprochent en plusieurs points du tableau ci-dessus.

M. Ameuille dit que dans la tuberculose primitive de la rate, celle-ci reconnaissant la voie lymphatique comme voie de pénétration ou la localisation du bacille dans l'organe par traumatisme, la rate est généralement volumineuse. Elle arrive à peser jusque 3 et 4 kilogs, mais il se peut aussi, fort rarement d'ailleurs qu'il n'y ait pas d'hypertrophie notable. Dans nos observations quelles sont les modifications de volume de cet organe ? N° 1 : rate petite (170 gr.) ; N° 2 : légère hypertrophie (430 gr.) ; N° 3 ? N° 4 : rate normale (240 gr.). M. Ameuille ajoute que dans la tuberculose primitive de la rate, il existe deux variétés de lésions spécifiques : 1° la forme scléro-caséuse ; 2° la forme nécrotico-hémorragique d'Achard et Castaigne. La tuberculose primitive à lésions non spécifiques n'existe dans la rate que sous la forme décrite par Jeanselme et E. Weill sous le nom de cirrhose hypertrophique tuberculeuse de la rate. Elle se rencontrerait : a) chez des sujets porteurs de tuberculose osseuse, de tuberculose pulmonaire fibreuse, de tuberculose des séreuses, de tuberculose du foie ; b) comme premier stade d'une maladie de Banti. Si au cours de la tuberculose primitive de la rate on peut rencontrer l'anémie (anémie légère, anémie vraie sans oligosidérémie, anémie du type chlorotique, *anémie marquée avec myélémie affectant le type de l'anémie pernicieuse*), on peut aussi rencontrer de la polyglobulie (9.000.000 globules rouges).

Dans la première observation, c'est évidemment un cas de granulie étendue aux organes hématopoïétiques ; la tuberculose était ici secondaire, réserve faite pour la rate, mais il est intéressant de noter qu'à l'autopsie, les lésions pulmonaires étaient discrètes alors que la tuberculose du foie, de la rate, des ganglions et de la moëlle osseuse avaient atteint un degré d'intensité considérable. Pour la deuxième et la troisième observations, nous faisons la même remarque. Au contraire dans notre quatrième observation, pas d'antécédents tuberculeux ni de manifestations pulmonaires antérieures ; c'est un

syndrome d'ictère hémolytique qui prédomine. A l'autopsie les poumons sont intacts, mais à côté d'une tuberculose du foie, on trouve aussi une tuberculose ganglionnaire et une tuberculose de la rate.

Nous en concluons donc qu'il est peu aisé d'affirmer que la tuberculose des organes hématopoïétiques est ou n'est pas primitive ; tout ce que nous pouvons dire, c'est qu'il est des cas où elle est primordiale et suffisante pour susciter un syndrome complet d'anémie pernicieuse.

Symptomtologie. — Mode de début. — Première observation : débute par des phénomènes aigus, température de 39°04, faiblesse extrême, phénomènes d'endocardite aiguë ; deuxième observation : début remontant à plusieurs mois par une tuberculose pulmonaire ; troisième observation : le début semble remonter à trois mois mais il se pourrait aussi qu'il puisse être ramené à vingt ans en arrière, du fait de son rhumatisme chronique déformant (toutefois, par le caractère même de l'évolution de l'anémie pernicieuse au cours de la tuberculose des organes hématopoïétiques, nous ne pensons pas que nous puissions envisager un début aussi reculé) ; quatrième observation : début progressif, amaigrissement, ictère qui s'installe peu à peu en l'espace de quatre mois et demi.

Période d'éta t. — On peut enregistrer quelques signes qui ont un caractère général puisque nous les retrouvons dans les quatre observations : la température varie entre 38° et 39°, la tension artérielle est relativement normale (14/9-15/6), le pouls, généralement bon, un peu lent (60 pulsations) ; cependant, les malades accusent des vertiges et l'auscultation dévoile des souffles vasculaires assez intenses. A l'examen physique, on a rencontré chez trois malades un facies ictérique et anémique chez tous quatre. Le foie est un peu gros, douloureux ; on ne note qu'une seule fois une légère splénomégalie ; pas d'hypertrophie ganglionnaire. L'examen des poumons, négatif dans le premier cas, ne donne rien

de net dans les autres ; pourtant, chez le malade qui fait l'objet de la deuxième observation, on a trouvé quelques râles sous-crépitaux disséminés dans le champ pulmonaire gauche sans localisation spéciale, et les crachats, négatifs à l'entrée, ont décelé quelques bacilles de Koch lors d'un nouvel examen. L'œdème est à signaler et lorsqu'il existe est du type mou, gélatineux. Donc, les prédominants sont, l'ictère d'une part, et d'autre part : l'anémie qui est extrêmement prononcée.

Hématologie. — Nous rappellerons d'abord les résultats hématologiques de nos quatre observations :

OBSERVATION I. — Ici nous avons une forte leucopénie avec diminution importante du nombre des globules rouges. Parmi les nombreuses numérations globulaires qui ont été faites, nous allons citer celle du 1^{er} février qui semble tenir la moyenne entre toutes :

Globules rouges	1.500.000
Globules blancs	2.000
Gowers	12 %
Polynucléaires	40,5
Grands mononucléaires .	46,5
Lymphocytes	13
Hématies nucléées	2

Il y a anisocytose et chromophilie et des leucocytes dégénérés en nombre appréciable ; les hématies à noyaux sont du type normoblastique.

OBSERVATION II. — 22-11, 1919, G. R. : 3.800.000 (leurs caractères sont parfaitement normaux, ils sont égaux entre eux et non déformés ; il n'y a pas d'hématies nucléées). Il y a une légère augmentation leucocytaire : 10.000 et la formule est la suivante :

Polynucléaires	75 %
Grands mononucléaires .	18
Lymphocytes	6
Eosinophiles	1
Pas de myélocytes	

L'examen du 3-11-1919 montre une formule comparable mais il y a aggravation de l'anémie : 1.900.000 G. R. (pas de formes anormales), G. B. : 8.800.

Le 9-1-1920, le nombre de globules rouges est tombé à 900.00 avec apparition d'hématies nucléées, d'hématies déformées et de quelques myélocytes ; la résistance globulaire est normale.

OBSERVATION III. — Grosse anémie avec très forte leucopénie :

Globules rouges.	1.200.000
Globules blancs.	1.200

Anisocytose très marquée avec poikilocytose et polychromatophilie ; pas de myélocytes et quatre hématies nucléées pour 100 leucocytes.

OBSERVATION IV. — L'examen du sang montre un chiffre de globules blancs normal et une diminution du nombre des globules rouges considérable (558.000-400.000), la valeur globulaire est de 3,75 et la résistance globulaire est un peu supérieure à la normale. La formule leucocytaire donne :

Lymphocytes.	18 %
Mononucléaires moyens et grands.	12
Polynucléaires neutrophiles	70

La recherche de l'auto-agglutination et de l'iso-agglutination est négative. Présence d'hématies granuleuses nombreuses (10 % pour le moins) et d'hématies nucléées (6 % globules blancs). Polychromatophilie très marquée, poikilocytose et anisocytose très fortes : certains globules ont 10 à 12 microns tandis que d'autres ont seulement 3 à 4 microns.

Pour plus de clarté nous reproduisons le tout dans le tableau synoptique suivant :

FORMULE

Observations	Date	G. R.	Ménarites nucléées	Pelliculoxytose anisocytose polychromatophilie	Hémoglobine	B. B.	Polynucléaires neutrophiles	Polynucléaires éosinophiles	Grands Mononucléaires	Lymphocytes	Erythrocytes	Observations
I	15-1 1-2 15-2 23-2	1.800.000 1.500.000 1.950.000 1.400.000	1 o/o normoblaste 2 o/o 0 3 o/o normoblaste	Anisocytose	12, 5 o/o 12 10 10	2.200 2.000 6.400 3 200	48 40, 5 40 40		41 o/o 46, 5 34 27	10 o/o 13 6 19		Présence d'infectious graves, et cela si l'agglutination, réaction de fixation, etc., ne sont pas considérées comme normales.
II	22-11 3-12 9-1	3.800.000 1.900.000 900.000	0 0 +	O O X		10.000 8.800						Leucocytes élevés en nombre appréciable. 25 o/o leucocytes diplochromes id.
III		1.200.000		Anisocytose marquée		1 200	75	1	18	6	0	Résultats globaux normaux
IV	17-5 19-5	558 000 400.000		Anisocytose et polychromatophilie très fortes	30 o/o	chiffre normal	70		12	18	0	

Nous trouvons donc tous les signes de l'anémie pernicieuse, c'est-à-dire en premier lieu une diminution considérable du nombre des globules rouges (de 1.500.000 à 400.000) ; il est vrai que ce dernier chiffre a été observé au voisinage de la mort.

L'anémie est du type « orthoplastique » dans les quatre cas, on ne signale que la présence d'hématies nucléées à type normoblastique, les autres observations ne mentionnent que la présence d'hématies nucléées, sans spécifier s'il s'agit de normoblastes ou de mégaloblastes.

La réaction plastique se manifeste et se traduit par une anisoyitose extrêmement marquée, de la poikilocytose, de la polychromatophilie, l'augmentation du diamètre moyen des hématies, l'apparition de globules à granulations basophiles.

La teneur globale du sang est toujours diminuée, mais jamais dans des proportions aussi accentuées que la diminution du nombre des globules rouges ; la valeur globulaire subit une augmentation plus ou moins considérable (3,75 dans notre première observation).

Le chiffre des globules blancs est diminué considérablement dans deux cas (1^{re} et 3^{me} observations) ; on y note les chiffres de 2.000 et 1.200 ; il est, par contre, normal dans les deux autres cas. L'absence de leucocytes a été donnée comme un signe important, sinon absolu, des anémies pernicieuses. Cependant une légère hyperleucocytose n'est pas absolument rare. La formule leucocytaire ne présente aucune particularité digne d'être signalée et lui donnant une allure spéciale ; il est signalé la présence de leucocytes altérés et la présence de myélocytes, indices également d'une réaction myéloïde. Les différentes observations ne mentionnent pas le chiffre des hémotoblastes — qui sont en diminution d'après Hayem — ce qui, d'après lui, indique le ralentissement de l'hématopoïèse. Aubertin a montré qu'il existe cependant des cas d'anémie pernicieuse où le chiffre des globulins est normal.

Examen biologique du sang. — La résistance globulaire est normale dans un cas et légèrement supérieure à la normale dans les autres cas ; il est à noter que dans ces cas, il s'agissait de sujets qui présentaient un ictère intense (dans la deuxième observation, ictère avec décoloration des matières fécales et rétention des pigments et sels biliaires ; dans la quatrième observation, ictère spécial, ayant les caractères d'un ictère hémolytique acquis : teinte jaune des téguments, présence d'urobiligène et d'urobiline dans les urines, réaction de Hay négative, réaction de Grimbert négative) ; il n'existait ni auto, ni iso-agglutination des hématies, ni auto, ni iso-hémolysines.

Dans aucune des observations il n'est donné de renseignements sur la manière et le temps de la coagulation ; on sait que la rétractilité du caillot a été donnée par Hayem comme un signe de grande valeur.

Au point de vue de l'évolution hématologique de cette anémie, il est à noter que cette anémie extrême s'est installée en peu de temps, notamment dans le cas de l'observation II où, en un mois et demi, le chiffre des hématies est tombé de 3.800.000 à 900.000.

En résumé, nous constatons que le sang dans la tuberculose des organes hématopoiétiques ne présente aucun caractère particulier qui puisse le différencier des autres anémies pernicieuses ; il présente tous les caractères propres à cette dernière affection, mais l'examen hématologique seul ne peut permettre de poser un diagnostic étiologique.

Anatomie pathologique. — Nous allons maintenant passer brièvement en revue les lésions macroscopiques et microscopiques que les différentes nécropsies ont permis de déceler dans le foie, la rate, les ganglions et la moelle osseuse ; nous verrons ainsi si ces lésions possèdent un caractère d'originalité ou si elles peuvent être rapportées à une entité bien définie.

Dans la première observation, granulie intense du foie avec nature essentiellement nécrosante des altérations tuberculeuses. La deuxième observation nous montre un foie légèrement hypertrophié, lisse, de coloration brun verdâtre à la coupe et de consistance normale ; histologiquement, on remarque une dégénérescence grasseuse partielle, un léger degré de dégénérescence amyloïde et la présence de quelques nodules caséifiés. La troisième malade présentait aussi quelques granulations tuberculeuses du foie. Dans la quatrième observation, le foie est légèrement chagriné, rouge brun, de poids normal ; il présente des lésions de sclérose périporte débutante et on y trouve tous les degrés de formation tuberculeuse depuis les cellules lymphoïdes jusqu'aux tubercules nécrotiques, donc, foie incontestablement tuberculeux. Donc, dans les quatre cas, tuberculose de cet organe

La rate. — Dans la première observation, plutôt petite, est farcie de granulations et de tubercules ; le parenchyme splénique a presque complètement disparu et, sur la coupe, on ne voit guère que des lacs sanguins avec des placards plus ou moins étendus d'une substance caséuse ou vitreuse. Hypertrophie de la rate chez le deuxième malade (430 gr.) avec péricapsulite discrète, mais pas de nodules tuberculeux. Chez le troisième, granulations tuberculeuses. Chez le quatrième malade, cet organe est d'aspect et de poids normaux, mais présente histologiquement une sidérose généralisée et des tubercules au stade caséux. Donc, en général, tuberculose de l'organe, et la première observation semble bien nous montrer une tuberculose de la rate à forme nécrotico-hémorragique d'Achard et Castaigne, bien que la rate soit petite alors que généralement dans cette forme elle est encore très grosse (1.000 gr.).

Le premier malade avait des ganglions médiastinaux qui présentaient des grosses lésions d'infiltration tuberculeuse. Chez le deuxième sujet, hypertrophie ganglion-

naire considérable avec deux sortes de lésions : des foyers étendus de dégénérescence caséuse et de la dégénérescence amyloïde. Enfin, chez le troisième malade, comme chez les trois précédents, tuberculose des ganglions. Dans la quatrième observation, les ganglions ne sont pas hypertrophiés ; les masses folliculaires sont réduites de volume, les sinus lymphatiques sont au contraire très développés ; présence de petits tubercules nécrotiques.

En ce qui concerne les lésions de la moelle osseuse, chez le premier malade, étudiée au niveau du tibia, elle apparaît uniformément rouge, avec un fin semis de très petites granulations grises ; on y trouve des bacilles de Koch en nombre assez restreint et les altérations tuberculeuses ont un caractère essentiellement nécrosant. Dans la deuxième observation, la moelle costale ne présentait pas de réaction vive et n'a montré aucun tubercule.

Evolution. — La marche de la maladie est rapide, parfois même foudroyante ; en même temps que l'anémie s'accroît chaque jour davantage, l'état du malade empire dans les mêmes proportions : les forces diminuent notablement, l'inappétence est de plus en plus marquée, les vertiges et les malaises s'aggravent, la tension artérielle baisse. Lorsque la fin approche, on note de légers œdèmes, la faiblesse est extrême et la température atteint habituellement 39° ou 40°. Bref, dans les quatre cas que nous relatons, l'exitus arriva rapidement : six semaines depuis le début de la maladie chez notre premier malade, environ onze mois chez le deuxième ; un peu plus de trois mois chez la troisième, et cinq mois et demi chez la quatrième.

Diagnostic. — Dans la science, il n'est relaté que très peu de cas d'anémie pernicieuse au cours de la tuberculose des organes hématopoétiques, et une des raisons de cette pauvreté en observations c'est la difficulté du

diagnostic dans cette maladie. Chez les quatre malades qui nous intéressent, le diagnostic n'avait pas été fait « in vivo », et ce fut dans tous ces cas là une trouvaille d'autopsie. En effet, l'attention du clinicien est toujours portée vers les symptômes principaux qui masquent la maladie et se sont trouvés être : une fois, un syndrome d'endocardite aiguë, une autre fois un ictère à allure d'ictère hémolytique. L'hématologie de ces malades permettra évidemment d'énoncer qu'il y a anémie pernicieuse, mais, pour en spécifier l'origine c'est une autre chose ; *la formule sanguine ne présente aucun caractère spécial permettant d'établir un diagnostic différentiel d'avec les autres anémies pernicieuses.* Cependant, il nous semble bien que l'on pourra penser à une tuberculose des organes hématopoïétiques chaque fois que les lésions pulmonaires étant nulles ou paraissant peu accentuées, les troubles organiques sans grande intensité, on verra une anémie pernicieuse s'installer et présenter un caractère d'accroissement très rapide.

Pronostic. — Nous avons dit plus haut que dans les quatre observations que nous rapportons, le diagnostic avait été une découverte d'autopsie ; il est inutile d'ajouter que le pronostic de l'anémie pernicieuse au cours de la tuberculose des organes hématopoïétiques est très sombre, et en évolution très rapide.

Traitement. — On aura surtout pour but de combattre l'anémie intense, symptôme principal de la maladie, soit en excitant les fonctions régénératives de la moelle osseuse (sans oublier toutefois qu'on a ici une moelle atteinte par le bacille de Koch), soit en pratiquant l'opothérapie, soit enfin en pratiquant à maintes reprises la transfusion sanguine. Quels ont été les médicaments employés jusqu'ici : l'extrait surrénal, l'hémostyl et le protoxalate de fer, la médication anti-infectieuse (colargol), les lavements quotidiens de sérum de cheval (accidents rénaux). S'il nous fallait traiter un malade

atteint de tuberculose des organes hématopoïétiques et anémie consécutive, nous aurions recours à l'opothérapie (moelle de veau glycinée, ingestion quotidienne de foie cru en rapport avec la tolérance du malade, extraits hépatico-pancréatiques) ; chez les malades ne présentant pas de lésions pulmonaires à forme congestive, nous pourrions employer ou le protoxalate de fer ou l'arsenic à haute dose sous forme d'injections intra-veineuses de cacodylate de soude ; enfin, nous pratiquerions la transfusion sanguine par petites doses (250 gr.) répétées de quinze jours en quinze jours. L'héliothérapie et la radiothérapie seraient peut-être des moyens thérapeutiques excellents ; faute d'avoir été employés jusqu'ici nous ne pouvons qu'émettre une hypothèse à leur actif. Évidemment les armes que la thérapeutique nous donne pour lutter contre l'anémie sont nombreuses et variées, mais que peuvent-elles faire lorsqu'on constate, dans les organes hématopoïétiques, des lésions tuberculeuses d'un degré aussi grave.

CONCLUSIONS

L'anémie pernicieuse compte parmi ses facteurs étiologiques la tuberculose : elle est alors attribuable soit à une action directe du bacille ou de ses toxines, soit à une action indirecte par suite de lésions viscérales multiples, cet ensemble de causes pouvant d'ailleurs agir à la fois par destruction globulaire et par sidération des organes sanguiformateurs.

Dans des cas relativement rares mais particulièrement intéressants dont nous rapportons ici quatre observations, l'anémie pernicieuse est consécutive à la tuberculose des organes hématopoïétiques eux-mêmes ; elle n'offre aucun caractère clinique ou hématologique qui puisse permettre de la différencier des autres anémies pernicieuses, mais elle présente une évolution particulièrement rapide et toujours fatale.

BON A IMPRIMER :

Le Président de la Thèse,

D^r COMBEMALE.

VU : *Le Doyen,*

D^r CHARMEIL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie,

G. LYON.

BIBLIOGRAPHIE

- ACCOLAS. — Thèse de Lyon, 1910-1911.
- ACHARD et LÉPER. — Précis d'Anatomie pathologique.
- AGASSE-LAFONT. — Anémies.
- AGASSE-LAFONT. — Maladies de la rate.
- AMEUILLE. — Tuberculose de la rate.
- Id. Tuberculose du foie.
- BEZANÇON et LABBÉ. — Traité d'Hématologie.
- A. CALMETTE. — Infection bacillaire et tuberculose.
- CALMETTE et M. BRETON. — Hémio-diagnostic de la tuberculose.
- P. COURMONT et DUFOURT. — Gazette des Hôpitaux, 8 février 1912.
- DOMINICI. — Introduction à l'étude de l'anatomie pathologique de la tuberculose.
- E. DUHOT. — Communication du 30 décembre 1921 à la Société Médicale des Hôpitaux (bulletin du 5 janvier 1922).
- N. FIESSENGER et MOREAU. — Société Médicale des Hôpitaux, 8 novembre 1912.
- A. GILBERT et M. WEINBERG. — Traité du sang.
- HAYEM. — Traité du sang.
- J. JOLLY. — Traité technique d'hématologie.
- LABBÉ et AGASSE-LAFONT. — Société Médicale des Hôpitaux, 19 juin 1906.
- LANDOUZY, GOUGEROT et SALIN. — Presse Médicale, 1910, p. 61.
- PATER et RIVET. — Tribune Médicale, 23 avril 1905.
- A. PISSAVY, R. ROBINE et SAXE. — Communication du 11 juin 1920 à la Société Médicale des Hôpitaux.
- RIBADEAU-DUMAS et POISOT. — Presse Médicale, 18 mai 1907.
- RIBEMONT-DESSAIGNES. — Traité d'obstétrique.
- RIBIERRE. — Maladies du sang et des organes hématopoiétiques.
- RUBENS, DUVAL. — Organes Hématopoiétiques.
- L. TIXIER. — Revue de la tuberculose, juin 1909.
- M. BRULÉ. — Les ictères hémolytiques.
- RIEUX. — Précis d'Hématologie et de cytologie.

