

Le syndrome de Marchiafava-Micheli (hémoglobinurie nocturne)

Observation clinique

PAR

G. VALCKE et L. van den BERGHE

Le syndrome de Marchiafava-Micheli caractérisé par une anémie hémolytique avec hémoglobinurie nocturne et hémosidérinurie permanente intervient dans l'établissement du diagnostic différentiel de l'hémoglobinurie paludéenne. C'est à ce titre que nous relatons ici une observation faite à la clinique Léopold II chez une Européenne rentrée du Congo Belge et où nous avons pu établir avec précision le diagnostic de syndrome de Marchiafava-Micheli, maladie cosmopolite sans étiologie connue et qui d'après la littérature serait relativement rare, 32 cas seulement ayant été cités depuis la description originale en 1928. Il est toutefois probable que l'affection soit la plupart du temps mal reconnue et c'est pourquoi nous croyons utile de développer ici l'examen clinique détaillé de ce qui apparaît comme le premier cas d'hémoglobinurie nocturne signalé en Belgique.

Mme L., 32 ans, sans antécédents personnels ou familiaux importants, a effectué un premier séjour de trois ans au Congo belge, d'octobre 1928 à la fin de l'année 1931, sans maladie et notamment sans accès de paludisme. Il en fut de même au cours d'un deuxième séjour, de juin 1932 à juin 1935. Pendant l'hiver de 1935, en Belgique, le sujet, souffrant d'un coryza, constate un matin, après une nuit normale, que ses urines étaient noires, sans aucune douleur ni autres symptômes. La couleur noire de l'urine se maintient pendant deux jours. Un médecin colonial consulté écarta l'hémoglobinurie paludéenne et prescrivit une médication hépatique. Au début d'un troisième séjour au Congo, en mai 1936, au cours d'un

voyage fatigant, les mêmes phénomènes apparaissent : urines noires le matin, un peu moins foncées dans l'après-midi et la soirée, sans autres manifestations. L'accès ne dura ici aussi que deux jours ; toutefois, la malade a gardé un teint olivâtre avec du subictère des muqueuses.

En novembre 1936, à la suite d'un autre voyage, une crise analogue se déclanche. De retour au poste, le médecin prescrit un régime et un traitement hépatique. Ce point est intéressant à noter parce que, en dépit de l'action affaiblissante du régime hépatique, la crise suivante ne s'est présentée qu'un an après, soit en novembre 1937, à la suite d'une cure de calomel semble-t-il. En juin 1938, au cours d'un nouveau déplacement, un accès se représente sans température ni autres malaises. Le médecin local, à la suite d'un examen du sang, découvre une anémie prononcée, et l'analyse des urines révèle, à côté d'une absence de pigments et d'acides biliaires, la présence d'albumine et de pigments sanguins. Le diagnostic est dès lors posé d'hémoglobinuries répétées, accompagnées d'anémie et de subictère. Une diète normale est prescrite ainsi qu'un traitement au fer. La quinine est remplacée par de l'atébrine pour la prophylaxie antipaludéenne, en tenant compte du fait que la quinine pourrait exercer une action favorisante.

Au mois d'août 1938, une série de dix injections quotidiennes de 2 cc d'extrait de foie fut appliquée. Chacune de celles-ci était suivie le lendemain matin d'une émission d'urines noires. Après ces dix injections, le médecin se décide à faire des injections de 5 cc tous les deux jours, mais après la troisième, il dut cesser le traitement, l'hémoglobinurie devenant plus importante et semblant nettement en relation avec la cure antianémique. A la suite de ces échecs thérapeutiques, la malade revint en Europe et fut hospitalisée à la clinique Léopold II, annexe de l'Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold d'Anvers.

A son entrée le 12 octobre 1938 l'état subjectif est en tous points satisfaisant. La malade se sent un peu fatiguée mais tous les organes fonctionnent normalement. Le foie et la rate sont insensibles et de dimensions normales. La peau et les muqueuses conjonctivales sont subictériques.

L'examen du *sang* fournit l'image suivante :

<i>Hémogramme</i> :	Polynucléaires eosinophiles	3
	Polynucléaires neutrophiles non segmentés	7
	Polynucléaires neutrophiles segmentés	59
	Lymphocytes	25
	Monocytes	5
	Plasmacel	1

Goutte épaisse : pas de parasites du paludisme.

Erythrocytes : anisocytose et poikilocytose 2.765.000 par mm³.

Leucocytes : 5.300 par mm³.

Thrombocytes : 67.500.

Hémoglobine : 63 p. c. (Sahli).

Index colorimétrique : 1,15.

Réticulocytes : 6 p. c.

Résistance globulaire : hémolyse débutante à 0.40 et totale à 0.36.

Vitesse de sédimentation : après 1 heure 17 mm, moyenne après 2 heures 33,5 mm.

Epreuve d'Hymans-Van den Bergh : réaction directe positive; réaction indirecte 0,25 mgr pour cc.

Cholesterine : 195 mgr pour 100 cc.

Calcium : 0.78 p. c.

L'examen de l'*urine* nous fournit les données suivantes :

Densité : 1.023.

Réaction : acide.

Couleur : brun foncé.

Albumine : présence.

Sucre : 1.8 p. c.

Absence de pigments sanguins, d'urobiline, de pigments et d'acides biliaires, d'acétone et d'acide diacétique.

Présence d'indol, de scatol et d'hémosidérine.

L'examen des *selles* ne révéla l'existence d'aucun parasite intestinal.

A la suite de ces examens, un essai de traitement antianémique fut institué comprenant des injections d'extrait de foie et l'ingestion de sirop d'hémoglobine. Dès le deuxième jour une violente crise d'hémoglobinurie fut déclenchée la nuit, les urines du matin étaient noires, pour ne redevenir claires que dans l'après-midi. En même temps l'ictère des muqueuses et de la peau devint intense ainsi que la lassitude. Cette aggravation de l'hémoglobinurie après stimulation des tissus hémato-poïétiques oriente d'emblée notre diagnostic vers la maladie de Marchiafava-Micheli. Cette affection présente en effet cette particularité que des crises d'hémoglobinurie sont déclenchés sous l'effet de toute thérapeutique antianémique : extrait de foie, fer, transfusion sanguine, etc. L'hémoglobinurie ne se manifeste d'une façon bruyante qu'au cours d'une crise, mais en fait elle est constante ainsi que le démontre le fait que l'urine présente de façon durable de l'hémosidérine même entre les accès. Cette

destruction continuelle de globules rouges provoque une anémie qui se stabilise à des chiffres moyens. Dès que sous l'influence d'une excitation des centres hématopoïtiques ces chiffres remontent, l'équilibre se rompt comme si un seuil de tolérance se trouvait dépassé. Un accès d'hémoglobinurie intense se produit qui momentanément tout au moins provoque une anémie plus forte qu'auparavant. Des auteurs ont même signalé de façon assez suggestive que les malades en arrivent ainsi à redouter une amélioration en raison de la crise pénible qu'elle ne tarde pas à déclencher.

L'examen quantitatif du sang immédiatement après l'accès révéla une anémie aggravée :

Erythrocytes : 2.380.000 par mm³.

Leucocytes : 4.400 par mm³.

Thrombocytes : 46.000 par mm³ (Fornio).

Réticulocytes : 6 p. c.

Hémoglobine : 57 p. c. (Sahli).

Ce n'est qu'après cessation non seulement des injections d'extrait de foie, mais même du traitement à l'hémoglobine *per os*, que l'hémoglobinurie diminua d'intensité.

Le retour à une anémie moins prononcée doit être attendu dans l'intervalle des accès, grâce au taux élevé de réticulocytes. Le myélogramme que l'un de nous a établi dans la moelle osseuse sternale de la malade indiquait d'ailleurs une régéné-

granulocytique

ration très active, le rapport ————— étant de 1,4 (la

érythroblastique

normale oscille entre 3,5 et 5).

Le 17-1-39, après trois mois de régime normal et de repos à la campagne avec comme seule intervention thérapeutique la prise *per os* de vitamines A, B, C et D, la malade reprit du poids et des forces. L'examen du plasma et de l'urine du matin (sept heures) révélaient toujours une légère hémolyse, plus faible encore l'après-midi. L'examen du sang indiquait un retour à l'équilibre.

<i>Hémogramme</i> : Polynucléaires eosinophiles	1.5
Polynucléaires neutrophiles non segmentés ...	7.5
Polynucléaires neutrophiles segmentés... ..	57.5
Lymphocytes	37
Monocytes	1.5

Goutte épaisse : pas de parasites de paludisme.

Erythrocytes : anisocytose et polychromatophilie 2.590.000 par mm³.

Leucocytes : 4.600 par mm³.

Thrombocytes : 248.640 par mm³ (Fornio).

Hémoglobine : 55 p. c. (Sahli).

Index colorimétrique : 1,06.

Réticulocytes : 5 p. c.

Bleeding time : normal en 2 minutes.

Le pronostic de l'affection est réservé en raison de l'absence de toute guérison spontanée ou thérapeutique constatée jusqu'à présent.

Il peut cependant être considéré comme assez favorable chez notre malade, par le fait que l'anémie est moyenne, qu'elle se maintient à un taux stable depuis que toute médication active est supprimée et enfin que l'état général de la malade est satisfaisant.

Malgré l'obscurité de l'étiologie le climat tropical semble contre-indiqué, ne fût-ce qu'en raison des affections intercurrentes (paludisme, dysenterie, etc.) qui pourraient favoriser l'apparition de nouveaux accès d'hémoglobinurie.

Il est également permis de se demander si sous les tropiques la maladie de Marchiafava-Micheli n'est pas de temps à autre méconnue et prise pour des accès d'hémoglobinurie paludéenne. Des hémoglobinuries se produisant à répétition avec des intervalles de quelques mois et dont la gravité n'est partant pas considérable ont été signalées à plus d'une reprise par plusieurs malades coloniaux éloignés de tout poste médical.

Il nous paraît utile de ne pas négliger dans ces cas la possibilité de l'existence du syndrome de Marchiafava-Micheli. Celui-ci présente à la suite de notre étude les caractéristiques suivantes :

1) La maladie est caractérisée dans le sang par une hémolyse très marquée au cours des accès, mais continue en dehors

de ceux-ci, avec établissement d'une anémie moyenne relativement stable et d'un subictère généralisé. L'hémolyse est maximale au début de la matinée, et non nocturne, suivant un rythme quotidien.

2) Dans l'urine il y a hémoglobinurie matinale très forte pendant les accès mais aussi en dehors de ceux-ci. L'hémossidérinurie est permanente. Le pigment libéré dans le sang n'est pas de la méthémoglobine mais de la pseudo-méthémoglobine, pigment nouveau décrit en 1934 par N.-H. Fairley et R.-J. Bromfield dans l'hémoglobinurie paludéenne.

3) La résistance globulaire est normale et il n'y a pas d'hémolysines libres dans le sang circulant. L'épreuve de Donath-Landsteiner est négative (*).

4) Les accès sont déclenchés sous l'effet de causes diverses, mais notamment d'une thérapeutique antianémique.

5) Le syndrome ne paraissant ainsi pas curable, le but poursuivi sera de maintenir l'équilibre hématologique par un régime reconstituant. Un apport de vitamines nous paraît indiqué.

(Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers.)

(*) De recherches nouvelles effectuées depuis la rédaction de cette note, il résulte que le plasma du malade hémolyse les globules rouges normaux de même groupe sanguin mais après un temps assez prolongé, de quatre heures environ à 37°. Il y aurait ainsi, contrairement à nos affirmations susdites et à celles des autres auteurs, des substances hémolytiques libres dans le plasma. Le mécanisme de cette hémolyse est à l'étude par l'un de nous.

L. van den Berghe.