



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Bibliothèque  
Double

# La Myoglobinurie essentielle

## à propos de deux observations

---



### THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le Février 1962

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

par

**Jean-Marie PLUNTZ**

né le 22 Septembre 1934 à GIRAUMONT (Meurthe-et-Moselle)



Examineurs de la Thèse : MM. MICHON, *Professeur*, Président  
RAUBER, *Professeur sans chaire*  
LARCAN, *Professeur Agrégé*  
MANCIAUX, *Professeur*

} Juges

**OULDART & CLEMENT**

*Relieurs*

11, Rue Sainte-Anne  
NANCY

—  
Téléphone 52.80.09

# La Myoglobinurie essentielle

## à propos de deux observations

---

### THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le Février 1962

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**Jean-Marie PLUNTZ**

né le 22 Septembre 1934 à GIRAUMONT (Meurthe-et-Moselle)

Examineurs de la Thèse : MM. MICHON, *Professeur*, Président  
RAUBER, *Professeur sans chaire*  
LARCAN, *Professeur Agrégé*  
MANCIAUX, *Professeur* } Juges

UNIVERSITE DE NANCY  
FACULTE DE MEDECINE

----

Doyen : M. A. BEAU  
Assesseur : M. J. ROUSSEL

Doyens Honoraires

MM. LUCIEN, MERKLEN, Jacques PARISOT et P. SIMONIN

Professeurs Honoraires

MM. JACQUES, JEANDELIZE, FRUHINSHOLZ, SANTENOISE,  
CHAILLET-BERT, HAMANT, BINET, ABEL, CAUSSADE,  
MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN.

Professeurs

Anatomie.....M. BEAU  
Anatomie Pathologique.....M. FLORENTIN  
Chimie Biologique.....M. WOLFF  
Bactériologie et Parasitologie.....M. HELLUY  
Clinique Chirurgicale A.....M. CHALNOT  
Clinique Chirurgicale B.....M. BODART  
Clinique Gynécologique.....M. BERTRAND  
Clinique Médicale A.....M. MICHON P.  
Clinique Médicale B.....M. KISSEL  
Clinique Médicale Infantile.....M. NEIMANN  
Clinique Obstétricale.....N...  
Clinique Ophthalmologique.....M. THOMAS  
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique.....M. GRIMAUD  
Clinique Stomatologique.....M. GOSSEREZ  
Clinique de la Tuberculose.....M. LAMY  
Clinique des Voies Urinaires.....M. GUILLEMIN  
Electro-Radiologie Clinique.....M. ROUSSEL

Embryologie.....	M. DOLLANDER
Histologie.....	M. LEGAIT
Hydrologie Thérapeutique et Climatologique	M. MERKLEN
Hygiène et Médecine Sociale.....	N...
Médecine Légale.....	M. HEULLY
Médecine du Travail.....	M. PIERQUIN
Pathologie Chirurgicale.....	M. LOCHARD
Pathologie Médicale.....	M. HERBEUVAL
Physiologie.....	M. ARNOULD P.
Physio-Pathologie Respiratoire.....	M. SADOUL
Physique.....	M. BURG
Stomatologie.....	M. HOUPERT
Thérapeutique.....	M. LOUYCT

Professeur à titre personnel

Physiologie.....	M. GRANDPIERRE
------------------	----------------

Professeurs sans chaire

Anatomie Pathologique.....	M. RAUBER
Obstétrique.....	M. HARTMANN J.

Maitres de Conférences agrégés

Anatomie.....	M. CAYOTTE
Bactériologie.....	M. DE LAVERGNE
Carcinologie.....	M. CHARDOT
Chimie.....	M. PAYSANT
Histologie.....	M. GRIGNON
Hygiène.....	M. SENAULT M. DEBRY
Médecine.....	M. HARTEMANN P.
Pathologie Expérimentale.....	M. LACOSTE

Pharmacologie..... M. LAMARCHE  
Physique..... M. MARTIN J.  
Physiologie..... M. BOULANGE

Agrégés en exercice

Chirurgie..... M. BENICHOUX  
Chirurgie..... M. SOMMELET  
Chirurgie..... M. MICHON J.  
Chirurgie..... M. PREVOT  
Chirurgie..... M. GROSDIDIER  
Chirurgie..... M. VICHARD  
Dermatologie..... M. BEUREY  
Médecine..... M. FAIVRE  
Médecine..... M. DUREUX  
Médecine..... M. SCHMITT J.  
Médecine..... M. LARCAN  
Médecine Légale et Médecine du Travail..... M. PERNOT  
Neurologie et Psychiatrie..... M. ARNOULD G.  
Neurologie et Psychiatrie..... M. TRIDON  
Neuro-Chirurgie..... M. LEPOIRE  
Obstétrique..... M. RIBON  
Ophtalmologie..... M. ALGAN  
Oto-Rhino-Laryngologie..... M. WAYOFF  
Pédiatrie et Puériculture..... M. PIERSON M.  
Pédiatrie et Puériculture..... M. MANCIAUX

Chargés de cours

Anatomie.....	M. PREVOT
Cardiologie.....	M. FAIVRE
Chirurgie et Orthopédie Infantiles.....	M. BEAU
Gériatrie.....	M. HERBEUVAL
Hématologie et Transfusion Sanguine.....	M. STREIFF
Maladies Infectieuses.....	M. GERBAUT
Maladies Mentales.....	M. HACQUARD
Médecine Expérimentale.....	M. SADOUL
Ophthalmologie.....	M. CORDIER
Pathologie Obstétricale.....	M. HARTEMANN J.
Physiologie obstétricale.....	M. RICHON
Psychiatrie Infantile.....	M. TRIDON
Psychologie.....	M. LAXENAIRE
Sémiologie et Propédeutique Chirurgicales.....	M. ANDRE

Agrégés libres

Chirurgie.....	M. ARNULF
Chirurgie.....	M. ANDRE
Obstétrique.....	M. RICHON
Ophthalmologie.....	M. CORDIER

---

Secrétaire : M. SEUROT

---

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A Notre Président de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MICHON

Professeur de Clinique Médicale

Directeur du Centre de Transfusion Sanguine de Nancy

Membre correspondant de l'Académie Nationale de  
Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Cui nous a fait le grand honneur  
d'accepter la présidence de cette  
thèse ;

Nous l'en remercions bien res-  
pectueusement,

Qu'il veuille bien trouver ici  
l'expression de notre profonde  
reconnaissance ;

A NOS JUGES ET MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAUBER

Professeur sans chaire d'Anatomie Pathologique.

Qui nous a initié à l'étude de  
l'anatomie pathologique.

Nous lui en gardons une recon-  
naissance profonde et respec-  
tueuse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LARCAN

Professeur agrégé de Médecine.

Il nous a secondé et conseillé  
dans l'élaboration de ce travail

Nous le remercions de son aide  
tout aussi efficace que sympa-  
thique.

Qu'il trouve ici l'expression de  
notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE MANCIAUX

Professeur agrégé de Pédiatrie et Puériculture

Que nous sommes heureux de  
compter parmi nos juges.

Nous lui adressons nos remer-  
ciements les plus vifs.

A MCNSIEUR LE DOCTEUR ROUILLARD  
Médecin Chef du Service de Médecine  
du Centre Hospitalier de Metz ;

Qui a bien voulu nous confier le  
sujet de cette thèse,  
Il nous a accueilli dans son ser-  
vice avec bienveillance et nous a  
fait bénéficier de ses grandes con-  
naissances ;  
Avec nos remerciements qu'il  
trouve ici l'expression de notre  
profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR WILHELM  
Chirurgien Chef du Centre  
Hospitalier de Metz,

Qui a complété nos connaissances  
chirurgicales et qui nous a honoré  
de sa confiance;

Qu'il trouve ici l'assurance de  
notre respectueuse admiration et  
de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CRESTIN  
Médecin -Chef du Service O.R.L.  
du Centre Hospitalier de Metz

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEVY  
Médecin-Chef du Service Ophtalmologie  
du Centre Hospitalier de Metz

A MONSIEUR LE DOCTEUR MASIUS  
Médecin Biologiste du  
Centre Hospitalier de Metz.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NOEL.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANTZ.

A mes Parents

Modeste témoignage de ma  
filiale reconnaissance.

A ma fiancée

En gage de ma profonde affection

A mes sœurs

A mon frère

A tous les miens

A tous mes amis

- SERMENT -

SUR MA CONSCIENCE, EN PRESENCE DE MES  
MAITRES ET DE MES CONDISEIPLES, JE JURE  
D'EXERCER LA MEDECINE SUIVANT LES LOIS DE  
LA MORALE ET DE L'HONNEUR, ET DE PRATI-  
QUER SCRUPULEUSEMENT TOUS MES DEVOIRS EN-  
VERS LES MALADES, MES CONFRERES ET LA SO-  
CIIETE.

## INTRODUCTION

---

La myoglobulinurie consécutive à un traumatisme musculaire important est maintenant bien connue en pathologie humaine, surtout depuis la description du crush syndrome, syndrome décrit en 1941 par BYWATERS chez les habitants de Londres ensevelis sous les décombres lors des bombardements de la ville.

D'autres cas de myoglobulinurie ont été décrits dans des circonstances à peu près identiques après la récente catastrophe d'Agadir par l'École de Montpellier, en particulier :

Enfin, des cas de myoglobulinuries ont été rapportés après électrocution sous haute tension, après occlusion artérielle avec ischémie et aussi dans la maladie de HALL, intoxication aiguë due à l'ingestion de poissons contaminés :

Bref les cas de myoglobulinuries secondaires abondent dans la littérature :

Par contre les cas de myoglobulinurie primaire, idiopathique, sont beaucoup plus rares et par suite beaucoup moins connus.

Aussi, nous appuyant sur des cas colligés dans la littérature et sur les deux cas que nous avons eu, nous-mêmes, la chance d'observer, nous nous proposons d'envisager leur étude clinique, biologique, et anatomo-pathologique, ainsi que les problèmes diagnostiques qu'ils peuvent poser et surtout les hypothèses pathogéniques qu'ils soulèvent.

## GENERALITES SUR LA MYOGLOBINE

---

Les recherches sur l'origine de la couleur des muscles sont anciennes, En effet, dès 1739 dans son livre "Institutions de Médecine" BOERHAVE abordait ce problème: Il croyait que les muscles tenaient leur couleur rouge du sang qu'ils contenaient parce qu'elle disparaissait avec lui.

HILDEBRANDT presque à la même époque partageait cet avis: De plus il ajoutait que cette couleur rouge des muscles était en rapport avec la grande irrigation sanguine due au grand nombre de vaisseaux existants dans ce tissu. Il faisait aussi cette intéressante observation : que plus l'individu était robuste, plus intense était la couleur rouge des muscles. D'autres auteurs : en 1810 PROCHASKA, en 1837 VOLKMANN, en 1850 HEULE, étaient en apparence du même avis. Pourtant ils commençaient déjà à supposer l'existence dans les muscles d'un pigment propre, caractéristique et connexe du phénomène de la contraction musculaire.

Sont très intéressantes aussi, au point de vue de l'histoire de la myoglobine, les polémiques de MAC MUNN d'un côté et LOEVY et HOPPE SEYLER de l'autre. MAC MUNN démontrait que du muscle pouvait être extrait un pigment donnant lieu à des produits de scission très semblables, mais non identiques à ceux qui se forment à partir de l'hémoglobine. Il décrivait plusieurs spectres d'absorption obtenus avec des extraits musculaires traités de diverses manières, spectres qu'il attribuait à la présence de la nouvelle substance qu'il dénommait "myohématine". Selon l'auteur cette "myohématine" était une protéine colorée contenant du fer.

Ces spectres très probablement étaient dus au cytochrome contenu dans le muscle, cela fut d'ailleurs prouvé plus tard par KEILIN.

Les recherches de MAC MUNN furent fortement critiquées par LOEWI. Il concluait que la substance décrite par cet auteur n'était rien d'autre qu'un "Hémochromogène", ce qui donna lieu à une polémique à laquelle s'associa aussi HOPPE SEYLER. Ce dernier, par son autorité, finit par conclure qu'il n'y avait aucun motif fondé pour admettre la présence dans le muscle d'un nouveau pigment particulier.

Quelques années plus tard MORNER (1897), à la suite de précises recherches spectroscopiques, réussit à démontrer que les extraits aqueux des muscles, d'où l'hémoglobine avait été pratiquement éloignée par la perfusion, présentaient des spectres d'absorption certainement différents de ceux de l'hémoglobine. Ces spectres d'absorption étaient précisément à bandes déplacées vers le rouge par rapport à celles de l'oxyhémoglobine. Tout ceci amena l'auteur à admettre la présence dans le muscle d'un nouveau pigment qu'il appela "myochrome". Sans aucun doute MORNER fut le premier à observer et à saisir la signification physiologique de cette substance, substance que plus tard GUNTHER dénomma "myoglobine".

Néanmoins il y a peu d'années l'existence véritable de la myoglobine n'était pas encore acceptée par tous. Des chercheurs illustres, comme KEILIN en 1925, considéraient encore complètement inutile l'assignation d'un nouveau nom à un pigment qui était bien loin d'être démontré existant. Pour KEILIN, en effet, la présence de myoglobine n'était pas suffisamment justifiée par les petits déplacements des bandes des spectres qui n'excédaient pas ceux notés entre les pigments des animaux de diverses espèces.

Des auteurs américains comme WHIPPLE et Coll. aboutirent à la même conclusion; Bien que confirmant l'observation spectroscopique de MORNER, ils attribuèrent le déplacement des bandes à la scission enzymatique de l'hémoglobine encore présente dans les extraits, et non pas à la présence d'un nouveau pigment. RAY et PASS ont eu le mérite de démontrer, contrairement à ces affirmations, que les spectres observés par MORNER n'étaient pas dus à la scission enzymatique de l'hémoglobine mais à un nouveau pigment. Ces auteurs en effet firent d'ingénieuses expériences spectroscopiques "in vivo" sur les muscles d'où l'hémoglobine avait été éloignée par la perfusion.

Dans ces conditions expérimentales on devait exclure l'intervention des modifications dues à des processus enzymatiques.

Il est intéressant aussi de rappeler les expériences de CAMUS et PAGNIEZ (1902) :

Ceux-ci observèrent que l'injection intra-veineuse aux lapins, aux chiens, aux chevaux d'extraits musculaires, produisait facilement dans les urines l'apparition d'un pigment rouge, alors qu'on savait déjà que l'hémoglobine passait difficilement à travers le filtre rénal. Le même fait fut observé plus tard par CARLSTROM en 1931. Les résultats furent alors d'interprétation difficile. Au contraire aujourd'hui, où nous savons que la myoglobine a un poids moléculaire égal à un quart de celui de l'hémoglobine l'observation de ces auteurs trouve une juste explication.

Ainsi après une période de septicisme et d'incertitude on a fini par admettre l'existence dans le muscle d'un chromoprotéide nouveau différent de l'hémoglobine. Mais la certitude de cette existence n'a été acquise définitivement qu'après les recherches de THEORELL qui fut le premier en 1932 à obtenir la cristallisation

de la myoglobine à partir du cœur de cheval. En 1947 le même auteur et DE DUVE obtenaient la cristallisation de la myoglobine humaine. Ces résultats permirent des études détaillées sur la chimie de la myoglobine;

#### Structure chimique.

La myoglobine, comme l'hémoglobine, appartient aux hémoprotéines et est constituée d'une protoporphyrine et d'une globine. La protoporphyrine est la même dans la myoglobine que dans l'hémoglobine c'est à dire constituée de quatre noyaux pyrroles au centre desquels un atome de fer est relié à 4 atomes d'azote. Ainsi la myoglobine et l'hémoglobine ne diffèrent que par leur fraction globine comme le remarquait déjà MORNER en 1897. C'est ainsi que ROSSIFANELLI réussit dès 1948 à montrer que la myoglobine contenait beaucoup plus de lysine mais beaucoup moins d'arginine que l'hémoglobine;

Comme pour l'hémoglobine plusieurs auteurs ont pensé qu'il existait une myoglobine fœtale et une adulte cependant aucun d'eux n'a pu mettre en évidence de différences à l'électrophorèse et à l'examen spectrophotométrique comme dans le cas de l'hémoglobine;

Les propriétés physiques de la myoglobine intéressantes à mentionner sont surtout les différences d'absorption lumineuse avec l'hémoglobine ; ces différences sont en effet la base du diagnostic différentiel;

C'est ainsi que pour l'oxymyoglobine les bandes d'absorption maxima se retrouvent sur le spectre pour des longueurs d'onde de 582, 542, 418 millimicrons, soit un peu à droite des bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine dont la bande alpha est à 579 millimicrons;

Le poids moléculaire, déterminé par SVEDBERG 1938 par l'ultracentrifugation est de 17 000 soit le quart de celui de l'hémoglobine qui est de 68 000.

Du point de vue métabolique il semble maintenant probable que si la plus grosse partie de la bilirubine dérive de l'hémoglobine, une faible partie pourrait dériver de la myoglobine (LONDON et Coll. 1950).

MELDOLESI et coll. (1939) et MELDOLESI 1950 ont réussi à mettre en évidence, dans les selles de patients atteints de dystrophie musculaire, une substance comparable à la stercobiline. Selon eux cette substance qu'ils appellent myobiline serait un produit d'élimination fécale de la myoglobine et se retrouverait dans les selles en quantité d'autant plus importante que la dystrophie musculaire est accentuée.

Enfin YUILE et CLARK ont étudié en 1941 la clearance rénale de la myoglobine comparée à celle de l'hémoglobine.

Ces auteurs ont trouvé que le seuil d'élimination rénale de l'hémoglobine était de 100 mg/100 ml de sang alors que celui de la myoglobine n'était que de 20 mg/100 ml. Ils ont démontré aussi que la myoglobine est excrétée 25 fois plus rapidement par les reins que l'hémoglobine et ils ont attribué ces différences d'excrétion aux différences de poids moléculaires des deux substances.

PROPRIETES DE LA MYOGLOBINE ET DE L'HEMOGLOBINE

	Hémoglobine	Myoglobine
1. Poids moléculaire	68 000	17 000
2. Groupe prosthétique	Ferroporphyrine	Ferroporphyrine
3. Fe <sup>++</sup> %	0,34	0,34
4. Nombre de molécules de Fe <sup>++</sup>	4	1
5. Courbe de dissociation	Forme d'S, 90 % est saturé avec l'oxygène à 55 mm de Hg	Hyperbolique, 90 % est saturé avec l'oxygène à 30 mm de Hg
6. Taux	15 g/100 ml de sang	1-3 g/100 g de muscle
7. Mobilité électrophorétique	Myoglobine : moitié de l'Hémoglobine	
8. Constante de Sédimentation à l'ultracentrifugation	4,5	2,0
9. Solubilité dans 80 % de sulfate d'ammoniaque	précipité	soluble

10. Seuil rénal	100-140 mg/100 ml de plasma	20 mg/100 ml de plasma																														
11. Clearence rénale	Clearance de la myoglobine : 25 fois celle de l'hémoglobine																															
12. Liaison sérique	Hémoglobine liée à l'haptoglobine à raison, de 100-135 mg/100 ml de sérum	Myoglobine non liée à l'haptoglobine																														
13. Point isoélectrique	pH 6,99	pH 6,78																														
14. Courbe spectroscopique	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">oxy. Carboxy. Met. Hémoglobine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>577</td> <td>570</td> <td>630 Max.</td> </tr> <tr> <td>560</td> <td>560</td> <td>600 Min.</td> </tr> <tr> <td>540</td> <td>539</td> <td>500 Max.</td> </tr> <tr> <td>500</td> <td>492</td> <td>460 Min.</td> </tr> </tbody> </table>	oxy. Carboxy. Met. Hémoglobine			577	570	630 Max.	560	560	600 Min.	540	539	500 Max.	500	492	460 Min.	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">oxy. Carboxy. Met. Myoglobine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>582</td> <td>579</td> <td>630</td> </tr> <tr> <td>564</td> <td>560</td> <td>695</td> </tr> <tr> <td>542</td> <td>540</td> <td>500</td> </tr> <tr> <td>500</td> <td>500</td> <td>465</td> </tr> </tbody> </table>	oxy. Carboxy. Met. Myoglobine			582	579	630	564	560	695	542	540	500	500	500	465
oxy. Carboxy. Met. Hémoglobine																																
577	570	630 Max.																														
560	560	600 Min.																														
540	539	500 Max.																														
500	492	460 Min.																														
oxy. Carboxy. Met. Myoglobine																																
582	579	630																														
564	560	695																														
542	540	500																														
500	500	465																														

## HISTORIQUE DE LA MYOGLOBINURIE ESSENTIELLE

---

La myoglobinurie paroxystique idiopathique était absolument inconnue chez l'homme jusqu'en 1910 date à laquelle MEYER-BETZ en fit la première observation chez un enfant de 13 ans.

Il faut dire cependant qu'une maladie grossièrement identique était déjà connue chez le cheval depuis presque 20 ans sous le nom de myosite hémoglobinurique ou maladie de LUCET, du nom de l'auteur qui en 1892 en définit les causes immédiates et montra qu'il s'agissait d'une maladie du muscle libérant par crises de la myohématine.

Soulignons aussi le très grand mérite de CAMUS et PAGNIEZ qui, dès 1902, c'est à dire bien avant la première observation humaine, avaient été amenés uniquement à la suite de travaux expérimentaux à envisager la possibilité d'une "hémoglobinurie" d'origine musculaire chez l'homme. Ces auteurs avaient même réussi à montrer, que l'hémoglobine extraite du muscle ou myoglobine, injectée dans les vaisseaux chez le chien ou le lapin, franchit très facilement le rein pratiquement quelle que soit sa concentration plasmatique alors que l'hémoglobine des globules ne peut franchir le rein que si la quantité présente dans le sang circulant atteint le soixantième de la masse du sang, quantité suffisante pour colorer franchement le plasma. Ces constatations expliquaient fort bien un phénomène qui les avait frappés dans la myoglobinurie du cheval à savoir l'absence de coloration du plasma par opposition à sa coloration très nette au cours des hémoglobinuries.

Quoiqu'il en soit c'est MEYER-BETZ qui apporta l'observation princeps de cette maladie qui porte quelquefois son nom. Toutefois les différences spectroscopiques entre myoglobine et hémoglobine n'étant pas de connaissance courante à cette époque, l'auteur avait conclu à la présence de méthémoglobine et d'oxyhémoglobine à l'analyse spectroscopique des urines de son malade.

Les cas suivants ne furent rapportés qu'en 1924 par d'autres auteurs allemands, PAUL puis GUNTHER chez des malades atteints de dermatomyosite et en 1925 par HITTMAIR qui fut le premier à noter un caractère familial dans cette affection.

C'est en 1934 par DEBRE, GERNEZ et SEE et en 1938 par HUBER, FLORAND, LIEVRE et NERET que furent rapportés les deux seuls cas français publiés à ce jour dans la littérature mondiale.

Dans ces deux observations touchant des enfants de 2 ans 1/2 et de 4 ans les auteurs avaient d'abord évoqué le diagnostic de poliomyélite. Ce n'est que l'évolution, la coloration foncée des urines qui leur fit parler finalement de crises myopathiques paraxystiques avec hémoglobinurie.

Puis c'est en 1939 que MILLIKAN rapporte un cas (assez peu étudié).

En 1943, BYWATERS et DIBLE donnent l'observation du premier cas de myoglobinurie avec atteinte rénale confirmée à l'autopsie.

L'année suivante en 1944, LOUW et NIELSEN sont les premiers à identifier le pigment urinaire spectroscopiquement et à parler de myoglobine et non plus d'hémoglobine. Ils émettent également l'hypothèse que la myoglobinurie pourrait n'être qu'une manifestation aiguë de la dystrophie musculaire progressive.

En 1945, SCHERWIN rapporte l'observation d'un malade qui a fait trois crises assez atypiques avec atteinte de la peau suggérant le diagnostic de dermatomyosite.

Le cas décrit par DE LANGEN en 1946 n'a pas été considéré comme une crise myoglobininurique primitive en raison de ses conditions d'apparition. Il s'agissait d'un homme âgé de 37 ans qui à la suite d'exercices disciplinaires et de coups reçus dans un camp de concentration est resté 40 heures allongé sur un matelas humide; HED interpréta la myoglobininurie survenue chez ce malade comme la conséquence d'une attrition musculaire par compression posturale.

En 1947, HED rapporte la maladie chez trois frères et réussit même à leur provoquer une crise par un régime hypoglycémique.

WISSLER en 1948 note dans son cas l'association d'une dystrophie musculaire à la crise myoglobininurique. La même année KREUTZER et coll. font la même constatation chez leur malade, tandis qu'IVERSEN rapporte le premier cas consécutif à une crise comitiale sévère.

L'année suivante en 1949, SCHAAR et LABREE décrivent les lésions rénales constatées à l'examen nécropsique de leur malade décédé 6 jours après la crise.

En 1951 le cas de BUCHANAN et STEINER se distingue par une atteinte des muscles respiratoires qui entraînent la mort en 12 heures.

En 1952, les observations de JASINSKI et BRUTSCH d'une part et celle de TOUZE et THIERRY d'autre part sont décrites comme des cas de myoglobininurie par compression musculaire chez des sujets en état de coma prolongé.

A partir de 1953 les publications de myoglobininurie idiopathique sont fournies à un rythme beaucoup plus rapide puisqu'on a pu noter au cours de cette année le cas de ACHESON et Mac ALPINE (qui eux-mêmes citent une observation de STOKES) et celui d'ELEK et ANDERSON.

Par la suite ont été successivement rapportés :

En 1954 les deux cas de SPEAT et de HORMAN.

En 1955 ceux de HED (trois observations), de FLETCHER, de SCHAAR, de BERENBAUM et de HIPPEL.

En 1956 quatre observations de BOWDEN et une de REINER.

En 1957 six nouveaux cas de FITZ (3 cas), de PEARSON et de FAHLGREN (2 cas).

En 1958 l'observation de BERG.

En 1959 les cas de SEGAR, GILLETT, WHISNANT (3 cas), JAVID DAUGHERTY, KAUFMANN et BARRY.

La même année, SCHMID et MAHLER, reprennent le cas observé antérieurement par KREUTZER, et réussissent par une étude très détaillée à mettre en évidence une lésion biochimique très précise: le déficit enzymatique des phosphorylases.

En 1960 nous trouvons les cas de DENSON, HAASE, KOREIN et CODDON (qui rapportent deux cas personnels et citent un cas de WATSON et AINBENDER), PHILLIPPI, WHEBY et MILLER (présentent deux cas et citent celui de WRAH).

En 1961, COMINGS et ROSENFELD rapportent un cas personnel, bien étudié, et ne font que signaler sans détail, l'existence de trois autres cas dont deux intéressent des éthyliques. Par ailleurs ces mêmes auteurs citent encore dans leur revue, trois cas observés par VALAITIS et coll., mais qui ne sont pas encore

publiés. Nous ne possédons donc une observation complète que pour un seul de ces sept malades.

Enfin, très récemment, VERGÈRE et coll. ont rapporté à la Société française de Pédiatrie, (séance du 21 novembre 1961) un cas de myoglobininurie paroxystique idiopathique, chez un enfant de 6 ans.

En définitive, nous avons ainsi totalisé 71 observations auxquelles s'ajoutent les deux que nous rapportons dans ce travail.

Revue générale des cas de MYOGLOBINURIE ESSENTIELLE

Auteurs	Année	Age	Sexe	Incidence familiale	Rôle de l'exercice	Nombre de crises	Maladie associée	Complications	Pronostic	Mise en évidence de la Myo.	Biopsie
MEYER-BETZ	1910	13	M	0	0	Multiple	Dystrophie musculaire	0	Guérison	Hb.	0
PAUL	1924	42	F	0	0	1	Myosite	Pneumonie	Mort	Hb	Autopsie
GUNTHER	1924	54	H	0	0	1	Myosite	Pneumonie	Mort	Hb	+
HITTMAIR	1925	43	F	+	+	Multiple	0	0	Guérison	Hb	0
DEBRÉ et coll.	1934	2½	F	0	0	Multiple	0	0	Guérison	0	0
HUBER et coll.	1938	4	M	0	0	1	0	0	Guérison	0	0
MILLIKAN	1939	Adulte	M	?	+	Multiple	0	0	Guérison	+	0
BYWATERS et coll.	1943	24	M	0	+	Multiple	0	Rénale	Mort	0	Autopsie
LOUW et NIELSEN	1944	10	M	+	±	Multiple	Dystrophie musculaire	0	Guérison	+	0
SCHERWIN	1945	38	M	0	+	Multiple	Myosite ?	0	Guérison	0	0
DE LANGEN	1946	28	M	0	+	1	Traumatisme	0	Guérison	+	0
HED cas 1	1947	20	M	+	+	Multiple	0	0	Guérison	+	+
HED cas 2	1947	19	M	+	+	Multiple	0	0	Guérison	+	+
HED cas 3	1947	18	M	+	+	Multiple	0	0	Guérison	+	+
KREUTZER et coll.	1948	39	M	0	+	Multiple	Dystrophie musculaire.	0	Guérison	+	0
WISSLER	1948	6	M	+	±	1	Dystrophie musculaire	0	Guérison	+	0
IVERSEN	1948	55	M	0	+	1	Epilepsie	Rénale	Mort	+	0
SCHAAR et coll.	1949	23	M	+	0	?	0	Rénale	Mort	+	Autopsie
BUCHANAN et STEINER	1951	4	M	0	±	2	Infection respiratoire	Paralysie respiratoire	Mort	+	Autopsie
JASINSKI et BRUTSCH	1952	43	M	0	0	1	Coma éthylique	Urémie	Guérison	+	+
TOUZÉ et THIERRY	1952	20	F	0	0	1	Compression ischémique	Urémie	Guérison	0	0
ACHESON et Mac ALPINE	1953	30	M	+	+	Multiple	Dystrophie musculaire	0	Guérison	+	+
STOKES	1953	15½	F	0	0	1	Infection respiratoire	?	Mort	+	0
ELEK ET ANDERSON	1953	41	F	0	0	1	Ivresse éthylique	0	Guérison	+	+
SPEAT et coll.	1954	23	M	0	+	Multiple	0	Anurie	Guérison	+	+
HORMAN	1954	64	M	0	0	1	Hépatomégalie	Anurie	Mort	+	Autopsie
HED cas 4	1955	41	M	0	0	Multiple	Crises à Noël (éthylisme ?)	0	Guérison	+	+
HED cas 5	1955	54	M	0	0	Multiple	Ethylisme	Hyperkaliémie	Mort	+	Autopsie
HED cas 6	1955	13	M	0	+	1	Dystrophie musculaire	0	Guérison	+	+
HIPP et SHUKERS	1955	31	M	0	+	Multiple	Myotonie congénitale	0	Guérison	+	0
SCHAAR	1955	9	M	0	+	1	Infection respiratoire	0	Guérison	+	+
BERENBAUM et coll.	1955	10	F	0	0	2	Appendicéctomie	0	0	+	+

BOWDEN et coll. cas 2	1956	3½	F	0	0	Multiple	Infection intestinale Amygdalectomie	Anurie	Guérison	+	0	
BOWDEN et coll. cas 3	1956	6	M	0	0	1	0	0	Guérison	+	0	
BOWDEN et coll. cas 4	1956	4	F	Sœur du cas 1	?	2	?	?	Mort	+	Autopsie	
PEARSON et coll.	1957	57	M	0	+	Multiple	0	Anurie	Guérison	+	+	
FAHLGREN et coll. cas 1	1957	48	M	0	0	1	Ethylisme	Hyperkaliémie	Mort	0	Autopsie	
FAHLGREN et coll. cas 2	1957	45	M	0	0	1	Ethylisme	0	Guérison	+	+	
FITZ cas 1	1957	34	M	+	0	1	Infection respiratoire	0	Guérison	0	0	
FITZ cas 2	1957	31	M	+	0	Multiple	0	Urémie	Mort	0	0	
FITZ cas 3	1957	24	F	+	0	1	Infection respiratoire	Urémie	Mort	0	0	
BERG et FRENKEL	1958	22	M	0	0	Multiple	Fièvre	0	Guérison	+	+	
GILLETT	1959	19	M	0	+	1	0	0	Guérison	0	+	
SEGAR	1959	15	M	0	0	1	0	Rénale, Paralysie respiratoire	Guérison	+	0	
JAVID et coll.	1959	18	M	0	+	Multiple	0	0	Guérison	+	+	
DAUGHERTY et coll.	1959	26	M	0	+	1	0	0	Guérison	0	0	
WHISNANT et coll.	1959	24	F nègre	0	0	1		Hyperkaliémie	Guérison	+	Biopsie du rein.	
WHISNANT et coll.	1959	?	Cas non encore rapportés					?	Rénale	Mort	?	?
WHISNANT et coll.	1959	?	Cas non encore rapportés					?		Guérison	?	?
KAUFMANN et BARRY	1959	42	F	0	0	1	0	Pneumonie	Mort	+	+	
KOREIN et coll. Cas 1	1959	52	M	0	+	Multiple	0	0	Guérison	+	+	
KOREIN et coll. Cas 2	1959	25	M	0	+	Multiple	0	0	Guérison	+	+	
WATSON et coll.	1959	6	M	0	0	2	0	Urémie	Guérison	+	+	
DENSON	1960	23	M	0	+	1	0	0	Guérison	+	0	
WHEBY et MILLER Cas 1	1960	16	F	+	+	Multiple	0	Paralysie respiratoire	Guérison	+	0	
WHEBY et MILLER cas 2	1960	15	F	+ Sœur du cas 1	+	Multiple	Infection respiratoire	Urémie	Guérison	+	0	
WRAH	1960	49	M	0	0	2	0	Rénale et nerveuse	Guérison	+	0	
HAASE et ENGEL	1960	7	M	0	0	Multiple	Cardiopathie congénitale	0	Guérison	0	+	
PHILLIPPI et coll.	1960	22	M	0	+	1	0	0	Guérison	0	+	
COMINGS et ROSENFELD	1961	41	F nègre	0	0	4	Ethylisme	0	Guérison	+	+	
COMINGS signale encore, sans détail, l'existence de 3 cas : - dont l'un concerne une femme de race noire de 38 ans - et dont les deux autres ont leur crise provoquée par l'alcoolisme aigu.												
VALAITIS et coll.	1961	39	M	Cas non encore publiés et rapportés sans plus de précision dans la revue de COMINGS et coll.			Ethylisme	0	Guérison			
		59	M				Ethylisme	Rénale	Mort	?	?	
		32	M nègre				Ethylisme	0	Guérison			

OBSERVATION N° 1

Monsieur B... Yahia, âgé de 25 ans, est admis dans le service de Médecine du Centre Hospitalier de Metz le 9 juillet 1960 pour violentes douleurs de la face antérieure des deux cuisses, apparues la veille, empêchant la marche.

Antécédents personnels.

B... Yahia est né le 18 janvier 1935 à OULED-DAOUD (Bouira) département de TIZI-OUZOU, en Algérie.

Il est le septième enfant d'une famille de onze (deux lits). Il a vécu en Algérie jusqu'en 1955. A part une blessure à la cuisse gauche dans son enfance, il n'a jamais été malade.

En 1955, il vient en Lorraine, et travaille régulièrement depuis cette date comme lamineur aux Etablissements de WENDEL à Florange. C'est un travail de force : laminage à chaud, rails, poutrelles, etc... :

En dehors d'une grippe, il n'a jamais été malade.

Il demeure à la Cantine avec 4 de ses frères ou demi-frères. Alimentation normale.

Il est marié, sa femme demeure à BOUIKA. Il a 2 enfants : une fille née en 1957, un fils né en 1959. Femme et enfants sont en bonne santé.

Antécédents familiaux.

Famille d'ethnie kabyle.

Le Père : habite à Bouira. Bonne santé.

La Mère : en bonne santé.

Le Père a une seconde épouse.

Frères :

ALI (1918). Marié, 2 enfants, travaille au finissage chez de Wendel;

MILOUD (1937). Vit à Bouira. En bonne santé.

BELKACEN (1939). Travaille à la fonderie de Wendel. A fait un séjour au Sanatorium;

Demi-frères :

AMAR (1926). Vit à Boufarik où il travaille comme chauffeur de taxi. A du mal de marcher. A été hospitalisé à l'hôpital de Mustapha (Alger) et à Boufarik. Marié sans enfants.

SLIMANE (1932). Travaille comme pontonnier aux Ets. de Wendel;

MOHAMED (1933). Hospitalisé à l'hôpital de Mustapha (Alger) en 1955, puis de 1956 à 1959 biopsie (?) plâtré. Sort de l'hôpital marchant bien. Depuis a évolué : ne peut marcher qu'avec des cannes béquilles. Utilise un tricycle. Marié sans enfants. Vit à Bouira;

REZKI (1936). Travaille aux Hauts-Fourneaux de Wendel. En bonne santé. Marié, un enfant, vit en Algérie. .

Sœurs :

1930 mariée, 2 enfants;

1934 mariée, 3 enfants;

1942 mariée, sans enfant.

Son père a eu 4 frères et sœurs. Eux et leurs enfants sont semble-t-il en bonne santé.

Histoire de la maladie avant son admission au Centre Hospitalier.

Arrêté le 30 juin 1960 et mis en détention administrative;

D'abord en cellule pendant 3 jours.

Mange bien : petits pois, pommes de terre, couscous, haricots. A au moins un bon repas apaisant sa faim par jour. Souffre du froid car n'a qu'une couverture et couche à même le béton du sol. Puis en cellule à cinq. La nourriture est semblable. Souffre toujours du froid, surtout la nuit. Pas d'exercice de force, monte une fois 8 étages pour être interrogé. Pas de violence hors quelques gifles.

Le 8 juillet au matin tout va bien. La nuit a été bonne, les urines sont claires;

Vers huit heures du matin il commence à avoir mal aux deux cuisses qui augmentent de volume. Les urines deviennent brusquement noires.

Dans le courant de l'après-midi, ne peut plus uriner.

Le 9 juillet, il vient vers 11 heures en consultation à l'hôpital. Il n'a pas uriné depuis la veille 16 heures. Il souffre terriblement de ses deux cuisses. La marche est très difficile, il est courbé en avant, les membres inférieurs avancent en bloc, sans flexion du genou.

Examen clinique à l'entrée.

Inspection.

Il existe une augmentation de volume au niveau de la face antérieure des deux cuisses. La peau est de coloration normale. Le relief musculaire quadricipital est perceptible sous la peau.

Palpation.

Il existe au niveau des deux quadriceps une douleur spontanée qui est exacerbée par la palpation qui montre des masses mus-

culaires dures, tendues hypertoniques, comme infiltrées, donnant une impression "mastic".

Mobilisation.

Elle est très douloureuse et toute tentative de flexion de la jambe sur la cuisse est immédiatement stoppée par une violente douleur musculaire. Mais d'autres masses musculaires sont intéressées par l'affection : en particulier les adducteurs de la cuisse, les demi-membraneux et demi-tendineux faisant saillir les tendons de la patte d'oie, également les muscles abdominaux les sterno-cléido-mastoïdiens et surtout le droit, les carrés des lombes.

En dehors de ces lésions musculaires, l'inspection ne montre pas d'anomalie. Il n'y a pas d'ictère conjonctival. La coloration de la peau et des muqueuses est normale. Température à 37°8 C.

Appareil cardio-vasculaire.

Tension artérielle à 11/7.

Pouls régulier, bien frappé à 80.

Auscultation cardiaque : rythme régulier, bruits bien frappés, pas de souffle.

Les artères périphériques : radiales, pédiuses et bibiales postérieures sont normalement palpées. Pas de varice ni d'œdème.

Appareil respiratoire.

Gorge normale. Percussion et auscultation pulmonaire sont normales.

Appareil digestif.

Denture en bon état. Digestion normale. Ni constipation, ni diarrhée.

Foie. Volume et consistance normaux.

Rate. Petite splénomégalie palpable à bout de doigt.

Systeme nerveux.

Les réflexes rotuliens sont diminués d'amplitude, mais on ne peut obtenir une décontraction préalable des quadriceps. Les autres réflexes tendineux achilléens, des membres supérieurs sont normaux. Les réflexes cutanés abdominaux et plantaires sont normaux. Les réflexes pupillaires sont normaux. On note un signe de CHVOSTEK bilatéral. Il n'y a pas de signe de LASSEGUE. La souplesse du rachis est parfaite. La coordination des mouvements est bonne. Le sens de la sensibilité superficielle et profonde, tactile, thermique et algésique est normal.

Appareil génito-urinaire.

Les reins ne sont pas palpables, mais l'examen est gêné par la douleur existant au niveau des carrés des lombes. L'appareil génital externe est normal. Le malade se plaint de ne pouvoir uriner. Il n'y a cependant pas de globe vésical perceptible. Le sondage renouvelé donne un volume total de 1150 ml d'urines de couleur brun foncé pour la journée.

Systeme lymphatique.

Gorge normale, pas d'adénopathies cliniques notables.

Glandes endocrines. Existence d'un petit goitre diffus.

Evolution immédiate.

10.7.60: Mictions spontanées impossibles. Douleurs musculaires très importantes. Température à 37°9 le matin, 37°8 le soir. Total des urines prélevées par sondage : 1 litre, de couleur toujours brun foncé;

11.7.60: Une miction spontanée dans l'après-midi. Total des urines : 350 ml.

12.7.60: Les urines sont un peu plus claires. Le malade urine spontanément, mais avec difficulté et les sondages demeurent utiles. Total des urines : 1350 ml. Les douleurs musculaires persistent, violentes. Une biopsie musculaire est pratiquée au quadriceps droit.: "Incision à la face antérieure de la cuisse droite avec ouverture de l'aponévrose du quadriceps. Le muscle a tendance à faire hernie à travers les lèvres de l'aponévrose. Il a une coloration rouge saumonée et un aspect œdématisé. Les fibres musculaires paraissent macroscopiquement moins bien individualisées que d'habitude" (Dr. J. WILHELM).

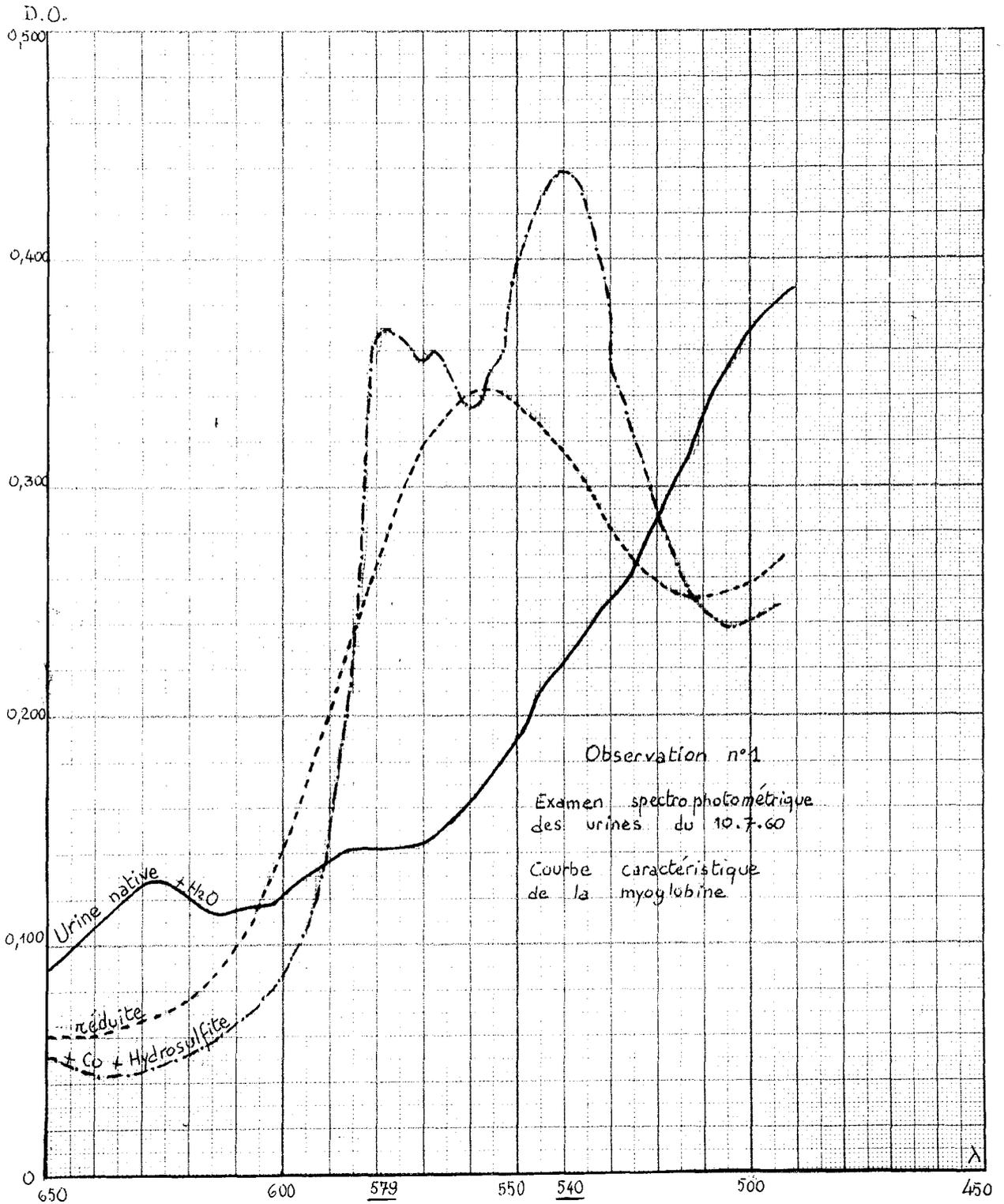
13.7.60. Les urines continuent à s'éclaircir, étant quasi normales macroscopiquement.

18.7.60. Les contractures ont quasi disparu. Seuls les vastes externes sont encore un peu touchés des deux côtés. Mais la flexion de la jambe sur la cuisse est possible quoique douloureuse. Les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux. La température est alors entre 37° et 37°5. Le pouls est à 70.

#### Evolution des masses musculaires quadricipitales.

Le volume des deux cuisses diminue assez rapidement. La circonférence moyenne passe de 55 cm à 48 cm le 24 juillet. Mais à cette phase d'amyotrophie succède une phase de récupération puisque la circonférence moyenne est début septembre de 50 cm. Les masses musculaires quadricipitales semblent alors légèrement hypertrophiées. Leur consistance est cependant sensiblement normale.

1.8.1960: Tout semble être rentré dans l'ordre.



EXAMENS COMPLEMENTAIRES

---

Examen des Urines. (10.7.1960)

Couleur brune très foncée,  
Protéines totales 3,9 g/l,  
Pigments biliaires néant,  
Sels biliaires néant,  
Poryphyrines : Uroporphyrines néant,  
Coprotoporphyrines néant;

Examen microscopique.

Assez nombreux cylindres granuleux, rares hématies, leucocytes peu nombreux,

Assez nombreuses cellules épithéliales.

Recherches des pigments hémiques :

Courbe spectrophotométrique : (figure)

Présence d'hématine et de parahématine associées à la méthyoglobine, taux 2,7 g/l : (soit  $3,9 - 2,7 = 1,2$  g/l d'albuminurie rénale).

Pas d'oxy-hémoglobine ni d'oxy-myoglobine présentes.

"Il s'agit sans aucun doute de myoglobine, la bande étant située beaucoup plus loin vers les grandes longueurs d'onde que dans le cas de l'hémoglobine." (Professeur J.C.DREYFUS).

11.7.1960.

Albuminurie 1,20 g

Culot : assez nombreux leucocytes polynucléaires,  
quelques cylindres granuleux et granulo hyalins,  
nombreux débris granuleux.

Le 15.7.1960.

L'albuminurie est tombée de 1,2 à 0,20 g/l. L'examen microscopique montre quelques leucocytes, quelques cellules épithéliales, des cristaux d'oxalate de chaux. Le syndrome néphritique provoqué par la myoglobulinurie a donc rapidement régressé.

Et le 16.11.1960.

L'examen des urines montre : densité 1010, réaction acide, albuminurie 0,15 g/l, sucre et acétone néant, cylindres néant, hémossidérine néant hématies rares, leucocytes très rares, cellules épithéliales rares.

D'ailleurs le 28.11.1960 la clearance moyenne de l'urée est de 68 ml, et la filtration rénale de la Phénol Sulfone Phtaléine est de 41 % à la quinzième minute, et de 54 % à la soixante dixième.

Examen du sang:

Groupe O, Rhésus positif.

Vitesse de sédimentation : le heure : 10 mm

2e heure : 24 mm

Hémogramme :

Erythrogramme :

Hématocrite corrigé	465
Globules rouges par microlitre	5 150 000
Hémoglobine pour 100 ml	15,1 g
Taux	104 %
Charge hémoglobinique globulaire	29,6
Valeur globulaire	1,01
Concentration hémoglobinique	32,4 g
Volume globulaire moyen	91,1 3

Leucogramme :

Globules blancs par microlitre	9 900
Polynucléaires	
Neutrophiles	70
Basophiles	0
Eosinophiles	6
Mononucléaires	
Lymphocytes	11
Monocytes	12
Plasmocytes	1

Thrombogramme :

Plaquettes par microlitre	186 000
---------------------------	---------

Bilan d'hémolyse.

Hémolyse initiale : 5,3 ‰ C1Na

Hémolyse totale : 4,3 ‰ C1Na

Résistance à l'acidité (test de HAM) : normale.

Test de CROSBY : négatif.

Sérum et plasma : présence d'oxyhémoglobine ou d'oxymyoglobine à l'état de traces non identifiables.

Epreuve de DONATH-LANSTEINER : négative.

Bilirubine totale : 22 mg (10.7.1960), 15 mg (12.7.1960)

Bilirubine libre : 20 mg.

Bilirubine glycuuroconjugée : 2 mg

Fer sérique : 102 /100 cc

Urée : 0,58 g ‰.

Glycémie : 0,80 g ‰.

Tests hépatiques.

Gros : 0,9 ml,

Hanger négatif,

Prothrombine : 98 ‰,

Fibrinogène : 3,6 g/l.

Electrophorèse sur papier des protéines.

Protéines totales	63 g ‰.
Albumines	68,3 ‰
Globulines $\alpha$ 1	3,4 ‰
Globulines $\alpha$ 2	8,8 ‰
Globulines $\beta$	5,8 ‰
Globulines	13,7 ‰

Rapport albumines/globulines : 2,15

Antistreptolysines : 30 UAS (méthode de TODD et KALBAK, technique IF)

pH : 7,48

Réserve alcaline 66 volumes de  $\text{CO}_2$

Calcium 98 mg ‰.

Phosphore minéral 42 mg ‰.

Chlorures 3,35 g ‰.

Agglutination des Rickettsies négatives en dehors d'une réaction plus ou moins à 20 pour la fièvre  $\text{E}$  (Dr. Paul GIROUD).

Transaminases : GCT 170 (15.7.1960)

GPT 164

Examens complémentaires.

- Radiographie Thorax : (Dr. Ch. LE RAY)

"Pas de lésion pulmonaire ni pleurale".

- Abdomen à vide : présence d'une splénomégalie discrète.

Electrocardiogramme.

Rythme sinusal régulier,

Conduction auriculo-ventriculaire : 16/100 de seconde

Conduction intraventriculaire : 0,08/100 de seconde

Position électrique semi-verticale

Pas de trouble de la repolarisation ventriculaire.

Conclusion : Tracé sans anomalie pathologique.

Fond d'œil : (Dr. LEVY) normal.

Exploration thyroïdienne à l'iode 131 :

Importante augmentation de la fixation qui s'établit en plateau aux environs de 79 %. Les vitesses de fixation et d'utilisation sont normales. La thyroïde présente donc une avidité pour l'iode sans hyperfonctionnement pathologique.

Examens particuliers :

Examen électromyographique :

Cet examen a été pratiqué fin septembre (à distance de la crise aiguë), par le Dr. F. ISCH, Médecin des hôpitaux de Strasbourg.

"A l'examen électrique classique les réponses sont partout rapides pour des seuils normaux au faradique et au galvanique.

Par contre à l'examen électromyographique des deux quadriceps on est frappé par une proportion très anormale d'unités motrices à pointes brèves, parfois même la durée globale des potentiels d'unités motrices est très raccourcie. Cette proportion anormale d'unités motrices brèves se répercute dans la forme des tracés d'interférence obtenus à la contraction volontaire. Ces tracés se différencient pourtant de ceux d'une dystrophie musculaire par la conservation d'une amplitude sensiblement normale des potentiels et par le fait que l'obtention des tracés d'interférence est liée à une contraction de force normale".

Examen histologique :

Laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital civil de Strasbourg ; Professeur FRUHLING et Docteur JE. GRUNER.

La première biopsie musculaire (12.7.1960) a été colorée à l'hématoxyline safran, au trichrome de MASSON, au Mallory et au

P.A.S. Elle montre des lésions dégénératives brutales et fort sévères. Le muscle est tuméfié et la plupart de ses fibres sont lésées. Une nécrose, grossièrement semblable à la dégénérescence cirreuse de ZENKER, les boursoufle segmentairement ; il n'est pas rare de voir des foyers étagés sur la même fibre lui donner un aspect moniliforme. Ces zones nécrotiques, parfois longues d'un millimètre et plus, d'aspect vitreux, ont perdu toute image de striation ; quelques noyaux sont visibles sous le sarcolemme.

A l'hématoxyline safran elles prennent une teinte brunâtre, au Mallory, elles sont d'un bleu violacé, au trichrome elles sont pâles, enfin elles ne sont pas colorées par le P.A.S. Le degré de nécrose varie d'ailleurs d'un point à l'autre, et des fibres partiellement dégénérées, granuleuses, tuméfiées présentent entre les tuméfactions des zones très atrophiées, cirieuses, fortement colorées au Mallory, la substance constitutive du muscle, a ici à peu près disparu.

La deuxième biopsie, faite le 22.7.1960 après fixation in vivo par l'acide osmique tamponné, a été coupée après inclusion au méthacrylate.

Les coupes semi-fines, étudiées au microscope de phase, montrent des lésions nettement différentes de celles de la première biopsie. La dégénérescence vitreuse est bien moins visible. Les fibres musculaires sont par contre assez souvent vacuolisées ; elles sont envahies par des macrophages chargés de produits de désintégration divers et formant de gros amas à l'intérieur même des fibres. Les coupes fines ont été étudiées au microscope électronique. Voici un résumé des conclusions :

1. Comme le montrent les coupes semi-fines, on est à un stade différent de la maladie qu'au moment de la première biopsie ; le nettoyage est en cours et quelques signes de régénérescence commencent à apparaître.

2. Les fibres nécrosées sont de plusieurs types :

a. Les unes, répondant à l'image de dégénérescence vitreuse, ont perdu toute structure classique, sous un sarcolemme qui reste indemne. Les myofilaments ont disparu ou leurs débris ne sont plus représentés que par des granulations ou des petits amas agglomérés. L'appareil canaliculaire du réticulum endoplasmique est irrécognissable ou représenté seulement par des vésicules dilatées. Les mitochondries sont tuméfiées d'une façon parfois particulière, gonflements localisés des parois et des cristae.

b. D'autres fibres ont un aspect différent : les myofilaments sont éparpillés en tous sens, les disques sombres ont disparu, le réticulum est résolu en vésicules, les mitochondries sont normales.

3. Macrophages :

On peut suivre la transformation histiocytaire du muscle par limitation d'une petite région périnucléaire, formation de néomembrane puis individualisation et séparation. Ces éléments se chargent de produits de désintégration très variés. Quelques histiocytes mêlés aux macrophages qui dissocient les fibres musculaires semblent présenter à nouveau une différenciation myoblastique.

4. Les foyers dégénératifs intramusculaires se limitent. On voit ainsi des amas de corps myéliniques et de divers produits de désintégration, au milieu d'une fibre grossièrement normale. On voit également des vacuoles, où l'on reconnaît quelques débris nécrotiques, entourés d'un sarcoplasme riche en granulations.

5. Les noyaux sont généralement indemnes mais présentent parfois une margination de la chromatine et une homogénéisation du nucléole assez particulière, ceci au voisinage de zones nécrotiques où l'appareil de GOLGI est très anormal.

6. Enfin, quelques signes de régénérescence semblent apparaître. Leur type est très particulier. Des amas osmiophiles identiques à ceux que l'on voit dans les myoblastes au moment de la formation des myofibrilles sont visibles tantôt au milieu de myofibrilles apparemment normales et au voisinage de produits de dégénérescence ; et tantôt, dans le sarcoplasme périnucléaire. A leur contact un appareil canaliculaire semble néoformé. Ces images paraissent traduire la régénérescence des myofibrilles.

En conclusion, l'histologie fine comme l'histologie classique montre des lésions nécrotiques brutales et de caractère régressif.

Examen enzymatique. (Professeur J.C.DREYFUS). Biopsie du  
22.7.1960.

La teneur en glycogène est de 1,2 pour 100, légèrement, mais non pathologiquement élevée. Les enzymes de la glycogénolyse sont toutes présentes, mais semble-t-il à des taux faibles.

Spécifiquement, phosphorylase et phospho-gluco-mutase sont au tiers de leur valeur normale. La phospho-hexo-isomérase est basse également. Il semble donc qu'il y ait une lésion biochimique, ne portant pas sur un enzyme précis de la glycogénolyse, mais provoquant l'abaissement de plusieurs de ces enzymes.

Pour expliquer un trouble du métabolisme des hydrates de carbone nous avons pratiqué diverses épreuves :

- Régime hypoglucidique normocalorique selon HED,
- Test de tolérance au glucose (hyperglycémie provoquée),
- Test de tolérance à l'adrénaline (hyperglycémie adrénalinique),
- Test de tolérance à l'insuline (hyperglycémie insulinique),
- Effort en anoxie avec dosage glycémie, lactacidémie, pyruvicémie.

Tous ces tests ont donné des résultats dans les limites de la normale.

Régime hypoglucidique normocalorique (selon HED) :

Pendant 4 jours, le patient a reçu un régime à 2600 calories :

Glucides : 25 grammes = 100 calories.

Protides : 190 grammes = 760 calories.

Lipides : 190 grammes = 1710 calories.

Total = 2570 calories.

Ont été surveillés avant, pendant et après le régime, les éléments suivants : cf. tableau.

HED avait constaté à la suite d'un tel régime chez certains de ces malades atteints de myoglobulinurie paroxystique, le déclenchement de crises au moins biologiques, parfois cliniques.

Chez notre malade aucune crise ne s'est déclenchée, et contrairement à notre attente, les signes biologiques se sont plutôt améliorés : la bilirubine revient à la normale, les transaminases également l'urobiline totale revient également à la normale, par contre la créatinurie reste constamment pathologique.



1<sup>e</sup> biopsie (12.7.1960)

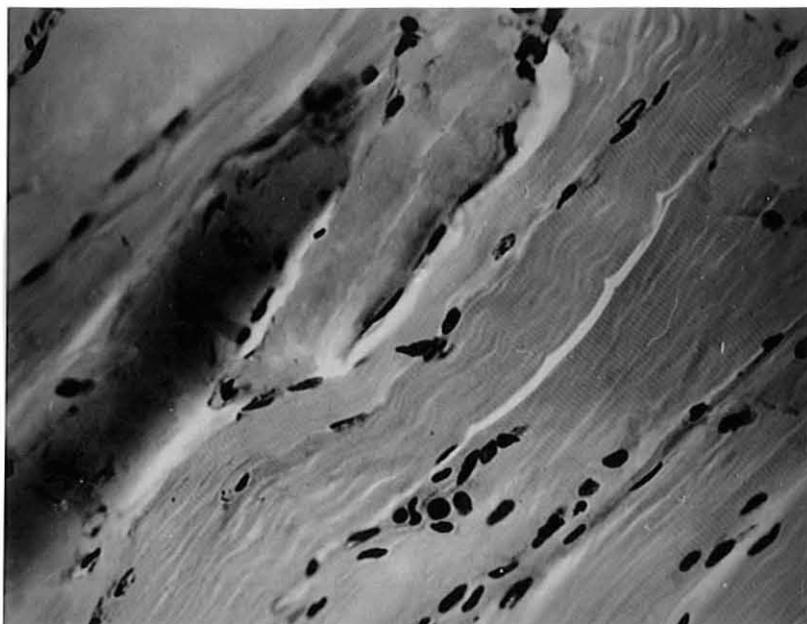


Figure 1.  
Observation n°1 : Dégénérescence vitreuse segmentaire visible  
sur deux fibres voisines de coloration brunâtre.  
Fibre partiellement dégénérée; Prolifération nucléaire.

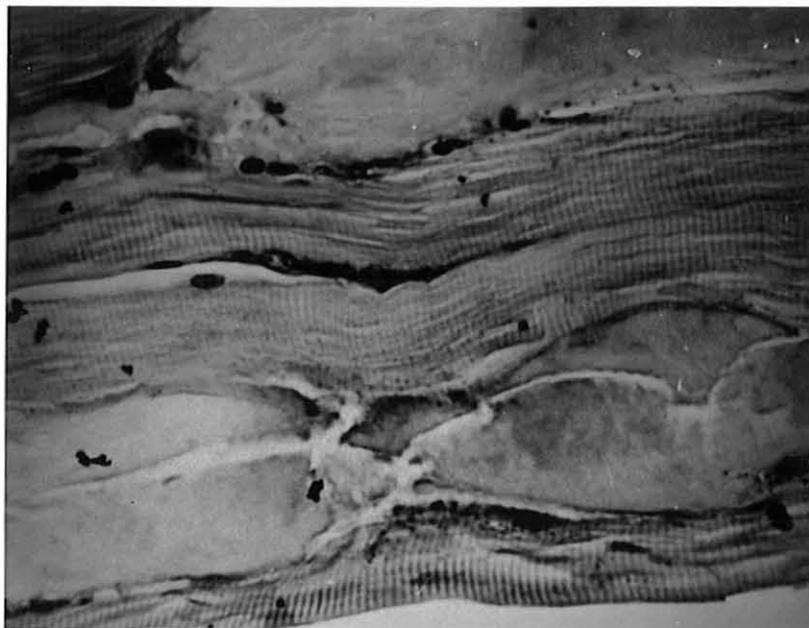


Figure 2.  
Observation n°1 : Tumescence énorme des fibres dégénérées.

1<sup>e</sup> biopsie (12.7.1960)

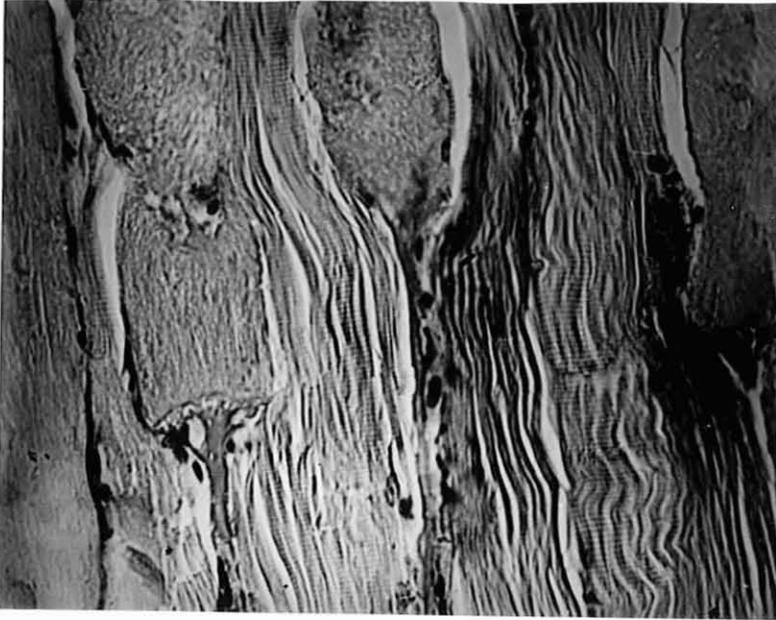


Figure 3.

Observation n°1 : Mallory. La tuméfaction s'arrête brutalement par un étranglement.



Figure 4.

Observation n°1 : P.A.S. Granulations dans les fibres musculaires encore striées au contact de la zone de dégénérescence vitreuse.

2e biopsie (22.7.1960)

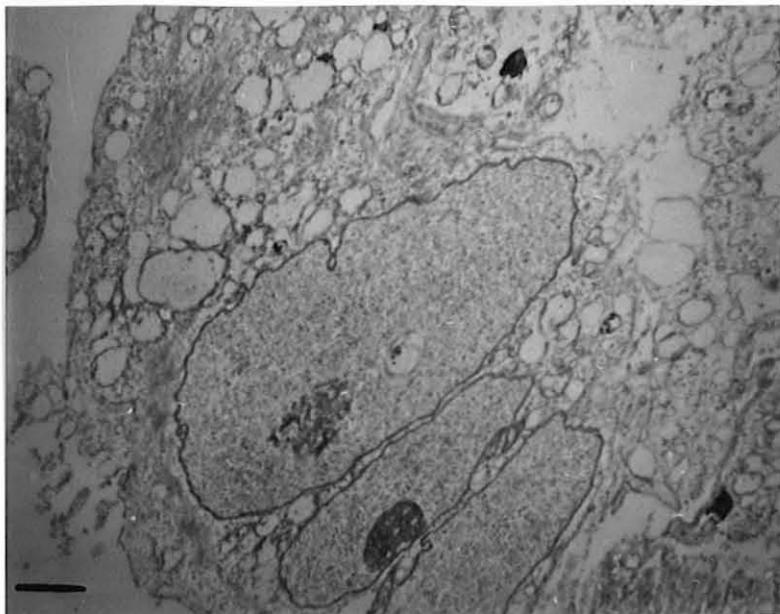


Figure 5.

Observation n°1 : Fibre musculaire nécrosée, multiplicité nucléaire. Type de myofibrilles représentées par des petits amas épars dépourvus de striation; Disparition de l'appareil réticulaire;

Tuméfaction mitochondriale.

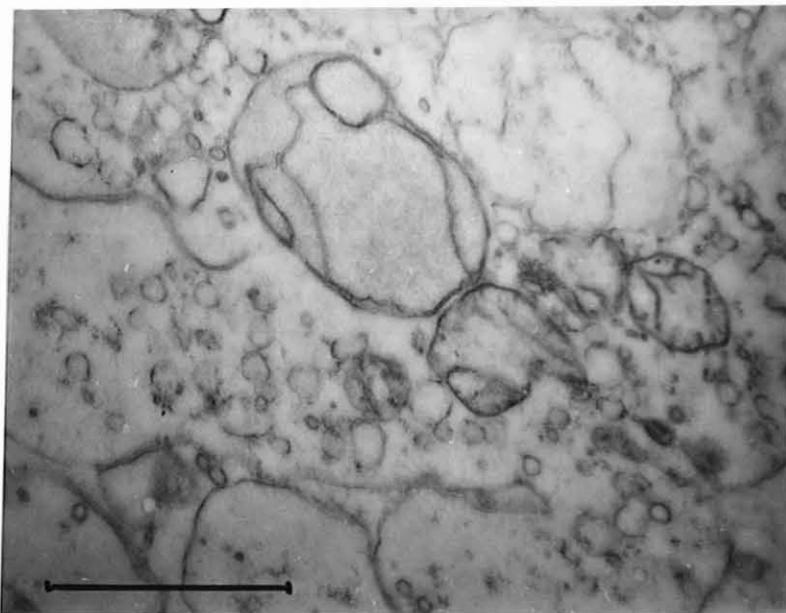


Figure 6.

Observation n°1 : Tuméfaction particulière des mitochondries, aspect dilaté des parois.

2e biopsie (22.7.1960)

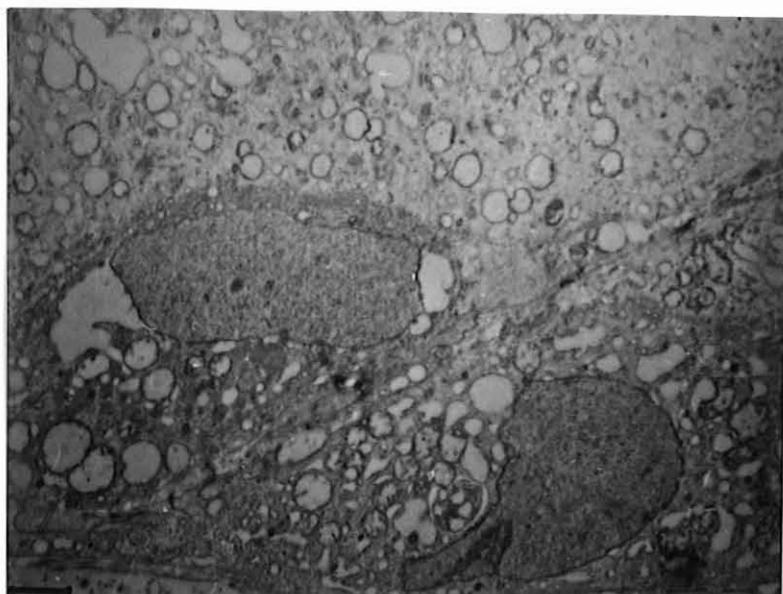


Figure 7.

Observation n° 1 : Formation de macrophage à partir du muscle.

Le muscle de droite est très malade et en voie de transformation histiocytaire.

L'autre est en train de faire une néomembrane.

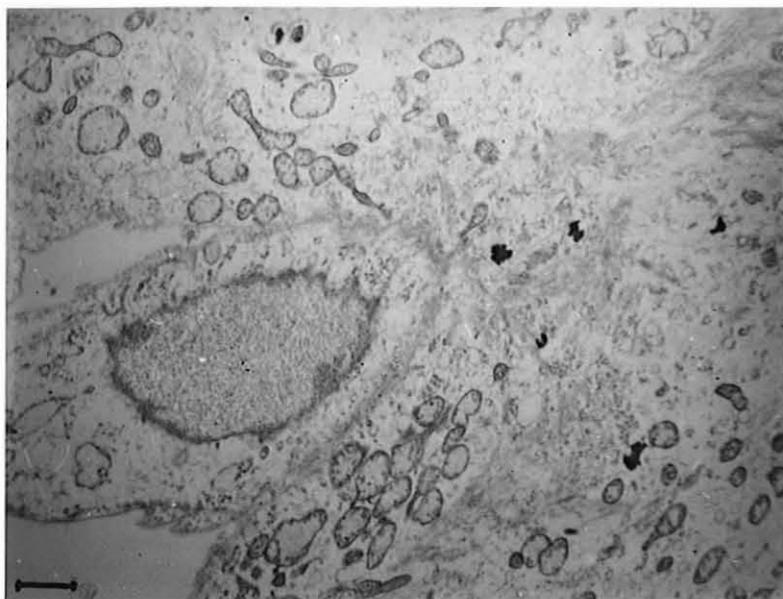


Figure 8.

Observation n° 1 : Histiocyte d'origine musculaire pratiquement individualisé.

2e biopsie (22.7.1960)

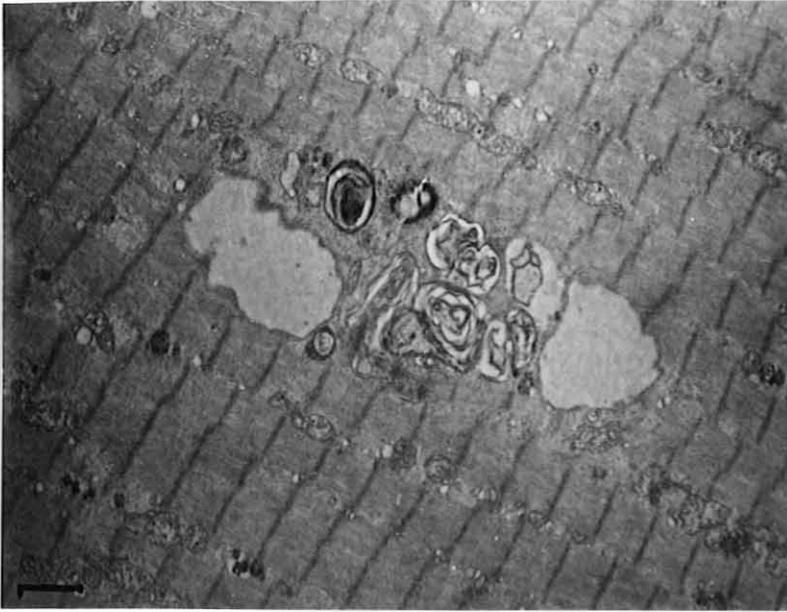


Figure 9.

Observation n°1 : Fibre moins atteinte. Vacuolisation et corps myéliniques au milieu d'une fibre grossièrement normale.

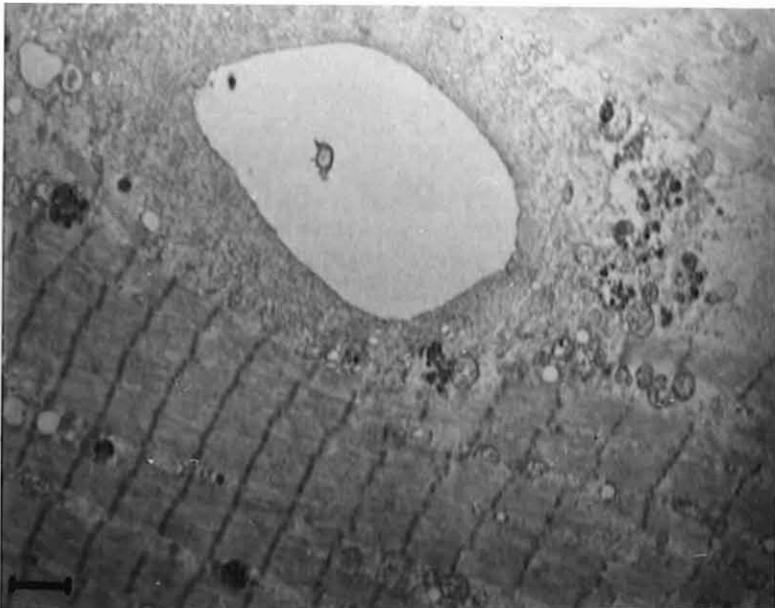


Figure 10.

Observation n°1 : Vacuole limitée par une zone granuleuse mêlée de débris osmiophiles sans doute lipidiques.

2e biopsie (22.7.1960)

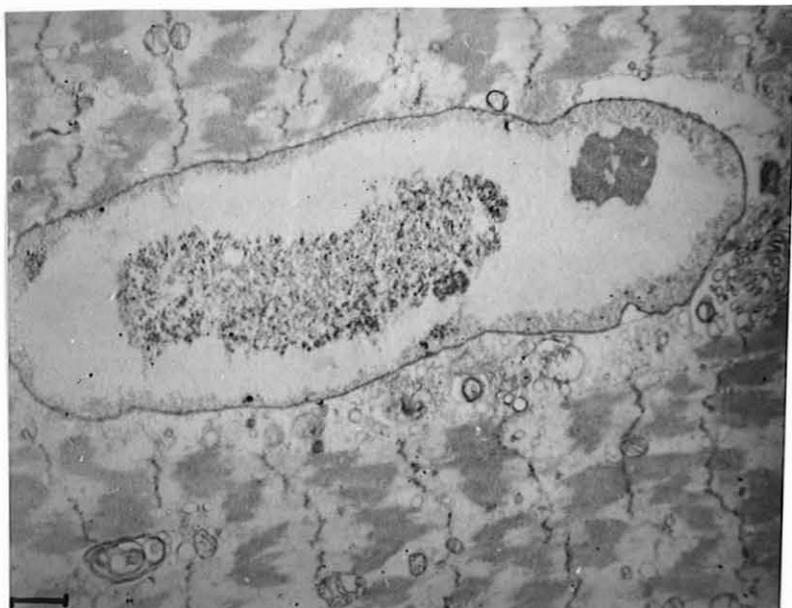


Figure 11.  
Observation n°1 ; Fibre modérément atteinte mais noyau lésé,  
Chromatine marginalisée ou centralisée.  
Nucléole homogénéisé. Golgi anormal. Corps myéliniques.  
Fibrilles et mitochondries normales (fibrilles en contraction);

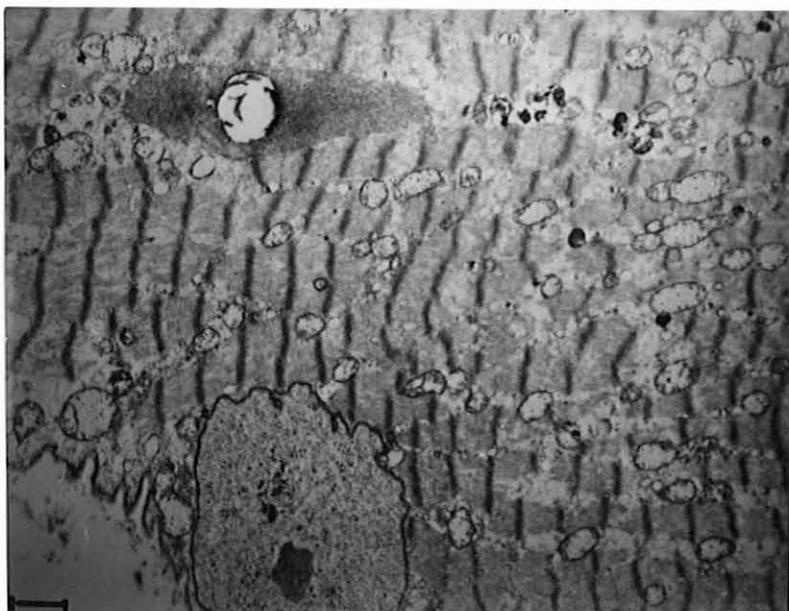


Figure 12.  
Observation n°1 : Reformation de myofilaments.

2e biopsie (22.7.1960)



Figure 13.  
Observation n° 1 : Aspect myoblastique. Amas osmiophiles;  
Comparables aux myoblastes au moment de la formation des myo-  
fibrilles.  
Formation de l'appareil canaliculaire du réticulum.



Figure 14.  
Observation n° 1 : Amas osmiophiles au voisinage des mit o-  
chondries.

OBSERVATION N°2

que nous devons à l'obligeance de Monsieur le  
Professeur P. MICHON

Monsieur G... René, âgé de 48 ans, chauffeur-livreur est admis le 6 juin 1961 à la clinique Médicale A du Centre Hospitalier Régional de NANCY (Service du Professeur P. MICHON), pour douleurs intenses au niveau des deux jambes,

Antécédents personnels.:

Il s'agit d'un ancien marin qui :

- En 1937 : a subi une ablation des ménisques du genou droit,
- En 1940 : a présenté une fièvre thyphoïde.

Antécédents familiaux.:

Marié à une femme en bonne santé, il a 4 enfants, tous bien portants. Son père est mort à 54 ans d'un ictus et sa mère est morte subitement à 48 ans.

Histoire de la maladie avant son admission au Centre Hospitalier.:

Huit jours avant son admission le malade fait un petit épisode "grippal" avec extinction de voix, ne nécessitant pas d'arrêt de travail.

Le 5 juin, le malade travaille normalement toute la journée, il assure la livraison de paquets plus ou moins lourds.

Cependant depuis le matin il se sentait fébrile et toussait un peu. Brutalement, dans la soirée, apparaissent des douleurs intenses, en coup de poignard au niveau des deux jambes, provoquant

la chute du malade qui ne peut plus se relever. C'est dans cet état qu'il est transporté d'urgence au service.

Examen clinique à l'entrée :

A l'arrivée, Le malade se plaint de douleurs des 2 pieds remontant bientôt dans les mollets surtout à gauche. Il s'agit de douleurs à type de brûlures et surtout de crampes. Il n'y a pas d'état de choc. La tension est à 12,5/8 ; la température est à 38°5.

Au niveau des deux jambes fléchies sur les cuisses, on note une alternance de plaques d'érythrose et de pâleur. Les téguments sont très chauds. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents. Il n'y a pas de signe de BABINSKI, ni de paralysie. Les artères ne sont pas perçues à la palpation. Enfin, il n'existe pas d'œdème sous-cutané.

Le 6 juin au matin.

Les membres inférieurs sont toujours le siège de douleurs spontanées intenses : le malade ne peut rester immobile. Les réflexes sont normaux et il n'y a pas de signe de BABINSKI. Le mollet gauche surtout est très tendu, semblant près à se rompre, un peu bleuté, mais il n'y a pas d'œdème. L'induration du mollet remonte à la face postérieure de la cuisse. A droite la symptomatologie est la même mais elle est moins marquée. Des deux côtés on note un épanchement du genou mais plus important à gauche. Il existe une hyperesthésie cutanée, mais pas de paralysie. Enfin, les artères poplitées, tibiales postérieures et pédieuses ne sont plus perçues.

Appareil cardio-vasculaire :

Tension artérielle 13/8

Cœur régulier, lent, sans bruits surajoutés.

Appareil pulmonaire.

Percussion et auscultation pulmonaires normales

Pas de toux ni d'expectoration

Appareil digestif.

Appétit conservé

Pas de troubles fonctionnels

Appareil urinaire.

Oligurie : le malade a uriné moins de 200 cc dans les 24 heures,

Les urines sont très foncées, de coloration "bière brune",

Il n'y a pas de dysurie.

Appareil nerveux.

Le malade est dans un état de somnolence marquée mais l'examen neurologique systématique est négatif.

7 juin 1961 :

Les douleurs se sont apaisées. Mais on note sur le mollet la présence d'une phlyctène dont le contenu est ponctionné et mis en culture. Celle-ci s'est révélée négative. Surtout il est apparu une paralysie bilatérale du sciatique poplité externe et une atteinte du sciatique poplité interne gauche. Pour parer à l'équinisme on procède à la mise en place de gouttières.

Le mollet droit n'est plus tendu, il est devenu ballant. A gauche : l'aspect est le même que la veille. Les urines sont moins foncées, mais toujours aussi rares. La somnolence est toujours marquée mais il n'y a pas de troubles de la conscience ni de l'intelligence.

Ce jour les examens de laboratoire étaient les suivants :

1. Examen des urines :

Urines de coloration très foncée.

Culot des urines : assez abondant.

Examen direct :

Assez nombreuses cellules épithéliales,

Absence d'hématies,

Assez nombreux leucocytes,

Quelques cylindres hyalins et granuloalins,

Nombreuses granulations de phosphate tricalcique,

Présence de cellules de levure,

Flore microbienne assez abondante.

Réaction à la benzidine : positive.

Malheureusement les examens spectrographiques ne purent être pratiqués les urines étant devenues subitement claires avant l'installation de l'anurie au 2e jour d'hospitalisation.

Analyses porphyriniques :

Porphobilinogène : néant,

Uroporphyrine : néant,

Coproporphyrine : 0,073 mg/litre.

Créatine : 2,53 g/litre

2. Examens de sang :

Groupe O, Rhésus positif,

Vitesse de sédimentation : 1e heure : 3 mm

2e heure : 6 mm

Hémogramme :

Erythrogramme :

Globules rouges au mmcc 5 850 000

Hémoglobine au litre 177 g

Taux par rapport à la normale 117 %

Valeur globulaire 1

Leucogramme :

Globules blancs au mmcc	: 19 000
Polynucléaires neutrophiles	: 82
Polynucléaires basophiles	: 0
Polynucléaires éosinophiles	: rares
Mononucléaires lymphocytes	: 7
Moyens mononucléaires	: 0
Monocytes	: 11

Bilan d'hémolyse :

Test de COOMBS direct	: négatif
Recherche de cryoglobulines	: négatif
Recherche d'agglutinines froides	: négatif
Hémoglobulinémie	: négative, le sérum est clair.

Par ailleurs :

Glycémie	: 1,76
Urée	: 0,67 (le 6 juin 61)
Cholestérol total	: 3,55
Cholestérol estérifié	: 1,26
Cholestérol rapport E/T	: 0,35
Calcium	: 0,096
Prothrombine	: 100 %
Antistreptolysines	: 100 U.A.S.

Evolution :

8 Juin 1961 : développement d'une oligo-anurie à urines claires puis d'une anurie avec insuffisance rénale qui a persisté pendant 3 semaines environ et dont l'évolution fut la suivante :

10 juin : diurèse 200 cc

urée 3,44

K 0,307

12 juin : diurèse 200 cc,

urée 4,47,

K 0,276

R.A. 30 %

13 juin : diurèse 50 cc

urée 4,90

1<sup>ère</sup> séance du rein artificiel :

14 juin : diurèse 130 cc

urée 1,05

K 0,213

15 juin : diurèse 300 cc

urée 2,40

17 juin : diurèse 400 cc

urée 2,90

K 0,250

19 juin : diurèse 800 cc

urée 3,90

K 0,290

21 juin : 2<sup>e</sup> séance de rein artificiel

22 juin : diurèse 1 000 cc

urée 1,50

24 juin : diurèse 2 000 cc

urée 2,62

K 0,166

RA 52,5 %

Cliniquement nous avons encore pu noter (en plus de la paralysie des 2 sciatiques poplités externes et du sciatique poplité interne gauche) une nouvelle atteinte nerveuse périphérique sous forme d'une paralysie radiale gauche typique apparue le 14 juin 1961.

De nombreux examens complémentaires furent encore pratiqués au cours du séjour hospitalier du malade, ce sont :

- Séro diagnostic de WRICHT : négatif,
- Séro diagnostic de WIDAL : négatif,
- Agglutination des Rickettsies : négative,
- Déviations du complément de la grippe, des adénovirus, de l'ornithose : négatives.

- Examen du liquide céphalo-rachidien (10 juin 1961)

Albumines	: 0,27
Globulines	: néant
Glucose	: 0,76
Cellules au mmcc	: 0,8 lymphocyte

- Culture du muscle et recherche de virus (24.6.1961)

Absence d'effet cytopathogène en culture de tissu mais semble avoir été effectuée trop tardivement.

Liquide de ponction du genou (9 juin 1961)

Présence de nombreux éléments altérés non identifiables de quelques polynucléaires à noyau pycnotique. Albumine 21 g.

- Examens de crachats :

Staphylocoques pathogènes,

Absence de Bacille de Koch,

- Electrocardiogramme : par d'anomalie pathologique;

- Radiographie pulmonaire : pas de lésion évolutive;

Examen électromyographique (26.7.1961) :

Membre supérieur. Hypoexcitabilité faradique et galvanique avec lenteur et diminution significative pour les extenseurs de la main et des doigts au membre supérieur gauche et à un degré moindre pour les muscles innervés par le cubital gauche;

Membre inférieur. Hypoexcitabilité faradique et galvanique avec lenteur pour l'ensemble des muscles innervés par le sciatique poplité externe gauche et plus spécialement pour l'extenseur propre du gros orteil.

Réactions semblant normales pour le reste du corps.

Ponction biopsie du muscle (8.6.1961) :

- Dans l'ensemble les fibres musculaires sont remarquablement conservées, ayant gardé une striation croisée, sauf en de rares points. Ces fibres sont toutefois de calibre inégal, certaines tranchant sur l'ensemble par leur minceur.

La recherche du glycogène, compte tenu de la fixation, semble montrer une charge glycogénique assez variable du sarcoplasme.

L'altération la plus importante porte sur les noyaux, qui sont nombreux, hypertrophiés, parfois disposés en chaînes mais restent généralement marginaux. Il n'y a pratiquement pas de réaction interstitielle.

En résumé. Lésions musculaires relativement discrètes par une myoglobinurie. Les altérations observées nullement spécifiques, prouvent seulement qu'il s'agit bien d'une atteinte primitivement musculaire. Pr. G. RAUBER.

Ponction biopsie du rein (15 juin 1961) Professeur RAUBER

Minime fragment de tissu rénal comportant de un à trois glomérules. Ceux-ci apparaissent normaux.

Les tubes sont dans l'ensemble normaux. Toutefois quelques-uns sont dilatés et renferment dans leur lumière un produit granuleux de couleur éosinophile ou ocre (myoglobine ?). Les vaisseaux apparaissent normaux. Le tissu interstitiel est modérément

hyperplasié sous forme d'une sclérose jeune, peu dense ; il existe également un minime nodule inflammatoire, mais sur le bord des coupes très altéré.

En résumé, Les lésions essentielles paraissent ici être constituées par les cylindres tubulaires signalés.

18 août 1961 (2 mois après la crise) :

Très bon état général,

Le malade marche avec une canne,

Il persiste une paralysie du sciatique poplité externe qui n'a pas encore complètement regressé et des séquelles de sa paralysie radiale gauche. Réflexes ostéo-tendineux.

Rotuliens : normaux des deux côtés,

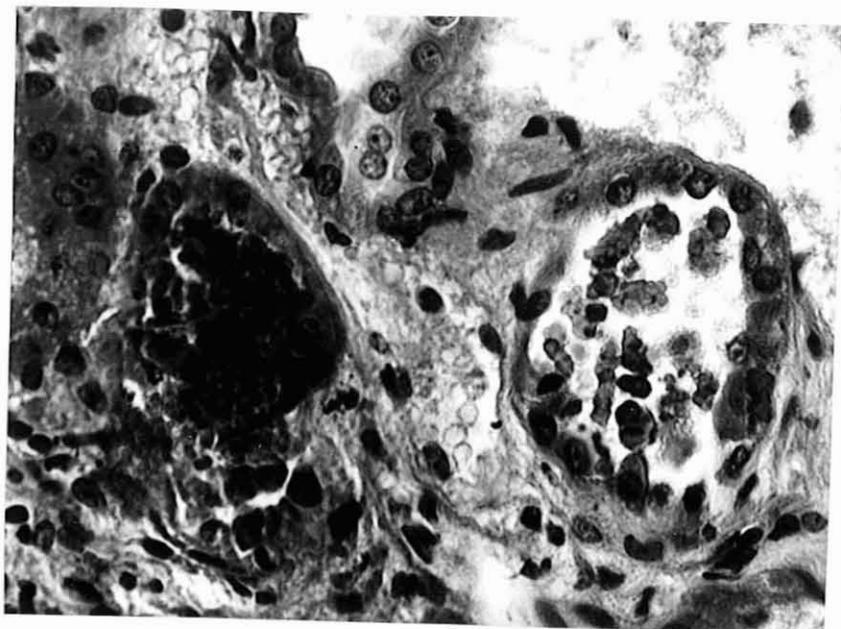
Achilléens : absent à gauche, normal à droite,

Bicipitiaux : normaux,

Cubito-pronateurs : normaux,

Pas de Babinski,

Pas de trouble objectif de la sensibilité mais se plaint encore de douleurs paroxystiques au niveau des orteils et de la plante du pied gauche.



Observation n° 2.

Ponction-biopsie rénale :

Noter la présence de 2 cylindres granuleux et pigmentés en brun dans des tubes distaux, dont l'épithélium présente des altérations dégénératives.

L'image est analogue à celle de la "néphrose hémoglobinurique"  
(grossissement : x 600)

Faculté de Médecine de NANCY

Laboratoire d'Anatomie Pathologique

Pr G. RAUBER

Résumé de nos 2 observations

Observation n° 1.

Il s'agit d'un sujet d'éthnie kabyle, âgé de 25 ans, sans antécédent qui a présenté une crise de myoglobinurie sans cause évidente.

Cliniquement le malade a présenté des douleurs musculaires des membres inférieurs accompagnés d'émission d'urines foncées. L'atteinte rénale a été très discrète se manifestant essentiellement par une albuminurie et la présence de cylindres granuleux dans le culot urinaire. Le malade est guéri sans séquelles. Il a maintenant repris son travail.

Observation n° 2.

Cette observation concerne un adulte de 48 ans, sans antécédent, qui a fait sa crise après une journée de travail sans particularités.

L'originalité de cette observation réside :

1°. Dans l'apparition d'une insuffisance rénale sévère avec anurie ayant nécessité deux séances de rein artificiel ;

2°. Surtout l'apparition d'une atteinte nerveuse périphérique jamais observée d'une façon si nette dans les autres cas de la littérature. Il s'agit d'une multinévrite touchant les deux sciatiques poplités externes, le sciatique poplité interne gauche et le radial gauche.

Le malade est actuellement pratiquement guéri. Il a cependant été admis au centre de rééducation, précisément pour ses séquelles nerveuses qui d'ailleurs, sont en voie de régression.

## CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

### 1. FREQUENCE.

C'est une affection très rare puisqu'il en existe que 71 cas publiés dans la littérature mondiale.

### 2. AGE.

Cette maladie peut s'installer à un âge très variable compris entre 2 ans 1/2 (DEBRE) et 64 ans (HORMAN). Dans les 2/3 des cas la première crise apparaît avant l'âge de 20 ans. Par ailleurs dans plusieurs cas où la crise n'est apparue qu'à l'âge adulte, il existait des antécédents d'asthénie et de douleurs musculaires depuis l'enfance ou l'adolescence.

### 3. SEXE.

La maladie touche avec prédominance le sexe masculin puisqu'elle est quatre fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme, c'est à dire que 80 % d'hommes en sont atteints pour 20 % de femmes.

### 4. FACTEUR HEREDITAIRE ET FAMILIAL.

Une incidence familiale de la maladie a pu être établie dans plusieurs cas :

- HITTMAR (1925) a décrit la maladie chez deux frères et sœur dans une famille de 6 enfants.

- Dans le cas de SCHAAR (1949) une histoire familiale semble établie, mais l'auteur ne donne pas de détails précis.

- HED (1947) rapporte des cas de trois frères atteints de la maladie dans une famille de 6 enfants.

- BOWDEN (1956) a observé des crises chez deux frère et sœur;

- Le malade de FITZ (1957) avait un frère et une sœur qui moururent dans un tableau suggérant fort une crise de myoglobinurie;

- Enfin WHEBY et MILLER (1960) rapportent les cas de deux sœurs atteintes de cette maladie;

- L'un de nos malades (cas n° 1) a deux frères qui présentent des troubles moteurs des membres inférieurs, mais la difficulté de l'enquête ne nous autorise pas à les attribuer à une myopathie;

- LCUW et NIELSEN ont pu retrouver dans la famille de leur malade huit personnes, toutes du sexe masculin, atteintes de dystrophie musculaire progressive. Constatant par ailleurs que les femmes transmettaient la maladie, les auteurs ont conclu à une transmission selon un mode récessif et lié au sexe. Cette hypothèse, cependant, n'est pas applicable à la plupart des autres observations.

- HED, à propos de ses cas familiaux, touchant trois frères, a entrepris une vaste enquête familiale portant sur 257 personnes : ascendants, collatéraux et leur descendance. Dans toute cette population, l'auteur n'a retrouvé aucun cas de myoglobinurie ni de dystrophie musculaire. La seule découverte pathologique était un diabète chez la mère et chez un oncle maternel des malades.

En dépit de l'existence de ces cas familiaux, nous ne disposons pas à l'heure actuelle de données précises concernant le mode de transmission de cette maladie, qui reste mystérieux.

## 5. LA RACE:

On peut à priori affirmer que la maladie touche indifféremment n'importe quelle race puisque nous avons retrouvé dans la littérature 4 cas touchant la race noire, tandis que notre observation concerne un sujet Nord-Africain.

## 6. LES MALADIES ET TARES ASSOCIEES:

La myoglobulinurie essentielle était associée à une dystrophie musculaire progressive dans six cas (MEYER-BETZ, LOUW et NIELSEN, WISSLER, KREUTZER, ACHESON et MAC ALPINE, HED (cas n°6):

Dans un seul cas (HIPPE) elle était en association avec une myotonie congénitale.

La myoglobulinurie essentielle a aussi été décrite plusieurs fois chez les éthyliques dans les cas rapportés par JASINSKI, ELEK et ANDERSON, HED (cas n°5), FAHLGREN (cas n°1 et 2), COMINGS (2 cas) et VALAITIS (3 cas):

## 7. LES FACTEURS DETERMINANTS:

### a. L'exercice musculaire:

C'est le facteur le plus fréquemment retrouvé puisqu'il est à l'origine des crises dans la moitié des cas environ;

Le plus souvent il s'agit d'un effort occasionné par la pratique d'un sport assez violent (football, natation, etc...).

Dans d'autres cas, une activité minime, telle que la marche normale, suffit à provoquer une crise.

Cependant, la relation qui existe entre l'exercice musculaire et l'apparition d'une crise est si frappante dans certains cas que KOREIN et CODDON proposent de diviser les myoglobulinuries essentielles en deux groupes.

- Groupe I : crises liées à l'exercice musculaire.
- Groupe II : crises sans rapport avec l'exercice musculaire.

Cette distinction étant faite, les auteurs ont tenté une étude comparative de ces deux groupes. Ils ont abouti aux conclusions suivantes :

Pour le groupe I :

- 95 % des cas sont du sexe masculin.
- Les crises sont multiples dans 90 % des cas.
- Dans 84 % de ces cas, la maladie débute vers l'âge de 18 ans et évolue chroniquement étant donné la répétition des crises.
- Les complications les plus fréquentes sont l'atrophie musculaire résiduelle et l'urémie par insuffisance rénale.
- Cependant la mortalité est basse : 10 %.

Par contre pour le groupe II :

- 68 % des malades sont du sexe masculin.
- Dans 73 % des cas la crise a été unique ou s'est répétée une seule fois.
- Dans la majorité des cas, le début des manifestations se fait dans l'enfance ; la maladie est souvent très aiguë et sévère.
- Si l'atrophie musculaire est moins habituelle, l'urémie est beaucoup plus fréquente que dans le groupe I.
- Aussi la mortalité est nettement plus élevée (42 %).

Il semble donc, en définitive, que la maladie soit plus sévère dans le groupe II que dans le groupe I. Les résultats histologiques tendent d'ailleurs à confirmer cette impression puisque les images de destruction musculaire sévère ont été retrouvées beaucoup plus fréquemment dans le groupe II que dans l'autre.

Il est à noter que la sévérité des crises n'est pas toujours en relation étroite avec l'intensité de l'effort physique, ceci d'un sujet à l'autre, mais aussi chez le même malade au cours des différentes crises.

Par ailleurs, l'exercice chez les personnes susceptibles n'est pas toujours suivi d'une crise.

D'autre part, le malade de KREUTZER et coll. pouvait se provoquer des crises à volonté, en faisant travailler uniquement les muscles de ses cuisses :

Le malade de WISSLER, un garçon de 6 ans, eut sa crise initiale lors de sa première promenade après une convalescence prolongée pour varicelle. L'auteur rapproche ce fait des conditions dans lesquelles apparaît la maladie de LUCET ou myoglobinurie du cheval, chez lequel la crise survient au moment de la reprise des activités après un repos prolongé (d'où le nom de maladie du lundi de Pâques quelquefois donné à cette maladie).

Cependant, c'est tout à fait l'inverse qui semble s'être produit chez le malade de SPEAT : cet auteur rapporte en effet que le repos prolongé augmentait la tolérance à l'effort de son patient :

On peut rattacher à ce groupe des crises consécutives à l'exercice, les trois cas qui ont suivis des crises épileptiques : ce sont les cas de IVERSEN (1948) et de REINER et Coll. (cas n°2) qui tous deux ont fait une myoglobinurie après une crise comitiale et aussi le cas de HIPP et SHUKERS (1955) dont l'une des crises myoglobinuriques est apparue après un électrochoc thérapeutique.

Il semble logique de penser que chez ces trois malades la myoglobinurie a été plus la conséquence des contractures musculaires que de l'épilepsie elle-même.

On voit que si le rôle de l'exercice est indéniable dans la genèse des crises, on ne peut pas cependant systématiser son mode d'action car il intervient, on l'a vu, très différemment d'un malade à l'autre.

b. La fièvre,

Dans les cas de myoglobinurie paroxystique rapportée dans la littérature, le rôle de la fièvre comme facteur déterminant est assez mal établi,

Chez le malade de BYWATERS et DIBLE la phase terminale était associée à une inflammation des amygdales, mais la fièvre n'était pas retrouvée avant l'apparition des douleurs des extrémités.

Dans le cas de SCHAAR (1955) le malade avait eu une infection respiratoire une semaine avant mais était pratiquement apyrétique au moment où les douleurs musculaires ont commencé.

Dans plusieurs autres cas, une infection accompagnée de fièvre avaient été notées au cours de la maladie (PAUL - GUNTHER DEBRE, GERNEZ et SEE - BUCHANAN et STEINER - ACHESON et MAC ALPINE) mais la myoglobinurie ne succéda pas d'une façon évidente à une élévation de température.

Cependant dans le cas rapporté par BERG et FRENKEL le rôle de la fièvre semble tout à fait indiscutable. La myoglobinurie observée chez leur malade, était, à cinq reprises différentes, consécutive à une élévation de température. Deux de ces crises avaient fait suite à une hyperthermie que les auteurs avaient eux-mêmes provoquée soit par injection I.V. de vaccin antityphoïdique soit par un acte chirurgical (cure de hernie inguinale). Les trois autres crises avaient suivies une fièvre infectieuse accompagnant une angine. Dans ces cinq crises la fièvre était en relation avec une agression extérieure (infection, inoculation ou acte chirurgical) et ne semblait donc pas être un symptôme prodromique d'une crise de myoglobinurie. De plus la durée et la quantité de l'excrétion de myoglobine urinaire semblait varier directement avec l'importance de la fièvre.

c. Le rôle du froid.

Il a été évoqué par quelques auteurs, mais son importance semble minime dans la genèse des crises car il a toujours été associé à d'autres facteurs qui paraissent plus importants. Ainsi la crise du malade de FLETCHER et PRANKERD était due, selon les auteurs, à l'exercice combiné au froid. De même le malade n°2 de REINER et Coll. a fait sa crise après avoir gisé 1/2 heure sur un sol gelé dans un coma post-critique d'épilepsie.

Il est enfin, intéressant de noter que dans l'observation n°4 de HED les crises se sont produites invariablement à Noël pendant six années successives.

d. Le régime pauvre en hydrates de carbone :

HED a pu réussir, par ce régime, à provoquer des crises au moins biologiques et parfois cliniques chez trois de ces malades.

Dans notre observation n°1 au contraire, cette épreuve de privation glucidique n'a pas déclenché de crise. Bien plus, nous avons plutôt noté une amélioration de certains signes biologiques : retour à la normale des transaminases en particulier.

e. Enfin la myoglobininurie a pu être déclenchée par une intervention chirurgicale :

- Dans le cas de BERENBAUM, après appendicectomie
- Dans celui de BOWDEN après amygdalectomie
- Et dans celui de HAASE après un acte de chirurgie cardiaque;

## TABLEAU CLINIQUE

### Description de la crise.

Dans la majorité des cas, la crise débute par des douleurs musculaires touchant le plus souvent les mollets et les cuisses.

Les muscles deviennent subitement douloureux, hypersensibles, durs, hypertrophiés, d'une consistance de bois. Parallèlement s'installent des troubles moteurs qui peuvent aller jusqu'à la paraplégie, rendant tout mouvement impossible, ou plus exactement jusqu'à l'impotence fonctionnelle complète des membres, qui d'ailleurs est toujours réversible en quelques jours.

Dans plusieurs cas il existe une atteinte des membres supérieurs et plus rarement encore le processus pathologique s'étend aux muscles respiratoires pouvant entraîner la mort comme dans le cas de BUCHANAN et STEINER.

Quelquefois l'atteinte motrice est si importante que les malades sont incapables de s'asseoir dans leur lit, de lever leur tête, ou même de manger eux-mêmes.

Les réflexes ostéo-tendineux sont habituellement diminués ou même abolis dans les régions intéressées pendant la crise et au cours de la phase de récupération.

La douleur mise à part, les troubles sensitifs sont généralement absents. Le malade d'HITTMAYER, cependant avait des paresthésies des pieds et des engourdissements des mains. Celui de BUCHANAN et STEINER avait une hypoesthésie des extrémités coïncidant avec une quadriplégie presque complète.

Après plusieurs heures de cette symptomatologie musculaire le malade émet des urines foncées variant du rouge-noir au brun-acaïou.

Il peut exister également une insuffisance rénale avec oligurie et même dans les cas graves, anurie pouvant nécessiter l'épuration extra-rénale.

Généralement les urines redeviennent claires après 48 heures pour être d'apparence normale à la fin de la première semaine tandis que les symptômes musculaires régressent plus lentement en deux ou trois semaines.

Souvent il s'associe des symptômes tels que anorexie, vomissements, épistaxis, mélaena, pâleur, transpiration, anxiété, tachycardie, douleurs abdominales et surtout température avec atteinte de l'état général particulièrement chez les enfants.

#### Evolution.

Ces crises tendent à se répéter à la moyenne de une ou deux par an ; mais quelques malades n'en ont pas eu pendant plusieurs années, alors que d'autres en ont beaucoup plus fréquemment : le malade de PEARSON, BECK et BLAHD prétend en avoir eues au moins cinquante importantes avec émission d'urines foncées, et plusieurs centaines plus bénignes avec crampes musculaires fugaces accompagnées d'émission d'urines légèrement teintées.

## COMPLICATIONS

### 1° : Les complications rénales :

Une insuffisance rénale sérieuse avec oligo-anurie, urémie élevée, ou hyperkaliémie, a pu être observée dans plus de 20 cas de la littérature dont notre observation n°2.

Cette atteinte rénale a provoqué la mort de neuf malades dont cinq ont été autopsiés : ce sont les cas de BYWATERS et DIBLE - SCHAAR et LABREE - HORMAN - HED cas n°5 FAHLGREN et coll. cas n°1. Les quatre autres malades décédés qui n'ont pas subi d'autopsie sont ceux de IVERSEN - FITZ (2 cas) et WHISNANT (1 cas).

Quoiqu'il en soit les examens histopathologiques post-mortem rapportés sont tout à fait superposables d'un cas à l'autre. En effet dans les 5 cas étudiés les auteurs ont toujours noté une nécrose tubulaire distale (BYWATERS et DIBLE - HORMAN) ou proximale (SCHAAR et LABREE), la présence de cylindres tubulaires constitués de pigments (probablement de la myoglobine) et de cellules épithéliales. Les glomérules sont apparemment intacts (HORMAN).

L'insuffisance rénale n'a pas toujours été mortelle puisque pas moins de 10 malades en sont guéris spontanément dans les 4 cas de REINER et coll. (cas 2) - BOWDEN et coll. (cas 2) - PEARSON et coll. - WATSON et AINBENDER. L'état très sévère des 6 malades restants ne s'est amélioré qu'au prix d'une dialyse péritonéale (cas 1 de REINER - WHISNANT) ou du rein artificiel (SPEAT et coll. - SEGAR - WRAH (4 séances) et notre cas n°2 (2 séances).

Les Professeurs MICHON et LARCAN (dans notre cas n°2) sont les seuls avec WHISNANT et COMINGS à avoir effectué une

biopsie rénale. Les résultats de ces auteurs confirment d'ailleurs l'atteinte tubulaire rénale établie depuis 1943 par les examens nécropsiques de BYWATERS et DIBLE;

En définitive nous constatons que les complications rénales sont relativement fréquentes, puisqu'elles apparaissent dans la proportion de 1/3 environ. Elles restent en tout cas la cause la plus importante de la mortalité des myoglobinuries. Celle-ci a d'ailleurs considérablement diminué ces dernières années depuis la connaissance du rein artificiel,

## 2° : Les complications nerveuses :

Une dizaine de cas de la littérature ont été rapportés sous le titre de "myoglobinurie paralytique"; (BUCHANAN et STEINER - BYWATERS et DIBLE - ELEK et ANDERSON - FITZ - HITTMAIR - KOREIN et CODDON - LOUW et NIELSEN - PAUL - SCHERWIN);

A travers cette dénomination transparait nettement la possibilité de complications "paralytiques", dans la myoglobinurie. En réalité il semble bien que cette "paralytie" dont parle ces auteurs est en fait plutôt une impotence fonctionnelle due à des douleurs atroces et à une hypersensibilité musculaire interdisant tout mouvement au cours de la crise;

Beaucoup plus intéressantes mais beaucoup plus rares aussi, sont les véritables complications nerveuses, celles qui surviennent au décours de la crise et qui persistent longtemps encore après l'épisode aigu. Nous examinerons donc ces cas où une atteinte nerveuse indubitable est apparue à l'occasion d'une crise;

WISSLER en 1948 signale dans son cas une véritable paralysie des muscles du tronc. Ce malade en effet est incapable de passer de la position allongée à la position verticale sans l'aide de ses

bras. Courbé en avant, il ne peut se relever qu'en prenant appui avec ses mains successivement sur ses genoux puis sur ses cuisses. Mais là encore s'agit-il d'une véritable paralysie puisque par ailleurs ce malade était atteint d'une dystrophie musculaire.

De même BUCHANAN et STEINER notent chez leur malade un ptosis bilatéral, une paralysie du voile du palais empêchant la déglutition et aussi une paralysie complète du tronc avec atteinte des muscles respiratoires responsable de la mort du patient. Comme dans le cas précédent l'authenticité de cette "paralysie" pourrait être contestée puisque l'autopsie révéla de très sévères lésions de dégénérescence de tous les muscles striés. Il semble donc que la commande nerveuse était intacte mais inefficace sur un élément moteur détruit.

Si ces deux exemples n'apportent pas la certitude d'une atteinte purement nerveuse il n'en est pas de même du cas n°2 de BOWDEN et coll. chez lequel fut constaté plus d'un an après la crise, la persistance d'une chute bilatérale du pied malgré la récupération totale des muscles du mollet. Une atteinte tout à fait identique a été signalée dans le cas de WRAH rapporté par MUNSEY et MILLER (1960).

Mais c'est surtout notre observation n°2 qui apporte la preuve formelle de l'atteinte nerveuse dans cette maladie. En effet nous avons pu constater chez ce malade, au deuxième jour de la crise, une paralysie bilatérale du sciatique poplité externe et une atteinte du sciatique poplité interne gauche.

Au 7e jour même, est apparue une paralysie radiale gauche tout à fait typique.

Nous étions donc en présence d'une multinévrite que nous sommes les seuls à avoir observée. Cette observation unique pose en

tout cas le problème de la pathogénie de cette multinévrite, S'agit-il d'une atteinte virale à tropisme à la fois nerveux et musculaire ? Ou bien s'agit-il d'une souffrance nerveuse passagère (puisque notre malade est en voie de récupération) consécutive à l'action spasmodique sur les vaso vasorum d'une substance hypothétique libérée par la lyse musculaire ? Cette dernière explication nous paraît plus satisfaisante que la première puisqu'elle permettrait, comme nous le verrons plus loin, de comprendre l'apparition de l'insuffisance rénale.

Quoiqu'il en soit, il apparaît que ces complications nerveuses sont extrêmement rares puisque, exception faite des cas de BOWDEN et de WRAH mais surtout de notre cas n°2, où elles sont manifestes, nous ne les avons retrouvées dans aucun autre cas de la littérature.

La rareté des complications nerveuses périphériques expliquent l'absence totale de documents histologiques qui auraient permis peut-être d'en donner la pathogénie qui demeure jusqu'ici tout à fait mystérieuse.

### 3°. Les complications plus rares :

- Dans plusieurs cas l'atteinte musculaire a entraîné une paralysie respiratoire ayant nécessité une aide respiratoire mécanique (BUCHANAN et STEINER - SEGAR - WHEBY et MILLER).

- Dans les cas associés à la dystrophie musculaire il semble que les accès myoglobinuriques aggravent la dystrophie. En effet il a été noté une atrophie musculaire résiduelle après plusieurs crises dans les cas de KREUTZER et coll., ACHESON et MAC ALPINE, MEYER-BETZ et HED (cas n°6).

PRONOSTIC

Le pronostic de cette maladie est assez sérieux puisque nous avons enregistré 17 décès sur 72 observations ce qui représente une mortalité de 24 % environ. Celle-ci est d'ailleurs essentiellement fonction des complications rénales puisque sur ces 17 décès 9 sont survenus dans un tableau d'insuffisance rénale.

En dehors de ces cas mortels et compte tenu d'une répétition, toujours possible, des crises, la guérison se fait sans séquelles et permet la reprise d'une activité tout à fait normale dans 75 % des cas.

TABLEAU BIOLOGIQUE

1° Examen du sang :

a. Les signes négatifs :

Ils sont importants à connaître car ils éliminent à eux-seuls le diagnostic d'hémoglobinurie.

Ce sont :

- La coloration normale du plasma
- L'absence d'anémie
- Le taux de la bilirubine est normal
- Le nombre des réticulocytes est normal
- Les tests de fragilité du globule rouge, le test de Coombs et le test de Donath-Landsteiner sont négatifs;

b. Les signes positifs :

- La réaction d'Adler à la benzidine est positive et témoigne de la présence de myoglobine dans le sérum;

- L'élévation de certains enzymes musculaires est caractéristique mais non spécifique. Elle traduit la nécrose tissulaire.

Ce sont surtout :

- Les transaminases glutamique oxaloacétique
- L'aldolase
- La phosphohexoisomérase

Dans le cas de PEARSON ces enzymes atteignaient 10 à 20 fois leur valeur normale.

Il est intéressant de noter que, toujours dans ce cas, toutes ces substances étaient redescendues à une valeur normale au 4e jour en dépit du fait que l'excrétion rénale était toujours négligeable à ce moment; Ce qui indique que la disparition de ces enzymes ne dépend pas de l'intégrité de la fonction rénale,

- L'hyperkaliémie :

Elle était surtout nette dans le cas de SEGAR où elle atteignait 7,5 meq (au lieu de 5 m.e.q. normalement). Elle est le résultat d'une chute de potassium intracellulaire. Cette fuite potassique, intracellulaire corrobore les résultats des travaux de PEARSON;

Cet auteur en effet a pu constater dans son cas, par la technique de dilution de potassium radioactif ( $K^{42}$ ) qu'il existait au cours de la crise, une chute remarquable du potassium corporel total échangeable, accompagnant une légère élévation du pool sodique.

Comme l'excrétion de potassium reste dans des limites normales, ceci pourrait s'expliquer selon l'auteur, par une rétention de quantités importantes de potassium et d'eau dans les œdèmes du tissu musculaire nécrosé ne participant pas ou très peu au pool potassique total de l'organisme.

- La pyruvicémie et la lactacidémie ;

Les dosages de l'acide lactique et de l'acide pyruvique seront intéressants après l'exercice musculaire. Celui-ci provoque normalement une élévation de ces deux acides dans le sang; Par contre en cas de myoglobinurie paroxystique leurs taux restent très faibles après l'effort ainsi que l'ont noté PEARSON et coll. mais surtout SCHMID et MAHLER qui ont particulièrement étudié cette question. Ces auteurs ont pu montrer que la diminution de ces substances traduisaient une insuffisance enzymatique dans la chaîne de glycogenolyse anaérobie empêchant la formation de ces deux acides qui représentent le terme ultime de la transformation du glycogène musculaire;

- Elévation du glycogène sanguin (BOWDEN - FRASER)

- Tests de tolérance au glucose donnent des résultats très discordants :

Normaux (SCHMID et MAHLER)

Type diabétique (PEARSON) et coll. KOREIN et  
CODDON)

Paradoxal (HED); Chute du glucose sanguin après ingestion de glucose (2 cas):

## 2° • Examen des urines.

### a. Signes négatifs :

- Absence de globules rouges
- Absence de cylindres
- Absence de porphyrines

### b. Signes positifs :

- Présence de myoglobine :

Celle-ci peut être mise en évidence par trois procédés :

- L'ultracentrifugation : méthode longue et coûteuse
- L'examen spectroscopique des urines :

La myoglobine donnant des bandes d'absorption voisines mais cependant suffisamment différentes pour être distinguées des bandes d'absorption de l'hémoglobine.

- L'électrophorèse sur papiers préconisée par WHISNANT et Coll. serait simple et à la portée de la plupart des laboratoires.

- La créatinine. La créatine :

Le métabolisme de la créatine et de la créatinine a surtout été étudié dans les cas où la myoglobinurie était associée à une dystrophie musculaire, c'est à dire chez les malades de LOUW et NIELSEN, de KREUTZER, de ACHESON et Mac ALPINE.

Dans chacun de ces cas on a retrouvé une créatinurie pa-

thologique en cours de crise et même en dehors des crises. Cette constatation ne saurait nous étonner puisque la créatinurie est une manifestation connue des dystrophies.

Par contre dans le cas de SPEAT et Coll, où la myoglobulinurie n'était pas associée à une dystrophie musculaire la créatinurie a été recherchée et s'est révélée négative.

Au contraire dans trois cas de HED sans dystrophie musculaire il existait une créatinurie importante au cours des crises. Mais, fait important, cette créatinurie était associée à une élévation de la créatinurie alors que habituellement cette dernière est plutôt diminuée dans les dystrophies musculaires.

HED conclut qu'il existe manifestement dans ses cas un trouble du métabolisme de la créatine et que ce trouble - qu'il ne peut expliquer - est en tout cas différent de celui qu'on rencontre dans les dystrophies musculaires.

Par conséquent, ici encore, les résultats sont loin d'être concordants.

De toute façon, pour HAASE, dans les cas où elle a été observée la créatinurie pourrait traduire soit la fuite excessive de cette substance hors du muscle, soit l'incapacité pour une masse musculaire fonctionnellement ou anatomiquement insuffisante de métaboliser la créatine en créatinine, comme ceci a été décrit dans la dystrophie musculaire. Cette dernière explication lui paraît d'ailleurs plus vraisemblable puisqu'il existait dans son cas une régénération des fibres musculaires avec retour des forces en association avec une créatinurie baissant progressivement vers des valeurs normales.

La réduction de l'excrétion de créatinine (si l'on se souvient que celle-ci provient de la transformation de la créatine dans

le muscle) témoigne elle aussi d'une diminution du métabolisme de la créatine et confirme l'hypothèse d'une réduction de la masse musculaire fonctionnelle.

- Les acides aminés urinaires :

Ont été retrouvés en concentration anormale dans le cas de BOWDEN.

DIAGNOSTIC

I. DIAGNOSTIC POSITIF.

II. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

A. D'ordre clinique

1° : Avec la symptomatologie musculaire

- Poliomyélite
- Maladie de Guillain-Barré
- Spirochétose Ictéro-hémorragique

2° : Avec la symptomatologie urinaire

- a. Les porphyrinuries
- b. Les hémoglobinuries
- c. Les hématuries
- d. Les anuries
- e. L'alcaptonurie

B. D'ordre étiologique

- Myoglobinuries traumatiques
  - Crush Syndrome
  - Myoglobinurie de posture
  - Electrocutation
- Myoglobinuries toxiques
  - Maladie du Haff

## I. DIAGNOSTIC POSITIF.

Le diagnostic positif de la myoglobininurie paroxystique est relativement facile à porter même cliniquement surtout si l'on sait penser à cette maladie.

En effet, il sera posé sur l'association de deux signes :

- Les signes musculaires :

Douleur des masses musculaires d'installation brutale

Tension avec hypertrophie

Impotence fonctionnelle des membres atteints

- Les signes urinaires :

Emission d'urines foncées, de coloration bière brune

Quelquefois anurie si la crise est particulièrement aiguë

Devant cette symptomatologie à la fois musculaire et urinaire assez caractéristique on doit évoquer le diagnostic qui sera confirmé par la mise en évidence de myoglobine dans les urines. Pour ce faire nous disposons actuellement de plusieurs méthodes :

a. La spectrophotométrie des urines qui donne une courbe caractéristique de la myoglobine.

On obtient deux bandes d'absorption maxima pour des longueurs d'onde d'une part de 582 m et d'autre part de 542 m et 418 m pour l'oxymyoglobine.

En général cette méthode est suffisante surtout si l'on compare la courbe à celle obtenue avec l'Hb, qui donne des bandes d'absorption situées plus à gauche que celles de la myoglobine.

b. L'ultracentrifugation des urines peut être elle aussi intéressante. En effet il existe des constantes de sédimentation qui sont caractéristiques de la myoglobine.

c. Cependant WHISNANT et Collaborateurs n'ont pas pu tirer profit des méthodes que l'on vient de signaler car la présence dans l'urine d'autres pigments protéïques avaient faussé tant les courbes spectrophotométriques que les résultats de l'ultracentrifugation qui devenaient ininterprétables.

C'est pourquoi une troisième méthode leur avait été nécessaire l'électrophorèse sur papier des urines.

Là encore, la migration de la myoglobine comparée à celle de l'hémoglobine permet le diagnostic puisque la mobilité de la myoglobine est deux fois moindre que celle de l'hémoglobine.

Le protocole opératoire est le suivant :

On soumet à un courant de 350 volts pendant trois heures sur une même bande de papier un échantillon de sérum normal, une solution d'hémoglobine et deux échantillons d'urines à étudier ; ces 4 échantillons sont disposés les uns en dessous des autres de façon à obtenir 4 bandes parallèles horizontales permettant une comparaison topographique.

La zone de migration de l'hémoglobine et du premier échantillon d'urine est colorée par la benzidine. Le reste, c'est à dire la zone de migration du sérum et du deuxième échantillon d'urine est coloré au bromophénol bleu.

C'est ainsi que dans le cas de WHEBY et MILLER l'échantillon d'urine coloré au bromophénol présentait un spectre complet de protéïnes sériques avec un pic anormal placé, par comparaison au sérum soumis au même colorant, entre les bêtas et les gammaglobulines. Ce pic anormal était placé sur la verticale, passant par

une tache benzidine positive trouvée sur l'autre échantillon d'urine. Ce pic entre bêta et gamma globulines comme la tache benzidine positive du deuxième échantillon d'urines représentaient donc de la myoglobine puisque par comparaison à l'hémoglobine (qui est aussi "benzidine positive") leur situation indiquait une vitesse de migration deux fois moindre que celle de l'hémoglobine.

d. En 1958, BLONDHEIM et Coll. ont décrit un test simple de différenciation de la myoglobine.

Ce test consiste à ajouter 2,8 grammes de sulfate d'ammonium à 5 cc d'urine à étudier. On obtient ainsi une solution à 80 % de saturation en sulfate d'ammonium. L'urine est alors filtrée ou centrifugée. Si le filtrat ou le centrifugat présente encore une couleur anormale le pigment recherché est de la myoglobine. Si l'urine du filtrat retrouve, au contraire, une coloration normale il s'agissait d'hémoglobine. L'explication en est toute simple : l'hémoglobine précipite dans la solution ainsi préparée alors que la myoglobine y reste pratiquement entièrement soluble et reste donc dans le filtrat.

e. Enfin, très récemment, COMINGS et ROSENFELD (1961) signalent l'existence d'une dernière méthode ; la présence de myoglobine dans le sérum et l'urine serait démontrée par une réaction immunologique positive en présence d'anticorps "anti-myoglobine humaine". Nous ne donnerons pas plus de précision sur cette épreuve toute nouvelle puisque la technique n'en est pas encore publiée.

## II. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Le diagnostic différentiel de la myoglobulinurie paroxystique peut se poser de deux manières différentes :

- Du point de vue clinique
- Du point de vue étiologique

### A. Du point de vue clinique :

Cliniquement il faut distinguer :

#### 1. Le diagnostic différentiel de la symptomatologie musculaire.

##### 1°. La poliomyélite :

C'est le diagnostic qui avait été posé dans le cas décrit par DEBRE (1934) concernant un enfant de 3 ans qui présentait des troubles paralytiques généralisés et qui avait été traitée comme une poliomyélite antérieure aiguë par du sérum de PETTIT.

Ce n'est que l'évolution, par crises répétées et surtout l'apparition d'urines foncées, qui a permis de redresser le diagnostic.

De même dans le cas de HUBER, FLORAND et LIEVRE c'est ce même diagnostic qui avait été évoqué en premier lieu et c'est d'ailleurs DEBRE qui là encore a donné l'interprétation exacte de ce cas.

Comme nous le voyons le diagnostic peut être fort difficile lors d'une première crise survenant chez un enfant. Les éléments pouvant mettre sur la voie au début, et qui sont contre le diagnostic de polio sont :

- L'intensité des douleurs
- L'existence de réflexes même faibles

- L'examen du liquide céphalo-rachidien, qui ne montre pas de réactions méningées,

- Mais surtout, l'apparition après quelques jours d'urines foncées doit imposer le diagnostic de myoglobinurie.

2°. Avec la maladie de Guillain-Barré :

Tout comme la crise de myoglobinurie paroxystique la maladie de Guillain-Barré peut débuter par une paraplégie aiguë avec des troubles sensitifs importants.

Mais habituellement le syndrome de Guillain-Barré est facilement reconnu par :

- Un début en général plus insidieux que dans la crise myoglobinurique,

- Des paralysies flasques : les muscles sont mous contrairement à ceux de notre myopathie et conservent tout leur relief,

- De plus l'atteinte musculaire est distale alors qu'elle est proximale dans la myoglobinurie,

- Une abolition des réflexes ostéo tendineux.

Dans les formes pseudo myopathiques où l'hésitation est permise la dissociation albumino cytologique du liquide céphalo-rachidien lèvera aisément tous les doutes.

Enfin l'absence d'urines foncées confirmera s'il en était besoin le diagnostic de maladie de Guillain-Barré.

3°. La spirochétose ictéro-hémorragique pourrait elle aussi être évoquée devant le tableau aigu fait de température élevée et de myalgies intenses.

Mais l'absence d'ictère, l'absence d'injection conjonctivale la spirochéturie négative feront facilement rejeter ce diagnostic.

## II. Le diagnostic différentiel de la symptomatologie urinaire.

C'est surtout l'émission d'urines anormalement colorées en brun noir qui peut amener le médecin à se poser des problèmes diagnostiques. Il pourra en particulier penser aux affections suivantes :

### a. La porphyrinurie ou porphyrie aiguë idiopathique de WALDENSTROM :

Il s'agit d'une affection héréditaire très particulière, caractérisée par un vice du métabolisme des substances pyrroliques survenant chez les sujets jeunes chez qui apparaissent brusquement un syndrome digestif (douleurs abdominales très vives) associé à un syndrome neuro-psychique caractérisé par des paralysies périphériques bilatérales de topographie radiculaire ou névritique et à un syndrome urinaire : émission d'urines foncées. Ce tableau peut donc en imposer pour une myoglobinurie aiguë. Cependant l'existence de troubles mentaux et parfois la pigmentation cutanée est en faveur de la porphyrie aiguë. Mais la confirmation du diagnostic sera donnée par l'examen de ces urines brun rouge, dépourvues de myoglobine, mais contenant en grandes quantités de l'uroporphyrine et de la coproporphyrine du type I et III. L'élément caractéristique est l'uroporphyrine du type III ou plus exactement la porphobilinogène dont la condensation de deux molécules donnent une porphyrine.

### b. Les Hémoglobinuries aiguës :

Les hémoglobinuries sont constituées elles aussi par une phase aiguë : altération de l'état général, collapsus suivi d'une phase de récupération marquée par l'émission d'urines foncées. En général le problème diagnostique ne se posera pas surtout si l'on a la notion d'une des causes de cette hémolyse et qui peuvent être :

- Certains microbes : bacille perfringens après avortement septique,

- Certains parasites : hématozoaires du paludisme,
- Certains produits toxiques : venin de serpent, toxines de champignons, produits chimiques (chlorate de potassium),
- Les accidents transfusionnels par incompatibilité.

Plus rarement la simple anamnèse ne donnera pas la clef du problème : c'est lorsqu'on sera en présence d'une hémoglobinurie paraxystique à frigore réalisant de grandes crises fébriles avec émission d'urines foncées. On retiendra cependant que des crises possèdent le caractère essentiel d'être provoquées par le froid.

Cependant la certitude de l'hémoglobinurie aiguë pourra toujours être apportée par l'un des éléments suivants :

- Plasma coloré par l'hémoglobine. Dans la myoglobinurie, le plasma est normalement clair,
- Mise en évidence d'une hémolysine par la réaction de DONATH-LANDSTEINER,
- Au besoin l'analyse spectrophotométrique des urines confirmera la présence d'hémoglobine,
- Du point de vue clinique un élément négatif : l'absence de douleurs musculaires comparables à celles de la crise myoglobinurique.

#### c. Les Hématuries :

La myoglobinurie ne posera en général pas de problème diagnostique avec les hématuries,

Dans celles-ci en effet il n'y a pas de symptômes musculaires associés. Par ailleurs un examen de laboratoire très simple et très rapide suffira à lever tous les doutes : c'est la découverte de nombreuses hématies dans les urines.

d. Les anuries :

Plus délicat semble être le problème des anuries. L'anurie peut en effet être le phénomène initial de la crise myoglobinu-rique. En effet si la lyse musculaire est intense, le pigment ainsi li-béré peut provoquer une tubulopathie aiguë avec anurie.

Ici encore s'il s'agit d'une myoglobinurie, il faudra rechercher les symptômes musculaires (douleurs allant jusqu'à l'impotence) dont l'absence permettrait à elle seule d'écarter le diagnostic.

Par ailleurs les autres causes d'anuries sont facile-ment reconnaissables dans :

- La septicémie à perfringens avec ses antécé-dents particuliers (avortement) et l'apparition d'un ictère,

- La septicémie à fonduliformis consécutive à une antine avec apparition d'un tableau d'infarctus pulmonaire, une ané-mie puisqu'il y a une hémolyse, et un ictère.

- Les anuries sans hémolyse, sont en général toxiques (mercure, tétrachlorure de carbone, plomb).

Souvent l'anamnèse permettra le diagnostic exact.

e. L'alcaptonurie :

Trouble métabolique assez rare, l'alcaptonurie sera assez facilement distinguée de la myoglobinurie puisqu'elle est caractérisée par l'élimination dans les urines d'alcaptone, acide homogentisinique, ou acide hydroquinone-acétique. Ce trouble peut rester longtemps latent ; il peut aussi se manifester par un signe clinique de noircissement des urines exposées à l'air en milieu al-calin, signe auquel peuvent s'associer deux ordres de troubles : les manifestations rhumatismales et l'ochronose, coloration brun-noir des cartilages et même des téguments.

En clinique le signe essentiel est le noircissement des urines à l'air. Claires à l'émission les urines se colorent en brun noir progressivement. Par ailleurs ces urines réduisent la liqueur de Fehling à froid. Cette affection ne posera donc en général de problème de diagnostic différentiel avec la myoglobinurie.

B. Du point de vue étiologique :

1°. Les myoglobinuries traumatiques :

Nous ne ferons que de les citer car elles sont en général évidentes : il s'agit :

- Des syndromes de BYWATERS ou syndrome d'en-sevelissement consécutifs aux grandes catastrophes : bombarde-ments de Londres, cataclysmes d'Agadir.
- Des myoglobinuries après électrocution, évidentes elles aussi puisqu'accompagnées toujours de brûlures superficielles importantes.
- Les myoglobinuries de posture sont peut-être moins évidentes. Mais plusieurs observations en ont été faites et elles sont elles aussi facilement reconnaissables surtout quand on sait y penser.
- Enfin les myoglobinuries d'effort consécutives à de longues marches pénibles ou à des exercices inhabituels exécutés par des sujets peu entraînés (jeunes recrues des Marines Américaines) ne présentent pas de difficultés particulières pour le diagnostic.

2°. La maladie du HAFF (Myoglobinurie toxique) :

La maladie tient son nom d'une région de Prusse orientale où elle a été observée la première fois en 1924-25 sous forme d'épidémie.

Une seconde épidémie en 1932-33 apparut dans la même région totalisant environ 1 000 cas au cours des deux épidémies. Depuis, la maladie n'a plus été observée dans cette région en dehors d'une petite flambée en 1940.

En 1934 des cas identiques ont été retrouvés en Russie aux environs d'un petit lac voisin du Lac Onéga.

Enfin en 1942-43 Berlin Ragnar en observe 11 cas en Suède près du Lac Ymsen.

En gros le tableau clinique est le suivant :

Le début est habituellement brusque et la maladie est de courte durée. Quelquefois il existe une phase prodromique faite de sensation de lourdeur dans les muscles pendant quelques jours. En règle, cependant, la crise débute brusquement par des douleurs importantes dans les mollets, la région lombaire ou la nuque. Il existe une limitation des mouvements et en quelques minutes - moins fréquemment en quelques heures - pratiquement tous les muscles striés sont atteints excepté ceux de la tête et du cou qui sont généralement respectés. La douleur est extrêmement vive et le malade ne supporte aucun contact. Il évite le moindre mouvement et il a l'impression d'être absolument raide. Les muscles sont cependant normaux à la palpation et le tonus musculaire est normal.

La respiration est rapide et superficielle. Les douleurs des muscles abdominaux empêchent le malade d'uriner. Plus tard il émet des urines foncées, brun noires qui contiennent de la myoglobine.

Généralement le malade est apyrétique, exceptionnellement subfébrile ; des températures élevées n'ont jamais été rapportées. Au début de la crise on constate un refroidissement

des extrémités suivi d'hypersudation. Il existe aussi une soif intense. Certains auteurs ont noté une faim inhabituelle au cours des crises.

Après un délai de quelques heures la douleur musculaire disparaît et les urines reprennent leur coloration normale. Une légère hypertonicité et une fatigue musculaire peuvent encore persister pendant quelques jours.

On n'a pas observé d'hépatomégalie ni de splénomégalie au cours de cette maladie. On ne retrouve pas non plus d'anémie et la bilirubinémie est tout à fait normale. Certains auteurs ont pu noter une créatinurie importante.

La mortalité au cours des deux épidémies germaniques fut de 1 %, la mort succédant à une insuffisance rénale avec oligurie et azotémie.

Les examens histologiques ont révélé dans certains cas une dégénérescence de ZENKER dans les muscles et une nécrose de l'épithélium tubulaire dans les reins.

De nombreux auteurs allemands ont activement travaillé le problème de la pathogénie de la maladie, sans aboutir à une conclusion unanime. Le seul fait qui semble être absolument établi est que la maladie survient toujours après ingestion de poisson surtout du barbot.

La théorie faisant intervenir la toxicité pour le poisson d'un gaz hypothétique ou d'un produit chimique quelconque issus d'usines avoisinantes a été abandonnée.

La théorie infectieuse (rôle de la toxine botulinique) comme la théorie allergique (hypersensibilité à certains organes des poissons) n'ont pu ni l'une ni l'autre être confirmées. En définitive la seule théorie qui n'est pas tout à fait dénuée de fondement semble être celle avancée par AGREN. Cet auteur, à la suite des travaux intéressants, conclut que la maladie pourrait être due à un facteur inactivant la vitamine B<sub>1</sub> qu'il a pu mettre en évidence dans les organes de certains poissons.

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les investigations anatomo-pathologiques ont été rapportées dans environ la moitié des cas de la littérature soit dans une trentaine de cas. Les examens ont été pratiqués soit sur des biopsies musculaires soit sur des prélèvements nécropsiques.

Dans 15 cas, l'aspect histologique était tout à fait normal ou ne comportait que des altérations très modérées, même si la biopsie était prélevée en cours, ou immédiatement après la crise comme dans les deux cas de KOREIN et coll., dans les cas de PHILIPPI de SPEAT et coll., de HED, et aussi dans notre observation n°2 où la biopsie musculaire avait été pratiquée au deuxième jour de la crise. REINER et coll., KOREIN et coll. ont prétendu que l'intensité des lésions histologiques dépendait de la sévérité de la crise (ce qui semble démenti par notre cas n°2), du moment du prélèvement par rapport à la crise (ce qui n'est pas plus soutenable comme nous venons de le montrer). On pourrait tout au plus penser que ces lésions dépendent du choix de la biopsie en admettant que quelques fibres fussent conservées au sein de fibres altérées.

Bref si dans ces 15 cas les lésions histologiques ne sont pas démonstratives, elles sont au contraire fort sévères et même assez concordantes dans les quelques 15 cas restants.

- Macroscopiquement l'aspect du muscle malade semble déjà caractéristique : il est œdématisé, hypertrophié tendant à faire saillie par l'incision aponévrotique, sa teinte est saumonée évoquant "la chair de poisson", enfin l'individualisation des fibres y est moins nette que normalement.

- Microscopiquement on peut observer :

- Des images de nécrose :

Celles-ci sont représentées surtout par une destruction segmentaire (BYWATERS et DIBLE, ELEK et ANDERSON, PAUL, SCHERWIN) des fibres musculaires ; des débris de fibres épars, séparés du sarcolemme (ELEK) ; une disparition de la striation transversale (PAUL, ELEK, BYWATERS, notre cas n°1), une dégénérescence cireuse (BUCHANAN et STEINER, PAUL) ou hyaline (BYWATERS et DIBLE) ; des amas de myofibrilles ; des aspects de vacuolisation, de fragmentation et de liquéfaction du contenu des fibres musculaires ; enfin perte des propriétés tinctoriales. ELEK et ANDERSON ont évoqué l'idée que l'aspect pâle de leur biopsie, l'absence de coloration de certaines fibres musculaires nécrosées traduisaient la fuite de la myoglobine. REINER et coll. qui cependant retrouvent cette achromie sur leur biopsie réfutent toutefois cette hypothèse en soulignant d'une part qu'il n'existe aucune preuve que la chromatophilie des fibres normales est due à leur myoglobine et par suite aucune preuve que l'absence de coloration témoigne d'une fuite de myoglobine. D'autre part aucune fibre achromique n'a pu être mise en évidence sur l'une des biopsies prélevée au cours d'un épisode de myoglobinurie d'un de leurs malades.

Enfin REINER et coll. attirent l'attention sur la calcification des fibres nécrotiques observée dans leur cas n°1 sur une biopsie pratiquée dans la phase d'insuffisance rénale du malade. Les auteurs pensent que cette précipitation de phosphate tricalcique insoluble est le résultat de la combinaison d'une nécrose tissulaire locale associée à des perturbations phosphocalciques consécutives à l'insuffisance rénale. Il s'agirait d'un mécanisme identique à celui proposé par GORE dans les calcifications du myocarde.

Des images de régénération musculaire :

Ont été interprétés comme telles : la présence de fibres minces, la prolifération des noyaux sous le sarcolemme, l'existence de cellules musculaires géantes multinuclées notamment dans notre observation n° 1.

A la suite de travaux expérimentaux PEARSON a pu établir que la régénération des fibres à partir des restes de sarcoplasme n'était possible que si le sarcolemme était intact. Au contraire, la destruction du sarcolemme était suivie d'une fibrose avec disparition définitive du tissu musculaire.

L'infiltration cellulaire massive n'a jamais été observée et ne serait donc pas caractéristique.

Cependant ACHESON et Mac ALPINE, ELEK et ANDERSON ont pu noter dans leur cas une discrète infiltration lymphocytaire.

Aucune anomalie n'a pu être relevée au niveau des vaisseaux sanguins. Cependant BUCHANAN et STEINER ont noté des thromboses capillaires par agglomération de globules rouges.

Dans un seul cas (PAUL) il existait une augmentation du tissu interstitiel.

Il faut noter enfin que le muscle cardiaque et les muscles lisses semblent échapper au processus de destruction comme l'ont montré BUCHANAN et STEINER, BYWATERS et DIBLE.

Au terme de cette étude anatomo-pathologique il nous semble intéressant de rapporter les conclusions de KOREIN et coll. tirées d'une revue générale des cas de la littérature. Ces auteurs ont pu en effet diviser les cas de myoglobinurie paroxystique en deux groupes : ceux où la crise suit un exercice musculaire (grou-

pe 1) et ceux où la crise n'a aucun rapport avec l'effort physique (groupe II). Cette distinction étant faite, et les deux groupes étant d'importance sensiblement égale, ces mêmes auteurs ont pu constater que les malades porteurs de lésions histologiques sévères étaient en minorité dans le groupe I alors qu'ils constituaient la très grosse majorité du groupe II. Ces différences histologiques nous permettent d'évoquer l'hétérogénéité de ce groupe des myoglobinuries dites essentielles.

#### Histochimie du muscle :

Les examens biochimiques concernant le muscle des myoglobinuriques sont encore très peu nombreux à l'heure actuelle.

BERENBAUM ainsi que COMINGS signalent une perte du glycogène ainsi que des enzymes musculaires. Cette constatation semble traduire la fuite de ces substances hors des cellules musculaires nécrosées. Effectivement BOWDEN signale parallèlement une augmentation du glycogène sanguin.

Cependant SCHMID et MAHLER ont, au contraire, constaté une augmentation du glycogène musculaire, augmentation qu'ils ont attribuée comme nous le verrons plus loin à une chute des phosphorylases.

Enfin le Pr. J.C. DREYFUS dans notre observation n° 1 a retrouvé un taux normal du glycogène musculaire mais une baisse de certains enzymes de la glycolyse musculaire.

## PATHOGENIE

La pathogénie de la myoglobinurie paroxystique est encore loin d'être élucidée à l'heure actuelle.

Il faut dire que les cas rapportés sont encore trop peu nombreux et quelquefois trop différents les uns des autres pour permettre l'élaboration d'une pathogénie univoque.

Cependant certains faits d'observation semblent être intéressants à signaler. Ce sont ces faits que nous allons maintenant discuter à travers cinq théories principales.

Nous verrons successivement :

- La théorie de la dystrophie musculaire.
- La théorie d'une myoglobine anormale.
- La théorie dysmétabolique.
- La théorie héréditaire.
- La théorie infectieuse.

1. La théorie de la dystrophie musculaire :

Parmi tous les cas de myoglobulinuries paroxystiques rapportés dans la littérature, sept malades (ceux de MEYER-BETZ, LOUW et NIELSEN, SCHERWIN, WISSLER, KREUTZER, ACHESON et Mac ALPINE, HIPPE et SHUKERS) souffraient en même temps de dystrophie musculaire. L'association de deux affections si rares, fit suggérer la possibilité d'une relation entre les deux maladies. Certains auteurs ont même considéré cette association comme une entité nosologique en s'appuyant d'une part sur la constatation d'une atrophie musculaire chez certains malades myoglobulinuriques et d'autre part sur l'existence de dystrophie musculaire sans myoglobulinurie chez les proches parents de ces malades (ACHESON et Mac ALPINE). C'est ainsi qu'il a été suggéré que la myoglobulinurie n'était qu'une manifestation aiguë de la dystrophie musculaire.

Malheureusement plusieurs objections s'opposent à cette séduisante théorie :

1°. Objection clinique :

Plusieurs jeunes malades (le cas de DEBRE et les trois premiers cas de HED suivis pendant plusieurs années n'ont jamais développé de dystrophie musculaire.

De même aucune atrophie musculaire n'est apparue après les cinquante crises survenues en 7 ans dans le cas publié par SPAET et coll.

2°. Objection histologique :

Il est admis que les manifestations histologiques de la dystrophie sont l'hypertrophie, la variation des dimensions, la séparation longitudinalé des fibres, l'infiltration lipidique et l'absence de régénération musculaire.

Or, dans aucun cas de myoglobininurie paroxystique de la littérature on ne retrouve ces caractéristiques histologiques ; bien plus, à l'encontre des dystrophies on signale presque toujours des images de régénération musculaire.

Cependant, malgré ces deux objections, la théorie de cette assimilation myoglobininurie-dystrophie musculaire reste valable si l'on admet la possibilité de myonécrose infra clinique sans myoglobininurie évidente. Selon cette hypothèse, en effet, l'installation d'une atrophie musculaire serait facultative et dépendrait de l'intensité et de la fréquence de ces attaques infra cliniques, d'une part, de l'importance de la régénération musculaire d'autre part.

La dystrophie musculaire des membres familiaux de certains myoglobininuriques, constituerait une forme abortive de myoglobininurie avec apparition répétée de nécroses musculaires minimes, infra-cliniques, sans libération de myoglobine et par conséquent sans douleur, sans élimination urinaire du pigment.

De toute façon, il semble bien difficile d'assimiler tous les cas de myoglobininuries à une dystrophie musculaire. Aussi, pensons-nous plus sage d'admettre simplement que la dystrophie musculaire n'est qu'un facteur pouvant favoriser une myoglobininurie chez des sujets prédisposés, mais qu'elle n'en est pas la cause profonde.

## 2. Théorie d'une myoglobine anormale ;

L'existence d'anémies congénitales, constitutionnelles, dues à des hémoglobines anormales est actuellement un fait bien connu en pathologie humaine.

Par analogie, certains auteurs ont pensé que la myoglobininurie paroxystique pouvait être due à une myoglobine anormale de type foetal.

Effectivement, les différences de propriétés (solubilité, absorption lumineuse, mode d'extraction) des myoglobines d'origine foetale et adulte suggèrent l'existence d'un type foetal de myoglobine (BIORCK).

Comparativement à l'hémoglobine anormale de la dépranocytose il existerait une myoglobine relativement insoluble à l'état réduit. Ainsi comme le suggère MILLIKAN, sous l'influence de variations de la tension d'oxygène, du pH, etc... provoquées par l'exercice musculaire intense ou d'autres facteurs, cette myoglobine anormale deviendrait insoluble et serait dès lors incapable de continuer sa fonction de stockage d'oxygène.

Cette hypothèse d'une myoglobine anormale est notamment proposée par BERENBAUM, BIRCH et MORELAND, KOREIN et CODDON.

Cependant THEORELL et de DUVE qui ont eu l'occasion d'étudier la myoglobine du cas n°2 de HED considèrent que les très faibles différences de solubilité, d'absorption lumineuse, et de morphologie des cristaux avec la myoglobine normale ne sont pas suffisamment significatives pour permettre l'individualisation d'une forme anormale de myoglobine. D'ailleurs comme le rappelle PHILIPPI (1960) des études électrophorétiques n'ont jamais montré de différences entre la myoglobine des malades et des sujets normaux : ce qui avait déjà été rapporté par FLETCHER et FRANKERD à propos de leur cas.

### III. Théorie dysmétabolique ;

Depuis 1947 déjà, HED avait émis l'hypothèse d'un trouble du métabolisme hydrocarboné dans la myoglobinurie paroxystique. Effectivement plusieurs constatations étaient fort suggestives d'un tel trouble :

1°. Chez deux de ses malades les courbes fournies par les tests de tolérance au glucose étaient du type diabétique. Dix ans plus tard, PEARSON retrouvait la même anomalie dans son cas (1957);

2°. La provocation des crises par le régime hypoglycémique, elle aussi, était très évocatrice. Après 24 heures d'un tel régime les trois malades de HED commençaient à signaler des douleurs musculaires dans les mollets et les cuisses, s'intensifiant de plus en plus au cours des 24 heures suivantes. L'un des trois patients fit même une crise myoglobininurique caractéristique.

Pour l'auteur, ces deux épreuves permettaient donc d'affirmer un trouble du métabolisme des glucides qu'il ne parvenait cependant pas à expliquer;

- D'autres faits encore, suggèrent la possibilité d'une atteinte du métabolisme hydrocarboné par carence de substances intervenant dans ce métabolisme à savoir : la vitamine B<sub>1</sub> d'une part, la vitamine E d'autre part.

Examinons tour à tour ces deux éventualités :

a. Carence en vitamine B<sub>1</sub> :

Deux faits sont importants à noter :

- Il semble que le rôle de la carence en vitamine B<sub>1</sub> soit indiscutable dans la genèse de la maladie du Haff. Divers auteurs en effet, à la suite des travaux de GREEN, CARLSON, EVANS (1941) ont isolé dans les viscères de certains poissons dont s'étaient nourris les victimes de cette maladie, une protéine thermolabile, la thiaminase, qui détruit de façon spécifique la thiamine en coupant le pont méthène de la thiamine séparant ainsi ses deux noyaux;

C'est précisément dans ce facteur antivitaminique B<sub>1</sub>, qu'est la thiaminase, qu'AGREN (1944) voit la cause première de la maladie du Haff.

- Le deuxième fait qui souligne l'importance d'une insuffisance en vitamine B<sub>1</sub> est l'existence de six cas rapportés dans la littérature où la myoglobinurie est survenue chez des éthyliques avérés (JASINSKI et BRUTSCH (1952), ELEK et ANDERSON (1953), HED (2 cas 1955), FAHLGREN (2 cas 1957). Or, il est communément admis que l'alcoolisme est une cause importante des carences d'utilisation de la vitamine B<sub>1</sub>.

Les rapports qui existent entre la myoglobinurie et la carence vitaminique B<sub>1</sub> étant ainsi posés il suffit de rappeler l'action de la thiamine sur le métabolisme des glucides.

On sait que la thiamine absorbée est tout d'abord phosphorylée par l'adénosine triphosphorique vraisemblablement dans le foie. L'ester pyrophosphorique de la thiamine ainsi formé, représente le coenzyme de la carboxylase : cette diastase permet les diverses décarboxylations qui interviennent dans la dégradation de l'acide pyruvique. On conçoit qu'une carence en thiamine entraîne un blocage des réactions de dégradation de l'acide pyruvique, une augmentation de la teneur des tissus en celui-ci et une baisse des oxydations.

#### b. Carence en vitamine E :

Là aussi deux faits frappants méritent de retenir l'attention :

##### - Fait expérimental :

On sait en effet que les altérations de la musculature striée apparaissent au premier plan du tableau de la carence en vitamine E chez toutes les espèces animales.

Les muscles striés sont le siège d'anomalies histologiques : perte de la striation transversale, gonflement du sarcoplasme, multiplication et distribution irrégulière des noyaux sous le sarcolemme, toutes manifestations qui se retrouvent dans les myoglobinuries.

- Argument thérapeutique :

KREUTZER affirme avoir noté une amélioration indiscutable de son cas de myoglobinurie par l'administration de vitamine E.

Ces deux faits soulignent l'importance du rôle de la vitamine E dans les crises myoglobinuriques et là aussi, il est permis de penser qu'un trouble du métabolisme hydrocarboné est provoqué par une carence vitaminique E, puisqu'on sait qu'au cours de celle-ci, la faculté de phosphorylation du glycogène est considérablement diminuée et que une baisse brutale du taux de créatine musculaire avec intense créatinurie sont souvent observés.

Si les quelques faits que nous venons de noter sont déjà significatifs d'une atteinte du métabolisme hydrocarboné, ce sont surtout les récents travaux de SCHMID et MAHLER (1959) qui montrent avec beaucoup d'autorité ce défaut métabolique.

Les auteurs rappellent d'abord l'importance, au cours de la contraction musculaire, de la glycolyse anaérobie du glycogène en acide lactique, avec comme conséquence l'augmentation du lactate veineux constamment observée après l'exercice, chez le sujet normal.

L'observation d'un malade incapable de tout exercice musculaire prolongé, sous peine d'apparition de crampes sévères leur fit suggérer l'idée d'une impossibilité pour ce malade de mobiliser le glycogène pour poursuivre efficacement son effort musculaire.

Cette idée se confirmait d'ailleurs par de très sérieuses études in vivo et in vitro que nous allons rappeler maintenant.

- In vivo :

L'exercice normal et l'exercice dans des conditions ischémiques ne donnaient pas une augmentation de la concentration en lactate dans le sang veineux tandis que chez le sujet sain et chez cinq patients atteints d'autres myopathies, des exercices identiques produisaient des augmentations marquées du taux du lactate veineux.

- In vitro :

La production de lactate par le muscle du malade était grandement réduite malgré la présence de grande quantité de glycogène. Ce défaut n'était pas corrigé par incubation en présence d'adrénaline ni par addition de glycogène préparé à partir de muscle humain normal. Par contre l'addition de phosphorylase cristallisée augmentait beaucoup la formation de lactate. Cette constatation et la découverte d'une absence d'activité phosphorylase même en présence d'adrénaline ou d'acide adénylique indiquaient nettement la responsabilité du système phosphorylase.

Selon les mêmes auteurs, dans le muscle normal après effort, ou totalement immobilisé la phosphorylase peut être largement présente sous sa "forme b" inactive mais la conversion en "forme a" active peut être réalisée par l'adrénaline. En effet la pré-incubation de muscle normal avec l'adrénaline donne une augmentation sensible de l'activité phosphorylase. De même l'addition d'acide adénylique à l'homogénéisat de muscle préalablement immobilisé augmentait aussi cette activité. Par contre avec le muscle du malade ces composés n'augmentaient pas l'activité enzymatique.

En outre, le muscle du patient ne semblait pas contenir d'inhibiteurs de phosphorylase ou une augmentation de l'activité de l'enzyme anti-phosphorylase puisque l'homogénéïsât du muscle du même malade ne réduisait pas l'activité enzymatique des préparations de muscle normal.

Contrastant avec ce défaut dans le système phosphorylase la formation de lactate à partir des hexoses phosphorylés n'était pas altérée in vitro. De même, in vivo, l'administration orale et intraveineuse de glucose, et d'insuline I.V. donnait une élévation nette de la concentration du lactate veineux ; en même temps il était noté une réduction concomitante du phosphore et des acides gras non estérifiés dans le sérum. De plus, l'hyperglycémie consécutive à l'injection de glucagon s'accompagnait de variations similaires en lactate, phosphore et acides gras non estérifiés. Ces observations indiquaient une utilisation active du glucose dans la périphérie. Une preuve supplémentaire de cette utilisation du glucose, était apportée par le fait que au cours de l'exercice imposé au malade, l'injection du glucose et d'insuline empêchait l'apparition de crampes et augmentait la tolérance à l'effort du patient.

Cependant une inconnue subsiste : rien ne prouve, chez le malade étudié, que la capacité d'assimilation du muscle pour le glucose sanguin est comparable à celle du sujet normal. En effet la rapide apparition de crampes musculaires chez le patient après exercice modéré pourrait faire penser qu'en plus d'une altération de la glycogénolyse, le prélèvement ou l'utilisation des éléments nutritifs du sang par la cellule musculaire pourraient être réduits.

Quoiqu'il en soit, l'anomalie du système phosphorylase n'intéresse apparemment pas le foie, puisque l'administration d'adrénaline et de glucagon entraînent une hyperglycémie significative.

indiquant une transformation de glycogène et une libération normales de glucose par le foie. De plus chez ce malade le test de tolérance au glucose était normal, de même que les tests hépatiques.

En accord avec ces résultats biochimiques, les examens histologiques du muscle montraient l'existence d'une augmentation de la concentration en glycogène. Ce dernier était principalement localisé sous le sarcolemme et à un degré moindre d'une façon diffuse dans les fibres musculaires.

Cette teneur augmentée du glycogène, suggérait que seule la dégradation mais non la formation du glycogène était altérée.

En définitive, tous ces travaux de SCHMID et MAHLER établissaient avec certitude, l'existence chez leur malade d'un déficit enzymatique précis, portant sur la glucose -1- phosphorylase, enzyme démarrant la glycogénolyse anaérobie.

Malheureusement, ces constatations si intéressantes soient-elles, ne peuvent constituer les bases d'une hypothèse pathogénique définitive de la myoglobininurie essentielle et ceci pour trois raisons :

1°. Ce déficit enzymatique n'a été retrouvé (et d'ailleurs non recherché) dans aucun autre cas de myoglobininurie, et par conséquent ne nous permet pas de généraliser.

2°. Ce même déficit a été mis en évidence dans deux cas de dysfonctionnement musculaire sans myoglobininurie, respectivement par Mac ARDLE (1951) d'une part et par PEARSON, RIMER et MOMMAERTS d'autre part. Ce trouble ne serait donc pas spécifique à la myoglobininurie.

3°. Enfin le malade étudié par les auteurs présentait une dystrophie musculaire progressive, ce qui peut être considéré comme un cas particulier.

Quoiqu'il en soit, malgré ces réserves, les résultats de SCHMID et MAHLER nous laissent la conviction d'un trouble enzymatique du métabolisme hydrocarboné au sein du tissu musculaire. D'ailleurs les examens pratiqués sur les pièces biopsiques de notre cas n°1 par le Professeur J.C. DREYFUS ont permis de constater eux aussi un déficit en phosphorylase et phosphoglucomutase qui ont été trouvées au tiers de leur valeur normale.

Il existe donc, sans aucun doute, au moins dans ces deux cas (dont l'un sans dystrophie musculaire) une lésion biochimique touchant la chaîne de glycolyse anaérobie au sein du tissu musculaire et portant sur un ou plusieurs enzymes.

#### IV. Théorie héréditaire et génétique.

Cette quatrième théorie que nous proposons maintenant permet de ne pas s'opposer aux trois précédentes et en tous cas de respecter ce que chacune d'entre elles pourrait contenir de vérité.

En effet, que l'on se rallie à la théorie d'une dystrophie musculaire, d'une myoglobine anormale ou d'un défaut métabolique, il semble logique d'admettre dans ces trois cas la nature héréditaire du processus pathologique. Celle-ci est d'ailleurs admise depuis longtemps dans les dystrophies musculaires. Elle serait vraisemblable dans l'hypothèse d'une myoglobine anormale par comparaison aux hémoglobinopathies constitutionnelles. Enfin elle est également logique dans l'hypothèse dysmétabolique.

D'ailleurs d'autres arguments confirment cette nature transmissible de la maladie. Ce sont :

1. L'existence de plusieurs cas où il a été noté une prédisposition ou une incidence familiale très nette :

HED rapporte les cas de trois frères atteints de cette maladie.

BOWDEN en fait l'observation chez deux frère et sœur, WHEBY et MILLER notent des crises myoglobinuriques chez deux sœurs;

2. La forte prédominance des cas masculins sur les cas féminins fit suggérer à LOUW et NIELSEN que la maladie pouvait être due à un caractère récessif lié au sexe.

3. L'existence de lésion histologique en période de rémission (cas 2 de REINER et Coll.) tend aussi à prouver que la maladie ne débute pas avec la crise mais qu'elle existe déjà d'une façon latente depuis la naissance.

Cette hypothèse semble d'ailleurs confirmée par l'augmentation d'urobilinurie observée par HED dans deux de ses cas, même entre les périodes de crises. Or si l'on se souvient que l'urobiline peut être un produit de transformation de la myoglobine il y a tout lieu de penser que la libération et la lyse de la myoglobine se poursuivent entre les phases aiguës bien qu'on ne retrouve pas de myoglobine dans les urines.

#### V. Théorie infectieuse.

Par opposition aux quatre théories précédentes qui tendent toutes à assimiler la myoglobinurie essentielle à une tare congénitale, nous évoquerons maintenant la possibilité d'en faire une maladie acquise et plus particulièrement de nature infectieuse.

En effet dans 12 cas au moins de la littérature dont notre observation n°2 on retrouve un état fébrile avec leucocytose précédant ou en cours de crise, ce qui peut faire suggérer la responsabilité d'un agent infectieux.

De fait BOWDEN et Coll. ont été frappés dans leur cas par la fréquence des diarrhées et ont pu même mettre en évidence la

présence de *Shigella sonnei* dans les selles de deux de leurs malades. Ces auteurs rappelant le fait connu de la dégénérescence musculaire au cours de la fièvre typhoïde, pensent que l'atteinte musculaire dans leurs cas pourrait résulter d'une infection intestinale chez des enfants au système musculaire déjà perturbé.

Cependant dans notre observation n°2 où un début fébrile avec leucocytose et l'apparition de multinévrite (paralysie du sciatique poplité externe bilatérale, paralysie radiale gauche) avaient fait soupçonner une atteinte virale, toutes les investigations orientées dans ce sens sont demeurées négatives : absence de déviation du complément pour la grippe, l'ornithose, les adénovirus, et surtout absence d'effet cytopathogène du muscle en culture de tissu.

Si la preuve d'une nature infectieuse de la maladie n'est pas faite avec certitude il semble logique cependant d'admettre une théorie de "maladie acquise" particulièrement dans les cas (comme notre observation n°2) où la première crise apparaît chez un adulte âgé, indemne de tout antécédent et où la théorie congénitale, en tout cas, n'apparaît pas soutenable.

En définitive, au terme de cette étude pathogénique, nous constatons que la physiopathologie de la myoglobinurie essentielle reste encore très mystérieuse.

En effet aucune des théories énoncées ci-dessus ne peut être adoptée sans réserve puisqu'à chacune d'elle s'opposent de sérieuses objections.

Par ailleurs une inconnue majeure subsiste ; en effet la destruction cellulaire que l'on constate histologiquement et que l'on admet comme étant à l'origine de la libération de la myoglobine, n'a pas encore trouvé à ce jour, d'explication irréfutable. Il est possible que cette nécrose musculaire soit le résultat, comme le

suggèrent KOREIN et CODDON, d'une insuffisance d'apport d'oxygène, liée à la présence dans le muscle d'une myoglobine anormale; Le caractère pathologique de cette myoglobine serait soit congénital (myoglobine de type foetal) soit acquis (atteinte toxique de la myoglobine);

Quoi qu'il en soit le déficit en oxygène ainsi réalisé, entraînerait, notamment au cours de l'effort, une diminution de la production d'A.T.P. dans le cycle aérobie, ce qui aurait pour effet de provoquer une rupture de la membrane et de la structure cellulaire et par suite une libération de la myoglobine;

Plus récemment, à la suite des travaux de SZENT-GYORGYI une autre explication de cette lyse musculaire a encore été donnée.

Cet auteur a réussi à mettre en évidence, dans le muscle normal, ce qu'il appelle le "relaxing factor" facteur dont l'absence entraînerait une perte des propriétés élastiques du muscle et favoriserait donc sa rupture;

Ce facteur serait composé de créatine phosphate et d'une protéine et son inactivation surviendrait dans cinq conditions qui sont :

- La perte de créatine phosphate;
- La perte du composant protéique de ce facteur;
- La fuite ou l'excès d'A.T.P.;
- L'absence de magnésium;
- L'inactivation par le calcium;

Une ou plusieurs de ces conditions seraient réalisées dans la myoglobinurie;

C'est ainsi par exemple qu'on a pu noter une chute de l'A.T.P. dans les dystrophies musculaires et une fuite de la créatine chez les malades de HED;

Il est certain que cette théorie du "relaxing factor" n'est qu'une hypothèse encore à l'étude et finalement, dans l'état actuel de nos connaissances, nous devons avouer que le problème pathogénique de la myoglobinurie essentielle n'est pas encore élucidé.

## PATHOGENIE DES SYMPTOMES

### 1. L'absence de coloration du sérum :

L'aspect normal du sérum est dû à ce que la myoglobine s'élimine pratiquement quelque soit son taux plasmatique, alors que dans les hémoglobinuries le pigment ne s'élimine que s'il a atteint une concentration plasmatique élevée responsable de la coloration du sérum.

Pourquoi en est-il ainsi ?

MANWELL et WHIPPLE attribuent cette différence à un "seuil rénal" élevé pour l'hémoglobine (environ 130 mg %) comparé au seuil faible pour la myoglobine (environ 17 mg %).

Comme ALLISON et REES l'ont noté la conception de seuil rénal pour l'hémoglobine fait défaut dans certains cas rapportés, mais aucune explication n'en fut donné jusqu'en 1957 date à laquelle le rôle de l'haptoglobine dans la liaison de l'hémoglobine devint de plus en plus clair.

L'haptoglobine est une alpha 2 mucoprotéine du sérum de l'adulte normal caractérisée par une forte affinité pour l'hémoglobine. Normalement il y a assez d'haptoglobine dans 100 cc de sérum pour fixer environ 120 mg d'hémoglobine. LAURELL et NYMAN ont noté que le complexe haptoglobine-hémoglobine était trop volumineux (poids moléculaire 310 000) pour traverser le filtre glomérulaire. Ils ont pu montrer, chez le chien, que l'hémoglobine injectée par voie intra-veineuse ne se retrouve sous forme libre dans le plasma ou dans l'urine que si la totalité de l'haptoglobine en est saturée. Pour des concentrations supérieures à celles nécessaires à la saturation de l'haptoglobine, l'hémoglo-

bine n'est plus fixée par l'haptoglobine et se présente donc dans les glomérules sous sa forme libre. Elle est alors filtrée et excrétée dans l'urine, sauf toutefois une petite quantité qui est réabsorbée par les tubes rénaux. ALLISON et REES rapportent l'absence ou l'existence de taux très faibles d'haptoglobine chez de nombreux patients atteints d'hémoglobinuries diverses.

Il a donc été suggéré l'idée que "le seuil rénal" était plutôt une image de la liaison haptoglobine-hémoglobine. ALLISON et REES pensent que chez les hémoglobinuriques, la possibilité de l'hémoglobinurie est liée à l'absence (ou au faible taux) de l'haptoglobine dans le plasma. Chez ces sujets les concentrations faibles d'haptoglobine sont probablement en rapport, selon ces auteurs, avec une fuite rapide du complexe haptoglobine-hémoglobine (Hp-Hb), dès qu'il est formé, dans le secteur extra-vasculaire, puisque chez ces sujets les analyses étaient réalisées immédiatement après l'accident hémolytique. Le transfert du complexe Hp-Hb s'élève à un taux de 13 mg/100 cc par heure et la régénération de l'haptoglobine est complète en une semaine environ pourvu qu'il n'y ait pas de nouvelle hémolyse. Des études in vitro ont montré qu'il n'y a pas de liaison de la myoglobine par l'haptoglobine. C'est ce qui explique, selon JAVID et coll., l'existence d'un seuil rénal très bas pour la myoglobine, celle-ci atteignant le glomérule d'emblée sous sa forme libre. Comme elle a un poids moléculaire faible (17 000) elle est rapidement filtrée et ne donne jamais de fortes concentrations plasmatiques. Le seuil rénal de 15-17 mg % représente donc vraisemblablement la réabsorption tubulaire et doit être distingué du "seuil rénal" de l'hémoglobine qui représente surtout l'affinité de l'haptoglobine pour le pigment.

JAVID et coll. proposent donc la recherche du taux de l'haptoglobine sérique pour différencier une hémoglobinurie d'une myoglobulinurie si le malade n'est vu que deux ou trois jours après l'épisode de pigmenturie. En effet, l'absence (ou l'existence de taux faible) d'haptoglobine rapportée dans des cas d'hémoglobinurie est due, comme nous le disions plus haut, à la disparition rapide du complexe Hp-Hb suivie d'une régénération lente de l'haptoglobine. La découverte d'un taux faible d'haptoglobine sera donc en faveur d'une hémoglobinurie alors que l'existence d'un taux normal fera suggérer plutôt une myoglobulinurie.

## 2. L'insuffisance rénale :

L'explication de l'apparition d'une atteinte rénale par l'excrétion de myoglobine, d'hémoglobine ou d'autres pigments a fait l'objet de nombreuses controverses.

Trois théories principales ont successivement été avancées :

1°. La première en date fut la théorie de l'obstruction tubulaire qui repose essentiellement sur la découverte de débris épithéliaux protéïniques ou pigmentaires obstruant la lumière tubulaire.

Cependant les phénomènes d'obstruction mécanique ne paraissent jamais assez étendu pour pouvoir expliquer de façon satisfaisante l'anurie.

2°. La théorie de la réabsorption totale, selon laquelle, le tube rénal profondément altéré, réduit à l'état d'une membrane inerte, laisserait l'urine glomérulaire se réabsorber totalement dans le sang par un mécanisme passif de diffusion : interprétation peut satisfaisante car elle laisserait supposer que la réabsorption peut être plus complète lorsqu'elle est purement passive que lorsqu'elle est étayée par la puissante activité des cellules tubulaires intactes.

3°. La théorie de l'ischémie du cortex rénal semble maintenant réunir le plus grand nombre de suffrages. Elle admet que le glomérule de la néphrite tubulaire aiguë, malgré son apparence histologique normale, voit en réalité ses possibilités fonctionnelles profondément diminuées. Il existerait en effet des troubles vaso-moteurs considérables venant priver le cortex rénal d'une grande partie de son irrigation physiologique.

Le mécanisme intime de cette ischémie rénale demeure toutefois inconnu malgré de nombreuses expériences tendant à montrer l'importance de l'excitation nerveuse sympathique dans le déterminisme de l'ischémie corticale du rein (Trueta).

Quoiqu'il en soit, cette ischémie rénale paraît bien être le facteur étiologique primitif à l'origine d'une lésion tubulaire particulière que OLIVER a appelé le "tubulorhexis". Il s'agit d'une lésion dont la distribution dans le rein est essentiellement polymorphe. Elle consiste en un véritable éclatement de la paroi tubulaire. La membrane basale est souvent rompue. Une telle rupture de l'épithélium stade ultime d'un gonflement épithélial extrême, entraîne une interruption complète de la continuité du tube et peut même provoquer par la brèche ainsi formée, la pénétration de cristaux pigmentaires vers les espaces interstitiels.

En plus de ce tubulorhexis, OLIVER a décrit un second type d'altération tubulaire : la lésion néphrotoxique. Celle-ci frappe essentiellement le tube proximal, zone élective de l'élimination des toxiques, épargnant complètement les autres parties du tube. Elle peut être d'intensité variable. D'abord simple gonflement cellulaire, avec disparition précoce de l'appareil mitochondrial intracellulaire, elle aboutit à une nécrose cellulaire complète avec homogénéisation protoplasmique et disparition complète du noyau. Si profondes que soient les lésions cellulaires, la membrane basale n'est jamais rompue.

Comme l'a montré OLIVER les atteintes néphrotoxiques pures sont exceptionnelles : elles sont pratiquement toujours accompagnées d'une ischémie corticale même s'il n'y a pas un état de choc évident. Il en résulte que les lésions cellulaires sont mixtes : circulatoires et toxiques.

En définitive, l'insuffisance rénale serait la conséquence de deux facteurs agissant simultanément :

1. Un facteur toxique, représenté par la myoglobine, et entraînant des lésions tubulaires proximales.

Il est à noter que la myoglobine est d'autant plus toxique pour le rein que le pH urinaire est moins élevé.

2. Un facteur vasculaire sous forme d'ischémie rénale et qui provoquerait d'une part, une diminution de la filtration glomérulaire et les lésions de tubulorhégis d'autre part.

Nous proposons d'attribuer cette ischémie rénale à la libération d'une substance vaso-pressive, issue de la lyse musculaire, substance hypothétique, qui rappelons-le, nous avait déjà permis de donner une explication de l'atteinte nerveuse dans notre cas n°2.

Nous tenons cependant à souligner le caractère provisoire de cette hypothèse que rien jusqu'à présent ne permet de démentir ou de confirmer aussi pensons-nous que des recherches orientées dans ce sens pourraient être du plus haut intérêt,

## TRAITEMENT

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement étiologique de la maladie. Cependant des mesures prophylactiques ont été préconisées :

- La première est de recommander une activité physique minime chez des malades dont les crises sont provoquées par l'effort.

- En cas d'imminence de crise, HED conseille l'administration massive de bicarbonate de sodium et de liquide. En effet, si la précipitation de cristaux de myoglobine dans les tubes rénaux n'est pas la seule explication de l'atteinte rénale, le carbonate de sodium contribue à garder la myoglobine en solution. C'est ainsi que dans les cas de HED, l'administration de ce produit faisait disparaître les cristaux du sédiment urinaire.

Le traitement curatif enfin peut être extrêmement important.

En effet, la complication majeure étant l'anurie aiguë, ou l'hyperkaliémie provoquée par la lyse musculaire et favorisée par l'anurie, on peut être amené comme dans notre cas n°2, à pratiquer une épuration extra-rénale. Celle-ci en tout cas, a toujours été bénéfique pour le malade dans les quelques cas où elle a été décidée.

La myoglobinurie aiguë reste donc une indication de choix du rein artificiel. Quelques observations aussi, font état de la nécessité de mise en route de respiration assistée (cas n°1 de WHEBY et MILLER).

En définitive, le respirateur mécanique et le rein artificiel, suivant le cas, sont les deux armes les plus sûres pour lutter contre la phase critique de la maladie.

## CONCLUSION

L'étude de deux cas personnels de myoglobinurie paroxystique essentielle et une revue générale des cas colligés dans la littérature permettent de donner les conclusions suivantes :

1° : Malgré sa très faible fréquence cette maladie est facilement reconnaissable : cliniquement déjà, le diagnostic peut être évoqué sur l'association de signes musculaires (douleurs violentes) et de signes urinaires (émission d'urines foncées).

Le diagnostic de certitude est apporté par la spectroscopie qui permet de mettre en évidence la myoglobine dans les urines.

2° : Il faut connaître la fréquence des complications rénales graves avec anurie et insister sur l'intérêt capital de leur traitement puisque tous les malades ayant subi une épuration extra rénale ont survécu à leur crise.

3° : Le passionnant problème de la physiopathologie de cette affection n'est malheureusement pas encore résolu.

Cependant, malgré nos incertitudes pathogéniques, rien ne nous interdit de penser :

a. Que la maladie est due à une lésion biochimique comme l'ont clairement montré, les travaux de SCHMID et MAHLER;

b. Qu'il est possible que certains facteurs génétiques jouent un rôle comme le démontrent les quelques observations familiales.

En conséquence nous estimons que la physiopathologie de cette affection peut trouver son explication dans des travaux portant à la fois sur les enzymes musculaires et sur les gènes.

D'ailleurs l'essor prodigieux de la biochimie, auquel nous avons assisté ces dernières années, nous permet d'espérer la découverte très proche du processus morbide qui préside à cette curieuse maladie.

BIBLIOGRAPHIE

ACHESON (D.) and Mc ALPINE (D.)

Muscular Dystrophy associated with paroxysmal myoglobinuria  
and excessive excretion of ketosteroids  
Lancet 1953, 2, 372-375

ADAMS (R. D.), DENNY-BROWN (D.) and PEARSON (C. M.)

Diseases of muscle. A study in pathology 2e édition, Paul B.  
Hoerber  
New-York 1954 - 556 pages

AGREN (G.)

Ett mytt sätt för uppkomst av vitaminbristtillstånd (biotin och  
B1)  
Svenska läkarstidningen 1944, 41, 665

ALLISON (A. C.) and ap REES (W.)

The Binding of Haemoglobin by Plasma Proteins (Haptoglobins)  
its Bearing on the "Renal Threshold" for Haemoglobins and the  
Aetiology of Haemoglobinuria  
Brit. M. J. 1957, 2, 1137 p

BERG (P.) and FRENKEL (E. P.)

Myoglobinuria after spontaneous and induced fever : report  
of a case  
Ann. Int. Med. 1958, 48, 380-389

BERENBAUM (M. C.), BIRCH (C. A.) and MORELAND (I. D.)

Paroxysmal myoglobinuria  
Lancet 1955, 1, 892-896

BERLIN (R.)

Haff Disease in Sweden  
Acta Medica Scandinavica, 1948, 129, 560-572

BIORCK (G.)

On myoglobin and its occurrence in man  
Acta med. Scandinav. 1949, 133, Supplement 226; 1-216

BLONDHEIM (S. H.), MARGOLIASH (E.) and SHAFRIR (E.)

A simple test for myohemoglobinuria (myoglobinuria)  
J. A. M. A. 1957, 167, 453-454

BOWDEN (D.H.), FRASER (D.), JACKSON (S.H.) and FORD WALKER (N.)

Acute recurrent rhabdomyolysis (paroxysmal myohaemoglobinuria)

Medicine 1956, 35, 335-353)

BUCHANAN (D.) and STEINER (P.E.)

Myoglobinuria with Paralysis (Meyer-Betz Disease) : Report of a case

Arch. Neurol. and Psychiat. 1951, 66, 107-109

BYWATERS (E.G.L.) and DIBLE (I.H.)

Acute paralytic myohaemoglobinuria in man

J. Path and Bact. 1943, 55, 7-15

CAMUS (J.) et PAGNIEZ (P.)

Hémoglobinurie musculaire

Compt. rend. Acad. d. sc. 1902, 135, 1010

CAMUS (J.) et PAGNIEZ (P.)

Hémoglobinurie d'origine musculaire

Compt. rend. Acad. d. Sc. 1912, 135, 325

CHAIKEN (B.H.), WHALEN (E.J.), LEANER (N.) and SMITH (H.J.)

Variants of "march hemoglobinuria"

Am. J. M. Sc. 1953, 225, 514

COMINGS (D.E.) and ROSENFELD (H.)

Idiopathie paroxysmal myoglobinuria

Ann. Int. Med. 1961, 55, 647-661

DAUGHERTY (G.W.), KAYE (R.L.) and MATHIESON (D.R.)

Idiopathic paroxysmal myoglobinuria

Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 1959, 34, 395-397

DEBRE (R.), GERNEZ (Ch.), SEE (G.)

Crises myopathiques paroxystiques avec hémoglobinurie

Bull. et Mén. Soc. méd. Hop. Paris 1934, 58, 1640-1649

DENSON (H.B.)

Primary myoglobinuria (Meyer-Betz Disease)

Am. J. Med. 1960, 29, 534-538

ELEK (S.D.) and ANDERSON (H.F.)

Paroxysmal paralytic myoglobinuria

Brit. M.J. 1953, 2, 533-536

FAHLGREN (H.), HED (R.) and LUNDMARK (K.)

Myonecrosis and myoglobinuria in alcohol and barbiturate intoxication

Acta med. Scandinav 1957, 158, 405-412

FITZ (T.E.)

Familial paroxysmal paralytic myoglobinuria

West Virginia M.J. 1957, 53, 264

FLEMING (R.G.) and KINSMAN (J.M.)

March Hemoglobinuria

South M.J. 1945, 38, 739

FLETCHER (W.D.) and PRANKERD (T.A.J.)

Paroxysmal Myoglobinuria

Lancet 1955, 1, 1072-1072

FUNCK-BRENTANO

Contribution à l'étude du mécanisme physiopathologique au cours des néphropathies aiguës

Thèse méd. Paris 1953

GILLET (R.L.)

Primary myoglobinuria

New England J. Méd. 1959, 260, 1156-1160

GILLIGAN (R.) and BLUMGART (H.L.)

March Hemoglobinuria

Medicine, 1941, 20, 341-395

GREEN (R.G.), CARLSON (W.E.) et EVANS (C.A.)

A deficiency disease of foxes produced by feeding fish

J. Nutrition, 1941, 21, 243

GRUNER (J.E.)

Myoglobinurie humaine essentielle, histopathologie fine

Considérations sur la dégénérescence et la régénérescence musculaire;

Cas de MM. Rouillard et Coll.

Communication à la Société de Médecine de Strasbourg le 18 mars 1961, résumée dans la Presse Médicale n° 36 (26 août et 2 septembre 1961)

GUNTHER (H.)

Kasuistische Mitteilung über Myositis Myoglobinurica  
Virchows Arch. Path. Anat. 1924, 251, 141-149

HAASE (G.R.) and ENGEL (A.G.)

Paroxysmal Recurrent Rhabdomyolysis  
Arch. Neurol. 1960, 2, 410-419

HED (R.)

En familjär form av paroxysmal myoglobinuri  
Nord. Med. 1947, 35, 1586-1588

HED (R.)

Myoglobinuria  
Arch. Int. Med. 1953, 92, 825-832

HED (R.)

Myoglobinuria in man. With special Reference to a Familial  
Form  
Acta Medica Scandinavica. 1955, 151, Supplement 303 13-107

HED (R.), LARSSON (H.) and WAHLGREN (F.)

Acute Myoglobinuria. Report of a case with a fatal outcome  
Acta Med. Scandinav. 1955, 152, 459-465

HIPP (H.R.) and SHUKERS (C.F.)

Spontaneous Myoglobinuria : report of a case with symptoms  
of myotonia  
Ann. Int. Med. 42, 197-200

HITTMAIR (A.)

Haemoglobinuria paroxysmalis paralytica  
Wiener Klin. Wochenschrift. 1925, 38, 431-434

HORMAN (S.)

Fall av metmyoglobinuri  
Föredrag vid svenska föreningen för invärtes medicin 1954

HUBER (J.), FLORAND (J.), LIEVRE (J.A.) et NERET (M.)

Crises myopathiques paroxystiques avec hémoglobinurie  
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1938, 62, 725-730

- IVERSEN (K.)  
Myoglobinuria  
Föredrag i Dansk Selskab for intern Medicin 29.10.1948
- JASINSKI (B.) une BRUTSCH (H.)  
Zur Pathogenese, Prognose une Therapie traumatischer Myo-  
globinurien  
Schweiz. Med. Wochschr. 1952, 82, 29-33
- JAVID (J.), HOROWITZ (H.I.), SANDERS (A.R.) and SPEAT (T.H.)  
Idiopathic paroxysmal myoglobinuria  
Arch. Int. Med. 1959, 104, 628-633
- KAUFMAN (R.P.) and BARRY (P.E.)  
Rhabdomyolysis with myoglobinuria  
New England J. Med. 1959, 260, 430-432
- KOREIN (J.), CODDON (D.R.) and MOWREY (F.H.)  
The clinical syndrome of paroxysmal paralytic myoglobinuria  
Neurology, 1959, 9, 767-785
- KREUTZER (F.L.), STRAIT (L.) and KERR (W.J.)  
Spontaneous myohemoglobinuria in man  
Arch. Int. Med. 1948, 81, 249-259
- de LANGEN (C.D.)  
Myoporphyria. Acta med. Scandinav. 1943, 114, 161
- de LANGEN (C.D.)  
Myoglobin and Myoglobinuria  
Acta Med. Scandinav. 1946, 124, 213
- LAURELL (C.) and NYMAN (M.)  
Studies on the serum Haptoglobin Level in Hemoglobinemia  
and Its Influence on Renal Excretion of Hemoglobin  
Blood, 1957, 12, 493
- LEVEQUE (J.), Mme TORTEMANN, CAROFF et AUBRADOUR  
Le laboratoire devant une myoglobinurie  
Maroc Medical. Février 1961, n°429, 171-172
- LONDON (I.M.), WEST (R.), SHEMIN (D.) and RITTENBERG (D.)  
On the origin of bile pigment in normal man  
J. Biol. Chem. 1950, 184, 351

LOUW (A.) and NIELSEN (H.)

Paroxysmal paralytic hemoglobinuria

Acta med. Scandinav. 1944, 117, 424

Mc ARDLE (B.)

Myopathy due to, a defect in muscle glycogen breakdown

Clin. Sc. 1951, 10, 13

MANWELL (E.J.) and WHIPPLE (G.H.)

Various Hemoglobins and Their renal Thresholds in the dog;

Am. J. Physiol. 1929, 88, 420

MELDOLESI (G.), SIEDEL (W.) and MOLLER (H.)

Über Myobilin

Ztschr. f. physiol. Chem. 1939, 259, 137

MELDOLESI (G.)

Pathologische Fragen auf dem Gebiete der Muskeler krankungen

Über den Myoglobinumsatz

Bull. Schweiz. Akad. d. med. Wissensch. Suppl. 1950, 1, 35

MEYER-BETZ

Beobachtungen an einem eigenartigen mit Muskellähmungen  
verbunden Fall von Hämoglobinurie

Deutsches Arch. Klin. Med. 1910, 101, 85-127

MILLIKAN (G.A.)

Muscle hemoglobin. Physiol. Rev. 1939, 19, 503

MORGAN (V.E.)

Studies on Myoglobin. I. Solubility of Myoglobin in concentrated  
Ammonium Sulfate solutions

J. Biol. Chem. 1936, 112, 557-563

MORNER (K.A.H.)

Beobachtungen über den Muskelfarbstoff Nord. Med. Ark.

1897, 30, 1

ONO (I.)

Studies on myoglobinuria

Tohoku J. Exper. Med. 1953, 57, 273

PAUL (F.)

Über einen Fall von paralytischer Hämoglobinurie beim Menschen  
Wien. Arch. f. inn. Med. 1924, 7, 531

PEARSON (C.M.), BECK (W.S.) and BLAHD (W.H.)

Idiopathic paroxysmal myoglobinuria  
Arch. Int. Med. 1957, 99, 376-389

PHILLIPPI (P.J.), JONES (F.R.), KENCYER (W.L.)

Idiopathic paroxysmal myoglobinuria  
J.A.M.A. 1960, 172, 907-908

PRANKERD (T.A.J.)

Electrophoretic properties of myoglobin and its character in sickle-cell disease and paroxysmal myoglobinuria  
Brit. J. Hémat. 1956, 2, 80-83

REINER (L.), KONIKOFF (N.), ALTSCHULE (M.D.), DAMMIN (G.J.) and MERRIL (J.P.)

Idiopathic Paroxysmal Myoglobinuria  
Arch. Int. Med. 1956, 97, 537-550

ROUILLARD (J.M.), FRANTZ (J.), MASIUS (N.), NOEL (B.)  
WILHELM (J.)

Myoglobinurie humaine essentielle  
Communication à la Société de Médecine de Strasbourg le 18 mars 1961, résumée dans la Presse Médicale n° 36 (26 août et 2 septembre 1961)

SCHAAR (F.E.), LABREE (J.W.) and GLEASON (D.F.)

Paroxysmal Myohemoglobinuria with fatal renal tubular injury  
J. Lab. and Clin. Med. 1949, 34, 1744-1744

SCHAAR (F.E.)

Paroxysmal myoglobinuria  
Am. J. Dis. Child. 1955, 89, 23-30

SCHERWIN (J.)

Myoglobinuria paralytica  
Nord. Med. 1945, 25, 460

SCHMID (R.) and MAHLER (R.)

Chronic progressive myopathy with myoglobinuria : demonstration of a glycogenolytic defect in the muscle  
Journal Clin. Invest. 1959, 38, 2044-2058

SEGAR (W.E.)

Idiopathic paroxysmal myoglobinuria  
Pediatrics 1959, 23, 12-17

SINGER (K.), ANGELOPOULOS (B.) and RAMOT (B.)

Studies on human myoglobin, myoglobin in sickle cell disease  
Blood 1955, 10, 979-986

SINGER (K.), ANGELOPOULOS (B.) and RAMOT (B.)

Studies on human myoglobin : fetal myoglobin : its identification  
and its replacement by adult myoglobin during infancy  
Blood 1955, 10, 987-998

SPEAT (H.), ROSENTHAL (M.) and DAMESHUK (W.)

Idiopathic myoglobinuria in man  
Blood 1954, 9, 881-896

STOKES (W.)

Cité par ACHESON et MAC ALPINE

SVEDBERG (T.)

Über die Ergebnisse der Ultrazentrifugierung und Diffusion  
für die Eiweisschemie  
Koll. Ztschr. 1938, 85, 119

THEORELL (H.) and DE DUVE (C.)

Crystalline human myoglobin from heart-muscle and urine  
Arch. Biochem. 1947, 12, 113-124

TOUZE (J.) et THIERRY (M.)

Hémoglobinurie due à une attrition musculaire localisée  
(forme fruste de syndrome de Bywaters)  
Bull. mém. Soc. med. hop. Paris 1952, 68, 971-971

VALAITIS (J.), FILTZ (C.G.), OLINER (H.), CHOMET (B.J.)

Myoglobinuria, myoglobinuric nephrosis and alcoholism  
Arch. Path. To be published

VERGER (P.), BATTIN (J.J.), MESNIER (F.)

Myoglobinurie paroxystique idiopathique de l'enfance  
Semaine des Hôpitaux, Annales de Pédiatrie  
1962, vol. 9, n°1, 66

WATSON (R.J.) and AINBENDER (E.)

Communication personnelle 1958, rapportée par KOREIN  
et Coll.

WHEBY (M.S.) and MILLER (H.S.)

Idiopathic paroxysmal Myoglobinuria. Report of two cases oc-  
curring in sisters. Review of the literature. Am. J. Med.  
1960, 29, 599-610

WHISNANT (C.L.) Jr, COOPER (G.R.), CANTRELL (C.G.) and  
OWINGS (R.H.)

Diagnosis of myoglobinuria with special reference to primary  
type in man  
J.M.A. Georgia 1956, 45, 507

WHISNANT (C.L.), Jr, OWINGS (R.H.), CANTRELL (C.G.) and  
COOPER (G.R.)

Primary idiopathic myoglobinuria in a Negro female : its  
implications and a new method of laboratory diagnosis  
Ann. Int. Med. 1959, 51, 140-150

WISSELER (H.)

Paroxysmale Myoglobinurie  
Helvet. paediat. acta. 1948, 3, 334-337

WRAH

Cas non encore rapporté mais inclus dans la revue de WHEBY  
(M.S.) et MILLER (H.S.)  
Case to be reported; included here through the courtesy of  
Departement of Metabolism, Welter Reed Army hospital

YUILE (C.L.) and CLARK (W.F.)

Myohemoglobinuria. A study of the renal clearance of myo-  
hemoglobin in dogs  
J. Exper. Med. 1941, 74, 187

## TABLE DES MATIERES

Introduction.....	1
Généralités sur la myoglobine.....	2
Historique.....	9
Exposé des observations.....	14
Circonstances étiologiques.....	48
Etude clinique.....	55
Complications et pronostic.....	57
Tableau biologique.....	62
Diagnostic.....	67
Anatomie pathologique.....	79
Pathogénie.....	83
Traitement.....	103
Conclusion.....	104
Bibliographie.....	105

Vu

Nancy le 23 janvier 1962

Le Président de thèse

Signé : P. MICHON

Vu et approuvé

Nancy le 27 janvier 1962

Le Doyen

Signé : A. BEAU

Vu et permis d'imprimer

Nancy le 30 janvier 1962

Le Recteur de l'Académie

Président du Conseil de l'Université

Signé : P. IMBS

