

## LE POUVOIR HÉMATOPOÏÉTIQUE DU COBALT (\*).

Doct. PIETRO MASCHERPA

(Institut de Pharmacologie de la R. Université de Genova  
dirigé par le prof. A. BENEDICENTI).

Ce travail rentre dans la série de recherches que je suis en train de faire depuis quelques années sur la pharmacologie du cobalt. Après avoir étudié l'absorption et l'élimination de ce métal <sup>(1)</sup>, son action sur le rein <sup>(2)</sup> et sur l'échange azoté <sup>(3)</sup>, j'en viens aujourd'hui m'arrêter quelque peu sur son pouvoir hématogène.

Tandis que la littérature sur quelques métaux pesants, tels que le fer, est, à ce point de vue, fort riche, elle est extraordinairement insuffisante pour ce qui a trait à l'action du *Co* sur le sang et sur les organes hématopoïétiques.

La première allusion là-dessus se trouve dans le travail d'AZARY <sup>(4)</sup>, où cet A. dit que les solutions (isotoniques) de nitrate de *Co* à 2-5% regonflent les corpuscules sanguins et les détruisent.

ANDERSON STUARD, au contraire, dans ses recherches pharmacologiques sur le *Ni* et le *Co* <sup>(5)</sup> dit incidemment que le sel qu'il a employé (tartrate double de *Ni* et *K*) n'a aucune action sur les globules rouges.

COPPOLA <sup>(6)</sup> aussi, tout en constatant que le sang prend, par l'action du *Co* (sulfate et chlorure) une teinte chocolat, dit qu'au spectroscope le spectre de l'oxyhémoglobine existe toujours, et conclut que le *Co* n'a aucune action sur la matière colorante du sang.

Sur l'action hématogène des métaux pesants plus près du *Co* (*Cu*, *Zn*, *Mn*) il existe un ensemble de travaux clinico-expérimentaux de l'école de CERVELLO, publiés de 1884 à 1899, d'où il résulte que les métaux susmentionnés amènent, en général, une augmentation de

(\*) *Haematologica*, X, IV, 1929, avec 1 fig. d. l. t.

(1) *Arch. f. exp. Path. und. Pharm.*, CXXIV, 1927.

(2) *Arch. p. le scienze mediche*, Vol. XLVX, 327-340, 1927.

(3) *Boll. Soc. It. di Biol. Sperim.*, 1929.

(4) *Orvosi Hétlap.*, N. 33, 1879.

(5) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XVIII, 151-173, 1884.

(6) *Sperimentale*, LV, 1885.

l'Hb, en laissant intact le nombre des gl. rouges, exception faite pour le cas du manganèse. PITINI et MESSINA eurent à remarquer le même fait pour le *Ni* et le *Co* (chlorure). Ils virent en plusieurs animaux, par l'action de ces métaux, une augmentation à l'hémomètre de FLEISCHL, dans l'espace d'un mois, sans aucune variation appréciable des éléments figurés du sang.

En utilisant ces expér. et les nombreux travaux qui ont été faits sur l'action hématogène du *Fe*, j'ai voulu rechercher si, par hasard, le *Co* peut remplacer le *Fe* dans le complexe hémoglobinique.

J'ai borné, pour le moment, mes recherches à l'étude complète de l'action que le *Co* exerce, non seulement sur la matière colorante du sang, mais aussi sur les élém. figurés, soit de la série rouge que de la série blanche, les étendant aussi sur les différents appareils hématopoïétiques, pour voir quelle action exerçait sur eux le métal que j'employais.

Mes expér. ont été faites en chiens adultes et en chiens nouveau-nés, gardés soit en conditions normales (Exp. I), soit en état de carence physiologique de *Fe* (Exp. III), soit atteints de différentes formes d'anémies expérimentales [anémies simples post-hémorragique (exp. II); anémies à type chlorotique en animaux saignés (exp. III et V)].

Le *Co* (*Kahlbaum*) a été administré per os, mêlé aux aliments en doses que des études précédentes m'avaient révélées tout à fait inoffensives pour le rein (gr. 0,001-0,0015 *pro Kilo* par jours alternés).

1<sup>ère</sup> Expérience. — Par cette expér., qui paraîtrait n'être qu'une répétition de celles de PITINI et MESSINA, j'ai voulu avoir une orientation générale sur le pouvoir hématogène du *Co* chez un animal normal, tenu à diète fixe assez riche en fer.

Voici les résultats obtenus :

**Chien ♂ du poids de Kg. 11.700**

Jour	Glob. rr.	Glob. bl.	Hb	Valeur glob.	Métal administré			
1	5.150.009	7.000	80 %	1,00	1 cgr. de <i>Co</i> . id. id. id. id. id.			
2								
5								
7	5.500.000	7.200	85 %	0,90				
10								
12								
15	5.700.000	7.000	95 %	1,00				
17								
20					5.800.000	7.500	100 %	1,00
20								

Cette expér. prouve que, chez un animal normal à diète assez riche en *Fe*, le *Co* ajouté à la nourriture augmente parallèlement aussi bien le nombre des élém. figurés du sang que la quantité de Hb. La valeur globulaire demeure celle du départ.

L'examen des élém. de la série blanche du sang montre que le *Co* produit une augmentation des lymphocytes, et surtout des granulocytes, à la charge des monocytes (mononucléaires et formes de passage).

Rien de remarquable ne révèle l'examen de la moelle des os longs (fémur et tibia).

Ces données m'ont poussé à étudier séparément d'un côté l'influence du *Co* sur la formation de la substance colorante du sang et de l'autre l'action — si modeste qu'elle soit — que ce métal a sur les organes hématopoïétiques.

II<sup>ème</sup> Expérience. — Dans cette expér. je me suis proposé d'étudier surtout l'action du *Co* sur les organes hématopoïétiques. Deux chiens du même poids et tenus à diète sont saignés. A la nourriture de l'un d'eux on ajoute du *Co* et l'on remarque que le chiffre de l'Hb reprend sa valeur normale. Il en est de même pour les gl. rr., à la différence de ce qui se passe dans le contrôle.

**Chien 1 (contrôle) Kg. 9.400**

Jour	Glob. rr.	Glob. bl.	Hb	Valeur glob.	Observations
1	6.000.000	5.500	100 %	1,00	Saignée de 100 cm. <sup>3</sup>
2					
4	3.150.000	2.500	55 %	1,00	
9	3.550.000	3.000	65 %	1,10	
14	4.250.000	4.000	85 %	1,20	
19	5.000.000	4.500	87 %	1,04	

**Chien 2 (cobalt) Kg. 9.500**

Jour	Glob. rr.	Glob. bl.	Hb	Valeur glob.	Métal	Observations
1					1 cgr. Co.	Saignée de 100 cm. <sup>3</sup>
3	7.000.000	4.000	100 %	0,90	id.	
4						
5	5.500.000	5.000	80 %	0,91	id.	
7					id.	
9	6.000.000	5.000	90 %	0,90	id.	
11					id.	
13					id.	
15					id.	
19	7.000.000	5.000	100 %	0,90		

On tue l'animal par suffocation

Ces tableaux et les nombreux examens microscopiques du sang circulant et de la moelle du fémur et du tibia montrent que, chez le chien normal, une saignée correspondant à un peu plus de 1% du poids du corps (1.6 environ de la quantité totale du sang) amène, en un 1<sup>er</sup> temps, une chute globulaire par afflux dans le sang de liquides des tissus et de lymphe, accompagné d'une correspondante chute hémoglobinique. La valeur globulaire ne varie pas. En un 2<sup>ème</sup> temps les gl. rr., par excitation que la saignée produit sur la moelle, se reforment, mais lentement. L'Hb, aux dépens des réserves de *Fe* de l'organisme, subit une augmentation plus rapide; la valeur globulaire s'élève.

En un 3<sup>ème</sup> temps la moelle osseuse forme des gl. rr. pauvres en Hb, à cause, peut-être, que les réserves organiques épuisées, la quantité de *Fe* contenue dans l'alimentation ne suffit plus. La valeur globulaire tend à baisser.

Quinze jours après la saignée, le nombre des gl. rr. est encore loin des valeurs de départ et la quantité d'Hb s'en éloigne plus encore.

Dans le chien à la nourriture duquel on a ajouté le *Co* se passe, après la saignée, ce qui s'est vérifié en un premier temps dans le contrôle, mais par la suite la valeur globulaire demeure toujours égale à celle du départ.

Dans l'espace de 15 jours le nombre des gl. rr. aussi bien que la quantité d'Hb ont atteint leur valeur normale. Cette expér. prouve que le *Co* ajouté à l'alimentation d'un animal anémié a le pouvoir, non seulement de suppléer à l'insuffisance de *Fe* où se trouve l'organisme après qu'il a épuisé ses réserves organiques, mais aussi, par son influence sur les organes hématopoïétiques, d'augmenter vite le nombre des gl. rr. jusqu'à en porter la valeur à la normale. Ce n'est pas là le seul fait qui prouve l'action que le *Co* exerce sur les organes hématopoïétiques. Ce qui le prouve aussi c'est l'augmentation du nombre des gl. blancs et l'apparition de normoblastes.

Puisque les élém., soit de la série rouge que de la série blanche, ne se trouvent pas dans la moelle fort dissemblables par qualité et quantité chez les deux animaux, il est logique de penser que l'organisme répond aux stimulations pharmacologiques, plutôt qu'accélérateur et mobilisant l'hématopoïèse, en consommant les réserves d'élém. figurés de la moelle.

III<sup>ème</sup> Expérience. — Par cette expér. j'ai pris à tâche d'étudier la possibilité de remplacer le *Co* au *Fe* dans la production de l'Hb.

Je me suis servi dans ce but de petits animaux arrivés au bout de l'allaitement, c'est à dire à cette période de vie où, les réserves de *Fe* dont il est pourvu à sa naissance étant épuisées, l'organisme a un besoin pressant de demander ce métal aux aliments afin de pourvoir d'une quantité normale d'Hb les gl. rouges.

Si l'on tient ces animaux à une diète dépourvue de *Fe* (lait), la moelle fabrique des gl. rr. toujours plus pauvres en Hb.

J'ai voulu étudier chez des animaux en ces conditions, l'action du *Co* sur la formation de Hb et des gl. rr. J'ai répété dans ce but pour le *Co* l'expér. que CLOETTA (1) a faite pour le *Fe*, afin de démontrer que les sels de *Fe* non seulement sont absorbés, mais même retenus dans l'organisme pour former Hb.

Deux chiens frères de même âge (15 jours), de même poids et de même sexe sont soumis à la même diète (lait).

À l'un d'eux l'on administre par voie orale gr. 0,005 de *Co*; on garde l'autre comme contrôle.

#### Chien 1 (contrôle) gr. 1.400

	Glob. rr.	Hb	Valeur glob.	Observations
Au commencement de l'exp.	4.400.000	50 0/0	0,69	L'animal est soumis à une diète rigoureusement de lait.
Après 1 semaine	4.000.000	45 0/0	0,69	
» 2 semaines	3.500.000	42 0/0	0,72	
» 3 »	3.500.000	42 0/0	0,72	
» 4 »	4.500.000	40 0/0	0,53	

#### Chien 2. Peso gr. 1.500

	Glob. rr.	Hb	Valeur glob.	Observations
Au commencement de l'exp.	3.700.000	50 0/0	0,81	L'animal est gardé comme le contrôle a diète lactée, à laquelle on ajoute, par jours alternés, gr. 0.005 de <i>Co</i> .
Après 1 semaine	4.400.000	55 0/0	0,75	
» 2 semaines	4.700.000	57 0/0	0,73	
» 3 »	4.700.000	57 0/0	0,73	
» 4 »	5.000.000	60 0/0	0,72	

Les résultats obtenus nous provent que, tandis que l'animal de contrôle montre en 4 semaines un abaissement à l'hémomètre, dans

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1897, XXXVIII.

le même temps l'on a dans l'animal auquel on a administré le *Co* une augmentation.

Dans le 1<sup>er</sup> animal le chiffre des gl. rr. a gardé sa valeur de départ; l'examen du sang montre que le nombre des hématies nucléées est fort petit. Dans le 2<sup>ème</sup>, au contraire, ce chiffre s'augmente d'un million et plus, et dans le sang on voit paraître les normoblastes en quantité fort remarquable. Rien de particulièrement remarquable ne paraît à l'examen de la moelle osseuse du fémur et du tibia.

Cette expér. prouve d'un côté que le *Co* agit en qualité de stimulant des organes hématopoïétiques et de l'autre que dans les états de carence physiologique du *Fe*, le *Co* a le pouvoir de remplacer le *Fe* dans la formation de l'Hb.

IV<sup>ème</sup> Expérience. — Bien que les résultats des expér. précédentes eussent assez répondu aux questions que je m'étais proposées au commencement de ce travail, toutefois j'ai voulu constater quelle est l'action du *Co* sur les animaux saignés et gardés ensuite à une diète dépourvue de *Fe*.

Deux animaux d'un poids égal sont saignés et tenus à diète de lait.

Lorsque le chiffre de l'Hb est descendu à des valeurs fort basses, on administre à l'un des deux animaux, par voie orale, du *Co* mêlé aux aliments, on garde l'autre comme contrôle.

Voici, dans le tableau suivant les résultats de l'expérience :

**Chien 1 contrôle, Kg. 6.500**

Jour	Glob. rr.	Glob. bl.	Hb	Valeur glob.	Observations
1	6.000.000	5.000	100 0/0	1,00	Saignée de 90 cm. <sup>3</sup> Diète de lait.
5	6.600.000	4.500	100 0/0	1,00	
6	4.500.000	7.000	85 0/0	1,10	
9	4.000.000	7.000	85 0/0	1,10	
14	4.000.000	6.000	70 0/0	1,00	
19	5.000.000	6.500	65 0/0	0,78	
24	5.000.000	6.000	63 0/0	0,75	
29	5.000.000	6.000	60 0/0	0,72	
35	4.300.000	6.000	60 0/0	0,84	

## Chien 2, Kg. 6.500

Jour	Glob. rr.	Glob. bl.	Hb	Valeur glob.	Métal	Observations
1	5.000.000	4.800	95 0/0	1,1		Saignée de 90 cm. <sup>3</sup> Diète lactée
5	6.000.000	4.800	100 0/0	1,00		
6	4.500.000	6.000	70 0/0	0,90		
9	3.000.000	6.000	60 0/0	1,2		
12	3.000.000	6.000	50 0/0	1,00		
14	3.000.000	4.000	47 0/0	0,86	1 cgr. Co.	
17					id.	
19	4.000.000	6.000	60 0/0	0,90	id.	
21					id.	
23	4.000.000	6.000	68 0/0	1,0	id.	
25					id.	
27					id.	
29	5.000.000	6.500	85 0/0	1,0		
35	5.000.000	6.500	85 0/0	1,0		

L'examen du sang circulant montre dans le chien 1 que, 35 jours après la saignée, on a une forte diminution des mononucléaires, une légère augmentation des formes de passage et l'apparition d'un petit nombre de miélocytes (3%) et d'érythroblastes (4%).

Dans le chien 2 ce qui frappe surtout c'est que, dans cette même journée (35<sup>e</sup>) on voit paraître un nombre assez fort d'érythroblastes, dont le nombre monte à 10%, quelques mégaloblastes et de nombreux corps de JOLLY.

Les deux animaux sont tués par suffocation. L'autopsie met en évidence une légère augmentation de volume de la rate du chien 2. L'examen de la moelle des os longs montre dans le chien 2, soit dans l'épiphyse que dans la diaphyse, un contenu de couleur bien plus rouge que chez le contrôlé et une plus grande teneur en érythroblastes, en mégaloblastes et en quelques élém. non mûrs de la série blanche.

Cette expér. prouve qu'une saignée correspondant à environ 1,5% du poids l'animal est suivie, en un 1<sup>er</sup> temps, d'une chute globulaire qui s'accompagne d'une correspondante chute hémoglobinique. La valeur globulaire demeure inaltérée.

Si l'on garde cet animal à diète insuffisante en *Fe* la valeur globulaire ne change pas tout d'abord. C'est à dire que l'on n'a pas, en ce second temps, l'augmentation de la valeur globulaire qui se vérifie dans les animaux saignés, mais tenus à diète normale (v. II exp.).

En un 3<sup>ème</sup> temps la valeur globulaire baisse graduellement jusqu'à des chiffres fort bas: L'organisme continue à fabriquer des

hématies; mais, les réserves organiques étant épuisées, il ne peut pas les fournir de la quantité normale d'Hb.

Si dans cette période là on administre du *Co*, l'Hb augmente rapidement, et parallèlement augmente le nombre des gl. rr. La valeur globulaire monte jusqu'à atteindre le chiffre de départ.

Ces résultats montrent une fois encore avec évidence que le *Co* peut vraiment remplacer le *Fe* dans le mécanisme de formation de l'Hb.

Ce qui prouve l'action que le *Co* a sur la moelle c'est aussi le fait que les gl. rr. se reforment, chez l'animal auquel on a administré le *Co*, bien plus rapidement que chez l'animal de contrôle et que l'on a l'apparition en circulation d'élém. pas encore mûrs de la série rouge et de la série blanche bien plus abondants que ceux que l'organisme met spontanément dans le sang en cette anémie expérimentale, et enfin qu'il se produit une fonction augmentée de la moelle osseuse.

L'examen de la moelle osseuse montre une fonction augmentée de cet organe, qui prend à fabriquer en plus grande quantité des élém. blancs et rouges, lesquels paraissent en circulation lorsqu'ils ne sont pas encore mûrs.

La stimulation que le *Co* apporte sur les organes hématopoïétiques paraît n'être pas bornée à la moelle, mais influencer aussi les organes lymphatiques, tels que la rate. Ce dernier fait a été surtout étudié dans l'expérience suivante.

*Vème Expérience.* — Cette dernière expér. a eu pour but d'observer la façon de se comporter de la valeur globulaire lorsque à un animal tenu à diète pauvre en *Fe* on administre le *Co* aussitôt après la saignée.

Cette expér. a démontré qu'un animal traité de la sorte ne présente pas dès le commencement cette chute de la valeur globulaire qui se vérifie sans faute dans le contrôle (Chien 1, Exp. IV).

Comme à l'autopsie cet animal a présenté à son tour un grossissement remarquable de la rate, j'ai étudié histologiquement cet organe, et j'ai constaté une forte augmentation de la pulpe blanche avec hypertrophie des corpuscules de MALPIGHI.

L'absence de faits dégénératifs répandus, ou à foyer, écarte l'hypothèse que cette hypertrophie puisse relever du fait d'intoxication de la part du *Co*. Coloré par la méthode du pyrrhol-chlorure d'or, le stroma réticulaire de la rate n'offre pas d'altérations.

Nous pouvons conclure que l'hyperplasie splénique que le *Co* dé-



termine n'a d'influence que sur la partie lymphopoiétique de la rate et peut, peut-être, expliquer la légère augmentation de lymphocytes que l'on remarque dans le sang circulant.

\* \* \*

Les conclusions de ce travail peuvent être les suivantes. Dans le chien, soit en conditions normales (Exp. I) et dans les états de carence physiologique de *Fe* (Exp. III), soit dans les anémies expérimentales simples (Exp. II) ou à type chlorotique (Exp. IV et V), le *Co* administré comme poudre métallique par voie orale exerce une forte action hématopoiétique.

1°. Le *Co* excite la formation de l'Hb en élevant la valeur globulaire. Cette action, vu l'obscurité qui règne sur la façon dont l'organisme réalise la synthèse de l'Hb, n'est pas facile à interpréter. L'affirmation la plus logique, étant donné l'affinité chimique fort étroite entre le *Fe* et le *Co*, c'est que ce dernier joue son rôle dans la molécule de l'Hb, y remplaçant le *Fe*.

Ce n'est que par là que l'on peut expliquer le fait que, chez des animaux dont les réserves de *Fe* sont complètement épuisées et dont le chiffre de l'Hb diminue tous les jours, le *Co* soit capable de ramener ce chiffre à des valeurs normales.

Je me propose pourtant d'étudier ce problème sous son aspect chimique aussi.

2°. Le *Co* stimule la fonction de la moelle osseuse en augmentant le nombre des gl. rr. et des gl. b, redonne parfois à cet organe des caractères tout à fait jeunes, et permet le passage en circulation d'un grand nombre d'élém. qui ne sont pas mûrs, soit de la série rouge que de la série blanche.

3°. La stimulation que le *Co* porte sur les organes myélopoïétiques peut s'étendre aussi sur des organes lymphopoiétiques, tels que la rate.

4°. Le *Co* paraît ne pas avoir d'action stimulante ou inhibitoire sur l'appareil réticulo-endothélial.