

§ 4. LEUCOCYTHÉMIE

Discussion. — Lorsque Bennett et surtout Virchow firent connaître en 1845 la maladie qui fait l'objet de ce chapitre, ils furent sans doute particulièrement impressionnés de la coloration que donne au sang la formation exagérée et permanente de ses globules blancs, d'où le nom de *leucocythémie*, donné par Bennett (λευκός, blanc, κύτος, cellule, αίμα, sang), et celui de *leucémie* créé par Virchow.

Mais cette altération du sang, cette *leucémie*, pour si importante qu'elle soit, ne représente en somme qu'un des éléments de la maladie; les altérations du *tissu adénoïde* ont également une grande importance. A l'état normal, on le sait, le tissu adénoïde, disséminé dans l'économie, est formé par du tissu conjonctif *réticulé* dont les mailles sont remplies de cellules lymphatiques (His); ce n'est même parfois qu'après avoir chassé au pinceau les cellules lymphatiques qu'on arrive à mettre en relief le fin *reticulum*. Eh bien, dans la maladie qui nous occupe, nous allons retrouver une telle exubérance de ce tissu adénoïde, que non seulement il se multiplie dans les organes où il existe normalement (hypergenèse), dans la rate, dans les ganglions lymphatiques, dans la moelle des os, mais ce qui est plus grave, il apparaît un peu à la façon de productions malignes, dans des organes qui en sont normalement dépourvus (hétérotopie), dans le foie, dans le rein, dans les séreuses, etc. Ces formations lymphoïdes ont été nommées lymphadénomes (Virchow), d'où le nom de *lymphadénie* donné par Ranvier au processus morbide.

Il y a des cas où cette exubérance du tissu adénoïde, cette lymphadénie, envahit les organes, notamment les ganglions lymphatiques et la rate (Barfils, 1856; Cossy, 1861), sans qu'il y ait pour cela accumulation de leucocytes dans le sang. Aussi, à une époque où la question était mal connue, avait-on voulu séparer ces cas de la leucocythémie, et on les avait décrits sous le nom d'*adénie* (Trousseau),

de *pseudo-leucémie*, comme méritant une place distincte dans le cadre nosologique. Jaccoud¹ avait rendu un réel service en cimentant l'unité de la lymphadénie, mais les termes de lymphadénie « leucémique et aleucémique » n'ont plus aujourd'hui la signification qu'on leur donnait autrefois, car la question de la leucocythémie, nous allons le voir, a été remaniée.

Étant donné un malade avec pléiades de ganglions hypertrophiés, avec ou sans grosse rate, il ne s'agit plus seulement de savoir dans quelle proportion les globules blancs ont augmenté dans son sang, il faut savoir quelle est la variété de ces globules blancs. En effet, grâce à une connaissance plus exacte de la morphologie des globules blancs, on a reconnu que ces globules se présentent sous des aspects bien différents, et on sait maintenant que chez le leucocythémique, les altérations morphologiques du sang sont au moins aussi importantes que les altérations numériques. Ce qui importe, ce n'est pas seulement la quantité des leucocytes, c'est la qualité de ces leucocytes.

Toutefois, à l'heure actuelle, nous ne connaissons de la leucocythémie que la réaction de l'organisme qui se traduit par les altérations du sang et par les lésions des organes hématoïétiques avec symptômes afférents à ces lésions. Nous savons fort bien que cette réaction de l'organisme n'est pas toujours la même, mais il n'est pas encore possible de dire si lésions et symptômes correspondent à une seule maladie ou appartiennent à des maladies différentes.

Étiologie. — Les causes de la leucocythémie sont inconnues. Elle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme; elle se développe surtout à l'âge moyen de la vie. Cependant, on a décrit la lymphadénie splénique des *nourrissons* (Jaksch, Luzet²). Dans les antécédents des malades on trouve la malaria, la fièvre typhoïde, la syphilis, l'alcoolisme; mais cette soi-disant étiologie est

1. *Clinique de Lariboisière*, Paris, 1875 — Jaccoud et Labadie-Lagrave.

2. Luzet. Th. de Paris, 1891.

sujette à division. Les privations, les chagrins, les grossesses répétées, paraissent jouer un certain rôle. Parfois le début de l'affection semble remonter à un traumatisme sur l'hypochondre gauche, à un refroidissement, à une lésion locale, à une ostéo-myélite, suite d'amputation, à un écoulement chronique de l'oreille (Virchow). « Peut-être serons-nous autorisé à soupçonner dans ces faits l'existence oubliée de quelque irritation muqueuse ou cutanée rendant compte de l'adénopathie primitive qui précède l'explosion de l'adénie généralisée. » (Trousseau.) Rien de tout cela n'est prouvé.

Depuis quelques années, l'origine *infectieuse* de la leucocythémie a été invoquée par plusieurs auteurs (Bard¹, Delbet); mais la contagion n'a pu être constatée dans aucun cas ni reproduite expérimentalement sur les animaux (Gilbert et Cadiat²). Quant à la nature de la maladie infectieuse, la multiplicité des espèces microbiennes incriminées montre qu'il ne s'agit pas d'une affection spécifique, mais tout au plus d'un processus banal d'infection secondaire.

Anatomie pathologique. — Étudions successivement : 1° les altérations du sang; 2° les altérations des tissus et des organes.

1° *Altérations du sang.* — Le sang leucocythémique ne présente d'altérations appréciables à l'œil nu que s'il y a augmentation considérable des globules blancs. En pareil cas, le sang est violacé, décoloré, et sa nuance est parfois analogue à celle du pus. Le sang leucémique défibriné et placé dans une éprouvette se sépare en trois couches : l'inférieure est formée par les globules rouges, qui sont plus lourds; les globules blancs forment la couche intermédiaire, et au-dessus surnage le sérum. Le caillot de la saignée et les caillots recueillis sur le cadavre sont séparés en deux couches, une inférieure rouge et une supérieure grisâtre.

Les lésions histologiques du sang ne peuvent être bien

1. Bard. *Lyon médical*, 1888.

2. Delbet. *Semaine médicale*, 13 septembre 1895.

comprises que si l'on connaît les différentes variétés de leucocytes à l'état normal; aussi je ne crois pas inutile de rappeler ces notions d'hématologie. Le sang normal de l'homme contient environ 7000 leucocytes par millimètre cube, ce qui fait environ 1500 globules blancs par million de globules rouges ou un globule blanc pour 600 globules rouges¹. Ces leucocytes ne se ressemblent pas tous. Un de mes chefs de laboratoire, Jolly, dans une série de publications² et dans sa remarquable thèse, a étudié et classé les globules blancs en plusieurs variétés que voici :

La première variété concerne les petits leucocytes mononucléaires, lymphocytes des Allemands, globulins ou noyaux libres des anciens auteurs français; je les nommerais volontiers *microlymphocytes* pour les distinguer des leucocytes ou globules blancs proprement dits. Ces petits leucocytes mononucléaires, représentés dans la figure ci-contre, à côté d'un globule rouge, constituent l'élément le plus important des ganglions lymphatiques, mais ils sont rares dans le sang normal, il n'y en a que 2 pour 100 globules blancs. Ils sont plus petits que les globules rouges, et leur noyau est parfois si volumineux qu'il paraît remplir toute la cellule, tant il laisse peu de place au protoplasma. Nous verrons plus loin que l'accumulation de lymphocytes dans le sang constitue une des variétés de la leucocythémie. Cette variété (l'une des plus rapidement graves) était autrefois passée inaperçue.

La deuxième variété concerne les grands leucocytes mononucléaires. Ici encore, il n'y a dans le globule blanc qu'un seul noyau sphérique, mais le leucocyte est plus

1. Malassez. *Exposé de titres*, Paris, 1894, p. 28.

2. J. Jolly. Numération des différentes variétés de globules blancs du sang. *Arch. de méd. expérim.*, 1896, p. 510, et *Soc. de biol.*, 23 octobre 1897. — Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs. *Arch. de méd. expérim.*, 1898, p. 546 et 616, et Th. de Paris, 1898.

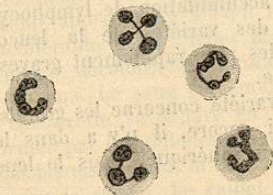
grand que celui de la variété précédente, et la quantité de protoplasma qui entoure le noyau est plus considérable.

Dans cette variété rentrent les leucocytes dits intermédiaires, ce qui veut dire état intermédiaire aux leucocytes mononucléaires et polynucléaires. En réalité, le leucocyte intermédiaire n'a qu'un seul noyau, mais ce noyau n'est plus sphérique, il est étranglé; on sent qu'une scission se prépare, il va devenir polynucléaire, il tend à gagner la périphérie du leucocyte. Tous ces détails sont indiqués sur



la figure ci-dessus¹; on y voit un grand leucocyte mononucléaire, à noyau arrondi, et trois leucocytes intermédiaires, dont les noyaux plus ou moins étranglés semblent préparer la scission. Dans le sang normal, les grands leucocytes (mononucléaires et intermédiaires) sont dans la proportion de 56 sur 100 globules blancs.

A une troisième variété, représentée dans la figure ci-dessous, appartient les leucocytes polynucléaires, à

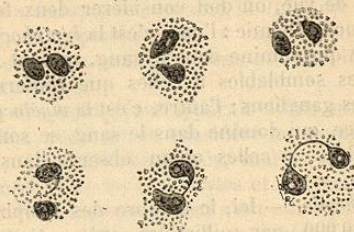


noyaux polymorphes. Tantôt le noyau est recourbé en forme

1. Ces figures sont tirées de la thèse de M. J. Jolly.

de bâtonnet étranglé en divers points, tantôt il y a plusieurs noyaux nettement séparés, comme si les étranglements du bâtonnet avaient abouti à le fragmenter en noyaux distincts. Ces globules blancs sont les plus nombreux, ils forment dans le sang normal 60 pour 100 du nombre total des leucocytes.

La quatrième variété, qui est figurée sur la planche ci-jointe, comprend les globules blancs dont le protoplasma



renferme des grains qui se colorent fortement à l'éosine, d'où le nom de leucocytes à grains éosinophiles. Le sang normal ne contient que 1 à 2 pour 100 de leucocytes à grains éosinophiles. Telles sont les différentes variétés de globules blancs du sang à l'état normal.

Dans un très grand nombre de maladies, en particulier dans les maladies infectieuses aiguës, la composition du sang en leucocytes est absolument modifiée. Le nombre de ces cellules augmente. Cette augmentation de nombre ne se fait pas indifféremment aux dépens de telle ou telle variété, elle se fait presque uniquement aux dépens des leucocytes polynucléaires, dont la proportion atteint 80 et 90 pour 100 du nombre total des leucocytes. C'est la « leu-

1. Stiénon. Recherches sur la leucocytose dans la pneumonie aiguë. *Ann. de la Soc. des sc. méd. de Bruxelles*, IV, 1895. — Loeper. La leucocytose et l'équilibre leucocytaire dans la pneumonie franche. *Arch. de méd. exp.*, 1899, p. 724.

cocytose polynucléaire », réaction inflammatoire du sang qu'on rencontre dans beaucoup de maladies (infections, suppurations aiguës, intoxications, tumeurs malignes)¹. Dans d'autres maladies, la réaction leucocytaire est différente, elle se fait aux dépens des cellules éosinophiles (dermatite de Duhring, lèpre).

Mais ce qui nous importe pour le moment, c'est l'état des leucocytes dans le sang du leucocythémique. Étudions donc ces modifications morphologiques.

A ce point de vue, on doit considérer deux formes principales de leucocythémie : l'une, c'est la *lymphocythémie* ; en pareil cas, ce qui domine dans le sang, ce sont les lymphocytes, cellules semblables à celles que renferme le tissu lymphoïde des ganglions ; l'autre, c'est la *myélocythémie* ; en pareil cas, ce qui domine dans le sang, ce sont des cellules semblables à celles qu'on observe dans la moelle des os.

Lymphocythémie. — Ici, le nombre des lymphocytes peut atteindre 600 000 par millimètre cube ; toutefois, cette augmentation est généralement beaucoup moindre. C'est à cette forme qu'appartiennent les cas où le nombre des leucocytes est peu augmenté ou presque normal (Jolly, Vaquez). L'augmentation porte surtout sur les *lymphocytes*, qui en pareil cas forment presque la totalité des globules blancs du sang et atteignent 60, 80 et même 90 pour 100 de la totalité des globules blancs.

Myélocythémie. — Cette variété de leucocythémie englobe la plupart des cas où le nombre des leucocytes est considérablement augmenté. Ils peuvent dépasser le chiffre de 600 000. Au lieu, d'un leucocyte pour 600 globules rouges (état normal), les rapports peuvent être de 1 pour 20, 1 pour 10, 1 pour 9, 1 pour 4. Toutes les formes de globules blancs du sang normal sont représentées, en proportions variables, dans cette variété de leucocythémie. Mais, ce qu'il y a de

1. Leredde et Perrin. Anatomie pathologique de la dermatose de Duhring. *Ann. de dermat.*, 1895, VI, p. 281.

particulier, c'est l'apparition, en grand nombre, de formes cellulaires qui n'existent pas dans le sang normal, ce sont des cellules arrondies, à gros noyau arrondi, ovalaire ou légèrement incurvé. Ces cellules sont semblables, pour l'aspect général, aux grands mononucléaires du sang normal, mais leur protoplasma, au lieu d'être clair, est rempli, soit de fines granulations « neutrophiles », soit de grosses granulations réfringentes « éosinophiles ». De plus, il existe des cellules dont les granulations protoplasmiques prennent les couleurs « basiques », comme la thionine et les violets de méthyle, et répondent aux « mastzellen » d'Ehrlich. Enfin, on rencontre quelques rares globules blancs en division karyocinétique.

Le noyau des myélocytes apparaît diffus sur les préparations usuelles ; aussi a-t-on considéré longtemps ces cellules comme des éléments dégénérés, morts. Il n'en est rien. Jolly a montré¹ que les myélocytes et les lymphocytes sont des cellules vivantes et mobiles ; c'est sur ces faits que s'est appuyé Ehrlich pour soutenir, avec quelque vraisemblance, que dans les diverses variétés de leucémie, les différentes espèces de leucocytes arrivaient des organes hématopoïétiques au sang par diapédèse, attirés électivement par des actions chimiques encore mal connues, comme dans les leucocytoses.

Dans certains cas, les grandes cellules mononucléaires (myélocytes) dominent dans le sang et les cellules polynucléaires y sont exceptionnelles.

Ces cas ont été quelquefois classés à part sous la dénomination de *leucémie splénique*, ou confondus à tort avec la

1. J. Jolly. Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs du sang dans la leucémie. *Soc. de Biol.*, 8 janvier 1898. — Sur quelques points de la morphologie des leucocytes. *Soc. de Biol.*, 8 juin 1901, p. 615. — Sur les mouvements des myélocytes. *Soc. de Biol.*, 7 décembre 1901, p. 1069. — Sur quelques points de l'étude des globules blancs dans la leucémie, à propos de la fixation du sang. *Arch. de méd. exp.*, janvier 1902. — Sur les mouvements des lymphocytes, *Soc. de Biol.*, 7 juin 1902 et *Arch. de méd. exp.*, janvier 1905.

leucémie lymphatique; en réalité, ils se rattachent à la *myélocythémie*.

Dans la myélocythémie comme dans la lymphocythémie, les globules rouges sont toujours altérés; ils sont moins nombreux et leur valeur globulaire est diminuée. Malassez a montré que cette anémie s'accuse pendant que le nombre des globules blancs augmente.

Enfin cette anémie s'accompagne souvent de la présence de globules rouges nucléés, qui sont pour ainsi dire constants dans la myélocythémie, où ils présentent les deux aspects décrits par Ehrlich sous les noms de normoblastes et de mégaloblastes.

Examen chimique. — Les analyses chimiques du sang leucémique y révèlent la présence de glutine, d'hypoxanthine, de leucine et de tyrosine. C'est probablement à cette dernière substance ou à une substance voisine qu'appartiennent les cristaux particuliers décrits par Charcot dans le sang des leucémiques. Ces cristaux, connus surtout sous le nom de cristaux de Charcot-Leyden, n'existent guère dans le sang qu'après la mort.

2° *Lésions du tissu conjonctif et des organes.* — Ces lésions consistent dans l'hypertrophie du tissu lymphoïde là où il existe normalement, et dans la formation de tissu lymphoïde là où il n'existe pas à l'état normal.

Le tissu lymphoïde ou adénoïde est le tissu des ganglions lymphatiques. Il est formé par un tissu conjonctif réticulé dont les mailles sont remplies de cellules lymphatiques. « Des capillaires parcourent ce tissu réticulé, ils sont entourés eux-mêmes par une couche condensée de ce tissu, et c'est de cette couche que partent les fibrilles du réticulum¹. » Les travées du réticulum qui prennent ainsi leur point d'appui sur les vaisseaux sont revêtues elles-mêmes de cellules endothéliales comme le sont les faisceaux du tissu conjonctif.

Au cas de leucocythémie, le tissu adénoïde normal peut être hypertrophié dans tous les organes.

1. Cornil et Ranvier. *Man. d'histol. pathol.*, 1884, I, p. 293

Les *ganglions lymphatiques* sont envahis dans les deux tiers des cas. La lésion atteint de préférence les ganglions du cou, de l'aisselle, de l'aîne, du mésentère, des bronches. Ces tumeurs ganglionnaires atteignent le volume d'une noisette, d'une noix, d'un œuf de poule, et dans certaines régions, au cou, à l'aisselle, elles forment des masses considérables.

Dans quelques cas, et en dehors de toute étiologie scrofuleuse ou tuberculeuse, les ganglions prennent une apparence caséuse. La prédominance de la lésion sur les ganglions lymphatiques a fait admettre une variété de lymphadénie à *forme ganglionnaire*.

La rate est hypertrophiée au point de peser plus de 2 kilogrammes, mais elle n'est pas déformée; elle est dure, sa capsule est épaisse, souvent adhérente au péritoine, et à la coupe de l'organe on voit se détacher, sur un fond rouge, des corpuscules de Malpighi, blanchâtres et parfois aussi volumineux qu'une lentille. Les lésions sont comparables à celle des ganglions lymphatiques.

La *muqueuse intestinale* est fréquemment altérée; les lésions s'y présentent sous trois formes principales (Gilly¹): *folliculo-hypertrophique* développée aux dépens des follicules clos et des plaques de Peyer, elle ne s'ulcère pour ainsi dire jamais; formes *hyperplasique diffuse* et *néoplasique*, qui prennent naissance dans la couche adénoïde sous-muqueuse et s'ulcèrent très rapidement. La forme néoplasique siège surtout à la partie inférieure de l'iléon, sans rétrécissement du calibre de l'intestin; elle est presque toujours aleucémique.

Les amygdales, les follicules clos de la langue, le corps thyroïde, la moelle des os, participent à l'hypergénèse du tissu lymphoïde. Le thymus atrophié reprend quelquefois son volume.

Quand le *foie* est atteint, l'hypertrophie porte sur la totalité de l'organe et sa matité vient se confondre avec celle

1. Gilly. Th. de Paris, 1886.

de la rate. Ses capillaires sont dilatés par un sang gorgé de globules blancs; il se fait même quelquefois de véritables apoplexies de leucocytes. Ce ne sont pas là des formations nouvelles.

Dans le tissu conjonctif des espaces portes, on observe une néo-formation de tissu lymphoïde. A vrai dire, ce tissu lymphoïde consiste le plus souvent en une infiltration du tissu conjonctif par des cellules semblables à celles des ganglions, sans que ce tissu conjonctif prenne l'aspect d'un véritable tissu réticulé. C'est ce qui existe aussi dans les lymphomes de la substance corticale du rein. La moelle osseuse est quelquefois transformée en tissu lymphoïde. Enfin, on en trouve à la peau, et en des régions qui n'en présentent pas normalement. Telles sont les néoformations du tissu lymphoïde.

L'accumulation des globules blancs dans les vaisseaux explique les hémorrhagies qui peuvent se faire en différents organes : foie, rein, cerveau, rétine, méninges, muqueuse nasale, gencives, oreille interne, peau (purpura). Dans l'intestin, les ulcérations des tumeurs lymphoïdes sont également cause d'hémorrhagies.

Je viens de décrire en bloc les différentes lésions de la leucocythémie; mais depuis quelques années, on s'est aperçu qu'il est certaines productions lymphoïdes, dont la structure diffère un peu de la structure des ganglions lymphatiques. Ces productions, véritables tumeurs leucémiques, surtout fréquentes au foie et à la rate, sont formées de cellules plus volumineuses que les lymphocytes. Ces cellules ont un gros noyau arrondi et leur protoplasma contient souvent des granulations comparables aux cellules de la moelle des os. En pareille circonstance, ce n'est plus à proprement parler du tissu lymphoïde, c'est plutôt du tissu myéloïde.

On s'est aperçu de plus que ces productions de tissu myéloïde sont liées aux formes hématologiques que nous avons appris à connaître sous le nom de myélocythémie. Ces faits, joints à nos connaissances sur la morphologie

du sang et sur la structure de la moelle des os, contribuent à donner une idée nouvelle de la physiologie pathologique de la leucocythémie.

Si la myélocythémie et la lymphocythémie ne correspondent pas nécessairement à des types cliniques distincts, elles constituent néanmoins des types anatomiques particuliers dans lesquels les lésions du sang sont différentes. Dans la lymphocythémie, les lymphocytes du sang viennent des ganglions et du tissu lymphatique nouveau qui s'est formé en différents points, même dans la moelle osseuse. Dans la myélocythémie, les leucocytes du sang viennent, au moins en majorité, de la moelle osseuse hyperplasiée et du tissu myéloïde nouveau formé en divers organes, surtout dans la rate.

Telle est la conception nouvelle de la leucocythémie. Pour Ehrlich, les amas et les tumeurs myéloïdes sont formés par métastase; c'est la moelle osseuse qui envoie dans la rate ses propres cellules qui s'y greffent (hétérotopie), se rapprochant en cela des tumeurs malignes. Pour Dominici¹, il s'agirait, non de métastases, mais de la reviviscence d'un tissu myéloïde qui existerait dans les organes pendant la période fœtale.

Dans les faits que nous venons d'examiner, la formation du nouveau tissu lymphoïde et myéloïde s'accompagne de modifications importantes du sang. Mais il est des cas où ces modifications du sang semblent ne pas exister. Ce sont ces cas que visent certaines descriptions sous les noms d'adénie, de lymphadénie aleucémique, de pseudo-leucémie, de maladie de Hogdkin, etc. Il est à peu près certain que ces descriptions ont été appliquées par erreur à des affections distinctes de la leucocythémie. D'après Jolly², ces affections sont les suivantes : « 1° adénites chroniques avec ou sans leucocytose polynucléaire, adénopathies de

1. H. Dominici. Le processus histologique de la leucémie myélogène. *Presse médicale*, 21 juillet 1900.

2. J. Jolly. Les globules blancs dans les états morbides. *Rapport au Congrès international de médecine*. Paris, août 1900.