

la rate des animaux soumis à des saignées répétées et infectés avec du bacille typhique (1).

L'apparition fréquente d'éléments analogues à ceux de la moelle des os dans les circonstances les plus diverses, les profondes modifications que subit ce tissu dans les conditions physiologiques ou pathologiques, nous engageant à commencer par son étude l'histoire des organes hématopoétiques.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE DE LA MOELLE OSSEUSE

NOTIONS PRÉLIMINAIRES D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE NORMALES

Considérée pendant longtemps comme un tissu de remplissage, ayant simplement pour but d'assurer la solidité de l'os sans en augmenter le poids, la moelle osseuse nous apparaît aujourd'hui comme exerçant dans l'économie des fonctions aussi nombreuses qu'importantes. Cette conception nouvelle ne s'est imposée qu'avec une certaine difficulté. C'est qu'en effet les éléments cellulaires, qui représentent évidemment la partie active, diminuent et disparaissent avec l'âge; de la graisse les remplace, de telle sorte que la moelle semble perdre toute importance fonctionnelle. Elle tombe à l'état de repos. Mais survienne une condition nouvelle, physiologique ou pathologique, qui exige une production de leucocytes ou d'hématies, aussitôt la graisse se résorbe, les cellules prolifèrent, et finissent parfois par devenir aussi nombreuses que chez les sujets jeunes : au lieu de la coloration jaune qu'elle présente chez l'adulte, la moelle devient rouge, comme au début de la vie : elle reprend le caractère fœtal. Ainsi, contrairement à ce qui a lieu pour la plupart des autres parties de l'organisme, l'examen histologique suffit à nous renseigner sur le degré d'activité de la moelle osseuse.

Les données que fournit le microscope peuvent être complétées par l'analyse chimique, qui a l'avantage de porter sur la totalité du tissu. Les deux méthodes donnent des résultats concordants : par le dosage de l'eau et de la graisse, on apprécie l'activité fonctionnelle de la moelle; mais c'est seulement par l'examen microscopique qu'on peut déterminer quels sont les éléments cellulaires qui entrent en jeu.

On sait qu'à l'état normal la moelle osseuse, chez l'adulte, paraît simplement constituée par de la graisse. Une étude plus attentive permet de reconnaître qu'il s'agit en réalité d'un tissu d'une texture bien déterminée. L'examen des coupes est, à ce point de vue, absolument démonstratif : il établit que, chez tous les êtres, la moelle osseuse est construite sur le même plan général; mais elle présente des différences de détail, assez marquées suivant l'espèce qu'on envisage.

Chez le lapin, on peut distinguer sur les coupes trois zones concentriques :

(1) Voir notamment le dernier mémoire de DOMINICI, sur le plan de structure du système hématopoétique des mammifères. *Arch. de méd. exp.*, juillet 1901.

La zone centrale est constituée par l'artère principale à parois épaisses, qui est engainée dans les trois quarts de sa circonférence par un large sinus sanguin, rempli de globules rouges, mélangés à de nombreux leucocytes;

La zone moyenne, qui représente le véritable tissu médullaire, est constituée par un réseau de fibrilles minces et déliées, dont les anastomoses circonscrivent de larges aréoles arrondies ou polygonales. Les espaces ainsi délimités sont occupés par les cellules graisseuses. Aux points nodaux, qui répondent aux angles de plusieurs polygones, on trouve en général un amas de quelques cellules, quatre à cinq le plus souvent;

La zone corticale est formée, comme la précédente, de fibrilles anastomosées; mais celles-ci sont plus serrées et circonscrivent de petites logettes renfermant, les unes de la matière amorphe, les autres des cellules au nombre d'une ou deux.

La moelle des os contient deux séries de formes cellulaires : les unes destinées à la formation des leucocytes, les autres à la production des cellules à hémoglobine.

Les cellules de la série leucocytaire ou myélocytes sont des éléments ayant généralement de 14 à 20 μ ; ils ont l'aspect des leucocytes mononucléaires, mais s'en distinguent par la présence de granulations protoplasmiques analogues à celles qu'on trouve dans les leucocytes polynucléaires du sang. Suivant leurs aptitudes tinctoriales, les granulations sont divisées en oxyphiles ou éosinophiles, pseudo-éosinophiles, neutrophiles, basophiles; ce sont les myélocytes neutrophiles qui sont le plus abondamment répandus. On trouve ensuite toute une série de cellules qui établissent une transition entre le myélocyte ou mononucléaire granuleux et le polynucléaire qui quittera la moelle pour pénétrer dans la circulation.

La moelle osseuse donne également naissance aux globules rouges. On y constate, en effet, la présence d'éléments qui permettent de suivre les diverses étapes de l'évolution des globules rouges nucléés.

On trouve enfin un certain nombre de cellules géantes pourvues d'un gros noyau bourgeonnant, arrondi ou contourné sur lui-même.

La moelle osseuse de l'homme est formée d'un tissu aréolaire rempli de graisse et parcouru par plusieurs sinus plus petits et moins bien délimités que chez le lapin. Les cellules sont peu nombreuses. A peine sur chaque coupe en voit-on une ou deux appartenant au type des normoblastes ou des myélocytes. La moelle de l'homme est donc beaucoup moins riche en éléments cellulaires que la moelle du lapin adulte; elle semble présenter une plus grande tendance vers l'évolution conjonctive, car elle renferme un grand nombre de cellules fusiformes appliquées contre les parois trabéculaires.

Non seulement il n'y a pas de couches séparant les différentes parties de la moelle et délimitant des lobules nets, mais même à la périphérie de la coupe on ne voit pas de couche corticale formée par la condensation des fibrilles comparable à celle qu'on trouve chez le lapin. La moelle humaine est simplement limitée à la périphérie par une fibrille un peu plus épaisse que celle du reste de la coupe.

La description anatomique et histologique de la moelle osseuse permet de comprendre son rôle hématopoétique.

Certains auteurs ont tenté de mettre en lumière la fonction hématopoétique de ce tissu en restreignant ou en activant la formation des globules rouges.

Danilewsky et Selensky⁽¹⁾ ont montré, dans cet ordre d'idées, que l'injection intra-péritonéale de rate ou de moelle osseuse jeune accroît, chez les animaux en expérience, le nombre des globules rouges nucléés. Si on augmente la masse sanguine, comme l'a fait Rebusello⁽²⁾, en injectant du sang dans la cavité abdominale du chien et du cobaye, on constate une diminution manifeste du nombre des globules rouges néoformés par la moelle osseuse. D'autre part, les saignées répétées amènent une augmentation considérable des éléments colorés de la moelle et font apparaître beaucoup de figures caryocinétiques.

Le rôle du tissu médullaire dans la production des leucocytes a donné lieu également à de nombreuses recherches expérimentales.

Bizzozzero, après avoir constaté que pendant l'été la moelle osseuse de la grenouille est en état d'activité et présente un aspect lymphoïde, tandis que pendant l'hiver elle est grasseuse, c'est-à-dire au repos, recherche le nombre des éléments blancs et des cellules rouges dans le sang de ces animaux, aux deux périodes de l'année. La proportion, qui est de 5,88 leucocytes pour 100 érythrocytes en hiver, monte en été à 8,97 pour 100. Il semble donc bien que dans ce cas le nombre des globules blancs du sang soit en rapport avec l'état de la moelle des os.

Neumann⁽³⁾ a recherché directement le nombre des globules blancs dans le sang de la veine du fémur de la grenouille. Il découvre cette veine et comprime l'os avec une pince; un peu de sang s'écoule du vaisseau incisé; ce sang, que l'on peut recueillir à l'aide d'un tube capillaire, contient un grand nombre de globules blancs.

Des expériences analogues peuvent être faites sur des mammifères. Opérant sur le chien, Roïetzky⁽⁴⁾ compte les globules blancs de l'artère nourricière du tibia et de la veine correspondante. A l'état normal, il y a un peu plus de leucocytes dans la veine que dans l'artère, mais cette différence n'excède pas ce que l'on observe dans toutes les régions du corps. Au contraire, chez des chiens présentant de la leucocytose pathologique, le nombre des globules blancs est beaucoup plus grand dans la veine; les globules, que cet auteur considère comme des leucocytes âgés (globules blancs mûrs), sont les plus abondants.

Arnold⁽⁵⁾ cherche également, mais par des moyens différents, à démontrer le passage dans le sang des globules blancs formés dans la moelle. Il injecte à des lapins, dans le canal médullaire du fémur, des poudres inertes, cinabre ou noir de fumée, tenues en suspension dans de l'eau salée. Les grains colorés sont englobés par les cellules de la moelle et se retrouvent bientôt dans les globules blancs que renferment les différents organes. Comme on pourrait objecter que la matière colorante a diffusé dans le sang par suite des désordres qu'a dû provoquer l'injection du liquide, sous une certaine pression, Arnold reprend l'expérience. Il introduit dans l'os des cylindres de gomme renfermant les mêmes substances, et il obtient des résultats identiques. Il insère dans le tissu

(1) DANILEWSKY und SELENSKY. Ueber die blutbildende Eigenschaft der Milz und des Knochenmarkes. *Pflüger's Archiv*, LXI, p. 264.

(2) REBUSTELLO. Influence de l'augmentation de la masse sanguine sur le pouvoir hématopoétique de la moelle osseuse. *Arch. de biol.*, XXII, 1, 1834.

(3) Neumann. *Berliner klin. Woch.*, 1878, p. 151.

(4) P. ROÏETZKY. *Arch. d-s sciences biologiques* (Saint-Petersbourg), V, p. 241, 1897.

(5) ARNOLD. Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarkes. *Virchow's Archiv*, vol. 140, 1895, p. 411.

médullaire un fil de fer, et il retrouve dans la moelle et dans les organes des cellules contenant un sel de fer sous forme de grains jaunes. Ces expériences établissent donc le passage des globules blancs de la moelle osseuse dans le sang et dans les diverses parties de l'économie.

Quelques auteurs ont encore attribué une autre fonction à la moelle des os. Ce tissu serait un centre de réfection des globules rouges décrépits, qui seraient amenés dans la moelle osseuse, y seraient remaniés et transformés en globules neufs; ou bien leur matière colorante servirait à la formation de nouveaux globules. La présence de blocs de pigment dans certaines cellules des moelles en activité semble bien démontrer que des globules rouges y sont détruits.

Ce n'est pas seulement dans la production des éléments figurés du sang que la moelle osseuse joue un rôle, elle semble également capable de donner naissance, surtout dans les cas pathologiques, à des matières solubles; celles-ci, résultant toujours d'une sécrétion cellulaire, la prolifération qu'on observe au cours des maladies donne

un appui à cette conception. Heidenhain a voulu préciser davantage; il pense qu'il faut localiser la fonction sécrétoire dans les cellules géantes; l'expérience démontre, en effet, que ces éléments sont dénués, à peu près totalement, de la propriété d'englober les corps étrangers.

Nous croyons inutile d'insister sur les propriétés reconnues depuis longtemps à la moelle osseuse.

On sait depuis Duverney, Bichat, Cruveilhier, Gros, que ce tissu est doué d'une vive sensibilité, surtout dans les parties périphériques et dans celles qui sont rapprochées du canal nourricier. A peine si nous avons besoin de rappeler son rôle dans la nutrition et la régénération des os⁽¹⁾. Enfin, si la moelle sécrète, elle est capable d'absorber. Les expériences déjà anciennes de Dubuisson-Christot⁽²⁾ établissent que les substances introduites dans le canal médullaire des os longs passent rapidement dans la circulation, plus rapidement même que lorsque l'injection est poussée dans le péritoine ou dans le foie. On peut rapprocher de ces faits la résorption facile de la graisse et son passage dans le sang, en cas de fracture ou d'ostéomyélite.

En résumé, la moelle osseuse peut être considérée aujourd'hui comme remplissant des fonctions hématopoétiques extrêmement importantes. Elle agit peut-être en sécrétant des substances solubles; elle agit surtout en fournissant à l'organisme les éléments figurés, leucocytes et érythrocytes, dont il a besoin.

(1) OLLIER. De la moelle des os et de son rôle dans l'ossification. *Journal de la physiologie*, 1865. — GOUJON. Recherches exp. sur les propriétés physiologiques de la moelle. *Journal d'anatomie et de physiologie*, 1869.

(2) DUBUISSON-CHRISTOT. Sur la moelle des os longs. *Thèse de Paris*, 1865.

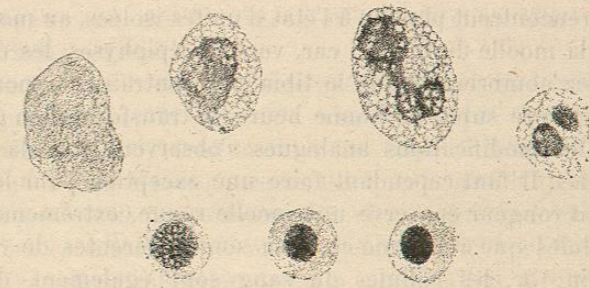


FIG. 71. — Cellules de la moelle des os.

Rangée supérieure de gauche à droite : 1° cellule constituée par un noyau volumineux et un protoplasma très mince; 2° myélocyte; 3° cellule intermédiaire entre les myélocytes et les polymorphonucéaires; 4° polymorphonucéaire. Ces trois dernières cellules renferment des granulations non colorées par l'éosine.

Rangée inférieure : trois globules rouges nucléés contenant des noyaux d'aspects différents.

Variations du tissu ostéo-médullaire dans les diverses conditions physiologiques. — L'aspect de la moelle des os varie suivant une foule de circonstances physiologiques ou pathologiques.

Chez les individus jeunes la moelle, de coloration rouge, est parcourue par de nombreux capillaires et renferme une assez grande quantité de sang. En étudiant ce tissu chez des lapins dont le poids ne dépassait pas 1 kilogramme, nous avons vu que les aréoles sont nettement dessinées; mais elles sont petites et, par conséquent, la graisse est peu abondante. Les travées sont remplies de cellules appartenant aux diverses variétés. Les éosinophiles sont très nombreuses; la plupart sont à l'état de myélocytes, quelques-unes à l'état de polynucléaires, d'autres présentent des formes intermédiaires entre les deux types extrêmes. On trouve aussi un certain nombre de myélocytes neutrophiles, d'abondants normoblastes, tandis que les basophiles font défaut.

En examinant la moelle d'animaux de plus en plus âgés, on voit la graisse augmenter de quantité; les cellules disparaissent et, chez les gros animaux, ne se rencontrent plus qu'à l'état d'unités isolées, au moins dans la partie moyenne de la moelle du fémur; car, vers les épiphyses, les éléments cellulaires restent assez nombreux. Dans le tibia, au contraire, la portion avoisinant l'épiphyse inférieure subit, de bonne heure, la transformation graisseuse.

Des modifications analogues s'observent chez la plupart des espèces animales. Il faut cependant faire une exception pour le cobaye. Même adulte, ce petit rongeur conserve une moelle rouge, extrêmement pauvre en graisse. Les cellules que renferme ce tissu sont différentes de celles qu'on trouve chez le lapin; or, les cellules du sang sont également différentes. Dans le sang, comme dans la moelle, les polynucléaires sans granulations et à granulations β sont extrêmement nombreux; ils remplacent les polynucléaires neutrophiles qui prédominent chez l'homme. Il y a une concordance absolue entre la constitution cytologique du sang et de la moelle, ce qui confirme une fois de plus le rôle hématopoétique de ce tissu.

Parmi les conditions physiologiques capables de modifier l'état de la moelle, il convient de citer l'influence de l'inanition. Si on examine la moelle osseuse de lapins sacrifiés en plein jeûne, on constate que les cellules médullaires ont abondamment proliféré. Quand on rend l'alimentation aux animaux, la moelle ne reprend que fort lentement son aspect primitif. Les cellules restent très nombreuses, mais, tandis que dans le jeûne ce sont les myélocytes neutrophiles qui prédominent, chez les animaux qui mangent de nouveau ce sont les éosinophiles. D'accord avec l'examen histologique, l'analyse chimique montre que l'eau est très abondante; elle peut atteindre et même dépasser 80 pour 100; la graisse peut tomber à 1 pour 100; les albumines solubles, les matières insolubles, montent à 5 ou 4 pour 100.

S'il est vrai que la moelle osseuse, par les cellules qui y prennent naissance, sert à la défense de l'organisme, on est conduit à supposer qu'après une période d'inanition, les animaux deviennent plus résistants aux maladies infectieuses. C'est ce qui a lieu, en effet. Nous avons constaté, en injectant des cultures du colibacille, que les animaux inoculés de trois à dix jours après la fin du jeûne, supportent sans inconvénient des doses qui font périr les animaux témoins.

MODIFICATIONS DE LA MOELLE OSSEUSE DANS LES INFECTIONS
EXPÉRIMENTALES

La moelle osseuse, dont les fonctions sont déjà si importantes à l'état hygide devient, dans nombre d'infections et d'intoxications, le centre de la défense de l'organisme. En donnant naissance à des leucocytes destinés à englober, à digérer à détruire les germes pathogènes, la moelle osseuse joue un rôle capital dans la défense de l'organisme; elle lui fournit l'armée qui détruira l'envahisseur. Aussi est-ce au moment du danger que ce tissu devient le plus actif.

Aussi bien son rôle semble-t-il plus complexe. Bien que la démonstration directe fasse défaut, il est très vraisemblable que la moelle osseuse est douée de propriétés sécrétoires et antitoxiques. La preuve en est dans la multiplication des cellules médullaires, au cours des diverses intoxications, et consécutivement à l'introduction de certains sérums.

Ce rôle de la moelle osseuse, que nous avons essayé de mettre en lumière dans une série de travaux publiés avec M. Josué⁽¹⁾, n'avait été que rarement étudié avant nous. En 1875, Golgi⁽²⁾ avait montré les modifications de la moelle osseuse dans la variole. Puis Busch⁽³⁾ reconnut que la moelle des os, du côté opposé à celui où il produisait une ostéomyélite chez le chien, devenait rouge, molle, et présentait les caractères de la moelle lymphoïde et proliférée; mais il ne comprit pas la véritable signification de cette modification. Grohé⁽⁴⁾ décrit la moelle osseuse dans un grand nombre de maladies; nous reviendrons plus loin sur son important travail. Tornier⁽⁵⁾, opérant sur la grenouille, vit des myéloplaxes, qui normalement feraient défaut chez cet animal, apparaître dans la moelle, consécutivement à l'inoculation d'un bacille court dont la nature n'a pas été déterminée. Il faut faire une mention spéciale des travaux d'Ehrlich et de ses élèves. Cet auteur a montré, en effet, que les diverses variétés

(1) ROGER et JOSUÉ. Recherches expérimentales sur les modifications de la moelle osseuse dans les suppurations. *Soc. de biol.*, 12 décembre 1896, p. 1058. — Action de la toxine et de l'antitoxine diphtériques sur la moelle osseuse. *Ibid.*, 9 janvier 1897. — Des modifications de la moelle osseuse produites par le staphylocoque et ses toxines. *Soc. anat.*, 19 février 1897. — Modifications de la moelle osseuse dans les infections staphylococciques. *La Presse méd.*, 15 mars 1897. — Des modifications de la moelle osseuse humaine dans l'infection staphylococcique. *Soc. de biol.*, 27 mars 1897; *La Presse méd.*, 51 mars 1897. — Influence des injections sous-cutanées de sérum normal ou thérapeutique sur la moelle osseuse. *Soc. de biol.*, 10 avril 1897. — Des modifications de la moelle osseuse dans l'infection charbonneuse. *Ibid.*, 17 juillet 1897. — Des modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse aux différents âges et dans l'infection staphylococcique. *Ibid.*, 25 mars 1899. — Étude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée. *Ibid.*, 27 mai 1899. — Histologie normale de la moelle osseuse du cobaye. *Ibid.*, 29 juillet 1899. — Des modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse dans l'inanition. *Ibid.*, 5 mai 1900. — La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. *L'Œuvre médico-chirurgicale*, n° 21, 10 décembre 1899.

(2) GOLGI. Sulle alterazioni del midello del ossa nel vaiuolo. *Rivista clinica di Bologna*, 1875, p. 258.

(3) BUSCH. Ueber die Veränderung des Markes der langen Bohrenknochen bei experimentellerregter Entzündung eines derselben. *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1^{er} avril 1878, p. 175, n° 15.

(4) GROHÉ. Ueber des Verhalten des Knochenmarkes in verschiedenen Krankheitszuständen. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1881, n° 44 et 1884, n° 15.

(5) TORNIER. Thèse de Breslau, 1890.