

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  $\beta$  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<sup>(1)</sup>, n'avait été que rarement étudié avant nous. En 1875, Golgi<sup>(2)</sup> avait montré les modifications de la moelle osseuse dans la variole. Puis Busch<sup>(3)</sup> 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<sup>(4)</sup> décrit la moelle osseuse dans un grand nombre de maladies; nous reviendrons plus loin sur son important travail. Tornier<sup>(5)</sup>, 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<sup>er</sup> 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.

de leucocytes à granulations prennent naissance dans la moelle osseuse; par conséquent, c'est seulement par suite d'une suractivité de ce tissu que ces cellules peuvent augmenter de nombre dans le sang.

En novembre 1896, Dominici<sup>(1)</sup> signala l'apparition de globules rouges nucléés dans le sang de lapins infectés; il attribua ce phénomène à la réaction de la moelle, dont il s'était contenté, à ce moment, de signaler certaines modifications organoleptiques; depuis, il a publié sur la question des recherches fort intéressantes. Vers la même époque, Trambusti<sup>(2)</sup>, étudiant la moelle osseuse du cobaye dans la diphtérie, insistait sur les signes d'activité fonctionnelle que cette maladie impose aux cellules de la moelle.

Nos premières recherches ont porté sur l'infection staphylococcique.

La méthode des coupes nous a permis de mettre en lumière les modifications extrêmement profondes, notamment l'augmentation du nombre des cellules, que détermine l'infection par le staphylocoque doré. Nous avons opéré sur

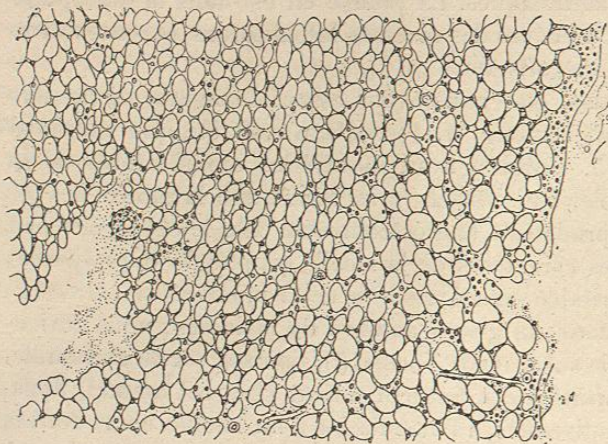


Fig. 72. — Moelle osseuse de lapin normal.

A gauche, le sinus avec son artère; à droite, la couche corticale; au centre, le tissu aréolaire grêle contenant peu de cellules.

des lapins adultes pesant de 2000 à 5200 grammes. Nous les avons choisis aussi lourds afin d'être certain que leur moelle présentait le type adipeux; nous avons vu, en effet, que les éléments cellulaires sont très abondants chez les jeunes animaux, qu'ils diminuent avec l'âge et, chez les adultes, sont remplacés par de la graisse. En opérant sur des sujets d'âges différents, on s'exposerait à des erreurs inévitables.

Si l'on emploie une culture de virulence moyenne, on peut suivre facilement les modifications qui se produisent dans la moelle osseuse, à la suite d'une inoculation sous-cutanée. Quarante-huit heures après l'injection de 1 cc., la lésion locale, c'est-à-dire la suppuration, commence. A ce moment, la leucocytose est à son maximum; on trouve, en effet, que les leucocytes se sont élevés de 12 ou 15 000 à 50 ou 40 000 par millimètre cube. Si on sacrifie l'animal, on constate que la moelle est rouge et un peu difflue. Sur les coupes histologiques, on retrouve facilement la structure aréolaire normale; mais le tissu est fortement congestionné, les travées sont pleines de globules rouges. En même temps, les cellules médullaires ont augmenté de nombre; elles sont surtout abondantes dans les parties périphériques.

Au troisième jour, bien que la leucocytose ait légèrement diminué, les modifications sont beaucoup plus accentuées et plus étendues. Le grand sinus est bourré de cellules. L'aspect aréolaire, nettement dessiné à la périphérie, est à

(1) DOMINICI. Tumeur de l'ampoule de Vater. *Soc. anat.*, 1896, p. 708; Septicémie expérimentale à globules rouges nucléés. *Ibid.*, 1896, p. 714 et *Presse méd.*, 27 février 1897.

(2) TRAMBUSTI. *Ricerche citologica sul midollo delle ossa nella difterite*. Firenze, 1896.

peine marqué dans les parties centrales de la zone moyenne; les cellules ont tout envahi; elles forment une large nappe, dans laquelle on ne distingue qu'en certains points quelques aréoles, extrêmement petites, qui rappellent encore la disposition normale.

Le cinquième jour, la moelle est simplement constituée par des cellules entremêlées à des globules rouges et accumulées en grand nombre sur certains points. Le tissu est traversé par des fibrilles fortement épaissies et anastomosées de façon à former des logettes remplies de cellules: il n'y a plus trace de la disposition normale, plus d'aréoles pleines de graisse.

Au bout de quinze jours, on constate en quelque sorte la régression du processus: comme chez l'animal précédent, les fibrilles sont fortement épaissies; elles circonscrivent également des loges pleines de cellules; en quelques endroits, les éléments cellulaires sont disposés de telle façon qu'on aurait pu croire, au premier abord, qu'il s'agissait d'un acinus glandulaire. Mais ce qui

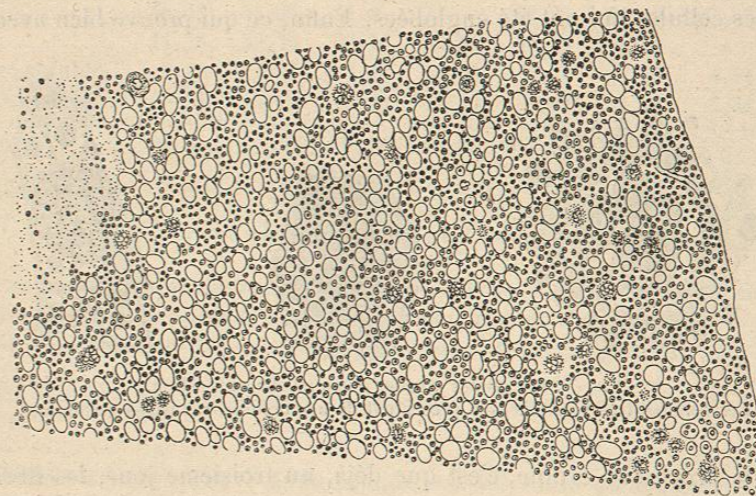


Fig. 73. — Moelle osseuse de lapin en réaction neutrophile.

Augmentation considérable du nombre des cellules. Diminution de volume des aréoles graisseuses.

différencie cette préparation de la précédente, c'est que la congestion n'existe plus, que les cellules sont moins nombreuses; sur plusieurs points, la disposition normale tend à reparaître: on trouve de nouveau des aréoles pleines de graisse, remarquables seulement par leurs petites dimensions.

Les éléments cellulaires de toutes les variétés sont augmentés de nombre. Mais ce sont surtout les myélocytes ou gros mononucléaires à granulations qui sont abondants. Outre ces cellules spéciales à la moelle des os, on constate que les formes intermédiaires entre celles-ci et les polynucléaires ont également proliféré. Cette augmentation ne porte pas sur toutes les variétés de myélocytes. Les cellules contenant des grains neutrophiles sont de beaucoup les plus nombreuses, ce qui répond à la leucocytose polynucléaire neutrophile que provoque l'infection staphylococcique. Cette abondance des éléments neutrophiles permet de différencier une moelle, qui a réagi sous l'influence de l'infection, d'une moelle de jeune animal. Dans cette dernière, ce sont les éosinophiles qui prédominent.

Mélangés aux autres variétés de cellules, on trouve encore des globules

rouges nucléés, qui sont augmentés de volume, et de nombreuses cellules géantes (fig. 75), dont plusieurs ont englobé des débris cellulaires.

En somme, tous les éléments cellulaires augmentent de nombre et de volume, ils sont en état de suractivité; ils finissent par constituer la totalité du tissu médullaire, et leur développement a pour conséquence nécessaire la disparition de la graisse. L'élément inerte, qui forme à l'état normal, ou plutôt à l'état de repos, la plus grande partie du tissu, cède la place aux éléments actifs. Mais, contrairement à ce qu'aurait pu faire supposer le développement si considérable des cellules, on ne trouve que fort peu de figures caryocinétiques.

La réaction médullaire est beaucoup plus rapide quand, par une inoculation intra-veineuse, on introduit le germe dans le sang. Dans ce cas, elle est déjà bien marquée au bout de vingt-quatre heures; le troisième jour, époque où l'animal va succomber, les cellules sont fort abondantes et se présentent sous les aspects que nous avons signalés plus haut. Les cellules géantes sont très nombreuses et très volumineuses: elles sont creusées de vacuoles renfermant les petites cellules qui ont été englobées. Enfin, ce qui prouve bien avec quelle



Fig. 74. — Cellules géantes d'une moelle en réaction. Ces cellules, très volumineuses, présentent de nombreuses inclusions cellulaires.

rapidité le processus évolue, c'est que déjà, au troisième jour, les fibrilles du tissu sont souvent épaissies.

Les modifications histologiques qui surviennent dans la moelle osseuse sous l'influence de l'infection s'accompagnent de modifications chimiques. La graisse se résorbe; tandis que l'eau, les albumines, les matières insolubles, augmentent de quantité. Il en résulte que le tissu perd les caractères qu'il avait acquis chez l'adulte et reprend la constitution qu'il possédait dans le jeune âge.

Il est évident que le changement est d'autant plus marqué que l'infection est plus profonde. Cependant une lésion locale, même circonscrite, provoque déjà un effet très notable. Chez un lapin pesant 2700 grammes, nous pratiquons une inoculation sous-cutanée de staphylocoque; quatre jours plus tard, l'animal, qui paraît en bonne santé, est sacrifié. On ne trouve à l'autopsie qu'un phlegmon circonscrit. Cependant la graisse, dont la quantité devrait dépasser 50 pour 100, est tombée à 27,55, tandis que l'eau est montée à 52,75. Injectons maintenant le microbe dans le péritoine; l'infection est beaucoup plus grave; l'animal succombe au troisième jour et l'autopsie révèle une vaste suppuration de la séreuse abdominale. Cette fois-ci on trouve 9,59 pour 100 de graisse, et 75 pour 100 d'eau. Les inoculations intra-veineuses, qu'elles provoquent une septicémie rapide ou lente, ont le même effet. Dans un cas, les animaux réino-

culés à plusieurs reprises avec des cultures peu virulentes succombèrent au onzième jour: il n'y avait plus que 4 pour 100 de graisse, trois fois moins que chez les lapereaux, douze fois moins que chez un lapin adulte du même poids.

Pour qu'on puisse se rendre compte de la nature et de l'intensité des modifications survenues dans la moelle, nous avons résumé dans un tableau les résultats que nous avons obtenus. Nous mettons en regard les analyses portant sur des animaux normaux d'âge différent: on jugera ainsi de l'étendue des réactions ostéo-médullaires.

	ANIMAUX NORMAUX				ANIMAUX INOCULÉS			
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Poids des animaux. . .	910-1010	1850	2293-2515	2880	2700	2550	2575	2150-2550
Analyse chimique.								
Eau. . . . .	75,59	51,69	51,9	54	52,75	74,98	87,97	77,9
Graisse. . . . .	11,26	52,75	50,76	50,85	27,55	9,59	»	4,01
Albumine soluble. . .	2,05	1,55	0,77	1,05	1,57	2,77	4,14	2,65
Matière insoluble. . .	8,51	5,25	2,76	5,77	5,99	4,16	7,86	10,19
Totaux. . . . .	97,21	89,20	86,19	89,65	87,84	91,50	»	94,75

Remarques :

Exp. III. — Analyses portant sur deux lapins très vieux, au laboratoire depuis près d'un an.

Exp. V. — Inoculation sous-cutanée. Phlegmon localisé. Animal tué le quatrième jour.

Exp. VI. — Inoculation intra-péritonéale. Péritonite. Mort au troisième jour.

Exp. VII. — Inoculation intra-veineuse. Septicémie. Mort au troisième jour (graisse non dosée).

Exp. VIII. — Inoculation intra-veineuse à plusieurs reprises. Septicémie. Mort au troisième jour.

Ces chiffres sont la preuve de la grande activité vitale qu'acquiert la moelle osseuse dans l'infection. Que voyons-nous en effet? L'albumine, la substance active et vivante, augmente dans des proportions considérables en même temps que l'eau destinée à la solubiliser et à favoriser son action. Par contre, la graisse, réserve alimentaire en même temps que tissu de remplissage, diminue et parfois disparaît presque; elle laisse la place aux substances vraiment actives et peut-être leur fournit les éléments nécessaires à leur rapide développement.

Si les cellules à grains neutrophiles, destinées à englober les germes, sont les éléments qui prédominent, les autres variétés sont également très abondantes; on trouve de nombreuses cellules géantes et, dans une moindre proportion, du moins par rapport à l'état normal, les normoblastes et toutes les cellules de la série hémoglobique.

Une question doit être posée: une autre variété de cellules peut-elle se multiplier d'une façon prédominante ou exclusive? En un mot existe-t-il des réactions neutrophiles, éosinophiles, normoblastiques?

On doit reconnaître tout d'abord qu'il n'y a jamais multiplication absolument exclusive d'une seule variété de cellules. Dans les cas que nous avons examinés, il y avait bien prédominance d'une variété d'éléments, mais toujours il y avait un certain degré de prolifération et d'irritation des autres espèces;