

c'est d'ailleurs ce que nous avons constaté dans la réaction neutrophile des suppurations et de certaines infections où, comme nous l'avons vu, il y a également multiplication des autres variétés de cellules.

On n'a jamais étudié directement la moelle osseuse dans les cas d'éosinophilie. Cependant, comme ces cellules naissent dans le tissu médullaire, tout porte à croire que l'augmentation des leucocytes éosinophiles dans le sang doit être liée à une multiplication des myélocytes éosinophiles dans la moelle osseuse.

Réaction normoblastique de la moelle des os. — Nous avons observé la réaction normoblastique de la moelle des os à la suite d'injections de sérum. Commençons par l'exemple le plus marquant de cette sorte de réaction, l'action du sérum antidiphthérique. Mais, pour saisir les modifications déterminées par l'antitoxine, il nous faut étudier successivement l'action de la toxine, de la toxine associée à l'antitoxine, de l'antitoxine seule. Dans les trois cas, la moelle osseuse réagit rapidement et énergiquement. C'est ce que démontrent nettement les analyses chimiques que nous croyons intéressant de reproduire.

	TOXINE DIPHTÉRIQUE					TOXINE ET SÉRUM		SÉRUM
	gr. 1980	gr. 2005	gr. 2050	gr. 1870	gr. 1925	gr. 2190	gr. 2050	gr. 1850
Poids des animaux.	1980	2005	2050	1870	1925	2190	2050	1850
Quantité injectée.	0 ^{cc} ,1	0 ^{cc} ,05	0 ^{cc} ,075	0 ^{cc} ,1	0 ^{cc} ,05	0,01 T + 1 s	0,01 T + 1 s	1 ^{cc}
Survie.	2 jours	2 jours	5 jours	5 jours	9 jours	5 jours	5 jours	4 jours
Analyse chimique.								
Eau.	70,42	82,24	69,8	72,37	86,87	65,2	65,96	86,14
Graisse.	15,17	2,91	15,55	9,78	0,77	22,27	22,15	2,69
Albumine.	2	3,46	4,4	3,75	4,01	1,79	1,9	»
Matières insolubles.	5,17	7,84	5,2	6	6,54	5,55	6,15	»
Total.	90,76	96,45	92,95	91,88	97,99	92,79	96,16	»

On pourrait donc croire, au premier abord, que la toxine et l'antitoxine suscitent des réactions semblables. Il n'en est rien, comme le démontre l'examen histologique.

Vingt-quatre heures après l'injection sous-cutanée de toxine diphtérique, les cellules de la moelle osseuse ont considérablement augmenté de nombre; les normoblastes sont très abondants, du moins au centre de la coupe; à la périphérie, ce sont les éléments de la série leucocytaire qui dominent, en même temps qu'il existe une congestion assez intense. Au bout de quarante-huit heures, la prolifération cellulaire est beaucoup plus marquée, mais le nombre des normoblastes a relativement peu augmenté; ce sont les myélocytes neutrophiles et les formes de transition qui sont les plus nombreuses. Le quatrième jour ces éléments prédominent de beaucoup; il y a de nombreuses cellules géantes présentant des inclusions cellulaires; la graisse a disparu. On trouve quelques normoblastes mélangés aux autres cellules.

Chez des animaux ayant reçu la toxine sous la peau d'un flanc et le sérum du côté opposé, la réaction semble déjà porter plus spécialement sur les globules rouges à noyau. Au bout de quarante-huit heures les myélocytes neutrophiles et les éléments de transition avec les polynucléaires sont abondants, les normoblastes sont cependant déjà plus nombreux que lorsqu'on injecte la toxine seule. Mais vers le quatrième jour les éléments à hémoglobine prennent le dessus; ils sont beaucoup plus nombreux que les autres cellules

et envahissent presque toute la coupe à laquelle ils donnent un aspect très spécial, même à un faible grossissement.

Si nous injectons à l'animal du sérum antidiphthérique, nous obtenons une réaction de la moelle osseuse bien autrement élective et spéciale. Avec un centimètre cube, on constate déjà au bout de vingt-quatre heures une prolifération très marquée de petits éléments ronds à noyau très foncé qui ne sont autres que les globules rouges nucléés; les autres variétés sont relativement peu abondantes; on trouve un grand nombre de cellules géantes. Au bout de deux et quatre jours les normoblastes sont si nombreux qu'ils semblent constituer à eux seuls toute la partie cellulaire de la moelle osseuse. Chez des animaux ayant reçu sous la peau 4 cc. de sérum antidiphthérique et sacrifiés au bout de huit jours, presque toute la coupe est occupée par des normoblastes; les aréoles graisseuses ont presque disparu; il y a des éléments à grains neutrophiles, de rares cellules éosinophiles. Les noyaux des normoblastes très foncés et réfringents, ronds, assez régulièrement disposés, donnent à la coupe un aspect granité particulier. Dans cette nappe de cellules uniformes on voit se détacher un certain nombre de cellules géantes. Les préparations par impression, obtenues avec de semblables moelles, montrent presque uniquement des globules rouges nucléés, de tous volumes, depuis les grosses cellules à noyau relativement pâle avec peu de protoplasma hémoglobifère, jusqu'au normoblaste à petit noyau coloré presque en noir par l'hématéine. Ces préparations permettent d'étudier facilement les différentes formes de globules rouges à noyaux et leur mode de formation. Par place on trouve également quelques grands globules nucléés présentant des noyaux en multiplication indirecte; on constate aussi quelques figures caryocinétiques dans de moyens normoblastes.

La réaction normoblastique de la moelle osseuse ne se produit pas au même degré quand on injecte du sérum de lapin normal sous la peau d'un autre lapin. Elle est moins vive et surtout infiniment moins élective qu'avec le sérum antidiphthérique. Le sérum de cheval amène une prolifération plus marquée des normoblastes que le sérum de lapin normal. Le sérum antitétanique a la même action que le sérum de cheval normal.

La moelle osseuse réagit donc sous l'influence des sérums, et elle réagit de façon spéciale. Il y a une action spécifique dans ce cas sur les éléments à hémoglobine. Cette action normoblastique, peu intense avec le sérum de lapin, plus marquée avec le sérum de cheval normal ou le sérum antitétanique, atteint son maximum d'intensité et d'élection quand on injecte du sérum antidiphthérique. Ces expériences démontrent nettement qu'il existe une réaction normoblastique spéciale du tissu médullaire.

Influence des diverses infections expérimentales sur la moelle osseuse. — Nous venons de fixer et de préciser les caractères des réactions de la moelle osseuse chez le lapin. Nous avons montré quelles sont les particularités anatomiques de ce tissu, indices de la part qu'il prend dans la défense de l'organisme. Cette réaction, comme nous l'avons vu, n'est pas un processus toujours identique à lui-même, mais présente souvent d'importantes variantes. Il nous faut maintenant passer en revue les différentes circonstances où on a déterminé cette réaction. Cependant, nous conformant au plan adopté, il est bien des cas où nous ne pourrions donner qu'une description incomplète dans ce chapitre, nous réservant de revenir plus loin sur les lésions observées. Celles-ci peuvent

en effet se surajouter aux phénomènes réactionnels de la moelle et leur imprimer des caractères spéciaux. Pour le moment, nous laisserons de côté tout ce qui a trait aux lésions dégénératives ou inflammatoires dont la moelle osseuse peut être le siège.

Parmi les infections aiguës, nous pouvons signaler l'infection streptococcique qui provoque des modifications semblables à celles de l'infection staphylococcique. Les résultats sont analogues dans le charbon : les myélocytes sont très nombreux; il y a beaucoup de globules rouges nucléés et des cellules géantes, mais en même temps les éléments subissent rapidement la dégénérescence et la nécrose. Il nous faut citer encore les infections coli-bacillaire et typhique qui déterminent chez le lapin l'apparition d'hématies nucléées dans le sang; ce phénomène semble indiquer, comme l'admet M. Dominici, une réaction de la moelle osseuse. MM. P. Haushalter et Spillmann⁽¹⁾ ont déterminé aussi des réactions médullaires dans des circonstances très variées. Leurs expériences ont porté sur plus de 50 jeunes animaux d'espèces différentes. Ils ont inoculé dans les veines et sous la peau des toxines de colibacille et de staphylocoque, injecté du staphylocoque dans la trachée, fait ingérer des cultures de colibacille délayées dans du lait; en même temps ils ont placé certains animaux dans des conditions hygiéniques défavorables. Dans tous les cas, les cellules médullaires ont proliféré à des degrés divers. Les mêmes auteurs ont constaté que l'infection de la mère peut produire des altérations de la moelle chez le petit, sans que d'ailleurs celui-ci présente le moindre trouble morbide.

Les modifications ne sont pas moins marquées dans les infections chroniques. La moelle réagit énergiquement dans la tuberculose; qu'on utilise la variété humaine ou la variété aviaire, le résultat est analogue. La prolifération porte surtout sur les myélocytes; les cellules géantes sont nombreuses et volumineuses et présentent de nombreuses figures d'inclusion cellulaire. On peut trouver également des lésions sur lesquelles nous reviendrons.

Mécanisme des réactions de la moelle osseuse. — On sait actuellement que les agents infectieux n'agissent que par les toxines auxquelles ils donnent naissance. Cette conclusion peut-elle s'appliquer au tissu médullaire? On est d'autant plus porté à l'admettre que de nombreuses expériences⁽²⁾ nous ont montré que les poisons les plus divers peuvent amener une prolifération des cellules médullaires : c'est ce que nous avons constaté avec le phosphore, le sublimé, l'arséniate de soude, l'oxyde de carbone. Mais ce qui est encore plus démonstratif, c'est que les produits microbiens agissent comme les agents figurés. C'est ainsi que les toxines staphylococciques et la tuberculine déterminent des modifications et des lésions analogues à celles qu'on observe sous l'influence du staphylocoque et du bacille de Koch.

Cette notion de l'action des microbes, par l'intermédiaire des toxines, ne nous semblant pas suffisamment précise, nous avons cherché s'il n'existe pas dans la toxine staphylococcique une substance plus particulièrement apte à amener la réaction de la moelle, une sorte de stimuline médullaire. Dans ce but nous avons inoculé à des animaux des cultures de staphylocoque stérilisées

⁽¹⁾ P. HAUSHALTER et L. SPILLMANN. Altérations de la moelle osseuse au cours des infections et des intoxications chez les jeunes animaux. *Soc. de biol.*, 22 juillet 1899, p. 698. — XIII^e Congrès de médecine, Sect. de path. générale, p. 215. Paris, 1900.

⁽²⁾ ROGER et JOSUÉ. Étude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée. *Soc. de biol.*, 27 mai 1899, p. 456.

par la chaleur ou par les antiseptiques; à d'autres lapins nous avons injecté des extraits de ces cultures, c'est-à-dire les matières que l'alcool précipite ou celles qu'il dissout. Chez tous, nous avons trouvé, dans la moelle, des modifications analogues à celles qu'on observe avec le microbe vivant; il y avait quelques différences suivant les quantités introduites ou le liquide employé : l'extrait alcoolique, par exemple, s'est montré peu actif. Il est donc légitime de conclure que tous les produits staphylococciques ont le pouvoir de mettre en jeu l'activité de la moelle osseuse; ainsi s'explique le retentissement si curieux que provoque dans le tissu médullaire une suppuration, même circonscrite.

L'explication n'est pas encore complète. On peut se demander comment ces produits toxiques agissent sur le tissu médullaire; vont-ils directement impressionner la moelle osseuse, ou bien déterminent-ils la réaction par l'intermédiaire du système nerveux? Pour résoudre cette question, nous avons sectionné le sciatique ou pratiqué des hémisections de la moelle chez des animaux dont les uns ont été gardés comme témoins, dont les autres ont été inoculés avec du staphylocoque. Dans aucun cas nous n'avons trouvé de différence à l'examen histologique entre le côté énervé ou hémisectionné et le côté opposé. Ces constatations négatives semblent démontrer que ce n'est pas le système nerveux qui détermine la réaction de la moelle osseuse; elles donnent un puissant appui à l'opinion d'Ehrlich qui admet que, dans la leucocytose polynucléaire neutrophile, les bactéries sécrètent des substances ayant une action chimiotactique positive pour les neutrophiles et négative pour les éosinophiles. L'éosinophilie serait due à l'action des tissus nécrosés et de leurs produits⁽¹⁾. Ces substances charriées par le sang iraient actionner directement la moelle osseuse.

Tels sont les phénomènes réactionnels que l'expérimentation a pu déterminer dans le tissu médullaire à l'aide des infections et des intoxications. Nous possédons actuellement des notions exactes sur le déterminisme de ces réactions défensives. Mais il ne s'agit pas d'un processus purement expérimental, ne se produisant que chez les animaux de laboratoire. Des phénomènes de même ordre s'observent chez l'homme. C'est cette partie de la question que nous allons aborder.

RÉACTIONS DE LA MOELLE OSSEUSE CHEZ L'HOMME

La moelle osseuse de l'homme réagit également dans l'infection et l'intoxication; mais il existe quelques différences entre cette réaction et celle que l'on détermine chez le lapin. Ces différences portent surtout sur l'intensité de la réaction et la facilité avec laquelle elle se produit. En effet la moelle osseuse diaphysaire n'est presque plus représentée chez l'homme adulte que par du tissu cellulo-graisseux; elle semble avoir perdu la plus grande partie de son activité dès le jeune âge. Mais, survienne une infection ou une intoxication, elle redevient ce qu'elle était dans l'enfance; elle reprend ses fonctions pour protéger l'organisme. Ses éléments cellulaires, qui étaient d'une extrême rareté alors que les organes n'avaient pas à lutter, deviennent très nombreux; ils

⁽¹⁾ EHRLICH und LAZARUS. Die Anämie, *Nothnagel's sp. Path. u. Therapie*, t. VIII, p. 107 et 114.